
REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

VOL. XXII • 1972 • JANEIRO-MARÇO • N.º 1



SUMÁRIO

EDITORIAIS..... 1/2

TRABALHOS ORIGINAIS

- ✦ *Estudos sobre fluorescência*, por Dâmaso José da Silva Gomes 3/29
- ✦ *Determinação do colesterol em análises clínicas*, por C. Palla Garcia 30/59

REVISÕES DE CONJUNTO

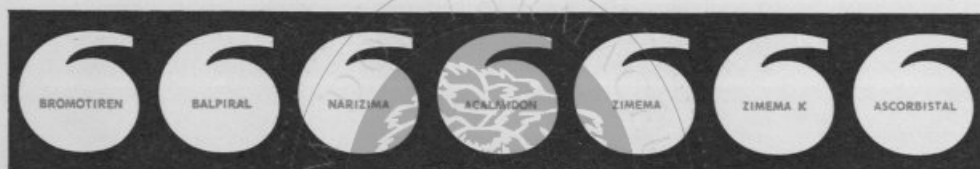
- ✦ *Enzimas e acção enzimática*, por José Gabriel R. da Silva Gomes 60/84
- ✦ *Ácidos carboxilílicos e os seus ésteres*, por Hígualdo José Chaves das Neves 85/105

ECOS E FACTOS

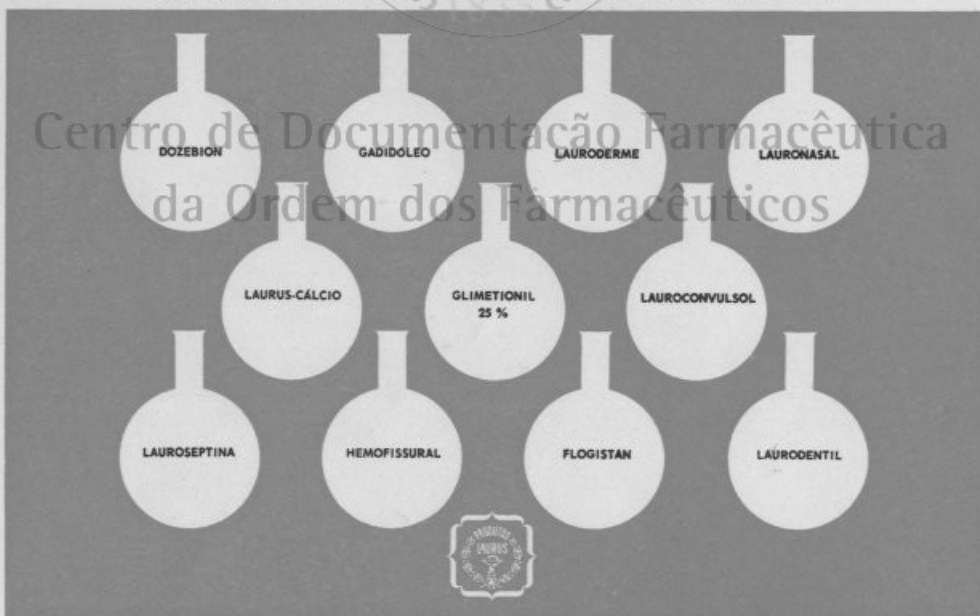
- ✦ *Divulgando* 106/109
- ✦ *Noticiando* 104

BIBLIOGRAFIA 111/114

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



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



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

activarol

AMPOLAS BEBÍVEIS

TÓNICO BIOLÓGICO ISENTO
DE EXCITANTES ARTIFICIAIS

COMBATE A FADIGA E A ASTENIA
DEPOIS DAS DOENÇAS
INFECCIOSAS



COMPOSIÇÃO

Hematoporfirina	0,006 g	Glicerina	1 g
Glycocola	0,500 g	Açúcar	1 g
Extracto concentrado de Fígado.	0,020 g	Álcool a 95°	0,900 g
Extracto aminado de leveduras	0,100 g	Tintura de essência de laranja	0,100 g
Citrato de sódio.	0,300 g	Água destilada Q. S. para um tubo fechado de 10 ml	

Centro de Documentação Farmacêutica

INDICAÇÕES

ASTENIA — ANOREXIA — EMAGRECIMENTO
ESFORÇOS E EXCESSOS DE TRABALHO (físico e intelectual)
ESTADOS INFECCIOSOS — CONVALESCENÇAS
ESTADOS DE DEPRESSÃO (física ou psíquica)
ANEMIA CARENCIAL

APRESENTAÇÃO:

Caixa de 24 ampolas bebíveis de 10 ml

POSOLOGIA

Adultos: 2 a 3 ampolas por dia
Crianças de mais de 6 anos: 1 a 2 ampolas por dia



LABORATÓRIOS AZEVEDOS

MEDICAMENTOS DESDE 1775

produto original LAB. A. ROLLAND



Paris — França



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

Catapresan

Hipotensor de regulação central

Cholipin

Colepoiético e espasmolítico

Cohortan

Dermotópico polivalente

Dulcolax

Laxante por contacto

Effortil

Analéptico cardiovascular de acção
intensa

Finalgon

Hiperemiante percutâneo

Persantin

Persantin 75

Metabolizante do miocárdio,
Activador da rede colateral coronária e
Antiagregante plaquetar

Preludin

Moderador do apetite

Rhinospray

Descongestionante nasal

Silomat

Antitússico específico

Sympatol

Analéptico periférico normotensor

Vascularit-Dépôt

Angioactivador cerebral e periférico geral
de acção depósito

Vasculat

Angioactivador cerebral e periférico geral

Vilescon

Ergotónico

Visadron

Colírio descongestionante

Representantes em Portugal:

Unilfarma

União Internacional de
Laboratórios Farmacêuticos, Lda.

Departamento fabril:
Zona Industrial dos Olivais — Lisboa 6

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

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 Farmacêutica Lusitana

(Membro efectivo da «Fédération Internationale Pharmaceutique»)

Redacção e Administração: Rua Sociedade Farmacêutica, 18 - Tel. 4 14 33 - Lisboa, 1

Composto e impresso nos Serviços Gráficos da LIGA DOS COMBATENTES — Lisboa

Corpo Redactorial

J. Almeida Baltazar; A. Correia Ralha; M. H. Dias Agudo; M. M. Ferreira Braga; M. A. Figueiredo; A. Marques Leal; A. Moz Teixeira; L. Nogueira Prista; A. Pereira; A. Perquilhas Teixeira; O. Pinto; M. B. Ramos Lopes; H. Santos Silva; L. Silva Carvalho; Dâmaso Gomes; A. Silva Santos; C. Silveira; L. Sousa Dias; J. F. Vale Serrano; Roque da Silva; Proença da Cunha; L. Silveira Godinho; M. Vieira da Silva; L. Matias Torres; J. António Polónia; E. Simões Lopes; Dinis Rosa; Lobato da Fonseca

VOL. XXII • 1972

JANEIRO - MARÇO • N.º 1

EDITORIAIS

1.º PROGRAMA DE CONTROLO DE QUALIDADE EM QUÍMICA CLÍNICA

O aumento cada vez maior do número de análises solicitadas aos laboratórios de análises clínicas exige maior responsabilidade aos seus técnicos.

O controlo de qualidade inter-laboratórios e intra-laboratórios é uma necessidade da hora presente. Controlo de reagentes, controlo de métodos, controlo de aparelhos, etc., tem como finalidade única a precisão dos resultados.

Todos os países da Europa já realizaram programas de controlo de qualidade à excepção de Portugal. O Grupo de Trabalho dos químico-farmacêuticos e especialistas em análises químico biológicas (análises clínicas) do distrito de Santarém, que há muitos anos tem organizado programas de índole diversa relacionados com as análises clínicas, o penúltimo dos quais a nível nacional em Tomar, vai promover este ano o 1.º Programa de Controlo de Qualidade em Química Clínica no nosso País.

Esse programa tem a colaboração dos laboratórios DADE ⁽¹⁾ que porá à disposição soros liofilizados com valores normais e anormais de modo que o controlo de qualidade seja uma realidade entre nós.

⁽¹⁾ A firma LISFARMA (Secção Sangue e Análises) Rua Pedro Nunes, 45-1.º em Lisboa-1, como representante dos Laboratórios DADE, recebe as inscrições para este programa.

Colegas de outros países estão interessados no nosso programa tendo já sido solicitado ao seu promotor um relatório das conclusões.

Uma vez efectuadas as análises cujos doseamentos incidem sobre glicose, ureia, colesterol, proteínas totais, transaminases e fostatase alcalina, os resultados (confidenciais) são depois apreciados em termos estatísticos, pelo que se promoverá uma reunião nacional. Aproveitar-se-á esta reunião para debater temas relacionados com controlo de qualidade tais como reconstituição e preparação de soros liofilizados para controlo, semi-automatização em análises clínicas, estatística, etc.

A participação de cada um é um problema de consciência, desejamos somente contribuir para que os resultados analíticos nos laboratórios de análises clínicas sejam rigorosos.

Deste modo é inútil salientar o valor da participação de todos os colegas analistas no nosso programa.

A F. I. P. PRECISA DE VÓS

A colaboração entre países, quer se considerem os aspectos políticos, económicos, religiosos ou farmacêuticos, realiza-se cada vez mais sob os auspícios de organizações internacionais. Algumas dessas associações são de carácter não governamental tal como sucede com a FIP que, nascida em 1912 com 213 membros possui actualmente cerca de 3300.

As organizações internacionais de nível não estatal, são hoje chamadas a desempenhar um papel importante na mundialização dos interesses humanos. A Federação Internacional Farmacêutica ocupa na constelação dos organismos internacionais uma posição privilegiada que se fundamenta numa experiência de 60 anos e no esforço de 50 sociedades nacionais, entre as quais se encontra o nosso Organismo Sindical.

A FIP está estruturada para defender os interesses dos farmacêuticos à escala mundial não admirando, portanto, o aumento individual dos seus filiados e daqueles que participam nas suas manifestações, nomeadamente no que diz respeito aos Congressos Internacionais que reúnem anualmente, durante uma semana, cerca de 2000 colegas oriundos de mais de meia centena de distintos países.

Verificada a amplitude da organização é de esperar que os farmacêuticos espalhados pelo globo, nomeadamente os do Império Português não fiquem indiferentes ao apelo de uma adesão maciça tendente a atingir os 10 000 membros o que daria à FIP ⁽¹⁾ uma força difícil de prever.

⁽¹⁾ Para quaisquer informações dirija-se ao Secretariado da F. I. P. — Alexanderstraat 11, Haia — Holanda.

TRABALHOS ORIGINAIS

ESTUDOS SOBRE FLUORESCÊNCIA

VI. VARIAÇÃO DA INTENSIDADE DE FLUORESCÊNCIA DAS SOLUÇÕES DE **CROMOTROPATO DISSÓDICO** COM A CONCENTRAÇÃO E O pH DO MEIO

DAMASO JOSÉ DA SILVA GOMES (*)

*Licenciado em Ciências Físico-Químicas e Doutor em Farmácia
Prof. do 3.º Grupo de Cadeiras da Escola Naval
Equiparado a Investigador do INII*

1. A utilização dos indicadores corados convencionais na titulimetria ácido-base, deixa de ser possível, ou torna-se difícil e pouco precisa, quando a substância a dosear se encontra num meio turvo, opaco ou corado, como sucede especificamente no caso do leite, dos sumos e concentrados de frutas, ou das tintas industriais.

A resolução da dificuldade tem sido encarada pelo uso de métodos variados, e diversos investigadores, como VOLMAR y CLAVERA [1], VOLMAR et WIDDER [2], ERDEY e colaboradores [3, 4, 5, 6], entre outros [7, 8, 9], ensaiaram, para este fim, o uso das técnicas correntes em análise volumétrica, mas utilizando indicadores fluorescentes [10] em vez dos indicadores corados, para determinar o ponto de equivalência no decurso da titulimetria.

Referências ao uso de fluorígenos, isto é, de substâncias capazes de devolver na obscuridade, sob a forma de radiações visíveis, a energia de excitação previamente recebida de uma fonte de radiações, geralmente do ultra-violeta próximo — como é o caso da Luz de Wood, cujo comprimento de onda é de 365 nm — encontram-se em vários autores, como sejam KOLTHOFF [11, 12], CHARLOT [13], TOMICEK [14], RADLEY and GRANT [15], KONSTANTINOVA-SHLEZINGER [16], PRINGSHEIM [17] e outros [18, 19, 20].

Nem todos os fluorígenos são susceptíveis de serem usados como indicadores fluorescentes, cabendo esta qualidade àqueles que, dentro

(*) *Endereço actual:* Instituto Nacional de Investigação Industrial, Rua Garcia de Orta, 68-1.º, LISBOA-2, PORTUGAL.

de um intervalo da ordem de 2 unidades de pH, ou menos, sofram mudança brusca da sua intensidade de fluorescência, ou apresentem mudança nítida da cor das radiações de fluorescência.

O uso dos indicadores fluorescentes, carece, desta forma, de um estudo prévio, relativo a cada fluorigénio, destinado a avaliar do modo como as suas soluções se comportam quando varia o pH do meio onde se encontra [21].

Tal como sucede para os indicadores corados convencionais, também os manuais de Análise Química, e muito especialmente os que se dedicam à Análise Fluorimétrica, referem os limites de pH dentro dos quais se processam as variações de fluorescência que estão na origem da sua utilização como indicadores na titulimetria ácido-base.

Tabelas dessa natureza podem ser consultadas em LANGE [22], TOMICEK [23], RADLEY and GRANT [24] e outros [25, 26, 27, 28, 29], mas não encontramos, em nenhum dos autores, referência concreta e pormenorizada ao modo como foram obtidos os valores apresentados, e parece mesmo que seja de pôr uma certa desconfiança no rigor desses valores, porquanto KONSTANTINOVA-SHLEZINGER [30], que também apresenta uma dessas tabelas, nos diz: *The information in the table should be regarded as approximate; it summarizes the observations made by different workers who used them for certain practical purposes and cannot pretend to accuracy, as will be clear from the discussion which follows. This explains the wide color change intervals given for some of the indicators.*

Em RADLEY and GRANT [31] parece-nos ver aflorar a mesma dúvida, embora de modo menos categórico, e o confronto das respectivas opiniões, fez-nos pensar que seria de interesse empreender uma investigação sistemática com o fim de obter dados, tão precisos quanto possível, sobre o comportamento de diversos fluorigénios quando varia o pH do meio em que se encontram.

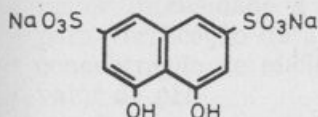
O presente trabalho insere-se numa série de investigações que levámos a cabo com essa finalidade, e, das consultas bibliográficas a que procedemos, foi-nos grato verificar que nos não encontramos isolados neste campo, facto que de resto ressalta claramente da consulta aos livros de PASSWATER [32, 33].

A nossa investigação foi conduzida no sentido de, para cada fluorigénio, considerado como possível indicador fluorescente, conhecer:

- a) o comportamento do poder fluorescente das suas soluções em relação às prescrições da Lei de Perrin [34, 35, 36];
- b) a concentração do fluorigénio para a qual a intensidade da fluorescência emitida é máxima;
- c) a estabilidade das soluções do fluorigénio, de uso suposto possível como indicador, ao longo do tempo;
- d) o modo como varia a intensidade das radiações de fluorescência emitidas, quando varia o pH do meio.

Em trabalhos anteriores [37, 38, 39, 40, 41, 42] descrevemos com pormenor o protocolo elaborado para a sequência das investigações a que procedemos, pelo que nos não iremos repetir, remetendo o leitor porventura interessado à consulta das publicações referidas.

2. Os ensaios realizados incidiram desta vez sobre o sal dissódico do ácido cromotrópico; 4,5-dihidroxi-2,7-naftalenodisulfonato de sódio, ou cromotropato dissódico, que cristaliza com duas moléculas de água sob a forma de agulhas brancas, ou de escamas, com a fórmula $C_{10}H_6Na_2O_8S_2 \cdot 2H_2O$ [43, 44].



Utilizámos nas experiências o *cromotropato dissódico* Merck, referência de catálogo 2498, e identificamos o

produto usado, em virtude de ter chegado ao nosso conhecimento, por comunicação oral, que investigações sobre fluorescência conduzidas noutros domínios, levaram a resultados que variavam com a origem do produto, ou com o lote de fabrico.

As experiências foram conduzidas, de acordo com uma sugestão de RADLEY and GRANT [45], utilizando meios tamponados de pH conhecido, os quais foram obtidos, para valores inteiros de pH, por diluição com água destilada recentemente fervida de ampolas do tipo das do *titrisol* (Merk) ou *normex* (Carlo Erba), e para valores intermediários com produtos químicos *p.anal.* ou equivalentes, e água destilada recentemente fervida, de acordo com as formulações adequadas que se encontram na literatura [46, 47, 48, 49].

Para o estudo da estabilidade das soluções, utilizámos como padrão uma solução de sulfato de quinino [50, 51, 52, 53, 54] em ácido sulfúrico decinormal, de concentração que produzisse uma intensidade de fluorescência da ordem de grandeza da da solução do fluorigénio em ensaio.

Conquanto vissemos referido na literatura que as soluções de sulfato de quinino em ácido sulfúrico são estáveis, preparámos, ao longo do tempo que duraram os ensaios, soluções frescas cuja intensidade de fluorescência confrontámos com a da solução de reserva.

Os resultados obtidos mostraram que a intensidade de fluorescência da solução de reserva não sofreu declínio durante o tempo dos ensaios, apresentando estabilidade que podemos qualificar de perfeita.

Utilizámos nas experiências, como habitualmente o temos feito, um fotofluorímetro *Coleman* de filtros [55] equipado com o filtro primário 12-225 (B-1-S) de vidro Corning n.º 5874, permeável para comprimentos de onda de 365 nm, e com o filtro secundário 14-218 (PC-8) de vidro Corning n.º 3060, permeável para comprimentos de onda compreendidos entre 405 e 750 nm, segundo as indicações do fabricante [56].

CROMOTROPATO DISSÓDICO

Solvente: água destilada Concentração: 5 % p/v
 Número de gotas da solução por mililitro: 21
 Meio tamponado de pH=9,0
 Volume de tampão de cada tubo de fotofluorímetro: 8 ml
 Número de gotas na concentração de eficiência máxima: 3,5
 Concentração do fluorigénio no tampão:

- a) — em gramas por litro: 1,041 g.l⁻¹
 b) — em moles por litro: 2,6 × 10⁻³ M.l⁻¹

Gotas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1ª série	20,0	28,8	29,9	29,8	28,8	26,2	23,9	21,3	20,0	18,4	18,0	17,5
2ª série	20,0	28,7	29,8	29,9	28,6	26,1	23,6	21,6	19,6	18,7	17,8	17,5
3ª série	20,0	28,5	29,9	30,2	28,7	26,0	23,1	21,9	20,0	18,6	18,0	17,6
4ª série	20,0	28,7	29,9	30,2	28,5	26,1	23,6	21,5	19,9	18,6	18,1	17,4
5ª série	20,0	28,8	30,0	30,0	28,3	26,3	23,5	21,0	19,5	18,5	18,2	17,3
médias	20,0	28,7	29,9	30,0	28,4	26,1	23,5	21,4	19,8	18,5	18,0	17,4

Quadro 1

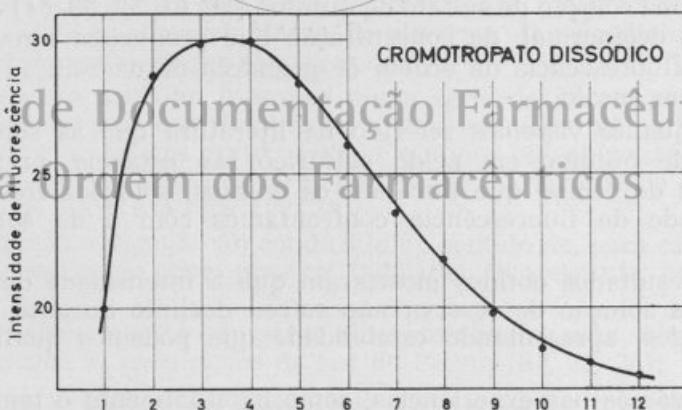


Fig. 1

Variação da intensidade de fluorescência das soluções de cromotropato dissódico com a concentração

3. Preparámos uma solução de *cromotropato dissódico* em água destilada, e juntámos um mesmo volume da solução a 8 ml de soluções tampão, contidas em tudos de fotofluorímetro, escalonadas por valores de uma unidade de pH desde pH=2,0 até pH=13,0, e iluminámos o conjunto com uma lanterna portátil de Luz de Wood, a fim de detectar o pH do meio em que se verificava maior intensidade de fluorescência.

A observação do conjunto mostrou que as soluções de *cromotropato dissódico* apresentam fluorescência *anil-violeta forte* com a sua maior intensidade a pH=9,0, pelo que realizámos as experiências para verificação do acordo com a Lei de Perrin, e determinação da concentração de eficiência máxima, em meios tamponados com este valor de pH.

Dispusemos num suporte 12 tubos de fotofluorímetro contendo cada um 8 ml de tampão de pH=9,0, adicionámos-lhe por ordem I a XII gotas de uma solução aquosa de *cromotropato dissódico* de concentração conhecida, e determinámos as intensidades relativas de fluorescência nos diferentes tubos.

Repetimos as experiências com concentrações diferentes, procurando obter uma solução para a qual a intensidade de fluorescência máxima fosse obtida pela adição de, entre II e V gotas dessa solução.

O resultado pretendido ocorreu com a solução de *cromotropato dissódico* em água a 5% p/v.

Tomámos então para referência a fluorescência do tubo a que havíamos adicionado I gota, e fizemos corresponder-lhe arbitrariamente a ponto 20,0 da escala do fotofluorímetro, determinando as intensidades de fluorescência relativas nos diferentes tubos.

Repetimos por 5 vezes as leituras, calculámos as médias dos valores obtidos, e representámos graficamente os resultados.

Os valores lidos, as respectivas médias, e a representação gráfica da intensidade de fluorescência com a concentração, constituem o Quadro I e a Fig. 1 incluídos no texto, e o seu exame, mostra que as soluções de *cromotropato dissódico* se comportam de acordo com as cominações da Lei de Perrin, e que, em meio tamponado de pH=9,0 se obtém a intensidade máxima de fluorescência, quando a 8 ml de tampão se adicionam 3,5 gotas (resultado obtido por extrapolação gráfica) de uma solução aquosa de *cromotropato dissódico* a 5% p/v.

Desprezando o volume das gotas da solução de *cromotropato dissódico* adicionais ao tampão, verifica-se que a fluorescência máxima se obtém para a concentração aproximada de 1,041 gramas por litro, o que, considerando que a substância usada foi o sal dihidratado de peso molecular 400,30, corresponde a $2,6 \times 10^{-3}$ moles por litro.

Um exame do gráfico parece permitir afirmar que, a ser viável o emprego do *cromotropato dissódico* como indicador fluorescente, deverão ser utilizadas II a V gotas da sua solução aquosa a 5% p/v, para uma tomada de ensaio de 8 a 10 ml.

CROMOTROPATO DISSÓDICO

Solvente: água destilada

Concentração: 5 % p/v

Meio tamponado de pH=9,0

Volume de tampão em cada tubo de fotofluorímetro: 8 ml

Gotas de solução adicionadas a cada tubo: III

Padrão: Solução de sulfato de quinino a 10 mg por litro em H₂SO₄ N/10

Determinações realizadas semanalmente durante 12 semanas

semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1ª série	79,5	47,3	27,8	17,0	7,1	4,5	2,5	1,6	0,8	0,0	0,0	0,0
2ª série	78,8	47,1	27,6	17,0	7,2	4,3	2,6	1,6	0,8	0,0	0,0	0,0
3ª série	79,2	46,9	27,0	16,9	7,2	4,2	2,5	1,5	0,8	0,0	0,0	0,0
4ª série	79,6	46,8	27,2	17,0	7,0	4,2	2,7	1,3	0,8	0,0	0,0	0,0
5ª série	79,5	47,0	27,4	17,1	7,0	4,3	2,8	1,5	0,8	0,0	0,0	0,0
médias	79,3	47,2	27,4	17,0	7,1	4,3	2,6	1,5	0,8	0,0	0,0	0,0

Quadro 2

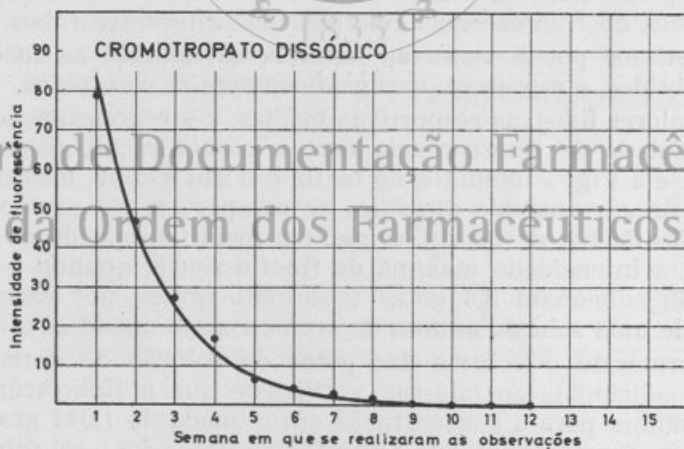


Fig. 2

Estabilidade das soluções de *cromotropato dissódico* com o tempo

4. Para determinar a estabilidade das soluções de *cromotropato dissódico* preparámos uma solução aquosa a 5 % p/v, e guardámo-la num frasco de vidro âmbar com rolha esmerilhada, durante o tempo que demoraram os ensaios.

Semanalmente e a intervalos regulares, comparámos a intensidade de fluorescência da solução que se obtém adicionando III gotas da solução de reserva de *cromotropato dissódico* a 8 ml de tampão de pH = 9,0, com o de uma solução de sulfato de quinino a 10 miligramas por litro em ácido sulfúrico decinormal, que, em ensaios prévios, mostrou ser de concentração conveniente.

Fizemos, de modo arbitrário, corresponder o ponto 90,0 da escala do fotofluorímetro à fluorescência da solução de sulfato de quinino e determinámos em relação a esse valor a intensidade de fluorescência das soluções em estudo.

Fizemos as determinações durante 12 semanas consecutivas, e interrompemo-las a partir de então, porquanto, a partir da 7.^a semana a fluorescência manifestada passou a não ser de considerar, ou mesmo a ser inexistente.

Fizemos de cada vez 5 determinações, calculámos as médias dos valores obtidos, e representámos graficamente os resultados, que constituem, uns e outro, o Quadro 2 e a Figura 2.

O exame do gráfico mostra que as soluções aquosas de *cromotropato dissódico* a 5 % p/v não são estáveis, reduzindo-se a sua intensidade de fluorescência a cerca de metade do fim de 1 semana, o que permite afirmar que, a ser de considerar o seu uso como indicador fluorescente, se devem empregar sempre soluções acabadas de preparar.

5. Para estudar a variação da intensidade de fluorescência das soluções de *cromotropato dissódico* em função do pH do meio, preparámos, de acordo com o protocolo estabelecido, soluções tampão correspondentes a unidades inteiras de pH, por diluição com água destilada recentemente fervida de ampolas do tipo das de *titrisol* (Merck), e preparámos soluções tampão correspondentes aos valores intermédios com produtos químicos puros (*p. anal.* ou *A. R.*) e água destilada recentemente fervida, de modo a cobrir o intervalo compreendido entre pH = 2,0 e pH = 13,0.

Tomámos 8 ml de cada tampão para cada um de 23 tubos de fotofluorímetro que dispusemos por ordem num suporte, e juntámos a cada tubo III gotas de uma solução aquosa de *cromotropato dissódico* a 5 % p/v.

Num exame prévio observámos que a intensidade máxima de fluorescência se verificava para valores de pH superiores a 8,0 e inferiores a 10,0, com valores sensivelmente iguais no intervalo, pelo que tomámos para ponto de referência a fluorescência em tampão de pH = 9,0, a que fizemos corresponder arbitrariamente o ponto 90,0 da escala do fotofluorímetro.

CROMOTROPATO DISSÓDICO

Sinopse dos resultados apresentados em Apêndice

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0
1º determ.	10,9	15,9	24,3	39,2	37,5	16,0	7,2	4,9	4,9	5,0	5,0
2º determ.	11,6	15,1	25,7	41,8	36,4	12,4	7,0	6,0	5,9	5,8	5,2
3º determ.	9,5	12,6	20,6	35,7	33,6	13,8	7,2	5,6	5,5	5,1	6,0
4º determ.	12,3	17,7	28,0	41,5	36,1	15,3	8,6	6,3	6,3	6,0	6,0
5º determ.	9,8	13,9	22,6	38,1	37,5	16,6	7,2	5,6	5,3	5,2	5,4
6º determ.	10,7	15,4	25,9	39,5	37,7	16,0	7,5	6,0	5,6	5,0	5,2
7º determ.	11,0	15,5	24,9	38,8	36,0	18,9	8,2	6,0	5,6	5,6	5,5
8º determ.	10,2	14,1	23,2	37,7	35,3	18,2	7,4	5,3	5,1	5,0	5,0
médias	10,7	15,0	24,8	39,0	36,2	15,9	7,5	5,7	5,5	5,3	5,4

pH	7,5	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1º	5,0	70,2	90,0	90,0	90,0	75,0	74,9	4,4	4,8	5,1	6,0	4,6
2º	5,7	73,6	90,0	91,1	88,7	68,4	59,4	7,4	7,4	8,3	6,1	4,9
3º	7,6	63,8	90,0	88,5	85,1	63,4	57,4	7,4	7,3	7,8	6,4	5,3
4º	6,0	70,2	90,0	89,6	87,8	68,9	69,7	7,5	8,7	8,6	8,0	6,0
5º	5,5	68,2	90,0	89,8	87,5	73,9	65,1	7,0	6,9	6,7	5,2	4,9
6º	5,2	69,7	90,0	90,2	91,5	75,8	74,0	5,4	6,9	7,0	6,4	4,9
7º	6,0	68,6	90,0	92,7	91,0	71,1	64,6	6,1	6,7	6,8	6,5	5,1
8º	6,1	67,9	90,0	92,8	88,7	69,7	66,1	5,5	5,9	6,1	5,8	4,5
m.	5,9	69,0	90,0	90,6	88,8	70,8	66,4	6,3	6,8	7,0	6,3	5,0

Quadro 3

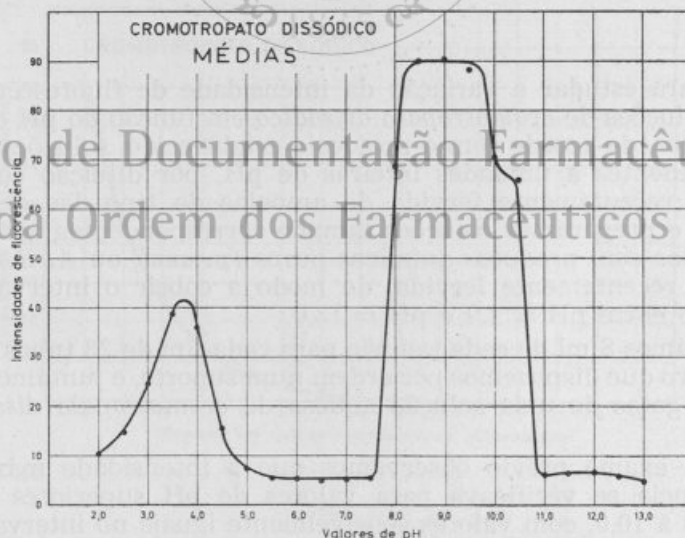


Fig. 3

Variação do poder fluorescente das soluções de *cromotropato dissódico* com o pH do meio

Realizámos 5 séries de leituras, calculámos as respectivas médias, e representámos grãficamente os resultados, repetindo todas as operações com novos tampões e novas soluções do fluorigénio até prefazer um total de 8 determinações.

Os resultados obtidos encontram-se em Apêndice, assim como as respectivas representações gráficas, constituindo os Quadros e Figuras 5 a 12.

Calculámos as médias dos resultados finais das 8 determinações e representámos grãficamente os valores obtidos, que acompanham o texto constituindo o Quadro 4 e a Figura 4.

O exame dos resultados, aliado à observação directa, mostra que as soluções de *cromotropato dissódico* apresentam um comportamento bastante insólito, quando varia o pH do meio.

Na realidade, até $pH = 2,5$ a fluorescência emitida é muito fraca e de cor azul pálido; de $pH = 2,5$ até $pH = 4,0$ a fluorescência aumenta e adquire uma tonalidade anilada que decai a valores muito fracos entre $pH = 5,0$ e $pH = 7,5$; entre $pH = 7,5$ e $pH = 8,5$ manifesta-se um aumento brusco da intensidade de fluorescência, que adquire tonalidade anil-violeta forte, mantendo-se a nível constante até $pH = 9,5$, para decair rapidamente entre este valor e $pH = 11,0$ e se manter a um nível de intensidade muito baixo, com leve coloração anil-violeta, até $pH = 13,0$.

As soluções de *cromotropato dissódico* apresentam, como se vê, um comportamento bastante complexo, pelo que a sua utilização como indicador fluorescente nos não parece de aconselhar.

O aproveitamento do salto de fluorescência que se observa entre $pH = 7,5$ e $pH = 8,5$ vem prejudicado, para efeitos da sua apreciação, pela existência do máximo de fluorescência que aparece nas vizinhanças de $pH = 3,7$; o outro salto de fluorescência, que se processa entre $pH = 9,5$ e $pH = 11,0$, perfeitamente nítido, será mais fácil de detectar quando o pH do meio diminui.

Como se torna necessário que a viragem do indicador se situe entre $pH = 11,0$ e $pH = 9,5$, a aplicação parece-nos ficar muito reduzida, pelo que, no nosso entender, o seu uso não traz quaisquer vantagens.

da Ordem dos Farmacêuticos

6. Nenhum dos autores habitualmente consultados faz menção do *cromotropato dissódico* como indicador fluorescente, encontrando-se referida, não obstante, a utilização do ácido cromotrópico, pelo menos em RADLEY and GRANT [57], TOMICEK [58], DE MENT [59], KONSTANTINOVA-SHLEZINGER [60] e DÉRI-BÉRÉ [61].

As informações dos 3 primeiros autores são idênticas, abonando-se os dois primeiros na mesma fonte (*passa de não fluorescente a azul entre $pH = 3,5$ e $pH = 4,5$*); as dos dois últimos são diferentes destas e iguais entre si (*passa de não fluorescente a azul entre $pH = 6,0$ e $pH = 7,0$*), mas nenhum abona a sua afirmação.

Consultámos os catálogos de produtos químicos de 14 dos mais importantes fabricantes de produtos químicos para laboratório, fize-

mos consultas, e não conseguimos obter *ácido cromotrópico*, o que nos levou a ensaiar a aptidão do *cromotropato dissódico*, referido em geral nos catálogos como «ácido cromotrópico, sal de sódio».

Pensámos que o produto a que se referem os autores citados, pudesse ser o que encontrámos referido nos catálogos, e único que conseguimos obter.

O confronto entre os resultados a que chegámos e os que vimos referidos na literatura, não aparenta semelhança, se exceptuarmos a da cor das radiações de fluorescência, sempre difícil de apreciar à vista; deste facto encontramos leve consolo, ao verificar que os autores que se referem ao comportamento das soluções de *ácido cromotrópico* não apresentam unanimidade de opinião.

De qualquer forma, presumimos que a substância utilizada não tenha sido a mesma nos diferentes casos, e pensamos que haveria interesse em ensaiar o *ácido cromotrópico*, para se poder confrontar o comportamento das suas soluções, com o das soluções do seu sal dissódico, que foi objecto do presente trabalho.

7. O exame do gráfico que traduz a variação do poder fluorescente das soluções de *cromotropato dissódico* com o tempo, sugeriu-nos a ideia de que o declínio da sua actividade fluorígenica se processasse de acordo com a equação cinética das reacções de 1.^a ordem [62, 63, 64, 65].

Para verificar se assim é, considerámos a equação correspondente aos fenómenos deste tipo

$$\phi = \phi_0 \exp(-kt) \quad 1)$$

que se pode escrever

$$\phi_0/\phi = \exp(kt) \quad 2)$$

ou

$$\log(\phi_0/\phi) = kt \log e \quad 3)$$

e, fazendo $k' = k \log e$

$$\log(\phi_0/\phi) = k't \quad 4)$$

em que ϕ_0 representa a intensidade inicial de fluorescência das soluções, ϕ a intensidade de fluorescência decorrido o tempo t e e é a base do sistema de logaritmos neperianos.

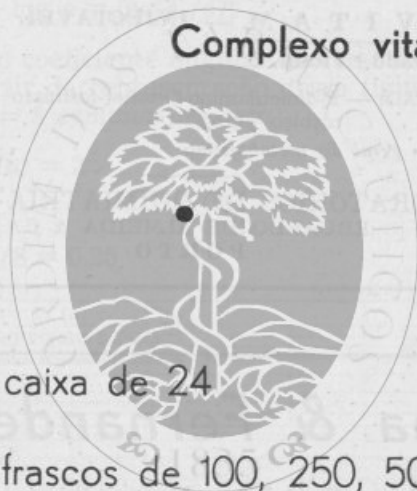
Calculámos os quocientes da intensidade de fluorescência da solução fresca de *cromotropato dissódico* pelos respectivos valores ao fim de 1, 2, 3, ... semanas, e representámos gráficamente, em papel semi-logarítmico, a variação de $\log(\phi_0/\phi)$ em função do tempo decorrido, expresso em semanas.

Fosfo-Glutiron

Ácido 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.

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

LABORATÓRIO SAÚDE, LDA.

RUA DE SANTO ANTÓNIO À ESTRELA, 44 - LISBOA

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 — 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.^a
PORTO

Pestana & Fernandes, Lda.

Drogas, Produtos Químicos e Especialidades Farmacêuticas

Telefones: 36 61 71 (PPC-5 linhas)

Telegramas: PEBRANDES

Centro de Documentação Farmacêutica

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

Os resultados obtidos constam do Quadro 4 e a sua representação gráfica constitui a Figura 4.

Tempo decorrido	0	1	2	3	4	5	6	7	8
ϕ	79,3	47,2	27,4	17,0	7,1	4,3	2,6	1,5	0,8
ϕ_0/ϕ	1,0	1,7	2,8	4,6	11,1	18,5	30,5	52,8	99,1

Quadro 4

A equação 4) mostra-nos que

$$k' = k \log e = \log(\phi_0/\phi)t \quad 5)$$

valor que representa o coeficiente angular da recta da Fig. 4, e podemos determinar a partir da representação dessa figura, notando, por exemplo, que, para $t = 8$ semanas, se tem

$$\log(\phi_0/\phi) = 2 \quad 6)$$

e portanto

$$k' = 2/8 = 0,25 \quad 7)$$



Fig. 4

Como

$$\log e = \log 2,718 = 0,4343$$

teremos, entrando com este valor em 5), que a constante de velocidade k da reacção será

$$k = k'/\log e = 0,25/0,4343 \quad 8)$$

ou

$$k = 0,58 \text{ semana}^{-1}$$

9)

o que nos permite concluir que o declínio da intensidade de fluorescência das soluções aquosas de *cromotropato dissódico* se processa de acordo com a equação

$$\phi = \phi_0 \exp(-0,58 t)$$

em que ϕ_0 representa a intensidade de fluorescência das soluções de *cromotropato dissódico* no momento da preparação, ϕ a intensidade de fluorescência no momento considerado, e t o tempo em semanas que decorreu entre o momento da preparação e o momento considerado.

8. As soluções de *cromotropato dissódico* não só apresentam um declínio da intensidade de fluorescência que se processa segundo a equação cinética das reacções de 1.^a ordem, como apresentam também, o que se verifica pelo exame do gráfico da Fig. 3, uma variação da intensidade de fluorescência em função do pH do meio, que reveste aspecto pouco comum, pelo menos em relação aos casos que estudámos.

A curva representativa da variação do fenómeno, apresenta dois máximos, um dos quais situado a cerca de $\text{pH} = 3,7$, e outro situado entre os valores de $\text{pH} = 8,5$ e $\text{pH} = 9,5$, sendo este último um máximo absoluto.

A interpretação dos fenómenos de fluorescência cerca-se de numerosas dificuldades, decorrentes da complexidade dos fenómenos que podem encontrar-se na sua origem, como sejam a rigidez das estruturas moleculares, fenómenos de ressonância electrónica, fenómenos decorrentes dos estados iónicos possíveis e outros [66, 67, 68, 69].

No caso do *cromotropato dissódico* parece-nos poder atribuir-se à presença de duas funções químicas diferentes na molécula — os radicais do ácido sulfónico e os oxidrilos fenólicos — não só a razão da fluorescência observada, mas ainda a complexidade de que o fenómeno se reveste.

Apenas como sugestão para uma interpretação, somos levados a pensar que o primeiro dos máximos, situado entre $\text{pH} = 3,0$ e $\text{pH} = 4,5$, possa ser atribuído à fluorescência dos iões $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{O}_3\text{S}_2^{2-}$, e a do máximo compreendido entre $\text{pH} = 8,5$ e $\text{pH} = 9,5$ à dos iões $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{Na}_2\text{O}_3\text{S}_2^{2-}$ resultantes da ionização dos hidroxilos da função fenol.

O fosso entre os dois máximos, pela região da escala de valores de pH em que se situa, abrangendo a zona de neutralidade, poderia ser atribuído à dominância de moléculas não ionizadas, e não fluorescentes, de *cromotropato dissódico*.

Esta opinião encontra um certo fundamento nas afirmações de BECKER [70] que, referindo-se à influência dos grupos hidroxilo

sobre a fluorescência dos compostos aromáticos, diz: *The introduction of hydroxyl or methoxyl into the benzene nucleus shifts the fluorescence to longer wavelenghts. It is probable that the quantum yields of emission are increased over that of benzene. In aqueous solutions of the hydroxy compounds, the quantum yields may vary markedly with the pH. For example, phenol fluoresces in neutral and acidic solutions but not at pH > 12. Thus the anion appears to be incapable of fluorescence while the neutral molecule is fluorescent. Moreover, anisole fluoresces quite uniformly throughout the entire pH range. This gives added support to the conclusion that it is the phenolate anion that is nonfluorescent.*

It appears that in the case of naphthols (the 1- and 2-mono derivatives) the neutral molecules and the anions do fluoresce, at least in aqueous solutions to pH 13,3. Moreover, in one case (the 2 derivative) the fluorescence intensity of the anion is greater than that of the unionized form. The dihydroxy compounds show fluorescence, as do their singly charged anionic forms in basic aqueous solution. One of the doubly charged anions (the 1,3 derivative) also shows fluorescence. The reasons for the differences among these compounds are not clear.

Vê-se assim quanto é ainda nebuloso o conhecimento sobre este assunto, e, a nossa opinião, como é evidente, não passa de mera hipótese cuja validade só poderia ser verificada após a efectivação de medidas dos valores de pK das soluções de *cromotropato dissódico* em meios com valores diferentes de pH, seguida de um estudo crítico dos resultados obtidos [71].

9. Como conclusão das experiências a que procedemos, poderemos afirmar que:

a) — as soluções de *cromotropato dissódico*, comportam-se, no que respeita à variação da intensidade de fluorescência com a concentração, nos termos da Lei de Perrin;

b) — as soluções de *cromotropato dissódico*, em meio tamponado de pH = 9,0 apresentam a sua intensidade de fluorescência máxima para a concentração aproximada de 1,041 gramas por litro, ou de $2,6 \times 10^{-3}$ moles por litro;

c) — a ser viável a utilização do *cromotropato dissódico* como indicador fluorescente, deveremos usar II a V gotas da solução aquosa a 5 % p/v, para uma tomada de ensaio de 8 a 10 ml;

d) — as soluções aquosas de *cromotropato dissódico* a 5 % p/v, sofrem um declínio do seu poder fluorescente, de acordo com a equação

$$\phi = \phi_0 \exp(-0,58 t)$$

com t expresso em semanas, pelo que só deverão ser utilizadas quando acabadas de preparar;

e) — as soluções de *chromotropato dissódico* apresentam dois máximos da intensidade de fluorescência, localizando-se o primeiro nas vizinhanças de $\text{pH} = 3,7$ e o segundo entre $\text{pH} = 8,5$ e $\text{pH} = 9,5$, com intensidade igual nesta zona;

f) — é nossa opinião, baseada na análise do comportamento geral do fenómeno, que as soluções de *chromotropato dissódico* não são de utilizar como indicadores fluorescentes;

g) — é finalmente nossa opinião que a complexidade das moléculas orgânicas e o desconhecimento que ainda existe da causa íntima dos fenómenos de fluorescência, aconselham a que, na hipótese de se pretender aplicar esta substância como indicador, se realizem estudos prévios com a finalidade de verificar se, entre o *chromotropato dissódico* e as substâncias existentes no meio, ou formadas no decurso da reacção, se produzem interacções prejudiciais ao comportamento do fenómeno.



SUMMARY

1. The interest of the author was directed on the chemical behaviour of several fluorogens, considered as possible fluorescent indicators, with the aim of discovering:

a) — the behaviour of the fluorigen solutions relative to Perrin's Law (variation of the fluorescence intensity as a function of the concentration);

b) — the concentration of each fluorigen which produces the maximum fluorescence intensity;

c) — the degree of stability of the fluorigen solutions over a chosen period;

d) — the variation in the fluorescence intensity of the solutions expressed as a function of the pH of the medium.

The interest of the author was aroused by the disparities mentioned in the literature, and especially by the doubt raised in KONSANTINOVA-SHLEZINGER and in RADLEY and GRANT on the degree of reliance which may be placed on the information given by the several authors.

2. The author's reasearch work was on *chromotropic acid disodium salt dihydrate*, and following these experiments his opinion is that:

a) — the solutions of this fluorigen behaves in accordance with Perrin's Law;

b) — the solutions of this fluorigen present their maximum fluorescence intensity in the concentration of 1,041 grammes per litre, or $2,6 \times 10^{-3}$ moles per litre;

c) — the aqueous solutions of the fluorigen in the concentration of 5 % w/v have no stability, and their fluorescence intensity decays in accordance with the equation

$$\phi = \phi_0 \exp(-0,58 t)$$

t being measured in weeks; the constant of velocity reaction was determined after the experimental data included in the text;

d) — the fluorescence intensity of the fluorigen solutions presents a maximum of fluorescence within the limits of pH = 3,5 and pH = 4,0, and an absolute maximum of fluorescence within the limits of pH = 8,5 and pH = 9,5 with the changes represented in Fig. 3;

e) — the solutions of this fluorigen cannot be recommended as a fluorescent indicator;

f) — the first maximum value reached in the fluorescence intensity can be determined by the ionisation of the acid chemical functions, and the second, by the ionisation of the phenolic chemical functions.

The author draws attention to the opinion of BECKER as to the great difficulty in interpreting similar phenomena.

RÉSUMÉ

1. L'auteur s'est confié la tâche d'étudier le comportement de divers fluorigènes, que l'on peut considérer comme des éventuels indicateurs fluorescents, afin de connaître pour chacune des substances envisagées:

a) — le comportement de l'intensité de fluorescence de ses solutions vis-à-vis de la Loi de Perrin;

b) — la concentration pour laquelle les solutions du fluorigène, en milieu tamponné de pH adéquat, radient une fluorescence d'intensité maximum;

c) — la stabilité des solutions du fluorigène tout au long du temps;

d) — la variation de l'intensité de fluorescence des solutions du fluorigène, lorsque le pH du milieu passe de la valeur pH = 2,0 à la valeur pH = 13,0;

L'étude expérimentale, que l'auteur a réalisée sur diverses substances, a été menée selon le protocole présenté dans ses publications antérieures se rapportant au même sujet, et a eu pour motif la vérification de ce que les valeurs fournies par les textes, qui concernent ce sujet, ne sont pas d'accord.

Au surplus, et spécifiquement, chez KONSTANTINOVA-SHLE-ZINGER et chez RADLEY and GRANT, l'auteur a éprouvé le doute sur la confiance que l'on doit accorder aux valeurs fournies par la bibliographie spécialisée.

2. L'objet des investigations de l'auteur a été cette fois-ci le *sel disodique de l'acide chromotropique dihydraté*, et les résultats obtenus ont permis de formuler les conclusions suivantes:

a) — les solutions du sel disodique de l'acide chromotropique, en milieu tamponné de $\text{pH} = 9,0$, suivent dans leur comportement les prescriptions de la Loi de Perrin;

b) — les solutions du sel disodique de l'acide chromotropique, en milieu tamponné de $\text{pH} = 9,0$, présentent leur fluorescence maximum à la concentration de 1,041 grammes par litre soit $2,6 \times 10^{-3}$ moles par litre;

c) — les solutions du sel disodique de l'acide chromotropique, en eau distillée, à 5 % p/v, ne sont pas stables et leur pouvoir fluorescent décroît rapidement selon la loi traduite par

$$\phi = \phi_0 \exp(-0,56 t)$$

t étant exprimé en semaines, et la valeur du coefficient de vitesse de l'équation ayant été obtenue d'après les valeurs expérimentales insérées dans le présent travail;

d) — la variation de l'intensité de fluorescence des solutions du *sel disodique de l'acide chromotropique*, en fonction du pH du milieu, présente deux maximums; le premier pour la valeur de $\text{pH} = 3,7$ et le second pour des valeurs comprises entre $\text{pH} = 8,5$ et $\text{pH} = 9,5$, avec des sauts de l'intensité de fluorescence représentés à la Fig. 3;

e) — l'auteur est d'avis que les solutions du sel disodique de l'acide chromotropique ne sont pas à conseiller comme indicateurs fluorescents, en vertu, soit de leur faible stabilité, soit du comportement spécifique de l'intensité de fluorescence de ces solutions lorsque varie le pH du milieu;

f) — l'auteur est d'avis que l'existence des deux maximums de fluorescence doit être attribuée à la présence en solution des ions de l'acide sulfonique pour les valeurs faibles du pH du milieu, et à l'ionisation des fonctions phénoliques pour les valeurs plus élevées.

L'auteur partage l'opinion de BECKER, qui considère actuellement très difficile l'interprétation de la fluorescence des composés portant dans leur structure chimique deux fonctions phénoliques.

APÊNDICE

CROMOTROPATO DISSÓDICO

Solvente: água destilada

Concentração: 5 % p/v

Gotas de solução adicionadas a cada tubo: III

Volume de tampão em cada tubo de fotofluorímetro: 8 ml

Acertou-se o ponto 90,0 da escala do fotofluorímetro com o pH 9,0

1.ª determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1ª série	10,5	15,5	24,2	39,2	37,0	15,8	7,0	4,5	4,8	5,0	5,0	5,0
2ª série	11,0	16,0	24,2	39,0	37,8	16,2	7,3	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
3ª série	11,0	16,0	24,3	39,0	37,5	16,0	7,6	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
4ª série	11,0	16,0	24,5	39,2	37,5	16,0	7,1	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
5ª série	11,0	16,0	24,6	39,8	38,0	16,0	7,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
médias	10,9	15,9	24,3	39,2	37,5	16,0	7,2	4,9	4,9	5,0	5,0	5,0

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1ª	69,7	90,0	90,0	90,0	75,4	75,5	4,5	5,0	5,5	6,0	4,6
2ª	70,5	90,0	90,0	90,0	75,0	74,5	4,5	4,9	5,2	6,0	4,6
3ª	70,3	90,0	90,0	90,0	75,2	75,0	4,5	4,8	5,0	6,0	4,6
4ª	70,5	90,0	90,0	90,0	74,5	74,8	4,5	4,8	5,0	6,0	4,6
5ª	70,2	90,0	90,0	90,0	75,0	74,9	4,2	4,5	5,0	6,0	4,6
m.	70,2	90,0	90,0	90,0	75,0	74,9	4,4	4,8	5,1	6,0	4,6

Quadro 5

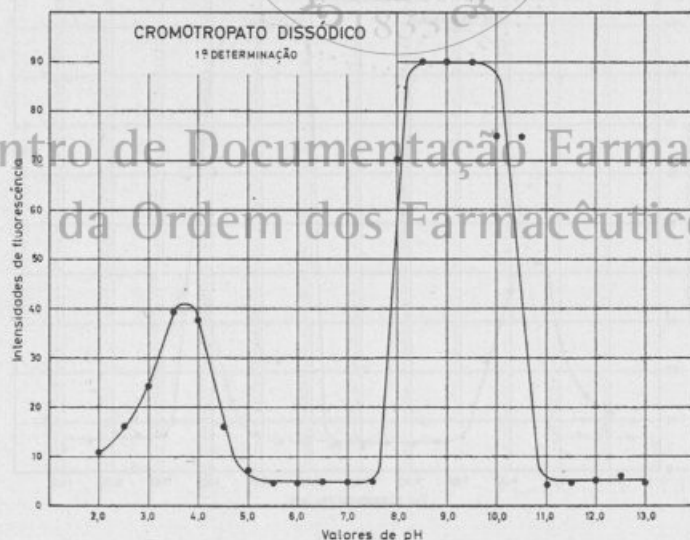


Fig. 5

Varição do poder fluorescente das soluções de *cromotropato dissódico* com o pH do meio (1.ª determinação)

2.^a determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1. ^ª série	11,3	14,9	25,0	41,8	36,5	12,2	7,0	6,0	6,0	5,8	5,2	5,8
2. ^ª série	11,5	15,1	26,0	41,7	36,2	12,7	7,0	6,2	6,0	6,0	5,3	5,7
3. ^ª série	12,0	15,2	26,0	41,8	36,4	12,3	7,0	6,0	6,0	5,9	5,2	5,7
4. ^ª série	12,0	15,5	26,0	42,2	37,0	12,7	7,0	6,0	6,0	5,9	5,4	5,8
5. ^ª série	11,5	15,0	25,8	41,7	36,0	12,2	7,0	6,0	5,8	5,6	5,0	5,5
médias	11,6	15,1	25,7	41,8	36,4	12,4	7,0	6,0	5,9	5,8	5,2	5,7

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1. ^ª	73,8	90,0	91,0	89,2	69,3	60,0	7,3	7,3	8,3	6,0	4,8
2. ^ª	73,0	90,0	91,0	88,7	68,8	59,0	7,4	7,4	8,2	6,0	5,0
3. ^ª	73,3	90,0	91,0	88,4	68,0	60,0	7,8	7,8	8,5	6,3	5,0
4. ^ª	74,0	90,0	91,0	88,8	68,0	59,0	7,7	7,7	8,5	6,2	5,1
5. ^ª	74,0	90,0	91,6	88,6	68,0	59,0	7,1	7,1	8,0	6,1	4,7
m.	73,6	90,0	91,1	88,7	68,4	59,4	7,4	7,4	8,3	6,1	4,9

Quadro 6

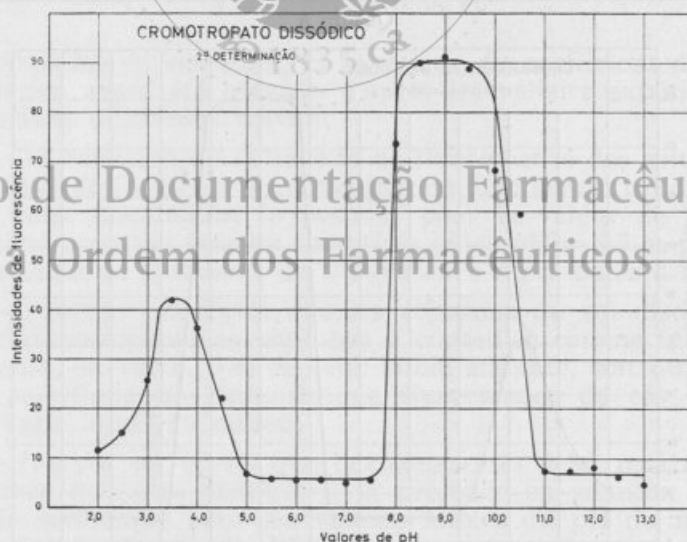


Fig. 6

Variação do poder fluorescente das soluções de *cromotropato dissódico* com o pH do meio (2.^a determinação)

3.ª determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1ª série	9,2	12,2	20,4	34,8	33,1	14,0	7,5	5,8	6,0	5,2	6,0	8,0
2ª série	9,9	12,9	21,0	36,0	34,0	14,0	7,2	5,7	5,5	5,1	6,0	7,0
3ª série	9,3	12,4	20,3	35,8	33,7	13,3	7,0	5,5	5,2	5,0	5,9	7,7
4ª série	9,8	12,8	20,7	36,0	34,0	13,8	7,2	5,3	5,3	5,1	6,0	8,0
5ª série	9,3	12,8	20,8	36,2	33,4	14,0	7,2	5,7	5,5	5,1	6,1	7,4
médias	9,5	12,6	20,6	35,7	33,6	13,8	7,2	5,6	5,5	5,1	6,0	7,6

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1ª	64,0	90,0	88,0	84,9	64,8	58,7	7,8	7,5	8,0	6,9	5,8
2ª	63,9	90,0	89,0	87,1	62,7	57,7	7,5	7,4	7,8	6,3	5,2
3ª	63,0	90,0	89,0	85,3	63,0	56,8	7,3	7,1	7,6	6,3	5,1
4ª	64,1	90,0	88,1	86,2	63,0	57,0	7,2	7,3	7,8	6,4	5,2
5ª	64,2	90,0	88,2	86,1	63,5	57,0	7,2	7,2	7,8	6,3	5,2
m.	63,8	90,0	88,5	85,1	63,4	57,4	7,4	7,3	7,8	6,4	5,3

Quadro 7

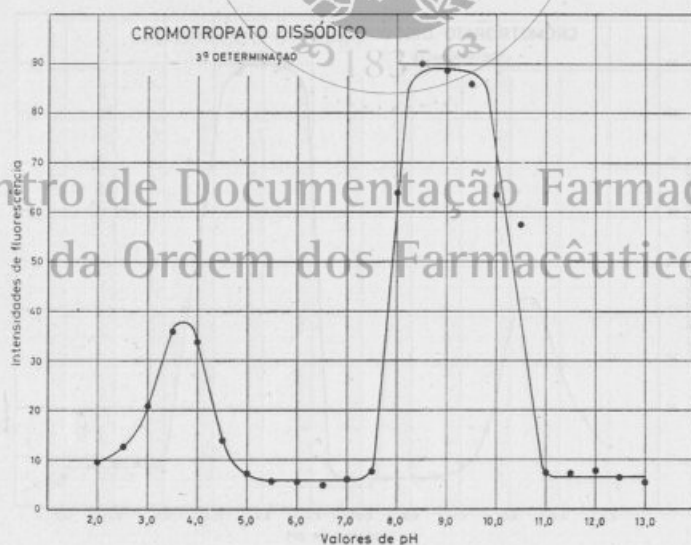


Fig. 7

- Variação do poder fluorescente das soluções de *cromotropato dissódico* com o pH do meio (3.ª determinação)

4.ª determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1ª série	12,7	18,2	28,8	42,1	36,0	15,2	8,8	7,0	7,2	7,0	6,5	6,5
2ª série	12,1	17,5	28,0	41,2	36,0	15,6	8,5	5,5	5,5	5,0	6,5	5,5
3ª série	12,0	17,3	27,5	41,5	35,0	15,1	8,5	6,2	6,0	6,0	5,8	6,0
4ª série	12,2	17,5	27,8	41,0	36,5	15,5	8,6	6,5	6,5	6,0	6,2	6,1
5ª série	12,5	18,0	28,2	42,0	37,0	15,3	8,6	6,5	6,5	6,0	6,0	6,0
médias	12,3	17,7	28,0	41,5	36,1	15,3	8,6	6,3	6,3	6,0	6,0	6,0

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1ª	70,6	90,0	90,2	87,2	69,0	68,8	7,5	8,2	8,0	7,6	6,0
2ª	69,5	90,0	89,6	88,2	69,2	69,5	7,5	9,0	8,8	8,2	6,0
3ª	69,5	90,0	89,6	88,0	69,2	68,8	7,4	8,7	8,5	8,0	6,0
4ª	70,0	90,0	89,8	87,8	68,8	70,0	7,5	8,8	8,8	8,2	6,0
5ª	71,5	90,0	89,0	88,0	68,3	71,5	7,8	9,0	8,9	8,0	6,0
m.	70,2	90,0	89,6	87,8	68,9	69,7	7,5	8,7	8,6	8,0	6,0

Quadro 8

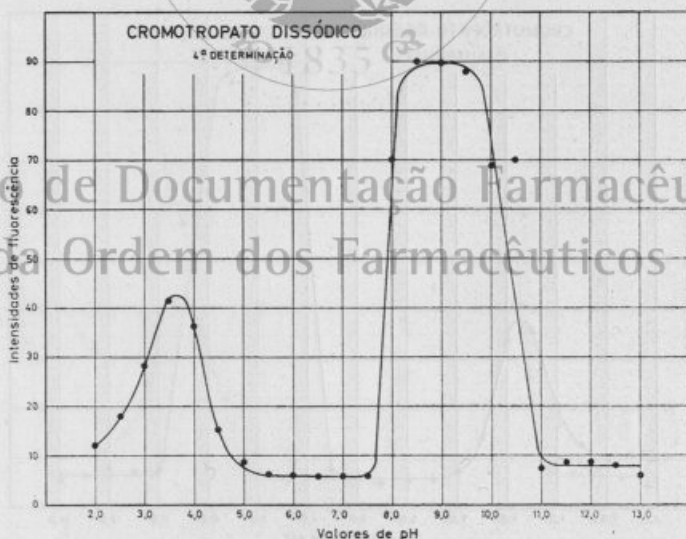


Fig. 8

Variação do poder fluorescente das soluções de *cromotropato dissódico* com o pH do meio (4.ª determinação)

5.^a determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1. ^a série	10,0	14,0	23,0	39,1	38,4	16,3	7,0	5,3	5,0	5,0	5,3	5,4
2. ^a série	9,5	13,8	22,4	37,4	37,5	16,2	7,1	5,5	5,4	5,2	5,5	5,7
3. ^a série	10,0	14,0	22,8	37,9	37,0	17,3	7,7	5,9	5,7	5,2	5,7	5,8
4. ^a série	10,0	13,9	22,7	38,1	37,4	16,6	7,3	5,7	5,2	5,4	5,5	5,4
5. ^a série	9,8	13,8	22,2	38,0	37,3	16,8	7,2	5,8	5,3	5,2	5,3	5,5
médias	9,8	13,9	22,6	38,1	37,5	16,6	7,2	5,6	5,3	5,2	5,4	5,5

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1. ^a	68,0	90,0	89,8	87,0	73,9	64,6	7,0	7,2	7,0	5,5	5,0
2. ^a	68,3	90,0	90,2	88,2	75,0	65,0	7,3	6,8	6,5	5,2	4,8
3. ^a	68,8	90,0	90,2	88,0	74,0	65,6	7,0	6,8	6,8	5,2	4,9
4. ^a	68,0	90,0	89,2	86,8	73,2	65,2	6,8	6,8	6,5	5,2	4,9
5. ^a	68,0	90,0	89,8	87,5	73,5	65,2	6,8	6,7	6,7	5,2	4,9
m.	68,2	90,0	89,8	87,5	73,9	65,1	7,0	6,9	6,7	5,2	4,9

Quadro 9

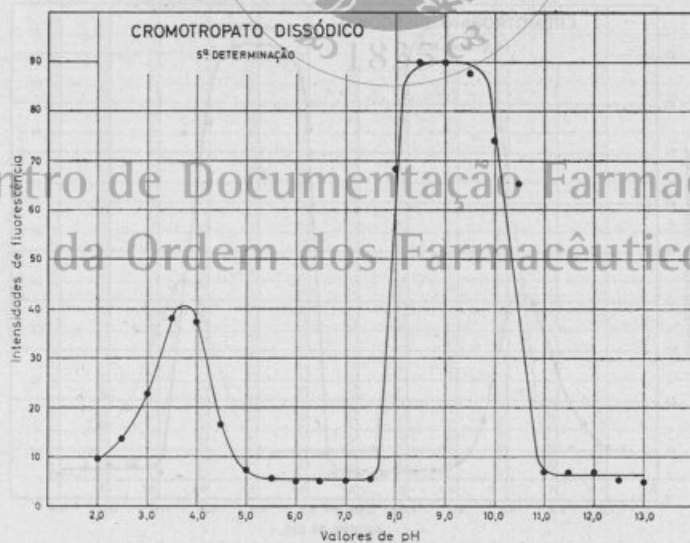


Fig. 9

Variação do poder fluorescente das soluções de *cromotropato dissódico* com o pH do meio (5.^a determinação)

6.^a determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1. ^a série	11,1	16,2	26,0	39,8	38,8	16,0	7,7	6,1	5,8	5,8	5,0	5,1
2. ^a série	10,2	15,0	26,0	40,0	37,8	16,2	7,8	6,0	5,8	4,9	5,4	5,3
3. ^a série	11,0	15,7	25,8	39,5	37,3	16,2	7,7	6,2	5,9	5,0	5,3	5,6
4. ^a série	10,8	15,2	25,8	39,2	37,4	16,0	7,2	5,8	5,4	4,8	5,1	5,1
5. ^a série	10,7	15,1	26,1	39,0	37,3	15,9	7,0	5,9	5,3	4,8	5,2	5,2
médias	10,7	15,4	25,9	39,5	37,7	16,0	7,5	6,0	5,6	5,0	5,2	5,2

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1. ^a	69,8	90,0	89,8	91,2	75,0	74,0	5,3	6,8	6,8	6,2	4,8
2. ^a	70,0	90,0	90,0	91,3	75,9	74,1	5,8	7,0	7,3	7,0	5,3
3. ^a	69,3	90,0	90,1	91,8	76,2	74,1	5,8	7,0	7,0	6,4	5,8
4. ^a	70,0	90,0	90,8	91,8	76,4	74,0	5,4	6,9	7,0	6,3	4,8
5. ^a	69,5	90,0	90,3	91,4	75,8	73,9	5,3	6,8	6,9	6,2	4,8
m.	69,7	90,0	90,2	91,5	75,8	74,0	5,4	6,9	7,0	6,4	4,9

Quadro 10

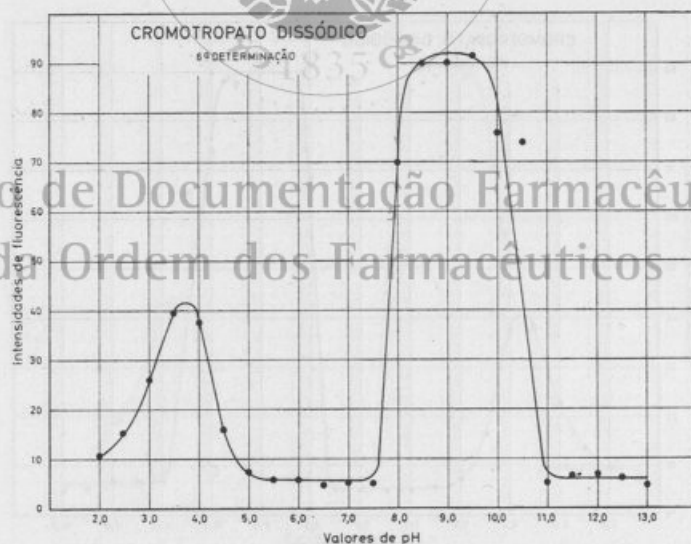


Fig. 10

Varição do poder fluorescente das soluções de *cromotropato dissódico* com o pH do meio (6.^a determinação)

7.ª determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1ª série	11,4	16,3	25,0	39,9	36,0	18,6	8,4	5,7	5,5	5,5	5,8	6,2
2ª série	10,5	15,1	25,0	38,9	36,2	18,9	8,2	5,9	5,3	5,7	5,4	5,9
3ª série	11,3	15,3	24,8	38,4	36,2	19,7	8,1	6,3	5,9	5,9	5,7	5,8
4ª série	11,1	15,3	24,8	38,5	36,0	18,7	7,9	6,1	5,8	5,7	5,5	5,8
5ª série	11,0	15,8	25,1	38,4	35,9	18,7	7,4	6,2	5,7	5,5	5,4	6,4
médias	11,0	15,5	24,9	38,8	36,0	18,9	8,2	6,0	5,6	5,6	5,5	6,0

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1ª	68,4	90,0	92,2	90,7	71,7	55,3	5,9	6,8	7,1	6,4	4,9
2ª	68,7	90,0	93,4	90,8	71,6	55,9	6,7	6,5	6,9	6,7	5,1
3ª	69,2	90,0	93,2	91,3	71,1	55,6	6,1	7,0	6,6	6,8	5,1
4ª	68,4	90,0	92,0	91,3	72,0	55,9	6,0	6,7	6,8	6,4	5,3
5ª	68,4	90,0	92,7	89,9	70,1	55,4	5,9	6,5	6,6	6,5	5,1
m.	68,6	90,0	92,7	91,0	71,1	64,6	6,1	6,7	6,8	6,5	5,1

Quadro 11

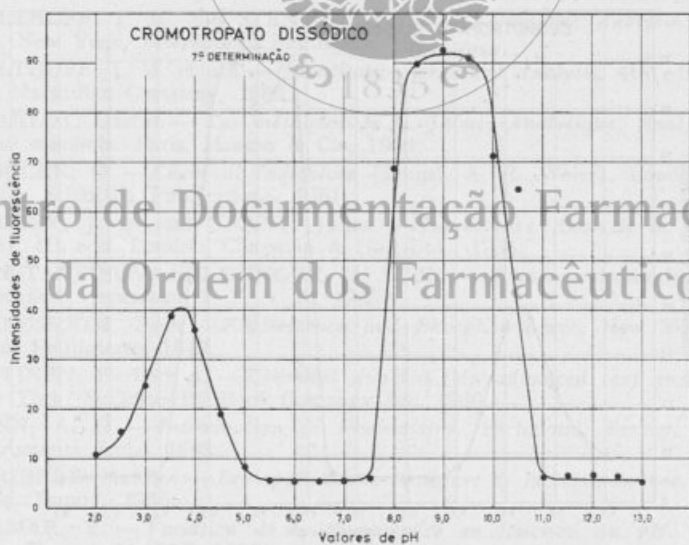


Fig. 11

Variação do poder fluorescente das soluções de *cromotropato dissódico* com o pH do meio (7.ª determinação)

8.ª determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1ª série	10,4	14,0	23,6	38,6	35,3	18,2	7,2	5,7	4,9	5,1	4,9	6,3
2ª série	9,9	14,2	23,0	37,7	36,7	18,4	7,3	5,4	5,1	4,9	5,2	6,3
3ª série	10,4	14,2	23,4	37,2	33,7	18,4	7,9	5,0	5,1	5,0	5,0	6,4
4ª série	10,4	14,1	23,3	37,6	34,7	18,2	7,5	5,2	5,3	5,0	5,0	5,9
5ª série	10,2	14,0	22,8	37,5	36,4	18,1	7,4	5,3	5,1	5,0	5,1	5,8
médias	10,2	14,1	23,2	37,7	35,3	18,2	7,4	5,3	5,1	5,0	5,0	6,1

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1ª	66,9	90,0	92,3	88,7	69,5	65,1	5,8	6,2	5,8	5,5	4,4
2ª	67,9	90,0	93,5	89,3	69,3	65,9	5,5	5,8	6,0	5,7	4,7
3ª	68,7	90,0	93,0	81,1	70,0	66,7	5,5	5,8	6,4	6,1	4,8
4ª	69,2	90,0	92,5	88,9	69,8	67,2	5,5	5,8	6,1	5,9	4,4
5ª	69,7	90,0	92,9	88,7	70,0	65,7	5,5	5,7	6,2	6,0	4,5
m.	67,9	90,0	92,8	88,7	69,7	66,1	5,5	5,9	6,1	5,8	4,5

Quadro 12

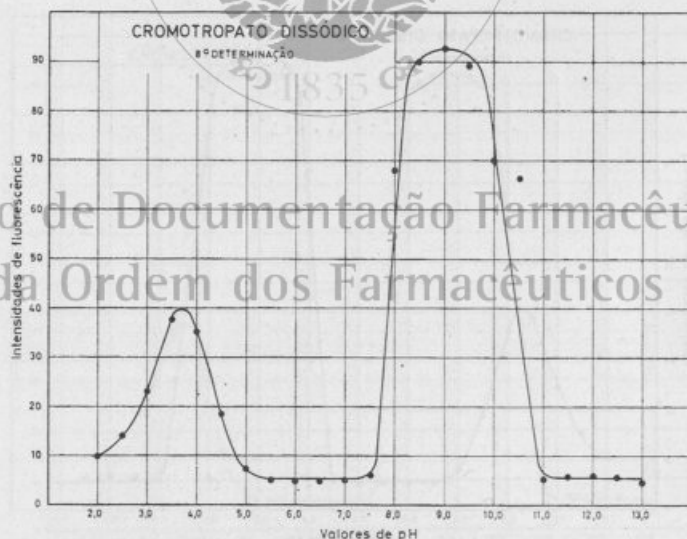


Fig. 12

Variação do poder fluorescente das soluções de *cromotropato dissódico* com o pH do meio (8.ª determinação)

BIBLIOGRAFIA

- [1] VOLMAR, Y. y CLAVERA, J. M. — *Mésure de l'acidité des vins rouges au moyen des indicateurs fluorescents*. J. Pharm. Chim., **13**, 561 (1931).
- [2] VOLMAR, Y. et WIDDER, E. — *Acidimétrie en présence de quelques indicateurs fluorescents, notamment l'ombelliférone*. Chim. Ind., **21**, 160 C (1928).
- [3] ERDEY, L. und BUZÁS, I. — *Redoxitrationen mit Luminescenzindikatoren. II. Bestimmungen mit Natriumhypobromit-Masslösung*. Acta Chim. Acad. Sci. Hung., **6**, 93 (1955).
- [4] ERDEY, L. und BUZÁS, I. — *Redoxitrationen mit Luminescenzindikatoren. III. Bestimmungen mit Natriumhypochlorit-Masslösung*. Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **6**, 115 (1955).
- [5] ERDEY, L. und BUZÁS, I. — *Redoxitrationen mit Luminescenzindikatoren. IV. Bestimmungen mit Natriumarsenit-Masslösung*. Acta Chim. Acad. Sci. Hung., **6**, 123 (1955).
- [6] ERDEY, L., BUZÁS, I. and VIGH, K. — *Luminol as a fluorescent acid-base indicator*. Talanta, **13**, 463 (1966).
- [7] VOLMAR, Y. — *Les phénomènes de fluorescence en analyse chimique: volumétrie par fluorescence*. Arch. Phys. Biol., **6**, 61 (1927-28).
- [8] VOLMAR, Y. — *Les sels d'uranyle comme indicateurs fluorescents: leur emploi en analyse chimique*. Bull. Soc. chim. France, **41**, 1155 (1927).
- [9] VOLMAR, Y. — *Analyse par fluorescence: Alcalimétrie et acidimétrie avec l'ombelliférone et la quinine comme indicateurs*. Bull. Soc. chim. France, **41**, 774 (1927).
- [10] BOUTARIC, A. — *La fluorescence des solutions*. Rev. Gén. Sci., **51**, 176 (1941).
- [11] KOLTHOFF, I. M. and STENGER, V. A. — *Volumetric Analysis*, 2nd Rev. edn. New York, Interscience Publishers, 1942.
- [12] KOLTHOFF, I. M. et alii — *Quantitative Chemical Analysis*, 4th edn. London, The Macmillan Company, 1969.
- [13] CHARLOT, Gaston — *Les méthodes de la Chimie Analytique, Analyse quantitative minérale*. Paris, Masson & Cie, 1966.
- [14] TOMICEK, O. — *Chemical Indicators* (Transl. A. R. Weier). London, Butterworths Scientific Publications, 1951.
- [15] RADLEY, J. A. and GRANT, Julius — *Fluorescence Analysis in Ultra-violet Light*, 4th edn. London, Chapman & Hall Ltd., 1954.
- [16] KONSTANTINOVA-SHLEZINGER, M. A., Ed. — *Fluorimetric Analysis* (Transl. N. Kaner). Jerusalem, I. P. S. T., 1965.
- [17] PRINGSHEIM, Peter — *Fluorescence and Phosphorescence*. New York, Interscience Publishers, 1949.
- [18] LAITINEN, Herbert A. — *Chemical Analysis. An advanced text and reference*. New York, McGraw-Hill Book Company Inc. 1960.
- [19] GUNN, A. H. — *Introduction to Fluorimetry*. Richmond, Surrey, Electronic Instruments Ltd., 1963.
- [20] DÉRIBERÉ, Maurice — *Les applications pratiques de la luminescence*, 3ème ed.. Paris, Dunod, 1955.
- [21] VOLMAR, Y. — *Variation de la fluorescence en fonction du pH*. Bull. Soc. chim. France, **41**, 302 (1927).
- [22] LANGE, Norbert Adolph — *Handbook of Chemistry*, 10th edn rev. New York, McGraw-Hill Book Co, 1967.
- [23] TOMICEK, O. — *Chemical Indicators* (Transl. A. R. Weier). London, Buthworth Scientific Publications, 1951, Cap. VIII, p. 203.

- [24] RADLEY, J. A. and GRANT, Julius — *Fluorescence Analysis in Ultra-violet Light*. London, Chapman & Hall Ltd., 1954, p. 420.
- [25] EASTMAN KODAK COMPANY — *Fluorescent Indicators*. Org. chem. Bull., 29 (4), 1957.
- [26] DERIBÈRE, Maurice — *Tableau des principaux indicateurs fluorescents et leur zone de virage*. Ind. Chim., 24, 163 (1937).
- [27] DERIBÈRE, Maurice — *Les indicateurs fluorescents. Leur emploi. L'importance du rH em fluorescence*. Tiba, 1937, 349 (1937).
- [28] DE MENT, Jack — *Fluorescent Indicators* in «Handbook of Chemistry and Physics», 49th edn, Robert C. Weast Ed., Cleveland, Ohio, The Chemical Rubber Co, 1968, p. D 83.
- [29] UDENFRIEND, Sidney — *Fluorescence Assay in Biology and Medicine*, 3th Print., New York, Academic Press, 1964, p. 472.
- [30] KONSTANTINOVA-SHLEZINGER, M. A., Ed. — *Fluorimetric Analysis*, (Transl. N. Kaner). Jerusalém, I. P. S.-T., 1965, p. 109.
- [31] RADLEY, J. A. and GRANT, Julius — *Fluorescence Analysis in Ultra-violet Light*, 4th edn. London, Chapman & Hall Ltd., 1954, p. 421.
- [32] PASSWATER, Richard — *Guide to Fluorescence Literature*, Vol. 1. New York, Plenum Press Data Division, 1967.
- [33] PASSWATER, Richard — *Guide to Fluorescence Literature*, Vol. 2. New York, Plenum Data Corporation, 1970.
- [34] PERRIN, Francis — *Loi de décroissance du pouvoir fluorescent en fonction de la concentration*. C. R. Acad. Sci. (Paris), 178, 1978 (1924).
- [35] PERRIN, Francis — *La Fluorescence des Solutions*. Ann. Phys. (Paris), 12, 169 (1929).
- [36] PENG, C. T. — *The validity of Perrin's Equation in Solute Quenching*. Molec. Cryst., 4, 109 (1968).
- [37] GOMES, DÁMASO José da Silva — *Estudos sobre fluorescência. Variação do poder fluorescente das soluções de diversas substâncias com a concentração e o pH do meio*. Lisboa, Instituto Nacional de Investigação Industrial, 1971.
- [38] GOMES, DÁMASO José da Silva — *Estudos sobre fluorescência. I. Variação da intensidade de fluorescência das soluções de metil-umbeliferona com a concentração e o pH do meio*. Rev. Port. Farm., 21, 54 (1971).
- [39] GOMES, DÁMASO José da Silva — *Études sur la fluorescence. II. Variation de l'intensité de fluorescence des solutions de luminol avec la concentration et le pH du milieu*. Rev. Port. Farm., 21, 219 (1971).
- [40] GOMES, DÁMASO José da Silva — *Estudos sobre fluorescência. III. Variação da intensidade de fluorescência das soluções de metil-esculetina com a concentração e o pH do meio*. Rev. Port. Farm., 21, 245 (1971).
- [41] GOMES, DÁMASO José da Silva — *Studies on fluorescence. IV. Variation of the fluorescence intensity of 1-naphthol, as a function of the concentration and as a function of the pH of the medium*. Rev. Port. Farm., 21, 338 (1971).
- [42] GOMES, DÁMASO José da Silva — *Estudos sobre fluorescência. V. Variação da intensidade de fluorescência das soluções de floxina com a concentração e o pH do meio*. Rev. Port. Farm., 21, 363 (1971).
- [43] STECHER, Paul G., Ed. — *The Merck Index of Chemicals and Drugs*, 8th edn. Rahway, New Jersey, U. S. A., Merck & Co, 1968.
- [44] ROSE, Arthur and Elizabeth — *The Condensed Chemical Dictionary*, 7th edn, 4th Print. New York, Reinhold Publ. Corp., 1969.
- [45] RADLEY, J. A. and GRANT, Julius — *Fluorescence Analysis in Ultra-violet Light*, 4th ed. London, Chapman & Hall Ltd., 1954, p. 421.
- [46] CHASE, Merrill W. — *Buffers*. Meth. Immun. Immunochem., Vol. 2, William Chase, Ed., New York, Academic Press, 1968, p. 365.
- [47] MERCK, E. — *Buffer Substances. Buffer Solutions. Buffer Titralsols*. Darmstadt, E. Merck, s/d.

- [48] BATES, Roger G. — *Determination of pH. Theory and Practice*. New York, John Wiley & Sons Inc, 1965.
- [49] DIEM, Konrad — *Documenta Geigy. Tables Scientifiques*, 6ème ed. Bâle, J. R. Geigy S. A., 1963.
- [50] CANALS, M. E. et alii — *Sur la fluorescence des sels de quinine*. Bull. Soc. chim. France, **2**, 21 (1935).
- [51] CHEN, Raymond F. — *Some characteristics of the fluorescence of quinine*. Anal. Biochem., **19**, 374 (1967).
- [52] DROBNIK, Jaroslav and YEARGERS, Edward — *On the use of Quinine Sulfate as a fluorescent standard*. J. molec. Spectrosc., **19**, 454 (1966).
- [53] LINNEWIEL, H. A. and VISSER, B. J. — *Fluorescence of Quinine in an Alkaline Medium and in Absolute Ethanol*. Nature. **195**, 699 (1962).
- [54] RUSAKOWICZ, R. and TESTA, A. C. — *A comparison of quinine bisulfate and 9,10 — diphenylanthracene as fluorescent standards*. J. phys. Chem., **72**, 793 (1968).
- [55] NICHOLAS, J. W. and POLLAK, F. F. — *The isolation of the lines of the mercury arc by filters*. Analyst, **75**, 662 (1950).
- [56] CORNING GLASS WORKS — *Glass Color Filters*. New York, Corning, 1965.
- [57] RADLEY, J. A. and GRANT, Julius — *Fluorescence Analysis in Ultra-violet Light*, 4th edn. London, Chapman & Hall Ltd, 1954, p. 420.
- [58] TOMICEK, O. — *Chemical Indicators* (Transl. A. R. Weier). London, Butterworths Scientific Publications, 1951, p. 209.
- [59] DE MENT, Jack — *Fluorescent Indicators*, in «Handbook of Chemistry and Physics», 49th edn, Robert C. Weast Ed., Cleveland, Ohio, The Chemical Rubber Co, 1968, p. D83.
- [60] KONSTANTINOVA-SHLEZINGER, M. A. Ed. — *Fluorimetric Analysis* (Transl. N. Kaner), Jerusalem, I. P. S. T., 1965, p. 109.
- [61] DÉRIBÈRE, Maurice — *Les applications pratiques de la luminescence*, 3ème ed. Paris, Dunod, 1955, p. 119.
- [62] VIGNERON, H. — *Précis de Chimie Physique*, 2ème ed. Paris, Masson & Cie, 1926.
- [63] PERRIN, Jean et CHOUCROUN, Mlle — *Vitesse des réactions photochimiques*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **187**, 697 (1928).
- [64] PERRIN, Francis — *Détermination de la vie moyenne dans l'état activé des molécules fluorescentes*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **182**, 219 (1926).
- [65] PERRIN, Jean et CHOUCROUN, Mlle — *Fluorescence et lois générales relatives aux vitesses de réaction*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **178**, 1401 (1924).
- [66] KAN, Robert O. — *Organic Photochemistry*. New York, McGraw-Hill Book Co, 1966.
- [67] WAYNE, R. P. — *Photochemistry*, London, The Butterworth Group, 1970.
- [68] CALVERT, Jack G. and PITTS, Jr, James N. — *Photochemistry*. New York, John Wiley & Sons Inc, 1967.
- [69] CHAPMAN, O. L. — *Photochemical Rearrangements of Organic Molecules*. Adv. Photochem., Interscience Publishers, New York, **1**, 323 (1963).
- [70] BECKER, Ralph S. — *Theory and Interpretation of Fluorescence and Phosphorescence*. New York, Wiley Interscience, 1969, p. 147.
- [71] SYKES, Peter — *A guidebook to mechanisms in organic chemistry*, 3th edn. London, Longmans Group Ltd, 1970.

Este trabalho foi realizado nos Laboratórios do Instituto Nacional de Investigação Industrial, e constituiu encargo exclusivo desta Instituição.

DETERMINAÇÃO DO COLESTEROL EM ANÁLISES CLÍNICAS

C. PALLA GARCIA

Tenente farmacêutico

Assistente eventual da Faculdade de Farmácia de Lisboa

I — INTRODUÇÃO

As múltiplas implicações de ordem clínica e de técnica executiva justificam o interesse, ainda largamente manifestado por experimentadores e investigadores, no doseamento do colesterol.

Movidos pelas mesmas razões, experimentámos métodos de determinação do colesterol, amplamente difundidos, com o intuito principal de seleccionar o que se nos afigurasse mais válido para aplicação ao trabalho diário dum laboratório de análises clínicas.

1.1 — O COLESTEROL E OS SOROS SANGUÍNEOS



Fig. 1

O colesterol, 3-cis-hidroxi-5-colesteno ou colest-5-eno-3 β -ol, que pode supor-se derivado do núcleo fundamental ciclopentanoperhidrofenantreno, apresenta dois principais centros de reacção:

- na posição 3 onde se liga o oxidrilo que é muito reactivo devido a sua situação equatorial.
- na ligação dos carbonos 5-6 onde se encontra a dupla ligação [3, 6].

O colesterol e os lípidos estão envolvidos em situações metabólicas, interligadas com os mecanismos da arterioesclerose, julgando-se que a sua deposição nas paredes dos vasos, pelas alterações que neles provocam, desempenhe um papel altamente prejudicial para a hemodinâmica. Assim, numa primeira etapa, o colesterol deposita-se nas túnicas média e interna, seguindo-se uma reacção de formação de tecido organizado que vai perturbar a função da parede vascular, aparecendo, numa fase mais avançada, as placas de ateroma. Ulteriormente, surge estenose e obliteração dos vasos arteriais com o

consequente prejuízo ou suspensão da circulação no território vascular atingido [11].

Normalmente, o colesterol encontra-se no sangue distribuído nos componentes celulares e no plasma; contudo, as suas determinações para estudos clínicos são, vulgarmente, realizadas no plasma e soro pois aí, a concentração revela-se variável consoante as diversas modificações fisiológicas [1, 3, 6, 13].

Nos soros sanguíneos normais, o colesterol está parcialmente esterificado, tendo-se observado que a ligação era efectuada pelo oxidrilo com diversos ácidos gordos como o plamítico, o oleico e o linoleico [6, 14]. O grau dessa esterificação pode fornecer indicações clínicas das funções hepáticas, visto que a redução da função esterificante da célula hepática lesada ou insuficiente conduz a uma diminuição da esterificação do colesterol [12].

1.2 — O COLESTEROL E AS REACÇÕES DE COLORAÇÃO

A apreciação do colesterol pode envolver diversos processos gravimétricos, volumétricos, nefelométricos [6] etc.; todavia, as determinações espectrofotométricas, pela sua simplicidade e exactidão, são as mais difundidas.

As reacções da coloração, usadas nos doseamentos espectrofotométricos, baseiam-se, quase todas, na acção desidratante e oxidante dos ácidos fortes, usualmente, o sulfúrico.

Esquematizaremos as mais vulgarmente referidas:

Autor	Data	Reagentes	Coloração
SALKOWSKI [1, 2, 3, 6,]	1872	Clorofórmio + ácido sulfúrico	Vermelho
LIEBERMAN [1, 2, 3, 6]	1885	Anidrido acético + ácido sulfúrico	Verde
BOUCHARD [1, 2, 3, 6]	1890	Clorofórmio + anidrido acético + ácido sulfúrico	Verde
TSCHUGAERF [6]	1900	Cloreto de acetilo + cloreto de zinco + ácido acético	Roxo
TRENDER [4]	1952	Cloreto de acetilo + dicloroetano + ácido sulfúrico	Vermelho
PEARSON [3, 4, 6, 24]	1953	Ac. p. toluenosulfónico + anidrido acético + ácido sulfúrico	Verde
ZLATIS, ZAK e BOYLE [2, 5, 6, 7, 21, 23]	1953	Ácido acético + cloreto férrico + ácido sulfúrico	Vermelho
SEARCY e BERGQUIST [4, 6, 31]	1960	Ácido acético + sulfato de ferro + ácido sulfúrico	Vermelho

Tanto nas reacções em que se obtém uma coloração verde, (LIEBERMAN, BOUCHARD, etc.) como naquelas em que se produz uma cor vermelha, (SALKOWISKY, etc.) estão descritos compostos intermediários derivados do colesterol por desidratação em posição 3 e condensação de duas moléculas. Nas reacções características pela sua cor verde, é a concentração moderada de ácido sulfúrico que condiciona os produtos finais, denominados «halocromos», provavelmente constituídos por derivados condensados do colesterol, insaturados e monosulfonados [3]. Quando, inversamente, as reacções são conduzidas em concentração elevada do ácido sulfúrico, os «halocromos» correspondentes apresentam cor vermelha, e supõe-se serem derivados condensados, insaturados e disulfonados [3].

A inclusão de iões metálicos, como o Zn^{2+} e Fe^{3+} , parece catalizar [3] as reacções de formação e estabilização dos compostos corados, sendo invocados mecanismos oxidativos estequiométricos nas reacções com o Fe^{3+} [6, 15].

De todas as reacções de coloração, a clássica LIEBERMAN-BOUCHARD é uma das mais divulgadas; contudo, as reacções do cloreto férrico — ácido sulfúrico, de difusão mais recente, apresentam, também numerosas referências.

1.3 — CLASSIFICAÇÃO DOS MÉTODOS

São muitos os métodos de doseamento espectrofotométrico do colesterol e incontáveis os trabalhos publicados a tal respeito; todavia, podemos agrupá-los consoante o número de etapas existentes na sua técnica. Assim, esquematizaremos quatro grupos, referenciados com vários métodos, que julgamos representativos.

1.4 — EXTRACÇÃO DO COLESTEROL

As reacções de coloração, quando efectuadas no próprio soro ou plasma sem qualquer fase de purificação, originam produtos finais corados instáveis [1, 3]. As proteínas ou os produtos da sua desagregação podem ocasionar interferências diversas, que, geralmente, se acentuam ainda mais com as temperaturas elevadas a que são sujeitas durante a fase de desenvolvimento da cor [3].

A extracção do colesterol, usualmente efectuada com dissolventes orgânicos, eliminando o factor proteico, corrige essas deficiências.

A dissociação total do complexo lipídico-proteídico é uma condição indispensável para que a extracção se realize com rendimento absoluto [6]. Normalmente, os solventes desnaturam as proteínas séricas e desencadeiam a sua precipitação [6].

Uma das misturas mais usadas nas técnicas é a de etanol-éter que realiza uma extracção completa, a frio, e em pouco tempo [6, 16, 17]. Contudo, outros solventes têm sido preconizados pelo seu valor, tais como: acetona, ácido acético, isopropanol [32] acetona-etanol [31], acetato de etilo-etanol [1, 23].

Número de etapas dos métodos	Autores do método	Data	Reacção de coloração
a) Determinação directa			
1) reacção corada	ZLATKIS [2, 5, 7, 21]	1953	Fe cl ₃ + H ₂ SO ₄
	PEARSON [3, 6, 24]	1953	CH ₃ COOH + H ₂ SO ₄
	FERRO e HAM [2, 6]	1960	LIEBERMAN-BOUCHARD
	WATSON [4, 25]	1962	CH ₃ COOH + H ₂ SO ₄
	RICHTERICH [4]	1962	CH ₃ COOH + H ₂ SO ₄
b) Métodos com duas etapas			
1) extracção	BLOOR [2, 6, 10, 16, 46]	1916	LIEBERMAN-BOUCHARD
2) reacção corada	SACKETT [7]	1925	LIEBERMAN-BOUCHARD
	CARR e DREK-TER [2, 3, 29]	1956	LIEBERMAN-BOUCHARD
	HENLY [6]	1957	Fe cl ₃ + H ₂ SO ₄
	KLUNGSÖYR [1, 5, 6, 23, 46]	1958	Fe cl ₃ + H ₂ SO ₄
	SEARCY e BERG-QUIST [31]	1959	Fe cl ₃ + H ₂ SO ₄
	CRAWFORD [17]	1959	Fe cl ₃ + H ₂ SO ₄
	LEFFLER [8, 9, 32]	1959	Fe cl ₃ + H ₂ SO ₄
c) Métodos com três etapas			
1) saponificação	ABELL [1, 2, 3, 6]	1952	LIEBERMAN-BOUCHARD
2) extracção	TRINDER [4]	1952	LIEBERMAN-BOUCHARD
3) reacção corada	ANDERSON [4]	1956	LIEBERMAN-BOUCHARD
	MANN [4]	1961	LIEBERMAN-BOUCHARD
d) Métodos com quatro etapas			
1) extracção	SCHOENHEIMER e SPERRY [2, 6, 7]	1934	LIEBERMAN-BOUCHARD
2) saponificação	SPERRY e WEB [1]	1950	LIEBERMAN-BOUCHARD
3) isolamento	COLMAN e Me PHEE [4]	1956	LIEBERMAN-BOUCHARD
4) reacção corada	BROWN [4]	1961	LIEBERMAN-BOUCHARD

1.5—SAPONIFICAÇÃO DOS ESTERES DO COLESTEROL

A etapa de saponificação, que converte a fracção esterificada do colesterol em colesterol livre, elimina os erros provenientes dum eventual maior desenvolvimento de cor do colesterol esterificado em relação ao livre.

A hidrólise dos ésteres é, vulgarmente, realizada a quente com hidróxido de potássio alcoólico [6].

1.6—ISOLAMENTO SELECTIVO POR PRECIPITAÇÃO PELA DIGITONINA

As reacções de coloração do colesterol, não sendo totalmente específicas, podem falsear os valores dos doseamentos quando na presença de certos constituintes cromogéneos.

O isolamento selectivo, por precipitação pela digitonina, após saponificação, separando o colesterol da generalidade dos outros componentes, elimina as interferências dos diversos cromogéneos inespecíficos [2, 3, 6].

A reacção de formação dos digitonidos reúne os requisitos necessários para realizar um isolamento absoluto. A ligação é muito específica, obtendo-se somente com os esteróis naturais β -hidroxilados e não havendo qualquer interferência com os α -hidroxilados nem com os ésteres que, naturalmente, não possuem a sua função oxidrúlica livre [6]. Além disso, o complexo equimolecular digitonina-colesterol é muito insolúvel na maior parte dos solventes [33] mas, facilmente, cindível pela piridina ou pelo anidrido acético, o que facilita a recuperação do colesterol [6].

1.7—A REACÇÃO DE LIEBERMAN-BOUCHARD E AS TÉCNICAS QUE A UTILIZAM

A reacção clássica de coloração de LIEBERMAN-BOUCHARD, que é seguida em numerosos métodos de determinação do colesterol, apresenta uma natureza bastante complexa que é, naturalmente, influenciada por diversos factores como a concentração do ácido sulfúrico, a presença de água, o conteúdo de ácido acético no anidrido acético, o tipo de solvente utilizado, o tempo de reacção, o efeito da luz, a temperatura, etc. [6].

Nesta reacção, os diferentes graus de coloração, desenvolvidos pelo colesterol esterificado em relação ao livre, são influenciados pelo dissolvente, tornando-se muito acentuados com o uso de extractos colorofórmicos [2, 4, 6, 29, 30].

Os interferentes lipocrómicos parecem acusar uma maior absorção nas zonas azul-verde das leituras espectrofotométricas do que nas bandas vermelhas de outras reacções de coloração [34]. Também os derivados do colesterol, normalmente existentes nos soros sanguíneos, como o colestanol, o Δ 7-colestenol e o 7-de hidrocolesterol e, ainda, os produtos metabólicos de medicamentos, como o desmos-

tenol ou 24-de-hidrocolesterol, revelam-se com uma coloração maior nesta reacção do que nas do cloreto férrico-ácido sulfúrico [6].

A reacção de coloração, de LIEBERMAN-BOUCHARD, quando é efectuada directamente no soro sem prévia extracção ou outras fases purificadoras, como nos métodos de FERRO e HAM e de HUANG, determina resultados que se têm mostrado pouco satisfatórios, pois os valores são, falsamente, elevados, sendo ainda, encontrados erros vultuosos quando se trata de soros lipémicos, hemolisados e ictericos [6].

Os métodos que usam a reacção de LIEBERMAN-BOUCHARD e que se apresentam mais divulgados são o de BLOOR [2, 6, 10, 16, 46], ABELL [1, 2, 3, 6] e SHOENHEIMER e SPERRY [2, 6, 7], incluindo-se ainda as suas ultteriores modificações por DRECKER [2, 3, 29], ANDERSON [4] e SPERRY e WEB [1].

O método de SCHOENHEIMER e SPERRY, efectuando uma extracção, uma saponificação e um isolamento selectivo que separa o colesterol de constituintes eventualmente interferentes, apresenta uma técnica muito perfeita, considerada de eleição para fins científicos e que, normalmente, é aconselhada para todos os processos de referência.

O método de ABELL, realizando uma extracção e uma saponificação, é também uma técnica muito valiosa.

O método de BLOOR, com um passo extractivo desproteinizante, é um método clássico (popular do uso) de aplicação à clínica, embora, se lhe apontem defeitos, nomeadamente pelo uso de extractos clorofórmicos.

1.8—O ÁCIDO P-TOLUENOSULFÓNICO E AS TÉCNICAS QUE O UTILIZAM

PEARSON, STERN e McGAVAC [3, 24] apresentaram uma técnica na qual a reacção de coloração se desenvolve, directamente, no soro sem extracção prévia, conseguindo-se uma solubilização ou suspensão das proteínas pelo ácido p-toluenosulfónico. A inclusão de um branco complementar, constituído pela mistura oxidante e o soro, foi preconizada com o fim de corrigir eventuais interfeerências [6, 45]. A substituição do ácido p-toluenosulfónico pelo congénere 2,5-dimetilbenzenosulfónico foi, ulteriormente, aconselhada por WATSON [4, 25].

Estas técnicas, de base simples, atraíram as atenções gerais e adquiriram grande popularidade em todo o mundo; contudo, as apreciações sobre o valor das determinações são divergentes e discordantes manifestando os autores cautelosos ainda um certo cepticismo pelos métodos directos [6, 29, 35].

1.9—A REACÇÃO DE COLORAÇÃO DO CLORETO FÉRRICO-ÁCIDO SULFÚRICO E AS TÉCNICAS QUE A UTILIZAM

A reacção de coloração do colesterol desencadeada com cloreto férrico-ácido sulfúrico, desenvolve «halocrómos» ou sais «halocrómi-

cos» cujo grupo cromóforo revela uma coloração roxo-púrpura [3, 5, 6, 31]. A reacção apresenta uma elevada sensibilidade, que é cerca de cinco vezes maior que a da coloração de LIEBERMAN-BOU-CHARD [18], e possui, ainda, a vantagem de não originar desigualdades de cor sensíveis consoante o colesterol está esterificado ou livre [6].

ZLATIC, ZAK e BOYLE ensaiaram o processo de coloração, directamente, no soro sanguíneo, atribuindo-lhe exactidão e reproductibilidade [21]. Todavia, a técnica directa, estudada minuciosamente por diversos autores, não se mostrou satisfatória revelando interferências e determinando valores elevados [6].

Foram propostas diversas modificações que incluem, normalmente, uma prévia fase extractiva. HENLY e HENRY [6] escolheram para o passo desproteínizante a própria solução acética do cloreto férrico, SEARCY e BERGQUIST [31] indicarem a mistura etanol-acetona, CRAWFORD [17] propôs a solução etanol-éter, LEFFLER [32] usou o isopropanol e KLUNGSÖYR [1, 5, 6, 23] preconizou a mistura acetato de etilo-etanol.

Surgiram, com estes princípios fundamentais, métodos altamente valiosos [16]; entre eles, a técnica de KLUNGSÖYR, muito referenciado pela sua simplicidade e valor, é preconizada para uso em análises clínicas [1].

1.10 — FRACÇÕES DO COLESTEROL LIVRE E ESTERIFICADO

Nas considerações tecidas até aqui referimos o colesterol como colesterol total que, naturalmente, é a soma das fracções colesterol livre e esterificado.

Como fonte de diagnóstico clínico pode interessar a relação entre o valor da fracção esterificada ou livre e o valor do colesterol total que dará indicações sobre o estado da função hepática.

O fundamento das técnicas de doseamento das fracções do colesterol baseia-se, normalmente, na reacção de precipitação selectiva e quantitativa pela digitonina que, retendo o colesterol livre no complexo insolúvel, o separa do colesterol esterificado.

A determinação do colesterol livre ou dos seus ésteres resulta da harmoniosa conjugação e enquadramento dessa fase separativa com as técnicas usadas no doseamento do colesterol total.

1.11 — SELECÇÃO DOS MÉTODOS

Os métodos que efectuam a totalidade dos passos revelam-se os mais exactos e, portanto, são os escolhidos para fins científicos. Todavia, como meios auxiliares do diagnóstico clínico, foram preferidas as técnicas mais simples.

Nestes últimos tempos generalizou-se, por todo o mundo, o uso das técnicas directas mas, provavelmente, sem razão devido aos sérios inconvenientes descritos.

O método clássico de BLOOR, com uma extracção pela mistura etanol-éter e uma reacção de coloração verde e LIEBERMAN-BOU-

CHARD, foi durante muitos anos seguido no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Militar Principal.

Entre os processos do seu tipo, o método de KLUNSÖYR, com um passo extractivo realizado pela mistura acetato de etilo-etanol e uma reacção de coloração roxo-púrpura de ZLTKIS, ZAK e BOYLE gerada com cloreto férrico, é apontado como o melhor [1].

Em conformidade com os propósitos que nos moveram, naturalmente que as nossas observações terão como principais objectivos o método clássico de BLOOR, o método do cloreto férrico de KLUNG-SÖYR e, ainda, um consagrado método directo, o de PEARSON, modificado por WATSON.

II — PARTE EXPERIMENTAL

2.1 — DETERMINAÇÃO DO COLESTEROL TOTAL SEGUNDO O MÉTODO DE BLOOR

O método clássico de BLOOR, 1916 [2, 10, 16, 46], é, provavelmente, dos mais antigos mas, apesar disso, ainda hoje referido pelo seu valor.

a) *Fundamento*

A fase extractiva é efectuada com uma mistura etanol-éter, rejeitando-se o componente proteico por filtração. Uma alíquota do filtrado é evaporada à secura sendo feita a extracção do resíduo com clorofórmio. No extracto clorofórmico é realizada a reacção de coloração, com anidrido acético e ácido sulfúrico, cuja leitura no espectrofotómetro traduz a valorização do colesterol.

b) *Técnica*

Este método é o resultante da simplificação do original [2, 10, 16].

- 1) Numa proveta de rolha de vidro ou polietileno introduza 9,5 ml da mistura etanol-éter.
- 2) Adicione 0,500 ml de soro, gota a gota.
- 3) Rolhe a proveta e agite durante um minuto, evitando a formação de grumos.
- 4) Deixe em repouso durante trinta minutos.
- 5) Filtre por papel de filtro isento de gordura, com as necessárias precauções para evitar a evaporação.
- 6) Pipete 5,000 ml do filtrado para um copo e evapore a 37°C.
- 7) Faça a extracção do resíduo com 5 ml de clorofórmio e mantenha os recipientes a 25°C.
- 8) Junte 2,0 ml de anidrido acético e misture.
- 9) Adicione, lentamente, 0,100 ml de ácido sulfúrico concentrado, deixando-o escorrer pelas paredes perto da solução. Misture.
- 10) Deixe desenvolver a cor no escuro durante vinte e cinco minutos exactamente cronometrados.
- 11) Efectue, imediatamente, as leituras no espectrofotómetro em 660 m μ em relação a um branco previamente preparado.

c) *Reagentes e Material* [2, 10]

- 1 — Mistura etanol-éter: 3 partes de álcool etílico absoluto e uma parte do éter anidro (v/v). Prepare na ocasião.
- 2 — Clorofórmio.
- 3 — Anidrido Acético.
- 4 — Ácido sulfúrico concentrado.
- 5 — Papel de filtro isento de gordura. Obtém-se por lavagem com éter e secagem.
- 6 — Material de vidro, rigorosamente seco.

Nota — O espectrofotómetro usado na totalidade dos ensaios foi o Coleman Júnior II, modelo 6/20.

d) *Aferição do método*

d₁) Traçado da curva padrão segundo o método clássico: 2, 10

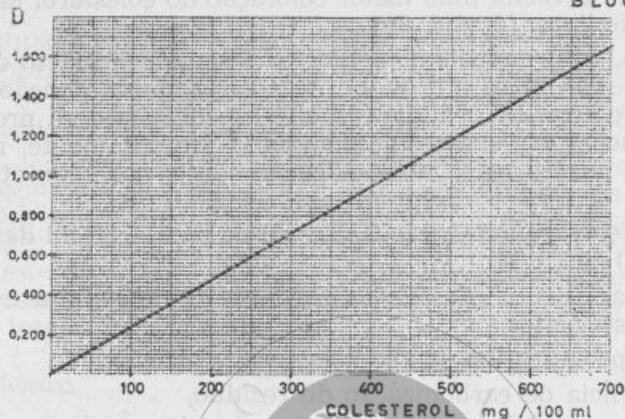
- 1 — Prepare as seguintes soluções tipo, pesando, cuidadosamente, as quantidades de colesterol indicadas no quadro e introduzindo as cinco primeiras em balões aferidos de 500 ml e as quatro últimas em balões aferidos de 250 ml.
- 2 — Dilua e complete o volume com clorofórmio a 20° c.
- 3 — Os padrões pesam-se, em vez de se medirem, porque o clorofórmio é difícil de pipetar correctamente.

Miligramas de colesterol	Miligramas de colesterol em 5 ml	Miligramas de colesterol por 100 ml, em soro
20	0,2	80
40	0,4	160
60	0,6	240
80	0,8	320
100	1,0	400
60	1,2	480
70	1,4	560
80	1,6	640
90	1,8	720

Com o volume de 5 ml de cada padrão proceda como está descrito na técnica de 7 a 11.

- 4 — Efectue o número suficiente de determinações de cada concentração de forma que os valores médios registados traduzam uma recta.

DETERMINAÇÃO DO COLESTEROL segundo o método de
BLOOR



Esta curva padrão foi elaborada segundo as indicações do método clássico. [48]

d₂) Confirmação de valores

Padrões em solução acética revelaram-se úteis, apresentando elevada estabilidade e possibilitando medições volumétricas rigorosas. [48]

As confirmações com padrões acéticos de 200 mg/100 ml e ainda outras soluções aferidas de 400 mg/100 ml determinaram uma coincidência e sobreposição de valores. [48]

e) Valores normais

150 — 250 mg/100 ml [2]

Discriminaremos ainda:

homens: 150 — 250 mg/100 ml [10]

mulheres: 180 — 260 mg/100 ml [10]

f) Comentários

Naturalmente, como em todos os métodos de doseamento de colesterol, a presença de água no material e reagentes, atenuando o desenvolvimento de coloração, constitui uma dificuldade. [2, 4, 6, 10, 48] A própria hidratação do ácido sulfúrico é assinalável. [48]

O método de BLOOR, apesar de não possuir etapa de isolamento selectivo, é pouco criticável com base na falta de especificidade da reacção de coloração, possivelmente, fundamentado nos dois passos extractivos. [2, 4, 16] Mas apresenta acentuados os inconvenientes da

ausência de saponificação ampliados pelo próprio uso de extractos clo-rofórmios que revelam uma maior coloração do colesterol esterificado em relação ao livre. [2, 4, 6, 30]

Todavia, os principais comentários assentam no facto de possuir uma técnica morosa para a qual é necessária muita atenção às diversas causas de erro. Na realidade, a sua execução poderá prolongar-se por várias horas e a sua técnica deve ser, rigorosamente, respeitada em diversos pontos mas, muito especialmente, nos seguintes:

- 1) Medições volumétricas (0,500 ml de soro, 5,00 ml de filtrado e 0,100 de H_2SO_4).
- 2) Filtração com precauções tendentes a impedir a evaporação dos solventes.
- 3) Temperatura das evaporações.
- 4) Ausência de carbonização do resíduo.
- 5) Tempo de desenvolvimento da coloração no escuro.
- 6) Rapidez da execução da leitura espectrofotométrica.

De todos estes parâmetros, o último merece especial consideração. Assim, determinando a influência do atraso de dez minutos na leitura espectrofotométrica em padrões e soros verifica-se forte diminuição da coloração, originando-se erros superiores a 10%, referidos à percentagem de colesterol. [48] E para vinte minutos, uma redução da ordem de 20%. [48]

Assim o registamos:

DETERMINAÇÃO DO COLESTEROL segundo BLOOR

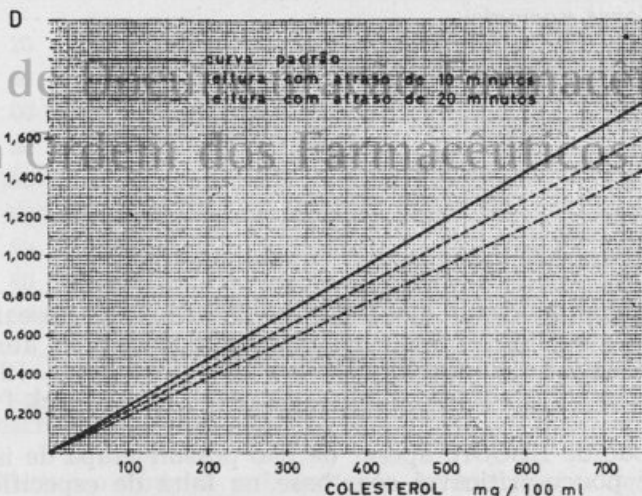


Fig. 3

Comprova-se a pouca estabilidade dos «halocromos» das reacções coradas. [46, 48]

2.2 — DETERMINAÇÃO DO COLESTEROL ESTERIFICADO SEGUNDO O MÉTODO DE BLOOR

a) *Fundamento* [2, 10]

O colesterol livre é separado e rejeitado com base na sua reacção de combinação com a digitonina que forma colesterol digitónico insolúvel no éter do petróleo.

O colesterol esterificado é extraído pelo éter do petróleo e, no resíduo desse extracto, é retomada a técnica da determinação do colesterol total.

b) *Técnica*

- 1) Prepare o extracto do soro em etanol-éter pelo mesmo processo indicado na determinação do colesterol total (1, 2, 3, 4 e 5).
- 2) A 5,00 ml de filtrado adicione 0,5 ml de solução de digitonina e evapore a 37° C.
- 3) Sobre o resíduo seco faça uma extracção com 3,0 ml do éter do petróleo aquecendo, ligeiramente, sobre um banho de areia. Faça mais duas extracções idênticas e reúna os extractos.
- 4) Evapore os extractos até à secura.
- 5) Extraia o resíduo com 5,0 ml de clorofórmio e continue os ensaios como está descrito para a determinação do colesterol total (8, 9, 10, 11).

c) *Reagentes e material*

- 1 — Os mesmos da determinação do colesterol total.
- 2 — Éter de petróleo.
- 3 — Solução de digitonina a 1%.

Introduza 1 g de digitonina num matraz aferido de 100 ml e dissolva em cerca de 50 ml de etanol a 45%, aquecendo ligeiramente. Dilua até completar o volume de 100 ml com etanol a 45%.

O reagente mantém-se estável algumas semanas. [48]

d) *Valores normais*

70 - 75% do colesterol total [10]

e) *Considerações*

A fase separativa da determinação do colesterol livre está subordinada às características do método de determinação do colesterol total.

Em todas as determinações do grau de esterificação do colesterol, o estado de conservação dos soros sanguíneos assume importância especial, pois os valores estão condicionados por diversos factores, onde tomam vulto as reacções enzimáticas, desencadeadas pela colesterol-esterase [42] existente no soro, que podem elevar o teor dos ésteres. [6]

2.3 — DETERMINAÇÃO DO COLESTEROL TOTAL SEGUNDO O MÉTODO DIRECTO DE PEARSON E WATSON

O método directo de PEARSON, STERN, MAC GAVACK, [3, 6, 24] e WATSON [4, 25], apontado por muitos como o melhor método directo, [3, 4] teve uma notável expansão em todo o mundo.

É, usualmente, seguido por diversos fabricantes de reagentes que o industrializaram em ensaios rápidos. [4, 43, 44, 45]

a) *Fundamento* [4]

No método de PEARSON adiciona-se, directamente ao soro, ácido acético glacial, anidrido acético, ácido 2,5 dimetilbenzenosulfónico e ácido sulfúrico e determina-se a coloração obtida a 575 m μ . O anidrido acético extrai o colesterol, assegura a manutenção do meio anidrido e precipita as proteínas que serão dispersas pelo ácido dime-tilbenzenosulfónico. Com os três primeiros reagentes produz-se uma reacção exotérmica, por desidratação das proteínas, que moderará o aquecimento verificado pela adição do ácido sulfúrico.

O ácido p-toluenosulfónico do método original foi substituído, por WATSON, pelo 2,5-dimetilbenzenosulfónico, pois as impurezas desse produto originavam explosões. [26]

b) *Técnica* [4]

Tomadas de ensaio	Problema A	Branco br	Padrão S
Reagente do colesterol (ml)	5,0	5,0	5,0
Soro (ml)	0,1	—	—
Água desmineralizada (ml)	—	0,1	—
Padrão (ml)	—	—	0,1

Misture. Coloque em água fria durante cinco minutos.

Ácido sulfúrico concentrado, gota a gota e agitando até dissolver o precipitado (ml)	1,0	1,0	1,0
--	-----	-----	-----

A leitura efectua-se quinze minutos depois a 560-590 $m\mu$ em relação à água destilada.

A determinação deve estar efectuada 45 minutos após a adição do ácido sulfúrico.

Cálculo:

$$\text{mg do colesterol/100 ml} = \frac{D(A) - D(\text{br})}{D(S) - D(\text{br})} \times 400$$

Nota — Não incluímos o ensaio em branco de mistura oxidante e soro, com o fim de não alterar a simplicidade do método descrito.

c) *Reagentes* [4]

1 — Reagente do colesterol

Dissolva 5,6 g do ácido 2,5-dimetilbenzenosulfónico di-hidratado em ácido acético glacial e dilua até 100 ml. Junte 300 ml de anidrido acético e 100 ml de ácido acético glacial.

Conserva em frasco bem rolhado. A solução é estável vários meses à temperatura ambiente.

2 — Padrão de colesterol — 400 mg/100 ml em ácido acético glacial.

As preparações de comércio do colesterol costumam conter 20% de impurezas. Portanto, o colesterol deve ser recristalizado várias vezes em etanol e bem seco.

Dissolvem-se 400 mg de colesterol no ácido acético glacial e dilui-se até 100,0 ml. A estabilidade é ilimitada.

3 — Ácido sulfúrico concentrado.

d) *Aferição do método*

O valor médio da leitura $D(S) - D(\text{br})$, correspondente ao padrão preconizado pelo método, foi determinado. $D(S) - D(\text{br}) = 0,241$.

A curva padrão do método foi determinada com várias soluções acéticas aferidas. [48]

Data	D(S) - D(br)
28 JUL	0,23
15 AGO	0,252
31 AGO	0,215
31 AGO	0,221
2 SET	0,268

DETERMINAÇÃO DO COLESTEROL segundo o método directo de PEARSON

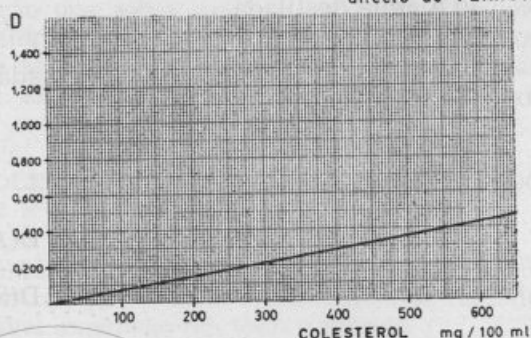


Fig. 4

e) *Valores normais* [4]

123 — 324 mg/100 ml — Adultos

f) *Comentários*

O método directo de PEARSON tem, inegavelmente, uma técnica de execução muito rápida, de cerca de trinta minutos, e apresenta poucos notórios os inconvenientes da desigualdade de coloração do colesterol livre e esterificado, apesar de não integrar uma etapa de saponificação. [24, 29]

Todavia, a reacção de coloração, sem qualquer fase purificadora ou de isolamento selectivo, é bastante influenciada por cromogéneos inespecíficos, como a hemoglobina [4, 6, 45, 48], a bilirrubina [4, 6, 45, 48] e ainda em menor grau o dihidrocolestenol [27], o Δ 7-colestenol [28] e o desmosterol [4]. Mas as maiores interferências serão, provavelmente, motivadas pela influência das proteínas que, além do mais, ficam submetidas a temperaturas elevadas na fase de adição do ácido sulfúrico [3]. A ausência de um passo extractivo desproteinizante é, verdadeiramente, criticável. [1, 3]

Contudo, a estabilidade das reacções coradas é suficiente para efectuar as leituras, verificando-se que a valorização espectrofotométrica não sofre modificação sensível mesmo quando analisada vinte e cinco minutos após o início proposto. [48]

A inclinação da curva do método está condicionada pelo comprimento de onda da leitura, que não coincide com a banda de maior absorção para evitar zonas de instabilidade. [4]

2.4 — DETERMINAÇÃO DO COLESTEROL LIVRE INTEGRADA NO MÉTODO DIRECTO DE PEARSON, SEGUNDO WINDAUS [4]

a) *Fundamento*

A determinação baseia-se no método do colesterol total.

O colesterol livre é, previamente, precipitado e separado pela digitonina.

b) *Técnica* [4]

1) Precipitação pela digitonina.

Tomadas de ensaio	Problema A	Testemunha Ba
Soro, plasma (ml)	0,1	0,1
Álcool isopropílico (ml)	—	1,0
Solução de digitonina (ml)	1,0	—
Deixe repousar durante dez minutos. Centrifugue. Decante o líquido sobrenadante. Adicione ao resíduo 5 ml de acetona em jacto a fim de homogeneizar a mistura. Se necessário use vareta de vidro. Centrifugue. Decante o líquido sobrenadante e seque no vácuo.		
	A	Ba
Resíduo seco	++	++
Reagente do colesterol	2,5	2,5

Agite bem o precipitado com vareta de vidro e centrifugue.

2) Determinação.

Tomadas de ensaio	Problema A	Testemunha Ba	Branco br	Padrão S
Líquido sobrenadante (ml)	1,0	1,0	—	—
Reagente do colesterol (ml)	—	—	1,0	1,0
Solução padrão (ml)	—	—	—	0,02
Ácido acético glacial (ml)	—	—	0,02	—
Deixe durante cinco minutos à temperatura ambiente.				
	A	Ba	br	S
Ácido sulfúrico concentrado (ml)	0,2	0,2	0,2	0,2

Adicione o ácido sulfúrico a cada tubo, separadamente, agitando o conteúdo até que o precipitado se dissolva.

Determine a densidade óptica entre dez e vinte minutos a 560-580 m μ em relação à água destilada.

3) Cálculo do colesterol livre:

$$\frac{D(A) - D(ba)}{D(S) - D(br)} \times 201,5 \text{ (mg/100 ml)}$$

4) Cálculo do colesterol esterificado.

Colesterol esterificado = colesterol total - colesterol livre.

c) *Reagentes* [4]

- 1 — Reagentes de terminação do colesterol total.
- 2 — Álcool isopropílico.
- 3 — Acetona
- 4 — Ácido acético glacial.
- 5 — Solução de digitonina.

Dissolva 250 mg de digitonina em 100 ml de álcool isopropílico.

d) *Valores normais* [4]

Colesterol livre: 20-40 % do colesterol total.

Colesterol esterificado: 60-80 % do colesterol total

e) *Considerações*

A determinação do colesterol livre, integrada no método directo de PEARSON, apresenta, além da precipitação e separação pela digitonina, outra fase motivada pela insolubilidade do sedimento no reagente do colesterol.

A inclusão de ensaios com soros testemunhas, que se destinam a corrigir eventuais interferências dos soros não desproteinizados, aumenta ainda mais o número de passos. Essa numerosa sequência de intervenções laboratoriais constitui um contraste saliente com a simplicidade do método directo.

A determinação do colesterol esterificado, também enquadrada no método directo de PEARSON, foi objecto de estudo de vários autores, nomeadamente, de FRIED, mais ainda não temos conhecimento do teor do seu trabalho que supomos não publicado.

2.5 — DETERMINAÇÃO DO COLESTEROL TOTAL SEGUNDO O MÉTODO DO CLORETO FÉRRICO DE KLUNGSÖYR

O método de KLUNGSÖYR [1, 5, 6, 23, 24], de execução fácil, é preconizado para análises de aplicação à clínica pelos melhores autores modernos.

a) *Fundamento*

O colesterol extrai-se com a mistura de dissolventes, acetato de etilo-etanol, regeitando-se o componente proteico por centrifugação. Numa alíquota do extracto é efectuada a reacção de coloração, com ácido acético, ácido sulfúrico e cloreto férrico, que será valorizada espectrofotométricamente.

b) *Técnica* [1]

- 1 — Num tubo de centrifuga vulgar introduza 5 ml da solução de acetato de etilo-etanol.
- 2 — Adicione 0,500 ml de soro e misture.
- 3 — Centrifugue a alta velocidade durante cinco minutos.
- 4 — Retire uma alíquota de 0,600 ml do extracto sobrenadante para um tubo de ensaio vulgar.
- 5 — Adicione 2,0 ml do reagente do cloreto férrico. Misture.
- 6 — Adicione 2,0 ml do ácido sulfúrico. Misture repetidas vezes, tendo em atenção a viscosidade do meio.
- 7 — Deixe arrefecer a solução até ficar à temperatura ambiente e leia a densidade óptica em relação ao branco em 550 m μ .

c) *Reagentes* [1]

- 1 — Solução de acetato de etilo-etanol 1 : 1 (V/V).
- 2 — Reagente do cloreto férrico.

Dissolva 0,7 g de cloreto férrico hexa-hidratado em ácido acético glacial. Efectue a pesagem o mais rapidamente possível pois o componente é higroscópico. Dilua até 1000 ml com ácido acético glacial misturando a solução. Conserve em frasco escuro (se possível topázio):

A solução é estável várias semanas (4-6 pelo menos) [5, 48].

- 3 — Padrão do colesterol.

Dissolva 100 mg do colesterol em 100 ml da solução etanol-acetato de etilo.

- 4 — Ácido sulfúrico (reagente analítico).

d) *Aferição do método* [1]

- 1 — Pipete 0,00; 0,500; 1,000; 1,500; 2,00 e 2,500 da solução padrão do colesterol para tubos de ensaio e dilua cada um deles até 5,0 ml com a solução de acetato de etilo-etanol.

- 2 — Adicione 0,5 ml de solução do cloreto de sódio a 9 ‰.
- 3 — Pipete uma alíquota de 0,600 ml de cada um deles para outra série de tubos.
- 4 — Continue como está descrito para o colesterol total ou livre. Estes padrões representam 0, 100, 200, 300, 400 e 500 mg/100 ml de colesterol.

Seguindo as indicações do método e usando ainda outras soluções acéticas aferidas determinámos:

Padrões	D - 1.ª série	D - 2.ª série	D - 3.ª série	D - média
100	0,29	0,27	0,28	0,28
200	0,57	0,54	0,55	0,555
300	0,85	0,80	0,84	0,835
400	1,13	1,10	1,11	1,11
500	1,35	1,42	1,40	1,39

DETERMINAÇÃO DO COLESTEROL segundo o método de KLUNGSÖYR

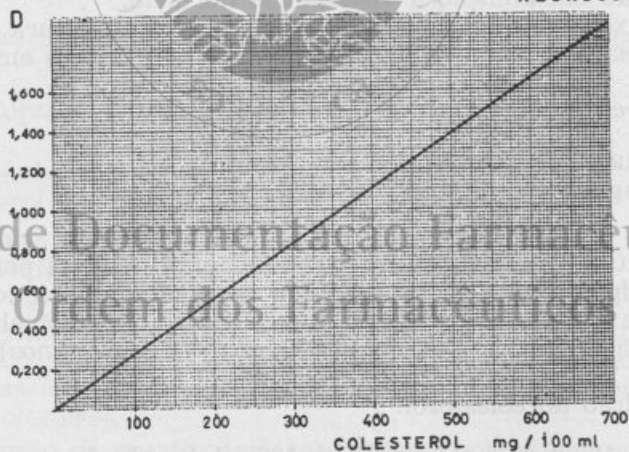


Fig. 5

A curva de calibração foi determinada, observando-se uma sobreposição dos valores da recta de regressão com os da curva encontrada segundo os processos gráficos habituais [47, 48]. Com o intuito de referenciar a precisão do método, referimos que os desvios obtidos nas diversas determinações com padrões não apresentaram amplitude notável [47, 48].

e) *Valores normais* [5]

220 ± 50 mg por 100 ml de soro, em adultos.

f) *Comentários*

O método de KLUNGSÖYR apresenta uma técnica simples, executável em menos de uma hora que realiza a reacção de coloração, directamente numa alicota do próprio extracto, após a desproteïnização, sem necessidade de recorrer a ebulição ou evaporação [48].

Na reacção de coloração obtém-se um sal «halocrómico» [5, 6, 31] cujo grupo cromóforo, de cor púrpura, é sensível, estável e reprodutível [1, 5, 17, 18] tendo-se verificado que leituras espectrofotométricas, desfasadas de uma hora, não revelam variação assinalável [48].

A ausência de saponificação não é notada, pois os erros motivados pelas diferentes colorações das fracções esterificado e livre do colesterol, não são sensíveis [18, 19].

As principais interferências com as reacções de coloração são motivadas pelos brometos [5, 6, 20]. A bilirrubina só ligeiramente interfere, pois, além de possuir zonas de absorção desviadas [21], é parcialmente rejeitada na fase extractiva [5], e, ainda, transformada em biliverdina pelo Fe^{+} [22].

As problemáticas referidas para as determinações directas de ZLATIC, ZAK e BOYLE, com cloreto férrico e ácido sulfúrico, são eliminadas ou reduzidas pelo passo extractivo [6]. A hemoglobina [5, 6], o triptofano [5, 6], o piramido [6], a vitamina A [5, 36], a vitamina D [6], o salicilato de sódio [6], os nitratos [5], etc. não assumem importância como interferentes no método de KLUNGSÖYR.

2.6 — DETERMINAÇÃO DO COLESTEROL LIVRE SEGUNDO O MÉTODO DO CLORETO FÉRRICO DE KLUNGSÖYR

a) *Fundamento*

O colesterol livre combina-se com a digitonina formando um precipitado complexo de colesterol digitónico que é isolado por centrifugação, decantação e subsequente lavagem com acetona.

A técnica continua, integrada nos passos da determinação do colesterol total.

b) *Técnica* [1]

1 — Introduza num tubo de ensaio 4,0 ml de solução de digitonina.

- 2 — Adicione 1,200 ml do extracto em acetato de etilo-etanol obtido na determinação do colesterol total. Misture bem. Deixe o sistema em repouso durante dez minutos e centrifugue a alta velocidade.
- 3 — Cuidadosamente, decante o líquido sobrenadante.
- 4 — Retome o resíduo em 4,0 ml de acetona, misture bem e recen- trifugue a mistura.
- 5 — Cuidadosamente, decante o fluído sobrenadante e absorva a acetona das paredes do tubo com papel de filtro.
- 6 — Suspenda o precipitado em 0,6 ml de mistura acetato de etilo-etanol. Junte 2,0 ml do reagente de cloreto férrico, misturando até dissolver o precipitado.
- 7 — Adicione 2,0 ml de ácido sulfúrico, misture bem e complete a técnica como foi descrito para a determinação do coles- terol total.

c) *Reagentes* [1]

- 1 — Os mesmos usados para a determinação do colesterol total.
- 2 — Acetona.
- 3 — Solução de digitonina.

Dissolva 1 g de digitonina em 50 ml de etanol.

Dilua para 100 ml com água destilada, misturando comple- tamente.

A solução é estável à temperatura ambiente durante mais de um mês [5, 48].

d) *Valores normais*

22-30 % do colesterol total [6].

e) *Considerações*

A fase separativa do colesterol livre, efectuada pela digitonina, está integrada na sequência do método da determinação do coles- terol total.

2.7 — VALORES NORMAIS DE COLESTEROL TOTAL SÉRICO

Os valores normais do colesterol total sérico são condicionados por diversas variáveis, entre as quais se assinala, com maior relevo, o sexo e a idade [1, 2, 3, 5, 6]. Mencionaremos um quadro [6, 37] que discrimina valores normais considerados como números dese- jáveis [6].

Colesterol total (mg/100 ml) [37]

Idade	Homens	Mulheres
20	110-250	110-250
30	120-290	120-290
40	135-315	135-290
50	150-340	145-330
60	140-321	156-356
70	140-310	?

A alimentação, especialmente, quando rica em «gorduras» [1, 6, 38], também é um factor influenciador das determinações do colesterol total, mas o estado do esforço ou repouso [6, 39], as flutuações climáticas [6, 40] e as próprias fases do ciclo menstrual [6, 41], podem igualmente ter interferência.

2.8— VALORES COMPARATIVOS DE DETERMINAÇÃO DE COLESTEROL TOTAL EM SOROS

As determinações do colesterol total, que apresentamos, foram efectuadas com soros colhidos, diariamente, no laboratório de análises clínicas do Hospital Militar Principal.

Representamos os valores finais referidos a mg/100 ml de colesterol total.

a) *Desvios dos Métodos*

Em face de uma enorme gama de determinação tornou-se necessário calcular e registar os valores das oscilações dos métodos possibilitando uma interpretação e esclarecimento em bases mais seguras.

Nessas condições, registamos os valores das percentagens dos desvios das valorizações dos métodos de BLOOR e de PEARSON em relação aos de KLUNGSÖYR, considerando-o como referência apenas a título de exemplo, e porque nos pareceu mais regular nas suas determinações.

Ref. ^a	Obs.	KLUNGSÓYR	BLOOR (Desvio ‰)	PEARSON (Desvio ‰)
2 SET - A	PR	198	204 (+3)	210 (+6)
2 SET - B	PR	260	259 (-0,3)	288 (+11)
2 SET - D	PR	248	259 (+4)	290 (+17)
3 SET - D	PA	355	362 (+2)	395 (+11)
4 SET - B ¹	PA	210	220 (+5)	190 (-10)
4 SET - I	PA	245	245 (0)	248 (+1)
8 SET - E ₁	BI	222	240 (+8)	375 (+69)
8 SET - E ₂	BI	280	300 (+7)	355 (+27)
8 SET - C ₁	HE	158	160 (+1)	170 (+8)
8 SET - C ₂	HE	133	140 (+5)	180 (+35)
15 SET - A	PA	285	295 (+3,5)	285 (0)
15 SET - B	PA	265	270 (+1,9)	260 (-1,9)
15 SET - C	PA	213	212 (-0,5)	220 (+3,3)
15 SET - D	PA	275	267 (-2,9)	255 (-7,3)
15 SET - E	PA	280	270 (-3,6)	273 (-2,5)
15 SET - G	PA	298	291 (-2,3)	300 (+0,1)
15 SET - H	PA	275	258 (-6,2)	285 (+3,6)
15 SET - J	PA	225	213 (-5,3)	230 (+2,2)
15 SET - L	PA	190	179 (-5,8)	209 (+10)
15 SET - M	PA	210	195 (-7)	220 (+5)
19 SET - E ₁		702	—	960
19 SET - E ₂		625	—	878
19 SET - A		290	283	300
19 SET - B		265	287	300
19 SET - D		135	158	133
19 SET - F		183	198	210
21 SET - A		135	130	160
21 SET - B		207	218	198
21 SET - C		252	264	300
21 SET - D		190	190	210
24 SET		265	264	268
24 SET		290	287	300
24 SET		220	226	236

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

Ref. ^a	Obs.	KLUNGSÖYR	BLOOR (Desvio %)	PEARSON (Desvio %)
24 SET		290	280	295
25 SET		180	192	228
25 SET		190	189	199
30 SET		210	209	222
30 SET		215	212	215
30 SET		250	254	270
30 SET - BI		252	270	425
30 SET - HE		153	167	210
1 OUT - BI		280	298	520
1 OUT - BI?		260	259	278
1 OUT		135	140	165
1 OUT		209	210	195
1 OUT		270	260	292
2 OUT		253	260	273
—		—	—	—
7 OUT - I		355	361	390
27 OUT - IF		370 (+4)	380 (+5)	515 (+32)
7 OUT - 2		218	225	218
27 OUT - 2F		240 (+10)	237 (+5)	325 (+49)
7 OUT - 3		135	140	154
27 OUT - 3F		180 (-4)	140 (0)	143 (-7)
7 OUT - 4		260	259	280
27 OUT - 4F		272 (+5)	250 (-3)	305 (+8)

BI — Soros com teor elevado de bilirrubina

HE — » » » » » hemoglobina

F — » conservados no frigorífico vinte dias

NOTA: Aos preparadores senhores Amaro (PA), Reiçadas (PR) e Antunes agradecemos a valiosa colaboração em numerosas determinações.

Os registos gráficos foram elaborados indiscriminadamente, apenas seguindo a ordem cronológica das respectivas análises dos soros. Assim, apresentamos os esquemas dos primeiros conjuntos de valores que poderemos julgar representativos. (Fig. 6).

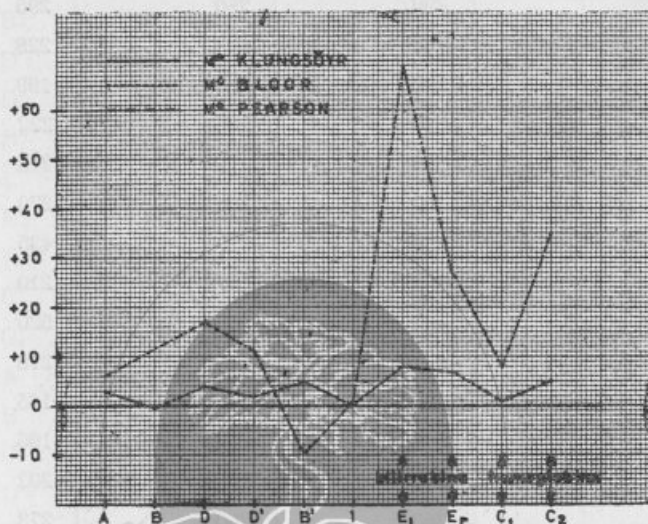


Fig. 6

Os desvios do método de BLOOR, em relação aos de KLUNGSÖYR, apresentam-se geralmente com valores moderados, mesmo em soros de teor elevado em hemoglobina e bilirrubina.

No método de PEARSON as oscilações revelam-se positiva e negativamente, em relação ao método de KLUNGSÖYR e BLOOR, encontrando-se, todavia, um predomínio dos desvios positivos acentuados, que tomam proporções excepcionais em soros com concentração anormal de hemoglobina e bilirrubina.

b) *Desvios em função do número de ordem da leitura espectrofotométrica*

Escolhemos, intencionalmente, uma sequência de valores correspondentes aos ensaios efectuados num dia de elevado número de análises, que, rotineiramente, são realizadas em série e não individualmente. (Fig. 7).

Tornou-se notório o desvio negativo e, sucessivamente, decrescente dos valores do método de BLOOR em função do número de ordem da série, muito provavelmente, motivado pelo atraso nas sucessivas leituras espectrofotométricas e que parece pôr em evidência a instabilidade das reacções da coloração.

Os desvios do método de PEARSON apresentaram um comportamento idêntico aos do esquema anterior, considerando a ausência de soros ictericos e hemolisados.

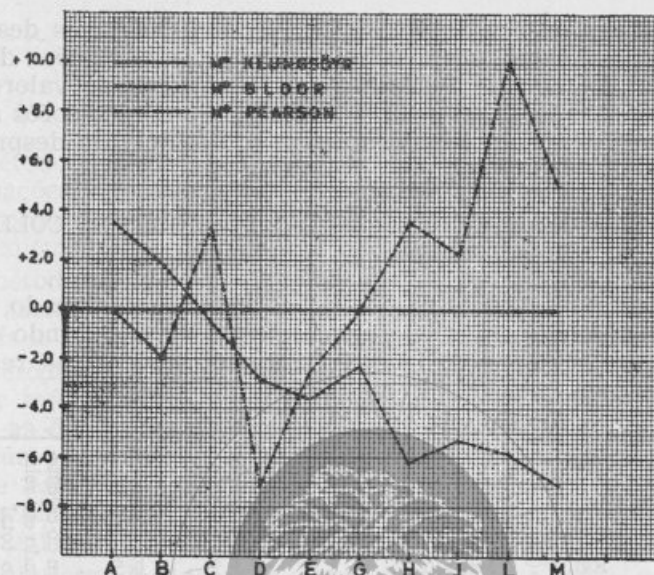


Fig. 7



Fig. 8

c) *Desvios em função da conservação dos soros*

Com o objectivo de apreciar a influência do estado de conservação dos soros nas técnicas de determinação do colesterol total, esquematizamos os desvios dos valores registados em soros acondicionados no frigorífico, durante vinte dias, em relação às mesmas determinações efectuadas em soros recentes. (Fig. 8).

Nas determinações de KLUNGSÖYR e BLOOR, os desvios não foram apreciáveis tendo em conta as próprias oscilações dos métodos. Mas no método de PEARSON determinaram-se valores elevados, que revelam interferências dos constituintes dos soros alterados e, que, talvez, chamem a atenção para a ausência de desproteinização do método.

2.9 — VALORES DA DETERMINAÇÃO DAS FRACÇÕES DO COLESTEROL: LIVRE E ESTERIFICADO

Apresentamos determinações do colesterol esterificado, segundo o método clássico de BLOOR, e do colesterol livre, segundo o método do cloreto de férrico de KLUNGSÖYR, em soros, e as respectivas percentagens em relação ao colesterol total:

Data	Ref.	Método	Colesterol total mg/100 ml	Colesterol esterificado mg/100 ml	Colesterol livre mg/100 ml	Percentagem do colesterol esterificado em relação ao total	Percentagem do colesterol livre em relação ao total
24 SET	1	BLOOR	287	218	—	76 %	24 %
24 SET	1	KLUNG.	290	—	70	76 %	24 %
24 SET	3	BLOOR	280	213	—	76 %	24 %
24 SET	3	KLUNG.	290	—	70	76 %	24 %
30 SET	—	BLOOR	212	161	—	76 %	24 %
30 SET	—	KLUNG.	215	—	60	72 %	28 %
10 OUT	2	BLOOR	167	124	—	74 %	26 %
10 OUT	2	KLUNG.	175	—	40	77 %	23 %
10 OUT	4	BLOOR	172	134	—	78 %	22 %
10 OUT	4	KLUNG.	168	—	44	74 %	26 %
10 OUT	8	BLOOR	254	193	—	76 %	24 %
10 OUT	8	KLUNG.	250	—	70	72 %	28 %

Em face das determinações efectuadas, verificamos uma analogia de valores, contudo, reparamos numa ligeira elevação dos ésteres pelo método de BLOOR em relação àqueles calculados segundo KLUNGSÖYR.

Não foram efectuadas determinações com o método do doseamento do colesterol livre integrado na técnica do colesterol total de PEARSON.

III — CONCLUSÕES

O método clássico de BLOOR mostrou-se muito regular nas suas determinações, quase sempre concordantes com as de KLUNGSÖYR, todavia, possui uma técnica morosa que apresenta várias dificuldades de execução e, ainda, uma reacção de coloração pouco estável.

O método do cloreto férrico de KLUNGSÖYR, de execução rápida e técnica simples, exhibe uma reacção de coloração de grande sensibilidade e estabilidade.

O método de PEARSON, considerado por muitos autores como o melhor método directo, é possuidor duma técnica muito rápida; contudo, as determinações obtidas oscilam positiva e negativamente em relação aos métodos de BLOOR e de KLUNGSÖYR, revelando tendência para obter valores altos talvez com motivo na ausência de desproteinização. As interferências assumem valores excepcionais, especialmente, em soros mal conservados, hemolizados e ictéricos.

Em conformidade com a experimentação, e após cuidadosa e atenta observação em muitas centenas de análises, o método do cloreto férrico de KLUNGSÖYR, pela simplicidade e rigor de técnica, considera-se como o de eleição para trabalhar em grandes séries.

RESUMO

O autor faz uma breve revisão de conjunto das técnicas de determinação do colesterol total, esterificado e livre, em soros sanguíneos e realiza uma primeira selecção de métodos, apresentando as razões que o levaram a experimentar as técnicas de BLOOR, de KLUNGSÖYR e de PEARSON.

Após ensaios experimentais, encontra vantagens no método do cloreto férrico de KLUNGSÖYR em relação ao clássico de BLOOR, de técnica mais difícil e demorada e, ainda, em relação ao processo directo de PEARSON, menos regular nas suas determinações.

Conclui elegendo o método de KLUNGSÖYR para uso em análises de aplicação à clínica.

BIBLIOGRAFIA

- [1] GRADWOHL'S LABORATORY METHODS AND DIAGNOSIS, 1970.
- [2] Idem, edição 1963.
- [3] FUNDAMENTALS OF CLINICAL CHEMISTRY, TIETZ, 1970.
- [4] CHIMIE CLINIQUE, THEORIQUE, ET PRATIQUE, RICHTERIC, 1967.

- [5] COLESTERINA TOTAL E LIVRE, BENNI ZAK, «Métodos seleccionados de análise clínica», Vol. V, 1969.
- [6] QUÍMICA CLÍNICA, BASE Y PRINCIPIOS, RICHARD Y HENRY, 1969.
- [7] MANUAL DE ANALISES CLÍNICAS, RAFAEL JOSÉ MORA LARA, 1965.
- [8] ANALISES CLÍNICAS, DAVIDSON e WELLS.
- [9] ANALISES CLÍNICAS, SAMUEL, 1969.
- [10] MANUAL PRÁTICO DE ANALISES CLÍNICAS, OPAL e HEPLER, 1967.
- [11] ALLEN, BARKER HINES, Peripheral Vascular Diseases, 1964.
- [12] SHEILE SHERLEK, Diseases of liver, 1968.
- [13] COOK R. P., Cholesterol, Academic Press N. Y., 1958.
- [14] MICHAELS GD, WHEELER Col., Ann. N. Y. Acad. Sci., 73, 633, 1959.
- [15] ZAK, B., Am J. Clin. Pathol., 27, 583, 1957.
- [16] BLOOR, Biol. Chem., 24, 227 (1916).
- [17] CRAWFORD, «Am improved method for the determination of free and total colesterol using the ferric clorid reaction», Clin. Chim. Acta, 3, 357, 367, 1958.
- [18] ZAK, DICKENMAN: WHITE: BURNETT e CHERNEY, «Rapid estimation of free and total colesterol», An. J. Clin. Pathol., 24, 1307-1315, 1954.
- [19] COURCHANS, MILLER e STEIN, «Rapid semimicro procedure for estimation of free and total colesterol», Clin. Chem., 5, 609-614 (1959).
- [20] RICE e LUKASIEWICZ, «Interference of bromide in the zak ferric chloride-sulfuric acid colesterol method and means of eliminating this interference», Clin. Chem., 3, 160-162 (1957).
- [21] ZLATKIS, ZAK e BOYLE, «A new method for the direct determination of serum colesterol», J. Lab. Clin. Med., 41, 486-492 (1953).
- [22] ZAK MOSS BOYLE e ZLATKIS, «Spectrophotometric study of some oxidative products of bilirubin», Anal. Chem., 26, 1220-1222 (1954).
- [23] KLUNGSÖYR, HAWKENES e KLOSS, «A method for the determination of colesterol in blood serum», Clin. Chim. Acta, 3, 514-518 (1958).
- [24] PEARSON, STERN e McGAVACK, Analyst Chem., 25, 813 (1953).
- [25] WATSON, Clin. Chim. Acta, 5, 637 (1960).
- [26] JONES e MORELAND, Clin. Chem., 1, 345 (1955).
- [27] SCHOENHEIMER BEHRING, HUMMEL, Physiol. Chem., 192, 93 (1930).
- [28] FIESER, J. Amer. Chem. Soc., 73, 5007 (1951).
- [29] CARR e DREKTER, Clin. Chem., 2, 353 (1956).
- [30] BLOOR, PELKAN e ALLEN, Biol. Chem., 52, 191 (1922).
- [31] SEARCY R. L. BERGQUIST, An. J. Med. Technol., 25, 237 (1959).
- [32] LEFFLER H. H., An. J. Clin. Phatol., 31, 310 (1959).
- [33] SCHOENHEIMER, Hoppe-Seylers 2 Physiol. Chem., 215, 59 (1933).
- [34] BOHN y BICKENBACH, 2. Exp. Med., 71, 566 (1930).
- [35] MORRIS TG, J. Clin. Pathol., 12, 518 (1959).
- [36] MOORE y BOYLE, Clin. Chim. Acta, 9, 156-162 (1963).
- [37] QUESTIONS and ANSWERS, J. Am. Med., Anoc, 166, 310 (1958).
- [38] KEYS A ANDERSON e Col, Clin. Chem., 1, 34 (1955).
- [39] PFLEIDERER e Col., Klin. Wochsch., 37, 39 (1959).

- [40] THOMAS, EISENBERG e Col., *Am. Internac. Med.*, **54**, 413 (1961).
- [41] OKEY y BOYDEN, J. *Biol. Chem.*, **72**, 261 (1927).
- [42] ETIENNE y POLONOVSKY, J. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **61**, 805 (1959).
- [43] Referências dos Reagentes «Dr. HEINZ HAURY».
- [44] Referências de «TEST MEMO» de «BOEHRINGER MANNHEIM GMBH».
- [45] Manual of Clinical Methods for «COLEMAN JUNIOR SPECTROPHOTOMETER».
- [46] MORGADO A. I. R., «Determinação do colesterol, nota comparativa sobre os métodos do cloreto férrico e do BLOOR», *Revista Portuguesa de Farmácia*, **XIII**, 4 (1963).
- [47] VASCONCELOS M. H., «Trabalho não publicado».
- [48] PALLA GARCIA C., «Conclusões de trabalhos experimentais não publicados».



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

REVISÕES DE CONJUNTO

ENZIMAS E ACÇÃO ENZIMÁTICA (*)

JOSÉ GABRIEL R. DA SILVA GOMES

Aluno do 2.º Ano da Faculdade de Farmácia de Lisboa

1. Para a realização das reacções metabólicas inerentes à vida, a célula necessita do concurso de catalisadores poderosos, os *biocatalisadores*, a que inicialmente se deu o nome de *diastases*, e que actualmente se denominam enzimas.

As primeiras tentativas de estudo dos processos enzimáticos deveram-se a RÉAUMUR (1713), e versaram sobre a digestão da carne «in vivo» e «in vitro» pela acção do suco gástrico do bútio.

Estas experiências foram retomadas mais tarde por SPALLANZANI (1783) que utilizou como biocatalisador o suco gástrico da gralha, tendo obtido resultados idênticos aos de RÉAUMUR.

Estas primeiras iniciativas, se não conseguiram estabelecer os princípios básicos da actividade catalítica dos fermentos naturais, conseguiram no entanto mostrar que era viável a efectivação do processo bioquímico da digestão, na ausência de um meio celular vivo.

Quando KIRCHOFF demonstrou experimentalmente que um extracto de malte tinha as mesmas propriedades sacarificantes que o malte propriamente dito, iniciou-se um movimento científico que levou ao isolamento e identificação de uma série de princípios activos, aos quais se aplicou igualmente a denominação de diastases.

Exemplos da acção desenvolvida neste sentido são a descoberta da pepsina do suco gástrico por SCHWANN em 1836, a descoberta da tripsina do suco pancreático por KÜHN em 1848 e ainda a descoberta da lipase gástrica por CLAUDE BERNARD em 1849.

PASTEUR, na peugada destes investigadores, dedicou a sua atenção a este estudo, e formulou a hipótese da existência de dois tipos de enzimas:

— *fermentos figurados*, que necessitavam para a sua actividade da integridade da célula viva;

— *fermentos solúveis*, que considerava como simples moléculas extraídas de um ser vivo.

(*) Trabalho elaborado como preparação para a Prova Oral do Exame Final da Cadeira de Botânica Geral na Faculdade de Ciências de Lisboa (Julho de 1971).

Os trabalhos posteriores de BÜCHNER levaram a rejeitar os conceitos de PASTEUR, com o que estes perderam a importância que inicialmente se lhes havia atribuído.

Submetendo a levedura de cerveja a elevadas pressões, BÜCHNER extraía dela um suco que denominou *zimase*, e apresentava as mesmas propriedades enzimáticas que haviam sido verificadas na levedura de cerveja antes do tratamento a que foi submetida.

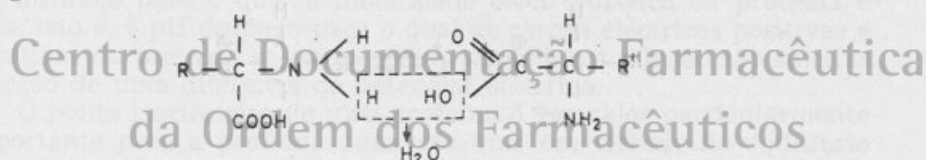
Dos trabalhos de BÜCHNER foi-se levado a concluir que os fermentos figurados de PASTEUR, actuavam apenas por intermédio dos correlativos fermentos solúveis, ou seja por intermédio dos enzimas que eles geram e encerram.

Ao longo do Século XX, têm-se multiplicado os trabalhos sobre a actividade enzimática, quer com o objectivo de conhecer a estrutura dos enzimas, quer com o objectivo de conhecer o mecanismo da sua acção, e os nomes de alguns dos cientistas que têm dado a este campo da Ciência maior contribuição, entraram, a bem dizer, no domínio do conhecimento geral.

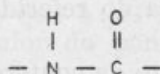
Como resultado de toda uma complexa actividade científica orientada no sentido de permitir estabelecer os princípios que regulam a actividade enzimática, a estrutura química e a composição dos enzimas, procurou-se definir o que como tal se deveria entender, convencionando-se que se deve considerar como enzima todo o catalisador de natureza proteica, termolábil, e produzido por um organismo vivo.

2. Sob o ponto de vista químico as proteínas são macromoléculas formadas por uma cadeia mais ou menos longa de amino-ácidos, dispostos na molécula por ordem variada.

A ligação dos amino-ácidos na molécula proteica faz-se sempre, qualquer que seja a proteína considerada, por conjugação entre o grupo carboxilo da molécula de um dos amino-ácidos e o grupo aminogénio da molécula seguinte, com eliminação de uma molécula de água:



A este tipo de ligação, que se pode representar estruturalmente por



dá-se o nome de ligação peptídica.

Os amino-ácidos, elementos estruturais das proteínas, são assim compostos de função mista, que possuem na sua estrutura, simultaneamente, a função carboxilo $-\text{COOH}$ e a função amina $-\text{NH}_2$.

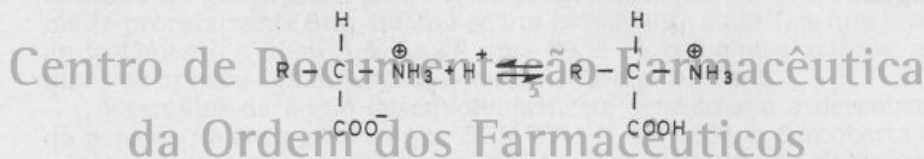
Os ácidos constituintes podem ser de cadeia carbonada longa, distinguindo-se entre eles, e consoante o número de átomos de carbono que separam as duas funções indicadas, os amino-ácidos α , quando não apresentam átomos de carbono entre as referidas funções, os amino-ácidos β , quando apresentam um átomo de carbono entre as duas funções, e assim sucessivamente teremos amino-ácidos γ , δ , etc.

É de notar que os amino-ácidos naturais, cerca de 20, que entram na composição das proteínas, pertencem todos à série dos amino-ácidos α .

Exceptuando o caso da glicocola ou ácido amino-acético todos os outros amino-ácidos são substâncias ópticamente activas, isto é, substâncias que determinam a rotação do plano de polarização da luz. No caso dos amino-ácidos esta acção deve-se à presença na molécula do composto de um ou mais átomos de carbono assimétrico, que é como quem diz, de átomos de carbono que apresentam as quatro valências, resultantes da hibridação dos orbitais $2s^2$ e $2p^2$, saturadas por átomos ou radicais todos diferentes.

Notaremos em todo o caso que a actividade óptica de uma substância pode ser devida a factores independentes da existência ou não existência de átomos de carbono assimétrico na sua estrutura, como é nomeadamente o caso do quartzo (bióxido de silício), cuja acção sobre o plano de polarização da luz se admite encontrar-se na dependência de uma assimetria intramolecular dos átomos que constituem a sua molécula.

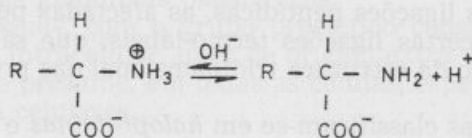
A presença dos grupos carboxílico e amínico na molécula de um amino-ácido, faz com que, de acordo com a Teoria de BRÖNSTED, este se comporte como um ião misto ou zwitterião, de acordo com o esquema



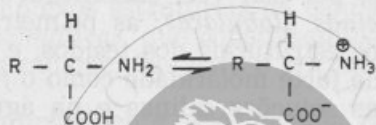
De acordo com BRÖNSTED, é o radical $-\text{NH}_2$ (básico) carregado positivamente após a combinação com o ião H^+ liberto pelo radical carboxilo, que vai comportar-se como ácido, enquanto que o radical $-\text{COOH}$ (ácido), por cedência do referido ião H^+ , se vai comportar como base.

Os amino-ácidos, pelo facto de conterem simultaneamente na sua molécula um grupo ácido e um grupo básico, comportam-se em solução, e na dependência do valor do pH do meio, umas vezes como ácidos e outras como bases, isto é, umas vezes como dadores de prótons e outras como acceptores de prótons, de acordo com a Teoria de BRÖNSTED o que lhes confere características de anfóteros.

Concretizando teremos que, em meio alcalino, um amino-ácido se comporta de acordo com



ou seja como dador de protões, enquanto que em meio ácido, se comporta de acordo com



ou seja como acceptor de protões.

Estas acções põem em evidência o carácter anfotérico dos amino-ácidos, mostrando que de facto, e como tínhamos afirmado, se comportam como ácidos em meio alcalino, e como bases em meio ácido.

O facto de as proteínas serem formadas pela união peptídica de um grande número de amino-ácidos, encadeados de formas as mais variadas, implica que as proteínas possuam do mesmo modo um carácter anfotérico, ou seja que, à semelhança dos seus constituintes, se comportem como ácidos em meio alcalino e como bases em meio ácido, e que na sequência deste facto apresentem a sua actividade óptima para um meio de pH bem determinado.

Entende-se como *ponto isoelectrico* de uma proteína o valor do pH do meio para o qual a mobilidade electroforética da proteína é nula, isto é, o pH do meio para o qual as cargas eléctricas positivas e negativas da proteína se compensam, quando, em solução são sujeitas à acção de uma diferença de potencial eléctrico.

O ponto isoelectrico de uma proteína é um valor particularmente importante para a proteína, uma vez que, em virtude do equilíbrio eléctrico verificado em solução para esse valor de pH, as proteínas se inactivam, precipitando até espontaneamente em certos casos, como sucede com a insulina. Por outro lado, e em relação com o meio celular, resulta destes factos que, para que a actividade metabólica da célula subsista, é necessário que o pH fisiológico se mantenha constantemente diferente do valor do ponto isoelectrico das proteínas em presença.

Como consequência das suas propriedades anfotéricas as proteínas são utilizadas pela célula como reguladores do efeito-tampão do meio celular, neutralizando os excessos de ácidos ou de bases resultantes do metabolismo da célula.

O comportamento das proteínas é ainda influenciado pela temperatura do meio em que se encontram, tendo sido verificado que,

quando submetidas a temperaturas superiores a 60° C sofrem uma desnaturação, não libertando moléculas de amino-ácidos.

Aceita-se que, nestas condições, não são as ligações covalentes que constituem as ligações peptídicas, as afectadas pelo processo térmico, mas antes certas ligações termo-lábeis, que são fundamentais para a manutenção da estrutura tridimensional das proteínas.

3. As proteínas classificam-se em *holoproteínas* e *heteroproteínas* consoante da sua *hidrólise* (reacção reversível de dupla decomposição em que um dos reagentes é a água) se obtêm apenas amino-ácidos, ou se obtêm também compostos de natureza não proteica, denominados *grupo prostético* das proteínas.

As holoproteínas, por sua vez, classificam-se em *holoproteínas fibrilares* e *holoproteínas globulares*; as primeiras entram na composição dos complexos estruturais dos tecidos, e podem ser solúveis nas soluções salinas de forte molaridade como o *fibrinogénio do plasma*, ou insolúveis nas soluções salinas e na água, denominando-se então *escleroproteínas*, de que são exemplo as *queratinas* que formam as unhas, as calosidades e a matéria córnea.

As *holoproteínas globulares*, muito mais importantes, podem classificar-se por sua vez, de acordo com o seu peso molecular, e ordem crescente de complexidade, em:

— *protaminas*, muito básicas, não contendo nem amino-ácidos sulfurados, nem amino-ácidos aromáticos;

— *histonas*, básicas, contendo amino-ácidos sulfurados e tirosina;

— *prolaminas*, ricas em prolina e glutelinas;

— *albuminas*, caracterizadas por um peso molecular muito elevado e um ponto isoeléctrico a pH baixo, por efeito do seu carácter ácido, tendo como exemplos a lacto-albumina do leite, a soro-albumina do sangue e a ovo-albumina da clara de ovo;

— *globulinas*, de peso molecular muito elevado, precipitando em solução neutra pelos solutos semi-saturados de sulfato de amónio, menos ácidas que as albuminas, e tendo como exemplo as globulinas do soro sanguíneo, a ovo-globulina e a lácteo-globulina, apresentando além do mais a propriedade comum de coagularem pelo calor.

As *heteroproteínas* são por sua vez susceptíveis de serem classificadas em tipos, na dependência dos grupos prostéticos que contêm:

— *núcleoproteínas*, com o grupo prostético constituído por ácidos nucleicos;

— *cromoproteínas*, com o grupo prostético contendo metais diversos, que por vezes lhes conferem cores características como é o caso da *hemoglobina* ou dos *citocromos*;

— *fosfoproteínas*, com o grupo prostético constituído por agrupamentos moleculares contendo fósforo, como é o caso da *caseína do leite*, ou da *vitelina do ovo*;

— *glucoproteínas*, mal definidas, mas contendo como grupo prostético substâncias glucídicas, de que são exemplos a *ovo-mucóide* da clara do ovo e as globulinas plasmáticas;

— *lipoproteínas*, com o grupo prostético constituído por lípidos quer de origem intracelular, quer de origem extra-celular, e que existem, segundo se presume, em todas as células, especialmente ao nível das membranas celulares.

Tomando como critério de classificação o papel desempenhado na célula pelas proteínas, podemos classificá-las em:

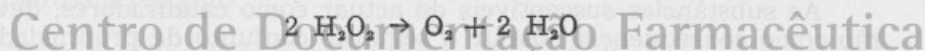
— *proteínas estruturais* que, tal como o nome indica, entram na composição dos complexos estruturais da célula;

— *proteínas enzimáticas*, que constituem os complexos enzimáticos da célula e são fundamentais para o seu metabolismo.

Os *enzimas*, quimicamente relacionados com as proteínas, são formados por uma parte proteica, sempre presente, a que se dá o nome de *apoenzima*, e outra, que pode existir ou não, de natureza não proteica quando existe, a que se dá o nome de *coenzima*, e corresponde ao grupo prostético das heteroproteínas.

Ao *enzima total*, conjunto do apoenzima e do coenzima, deu-se o nome de *holoenzima*, sem prejuízo da existência de enzimas em que não coexistam, como dissemos, a fracção proteica e a fracção prostética (enzimas sem coenzima).

Citaremos como exemplo dos *holoenzimas* os *citocromos*, com estrutura semelhante à da hemoglobina e propriedades gerais compreendidas entre as dos enzimas e as dos pigmentos respiratórios; as *catalazes*, que promovem a decomposição do peróxido de hidrogénio formado nas células no decorrer das respectivas reacções de oxidação, actuando de acordo com o esquema.



e ainda as *peroxidases*, que catalizam as reacções de oxidação, não a partir do oxigénio molecular, mas a partir dos peróxidos ao seu dispor.

São exemplos de *enzimas sem coenzima*, a *ribonuclease* que é o enzima de mais baixo peso molecular que se conhece, a *urease* e a *tripsina*, nas moléculas das quais não é possível distinguir uma parte exclusivamente proteica de outra não proteica.

4. A data a partir da qual são conhecidos os processos catalíticos perde-se no longe dos tempos, mas sabe-se, por exemplo, que a fabricação do sabão por hidrólise de gorduras animais catalisada pelos alcalís das leixívas de cinzas, é conhecida há cerca de 2500 anos.

Deve-se no entanto a BERZÉLIUS (1836) o mérito de sistematizar os primeiros conhecimentos científicos relacionados com os processos catalíticos, tendo sido ainda ele que denominou de *catálise* os fenómenos de variação da velocidade de uma reacção por acção de subs-

tâncias que, embora não se consumindo durante ela, são capazes de alterar positiva ou negativamente a velocidade do fenómeno.

As substâncias com esta capacidade de acção são denominadas *catalisadores*, e são substâncias que, intervindo na reacção química, modificam a sua velocidade sem serem consumidas no decurso do fenómeno, e se comportam por este motivo como se fossem simultaneamente *reagentes e produtos da reacção*.

A velocidade de cada reacção a uma temperatura determinada depende essencialmente de dois factores:

- a energia de activação dos reagentes presentes, e
- a orientação recíproca das partículas reagentes no momento do choque.

Um *catalisador*, para poder exercer a sua acção, deve portanto afectar um destes factores, ou afectar simultaneamente os dois, para que da sua acção possa resultar a pretendida modificação da velocidade do fenómeno.

Quando a acção do catalisador se exerce sobre a energia de activação dos reagentes, admite-se que o seu papel é o de substituir o processo único, ou o mais lento, de uma dada reacção, por outros mais rápidos, aceitando-se então que o catalisador vai, pela sua acção, formar um composto intermediário por um processo que exige menor energia de activação. O composto intermediário formado continuará então um ciclo de reacções no qual se regenera o enzima e se formam os produtos que naturalmente se obteriam se a reacção não fosse catalisada.

Quando o catalisador actua sobre a orientação das moléculas no momento do choque, admite-se que o seu papel é o de as adsorver à sua superfície, de modo a que de aí resultem situações correspondentes a uma maior probabilidade de que se produza a reacção.

As substâncias susceptíveis de actuar como catalisadores, deverão como consequência possuir o seguinte conjunto de propriedades específicas:

- permanecerem quimicamente inalteradas no final da reacção;
- actuarem em pequenas quantidades, de modo a que uma quantidade mínima possa catalisar a transformação de grandes quantidades dos reagentes;
- não alterar a posição de equilíbrio, se a reacção for reversível.

Os fenómenos químicos em que intervem a acção de um catalisador — reacções catalíticas ou catalisadas — podem classificar-se consoante a natureza dos componentes do sistema, em fenómenos de:

- *catálise homogénea*, se os reagentes e o catalisador pertencem à mesma fase;
- *catálise heterogénea*, se os reagentes e o catalisador pertencem a fases distintas.

A catálise homogénea pode ocorrer em fase gasosa, ou em fase líquida, por serem estas as únicas formas possíveis para um sistema monofásico.

Quanto à catálise heterogénea, podemos dizer que os casos mais frequentes verificados para este tipo de catálise são os dos sistemas reaccionais gasosos ou líquidos, que se processam na presença de um catalisador sólido.

A este tipo de catálise também se dá o nome de catálise de contacto, e é o tipo de catálise característico das reacções biológicas de natureza enzimática, em que as pequenas partículas coloidais das enzimas actuam como catalisadores heterogéneos.

A acção de um catalisador sólido depende da extensão da superfície de contacto entre o catalisador e os reagentes, pelo que esta deve ser o maior possível; nestas condições o catalisador exerce, como facilmente se depreende, uma actividade muito maior, pelo que a sua acção será maximizada.

É por esta razão que os catalisadores metálicos, como o níquel, a platina e outros, se utilizam sempre numa forma muito dividida, sobre suporte poroso, para que a superfície de contacto com os reagentes seja fortemente acrescida.

Um catalisador heterogéneo actua sobre a velocidade de uma reacção manifestando simultaneamente a sua acção das três formas seguintes:

— adsorvendo as moléculas reagentes à sua superfície, e mantendo-as com configurações geométricas espaciais favoráveis para que se produza a reacção;

— armazenando à superfície parte do calor libertado na reacção de algumas moléculas reagentes, para o utilizar na activação de novas moléculas;

— reduzindo o valor da energia de activação necessária para que se produza a reacção.

Para explicar esta acção do catalisador, admite-se que, ao adsorver à superfície as moléculas reagentes, se formam ligações muito fortes entre os átomos da molécula do catalisador e os átomos das moléculas dos reagentes, as quais, diminuindo as forças intramoleculares das moléculas dos reagentes, fazem diminuir simultaneamente o valor da energia necessária para que se produza a rotura destas ligações, com o que se diminue ao mesmo tempo o valor da energia de activação necessária para que a reacção se produza, ou inicie.

5. ⁵ Ao nível celular produzem-se reacções que, nas mesmas condições de pressão, de temperatura e de pH, não seriam possíveis em meio laboratorial.

O facto de tais reacções se processarem no meio celular, em condições amenas quer dos valores da temperatura, quer dos valores da pressão, quer mesmo dos valores do pH do meio, é devido à presença na célula de certos catalisadores muito activos, de tipo especial, e que já referimos — os biocatalisadores — denominados enzimas, os quais

actuaem enèrgicamente sobre as reacções que se processam na célula viva de forma a aumentar-lhe prodigiosamente a sua velocidade.

O conjunto de substâncias cuja transformação é catalisada pelos enzimas denomina-se substracto, e verificou-se que a velocidade de uma reacção enzimática é simultâneamente função da concentração do substracto e da concentração do enzima.

Se, num sistema de eixos coordenados, representarmos em ordenadas a velocidade da reacção (V) e em abcissas a concentração do substracto ($[S]$), a função $V = f[S]$, será representada por uma curva como a da fig. 1,

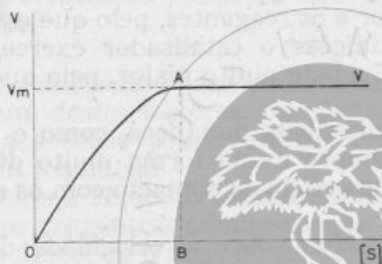


Fig. 1

em que o ramo ascendente traduz a proporcionalidade que inicialmente se verifica entre os valores da velocidade de reacção, e os valores da concentração do substracto.

Com o aumento dos valores da concentração do substracto, a curva sofre uma inflexão, para se tornar paralela ao eixo das abcissas: a velocidade de reacção atinge um valor máximo (V_m), que corresponde à saturação de todo o enzima em presença do substracto, e é traduzido gráficamente pela parte da curva em patamar.

Se, por outro lado, considerarmos a variação da velocidade da reacção (V), em função da concentração do enzima ($[E]$), e representarmos gráficamente a função $V = f[E]$, tomando, num sistema de coordenadas cartesianas, V em ordenadas e $[E]$ em abcissas, obteremos uma curva do tipo representado na fig. 2,

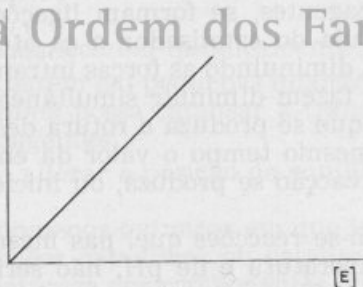


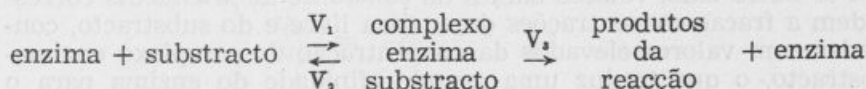
Fig. 2

que traduz a proporcionalidade entre estas duas grandezas, ou seja que, a velocidade de uma reacção enzimática é proporcional à concentração do enzima, desde que a concentração do substracto se mantenha constante.

De acordo com MICHÄELLIS, cada enzima em presença de um substracto conveniente, dá origem à formação de um composto intermediário — o complexo enzima-substracto — que se decompõe segundo dois processos, dos quais um origina os produtos da reacção

e regenera o enzima utilizado, e o outro mantém o equilíbrio entre as quantidades do enzima e do substracto não transformados.

O fenómeno pode, de uma forma global, ser representado pelo seguinte esquema:



Se representarmos por $[E]$ a concentração inicial do enzima, e por $[X]$ a concentração do sistema enzima-substracto ao fim do tempo t , teremos que $[E] - [X]$ será, no mesmo instante, a concentração do enzima livre.

Representando por $[S]$ a concentração do substracto que, utilizado em excesso, se pode, sem erro apreciável, considerar constante ao longo do fenómeno, a aplicação da Lei de Guldberg-Waage à reacção 1 dará

$$V_1 = k_1 ([E] - [X]) \cdot [S]$$

e às equações 2 e 3 dará

$$-V_2 = k_2 [X]$$

e

$$-V_3 = k_3 [X]$$

traduzindo o sinal negativo o facto de as reacções 2 e 3 corresponderem ao desdobraimento do complexo.

Uma vez que seja atingido o equilíbrio, teremos

$$V_1 = V_2 + V_3$$

ou seja $k_1 ([E] - [X]) \cdot [S] = k_2 [X] + k_3 [X]$

de onde

$$\frac{([E] - [X]) \cdot [S]}{[X]} = \frac{k_2 + k_3}{k_1}$$

O valor constante (razão de constantes)

$$\frac{([E] - [X]) \cdot [S]}{[X]} = k_m$$

é denominado «constante de Michäellis».

Vejamos como, da análise dos possíveis valores da *constante de Michäellis*, se podem tirar conclusões relativamente às afinidades relativas de um enzima para um dado substracto.

Se, para um dado sistema, a *constante de Michäellis* apresentar valores elevados, isso significa que a concentração do enzima livre

— $([E] - [X])$ — e a concentração do substracto — $[S]$ — são elevadas em relação à concentração do complexo enzima-substracto — $[X]$ — o que traduz uma fraca afinidade do enzima para o substracto.

Por outro lado, valores baixos da *constante de Michäellis* correspondem a fracas concentrações do enzima livre e do substracto, conjugadas com valores elevados da concentração do complexo enzima-substracto, o que traduz uma grande afinidade do enzima para o substracto.

Definida a *constante de Michäellis* vejamos agora que significado se lhe deve atribuir.

Da expressão anteriormente deduzida

$$k_m = \frac{([E] - [X]) \cdot [S]}{[X]}$$

poderemos tirar, desenvolvendo a expressão

$$k_m = \frac{[E] \cdot [S] - [X] \cdot [S]}{[X]}$$

de onde

$$k_m = \frac{[E] \cdot [S]}{[X]} - [S]$$

e portanto

$$[X] = \frac{[E] \cdot [S]}{k_m + [S]}$$

Analiseemos uma vez mais a expressão da reacção enzima-substracto. A velocidade de formação dos produtos da reacção é igual à velocidade de decomposição do complexo enzima-substracto, que os origina, uma vez que tenha sido atingido o equilíbrio, isto é

$$V_s = k_3[X]$$

de onde

$$[X] = V_s/k_3$$

Substituindo este valor na expressão anterior, teremos

$$V_s = \frac{k_3[E] \cdot [S]}{k_m + [S]}$$

Para a velocidade máxima da reacção, será

$$[X] = [E]$$

e portanto

$$V_m = k_3[E]$$

Dividindo V_m por V_s obtém-se

$$\frac{V_m}{V_s} = \frac{k_m + [S]}{[S]}$$

ou seja

$$\frac{V_m}{V_s} = \frac{k_m}{[S]} + 1$$

Quando for $V_s = V_m/2$, será também

$$2 = \frac{k_m}{[S]} + 1$$

ou seja

$$k_m = [S]$$

isto é, a «*constante de Michäellis*» traduz o valor da concentração do substrato, para o qual a velocidade actual da reacção é igual a metade da sua velocidade máxima.

Representando graficamente a variação dos valores da velocidade de uma reacção enzimática, em função da concentração do

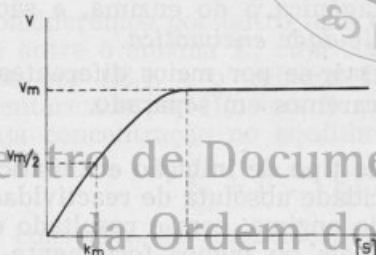


Fig. 3

substrato, obteremos um gráfico como o da fig. 3 (idêntico ao da fig. 1) em que V_m representa a velocidade máxima da reacção.

Tomando no eixo das ordenadas o valor correspondente a metade da velocidade máxima ($V_m/2$) poderemos determinar no eixo das abscissas o valor da concentração do substrato correspondente, que tra-

duz o valor da *constante de Michäellis* para a reacção em estudo.

Retomemos a expressão

$$\frac{V_m}{V_s} = \frac{k_m}{[S]} + 1$$

e demos-lhe a forma

$$\frac{1}{V_s} = \frac{k_m}{V_m} \cdot \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_m}$$

Na fig. 4 encontra-se a representação gráfica desta equação tomando para ordenadas os valores de $1/V_3$, e para abcissas os valores de $1/[S]$.

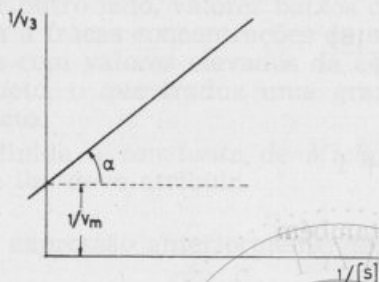


Fig. 4

O exame do gráfico mostra que o coeficiente angular da recta é dado por k_m/V_m , e que $1/V_m$ representa a ordenada da recta na origem.

A partir do valor de V_m fornecido pela representação gráfica da equação de Michæellis (fig. 1) e do valor de $\text{tg } \alpha = k_m/V_m$, obtém-se facilmente pelo cálculo o valor da constante k_m

característico da reacção enzimática que se pretenda estudar.

Para obter $\text{tg } \alpha$, podemos simplesmente medir o ângulo α com um transferidor, ou ainda calculá-lo a partir dos valores da ordenada e da abcissa de um ponto qualquer da recta, tendo na devida conta o conhecimento do valor da ordenada na origem.

6. A acção de um enzima sobre um dado substracto é susceptível de ser contrariada pela acção de fenómenos ou agentes que exerçam uma actividade antagónica à do enzima, e são como tal denominados *inibidores da actividade enzimática*.

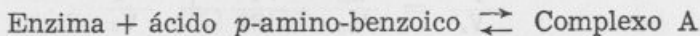
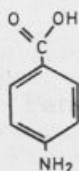
A acção inibidora pode processar-se por meios diferentes, cujas características ou efeitos, consideraremos em separado.

A. Inibição competitiva — Este tipo de inibição enzimática verifica-se quando não existe especificidade absoluta de reactividade química, por parte do *ponto activo* do enzima, com o resultado de este ser susceptível de se combinar mais ou menos fortemente com o inibidor, impedindo assim o acesso do substracto ao enzima; neste caso, e em geral, o inibidor e o substracto apresentam estruturas químicas semelhantes.

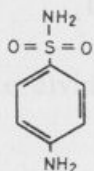
Como exemplo de uma reacção de inibição enzimática deste tipo, podemos citar a acção bacteriostática das sulfonamidas, como seja, por exemplo, a para-amino-benzo-sulfonamida.

Algumas bactérias utilizam o ácido *p*-amino-benzoico como metabolito necessário à formação de um complexo, que designaremos por A, e é indispensável ao seu crescimento.

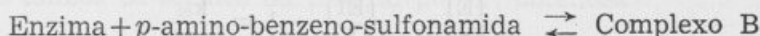
Representemos o fenómeno por



Por outro lado, este mesmo enzima pode conjugar-se com a *p*-amino-benzeno-sulfonamida, para formar um complexo, que designaremos por B, o qual é indiferente para o metabolismo das bactérias.



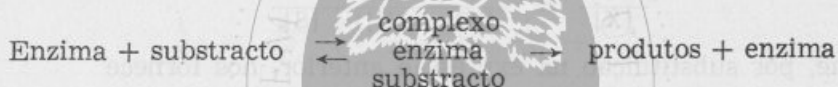
Representemos o fenómeno por



A actividade bacteriológica da sulfamida só se manifesta de maneira eficiente, se a sua afinidade para o enzima for superior à afinidade do ácido *p*-amino-benzoico para o mesmo enzima.

Se assim acontecer irá processar-se uma decomposição do complexo A para originar o enzima livre, o qual por sua vez, e em seguida, se combina com a sulfonamida dando lugar à formação do complexo B.

Retomemos o esquema que serviu de base aos raciocínios de MICHAËLLIS.



e a expressão da constante de equilíbrio — *constante de Michäellis* — definida a partir deste esquema.

$$\frac{([E] - [X]) \cdot [S]}{[X]} = k_m$$

Consideremos por outro lado que se processa uma reacção enzimática entre o enzima E_1 , cuja concentração no equilíbrio representaremos por $[E_1]$, e o inibidor I, cuja concentração no equilíbrio representaremos por $[I]$, com formação do complexo enzima-inibidor EI, cuja concentração no equilíbrio representaremos por $[EI]$.



A constante de dissociação do complexo enzima-inibidor será dada por

$$k_i = \frac{[E_1] \cdot [I]}{[EI]}$$

de onde

$$[EI] = \frac{[E_1] \cdot [I]}{k_i}$$

Considerando simultaneamente as reacções de formação do complexo enzima-substracto e de formação enzima-inibidor, e atentando em que, no último caso a concentração do enzima livre é dada por

$$[E_{\text{livre}}] = [E] - [EI] - [X]$$

teremos que

$$\frac{[E] - [X]}{[X]} \cdot [S] = \left(\frac{[E]}{[X]} - \frac{[EI]}{[X]} - \frac{[X]}{[X]} \right) \cdot [S]$$

e portanto

$$\frac{[E]}{[X]} - \frac{[EI]}{[X]} - 1 = \frac{k_m}{[S]}$$

de onde se obtém

$$\frac{[E]}{[X]} = \frac{k_m}{[S]} + \frac{[EI]}{[X]} + 1$$

Substituindo nesta expressão [EI] pelo seu valor teremos

$$\frac{[E]}{[X]} = \frac{k_m}{[S]} + \frac{[E_i] \cdot [I]}{k_i \cdot [X]} + 1$$

Da expressão da *constante de Michæellis* poderemos obter

$$\frac{1}{[X]} = \frac{k_m}{([E] - [X]) \cdot [S]}$$

que, por substituição na expressão anterior, nos fornece

$$\frac{[E]}{[X]} = \frac{k_m}{[S]} + \frac{[E_i] \cdot [I]}{k_m \cdot ([E] - [X]) \cdot [S]} + 1$$

Como no equilíbrio é

$$[E_i] = [E] - [X]$$

teremos

$$\frac{[E]}{[X]} = \frac{k_m}{[S]} + \frac{k_m [I]}{k_i [S]} + 1$$

A velocidade máxima de reacção V_m é proporcional a [E], e a velocidade actual V é proporcional a [X] pelo que

$$\frac{[E]}{[X]} = \frac{V_m}{V}$$

ou seja

$$\frac{V_m}{V} = \frac{k_m}{[S]} + \frac{k_m [I]}{k_i [S]} + 1$$

expressão que se pode transformar em

$$\frac{V_m}{V} = \frac{k_i k_m}{k_i [S]} + \frac{k_m [I]}{k_i [S]} + \frac{k_i [S]}{k_i [S]}$$

ou ainda em

$$\frac{V_m}{V} = \frac{k_i k_m + k_m [I] + k_i [S]}{k_i [S]}$$

Resolvendo em ordem a V

$$V = \frac{V_m \cdot [S] \cdot k_i}{k_i k_m + k_m [I] + k_i [S]}$$

e dividindo ambos os termos da fracção por k_i obtém-se

$$V = \frac{V_m [S]}{k_m + \frac{k_m [I]}{k_i} + [S]}$$

ou

$$V = \frac{V_m [S]}{k_m \left(1 + \frac{[I]}{k_i}\right) + [S]}$$

que se pode escrever sob a forma linear

$$\frac{1}{V} = \frac{k_m}{V_m} \left(1 + \frac{[I]}{k_i}\right) \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_m}$$

ou

$$\frac{1}{V} = \frac{k_m}{V_m} \cdot F \cdot \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_m}$$

com

$$F = 1 + \frac{[I]}{k_i}$$

Comparando esta expressão com a da *constante de Michäellis* que transcrevemos sob uma das formas que lhe demos

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

$$\frac{1}{V} = \frac{k_m}{V_m} \cdot \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_m}$$

verificamos que o factor F tem como efeito aumentar o valor do coeficiente angular da recta, com o que aumenta simultaneamente o valor da constante k_m .

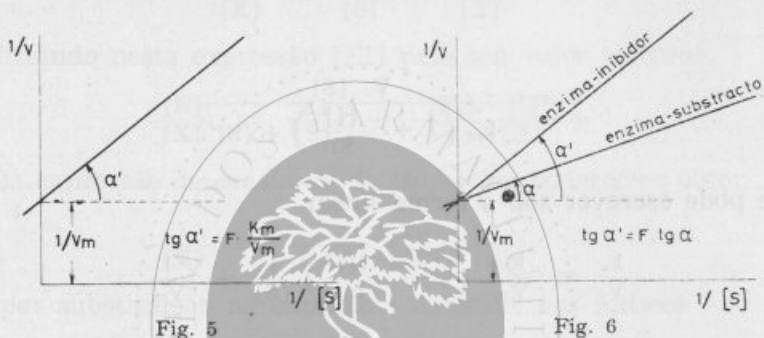
Estas conclusões tornam-se patentes pelo exame das representações das figs. 5 e 6, e do confronto entre elas verificamos que a *actividade do inibidor se traduz por um aumento do valor da constante de Michäellis, o que reflecte, sob o ponto de vista químico, uma diminuição da afinidade do enzima para o substracto.*

B. Inibição não competitiva — Denomina-se inibição não competitiva, qualquer tipo de inibição que não possa ser reversivelmente anulada pelo simples aumento da concentração do substracto presente,

Neste caso, o poder inibidor está na dependência da concentração do agente que provoca a inibição, e da constante de inibição, não sendo influenciado pelo valor da concentração do substracto.

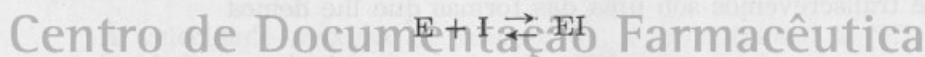
Como exemplo de uma reacção de inibição não competitiva, podemos referir o comportamento da hemoglobina do sangue na presença simultânea do oxigénio e do monóxido de carbono.

Nesta situação, o ponto activo do enzima — o *heme* da hemoglobina do sangue — apresenta maior afinidade para o monóxido de carbono do que para o oxigénio.



Nestas condições, uma elevação da concentração do substracto — oxigénio — não vai influir de qualquer forma na fixação do monóxido de carbono pelo ponto activo da hemoglobina; o monóxido de carbono será totalmente fixado desde que as concentrações da hemoglobina e do monóxido de carbono o permitam, independentemente da concentração do oxigénio presente.

Consideremos a reacção entre o enzima e o inibidor, já anteriormente considerada



para a qual, a constante de dissociação do complexo enzima-inibidor será

$$k_i = \frac{[E_i] \cdot [I]}{[EI]}$$

ou

$$k_i = \frac{([E] - [EI]) \cdot [I]}{[EI]}$$

por motivos já expostos no decurso de raciocínios anteriores.

Desta expressão obtém-se

$$k_i [EI] = ([E] - [EI]) \cdot [I]$$

ou

$$k_i [EI] = [E] \cdot [I] - [EI] \cdot [I]$$

de onde se pode obter o valor de [EI]

$$[EI] = \frac{[E] \cdot [I]}{k_i + [I]}$$

Como a velocidade de reacção V, na ausência de inibidor é proporcional a [E], e na presença do inibidor (V_i) é proporcional a

$$[E] - [EI]$$

teremos que

$$\frac{V}{V_i} = \frac{[E]}{[E] - [EI]}$$

Substituindo [EI] pelo seu valor, obteremos

$$\frac{V}{V_i} = \frac{[E]}{[E] - \frac{[E] \cdot [I]}{k_i + [I]}}$$

de onde, por simplificação, se obtém

$$\frac{V_i}{V} = \frac{k_i}{k_i + [I]}$$

que nos mostra como a velocidade da reacção enzimática em presença do inibidor, depende da concentração deste e do valor da constante de inibição, mas é independente da concentração do substracto, cujo valor não entra na expressão deduzida.

Dando à expressão anterior a forma

$$\frac{1}{V} = \frac{k_i}{V_i (k_i + [I])}$$

e substituindo na expressão da *constante de Michäellis*, sob a forma já nossa conhecida

$$\frac{1}{V} = \frac{k_m}{V_m} \cdot \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_m}$$

1/V pelo seu valor agora obtido, teremos

$$\frac{k_i}{V_i (k_i + [I])} = \frac{k_m}{V_m} \cdot \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_m}$$

de onde se obtém

$$\frac{1}{V_i} = \left(1 + \frac{[I]}{k_i}\right) \cdot \frac{k_m}{V_m} \cdot \frac{1}{[S]} + \left(1 + \frac{[I]}{k_i}\right) \frac{1}{V_m}$$

ou, pondo $1 + [I]/k_i = F$

$$\frac{1}{V_i} = F \frac{k_m}{V_m} \cdot \frac{1}{[S]} + F \frac{1}{V_m}$$

Comparando esta expressão, com a expressão correspondente, relativa à inibição competitiva

$$\frac{1}{V} = F \frac{k_m}{V_m} \cdot \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_m}$$

verificamos que diferem entre si pelo acréscimo da ordenada na origem, medido pelo valor do factor F .

A fig. 7 traduz a variação de $1/V$ com a de $1/[S]$, no caso da inibição não competitiva, e na fig. 8 sobreposamos as representações gráficas correspondentes aos três casos estudados — reacção sem inibição, reacção com inibição competitiva e reacção com inibição não competitiva — para permitir um confronto rápido sobre o comportamento da reacção enzimática nos três casos referidos.

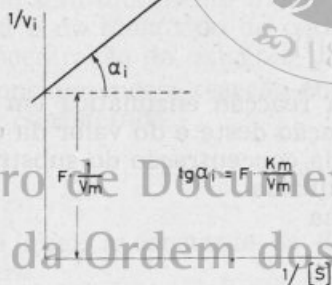


Fig. 7

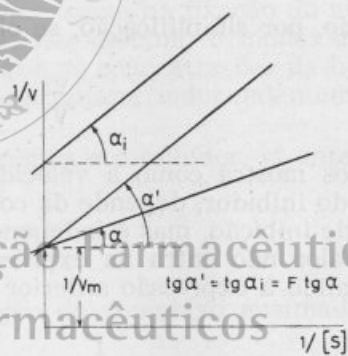


Fig. 8

7. Do exposto ficou-nos a noção de que um enzima é um biocatalizador capaz de produzir a decomposição de um substracto, ou de um pequeno número de substractos, desde que as respectivas estruturas químicas sejam semelhantes.

Inicialmente considerou-se a especificidade enzimática como uma propriedade absoluta, baseando-se os investigadores que defenderam este ponto de vista, no facto, que parecia bem documentado e incontroverso, de se verificar uma acção selectiva da parte de determinados enzimas durante a decomposição de um substracto constituído pela mistura das formas *d* e *l* de uma substância opticamente activa.

De facto, determinados enzimas, segundo foi verificado, catalisam a decomposição de um dos antípodas ópticos de uma mistura racémica, deixando o outro intacto.

Como exemplo documentativo podemos referir o caso do *Pennicillium glaucum* que, colocado na presença do ácido tartárico racémico (mistura equimolecular de ácido tartárico *d* e de ácido tartárico *l*) ataca o ácido tartárico *d*, sem metabolizar o ácido tartárico *l*.

Estudos posteriores levaram ao conhecimento de que um enzima possui de facto especificidade, mas que o facto deve ser considerado sob nova luz: cada enzima pode catalisar a transformação de mais do que um único substracto, desde que se verifiquem em relação, quer ao enzima, quer ao substracto, determinadas condições específicas. Encontram-se neste caso, a título de exemplo, a esterase que promove a decomposição dos ésteres em geral, a peroxidase que promove a decomposição dos peróxidos, e outros que existem em número abundante. Note-se em todo o caso que, quando isto sucede, a velocidade de reacção do enzima relativamente a cada um dos substractos da mistura, não é forçosamente a mesma, e é até, como regra, diferente para cada um dos constituintes do conjunto.

É este o caso, por exemplo da esterase que não actua com igual velocidade sobre todos os ésteres, do mesmo modo que as proteases não exercem a sua acção com a mesma velocidade sobre todas as ligações peptídicas: embora um dado enzima possa atacar simultaneamente diversos substractos, não deixa por isso, nem de manifestar actividade específica, nem, relativamente ao conjunto deixa de manifestar actividade preferencial.

Os enzimas apresentam portanto, e sempre, especificidade, quer em relação à natureza química do substracto, quer, quando susceptíveis de se atacar a diversos substractos, em relação às características individuais de cada um deles: a especificidade dos enzimas continua a ser uma realidade que importa não esquecer, e continua a ser considerada como uma das suas propriedades mais importantes e mais características.

Comportando-se nas acções enzimáticas, como catalisadores específicos, que na realidade são, a sua acção encontra-se na dependência da temperatura do meio, que neste caso assume características particularmente importantes pelo motivo de serem ordinariamente termolábeis, isto é, de serem desnaturados pela acção do calor, com o que perdem a sua actividade enzimática, e isto quer se encontrem no estado puro, quer, como é o caso mais geral, se encontrem em solução.

A temperatura de inactivação de cada enzima, depende, dentro de certos limites, e como seria de esperar, do valor do pH do meio em que se encontrem e do tempo durante o qual se verifique o aquecimento. Se, por exemplo, há casos em que a desnaturação só se verifica a cerca de 80° C, há outros em que a temperatura de 50° C chega perfeitamente para produzir o mesmo efeito, facto que por sua vez se encontra relacionado com a sua composição estrutural.

Caminhando em sentido oposto ao das elevações de temperatura que provocam a desnaturação irreversível dos enzimas, verificou-se que as temperaturas muito baixas provocam a perda total da activi-

dade enzimática, mas neste caso de forma reversível: o regresso a uma temperatura normal (inferior evidentemente à que provocaria a desnaturação), faz com que o enzima retome a sua actividade enzimática habitual.

Representando grãficamente a actividade enzimática de um dado enzima como função da temperatura, obteremos uma curva que apresenta um máximo — fig. 9 — para o valor da actividade enzimática, o qual corresponde a um valor bem determinado da temperatura, que se denomina temperatura óptima da actividade enzimática.

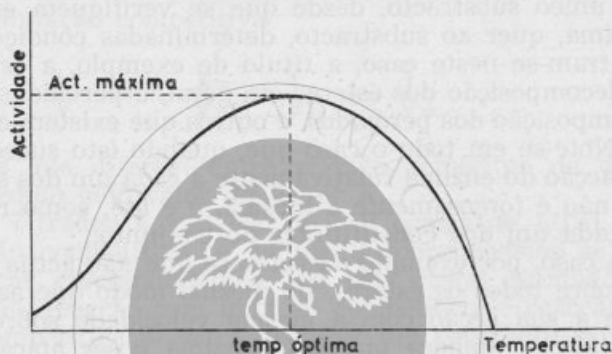


Fig. 9

Quando submetidos à acção de pressões muito elevadas — da ordem de 18 000 atmosferas — os enzimas perdem irreversivelmente a sua actividade catalítica, sucedendo o mesmo quando submetidos à irradiação pelos raios U. V., quando bombardeados com neutrões rápidos, ou ainda quando submetidos à acção de ultrasons de intensidade conveniente, o que tem sido aproveitado para a obtenção de ambientes assépticos pela acção de agentes físicos.

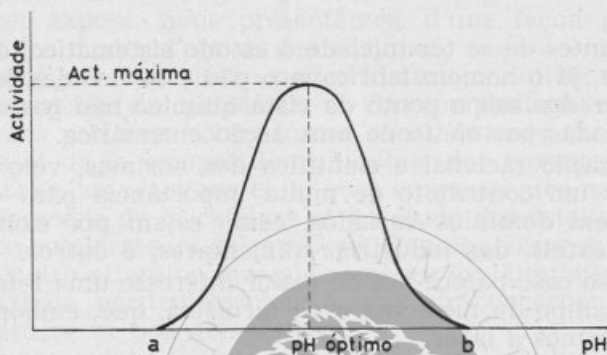
A actividade enzimática varia em função do pH do meio, e a representação gráfica do comportamento do fenómeno mostra a existência de dois valores limites de pH que definem um intervalo fora do qual a actividade enzimática é nula (fig. 10).

Entre estes dois valores do pH do meio, a actividade enzimática apresenta um máximo para um valor de pH perfeitamente definido para cada enzima o qual constitui o *pH óptimo da sua actividade enzimática*.

O valor do pH óptimo para a actividade de um dado enzima pode variar com os seguintes factores:

- natureza do substracto
- origem do enzima
- temperatura do meio
- presença de sais neutros
- concentração do substracto

Os valores de pH que limitam as possibilidades de actividade enzimática de um dado enzima, correspondem aos valores de pK da dissociação das funções ionisáveis dos amino-ácidos implantados no ponto activo do enzima.



8. No âmbito celular deparamos com os enzimas e com a sua acção, ao nível citoplásmico, ao nível nuclear, nas mitocôndrias, nos plastos das células vegetais, e ainda nos sistemas citomembranosos.

Os enzimas citoplásmicos actuam sobre uma gama muito vasta de substractos, podendo até a degradação final dos produtos a transformar ser devida à actividade das mitocôndrias.

Ao nível citoplásmico as gorduras são saponificadas, as proteínas decompostas em amino-ácidos e a glucose transformada em ácido pirúvico, no processo da glucólise.

Apesar de tudo, não se sabe muito do que diz respeito ao poder de síntese dos enzimas citoplásmicos.

Ao nível nuclear encontram-se enzimas de tipo diverso pertencentes ao grupo das hidrolases, como as nucleases que catalisam a rotura das ligações de hidrogénio dos nucleotidos, podendo distinguir-se dois tipos de nucleases: as endonucleases, como a ribonuclease e a desoxiribonuclease, e as exonucleases cuja função é diferente.

Ao nível das mitocôndrias encontram-se os enzimas respiratórios como a citocromo-oxidase e a succino-desidrogenase; enzimas que promovem a oxidação dos glúcidos, seguindo um processo cíclico conhecido por ciclo de KREBS, bem como enzimas que determinam a oxidação dos ácidos gordos. De um modo geral é ao nível das mitocôndrias que se realizam, por processos enzimáticos, as oxidações celulares, sendo ainda a esse nível que se realizam certas reacções de síntese proteica, como por exemplo a síntese da glutamina.

Nos plastos das células vegetais encontram-se a clorofilase, nos cloroplastos, e a amilase, as peroxidases, a citocromo-oxidase e diversas desidrogenases nos leucoplastos e nos cromoplastos.

Nos sistemas citomembranosos encontram-se e exercem a sua acção, por exemplo a esterase e a citocromo-redutase, bem como a

dipeptidase, sendo de referir pela sua importância especial, a presença da invertase e da lactase na membrana da levedura de cerveja.

9. Os fenómenos de natureza enzimática foram utilizados pelo homem, na sua actividade quotidiana desde tempos imemoriáveis.

Muito antes de se ter iniciado o estudo sistemático, ou accidental dos enzimas, já o homem fabricava o pão e as bebidas fermentadas, que considerados sob o ponto de vista químico não passam de reacções provocadas por efeito de uma acção enzimática.

A utilização racional e científica dos enzimas, veio no entanto a constituir um contributo de muita importância para o progresso industrial, em domínios variados, como sejam por exemplo o das indústrias têxteis, das indústrias alimentares, e outros.

No nosso caso parece-nos de maior interesse uma referência particular ao campo da medicina e da farmácia, que, embora de forma sucinta passamos a fazer.

O estudo dos enzimas pode fornecer indicações preciosas em análise clínica para o diagnóstico de diversas afecções, como são nomeadamente as que se relacionam com as perturbações digestivas imputáveis a causas patológicas, que podem ser estudadas por análise enzimática, por exemplo dos sucos gástrico e pancreático recolhidos do organismo por meio de sondas para este efeito específico.

Tem sido verificado, por exemplo, que o cancro do estômago faz diminuir, ao ponto de anular, a secreção da pepsina, e, neste caso, parece fora de dúvida que o estudo da acção enzimática será do maior valor.

Parece serem no entanto os enzimas do sangue que se mostram mais sensíveis às modificações patológicas do organismo. Assim, no caso de deficiência de funcionamento do pâncreas, a amilase do sangue, que apresenta actividade constante nos organismos sãos aumenta de forma acentuada.

No domínio da terapêutica encontraram os enzimas um largo campo de acção.

A tripsina emprega-se em cirurgia para a destruição de tecidos mortos, ou como cicatrizante, a trombase emprega-se como coagulante do sangue, etc.

A actividade farmacológica e farmacodinâmica de certos medicamentos deve-se a incidentes que provocam na actividade de certos enzimas do organismo humano.

A indústria farmacêutica sintetiza no laboratório, para fins terapêuticos um grande número de enzimas como são por exemplo, as proteases — a pepsina e a tripsina — que se destinam a superar carências metabólicas de certos organismos, e, se todos os fenómenos da vida são afinal fenómenos com origem em reacções enzimáticas das mais variadas naturezas, não é de repugnar que o progresso no conhecimento de tão complicados fenómenos acabe um dia por reduzir o arsenal terapêutico ao domínio exclusivo dos enzimas como agentes de defesa da saúde humana.

RÉSUMÉ

Dans cet exposé, nous présentâmes, d'une façon générale, la structure et les modes d'action des enzymes.

Commencé par une brève notice historique, suivie d'une étude plus circonstanciée du problème de la composition chimique et structurale des protéines, nous fûmes, ainsi, amenés vers l'étude de la structure et de la composition chimique des enzymes.

A leur tour, les réactions chimiques enzymatiques nous ont conduit au phénomène de la catalyse et à l'étude des catalyseurs considérés comme accélérateurs de réactions. Conséquemment, nous avons porté toute notre attention aux phénomènes de l'inhibition de l'activité enzymatique, particulièrement à ceux qui concernent les inhibitions compétitive et non compétitive.

Finalement, après l'étude des propriétés les plus importantes des enzymes—spécificité, influence de la température, influence des radiations et de la pression, et influence du pH—nous abordâmes la localisation des enzymes au niveau cellulaire et nous terminâmes en indiquant quelques-unes des utilisations pratiques des enzymes nommément dans les domaines de la médecine et de la pharmacie.

BIBLIOGRAFIA

- [1] ATKINSON, Daniel E. et allii — *Kinetics of regulatory enzymes. Kinetic order of the yeast diphosphopyridine nucleotide isocitrate dehydrogenase reaction and a model for the reaction.* J. biol. Chem., **240**, 2682 (1965).
- [2] AZEVEDO, M. Deodata — *Biocatálise.* Lisboa, Monografias de Química n.º 4, 1961.
- [3] BERNHARD, Sidney — *The structure and function of enzymes.* New York, W. A. Benjamin Inc, 1968.
- [4] BUREAU SCIENTIFIQUE SANDOZ — *Chapitres choisis de Biochimie Générale,* Bâle, Sandoz S. A., s/d.
- [5] BUVAT, Roger — *La cellule végétale.* Paris, Hachette, 1969.
- [6] CHANCE, Britton — *The kinetics of the enzyme-substrate compound of peroxidase.* J. biol. Chem., **131**, 553 (1943).
- [7] CHAUCHARD, Paul — *La chimie du cerveau,* 6ème ed. Paris, P. U. F., 1960.
- [8] CONN, E. E. and STUMPF, P. K. — *Outlines of biochemistry,* 2nd edn. New York, John Wiley & Sons Inc, 1967.
- [9] COURTOIS, Jean-Émile et PERLÈS, Roland — *Précis de Chimie Biologique,* Tome I, 2ème ed. Paris, Masson & Cie, 1964.
- [10] COURTOIS, Jean-Émile et PERLÈS, Roland — *Précis de Chimie Biologique,* Tome II, 2ème ed. Paris, Masson & Cie, 1965.
- [11] DE ROSNAY, Joel — *Les origines de la vie de l'atome à la cellule.* Paris, Ed. du Seuil, 1970.
- [12] DRATZ, E. A. and CALVIN, M. — *Substrate and inhibitor-induced changes in the optical rotatory dispersion of aspartate transcarbamylase.* Nature, **5048**, 497 (1966).

- [13] FABRE, R. et DILLEMANN, G. — *Histoire de la Pharmacie*. Paris, P. U. F., 1963.
- [14] GUILLIERMOND, A. et MANGENOT, G. — *Biologie végétale*, 2ème ed. Paris, Masson & Cie, 1948.
- [15] HARPER, Harold — *Manual de Química Fisiológica* (Trad. A. Villasana A.). México, El Manual Moderno S. A., 1965.
- [16] INGLES, D. W. and KNOWLES, J. R. — *Specificity and stereospecificity of α -chymotrypsin*. *Biochem. J.*, **104**, 369 (1967).
- [17] KARLSON, Peter — *Biochimie* (Trad. Annie et J. P. Garel). Paris, Ed. Doin, 1964.
- [18] KITTO, G. Barrie et ali — *Enzymatically active conformers of mitochondrial malate dehydrogenase*. *Proc. nat. Acad. Sci. (USA)*, **56**, 578 (1966).
- [19] KNOWLES, J. R. and PARSONS, Carol A. — *Proximity effect in catalysed systems: a dramatic effect on ester hydrolysis*. *Nature*, **221**, 53 (1969).
- [20] KOSHLAND Jr, D. E. — *Conformation changes at the active site during enzyme action*. *Feder. Proc.*, **23**, 719 (1964).
- [21] KOSHLAND, D. E. and NEET, K. E. — *The catalytic and regulatory properties of enzymes*. *Ann. Rev. Biochem.*, **37**, 359 (1968).
- [22] LEAL, Renato da Silva — *Lições de Química Geral ao Curso do 1.º Ano de Farmácia* (1970-71).
- [23] LUMRY, Rufus and EYRING, Henry — *Conformation changes of proteins*. *J. phys. Chem.*, **58**, 110 (1954).
- [24] NEILANDS, J. B. y STUMPF, Paul K. — *Principios de enzimologia* (Trad. C. y J. Villar Palasi). Madrid, Aguilar Ed., 1967.
- [25] NORA, James et ali — *Lactate dehydrogenase isoenzymes in human transplantation*. *Science*, **164**, 1079 (1969).
- [26] PELT, Jean Marie — *Les médicaments*. Paris, Ed. du Seuil, 1969.
- [27] PILET, Paul-Emile — *La cellule. Structure et fonctions*, 3ème ed. Paris, Masson et Cie, 1968.
- [28] POLONOVSKI, Michel — *Biochimie médicale. II Enzymes et métabolismes*, 7ème ed. Paris, Masson & cie, 1965.
- [29] PRETTRE, Marcel — *Catalyse et catalyseurs*, 3ème ed. Paris, P. U. F., 1961.
- [30] RAY Jr, William J. and KOSHLAND Jr, D. E. — *A method for characterizing the type and numbers of groups involved in enzyme action*. *J. biol. Chem.*, **236**, 1973 (1961).
- [31] ROCHA AFONSO, Maria da Luz Tavares Monteiro da — *Lições de Botânica Geral ao Curso do 1.º Ano de Farmácia* (1970-71).
- [32] SCHAPIRA, Georges — *Éléments de Biochimie Générale*, 3ème ed. Paris, Ed. Médicales Flammarion, 1965.
- [33] SOMERO, G. N. and HOCHACHKA, P. W. — *Isoenzymes and short-term temperature in poikilotherms: Activation of lactate dehydrogenase isoenzymes by temperature decreases*. *Nature*, **223**, 194 (1969).
- [34] STOLKOWSKI, Joseph — *Les enzymes*, 4ème ed. Paris, P. U. F., 1968.
- [35] STRASBURGER, E. et ali — *Tratado de Botânica* (Trad. Oriol de Bolós). Madrid, Ed. Marin S. A., 1970.
- [36] WALLWORK, S. C. — *Química Física para estudantes de Medicina, Farmácia y Biología* (Trad. Carlos de Corral). Madrid, Espasa-Calpe S. A., 1963.
- [37] WILSON, G. B. e MORRISON, John H. — *Citologia* (Trad. Moreira Baptista) Lisboa, Fund. Calouste Gulbenkian, 1970.

ÁCIDOS CARBOXITIÓLICOS E OS SEUS ÉSTERES (*)

HIGUINALDO JOSÉ CHAVES DAS NEVES

Assistente eventual da Faculdade de Farmácia de Lisboa

Laboratório de Química Farmacêutica Orgânica

No decorrer dos nossos trabalhos em curso no Laboratório de Química Farmacêutica Orgânica da Faculdade de Farmácia de Lisboa, a nossa atenção foi chamada para o diferente comportamento químico de compostos aparentemente semelhantes. Referimo-nos aos ácidos carboxílicos e seus ésteres quando comparados com os seus análogos sulfurados. Este diferente comportamento químico era, em parte, já esperado mas, dificuldades surgidas em algumas fases do trabalho dirigiram a nossa atenção na busca de informações mais profundas. Por não serem muito abundantes as referências a estes tipos de compostos, geralmente apenas aflorados nos livros de texto, quando não omitidos, pareceu-nos de interesse juntar, numa panorâmica de conjunto, as informações que nos foram proporcionadas pela pesquisa bibliográfica a que nos entregámos.

Numa revisão de conjunto publicada em 1955 por Schoebel e Wagner [65] são abordados, sobretudo, métodos de preparação. É nossa intenção, neste trabalho, generalizar um pouco mais e abordar outros aspectos.

O primeiro facto a chamar-nos a atenção foi a relativa confusão que parece existir na literatura quanto à nomenclatura deste tipo de compostos. Esta confusão parece, aliás, ser generalizada no que se refere aos compostos sulfurados, o que levou Wagner [66] a publicar um trabalho tendente a pôr um pouco de ordem sobre a questão. Assim, sob a designação geral de tioácidos, tanto Hickinbottom [1] como Jenkin e Hartung [2] agrupam três tipos de compostos que designam por tiolácidos, tionácidos, e ditioácidos e aos quais atribuem, respectivamente, as fórmulas gerais I, II e III. Já, porém, Levene e Mikeska [3] atribuem a designação de tioácidos a compostos absolutamente diferentes dos anteriores e que correspondem a uma fórmula geral do tipo IV. Aparecem-nos, ainda sob o nome de tionáci-

(*) Trabalho realizado no âmbito do Grupo de Trabalho subsidiado pelo Instituto da Alta Cultura em funcionamento no Laboratório de Química Farmacêutica Orgânica da Faculdade de Farmácia de Lisboa, dirigido pelo Exmo. Senhor Professor Doutor Lício da Silveira Godinho.

dos, compostos como $H_2S_2O_3$, $H_2S_3O_6$, $H_2S_5O_6$, $H_2S_4O_6$, e $H_2S_6O_6$ [4]. Para este facto chamam a atenção alguns autores [18], pois tionácidos é designação algumas vezes aplicada aos ácidos inorgânicos de fórmula geral $H_2S_xO_6$. Referindo-se a amidas dos tioácidos, Fieser e Fieser [5] indicam compostos do tipo V, mas entendem, por exemplo, como ácido tioglicólico o composto VI, cuja amida, evidentemente, não corresponde à fórmula geral V. Alguns autores [7] referindo reacções coradas para a detecção de tioácidos, indicam reacções de identificação de grupos S-H livres primários, secundários e terciários [8, 9, 10] o que permite concluir que os tioácidos a que tais autores se referem são do tipo IV. Confusões de nomenclatura estabelecem também outros autores [5, 11 e 12] que designam VII como ácido tioacético, VIII como ácido tiobenzóico, mas continuam a chamar a compostos como VI, ácido tioglicólico e que, na realidade, por estes nomes são vulgarmente conhecidos. Também no Index Merck [13] encontramos discrepâncias deste tipo; assim, na referência ao «Di-allate» este é entendido como derivado do ácido tiocarbâmico IX. No entanto, na referência ao «Dissulfiram» entende-se como tiocarbamoil o radical representado por X. Encontram-se referenciados por Heilbron e Bunburry [108] sob o nome de ácido tiobenzóico o composto VIII e sob o nome de ácido tiosalicílico o composto XI. Por Neimysheva e Knunyants [42] são considerados como halogenetos de tioácidos os compostos do tipo XII.

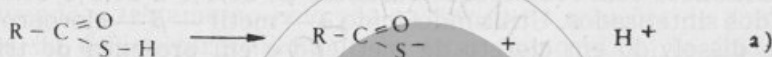
O que fica exposto acima permite demonstrar a incoerência de nomenclatura que se verifica para este grupo de compostos, assim como se tornam evidentes os erros a que tal sistema pode conduzir. Pela nossa parte adoptamos uma nomenclatura uniforme, designando os ácidos correspondendo às fórmulas gerais I, II e III, respectivamente por ácidos carboxitiólicos, ácidos carboltiónicos e ácidos carboditiónicos. A nomenclatura que propomos para estes compostos é idêntica à utilizada para os ácidos carboxílicos: a cadeia carbonada R será designada de acordo com as regras estabelecidas pela União Internacional de Química Pura e Aplicada, e, ao nome assim obtido, será aposto o sufixo tiólico, tiónico ou ditiónico tal como se exemplifica para VII, XIV e XV, respectivamente designados por ácido etanotiólico, etanotiónico e etanoditiónico.

Nesta nossa revisão vamos ocupar-nos principalmente dos ácidos carboxitiólicos e respectivos ésteres.

I — ÁCIDOS CARBOXITIÓLICOS

Os ácidos carboxitiólicos livres, são, geralmente, corados [1] de odor desagradável e mais fortes que os ácidos carboxílicos correspondentes o que está de acordo com a observação de que, de um modo geral os grupos S—H apresentam maiores valores de K_a que os correspondentes grupos O—H nas mesmas condições. O K_a para o etanol é de cerca de 10^{-17} , enquanto que para o etanotiol o K_a é da ordem das 10^{-11} [14]. O valor de K_a para o ácido acético é de $1,75 \times 10^{-5}$, correspondendo ao ácido etanotiólico um valor de K_a

de $4,69 \times 10^{-4}$. A electronegatividade do enxofre, situando-se entre o carbono e o oxigénio na escala de electronegatividade de Pauling [14] é de cerca de 2,5 enquanto que o oxigénio já apresenta um valor de 3,5. A energia de ligação C—S é de cerca de 75 Kcal/mol a 25°; à ligação S—H corresponde uma energia de 83 Kcal/mol também a 25°, enquanto que a energia da ligação do agrupamento O—H é 110,65 Kcal/mol e ao agrupamento C—O corresponde uma energia de 85,5 Kcal/mol ambas a 25° [15, 16]. Estes valores explicam o poder prever-se e, na realidade verificar-se, serem os ácidos carboxitiólicos mais fortes que os correspondentes ácidos carboxílicos conforme citado, uma vez que podem deixar antever uma mais fácil cedência do protão segundo o equilíbrio



Enquanto que, para os ácidos carboxílicos e para os ácidos carboxitiónicos e respectivos sais as estruturas de ressonância XVIIa e XVIIb para os primeiros e XVIa e XVIb para os segundos, são equivalentes, o mesmo não se verifica para os ácidos carboxitiólicos e respectivos sais cujas fórmulas para os mesómeros e tautómeros não são equivalentes como mostram as estruturas XVIIIa, XVIIIb, XVIIIc, XVIIId, XIXa e XIXb. O equilíbrio está deslocado no sentido da forma tiólica [69, 70, 72]. Encontram-se, pois, os ácidos carboxitiólicos relacionados com os ácidos carboxitiónicos com os quais se encontram em equilíbrio tautomérico sendo a existência livre destes posta em dúvida [2]. São, no entanto, conhecidas as suas amidas de grande interesse em química orgânica.

Os ácidos carboxitiólicos formam ligações de hidrogénio com menor facilidade que os ácidos carboxílicos como pode verificar-se por espectrofotometria de infra-vermelho [71]. Os de baixo peso molecular são líquidos ou sólidos fundindo a baixa temperatura [18]. Os seus sais alcalinos são solúveis na água, sendo insolúveis os sais de metais pesados que se decompõem com facilidade ao ser aquecidos em solução aquosa, originando os respectivos sulfuretos. Este facto levou alguns autores a recomendar em análise o uso de ácido etanotiólico, vulgarmente chamado ácido tioacético, em substituição do ácido sulfídrico na pesquisa de metais pesados. O etanotiolato de chumbo pode ser recristalizado. Segundo Kirk e Othmer não se conhecem ácidos carboxitiólicos de peso molecular elevado [18] embora já tenham sido preparados ácidos carboxitiólicos derivados do ciclohexano e de estrutura esteroide [71].

Podem considerar-se os ácidos carboxitiólicos como anidridos mistos de ácido carboxílico e de ácido sulfídrico e, na realidade, os ácidos carboxitiólicos de peso molecular elevado são facilmente hidrolisáveis mesmo em presença da humidade atmosférica libertando H_2S . Os ácidos carboxitiólicos aromáticos são mais estáveis em solução aquosa, tanto sob a forma de ácido como sob a forma de sal.

Preparação

O método que parece ser o de aceitação mais geral, baseia-se na acilação do gás sulfídrico em presença de um catalisador.

O ácido monocloroetanotiólico pode preparar-se a partir do cloreto de monocloroacetilo no qual se faz actuar o gás sulfídrico durante 8 a 9 horas em presença do tricloreto de alumínio [19]. Esta técnica foi melhorada [68] fazendo-se actuar o gás sulfídrico sobre o cloreto de metileno a -20° durante 2 horas e adicionando à solução assim saturada de gás sulfídrico, cloreto de acilo em presença de tricloreto de alumínio continuando o tratamento pelo gás sulfídrico a uma temperatura de 0° a 15° durante cerca de 20 a 30 horas, até que não se liberte ácido clorídrico. Foram assim obtidos os vários ácidos carboxitiólicos com rendimento variando de 81,6% a 26,6% conforme os ácidos sintetizados. Utilizando ácido α -metil- β -cloropropanotiólico dissolvido em cloreto de metileno e em presença de trietilamina pode obter-se, por esta técnica, num tempo de reacção de 2 horas, 73% de α -metil- β -propiolactona, demonstrando-se que os ácidos carboxitiólicos são intermediários na formação de tiolactonas obtidas a partir dos cloretos de ácidos β -halopropiônicos [68].

Foram preparados ácidos carboxitiólicos com rendimentos que vão de 60% a 65% fazendo reagir gás sulfídrico com cloretos de ácido em piridina anidra [21]. Por esta técnica, o sistema reaccional é exteriormente arrefecido com gelo, submetido a agitação vigorosa, sob fluxo intenso de gás sulfídrico. O gás sulfídrico utilizado na reacção é lavado com solução de iodo e seco com cloreto de calcio anidro. A piridina é previamente saturada com gás sulfídrico e é sobre a piridina já saturada que é lançado, lentamente, durante 2 a 3 horas, o cloreto de ácido, mantendo o sistema à temperatura de 15° no caso de ser utilizado o cloreto de acetilo. Para a preparação do ácido fenilcarboxitiólico os autores [21] preferem uma temperatura da ordem dos 5° . Este método parece ser de aplicação geral [73].

Enquanto o cloreto de acetilo em piridina dá origem ao ácido etanotiólico, por tratamento análogo de uma solução de cloreto de benzoilo em éter de petróleo a -20° obtém-se sulfureto de dibenzoilo [65, 74] o qual, por acção de uma corrente de gás sulfídrico durante 1 hora em solução de piridina e clorofórmio a temperatura ambiente, dá origem a ácido fenilcarboxitiólico [74, 75].

O ácido difeniletanotiólico foi preparado por Tchoubar e Letellier-Dupré, fazendo reagir o cloreto de difenilacetilo com o sulfureto ácido de potássio, com um rendimento de 90%. Outros ácidos carboxitiólicos preparados eram óleos não destiláveis contendo menos de 10% de ácido [22]. O método do cloreto de ácido sobre os sulfuretos ou hidrogenosulfuretos alcalinos é eficiente, sobretudo, na preparação de ácidos carboxitiólicos aromáticos, pois os cloretos de acilo utilizados neste caso, são mais resistentes à decomposição pela água do que os cloretos de ácido alifáticos. Apesar disso, pode ser aplicado na preparação do ácido etanotiólico [76]. Na série aromática o método é utilizável na preparação do ácido fenilcarboxitiólico [76,

79, 83], ácido p-metoxifenilcarboxitiólico [80] e ácido β -naftalenocarboxitiólico [81].

Fazendo reagir os cloretos de ácido alifáticos com sulfureto de sódio, podem obter-se sulfuretos de diacilo com rendimento apreciável e, possivelmente algum polissulfureto [71].

Podem obter-se ácidos carboxitiólicos por reacção dos ácidos carboxílicos com o pentassulfureto de fósforo [82, 78]. Podem ainda fazer-se reagir os anidridos com o gás sulfídrico e uma pequena quantidade de hidróxido de sódio ou, com melhor rendimento, em presença de 1% de piridina a frio [84].

Um outro método indicado por Cronyn e Jiu permite obter, segundo estes autores, os ácidos fenilcarboxitiólico e p-fenilmercaptofenilcarboxitiólico com rendimento de 88%. Trata-se de um método envolvendo o tratamento pelo gás sulfídrico de soluções de anidridos mistos de ácidos carboxílicos e do éster monoetilico do ácido carbónico [85] em cloreto de metileno na presença de quantidade equivalente de trietilamina a -20° com posterior aquecimento à temperatura ambiente [23].

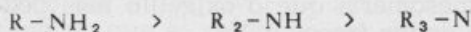
Ainda um outro método de preparação deste tipo de função química será o que a seguir se esquematiza e que se baseia numa reacção de Grignard [86]



a qual permite obter ácidos carboxitiólicos com rendimentos da ordem dos 70% em relação ao teórico.

Propriedades químicas

Os ácidos carboxitiólicos são pouco estáveis em presença da água, sofrendo hidrólise mais ou menos profunda quando em solução [24]. O ácido difeniletanotiólico transforma-se espontaneamente ao ar em $(PhCHCO)_2S$ [22] e, apesar de mais estável do que outros ácidos carboxitiólicos como o ciclohexanocarboxitiólico [71], transforma-se no correspondente ácido carboxílico quando fervido com água durante duas a três horas [22]. São bons agentes de acilação, podendo ser utilizados na acilação das aminas com as quais reagem muito mais facilmente que os ácidos carboxílicos [87], possibilitando condições de reacção mais suaves [23, 88, 89]. Quanto à facilidade de reacção com os ácidos carboxitiólicos podemos dispôr as aminas pela seguinte ordem crescente de reactividade [25, 26, 98, 99]:



o que parece estar relacionado com um certo impedimento estérico. A acilação das aminas pelos ácidos carboxitiólicicos resulta muitas vezes mesmo nos casos em que falham outros métodos



Os ácidos carboxitiólicicos são facilmente oxidados pela acção do iodo e do ferrocianato ou seus sais para dar os correspondentes dissulfuretos [27]. Temos utilizado a acção oxidante do iodo na preparação de dissulfuretos de acilo com bons resultados [71]. O comportamento do ácido fenilcarboxitiólicico e dos seus sais frente aos oxidantes tem sido objecto de vários trabalhos, quer no que se refere à oxidação do próprio ácido pelo ar [86, 90, 91, 92] pelo peróxido de hidrogénio [93, 94], pelo cloreto de enxofre [95] quer dos seus sais pelo ar [94, 96], pelo cloro, [97], iodo, sulfato de cobre, ferricianato de potássio e cloreto férrico. Submetido a uma corrente de ozono, o ácido fenilcarboxitiólicico é rapidamente oxidado [71].

Os ácidos carboxitiólicicos reagem com os alcoóis para dar lugar à formação de esteres dos correspondentes ácidos carboxílicos, formando-se também, algum tiolester na reacção [100, 101]



O ácido etanotiólicico reage explosivamente com o ácido azótico.

Os ácidos carboxitiólicicos adicionam-se às olefinas, diolefinas e derivados acetilénicos [102, 103]. A adição tem lugar no sentido contrário à regra de Markwonikoff sendo, portanto, de admitir um meca-

nismo de radical livre, envolvendo espécies do tipo $R-C \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \cdot \end{array}$.

O que parece ser confirmado pelo observado efeito activante da luz sobre este tipo de adição [29].

Foi estudada polarograficamente a redução de Clemmensen em ácidos carboxitiólicicos e em tiolesteres. O ácido fenilcarboxitiólicico sofre redução de Clemmensen dando um rendimento de 25% em benzilmercaptan, mas o tempo de reacção é muito longo. Em idênticas condições não é possível reduzir o ácido etanotiólicico pelo facto de este ser hidrolizado, dando ácido acético mais estável [31].

A possibilidade de redução de ácidos carboxitiólicicos e dos seus esteres é fundamentada nas seguintes observações [31]:

1 — O enxofre, ao contrário do oxigénio, é capaz de deslocar os electrões π vizinhos.

2 — Quanto à cedência de electrões, o enxofre mostra mais fraca tendência para a mesomeria que o oxigénio mas podendo, em princípio, actuar como dador fraco.

3 — Os grupos carbonilo e tiocarbonilo diferem, principalmente, na sua capacidade de polarização; devido à alta electronegatividade do oxigénio, o grupo carbonilo, fortemente polar, é mais dificilmente polarizável que o grupo tiocarbonilo, menos polar. A ligação 2p-3p que forma a orbital π no grupo tiocarbonilo, sendo mais fraca que a ligação 2p-2p da orbital π do grupo carbonilo, cede mais facilmente à pressão electrónica.

Destas considerações pode concluir-se que um carbonilo dificilmente redutível ou mesmo não redutível, pode ser tornado mais activo e capaz de sofrer redução, pela vizinhança de um átomo de enxofre.

Facto curioso é que, quase todos os ácidos carboxitiólicos que encontramos descritos são ácidos de baixo peso molecular, referindo-se a maior parte dos autores apenas aos ácidos vulgarmente chamados tioacético (etanotiólico) e tiobenzóico (fenilcarboxitiólico) ou seus parentes próximos.

Propriedades espectrais

Os ácidos carboxitiólicos podem considerar-se derivados dos ácidos carboxílicos pela substituição do átomo de oxigénio do grupo O—H carboxílico por um átomo de enxofre. Tal substituição provoca, no espectro do Ultra-violeta, um acentuado efeito batocrómico [71]. O mesmo efeito batocrómico se manifesta no espectro de Infra-vermelho, no que se refere à banda C=O «stretching» a qual, nos ácidos carboxitiólicos estudados, apresenta o seu máximo numa zona que vai dos 1.650 cm^{-1} aos 1.690 cm^{-1} , enquanto que, para os correspondentes ácidos carboxílicos, a mesma banda está compreendida entre os 1.720 cm^{-1} e os 1.700 cm^{-1} [71].

Propriedades terapêuticas

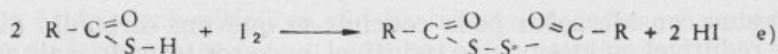
Não encontramos referências à utilização terapêutica ou farmacêutica deste tipo de compostos. Podemos, no entanto, prever uma possível utilização como anti-oxidantes desde que tenham um índice terapêutico adequado e que os inconvenientes do cheiro e sabor desagradáveis sejam suprimidos através de fórmulas galénicas adequadas.

Propriedades analíticas

Um método espectrofotométrico baseado na absorção no Ultra-violeta pela qual é responsável o grupo $\text{C} \begin{matrix} \text{=O} \\ \text{>S} \end{matrix}$ foi utilizado no estudo cinético da cisão da ligação S-acilo em S-acil- ω -aminomercaptans [32]. Este método parece ser susceptível de aplicação aos ácidos carboxitiólicos, sobretudo no que se refere ao estudo cinético das reacções

envolvendo cisão daquele grupo: hidrólise, acilação de aminas, reacção com os alcoóis, etc.

A titulação iodométrica dos grupos S—H livres [104] é também possível nos ácidos carboxitiólicos mediante aplicação da equação c). Partindo do princípio de que todas as substâncias contendo grupos S—H livres são oxidadas pelo iodo aos respectivos dissulfuretos, Stig estabelece uma técnica iodométrica em meio neutro (in 7).



Baseada no poder redutor do grupo S—H, Werner descreve uma reacção de detecção para este grupo em moléculas orgânicas [34], conforme mostra a equação. Aparece, assim, pela reacção positiva, um precipitado amarelo ou vermelho, devido à precipitação do selénio reduzido.



Todos os compostos tendo um grupo S—H livre dão, com o ácido nitroso, uma reacção corada devida à formação de um nitrosilmercaptido [8, 9, 10]; dissolve-se o composto em etanol ou qualquer outro solvente não aquoso, junta-se nitrato de sódio e acidifica-se com ácido sulfúrico diluído. Com os ácidos carboxitiólicos obtém-se uma coloração verde intensa, pouco estável [71]. Uma modificação desta técnica foi proposta [105], preconizando-se o uso de nitrato de amilo a fim de evitar a formação de vapores rutilantes e dispensar o uso de ácido sulfúrico.

Grote estudou uma reacção corada para a detecção do grupo S—H em cromatografia em papel, descrevendo para este grupo o aparecimento de mancha vermelha após pulverização do cromatograma com o reagente utilizado [36]. Não considera os grupos S—H dos ácidos carboxitiólicos mas verifica-se que estes, nas condições descritas por Grote para os tióis, dão imediatamente uma coloração azul turquesa [71]. O reagente é constituído por uma solução de nitroprussiato de sódio em água (0,5 g/10 ml) a que se adiciona cloridrato de hidroxilamina (0,5 g) e bicarbonato de sódio (1 g). Terminada a libertação de gás adicionam-se duas gotas de bromo cujo excesso é eliminado por uma corrente de ar. Filtra-se e completa-se o volume total com água até vinte mililitros. Esta solução é pulverizada sobre o cromatograma.

Baseando-se no poder redutor do grupo S—H para os sais cúpricos, Feigl estabelece uma reacção («spot test») para os tióis [39]. O reagente é constituído por duas soluções, I e II, que se misturam em partes iguais imediatamente antes do teste; a solução I é constituída por uma solução de cloreto cúprico, cloreto de amónio e amónia em água; a solução II é uma solução de cloridrato de hidroxilamina em água a 20%. Com este reagente, os ácidos carboxitiólicos

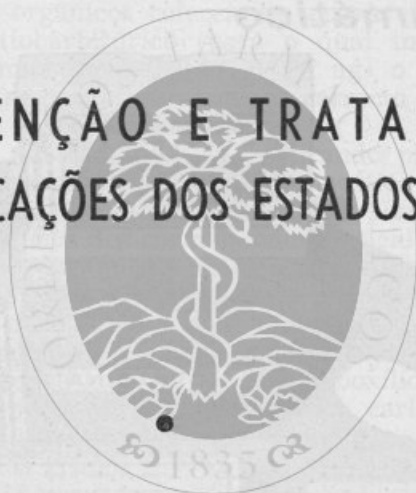
Rectofenicol

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

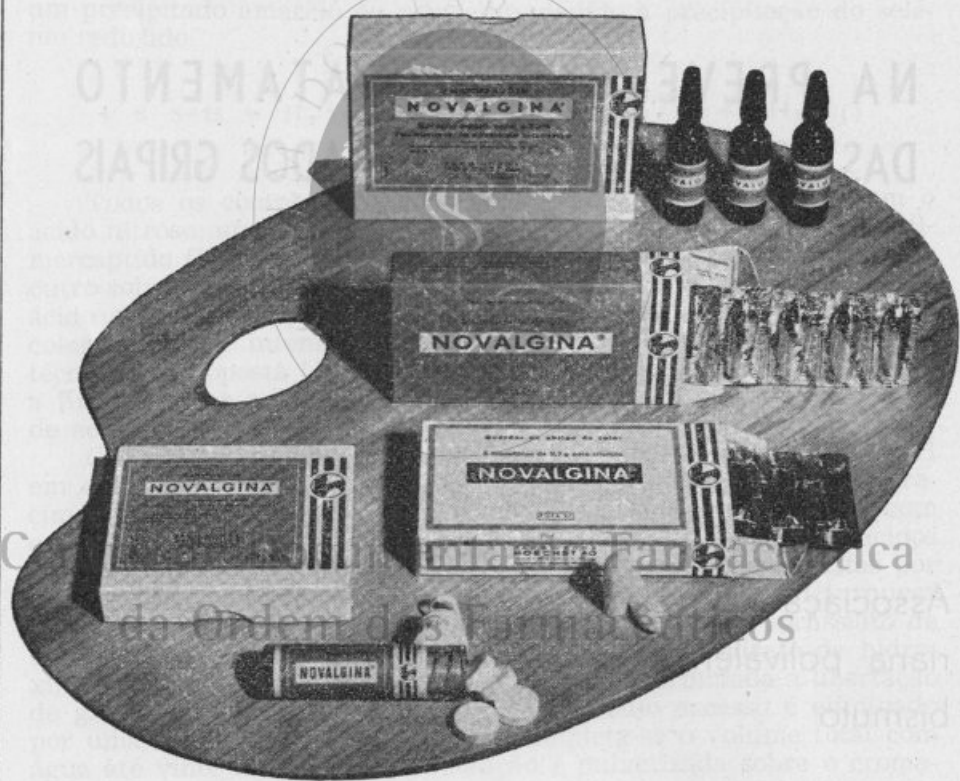
Associação de cloranfenicol com acção antibacteriana polivalente, sulfadiazina e cantocarbonato de bismuto

LABORATÓRIO ÚNITAS, LDA.

C. Correio Velho, 8 - LISBOA

NOVALGINA®

*analgésico
antipirético
antireumático*



HOECHST PORTUGUESA, S.A.R.L.

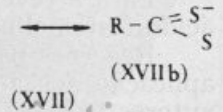
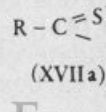
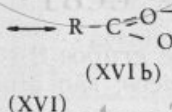
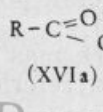
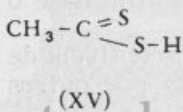
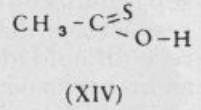
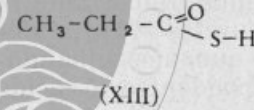
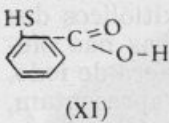
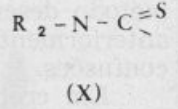
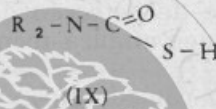
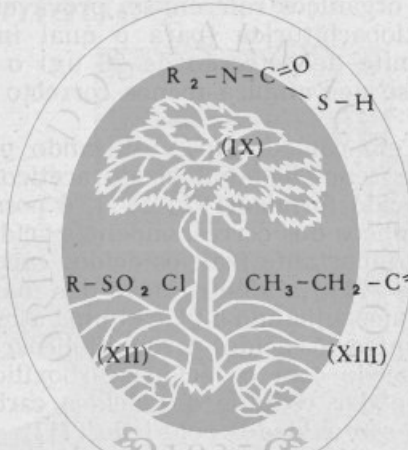
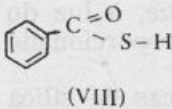
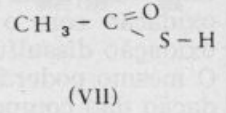
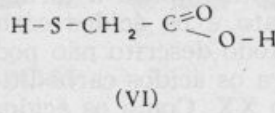
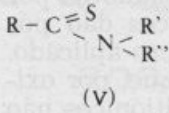
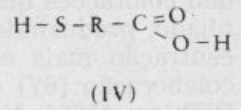
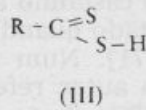
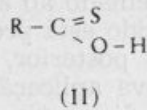
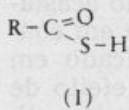
dão colorações que vão do castanho avermelhado ao amarelo acastanhado, produzindo precipitado quando o ácido está presente em concentração mais elevada [71]. Num artigo posterior, publicado em colaboração [67] o mesmo autor refere nova aplicação do efeito de Wohlers [106]. Na introdução deste artigo diz-se ser o método aplicável a, entre outros, ácidos sulfónicos e tioácidos orgânicos. Esta afirmação exclui, evidentemente, os ácidos carboxitiólicos pois, uma vez que a reacção descrita implica a formação de sulfatos por oxidação com o permanganato e os ácidos carboxitiólicos dão por oxidação dissulfuretos, o método descrito não pode ser-lhes aplicado. O mesmo poderá dizer-se para os ácidos carboditiónicos que, por oxidação dão compostos do tipo XX. Como os ácidos carboltiónicos não parecem ter existência livre, pode concluir-se que os autores [67] ao refrirem-se a tioácidos orgânicos referem-se, provavelmente a compostos como o ácido tiobarbitúrico (para o qual indicam para o método descrito um limite de detecção de 20 ug) o que, à luz do anteriormente exposto se nos afigura menos correcto proporcionado confusões.

Em cromatografia em camada fina, utilizando placas de sílica gel e eluentes como benzeno : metanol : ácido acético [48 : 8 : 4] ou clorofórmio : metanol : ácido fórmico [17 : 2 : 1], é possível a separação dos ácidos carboxitiólicos dos correspondentes ácidos carboxílicos separando-se, no entanto, bastante mal, os ácidos carboxitiólicos dos respectivos dissulfuretos [71]. A identificação das manchas não oferece dificuldade já que, mergulhando a placa numa atmosfera de iodo, as manchas correspondentes aos ácidos carboxitiólicos, se apresentam, ao contrário do que sucede com os ácidos carboxílicos fortemente descoradas, devido ao poder redutor dos ácidos carboxitiólicos, os quais, como já referido, são oxidados pelo iodo [71].

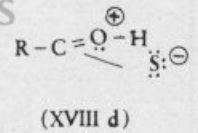
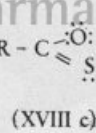
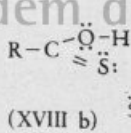
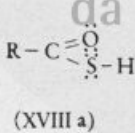
Para a revelação dos grupos S — H em geral, pode utilizar-se o ácido fosfomolibdico [41].

Reacções para a detecção de grupos S — H, mas susceptíveis de aplicação aos ácidos carboxitiólicos, são ainda referidas por outros autores [37, 38].

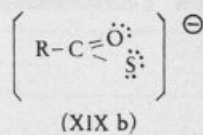
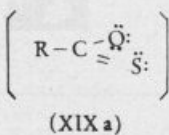
Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos



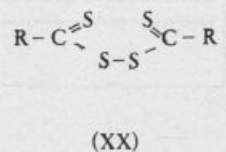
Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos



(XVIII)



(XIX)



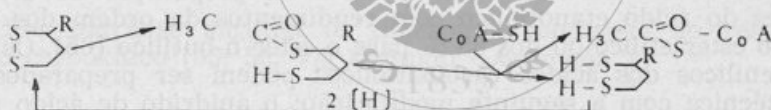
II — TIOLESTERES

É talvez a importância dos tiolesteres em bioquímica, o facto que explica o serem estes produtos bem mais conhecidos que os ácidos carboxitiólicos de onde derivam. A sua maior estabilidade e maior facilidade de preparação tornam-nos funções de mais fácil estudo.

Na realidade, desempenham estes compostos funções da maior importância bioquímica pois são responsáveis pela transferência de grupos acilo. O tiolester de maior importância é, sem dúvida, o acetilcoenzima A cuja fórmula se representa em XXXII.

Karlson [41], compara o papel desempenhado pelos tiolesteres em bioquímica aos anidridos e cloretos de ácido em química orgânica, uma vez que é através daqueles compostos, intermediários em muitas transformações metabólicas, que é possível ao organismo celular introduzir o grupo acilo em muitas moléculas frente às quais os ácidos seriam inertes ou exigiriam esforços metabólicos envolvendo maior quantidade de energia. Chama-lhes, por isso, «ácidos activados». São compostos, pelo menos bioquimicamente, muito ricos em energia aos quais está confiada a transferência do grupo acetilo, e dos radicais acilo dos ácidos gordos na sua degradação, biosíntese e biosíntese dos gliceridos. Mostram-se, assim, de menor estabilidade bioquímica que os correspondentes esteres dos ácidos carboxílicos.

O ácido tióctico, representado pela fórmula XXXIII, colabora também na transferência de radicais acetilo sob a forma de ester do ácido etanotióico [42], segundo o esquema



As especiais características do átomo de enxofre, já anteriormente referidas, a vizinhança do grupo $C=O$ fortemente polarizado, são, possivelmente, os responsáveis pela reactividade destes compostos.

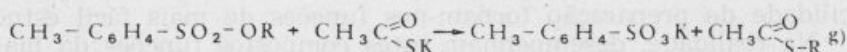
Entendemos como tiolesteres compostos que obedecem à fórmula geral XXI, também referidos na literatura como S-esteres ou, menos correctamente, como acilmercaptans.

Preparação

Podem preparar-se tiolesteres por reacção dos sais de potássio ou sódio dos respectivos ácidos carboxitiólicos com halogenetos de alquilo [49, 50]. Este método tem, sobretudo, interesse para a preparação indirecta de aminomercaptans cuja síntese oferece, por vezes, dificuldades que podem, deste modo, ser torneadas. Obtido o tiolester, o aminomercaptan é facilmente preparado [22, 83, 109, 110, 111].

A metilação de ácidos carboxitiólicos com diazometano fornece tiolesteres metílicos com bom rendimento [19, 71], sendo também viável a utilização do sulfato de dimetilo [112].

Um método interessante para a preparação de tiolesteres baseia-se na reacção de esteres do ácido p-toluenosulfónico com o etanotiolato de potássio segundo o esquema:



Os esteres a utilizar devem ser esteres de alcoóis primários já que os esteres de alcoóis secundários só em alguns casos reagem convenientemente [113].

Como já anteriormente vimos, a adição de ácidos carboxitiólicos a ligações insaturadas carbono-carbono dá origem a tiolesteres, sendo numerosos os trabalhos sobre o assunto [65].

A esterificação directa de ácidos carboxílicos por mercaptans é também possível e também neste caso, se estabelece um equilíbrio análogo ao que se verifica na esterificação de ácidos carboxílicos pelos alcoóis [112].

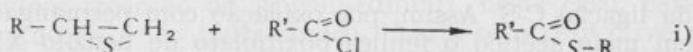
Para a preparação de tiolesteres a partir de anidridos de ácido e mercaptans são utilizáveis dois métodos: aquecimento a refluxo do mercaptan com uma mistura de anidrido de ácido e acetato de sódio [114, 115], ou deixando cair o anidrido sobre uma solução do mercaptan em hidróxido de sódio sob arrefecimento [116, 117]. Estes métodos foram utilizados com sucesso na preparação de diversos esteres do ácido etanotiólico com rendimentos da ordem dos 78 % para o ester etílico ou dos 95 % para o ester n-butílico [65]. Os esteres fenílicos dos ácidos carboxitiólicos podem ser preparados por esta técnica com a seguinte modificação: o anidrido de ácido reage com o tiófenol na presença de um ester monoalquilico do ácido carbónico [118].

Nós temos preparado tiolesteres por reacção dos cloretos de ácido com os mercaptans [71]. Esta técnica oferece, geralmente, bons rendimentos [45]. A reacção dá-se com facilidade, utilizando-se, por vezes, solventes anidros como éter [119], benzeno [120] ou o tetra-hidrofurano secos sobre fio de sódio. Vulgarmente a reacção efectua-se em presença da piridina anidra ou, menos frequentemente, em presença de uma amina terciária como a trimetilamina, a tributilamina ou a triisoamilamina [46, 47, 48, 121]. Alguns autores utilizam ainda o hidróxido de sódio 2N como catalizador [22]. Em alguns casos a reacção entre os cloretos de ácido e os mercaptidos de chumbo com [122] ou sem solvente [123] tem sido utilizada.

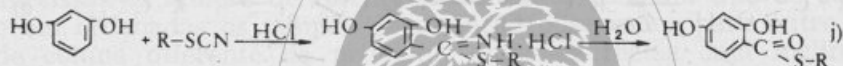
A utilização da reacção entre mercaptans e a cetena na obtenção de esteres do ácido etanotiólico não encontrou aplicação geral já que exige temperaturas muito baixas, tornando-se pouco prática [124]:



Fornecendo altos rendimentos, é ainda utilizável a reacção de cloretos [125, 126, 127] ou anidridos [65] de ácidos sobre o sulfureto de etileno ou derivados segundo o esquema:



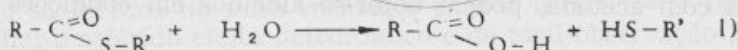
Um interessante método de preparação de tiolesteres aromáticos utiliza a reacção de Hoesch, através da qual também podem ser obtidas aminas. Trata-se de fazer reagir em determinadas condições experimentais o anisol ou éteres fenólicos com ele aparentados com o feniltiocianato ou ainda, fazer reagir o resorcinol ou o floroglucinol com o tiocianato de metilo, etilo ou n-butilo. Obtêm-se, nas condições descritas, cloretos de iminoesteres que, por hidrólise, conduzem a tiolesteres [51]:



O feniltiocianato dá iminoesteres estáveis com o resorcinol, floroglucinol e orcinol mas os aquil-derivados correspondentes, dão aminas por hidrólise [53, 54].

Propriedades químicas

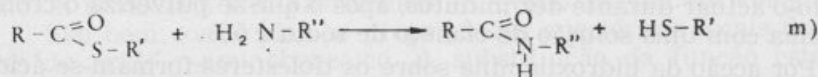
Por hidrólise alcalina os tiolesteres conduzem ao respectivo ácido carboxílico [55, 56, 17] segundo o esquema 1)



fornecendo, simultaneamente, o correspondente mercaptan. Podem, deste modo, os tiolesteres, ser intermediários na síntese de mercaptans doutro modo difíceis de sintetizar.

Como foi dito acima, os tiolesteres podem também actuar como agentes de acilação, propriedade fundamental da sua importância bioquímica.

Os tiolesteres reagem com as aminas como se mostra no esquema m) [125, 126, 127]. Segundo o mesmo esquema a reacção de tiolesteres com aminoácidos conduz à formação de peptidos.



A aminólise dos tiolesteres pode dar-se intramolecularmente, facto que pode ser com proveito utilizado em síntese como o mostra a preparação de XXIII a partir de XXII. A influência do pH neste tipo de reacção foi estudada [88].

Os reagentes de Grignard actuam sobre os tiolesteres de modo idêntico ao que se observa com os ésteres dos ácidos carboxílicos dando, como produtos finais, álcool terciário e mercaptan [128].

Frente aos oxidantes os tiolesteres sofrem o ataque oxidativo ao nível da ligação C-S. Assim, por oxidação com permanganato de potássio em meio acético o fenilcarboxitioato de benzilo XXIV dá origem a ácido benzóico e a ácido benzilsulfónico [129]. A oxidação do mesmo ester pelo ácido peroxiacético em acetonitrilo a 25° origina, no entanto, apenas ácido benzóico [130].

Com base em trabalhos de diversos autores [58, 59] foi possível verificar que era viável a preparação de aldeídos por redução catalítica de tiolesteres com níquel de Raney o que equivaleria a uma redução dos ácidos a aldeídos segundo o esquema n) podendo esta reacção considerar-se uma variante da reacção de Rosenmund.



A obtenção bem sucedida de benzaldeído, de propionaldeído e de D-ribosaldeído por este processo veio confirmar as esperanças postas no método. Porém, outros trabalhos no mesmo sentido, utilizando condições idênticas, conduziram a alcoóis como produtos finais. Verifica-se que a obtenção de alcoóis ou aldeídos está dependente da actividade do catalizador, podendo ser controlado o curso de reacção desde que se controle essa mesma actividade. Conclui-se que, utilizando um níquel de Raney nas condições habituais de dessulfurização os produtos finais obtidos são alcoóis [60, 61]. Porém, se o catalizador for parcialmente desactivado, o que pode conseguir-se por lavagem com acetona, podem obter-se aldeídos em condições satisfatórias.

A redução de tiolesteres foi estudada polarograficamente [31].

Propriedades analíticas

Foram desenvolvidos métodos colorimétricos de determinação de tiolesteres, baseados na coloração vermelho-violeta que se forma pela reacção dos tiolesteres com o nitroprussiato de sódio em meio alcalino [33], sendo possível aplicar métodos espectrofotométricos ao estudo cinético da cisão da ligação S-acilo [32]. O reagente de Grote pode revelar os grupos C-S-C- nos cromatogramas em papel [36] deixando-o actuar durante dez minutos, após o que se pulveriza o cromatograma com uma solução de cianeto de sódio a 5%.

Por acção da hidroxilamina sobre os tiolesteres formam-se ácidos hidroxâmicos originando-se, paralelamente, mercaptans [131]. Esta propriedade foi aproveitada para a revelação de manchas correspondentes a tiolesteres em cromatografia em papel. O cromatograma é pulverizado com uma solução 4N de hidroxilamina; o ácido hidroxâmico resultante dá coloração vermelha com uma solução consti-

tuída por uma mistura em partes iguais de uma solução de cloreto férrico a 5% com uma solução de ácido tricloroacético a 15% e ácido clorídrico 3N [35]. Embora a reacção não seja específica, uma vez que reacção idêntica pode ser utilizada na identificação de ácidos carboxílicos (reacção de Angelli-Rimini), neste caso, paralelamente à formação de ácido hidroxâmico, liberta-se o respectivo mercaptan cuja caracterização completa a identificação do tiolester. Para a identificação do mercaptan libertado pode utilizar-se a reacção com o anidrido 3-nitroftálico que conduz à formação do respectivo mono-tiolester o qual, por ter ainda um grupo carboxilo livre pode ser titulado [132].

Os tiolesteres dão com o acetato de mercúrio em solução alcoólica e por adição de uma solução de sal comum a 20 % um precipitado de cloreto de mercaptomercúrio XXV.

A identificação funcional dos tiolesteres é possível em cromatografia gás-líquido. Traçando um gráfico em que se registam em abscissas os tempos de retenção verificados com um tipo de coluna e em ordenadas os tempos de retenção observados para outro tipo de coluna diferente da primeira, obtêm-se rectas cuja inclinação depende do grupo funcional [133]. O método permite identificar a função tiolester e distingui-la do correspondente ester carboxílico [71].

Propriedades espectrais

Comparando espectros de Ultra-violeta dos tiolesteres com os dos correspondentes esteres carboxílicos, verifica-se um efeito batocrómico pela introdução do átomo de enxofre [71, 134]. O mesmo efeito se verifica no infra-vermelho para a banda C=O «stretching» na qual o referido efeito batocrómico é de fácil observação [71].

Propriedades farmacológicas

O ester dietílico do ácido m-fenildicarboxilico XXVI é um líquido amarelo pálido, oleoso de ponto de ebulição 210° - 212° a 15 mm Hg. Foi utilizado no tratamento da lepra e da tuberculose [13].

O «Di-allate» (XXVII) é o ester 1,2-dicloroalílico do ácido N-diisopropiltiolcarbâmico; é utilizado como herbicida e a sua ingestão de mistura com o álcool provoca intensa vasodilatação da face, taquicardia, dispneia, náuseas e vômitos, seguindo-se palidez e hipotensão. É semelhante ao «Antabuse» (XXVIII) na sua toxicologia.

São bem conhecidas as propriedades anestésicas locais dos ésteres do ácido p-aminobenzóico. A substituição da função ester por uma função tiolester tem influência na actividade do composto [63]. Assim, a tiocaína representada pela fórmula XXIX é descrita como actuando mais rapidamente e sendo menos tóxica que o correspondente ester do ácido p-aminobenzóico [62]. Foram tentadas ainda, substituições no átomo de azoto, verificando-se que os derivados

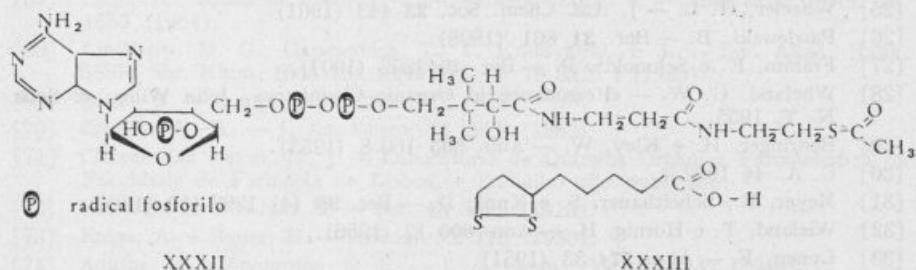
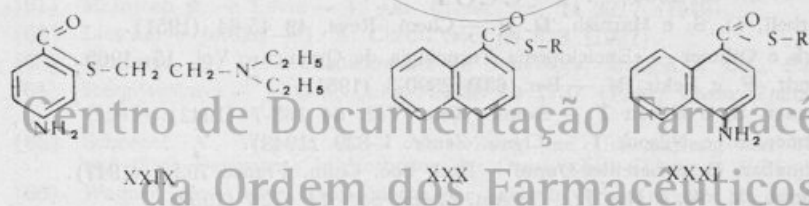
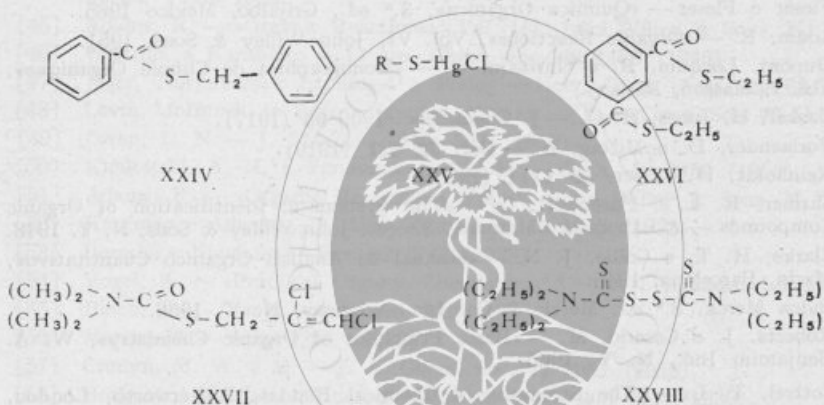
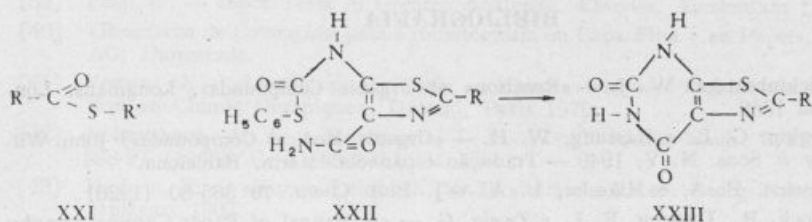
N,N-di-n-amilo, N,N-di-n-butilo e N,N-di-alilo eram mais activos que os derivados em que o átomo de azoto apresenta substituintes alquílicos de cadeia menor. Parece, no entanto, que estes derivados sulfurados não são destituídos totalmente de efeito irritante sobre as mucosas.

Foram também sintetizados esterres do ácido 1-naftalenocarboxi-tiólico [XXX] e do ácido 4-aminonaftaleno-1-carboxitiólico os quais, pelos resultados obtidos, foram julgados suficientemente interessantes para poderem ser utilizados na prática [64].



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

Ao Exmo. Senhor Professor Doutor Lício da Silveira Godinho quero manifestar o meu reconhecimento pelo interesse que sempre manifesta pelo trabalho dos seus colaboradores e cuja orientação e oportunos conselhos tornaram possível a publicação deste meu trabalho.

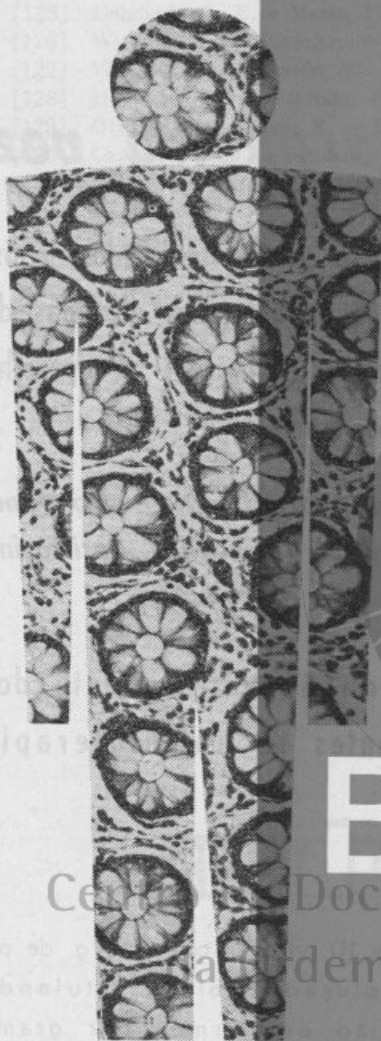


BIBLIOGRAFIA

- [1] Hickinbottom, W. J. — «Reactions of Organic Compounds», Longmans, London 1959.
- [2] Jenkin, G. L. e Hartung, W. H. — «Organic Medical Compounds», John Wiley & Sons, N. Y. 1949 — Tradução espanhola: Marin, Barcelona.
- [3] Levene, P. A. e Mikeska, L. A. — J. Biol. Chem. **70** 365-80 (1926).
- [4] Block, R., Durrum, E. L. e Zweig, G. — «A Manual of Paper Chromatography and Paper Electrophoresis», Academic Press Inc. N. Y. 1958.
- [5] Fieser e Fieser — «Química Orgânica», 3.^a ed., Grijalbo, Mexico 1965.
- [6] Adam, R. — «Organic Reactions», Vol. VI, John Wiley & Sons, 1951.
- [7] Dupont, Locquin, R. e Ourisson, G. — «Monographies de Chimie Organique», Vol. I, Masson, Paris.
- [8] Tasker, H. Jones, H. O. — J. Chem. Soc. 1909 **95** (1917).
- [9] Vorlaender, D. e Mittag, E. — Ber. **52** 421 (1919).
- [10] Reinholdt, H. — Ber. **59** 1311 (1926).
- [11] Shriner, R. L. e Fuson, R. C. — «The Systematic Identification of Organic Compounds — A Laboratory Manual», 3.^a ed., John Wiley & Sons, N. Y. 1948.
- [12] Clarke, H. T. e Collie, J. N. — «Manual de Analisis Organico Cuantitativo», Marin, Barcelona, 1945.
- [13] Index Merck, 8.^a ed. Merck & Co. Inc. Achaway, N. Y. 1968.
- [14] Roberts, J. e Caserio, M. — «Basic Principles of Organic Chemistry», W. A. Benjamin Inc., N. Y. 1965.
- [15] Cottrell, T. L. — «The Strengths of Chemical Bonds», Butterworth, London, 2.^a ed. 1958.
- [16] Pauling, L. — «The Nature of Chemical Bond», Cornell University Press, Ithaca, N. Y. 3.^a ed. 1960.
- [17] Tarbell, D. S. e Harnish, D. P. — Chem. Revs. **49** 45-64 (1951).
- [18] Kirk e Othmer — «Enciclopedia Tecnologia de Química», Vol. 15, 1965.
- [19] Arndt, F. e Bekir, M. — Ber. **63B** 2390-3 (1951).
- [20] Sunner, S. e Nilson T. — Svenk. Kem. Tid. **54** 163-7 (1942).
- [21] Sunner, S. e Nilson, T. — Chem. Zentr. I 829 (1943).
- [22] Tchoubar, B. e Letellier-Dupré — Bull. Soc. Chim. France 792-4 (1947).
- [23] Cronyn, M. W. e Jiu, J. — J. Am. Chem. Soc. **74** 4726 (1952).
- [24] Sakurada, Y. — Abs. 950 (1926); 133, 134, (1917); 159 (1928).
- [25] Wheeler, H. L. — J. Am. Chem. Soc. **23** 443 (1901).
- [26] Pawlewski, B. — Ber. **31** 661 (1898).
- [27] Framm, E. e Schmoltdt, P. — Ber. **40** 2862 (1907).
- [28] Wheland, G. W. — «Ressonance in Organic Chemistry», John Wiley & Sons, N. Y. 1955.
- [29] Behringer, H. e Kley, W. — Ann. **595** 160-8 (1953).
- [30] C. A. 44 1902 c.
- [31] Meyer, R., Scheithauer, S. e Kunz, D. — Ber. **99** (4) 1393-413 (1966).
- [32] Wieland, T. e Hornig, H. — Ann. **600** 12 (1956).
- [33] Lynen, F. — Ann. **574** 33 (1951).
- [34] Werner, A. E. A. — Sci. Proc. Roy Dublin Soc. **22** 387-92 (1942).
- [35] Lederer, E. — «Monographies de Chimie Organique», Vol. I, Chromatografie II, Masson & Cie, Paris 1959.

- [36] Grote, I. W. — *J. Biol. Chem.* **93** 25 (1931).
- [37] Toennis, G. e Kolb, J. J. — *Anal. Chem.* **23** 823 (1951).
- [38] Stadtman, E. R. — *J. Biol. Chem.* **203** 501 (1953).
- [39] Feigl, F. — «Spot Tests in Organic Analysis», Elsevier, Amsterdam 1956.
- [40] «Reactivos de Coloración para Cromatografía en Capa Fina y en Papel», E. Merck AG, Darmstadt.
- [41] Vernin, G. — «La Chromatographie en Couche Mince — Techniques et application en Chimie Organique», Durand, Paris 1970.
- [42] Neimysheva, A. A. e Knunyants, I. I. — *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* **181** (4) 888-91 (1968), *C. A.* **69** 91515 k.
- [43] Karlson, P. — «Kurzes Lehrbuch der Biochemie», 6.^a ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967.
- [44] White, Handler, Smith, Stetten — «Principles of Biochemistry», 2.^a ed. Kogakusha, Tokio 1959.
- [45] Adams, R. — «Organic Reactions», Vol. III, John Willey & Sons, N. Y. 1954.
- [46] Wolfrom e Karabinos — *J. Am. Chem. Soc.* **68** 1455 (1946).
- [47] Jeger, Norynberski, Szpilfogel e Prelog — *Helv. Chim. Acta*, **29** 684 (1946).
- [48] Levin, McIntosh, jr. Spero, Rayman, Meinzer — *J. A. Chem. Soc.* **70** 511 (1948).
- [49] Owen, L. N. — *J.* **244-248**, 1949; **591** (1950).
- [50] Khalestski, A. M. e Yanovitskaya, A. M. — *C. A.* **44** 2952 (1950).
- [51] Adams, R. — «Organic Reactions», Vol. V, John Willey & Sons, N. Y. 1949.
- [52] Kaufman e Adams — *J. Am. Chem. Soc.* **45** 1745 (1923).
- [53] Borsche e Niemann — *Ber.* **62** 1743 (1929).
- [54] Vogel, A. — «Practical Organic Chemistry», 3.^a ed. Longmans, London, 1962.
- [55] Bloch, F. — *Compt. rend.* **206**, 279 (1938).
- [56] Matsu, M. — *Abs.* 1261 (1912).
- [57] Cronyn, M. W. e al. — *J. A. Chem. Soc.* **77** 3031 (1955).
- [58] Bougault, Catellain, Chrabier — *Compt. rend.* **208** 657 (1939).
- [59] Wolfrom e Karabinos — *J. Am. Chem. Soc.* **66** 909 (1944).
- [60] Spero, McIntosh jr. e Levin J. — *J. Am. Chem. Soc.* **70** 1907 (1948).
- [61] McIntosh jr., e Levin — *J. Am. Chem. Soc.* **71** 3317 (1949).
- [62] Liescher e Jordan — *J. A. Chem. Soc.* **59** 623 (1937).
- [63] Kaufman, H. P. — «Medicaments de Synthèse», Masson & Cie., Paris, 1957.
- [64] Ssergijenskaya — *J. Gen. Chim. URSS* **10** 1737 (1940) *Chem. Zentr.* **II** 1852 (1941).
- [65] Schoebel, A., Wagner, A. — «Herstellung und Umwandlung von Thiosaeuren und ihren Derivaten» in *Methoden der Organischen Chemie* **9** 1955.
- [66] Wagner, A. — «Zur Nomenklatur der Schwefelverbindungen», in *Methoden der Organischen Chemie* **9** 1955.
- [67] Feigl, F., Souza Campos, I. T. e Ladeira Dalto, S. — *Analytical Chem.* **36**, 1657 (1964).
- [68] Lin'Kova, M. G., Gapanovich, L. T. Knunyants, I. L. — *Izv. Akad. Nauk. SSSR. Ser. Khim.* **1668** (8) 1886-7; *C. A.* **70** 3223 f (1969).
- [69] Bloch, F. — *Compt. rend.* **204** 1342 (1937).
- [70] Crouch, W. W. — *J. An. Chem.* **74** 2926 (1952).
- [71] Chaves das Neves, H. J. — Laboratório de Química Orgânica Farmacêutica da Faculdade de Farmácia de Lisboa — Trabalho não publicado.
- [72] Hantzsch, A. e Scharf E. — *Ber.* **46** 3570 (1913).
- [73] Frega, A. e Bauer, H. — *Ark. Ke.* **2** 113 (1950).
- [74] Adkins, H. e Thompson, Q. E. — *J. A. Chem., Soc.* **71** 2242 (1949).
- [75] Borgeson, R. W. e Wilkinson, J. A. — *J. An. Chem. Soc.* **51** 1452 (1959).
- [76] Jacquemin, E. e Cosseimann — *Compt. rend.* **49** 371 (1859).

- [77] Holmberg, B. e Schjanberg, E. — Ark. Ke. 14 n.º 7 (1940).
- [78] Noble, P. e Tarbel, D. S. — «Organic Syntheses», 32 101 1952, Engelhardt Latschinow, P. e Malyschew, S. Z. 354 (1868).
- [79] Sachs, J. H. e Reis, E. E. — J. Am. Chem. Soc. 38 2748 (1906).
- [80] Bloch, J. e Bergmann, M. — Ber. 53 975 (1920).
- [81] Szperl, L. — Chem. List 26 444 (1932).
- [82] Ellingboe, E. K. — «Organic Syntheses», John Willey & Sons, N. Y. 1951, Vol. 31, Pág. 105.
- [83] Kym, O. — Ber. 32 3535 (1899).
- [84] Sjoeborg, B. — Svensk. Kem. tid. 63 90-4 (1951); C. A. 47 8640.
- [85] Para a preparação vd. Wieland, T., Schaefer, W. e Bokelman, E. - A. 573, 99 (1951).
- [86] Weigert, F. — Ber. 36 1007 (1903).
- [87] Hawkins, P. J., Tarbell, D. S. e Noble jr. — J. Am. Chem. Soc. 75 4462 (1953).
- [88] Schweyzer, R. — Helv. Chim. Acta 36 414 (1953).
- [89] Sheehan, J. C. e Johnson, D. A. — J. Am. Chem. Soc., 74 4726 (1952).
- [90] Engelhardt, Latschinoff e Malyscheff — Z. Chem. 4 353 (1858).
- [91] Engelhardt e Latschinoff — Z. Chem. 4 455 (1868).
- [92] Cloez — Ann. 115, 23 (1860).
- [93] Moeness, Lott e Christiansen — J. A. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 25 397 (1936).
- [94] Shelton e Rider — J. Am. Chem. Soc. 58 1282 (1936).
- [95] Chakravati — J. Chem. Soc. 964 (1923).
- [96] Rider e Shelton — C. A. 30 1811 (1936).
- [97] Bergman e Bloch — Ber. 53 977 (1920).
- [98] Pawlewsky, B. — Ber. 35 110 (1902).
- [99] Eibner, A. — Ber. 34 657 (1901).
- [100] Reid E. E. — Am. 43 495 (1910).
- [101] Stewart, F. B. e McKinney, P. V. — J. Am. Chem. Soc. 53 1482 (1931).
- [102] Behringer, H. — Ann. 564 219-34 (1949).
- [103] Bader, H. e Cross, L. C. e Heilbron, I. M. e Jones I. R. H. Soc. 619 (1949).
- [104] Wieland, T., Lambert, R., Lang U. e Schramm, G. — Leibig Ann. Chem. 595 181 (1955).
- [105] Walker, G. T. — Industries parfum 10, 236. (1955).
- [106] Wohlers, H. E. Z. — Anorg. Allgem. Chem. 59 203 (1908).
- [107] Pastuska, Petrowith, H. J. — Chem. Ztg. 88 311 (1964).
- [108] Heilbron, I. e Bunburry, H. M. — «Dictionary of Organic Compounds» Eyre & Spottiswoode, London 1953.
- [109] Brintzinger, H. e Pfannstiel K. e Koddebusch H. — Ber. 83 87 (1950).
- [110] Biilmann, E. e Due, N. V. — Bul. Soc. Chim. France (4) 35 384 (1954).
- [111] Kimball, J. W. e Reid E. E. — J. Am. Soc. 38 2758 (1916).
- [112] Pratt, L. S. e Reid E. E. — J. Am. Soc. 37 1934 (1915).
- [113] Chapman, J. H. e Owen, L. N. — J. Am. Chem. Soc. 579 (1950).
- [114] Zincke, T. e Mueller, G. — Ber. 46 778 (1913).
- [115] Lowry, T. M. e Domington, G. C. — Soc. 83 479.
- [116] Hinsberg, O. — Ber. 32 2433 (1906).
- [117] Owen, L. M. e Miles, L. W. C. — J. Chem. Soc. 817 (1952).
- [118] Wieland T., Schaefer W. e Bokelman, E. — A. 573 99 (1951).
- [119] Arndt, F. Mild, E. e Eckert, G. — Ber. 56 1982 (1923).
- [120] Seer, C. e Weitzenbock, R. — M. 31 377 (1910).
- [121] Ralston, A. W., Segebrecht, E. W. e Bauer S. T. — J. Org. Chem. 4 503 (1939).
- [122] Obermeyer, J. — Ber. 20 2918 (1887).



O ANTIBIÓTICO
QUE APARECE
NOS TECIDOS

BIOCINA

(DOXICICLINA)

DA FORMA + RÁPIDA
EM CONCENTRAÇÃO + ELEVADA
DURANTE + TEMPO

APRESENTAÇÕES:

Cápsulas a 100 mg de doxiciclina
Frascos de 5 a 10
Suspensão oral extemp. à 50 mg
de doxiciclina por 5 ml
(colher-medida) Frs. de 60 ml



LABORATÓRIOS

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
FARMACÉUTICA

MALAKOFF (FRANÇA)

REPRESENTANTES:

GIMENEZ-SALINAS & C.ª

Av. dos Estados Unidos da América, 10

LISBOA-5

- [123] Rivier, H. e Richard, P. — *Helv. Chim. Acta* **8** 490 (1925).
[124] Hurd, C. D. e Williams J. W. — *J. Am. Chem. Soc.* **58** 962 (1934).
[125] Delgliesh, C. E. e Mann, F. G. — *J. Chem. Soc.* 7559 (1947).
[126] Wieland, T. e Schaefer, W. — *Anorg. Chemie* **63** 146 (1951).
[127] Wieland T. e Schaefer W. — *A.* **576** 104 (1952).
[128] Hepworth H. e Clapham, H. W. — *J. Chem. Soc.* **119** 118 (1921).
[129] Otto, R. e Lueders, R. — *Ber.* **13** 1285 (1880).
[130] Cavaletto, C. J. e Frueauf, D. M. — *J. Am. Chem. Soc.* **71** 2248 (1949).
[131] Noda, L. H., Kuby, S. A. e Lardy, H. A. — *J. Am. Chem. Soc.* **71** 2248 (1949).
[132] Wertheim, E. — *J. Am. Chem. Soc.* **51** 3661 (1929).
[133] Keulemans, A. I. M. e Cremer, E. — «*Gas Chromatographie*», Verlag Chemie Weinheim 1959.
[134] Purvis, Jones e Tasker — *J. Chem. Soc.* **97** 2287 (1910).



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

ECOS E FACTOS

Divulgando...

● A pedido dos Serviços Administrativos da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos transcrevemos, com o maior prazer, o Regulamento para concessão de subsídios de Formação e Aperfeiçoamento Profissional:

Artigo 1.º — A fim de contribuir para o progresso tecnológico das actividades económicas que lhe estão afectas, a Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos subsidiará estágios e estudos no país e no estrangeiro a levar a efeito por técnicos de nacionalidade portuguesa, habilitados com um curso de grau superior ou médio.

§ único — Os subsídios da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos poderão ser concedidos em reforço de subsídios a conceder pelos Grémios que representam as referidas actividades.

Artigo 2.º — O quantitativo mensal dos subsídios será fixado em cada caso, segundo o país e o local do estágio.

§ 1.º — Os subsídios incluem o pagamento das viagens de ida e volta por caminho de ferro (1.ª classe) ou via aérea (classe turística).

§ 2.º — Se o subsidiado se deslocar por meios próprios, receberá o equivalente ao custo da viagem por caminho de ferro ou por via aérea.

Artigo 3.º — São condições de concessão dos subsídios além das que forem indicadas para cada caso, as seguintes:

- a) idade não superior a 45 anos;
- b) formação profissional adequada à natureza do trabalho a realizar;
- c) apresentação de um plano de trabalhos, do qual constem, explicitamente, os objectivos propostos e a forma de os realizar;
- d) apresentação do «curriculum vitae» que deverá indicar classificação do curso, prémios, e bolsas de estudo que lhe tenham sido atribuídos;
- e) conhecimento da língua do país onde deverá ter lugar o estágio.

A condição referida na alínea a) poderá ser dispensada em casos excepcionais.

Artigo 4.º — A candidatura é apresentada mediante requerimento ao Presidente da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos acompanhado dos documentos exigidos.

Artigo 5.º — Os subsídios são atribuídos em reunião de Secção da Comissão Reguladora.

§ único — A Comissão Reguladora reserva-se o direito de não conferir os subsídios.

Artigo 6.º — O subsídio será abonado mensalmente e terá a duração que em cada caso for fixada.

§ único — Poderá ser concedida a prorrogação do prazo estabelecido por razões ponderosas desde que requerida em tempo oportuno.

Artigo 7.º — São obrigações dos técnicos subsidiados:

- a) Apresentar relatórios dos trabalhos realizados com a periodicidade que for estabelecida;
- b) Não publicar quaisquer trabalhos que abranjam matéria do plano referido na alínea c) do artigo 3.º, sem autorização da Comissão Reguladora;
- c) Cumprir as normas administrativas exigidas pelos Serviços Administrativos da Comissão Reguladora;
- d) Não interromper o estágio sem consentimento prévio da Comissão Reguladora.

Artigo 8.º — É causa de suspensão ou cessação do subsídio, o não cumprimento dos deveres consignados no artigo 7.º

● A pedido do Secretário da União Técnica Italiana de Farmácia transcrevemos o programa geral das 7.ªs Jornadas Farmacêuticas Italianas, do XV Congresso do U. T. I. Far. e da IPHARMEX 72, manifestações que terão lugar em Génova entre 31 de Maio e 4 de Junho.

Mercredi 31 mai

21.30 h. — Soirée de Rencontre et de l'Amitié (Yacht Club)

Jeudi 1 juin

9.30 h. — Inauguration officielle des VIIèmes Journées Pharmaceutiques.

Thème: «LES FONCTIONS DU PHARMACIEN EN ITALIE ET DANS LE MONDE».

Salutations des Autorités — Conférence inaugurale.

11.30 h. — Inauguration de l'IPHARMEX 72.

16.00 h. — Excursion à Camogli. La fête du poisson.

Vendredi 2 juin

Le matin et l'après-midi — Continuation des travaux de jour précédent, avec la participation du Dr. J. H. M. Winters, Président de la F. I. P.

Samedi 3 juin

Le matin et l'après-midi — XVème Congrès National U. T. I. Far.

Thème: «LA PHARMACIE: CENTRE D'INFORMATION EXPRESSION D'UN SERVICE SOCIAL». Dans cette séance on abordera une gamme de sujets touchant:

- 1) Documentation et informations pour le Pharmacien.
- 2) Documentation et informations pour le public.
- 3) Documentation et informations pour le rapport avec les Médecins.

21.30 h. — Soirée de Gala

Dimanche 4 juin

Le matin — Journées IPHARMEX — Table Ronde sur: «INFORMATION POUR LE PHARMACIEN: REALISATIONS PRESENTES ET FUTURES (possibilités d'initiatives communes)».

Moderateur: Prof. D. Ponte, V. Président de la F. I. P. Prendront part à la Table Ronde les Présidents des Associations qui organisent l'IPHARMEX dans les pays respectifs:

- Dr. J. Brudon (Francia)
- Dr. H. D. Wendt (Germania)
- Dr. F. Maggioni (Italia)
- Dr. A. Bédât (Svizzera)

Le programme du Congrès de Gênes sera agrémenté par de réceptions et excursions. Ainsi il y aura:

Une réception organisée par la Municipalité de Gênes; Visites aux Musées; Show aquatique; Tour du Port.

Pour informations et inscriptions:

AVIOMAR: Via E. Vernazza 48 r. — 16121 — GENOVA

● Vai realizar-se em Copenhagen (Dinamarca) durante os dias 19-23 de Junho do corrente ano o 8.º Congresso Internacional de Química Clínica.

Trata-se da maior reunião internacional sobre bioquímica aplicada tendo sido elaborado um programa científico de grande interesse analítico.

A par das sessões científicas decorrerá uma grande exposição internacional de material científico de interesse para os laboratórios de análises clínicas.

Os colegas que desejem assistir a este congresso poderão dirigir-se ao:

8 th International Congress on Clinical Chemistry
Department of Clinical Chemistry
Rigshospitalet, Blegdamsvej 9
DK-2100 Copenhagen, Denmark

● Para o próximo ano vai realizar-se na cidade de Génève o V Simpósio Internacional de Controlo de Qualidade em Química Clínica. Foi resolvido a constituição de grupos de estudo segundo afinidades geográficas (Portugal, Espanha, Itália e França), tendo sido convidado o colega Dr. Henrique dos Santos Silva como representante português do grupo latino. Para esse efeito assistiu a uma reunião preparatória em Paris no Laboratório de Química Clínica do Hospital de S. Luís (Prof. Dreux) em Maio findo.

Foi-lhe solicitado informações sobre o controlo de qualidade em Química Clínica em Portugal tendo sido pedido que fosse apresentado um relatório sobre os resultados analíticos, uma vez que sob a sua direcção vai ser promovido o 1.º Programa de Controlo de Qualidade em Química Clínica no nosso País.

● Realiza-se em Jerusalém e Telavive entre 20 e 25 de Agosto próximo o 2.º Congresso Farmacêutico Israelita que versará as seguintes alíneas:

- Análise de drogas e controlo de qualidade
- Farmacologia
- Farmácia em geral
- Biofarmácia e Farmácia Clínica

As línguas oficiais serão o inglês, francês e hebraico, havendo ainda a realçar a existência de um programa social reservado aos acompanhantes e uma exposição de material. A inscrição para os participantes é de 40 dólares e 20 para os acompanhantes. Toda a correspondência deve ser dirigida para:

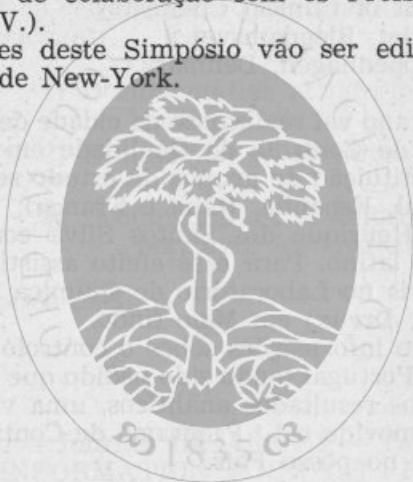
The Organizing Committee
2nd Congress of the World Alliance for Israel Pharmacy
P. O. Box 16271
Tel Aviv
ISRAEL

Noticiando...

● Realizou-se em Genève (Maio de 1971) o IV Simpósio Internacional de Controlo de Qualidade em Química Clínica que compreendeu os seguintes constituintes químicos: Hemoglobina, Trigliceridos, Creatinina, Glicose, Fosfatase Ácida, Ácido Úrico e Creatinina Fosfoquinase.

A este Simpósio assistiu o nosso colega Dr. Henrique dos Santos Silva, que foi encarregado de fazer a crítica dos resultados da Fosfatase Ácida, de colaboração com os Profs. Richterich (Suíça) e Wilkinson (U. V.).

As conclusões deste Simpósio vão ser editadas em livro pela Academic Press de New-York.



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

As informações sobre o trabalho de investigação e documentação farmacêutica, bem como a existência de uma organização social reservando aos farmacêuticos a sua participação de maneira a facilitar para os farmacêuticos a obtenção de informações farmacêuticas, devem ser dirigidas para o Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos, Rua da Restauração, 137, 1200 Lisboa, Portugal.

The Organizing Committee of the 1973 Congress of the World Alliance for Israel Pharmacy

P. O. Box 18171
Tel Aviv

ISRAEL

BIBLIOGRAFIA

ACTUALITÉ PHARMACOLOGIQUES —
Fundadas por: René Hazard, 1 Vol. br.,
242 págs., 24 série, edt. por: Masson &
Cie. Paris.

Com o aspecto gráfico das séries anteriores aparece-nos agora a 24.ª, com 8 capítulos, tratados por professores qualificados de diferentes universidades da Europa. No fim de cada um destes capítulos encontra-se uma lista geralmente com mais de uma centena de referências bibliográficas.

O primeiro capítulo — A Gerontologia. Estudo experimental — é tratado por Brunaud, professor do Centro de Pesquisas Clin Byla em Paris. Nele o Autor estuda os fenómenos celulares de envelhecimento e separa a manutenção da vida da própria função celular.

A segunda parte — O Metabolismo da Dopa em relação com a terapêutica do síndrome de Parkinson — esteve a cargo de A. Pletscher e G. Bartholini, ambos do Departamento de Investigação da Hoffmann-La Roche na Suíça. Os AA afirmam que a terapêutica biológica do síndrome de Parkinson com a L-Dopa marca uma data feliz para a medicina e concluem ser a L-Dopa e o seu metabolismo L₃-O — metildopa activos, tendo no entanto o metabolito uma acção mais prolongada mas menos marcada.

Histamina e cérebro — é o título do terceiro capítulo apresentado por J. R. Boissier, professor da Faculdade de Medicina de Paris que afirma estar a histamina «periférica» já muito bem estudada ao contrário da histamina «central» que é ainda muito mal conhecida. O A. faz

uma análise dos conhecimentos actuais sobre o metabolismo cerebral e o seu papel e conclui que se alguns aspectos são já bastante precisos outros põem ainda muitas interrogações aos bioquímicos e aos farmacologistas antes de se poder classificar a histamina como mediadora da transmissão neuronal ao nível S. N. C.

A cargo do prof. Schmitt da Faculdade de Medicina de Paris aparece o quarto capítulo intitulado — Acção dos Alfa-simpaticomiméticos sobre as estruturas nervosas em que o A. aborda um aspecto ainda mal conhecido que é o das acções dos alfa-simpaticomiméticos sobre as estruturas nervosas centrais.

A quinta parte, com o tema — Agressividade no rato e cobaia. Aspectos de comportamento e bioquímicos — coube a L. Valzelli, professor e director da secção de psicofarmacologia do Instituto de Investigação Farmacológica «Mario Negri» de Milão.

O A. considera o problema da agressividade uma das grandes preocupações dos sociólogos de hoje e procurou criar esse estado em animais de experiência, cujas repercussões analisou sob um ponto de vista bioquímico.

Aparece-nos agora o sexto capítulo — Correntes Iónicas através das membranas das células cardíacas — trabalho de Coraboeuf da Faculdade de Ciências, laboratório de fisiologia comparada, em Orsay. Fez um registo das correntes iónicas através das membranas ao nível das células cardíacas o que permite um melhor conhecimento dos fenómenos eléctricos provocados por essas correntes.

H. Herken, director do Instituto de Farmacologia da Universidade de Freien, Berlim é o A. do sétimo capítulo intitulado — processos bioquímicos durante a regeneração renal após lesão pelos derivados da pteridina. — O A. provocou, em animais de laboratório, lesões renais devidas aos compostos pteridínicos e estuda o mecanismo bioquímico da sua regeneração concluindo que a síntese proteica produzida, está ligada aos núcleos celulares, estimulando os sistemas dos ácidos nucleicos.

Finalmente, coube a V. V. Zakuzov, professor do Instituto de Farmacologia e Quimioterapia, Academia das Ciências Médicas em Baltiyskaja, Moscovo, o trabalho que preenche o oitavo e último capítulo — as modificações farmacológicas da transmissão sináptica ao nível encefálico — Medindo a velocidade de transmissão nas sinapses centrais, o A. analisa as modificações devidas a certas substâncias neurotropas nas vias reflexas.

Em face desta apresentação da obra podemos concluir tratar-se duma série de trabalhos de nível bastante especializado e que será muito útil para quem trabalhe no campo da Farmacologia.

M. M. Luz Clara

INTRODUCTION A LA PHARMACODYNAMIE — Carraz, Bériel, Boitard e Lebreton, 1 vol., 280 págs., Ed. Documentation Technique Pharmaceutique, Paris, 1971.

Entre os numerosos e notáveis serviços prestados à Farmácia francesa pela «Union Technique Intersyndicale Pharmaceutique», cuja obra notabilíssima tivemos ocasião de conhecer através da exposição feita pelo nosso colega francês J. Bideau, nas últimas «Jornadas Farmacêuticas Portuguesas» realizadas no Porto, não é certamente dos menores a resolução tomada de editar um livro de Farmacodinamia destinado ao farmacêutico, com o objectivo de «tenir le pharmacien au courant de ce médicament

dont il est à la fois le créateur, le détenteur et le distributeur».

Elaborado sob a direcção do Professor Carraz, e com a colaboração de farmacêuticos e médicos especialistas nessa matéria, a obra pode ser na verdade extremamente útil ao farmacêutico que na sua farmácia queira ser, não só o guardião indispensável contra o uso indevido ou abusivo dos medicamentos, hoje tão frequente e perigoso, mas também o conselheiro sanitário que o possa esclarecer em qualquer oportunidade. É precisamente o que o Professor Carraz exprime nas curtas mas expressivas palavras com que abre o presente volume: «un des rôles essentiels d'une société civilisée est de garantir la santé de la population. Elle doit donc compter sur celui auprès de qui cette population, spontanément, s'informe pour être conseillée. Le pharmacien doit pouvoir, en particulier, mettre en garde contre les dangers d'une thérapeutique qui deviendra de plus en plus difficile à manier, au fur et à mesure qu'elle sera plus efficace.»

O volume que agora se publica constitui o primeiro tomo da obra, compreendendo os medicamentos do sistema nervoso central, os medicamentos do sistema nervoso autónomo e os medicamentos do sistema cárdio-vascular.

O primeiro dos três capítulos trata dos psicodislépticos, dos analgésicos, dos anti-tússicos e expectorantes, anestésicos locais, anestésicos gerais, curarizantes, alucinogénicos, psicodépticos, hipnóticos, tranquilizantes, anfetaminas, antiépilépticos, anti-parkinsonianos, etc.

No segundo capítulo do volume, depois de uma exposição sumária sobre o sistema nervoso autónomo, o volume trata dos dos medicamentos do sistema adrenérgico — simpaticolíticos e adrenolíticos —, dos medicamentos do sistema colinérgico — para-simpaticomiméticos e para-simpaticolíticos — e, seguidamente, dos ganglioplégicos.

Finalmente, no capítulo dos medicamentos do aparelho circulatório, são tratados assuntos de particular importância como

os cardiotónicos, os analépticos cardiorespiratórios, os medicamentos regularizadores do ritmo cardíaco, os dilatadores coronários, anticoagulantes, fibrinolíticos e trombolíticos, medicamentos da fragilidade capilar, etc.

Cada um destes capítulos, cuja importância terapêutica é naturalmente indiscutível, apresenta uma exposição, se bem que resumida, por vezes bastante completa sobre mecanismos de acção, agentes terapêuticos mais usados e sua aplicação, processos de ensaio farmacodinâmico, etc. Embora num ou noutro aspecto, especialmente no critério da classificação dos fármacos e sua sistematização, possa merecer alguma discordância, não há dúvida que a obra pode ser extremamente útil para o farmacêutico que na farmácia de oficina tem a obrigação de esclarecer, aconselhar, orientar o público — e por essa razão o farmacêutico é insubstituível — mesmo numa época de industrialização tão acentuada.

Uma iniciativa como esta, e, afinal, como tantas outras que têm sido tomadas pela UTIP, só é pena que não possa tornar-se extensiva ao nosso país. Bem andaríamos os nossos organismos corporativos farmacêuticos se se resolvessem pôr ao serviço da Farmácia portuguesa, e com ela ao serviço da Saúde Pública e da Comunidade nacional que constituímos, o plano da UTIP, hoje em plena evolução em França, na Itália e em Espanha.

A. Correia da Silva

SAUNDERS, Leonard and FLEMING, Robert — *Mathematics and Statistics for use in the Biological and Pharmaceutical Sciences*, 2nd edn. London, The Pharmaceutical Press, 1971. 3,50 libras.

A necessidade tão frequente para o analista e o biólogo de recorrer aos métodos estatísticos com a finalidade de avaliar da confiança que lhe devem merecer os seus resultados, tem dinamizado a ten-

dência para introduzir no curriculum dos cursos respectivos as noções teóricas que são base imprescindível para a compreensão da linguagem e das técnicas da estatística.

Entre nós, os cursos de Biologia das Faculdades de Ciências, comportam de há muito uma Cadeira de Matemática Gerais, onde se ministram as noções de base consideradas necessárias para a compreensão do significado que deve ser atribuído aos resultados do Cálculo estatístico, nem sempre fácil de aprender.

Os cursos de Farmácia, mantendo uma estrutura inalterada desde há cerca de 4 decénios, continuam alheios à importância desta matéria, e, a introdução no Suplemento da Farmacopeia Portuguesa de uma monografia sobre o assunto, se é de molde a permitir realizar um certo número de cálculos estatísticos, não é suficiente para permitir a compreensão do significado e aplicabilidade dos números obtidos, ou para a selecção de um critério válido de utilização.

Reformas recentes do ensino da Farmácia têm levado noutros países à introdução de Cadeiras de Matemáticas Gerais e de Estatística Aplicada nos respectivos Planos de Estudos, e as obras que focam o assunto com a intenção de preparar os utilizadores dos métodos estatísticos com a base teórica indispensável para permitir uma compreensão cabal das operações efectuadas, têm aparecido nos escaparates das livrarias com apreciável frequência.

SAUNDERS & FLEMING, considerando que, sem formação matemática de base, não há possibilidade de utilizar racionalmente a estatística como instrumento eficiente de trabalho, publicaram através da editora *The Pharmaceutical Press*, a segunda edição do seu excelente e bem concebido livro *Mathematics & Statistics for use in the Biological and Pharmaceutical Sciences*.

Considerando que da edição anterior foi publicada uma reimpressão em 1966, e que a segunda edição que temos presente, é de 1971, faremos ideia da magnífica

audiência com que a obra tem sido acolhida junto dos interessados.

Esta segunda edição, alargada no seu conteúdo, para incorporar uma introdução às técnicas dos computadores, apresenta-se como um volume encadernado, com aprazível capa de resguardo e X-130 páginas de execução cuidada, não só no excelente aspecto gráfico, mas especialmente no modo correcto e agradável como as expressões matemáticas são apresentadas, a par de uma sucessão de assuntos seleccionados com muito critério.

A uma exposição clara e equilibrada das noções fundamentais de álgebra, geometria analítica, trigonometria e cálculo infinitesimal, seguem-se as noções fundamentais do domínio da estatística, com aspecto relevante em alguns casos de interesse especial, como sejam as aplicações aos ensaios biológicos e bacteriológicos e em particular à Farmácia, com exemplos relativos a ocorrências normais relacionadas com as operações industriais de fabrico.

Em apêndice, apresentam-se tabelas de natureza diversa, relacionadas com os assuntos expostos ao longo da obra.

Oportunamente, e conforme os casos, são introduzidas as noções fundamentais do método de programação Fortran, para o cálculo por computadores electrónicos, nos termos em que os grandes complexos industriais o vêm realizando.

A linguagem usada é clara, os assuntos são escolhidos com critério e cada capítulo vem acompanhado de exercícios numéricos de aplicação, resolvidos e para resolver, a apoiar e esclarecer o texto, sempre que tal foi julgado conveniente.

Somos de parecer que se trata de uma obra moderna, clara e com boa exposição, cujo estudo é de recomendar aos que pretendam fazer um uso consciente da estatística, libertando-se do empirismo de maneiradores de números, e das dificuldades que resultam de um mau entendimento dos seus princípios fundamentais, bem como ainda àqueles que desejem tomar contacto com as modernas técnicas da informática, adquirindo uma panorâmica da evolução que a estatística aplicada vem a realizar.

Dâmaso Gomes

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

ESTUDOS SOBRE FLUORESCÊNCIA

I. VARIACÃO DA INTENSIDADE DE FLUORESCÊNCIA DAS SOLU- ÇÕES DE METIL-UMBELIFERONA COM A CONCENTRAÇÃO E O PH DO MEIO

Revista Portuguesa de Farmácia, 21, 54 (1971)



ERRATA

<i>Pág.</i>	<i>Linha</i>	<i>Onde se lê</i>	<i>Deve ler-se</i>
Capa	4	Investigar	Investigador
1	4	Investigar	Investigador
7	27	0,0156	aproximadamente 0,020
7	28	$0,8 \times 10^{-4}$	aproximadamente $1,1 \times 10^{-4}$
8	12	de 0,0156	aproximada de 0,020
8	13	$0,8 \times 10^{-4}$	$1,1 \times 10^{-4}$
11	8	de Sørensen.	de Sørensen, ou como foi indicado.
13	10	de 0,0156	aproximadamente de 0,020
13	10	$0,8 \times 10^{-4}$	$1,1 \times 10^{-4}$
15	5	de 0,0156	à peu près 0,020
15	6	$0,8 \times 10^{-4}$	$1,1 \times 10^{-4}$



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

NA GRIPE
E DOENÇAS
INFECCIOSAS
DA ÁRVORE RESPIRATÓRIA



Bêcê

ORAL

**REFORÇA AS DEFESAS
DO ORGANISMO**

**PREVINE AS REACÇÕES
SECUNDÁRIAS DOS ANTIBIÓTICOS
E QUIMIOTERÁPICOS**

CAIXAS DE 10 CARTEIRAS DE GRANULADO SOLÚVEL
CONTENDO

ALTAS DOSES DE COMPLEXO B +
VITAMINA C 500 mg



LUSOFÁRMACO · LISBOA · MILÃO

TROPODERM

SUPOSITÓRIOS
CREME

NEOMICINA
DIFENILPIRALINA
NILÍDRINA
HIDROCORTISONA

Bial

Excipiente
dermatofílico

Inocuidade
absoluta

Tolerabilidade
perfeita

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 **Bial** é um produto apresentado em Portugal
sob licença exclusiva de Troponwerke-Alemanha

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

VOL. XXII • 1972 • ABRIL - JUNHO • N.º 2

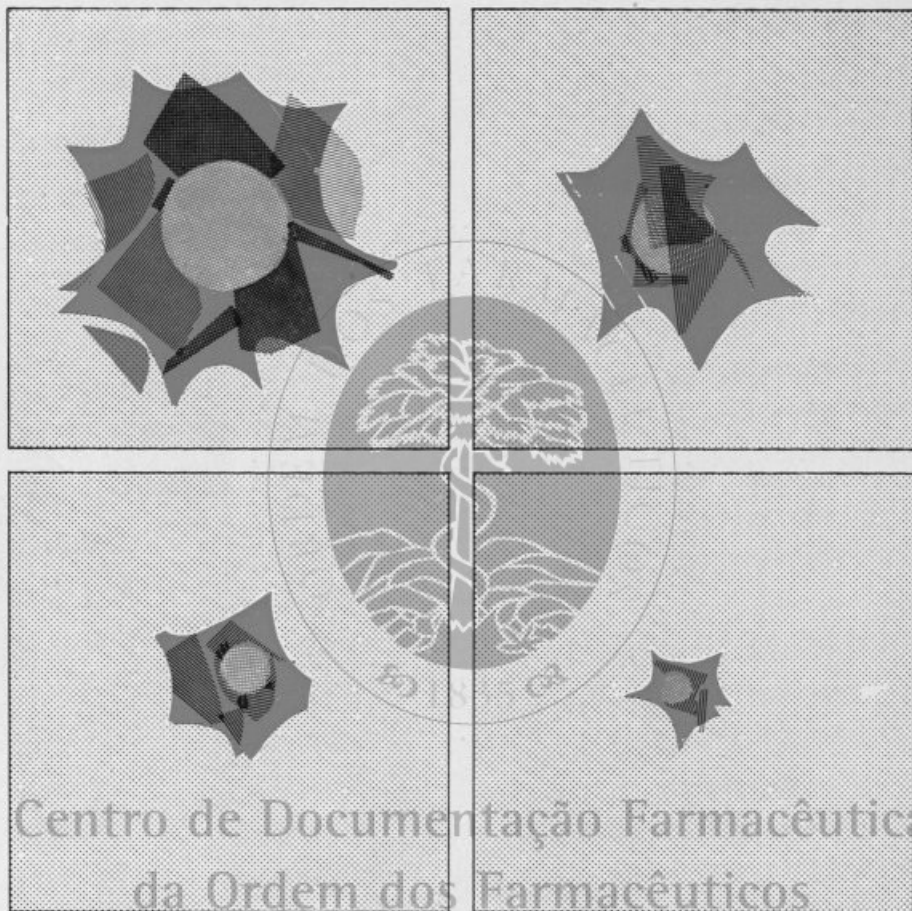


Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

24ª assembleia geral da F.I.P.
32º congresso internacional de ciências farmacêuticas

lisboa, 4 a 9 de setembro

novos hemostáticos *Baldacci*



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

NEOZIMEMA

Apresentação: caixas de 1 empola de 5 c.c., de 3 empolas de 5 c.c. e de 4 empolas de 2 c.c.

intravenoso
intramuscular
supositórios ^(adultos)_(infantil)

NEOZIMEMA K

Apresentação: caixas de 1 empola de 5 c.c., de 3 empolas de 5 c.c. e de 4 empolas de 2 c.c.,
caixas de 5 supositórios (adultos) e de 5 supositórios (infantil)

FARBASA - Concessionária exclusiva do Laboratório Químico Farmacêutico V. BALDACCI - Pisa

*Com os votos dum bom êxito,
saúda os Participantes do
32.º Congresso Internacional
das Ciências Farmacêuticas (F. I. P.)*



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem **MERCK** Farmacêuticos

Merck Portuguesa, Limitada

LABORATÓRIOS MERCK, S. A. R. L.

QUELUZ DE BAIXO

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
FARMACÉUTICA

MALAKOFF (FRANÇA)

REPRESENTANTES:

GIMENEZ-SALINAS & C.ª

Av. dos Estados Unidos da América, 10

LISBOA-5

bledine

ALIMENTOS INFANTIS

ao serviço de uma dietética racional

dirigida pelo médico e farmacêutico

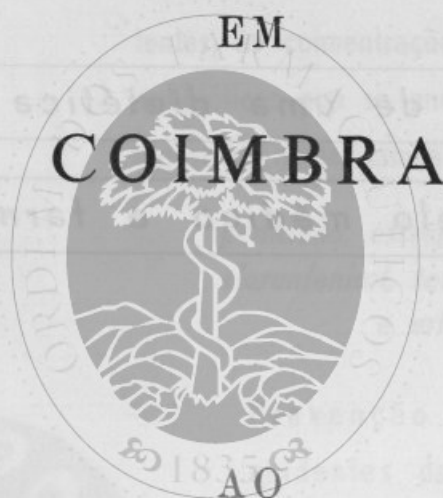
Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

ALTER agradece à Ex.^{ma} Classe Farmacêutica a excepcional
colaboração dada à expansão de BLEDINE em Portugal

ALTER, SARL — Rua D. Estefânia, 51 - 1.º — LISBOA

BASI

UM LABORATÓRIO



SERVIÇO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA
da Ordem dos Farmacêuticos

RUA DO PADRÃO, 98

TELEFONE 2 70 21/2



ampolas bebíveis de 10 ml

ERGITONE

EXT. HEPÁTICO CONTENDO 10 U <> 10 MCG DE VIT. B₁₂ POR ML

EXT. ANTROPILÓRICO • AUTOLISADO DE LEVEDURA

HEMOGLOBINA • HIDROLISADO DE CASEÍNA

GLUCONATO FERROSO • SULF. DE COBRE

GLICEROFOSFATO DE MANGANÉSIO

marca uma posição relevante no receituário antianémico

- ✦ AUMENTA AS DEFESAS GERAIS DO ORGANISMO
- ✦ EXERCE PRONUNCIADA AÇÃO ANTIANORÉCTICA
- ✦ CORRIGE A IMAGEM CITOLÓGICA DO SANGUE
- ✦ REPÕE NOS ESCALÕES FISIOLÓGICOS O TEOR HEMATÍNICO
- ✦ ELEVA A CAPACIDADE DO TRABALHO FÍSICO E MENTAL

Laboratório Normal

(Pires & Mourato Vermelho, Lda.)



APARTADO 22—MEM MARTINS

PORTUGAL



Agências ou depositários no:

PORTO Documentação Farmacêutica

COIMBRA dos Farmacêuticos

FUNCHAL

PONTA DELGADA

ANGRA DO HEROÍSMO

CIDADE DA HORTA

LUANDA

LOURENÇO MARQUES

TERAPÉUTICA LOCAL
ANTIBIO - CORTICÓIDE
DAS OTITES E RINO-OTITES

OTOFENICOL

— GOTAS PARA INSTILAÇÃO —
(CLORANFENICOL - BENZOCAÍNA)

OTOSONA

— GOTAS PARA INSTILAÇÃO —
(HIDROCORTISONA - NEOMICINA - BENZOCAÍNA - FENAZONA)

IMUNADOL

LISADO BACTÉRICO

ANTI-INFECCIOSO DE ACÇÃO INESPECÍFICA
ACTIVADOR DAS DEFESAS ORGÂNICAS

Centro de Documentação Farmacêutica

FLUXIÓVULOS

Alfa-estradiol. Neomicina. Carbarsona
Ftalilsulfatiazol. Ácido láctico. Ácido bórico

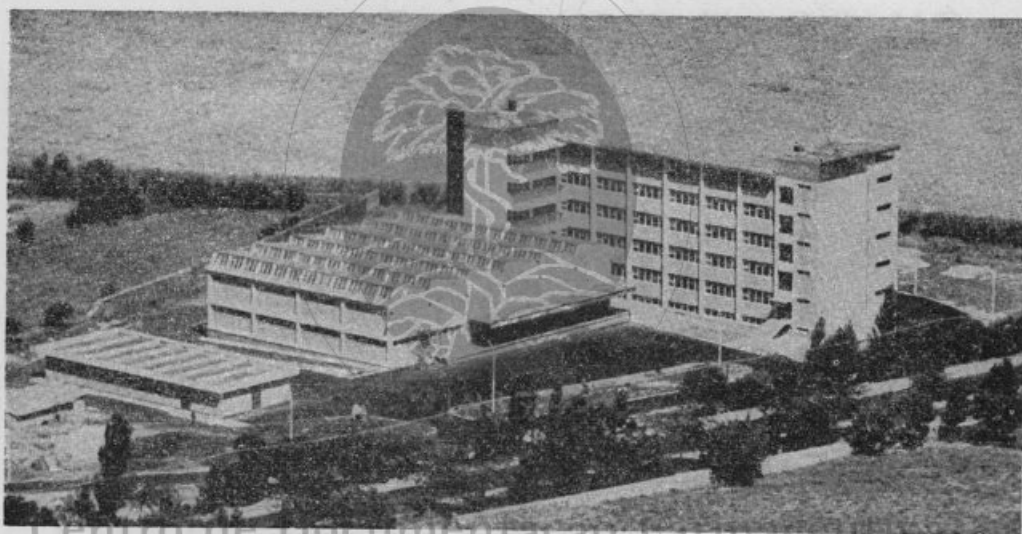
Tratamento estrogénico e anti-inflamatório
das afecções ginecológicas

LABORATÓRIO SAÚDE, LDA.
R. ST.º ANTÓNIO À ESTRELA, 44 LISBOA

SOCIEDADE INDUSTRIAL FARMACÊUTICA, S. A. R. L.

Travessa da Espera, 3
Telef. 3 35 51 PPCA (8 linhas)
LISBOA

LABORATÓRIOS AZEVEDOS



Novas Instalações Industriais na Portela da Ajuda, Estrada Nacional de Sintra

da Ordem dos Farmacêuticos

**Quase 2 séculos de trabalho e experiência
ao serviço da medicina e da farmácia**

Exportação de produtos farmacêuticos para África, Ásia e América

SUCURSAIS: PORTO — Rua de Santa Catarina, 589
VISEU — Rua Formosa, 111
TORRES NOVAS — R. Nova de Dentro, 17
COIMBRA — Av. Fernão de Magalhães, 219-2.º Dto.
C. DA RAINHA — R. Duarte Pacheco, 11
C. BRANCO — Av. Marechal Carmona
ÉVORA — Rua dos Infantes, 32-A, 1.º
FARO — Largo dos Mercados
RÉGUA — Largo dos Aviadores

AGÊNCIAS: MADEIRA
AÇORES
S. TOMÉ E PRÍNCIPE
GUINÉ
CABO VERDE
ANGOLA
MOÇAMBIQUE
MACAU

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, 1

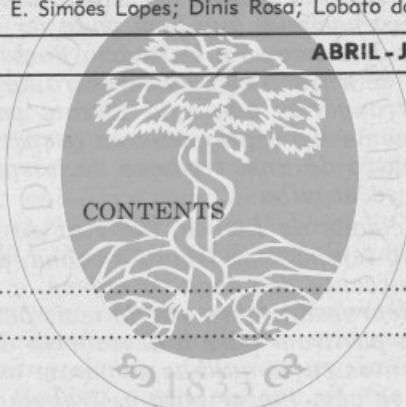
Composto e impresso nos Serviços Gráficos da LIGA DOS COMBATENTES — Lisboa

Corpo Redactorial

J. Almeida Baltazar; A. Correia Ralha; M. H. Dias Agudo; M. M. Ferreira Braga; M. A. Figueiredo; A. Marques Leal; A. Moz Teixeira; L. Nogueira Prista; A. Pereira; A. Perquilhas Teixeira; O. Pinto; M. B. Ramos Lopes; H. Santos Silva; L. Silva Carvalho; Dâmaso Gomes; A. Silva Santos; C. Silveira; L. Sousa Dias; J. F. Vale Serrano; Roque da Silva; Proença da Cunha; L. Silveira Godinho; M. Vieira da Silva; L. Matias Torres; J. António Polónia; E. Simões Lopes; Dinis Rosa; Lobato da Fonseca

VOL. XXII ♦ 1972

ABRIL-JUNHO ♦ N.º 2



CONTENTS

EDITORIAL	116
MESSAGE	117

ARTICLES

♦ <i>Pharmacy in Portugal</i> , by A. Correia da Silva	118/123
♦ <i>Some Notes on the Origins and Development of Pharmacy in Portugal</i> , by Albano Pereira Jr.	124/135
♦ <i>The Teaching of Pharmaceutical Sciences in Portugal</i> , by J. Ramos Bandeira	136/144
♦ <i>Brief Notes for the History of the Lusitanian Pharmaceutical Society</i> , by A. A. Palla Carreiro	145/149
♦ <i>Hospital Pharmacy in Portugal</i> , by M. Luisa Santos	150/155
♦ <i>Pharmacy in the Army and Navy</i> , by Carlos Silveira e N. Esteves da Rosa	157/160
♦ <i>Control of Pharmaceutical Preparations</i> , by M. J.	161/166
♦ <i>The Distribution of Medicines in Portugal</i> , by M. C. Mendes Correia	167/173
♦ <i>Qualification of Degree in Portuguese Pharmacy for the Practice of Analyses</i> , by H. Santos Silva	172/174
♦ <i>Pharmacy at the Service of Forensic Toxicology</i> , by A. Silva Santos	175/177

EDITORIAL

A realização do 32.º Congresso Internacional de Ciências Farmacêuticas e da 24.ª Assembleia da Federação Internacional Farmacêutica em Portugal é um acontecimento de tão excepcional relevo na vida farmacêutica nacional que bem pode ser considerado como o seu ponto mais alto. Mas não só a Farmácia Portuguesa se sente honrada com a presença de um tão elevado número de congressistas de numerosos países estrangeiros que aqui vieram participar nos Trabalhos do Congresso, como o próprio país se prepara para os receber condescendentemente, dentro de uma tradição de hospitalidade de que Portugal justamente se orgulha.

E é nesta cidade de Lisboa, tão rica de pitoresco e de história, cidade ao mesmo tempo tumultuosa e calma, ao mesmo tempo alegre, na claridade ofuscante das suas paisagens, e triste, na nostalgia dos seus cantares, debruçada sobre um dos mais belos estuários do Mundo, de onde um dia partiram para a descoberta da terra as frágeis caravelas de quinhentos cujas quilhas sulcaram os caminhos do mar desconhecido, que se vêm juntar para os trabalhos árduos das suas reuniões de estudo e para os momentos agradáveis de fraterno convívio, os nossos Colegas dos quatro cantos do Mundo.

Uma única expressão nos ocorre neste instante da sua chegada — que sejam bem-vindos! Bem-vindos a esta terra que se lhes abre sem reservas, na oferta espontânea da sua hospitalidade, bem-vindos a esta cidade aonde vêm passar alguns dias que bem desejamos sejam calmos e agradáveis, proporcionando-lhes tão boas recordações que tornem possível uma nova visita a Portugal para um mais largo e melhor conhecimento da sua terra e das suas gentes.

*

As páginas que em seguida vos oferecemos são, na sua simplicidade, uma prova daquilo que atrás deixamos dito: uma espécie de apresentação sumária da Farmácia portuguesa, encarada em alguns aspectos da sua complexa personalidade. Através destes artigos que vos dedicamos procurou-se dar uma ideia sumária do que é a Farmácia em Portugal.

MESSAGE

AN ACT OF WELCOME

The holding of the 32nd International Congress of Pharmaceutical Sciences and the 24th Assembly of the International Pharmaceutical Federation in Portugal is an event of such exceptional importance in our national pharmaceutical life that it may well be considered as its highest peak.

But it is not only Portuguese Pharmacy which feels honoured at the presence of such a large number of congressionalists from so many foreign countries who have come here to take part in the work of the Congress, but also the country itself which is preparing to receive them worthily, with the traditional hospitality of which Portugal is justly proud.

And it is in this city of Lisbon, so rich in picturesqueness and history, a city at the same time tumultuous and calm, at the same time gay with the dazzling clarity of its scenery, and sad in the melancholy of its songs, looking down on one of the most beautiful estuaries in the world, from which one day in the fifteen hundreds the fragile caravels left on voyages of discovery, their keels ploughing the unknown seas, that our Colleagues from the four corners of the globe have come together for the arduous work of their meetings for study and for pleasant moments of fraternal social intercourse.

One expression only comes to mind at this moment of your arrival — YOU ARE WELCOME. Welcome to this land which offers itself to you without reserve, in the spontaneous offer of its hospitality: welcome to this city where you will spend some days which we hope will be calm and pleasant, and will leave with you such good memories that you will want to visit Portugal again to obtain a more ample and better knowledge of our country and its people.

*

The pages which we offer you next are, in their simplicity, a proof of what we have said above: a kind of concise presentation of Portuguese pharmacy, viewed in some aspects of its complex character. By means of these articles, which we dedicate to you, we have tried to give you some idea of Pharmacy in Portugal.

ARTICLES

PHARMACY IN PORTUGAL

ALBERTO CORREIA DA SILVA

Professor of the Faculty of Pharmacy, Oporto

Pharmacy in Portugal has a long history. The oldest known document dates from the end of the XV century and is a letter by King Afonso V granting special privileges to some Arab apothecaries, eminent among them Mestre Ananias, who came to Portugal from Ceuta. This does not mean that Pharmacy began at that time, as not only does this document indicate the existence of apothecaries, who, by the way, were insufficient in number for the necessities of the population, but some authors believe that even in the XIV century there were examinations for apothecaries in Portugal.

Teaching

The teaching of pharmacy must have begun at the commencement of the XVI century, in the old Coimbra University, but it was only in the XVIII century, in the reign of King José I, that the So-called Pombaline Reform really instituted it, constituting a starting point for a series of reforms which were to culminate, in the time of the Republic, in the creation of degrees in Pharmacy.

At present the teaching takes place in three Faculties belonging to the Universities of Lisbon, Oporto and Coimbra, which afford two types of courses, the Professional, three years, and the degree course, five years. The plan of studies, although it has suffered various adjustments, resulting from the progressive changes in the programmes, is out of date, being more than thirty years old. A new plan of courses, embracing a cycle of basic studies lasting four years, is being elaborated at present, an authentic general pharmaceutical course, and a complementary specialization course which will prepare candidates for three pharmaceutical careers — pharmacy, industrial pharmacy and pharmaceutical analyses as applied to medicine.

Each of these careers is justified by a long tradition of several decades, although owing to its recent progress, the pharmaceutical

industry has taken on great importance in the field of the various activities carried out by pharmacists.

The present plan of studies comprises: General chemistry, pharmaceutical physics, botany, pharmacognosy, chemical analyses, inorganic pharmaceutical chemistry, organic pharmaceutical chemistry, cryptogamy and fermentations, pharmaceutical technique, galenic pharmacy, pharmaceutical industry, biochemistry, toxicology, bromatology, hydrology, deontology and pharmaceutical legislation etc.

For the new plan of studies a development in the basic preparation is anticipated, comprising applied mathematics, new biological subjects, expansion of chemical preparation and new subjects, such as economy, administration and sociology. As a complement to the degree in pharmacy, there exists a finishing course in chemical-biological analyses, authentic specialization in analyses as applied to medicine, the pharmaceutical degree-holder also having the possibility of taking his doctor's degree in pharmacy, generally limited to a teaching career, but which can be extended to pharmacists not connected with university life.

As well as teaching, the Faculties carry out activities in the domain of scientific investigation, very numerous being the works published in their private reviews («Anais da Faculdade de Farmácia do Porto», «Boletim da Faculdade de Farmácia de Coimbra») or in the professional scientific press, national or foreign, the subjects treated more extensively being those of chemical or pharmacodynamic investigation on plants of the Portuguese home or overseas flora, cellular biochemistry, microbiology, galenic pharmacy and pharmaceutical technology, physico-chemical methods of analyses, etc.

The Faculties of Pharmacy also lend technical support to the pharmaceutical industry and to other industries by means of work executed in their laboratories or by scientific and technical advice given by their professors and assistants.

Professional Practice

Of the activities exercised by pharmacists, the most common is that in pharmacies. Approximately 1980 pharmacies exist on the mainland of Portugal serving a population of about 10 million, spread all over the country, but much more densely in the principal cities, Lisbon, Oporto and Coimbra. Besides the pharmacies, there exist in rural districts so-called first-aid posts «postos de Medicamentos» which are dependent on pharmacies existing in places not far distant, and whose functions are limited by law, no preparation of drugs being allowed to be made in them. The existence of these posts has been the object of much criticism on the part of pharmacists and professional organizations, although from the practical point of view, it must be admitted they have come advantages.

The property of the pharmacies is exclusively the pharmacists' so that the respective charter can only be granted to pharmacists or to co-partnerships or joint-stock companies if all the partners are

pharmacists. On the other hand, not more than one charter may be granted to any one pharmacist or company, nor may any pharmacist belong to more than one company or belong to one and be the individual proprietor of a pharmacy at the same time. Therefore, as far as concerns the ownership of the pharmacy, the principle on which Portuguese law is based is that which, in pharmaceutical law, it is the custom to call principle of indivisibility between the ownership and the management.

Portuguese legislation considers that the function of preparing, storing and distributing medicines to the public is of public interest, as a hygienic activity ⁽¹⁾ laying down the principle that this duty is incumbent on the pharmacist. No pharmacy may, therefore, according to the law, work without a responsible pharmacist, who carries out and permanently assumes the exercise of its technical management, which must be guaranteed by the pharmaceutical owner.

Pharmaceutical practice is regulated by legal dispositions forming part of the law of the practice of pharmacy, revised and published relatively recently and by the Deontological Code, included in the same law, which establishes that the pharmacist is «at the service of public health and should therefore consider that the professional mission to which he is dedicated demands his entire devotion to the sick, whatever category or social position they may belong to» and that, within the limits of his knowledge, the pharmacist «should dispense help to any person in imminent danger, if medical help cannot be immediately given», in the same way being obliged to lend his aid and to collaborate actively in State initiatives aiming to protect and preserve public health, contributing with all the means within his power to the diffusion of the knowledge of hygiene and health, more especially in rural districts». Besides other duties, the Deontological Code imposes on all pharmacists professional secrecy as a matter of moral and social interest.

As well as the function of preparing, storing and distributing medicines, the law establishes that it is also incumbent on the pharmacist to carry out analytical decisions on medicines and physico-biological analyses, that is, analyses applicable to medical practice.

In spite of the legal dispositions referred to and others which may be considered as a protection for pharmacy, the pharmacist in a pharmacy is not in an easy position at present and, as a consequence of many causes, among which bulks large the extreme industrialization of medicine and the measures taken by the State in matters of social prophylactics, the pharmacy situation still causes anxiety to professional managers and to the state organisations most directly in touch with the problem. Many of these problems have

⁽¹⁾ In Portugal, in accordance with legislation in force, pharmacies supply the public, apart from medicines and medical substances, only with products for the purpose of hygiene and prophylaxis, dietetic, optic, acoustic and prosthetic products in general, as also Phytochemistry products when presented in suitable packages.

been profoundly analysed by national pharmaceutical congresses which have been taking place for some years, under the name of Portuguese Pharmaceutical Tours (*Jornadas Farmacêuticas Portuguesas*) in the three Portuguese university towns with the presence of a large number of pharmacists. But so far no really efficient measures have been taken, at least, not measures of a general or official character, which might effectively influence the critical situation of the pharmacy.

Another section of pharmacy which in Portugal has seen in recent decades a notable development is that of the pharmaceutical industry. A very important part of the medicine consumed in the country is produced in Portugal and although some of the laboratories existing here are foreign, the national laboratories have experienced a great development and may be considered as occupying an important position in the national industry, producing high quality medicines which, although on a relatively reduced scale, can be found on foreign markets. The criticism which has been levelled at the national pharmaceutical industry is that it does not show great originality in the products it prepares, with, of course, some exceptions. Laboratories are on the whole well installed, possess modern equipment and are endowed with quite satisfactory control systems. Some of the national laboratories have gone so far as to voluntarily solicit the inspections of their installations by foreign state departments, such as the Food and Drug Administration, which approved them, sometimes after some modifications which were indicated to them.

The hospital pharmacy has also registered marked progress in recent years, being provided with very dedicated professionals on a good technical level, periodically organising study sessions and conferences where technical and scientific problems are discussed with great competence.

Some installations are well equipped and carry out, in the teaching hospital, for example, functions of great responsibility and importance.

An appreciable number of Portuguese pharmacists devote themselves to clinical analyses, in the service of hospitals, in official laboratories of hygiene and public health, or privately, in their own laboratories. The functions they carry out in this sector have been recognised and praised by the sanitary authorities, even at ministerial level, undeniable services being rendered by them in the sanitary coverage of the country, as regards analyses as applied to medicine. The practice of analyses is not, however, properly regulated and the medical analysts have for years developed a resistance against the recognition of the legal competence of the pharmacist in this domain, in spite of there being dispositions in the legal diplomas permitting the practice of these analyses by pharmacists. There not being a sufficient number of medical analysts to ensure these services all over the country, especially in rural districts and in provincial hospitals, it is to the pharmacist that we owe at the present moment (and possibly for a long time to come) the functioning of laboratories of analyses away from the large centres. Therefore it must be concluded that there exists in this respect a kind of pro-

tection or discrimination in favour of the doctor, which is inexplicable and, in many aspects, flagrantly unjust.

Portuguese Pharmacopoeias

Numerous Pharmacopoeias have been published in Portugal since 1704, the year in which the Lusitanian Pharmacopoeia (*Farmacopeia Lusitana*) appeared, the first Pharmacopoeia published in our country, produced by an apothecary monk belonging to the Royal Monastery of Saint Cross (*Real Mosteiro de Santa Cruz*) in Coimbra.

In 1794 the first official Pharmacopoeia was published and only in 1876 the first Portuguese Pharmacopoeia (*Farmacopeia Portuguesa*) in the present sense of the term.

The *Farmacopeia Portuguesa* at present in force is the fourth, the second edition of which was published in 1946. With the creation of a Permanent Committee of the Portuguese Pharmacopoeia (*Comissão Permanente da Farmacopeia Portuguesa*) there began a new epoch in the history of Pharmacopoeias in Portugal, from which resulted the publication of an extensive supplement to the Pharmacopoeia, in loose leaf system and up-to-date, at present in force.

The Committee of the *Farmacopeia* has, besides this, other functions, having very recently, in 1971, edited the National Galenic Formulary (*Formulário Galénico Nacional*) in two volumes, the elaboration of which is due to the Committee itself, and which represents a great step forward to the advantage of public health and to the prestige of the pharmaceutical profession and the pharmacist in the pharmacy, it now being up to the pharmaceutical class to profit by it.

Professional Organization

The organization which is in charge of the study and defence, in its moral, scientific, economic and social aspects, of the professional interests of degree-holders in Pharmacy, is the National Syndicate of Pharmacists (*Sindicato Nacional dos Farmacêuticos*). This organization succeeded (and continues to use officially, as sub-title, its name) the old, illustrious Lusitanian Pharmaceutic Society (*Sociedade Farmacêutica Lusitana*) founded 136 years ago, and which, for about a century, presided over the destinies of Portuguese Pharmacy. To this old Society the country owes notable services in the field of public health as it was by its initiative that the first chemical toxicological, bromatological and hydrological analyses, analyses of minerals and metal alloys, the study of plants and drugs of Portuguese continental and overseas origin were made in Portugal.

The National Syndicate of Pharmacists (*Sindicato Nacional dos Farmacêuticos*) with headquarters in Lisbon, with a regional department in Oporto, recently underwent an appreciable transformation with the publication of a new statute, defined in the report which preceded the legal diploma in which it was published, in the follow-

ing terms: «if it is agreed that Pharmacy as an institution embraces in its essential structure high moral and social values, from this it follows that the pharmaceutical practice implies the interest of the community in such a way that there arises the imperious necessity of the existence of a discipline and a control corresponding to the value in question. It is precisely these disciplinary aspects that the new diploma aims at, as its legal structure is very similar to that of the Orders, it being anticipated shortly that the Syndicate will be transformed into the Order of Pharmacists.

The practice of pharmacy is permitted only to those pharmacists enrolled in the Syndicate, which carries out its functions through the following bodies: General meeting, management, watch committee, disciplinary committee.

The Syndicate has departments dedicated to definite branches of specialized pharmaceutical practice, as analyses applicable to medicine, pharmaceutical industry, hospital pharmacy, etc. which work with advisory bodies of the management.

Of the disciplinary bodies, the Disciplinary Higher Council (Conselho Superior Disciplinar) is presided over by a judicial magistrate. Among other functions, the Syndicate exercises a cultural action through finishing and modernizing courses, the publication of reviews and books, consulting services, organization of lectures etc.

Pharmaceutical Press

In the course of more than a century numerous Portuguese pharmaceutical periodical publications have appeared, among them one which is considered among the oldest pharmaceutical reviews in the world, the Journal of the Lusitanian Pharmaceutical Society (Jornal da Sociedade Farmacêutica Lusitana).

At present the following periodical pharmaceutical publications are issued in Portugal: «Revista Portuguesa de Farmácia», «Anais da Faculdade de Farmácia do Porto», «Boletim da Faculdade de Farmácia de Coimbra», «Eco Farmacêutico», «Boletim do Grémio Nacional das Farmácias», «Boletim de Informação do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos». The first three publications are of a technical and scientific character, publishing original works of scientific investigation, conjoint revisions, scientific lectures etc. The last four are of a professional character, but sometimes broaching technical problems.

SOME NOTES ON THE ORIGINS AND DEVELOPMENT OF PHARMACY IN PORTUGAL

ALBANO PEREIRA JR.

Director of the Faculty of Pharmacy, Lisbon

As everywhere else, Pharmacy as a part of the empiric art of healing, amalgamated with incipient Medicine, Surgery and Nursing, must have made its appearance in this area of the westernmost part of Europe, which has been Portugal since the 12th century, in such a remote period that it is impossible to say exactly when.

Its development must have run parallel to the sociocultural development of the populations. Being an art restricted at first to the family group and then widened to the tribe, the chieftain or patriarch was no doubt the sole person or at least the person better acquainted with the means of preserving or restoring health. Based on notions gradually enriched and traditionally handed down throughout the centuries, the art of healing must have become little by little a social function, and was for many centuries an exclusive attribute of the ministers of religion.

The first inhabitants of the Peninsula we know of — outstanding among them being the Iberians, the Celts and the Celtiberians and, according to later sources, the Lusitanians — held a magical view of disease and possessed already some rudimentary therapeutical knowledge derived from experience.

Our polytheistic ancestors, the Lusitanians, who believed in the forces of Nature, worshipped the woods, the wind, the promontories, the rivers (Tagus, Mondego, Lima), the stars and the moon. The altar for worshipping this latter planet was the hill of Sintra. The medicinal waters which abounded and still abound in the territory were the basis of the treatments they practised in that harmonious environment.

It is likely that contact with the Phoenicians from Tyre who in the 31th century B.C. began to appear in the Mediterranean and Atlantic shores of the Peninsula enabled the local populations to derive some benefit from the more advanced culture and knowledge of the people to which we are indebted for the marvelous invention of the alphabet. Later on, the same happened through the influence of the Carthaginians, Phoenicians from Carthage.

The same could be said perhaps of the Phocian Greeks who, in their search for tin, set up settlements in some points of the littoral — namely the mouth of some of the most important rivers of the present Spanish territory — it being probable that they had at least trade contacts with the west of the Peninsula.

After 25 B.C. Lusitania, after more than a century and a half of heroic resistance and finally overrun and converted into a province of the Empire, began to receive the influence of Roman civilization, including the art of healing. Gradually some reflexes reached it of the teachings of Asclepiades, Celsus, Menecrates, Andromache (all of the 1st century B.C.), Pliny and Dioscorides (1st century of the Christian era) and later on, in the 2nd century, Galen, the greatest name in Pharmacy and whose influence is still felt.

Despite the Barbarian invasions in later times, it may be said that both in the art of healing and in other aspects of Graeco-Latin civilization the retrocess was not very marked.

Indeed, after more than four centuries of unbroken Roman domination Lusitania was occupied in 411 as far as the south bank of the Douro by the Alani, and north of that river by the Vandals and Suevi, the latter choosing Bracara Augusta (modern Braga) as capital of their kingdom, and the former crossing over to North Africa in 418. A Visigoth army under Roman orders destroyed the Alani to a man. There remained only the Suevi when the army retreated, and they soon occupied the whole of Lusitania.

The domination of the Suevi was rather long; it did not end until 585, when they were defeated by the armies of Leovigild, the Visigoth king, in battles fought in the vicinity of Portu-Cale and Bracara Augusta. In the kingdom of the Suevi there was considerable cultural advance partly due to the influence of Martinho, Bishop of Dume and Archbishop of Braga, who died in 579 and was later made a saint (S. Martinho de Dume). Meanwhile, the Byzantines established themselves in the south of the Peninsula.

When the Suevi and, later on, the Byzantine troops were defeated, the whole Peninsula fell under Visigothic domination until the beginning of the 8th century.

In the early 7th century, Isidore of Seville (560-636), later canonized, produced his famous *Etymologies*, a compilation of existing classical knowledge, including the art of healing.

Incidentally, in the early Middle Ages, in the Iberian Peninsula as in the rest of Europe, the art of healing was predominantly or even exclusively practised in monasteries. Some of the monks cultivated a literary genre generically known by the name of «hortuli» — texts which described the medicinal properties of botanical species. Outstanding in this field were the Benedictine monks, who made extensive use of vegetal species (the «simples») in the preparation of drugs. The Benedictine monastery of Montecassino (Italy) — where in the 6th century Cassiodorus gave inception to the study of the

Graeco-Latin medical codices and much later, in the 11th century, Constantine the African began to translate the Arabe medical texts into Latin — became celebrated in this respect. In the Peninsula, the first Benedictine monasteries seem to date from the 10th and 11th centuries: Sahagún and Santa Maria de Ripoll, in Spain; and Rates, Santa Justa de Coimbra and Vimieiro, in Portugal.

In 711 the Arabs crossed the Strait then called of Hercules and won the battle of Crisus; two years later they had overrun the whole of Hispania, with the exception of the mountains to the northwest. There followed their long politico-administrative and religious rule, whose last stronghold, Granada, fell only in the late 15th century (1492), but their contribution to the progress of the art of healing was tremendous.

Like the Christian monks, also the Arabs contributed to the spreading of the medical and pharmaceutical knowledge of Antiquity. Their influence was even more far-reaching because they transmitted to the West knowledge from the Hindu, Chaldaeo-Assyrian and Hebrew civilizations. In addition, they spread in the West the remarkable medical science which the Nestorian Christians, well versed in the works of Hippocrates, Dioscorides and Galen, transmitted to them there when they migrated to Persia after the schism.

The Arabs, however, did more than communicate the culture they received or assimilated from other peoples, however important mere transmission would be in itself. They greatly contributed to the advance of pharmaceutical science, and it may be even asserted that it was chiefly from the Iberian Peninsula that Arab culture radiated to the rest of Europe after the 8th century.

Outstanding among them were Geber or Jabir (Abu Muça Sábar Açufi), a notable alchemist of the 8th century considered to have been a pioneer in the field of chemistry for the discoveries ascribed to him: the nitric and sulphuric acids and aqua regia; extraction of arsenic and antimony from the respective sulphides; the preparation of lead carbonate; the description of steel manufacture; the obtaining of acetic acid through the distillation of vinegar; the dyeing of cloth and leather. His famous work «Summa Perfectionis» may be considered the first treatise on chemistry;

Rhazés (Abu Becre Muhâmade ben Zacaria Arrazi), alchemist, philosopher and physician of the 8th and 9th centuries, who was the author of two medical encyclopaedias which for a long time were adopted in Europe as textbooks for teaching; his «Treatise on Smallpox and Measles» contains the first exact description of smallpox;

João Mesué (Abu Zakaria Iáhia ben Maçuia), a Christian Arabe of the 8th and 9th centuries, strongly influenced by the Nestorian school, physician to the celebrated Caliph Harun and to his six immediate successors. His most important works in the field of Pharmacy and Medicine were the «General Pharmacopoea» and «Great Compilations of Medicine», which were widely known and even translated

into Latin. He translated into Arabic Greek, Syrian and Persian scientific and literary works.

Albucasis, in 980, in his treatise «Liber Servitoris», described the distillation of water and also that of wine and vinegar to obtain alcohol and acetic acid respectively.

Avicenna (Abu Ali al-Huceine ben Sina, or simply Ibne Sina), in the year 1000, in his extremely famous work «Canon of Medicine», which became rapidly popular in Europe and was adopted as a textbook in the universities until as late as the 17th century, devotes part of it to simple and compound medical drugs; he was the first to whom the idea of applying a golden or silvery coating to pills occurred.

Also the work «De Simplicibus», by Serapião the Younger, which appeared in 1050, was a manual consulted throughout the Middle Ages.

Avenzoar (Abu Maruane ben Zohr, or just Ibne Zehr) (1073-1162), an Andalusian Arab who lived in Seville, the author of «Teisir», studied the composition of medical drugs and was an opponent of polypharmacy. His disciple Averroes (Abu Alvalide Muhâmade ben Ahmad ben Muhâmade ben Rox, or simply Ibn Roxd) (1126-1198), born at Cordova and who died at Marrakesh, besides having been a magistrate and a philosopher and commentator of Aristotle, was also versed in medicine and the composition of medical drugs. He wrote the treatise «Colliget».

Maimonides (Moxeh Ben Maymon) (1135-1204), born at Cordova, though a Jew by ancestry and belief, was, besides a philosopher and a theologian, one of the most remarkable experts in the art of healing in the Arab world. Outstanding among his writings are «Aphorisms of Medicine», a treatise on hygiene and dietetics, and the text of a highly ethical and impressive oath for «physicians» and «apothecaries on entering their professions.

In the midst 13th century, Ibn el Baytar described more than 1,400 drugs of vegetal origin.

We would think that the above-mentioned names are the most representative of the development attained by the Arabs in the art of healing.

It is true that the brilliance of Arab cultural centres in the East was of comparatively short duration, though Baghdad was not conquered by the Persians until 1258. However, as they waned, their counterparts in Hispania grew brighter, with the spreading of the fame of the Schools of Cordova, Seville and Granada, whose influence was felt not only in the Peninsula but also beyond the Pyrenees, chiefly in the Schools of Montpellier and Salerno.

It may be said that, at cultural level and especially in the art of healing, the Christian monasteries and the Arab Schools were the centres which contributed most to the enrichment and spread of knowledge. Thus, after the 10th century, Arab texts were translated into Latin in the Benedictine monastery of Santa Maria de Ripoll

and elsewhere. In the 12th century, the Archbishop of Toledo, Don Raimundo, created a school for the translation of classical scientific texts—a work in which, in true ecumenical fashion, there co-operated Arab, Jewish and Christian scholars. It was at this school that Gerard of Cremona translated into Latin the «Canon of Avicenna and several texts of Rhazés and other Arab authors.

This explains why in the last centuries of the Middle Ages the works of Galen and Avicenna's «Canon» were the basis of the professional training of both pharmacists and physicians.

Still in that period of history, an art of healing derived from multiple sources was widely practised by the common people—Pre-Roman magical medicine, popular Graeco-Latin medicine, the cult of miracle-performing saints and Arab-Oriental medical astrology.

Reference should also be made to a medical literature we could likewise label as popular since it aimed at the spread of elementary therapeutical precepts. A good example is the «Thesaurus Pauperum», by Petrus Hispanus, a Portuguese physician and priest born in Lisbon around 1220, one of the greatest scholars of his time, Archbishop of Braga and doctor to Gregory X, to whom he succeeded on the pontifical throne in 1276 under the name of John XXI.

In 1139 the former Portucalensian County became independent. The new kingdom gradually increased in territorial size and by 1250 had defined its peninsular limits by reconquering territories which had been under Arab rule for many centuries. In those territories pharmacy was, no doubt, practised at the very highest level of the time, and very probably as an activity already independent from medicine since in the Baghdad School, of Moslem origin, the separation of the two great branches of the art of healing probably occurred prior to the invasion of the Peninsula (¹).

It would seem likely, therefore, that Pharmacy was already a differentiated profession in the reconquered territories when the Portuguese nation was founded. Though there is lack of documentation which states it clearly, a passage from the text of the «Laws of the Seven Parts» (13th century) by Alfonso X, the Wise, king of Leon and Castile, reveals that Pharmacy and Medicine were already unmistakably differentiated: «apothecaries who give men scammony to eat or drink, or any other strong medicine except by order of the physicians ...»

So far, no legislative documents prior to the mid-15th century and which expressly refer to the pharmaceutical profession have been found in Portuguese historical archives. But, as we pointed out, it may be concluded that throughout that period Pharmacy in Portugal was on the same level as in the other (Christian and Arab) Peninsular kingdoms and even in the rest of Europe. Indeed, it would

(¹) Moñoyerro, A.—Codigo de Deontologia Farmaceutica, H—13, Ed. Fay, Madrid, 1955.

find itself constrained by necessity as a result of the great periodical epidemics that swept the kingdom, of the wars the country was forced to fight and of the minute preparations for the overseas expansion outlined in the first half of the 14th century with the voyage to the Canary Islands, resumed in 1414 with the first expedition to Morocco and with the settlement in Ceuta, and, in 1427, with the discovery of the Azores.

In 1449 there appeared the famous chart of privileges issued by King Afonso V granting to all pharmacists the same rights of nobility accorded to physicians, and thus given to reward the merits of Master Ananias and other Arab apothecaries who, at the instant invitation of Prince Henry the Navigator, had come with him from Ceuta in 1438 to establish apothecaries' shops and teach their art at the request of the 1st Duke of Braganza, Dom Afonso, after the great plague epidemic which, coming from North Africa, appeared in this country in 1414-15 and claimed many lives, including Queen Philippa of Lancaster.

This fact confirmed the Arab origins of Portuguese Pharmacy. The document further reveals that the teaching of Pharmacy at the time was tutorial in type and conducted in the apothecaries' shops themselves.

In 1461, the same monarch Afonso V enacted a law regulating the pharmaceutical profession in Portugal and granting to pharmacists the exclusive right of preparing and dispensing medical drugs in these precise terms: «that no one else may sell medicinal preparations to the people.»

The first known apothecary's charter dates from 1515. However, long before then apothecaries must have been subject to examinations, as in the case of physicians — in 1392 King John I had enacted a law whereby no man or woman could practise Medicine without undergoing an examination.

In the Regulations of the Chief Medical Authority in the Kingdom, enacted by King Manuel I in 1521, it is expressly stated that no apothecary may set up a shop or engage in his profession without prior examination by the Chief Medical Authority, the Court Physicians and the King's Apothecary. The Regulations of the Lisbon Apothecaries, enacted by King Sebastian in 1562, textually determine that «no person may be an apothecary or have an apothecary's shop without holding a certificate for the purpose.»

From at least the 13th century to the 19th the Chief Medical Authority wielded the highest powers in the field of public health. His duties were a combination of those of the modern President of the Medical Association and of the Director General of Health. He presided at the examinations to which medical doctors and pharmacists were subjected and supervised their activities.

The great voyages and geographical discoveries of the Portuguese explorers and the studies of the pharmacists, physicians, naturalists and scholars generally who accompanied them or settled in

the newly discovered eastern and American regions contributed to the growth and development of Pharmacy and Therapeutics in Portugal. The result was the knowledge and the coming to Europe of valuable exotic pharmaceutical drugs. Together with the coveted spices, the ships of Vasco da Gama brought over many of those products, described by Alvaro Velho⁽²⁾, who sailed with the fleet in the capacity of «reporter» at that time (1497-1499).

The pharmacist Tomé Pires — factor of drugs successively at Cananor, Cochin and Malacca, and finally ambassador of King Manuel I at the Court of Pekin from 1512 to 1516 — describes in his «Suma Oriental»⁽³⁾ and in his Letter to King Manuel I⁽⁴⁾ about thirty important drugs. The same may be said of Duarte Barbosa in 1516⁽⁵⁾.

No less valuable was the contribution of the pharmacist Simão Álvares, factor of drugs at Goa, in his «Enformação», written between 1456 and 1458⁽⁶⁾, where he describes many pharmaceutical drugs and clears up important problems like that of the nature of «white pepper».

The major work in this field, and no doubt the most important one in the whole world in the 15th century about eastern drugs, is that produced by Garcia de Orta⁽⁷⁾, published in 1563 and later translated into Latin, Spanish, French, Italian and English. Fifteen years later (1578) there appeared also an important treatise by the Portuguese naturalista Cristóvão da Costa⁽⁸⁾, based on the work of Garcia de Orta.

Non-specialist contributions which, however, had great informative value were those of João de Barros and Diogo de Couto in «Décadas da Ásia», Gaspar Correa in «Lendas da Índia», Fernão Lopes de Castanheda in «História do Descobrimento e Conquista da Índia pelos Portugueses», Fernão Mendes Pinto in «Peregrinação» and

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

(2) Alvaro Velho — Roteiro da Primeira Viagem de Vasco da Gama — With notes by A. Fontoura da Costa — Published by the Agência Geral do Ultramar, Lisbon 1960.

(3) Silva, Pedro José — Elogio Histórico e Notícia Completa de Tomé Pires — Gazeta de Pharmacia, nos. 7 and 8 (1868).

(4) Cortesão, A. — The Suma Oriental of Tomé Pires and The Book of Francisco Rodrigues, vol. II — Hakluty Society, London, 1944.

(5) Duarte Barbosa — Livro em que Dá Relação do que Viu e Ouviu no Oriente. With notes by Augusto dos Reis Machado — Published by the Agência Geral das Colónias — Lisbon, 1946.

(6) Jaime Walter — Simão Álvares e o seu rol das drogas da Índia — Studia, No. 10, pp. 117-149 — Lisbon, 1962.

(7) Garcia de Orta — Colóquios dos Simples e Drogas e Cousas Medicinais da Índia — Impr. Joannes de Endem — Goa — 1563.

(8) Cristóvão da Costa — Tratado das Drogas e Medicinas das Índias Orientais — Impr. Martin de Victoria — Burgos, 1578.

even the great epic poet Luís de Camões in «The Lusíads», not to speak of many others.

Amato Lusitano, the famous Portuguese physician who treated Pope Julius III, was amongst the first in Europe to introduce in therapy exotic drugs from the East and Brazil.

In the reign of King Sebastian (1568-1578), Pharmacy began to be taught at the University of Coimbra under the name of «Faculty of Apothecaries» and grades were defined for the respective students. The Regulations for Physicians and Apothecaries of 1604 confirmed these grades and determined that those who intended to become Pharmacists should study Latin; only after that and after a period of training could they sit for examinations conducted by two lecturers in Medicine and two apothecaries nominated by the Rector of the University.

Until 1656 prescriptions were written in Latin. In the preparation of medical drugs Portuguese pharmacists, for the most part, continued to resort to «Dispensatórios» written in Latin. In the early 18th century, however, there began to appear pharmacopoeias written in Portuguese. Being published by private initiative without any official character, apothecaries were not under the obligation of acting on them, though their publication continued to require adequate authority, including royal permission.

It was certainly not by mere chance that in the early 18th century (1704) the first of the series was a «Pharmacopoeia Lusitana — Método prático de preparar e compor os medicamentos na forma Galénica com todas as receitas mais usuais» (Pharmacopoeia Lusitana — A Practical Method of Preparing Medical Drugs in Galenic Form, with all the more usual prescriptions) — a famous work by Dom Caetano de Santo António, monk of the Order of St. Augustine and Apothecary first of the Royal Monastery of Santa Cruz, at Coimbra, and later of São Vicent de Fora, in Lisbon.

There were three editions of this Pharmacopoeia: 1711, 1725 and 1755.

Besides that original work, in 1713 the same Apothecary-Friar Dom Caetano de Santo António translated from Latin into Portuguese the «Farmacopoeia Bateana» containing almost eight hundred drugs derived from the practice of George Bateo, Physician to Charles II of England. Of this work there appeared in 1763 another edition greatly enlarged by an anonymous professor supposed to have been Dom António dos Mártires, who taught Pharmacy at Coimbra.

In 1772 there appeared in two volumes the «Farmacopoeia Dogmática — Médico-Química e Teórico-Prática», by Father João de Jesus Maria, of the Order of St. Benedict, Pharmacist and administrator of the apothecary's workshop of the Monastery of Santo Tirso.

Of this same Benedictine friar-pharmacist there exists an interesting still unpublished manuscript dated 1777 and bearing the title

«História Farmacêutica das Plantas Exóticas, seus Produtos, Naturalidades e Virtudes» (*).

It is our belief that these facts clearly show and reassert the contribution of the pharmacist friars to the development of Pharmacy in Portugal in the 17th century.

In 1716, already after the publication of two editions of the «Farmacopeia Lusitana» and one of the «Farmacopeia Bateana», there appeared the «Farmacopeia Ulyssiponense — Galénica e Chymica», by João Vigier, Court Apothecary.

In 1735, another Court Apothecary, Manuel Rodrigues Coelho, published in two volumes the «Farmacopeia Tubalense Chimico-Galénica», of which there were new editions in 1751 and 1760.

In 1766 the «Farmacopeia Portuense» was published, the author being Rodrigues Portugal.

In 1785 there appeared the «Farmacopeia Lisbonense — Coleção dos Simplicis, Preparações e Composições mais Eficazes e de Maior Uso», by Manuel Joaquim Henriques de Paiva, a second augmented and corrected edition being printed in 1802.

The end of the 18th century marked the beginning of a new era in the development of Portuguese Pharmacy, with the publication in 1794 (in the reign of Queen Maria I) of the first Official Pharmacopoeia to serve as a standard for national pharmacists — the «Farmacopeia Geral para o Reino e Domínios de Portugal». It remained in force for over forty years, as only in 1835 (in the reign of Queen Maria II) was it superseded by the «Código Farmacêutico Lusitano» (the second official pharmacopoeia). The latter, in successive editions, was valid until 1876 (reign of King Luís), when the «Farmacopeia Portuguesa» was published — the third official pharmacopoeia, a remarkable work at the time and which remained in force until 1936. In this year there appeared in up-to-date form the «Farmacopeia Portuguesa IV», with a second edition in 1945 which is still in force with the respective Addenda permanently augmented through the periodical regular publication of new monographs.

Though a Pharmacopoeia was officially adopted in the late 18th century, there continued to appear for some decades others published by private initiative which, by supplementing it, surely contributed to a better performance and progress of pharmaceutical activities. Thus in 1805 the Court Apothecary António José de Sousa Pinto published a «Farmacopeia Chymica, Médica e Cirúrgica» describing simple and compound drugs, their virtues, mode of preparation, doses and diseases to which they were applicable.

In 1819, and for the exclusive use of the Navy and the Army, a «Pharmacopoeia Naval e Castrense» was officialized, in two tomes, corresponding to the modern Formularies of the respective Pharmaceutical Services.

(*) Rosendo, J. — Farmacopeias Portuguesas, 1 — 14, Lisbon (1952).

In 1833-34 there appeared, also in two volumes, a «Pharmacopeia das Pharmacopeias», by B.J.O.T. Cabral. Being in a way a repository of all the pharmacopeias then in existence with the exception of the Portuguese official one, it had great importance and constituted, so to speak, a Comparative Study of Pharmacopeias, a discipline which is still embodied in the structure of the teaching of Pharmacy in Portugal.

As regards pharmaceutical education, parallel to the university one instituted, as said above, in the 16th century there survived always another predominantly practical one in the line, so to say, of the school of Master Ananias, and taught in the workshops themselves on a tutorial basis. The charter of approval in this type of education had also to be issued by the Chief Medical Authority.

In the early 18th century four posts of visiting and examining apothecaries were created for the jury of examinations held in the «Fiscatura». One of these posts was filled by the King's Apothecary who, since the Regulations of 1521, was the examiner of the Court of the Chief Medical Authority. These posts still existed in the early 19th century and disappeared automatically with the final abolition of the «Fiscatura».

In 1772, during the government of the Marquis of Pombal, the University was reformed but the new statutes did not favour the teaching of Pharmacy, which was considered subordinate to Medicine.

Ten years later, when the «Fiscatura-Mor» was replaced by the «Junta de Proto-Medicato» (board of doctors in charge of the Health Board), the latter, assuming the functions of the former, became a court.

In the same year when the first legal Pharmacopeia was published (1794), the Intendant Pina Manique instituted at the «Casa Pia» of Lisbon the teaching of Pharmacy on the same lines as at the University of Coimbra.

In 1809 the «Junta de Proto-Medicato» was extinguished and the «Fiscatura-Mor» was restored. In the following year a Regulation for its delegates was published, new articles being introduced as to examination procedure for Pharmacists.

In 1824 a chair of Chemistry was created at the Lisbon Mint, and many pharmacists anxious to improve their knowledge began to attend it. In its turn, the Sociedade Farmacêutica Lusitana, immediately after its foundation in 1835, launched an energetic campaign to unify the teaching of Pharmacy and improve its standards. The result was a reform in 1836, enacted by the Minister of the Realm Passos Manuel, who founded Schools of Pharmacy attached to the Medico-Surgical School of Lisbon and Oporto. In 1842 a Medico-Surgical School was created in Goa, including the teaching of Pharmacy.

The duality of the courses (1st and 2nd grade pharmacists) continued, however, until 1902, when under the reform of the Minister Hintze Ribeiro the teaching of Pharmacy was unified, the prepa-

ratory courses requiring a prior Higher Lycée Course or the General Course followed by three years of pharmaceutical practice, and also the Courses in General Chemistry, Analytical Chemistry and Botany, taken at the Faculty of Science or at the Polytechnic Schools. The Course in Pharmacy proper was spread over two years and included: Natural History of Medical Drugs, Pharmaceutical Chemistry, Pharmaceutical Technique, Toxicological Chemistry, Bromatological Chemistry and Analysis of Medical Drugs. Approval was through a general qualification examination.

Another reform enacted in 1911 introduced a 240-day training period in hospital pharmacy and increased the scope and duration of the course, while allowing of admittance solely with the General Lycée Course.

In 1915 Schools of Pharmacy became autonomous, and three years later, through another reform, the range of studies was considerably augmented, comprising a General Course in Botany, Pharmaceutical Physics, General Course in Chemistry, Qualitative and Quantitative Chemical Analyses, Pharmaceutical Chemistry (Organic and Inorganic), Biochemical Analyses and Toxicological Analyses, Hydrology, Cryptogamy and Fermentations, Bacteriology, Pharmacognosy, Pharmaceutical Technique, Galenic Pharmacy and Pharmaceutical Ethics and Legislation.

Nevertheless, this reform suppressed the training period which had been introduced in 1911 — no doubt a negative side.

In 1921, the Higher Schools of Pharmacy became Faculties which, after a four-year course, awarded a Licentiate degree on approval in the last examination of the course. Five years later new subjects were introduced, such as Biological Chemistry, Pharmacodynamics and Pharmaceutical Industry, revealing a trend towards the training of pharmacists for industrial pharmacy, which was developing already.

In 1932, a reform which did not prove very satisfactory re-established the duality of the courses. However, in Lisbon and Coimbra, where the Faculties became Schools, there remained only the General Course of three years. The Oporto Faculty of Pharmacy was maintained, however.

Thirty-six years later (on November 22, 1968) the Faculties of Lisbon and Coimbra were again restored, but teaching is still in two cycles: the first, with a duration of three years, leading to a degree of Bachelor with the title of pharmacist; the Complementary Course, two further years, leading to a degree of Licentiate with the professional title of Pharmaceutical Chemist.

At the present moment, parallel to the re-organization of the universities included in the general educational reform, the Faculties of Pharmacy are studying a thorough change in structure and curricula with the introduction of new basic chairs, as, for instance, Mathematics, animal Anatomy and Physiology. It is contemplated that,

after a common period of three years, teaching be diversified into Pharmaceutical Industry, Chemo-Biological Analyses ancillary to clinical practice, and Bromatological and Toxicological Analyses, with a view to increasing and more efficient specialization with the ensuing benefits for the community and the prestige of the noble profession of Pharmacy.



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

THE TEACHING OF PHARMACEUTICAL SCIENCES IN PORTUGAL

JOSE RAMOS BANDEIRA

Director of the Faculty of Pharmacy, Coimbra

The sources on the teaching of Pharmaceutical Sciences in the early days of our Nation and in the following decades are not abundant. However, they are of precious assistance to the legislation compiled by TELLO DA FONSECA and especially to the valuable works published by PEDRO JOSÉ DA SILVA, PROF. DOCTOR GUILHERME DE BARROS E CUNHA, ALVES DA SILVA AND OTHERS. The Coimbra professor — who developed studies on History, Legislation and Deontology with rare proficiency — considered that in 1392, in the reign of King João I, there already existed the obligation of an examination for those who wished to exercise the profession of Apothecary (Botica).

A law charter in the above-mentioned year gave the physicist Master MARTINHO (Mestre Martinho) powers to examine in Physics — at that time sub-divided into Dogmatics and Ministrants (Dogmática e Ministrantes), this latter being equivalent to Pharmacy. In 1448 the Statute of Chief Surgeon (Regimento do Cirurgião-Mor) establishes the obligation of an examination for those who wish to practise the «Arts of Physics and Surgery» and later on, in the Charter of Apothecaries' Rights (Carta de Privilégios de Botica-rios) the possibility of «fixed apothecaries» (Boticas) was discussed.

It is the reasonable opinion of Prof. BARROS e CUNHA that the first charter of pharmacy known, and published in 1515, transcribed by PEDRO JOSÉ DA SILVA, does not correspond to the first pharmacy examination, all the more so since the dispositions of 1514 already referred to apothecaries who had been examined. Moreover, PEDRO JOSÉ DA SILVA also admits, in his valuable history, «that there were pharmacy examinations before 1521», dating the respective legislation between 1515 and 1521, therefore at an earlier date. There is no doubt that 1521 is simply the date of the publication of regulations for examinations already in existence.

Also in 1535, in King João III's reply to the People's Claim (Reclamação dos Povos) asking that the New Christians should not be allowed to be doctors and apothecaries, the responsibility is emphasized that only those individuals approved by the chief physicist (físice-mor) might open an apothecary's.

It is believed that the coming to Portugal of Master (Mestre) ANANIAS, an Arab from Ceuta, contributed greatly to the learning of the art of Apothecary. The Charter of Privileges (Carta de Privilégios), 1449, signed by King Afonso V, refers to his influence and to «all the others who came with him and those who will come after him or learn with him, or with others from any of our territories».

There were possibilities of teaching the respective art and science not only in private Apothecaries' (Boticas), but also in those in monasteries, or even with the Court apothecaries. Thus, some names stand out as early as the end of the XV century and from the beginning of the XVI century, such as GONÇALO BAIÃO, apothecary to King João II, and Friar JOÃO, in the Monastery of Alcobaça, who came from France to the Order of St. Bernard. And what are we to say about the profound knowledge of TOMÉ PIRES who gave so much prestige to pharmacy, who became a well-known ambassador in India, celebrated for his letters of the first quarter of the XVI century on Indian drugs? And his famous «Suma Oriental»?

To some apothecaries, among the most learned, delicate overseas missions were entrusted. Thus, SIMÃO ALVARES distinguished himself in 1546 for the great services rendered by his apothec during the attack on the fortress of Diu.

In older days the study of pharmacy was based on practice in an apothec and, after some years, when the candidates were considered skilled, they presented themselves for examination by the Chief Physicist, Court Physicists and Apothecaries (Físico-Mor, Físicos e Boticários da Corte). And, if the presence of these was not possible, others were chosen from the Town, village or hamlet. (Cidade, Vila or Lugar). After which a Charter to «exercise their office» was granted.

In the Statutes given by KING MANUEL, governing the Lisbon University, there exist studies in Medicine, as also in those by KING JOÃO III, at the time of the removal to Coimbra, although attendance was not numerous, because it was easier to «make» doctors through the Institution of Physicians (fiscatura). Diplomas granted in the time of the Philips are known from 1585 and 1618 which refer to pharmaceutical studies in the Faculty of Pharmacy at Coimbra University — a Faculty which already existed in the reign of KING SEBASTIÃO.

In order to encourage these studies King SEBASTIÃO created grants for students in the only University in the Country, as witnessed by a charter of 1585 and a Statute of 1604. It was his intention that they should have quality and ability for the good of the said science. Charters were granted to Town Halls and Misericordias with the intent that the apothecaries should benefit from the grants and gain honours and rewards.

The Statute of 1604 already referred to 20 places established for the above mentioned students for a 6 year course. They learnt Latin for two years and 4 years practice in Apothecs with the Apothecaries (Boticários) in the town of Coimbra and other towns and villages in the Kingdom. These grants were of 20 thousand reis each, 16 ex-

ended on the Apothecaries who taught and the rest on the apprentices themselves. When they were considered skilled, the candidates were examined by a jury consisting of the Lente de Prima and de Véspera de Medicina, two assistants and two city apothecaries. This Statute of 1604 stressed the fact that such apothecaries did not need to be examined by the Chief Physician (Físico-Mor) for the exercise of their profession.

The places for students of pharmacy were not always provided and were often given to students of medicine.

Candidates for Apothecary encountered two great obstacles: lack of provision of scholarships and the ease with which the Chief Institution of Physicians (Fisicatura-Mor) of the Kingdom continued to «make» professional men without the necessity of passing through the University. And what difficulties the professional men encountered, too, in establishing grants in the Town Halls! The doctors, although with some difficulty, always succeeded in obtaining endowments. For the Apothecary it was more difficult, although provisions stated that the local taxes «derramas» were intended for the support of doctors and apothecaries. Also there was no lack of measures relative to the establishment of equality of rights among the students who learned in the Faculty of Pharmacy and Medicine. (Charter of 1618). However, it is worthy of emphasis that, by the Statute of the University of Coimbra, 1654, all poor students received monthly gratuities from the University Pharmacist.

The facts mentioned, about the diversion of funds, contributed to the stagnation of teaching and the professional practice of Pharmacy, to the benefit of Medicine.

Things diverged in different directions: the number of doctors qualified by the University increased with a decrease in the number of those created by the Chief Institution of Physicians in the Kingdom (Fisicatura-mor do Reino), but in the case of Pharmacy, exactly the contrary proved to be the case. This is affirmed by the illustrious historians PEDRO JOSÉ DA SILVA and GUILHERME DE BARROS E CUNHA.

Protests against the great power of the Chief Physician and the Chief Surgeon were not rare.

In 1656 King JOAO decreed that medical prescriptions should no longer be written in Latin, but in Portuguese. This gave more power to the Chief Institute of Physicians (Fisicatura-mor) to the detriment of the University Pharmacy Courses. It stimulated the publication of books in the vulgar language and one of these referred to the Pharmacy examination. All this fed still more the desire to receive the fees and emoluments that they had to pay to the Chief Physician of the Kingdom (Físico-mor do Reino) and his officers, and the donations to be offered to Saints Cosmos and Damian.

The pharmacist's learning perfected, the necessity arises of the elaboration of works which might be guides to a certain uniformity of household remedies and to study.

One pharmacist — JOSEPH COELHO — with an apothec in the Rua Larga de Coimbra, left a valuable work, written in Latin and

Portuguese, dated 1668. Other pharmaceutical authors transmitted their knowledge, as early as the 17th century, through the publication of various works: JOSEPH HOMEM DE ANDRADE, of Lisbon (1691 and 1692); in the 18th century, DON CAETANO DE SANTO ANTÓNIO, canon of the religious order of Saint Augustine, teaching in the Monastery of the Holy Cross (Mosteiro de Santa Cruz) in Coimbra, with his editions of the Pharmacopoeias, based on Lemery's chemistry books: (1704-1711-1713-1725-1755); JOÃO VIGIER, a French naturalised Portuguese (Works dated 1714-1716-1718-1745), one of them the Pharmacopoeia Ulyssiponense); MANUEL RODRIGUES COELHO, author of Pharmacopoeia Tubalense (1735-1751), considered by Pedro José da Silva as a truly colossal monument to poly-pharmacy.

The 18th century is fertile in works concerning the art of pharmacy, and we must not forget other translators and authors: ANTÓNIO LOPES DA SILVA translated Apothecary's examination: (Exame de Boticários), DOM ANTÓNIO DOS MARTYRES, a native of Coimbra (Pharmaceutical Anthology) (Collectaneo Pharmaceutico) 1735-1763; Pharmacopoeia Bateana: 1768) by Father Friar JOÃO DE JESUS MARIA, a Santo Tirso monk (Pharmacopoeia Dogmática: 1772).

Pombal's Reform was extremely courageous and, in certain aspects, it revolutionized the methods of teaching then existing. But in the field of pharmacy it was not very significant. It was considered wise for the Hospital Administration to request an Apothec for the purpose of preparing remedies for the sick, for the Medical Students to practise in pharmaceutical processes, and to create «Professional pharmacists with the intelligence necessary for the exercise of the Art in a sound manner». Thus the Pharmaceutic Dispensary (Dispensário Farmacêutico) was instituted, giving instruction on its aims and keeping of medicines in the respective houses, not forgetting a room for the Dons' Lessons in Medical Matter and inherent Demonstrations. The necessity of a pharmacist very skilled in his art was stressed.

These Statutes of 1772 prescribed that to enter a Dispensary for the purpose of training for the profession of Apothecary, a candidate must have practised for two years in the Chemical Laboratory, matriculating in the quality of craftsmen («operários»). Only after this were they admitted to the Dispensary, as pharmaceutical probationers, working in the workshop under the orders of the Pharmacist for two years. When they were considered skilled, they took an examination, in the presence of the Professor of Medical Matter (Lente de Matéria Médica) and his Demonstrator (Demonstrador), and Dispensary Pharmacist (Boticário do Dispensatório). Tests on chemical and pharmaceutical operations were drawn by lot and carried out in the presence of the three members of the Jury, either passing or failing. These pharmacists did not need any further examination in order to open a Pharmacy.

In order to promote this teaching, the Pombal Reform created ten grants for students of pharmacy: five for those who frequented

the Chemical Laboratory in the first two years and five for the last two years.

Besides this, the Pombaline Statutes facilitated access to the Botanic Gardens for the study of medical plants.

But the ten grants for Pharmacists were instituted more for the purpose of having workers responsible for the indispensable demonstrations for the teaching of Medicine and Philosophy rather than with the object of providing pharmaceutic teaching. This is to say, the 20 grants in the reigns of KING SEBASTIÃO and the Philips were reduced to half. As PEDRO JOSÉ DA SILVA says, instead of calling them pupils or students, they are referred to as workers and their speciality is considered «subordinate to Medicine». And as a disagreeable measure: the grants for students of medicine, Mathematics and Philosophy were of 50 thousand Reis and those of the art of pharmacy 30.

Contemporary with the Pombaline Reform we must emphasize the publications of the pharmacist-botanist of the Apothec Our Lady of Carmo (N. S. do Carmo) in Braga, Friar CRISTÓVÃO DOS REIS (1779).

The teaching of pharmacy was extended to Lisbon by an edict of 1794 by Superintendent PINA MANIQUE. A School of Apothecaries was created in the Casa-Pia, Lisbon, as desired by the students of Coimbra University, with instruction in Chemistry and Botany and practice in the art of Pharmacy. Medicaments were prepared according to the «General Pharmacopoeia» (Pharmacopeia Geral). This was a work edited by imposition of the Pombaline Statutes but was only obtained in 1794, although without the responsibility of the Faculty of Medicine in Coimbra, as was incumbent. Its author would appear to have been the Professor of Medicine, FRANCISCO TAVARES, son of an accredited pharmacist established in Coimbra.

The «making» of Pharmacists continued simultaneously by means of a simple examination, without frequenting any university course. A dispatch dated 23rd May 1800 established the Plan of examinations proposed by the Royal Council of Proto-Medicato, signed among others by the above mentioned Doctor FRANCISCO TAVARES. An edict by the same Council, in 1804, prescribed the obligation of a knowledge of Latin in order to understand Books written in that language.

On 22nd January 1810 the noxious Chief Institution of Physicians (Físicatura-Mor) was once more created, and the Council of Proto-Medicato abolished, while the Court was in Rio de Janeiro. Thus the «making» of pharmaceutics without erudition continued.

The struggle unleashed in Lisbon by the more learned degree-holders in defence of their prerogatives in understandable and among the number of their desires we find «adequate teaching».

This brilliant group of Pharmacists gathered together under the name of Lisbon Pharmaceutical Society (Sociedade Farmacêutica de Lisboa) and later under that of «Lusitanian Pharmaceutical Society» (Sociedade Farmacêutica Lusitana), was installed formally on 24th

July 1835. Its outstanding personality was JOSÉ DIONÍSIO CORREIA. This Society, right from the date of its inception, carried out a truly monumental work, so much so that QUEEN MARIA II consented to be their protectress, and later KING LUIZ and KING CARLOS I became their Protectors.

The great instigator of public instruction in the 19th century, MANOEL DA SILVA PASSOS, known as PASSOS MANOEL, ordered the suspension of the «making» of Pharmacists by the Chief Physician (Físico-Mor) and about a month later, on 5th December 1836, established a new organisation of scientific courses for Coimbra University. In the chapter which refers to the School of Pharmacy, it was stated that only those candidates who presented documents proving they have frequented, even if only as listeners, the classes on Zoology, Botany, Physics and Mineralogy in the Faculty of Philosophy, Grammar schools or establishments with similar studies, would be admitted to sit for the final examination.

The same statesman, by Decree of 29th December 1836, remodelled the Lisbon and Oporto Schools of Surgery and, in addition, instituted Schools of Pharmacy, with theoretical courses in Botany, Natural History of Drugs (2 years), Chemistry and Pharmacy. This instruction was completed with a two year practical course, which consisted of practice in pharmaceutical operations, in the Pharmaceutical Dispensary of the respective Medico-Surgical Schools — as they began then to be called. This practical course could take place in approved and accredited laboratories.

This 1836 Reform also prescribed the establishment of National Grammar Schools in the chief city of a district and so after 5 years, entrance to the University. To study pharmacy, there were 6 preparatory subjects. At the same time, certain protective measures for the university course were instituted.

The Law of 1836, with reference to Medico-Surgical Schools in Lisbon and Oporto, was regularized in 1840 and presented some details on the practical classes in Chemistry, Botany, Toxicology etc. and the respective examinations.

Soon there appear appointments of pharmacists as professors in the Pharmaceutic Dispensaries, some becoming notable through their lectures on Pharmacy and toxicology. Such is the case of JOSÉ TEDESCHI, in Lisbon (1845).

A Pharmaceutic course was also created in the Medico-Surgical School in Nova Goa in 1847. Information exists about the enrolment of students of Pharmacy in the Medico-Surgical School in Funchal (1850).

A Law of 12th August 1854 established the qualifications necessary for pharmaceutical candidates for admission to pharmacy examinations for those candidates who had not frequented the theoretical and practical courses in any of the three Schools. They were required to have passed examinations in primary education, translation of the French or English language, in arithmetic and geography, the principles of physics and chemistry, and introduction of natural his-

tory of the three kingdoms. The same Law granted a special emolument to candidates with four years of good practice.

The Charter of Law of 19th July 1902 reorganized pharmaceutical teaching administered in Schools, annexed to the Faculty of Medicine in Coimbra and the Medico-Surgical Schools in Lisboa and Oporto.

The following subjects were introduced:

1st year — Natural History of Drugs, Posology, Chemical Pharmacy, microscopic and chemical analyses applied to medicine and pharmacy. Practice in the respective laboratories.

2nd year — Pharmacotechnic, sterilization and practice in the pharmaceutical laboratory; toxicologic analyses, legal chemistry, alterations and falsifications of medicines. Practice in the chemical laboratory.

Entrance into these schools was made by passing the Grammar School complementary course or general course and three years of practical pharmacy.

With the establishment of the Republic, new legislation was published on 26th May 1911, distributing the subjects over eight semesters:

First Group — Courses in Inorganic Chemistry; Organic Chemistry; Chemical Analyses; Physics; Mineralogy; Geology; Hydrology; General Botany; Pharmaceutical Botany, Cryptogamy and Zoology.

Second Group — Natural History of Drugs; Posology; Pharmacotechnic; Biologic Chemistry; Pharmaceutical Chemistry; Bacteriology; Toxicologic Analyses and legal Chemistry; Bromatological Analyses and Legislation and Pharmaceutical Deontology. This list of subjects was completed by 240 days of pharmaceutical practice in hospital service during the last two semesters.

In 1918 the teaching of pharmacy suffered a further remodelling, still continuing in Schools, but independent and autonomous. The subjects were distributed over 4 years, with a list markedly similar to former legislation, distributed in four sections:

A) — *General Chemistry*: — General Course in Chemistry, two semesters; Qualitative chemical analyses, two semesters; Quantitative chemical analyses, two semesters.

B) — *Applied Chemistry*: — Inorganic chemical pharmacy, two semesters; Organic chemical pharmacy, two semesters; Biochemical analyses, one semester; Bromatology and bromatological analyses, two semesters; Toxicology and toxicological analyses, two semesters; and Hydrology, two semesters.

C) — *Natural History*: — General Course in Botany, two semesters; Cryptogamy and fermentations, two semesters; Bacteriology, one semester; Natural History of Drugs, two semesters; Pharmaceutical Zoology, two semesters.

D) — *Pharmacy*: — Pharmaceutical Physics, one semester; Pharmaceutical techniques one semester; Galenic Pharmacy, three semesters; and Deontology and Pharmaceutical Legislation, one semester.

It must be pointed out that, on 29th April 1919, the Schools proceeded to confer the degree of licenciante.

At the beginning of 1921 the Schools were raised to Faculties, the same plan of studies as in 1919 being maintained.

A new reform occurred in 1926, distributing the subjects over four years, but with the express condition of one preparatory year in the Faculty of Sciences, and a minimum of three years in the Faculty of Pharmacy. It may be said that the principal innovations are the introduction of Pharmacodinamy, Pharmaceutic Industry, and Physico and Physico-chemical Analyses, instead of Pharmaceutic Physics. Bacteriology was augmented by the addition of micrology and fermentations.

A Reform published in 1930 included the subject of Hygiene and gave new nomenclature to some subjects, the 4 years course being maintained.

The Reform of 1932 organized the teaching in two cycles, one of 3 years, followed by another of 2, a total of 5 years, for the degree of licenciate. The latter was taken at Oporto University (considered the only Faculty in the Country) and in Coimbra and Lisbon only the first cycle of 3 years was established, and is considered a Professional Course. In this first cycle the following subjects were appointed:

1st Year — General course in chemistry (1 year), in the Faculties of Sciences; Course in chemical analyses — 1st part (1 year) in the Faculties of Sciences; General Course in Botany (1 year) in the Faculties of Sciences; Pharmacognosy — 1st part (1 year), in the Schools of Pharmacy; Course of Pharmacophysics (1 semester), in the Schools of Pharmacy.

2nd Year — Course in Chemical Analyses — 2nd part (one year), in the Faculties of Sciences; Inorganic Pharmaceutic chemistry (one year), in the Schools of Pharmacy; Pharmacognosy — 2nd part (one year), in the Schools of Pharmacy; Course in Pharmaceutic technics (one semester), in the Schools of Pharmacy; Galenic Pharmacy (the first semester) in the Schools of Pharmacy.

3rd Year — Cryptogamy and Fermentations (one year) in the Schools of Pharmacy; Organic Pharmaceutic Chemistry (one year) in the Schools of Pharmacy; Galenic Pharmacy (2nd and 3rd semesters), in the Schools of Pharmacy; Course of Deontology and Pharmaceutic Legislation (1 semester), in the Schools of Pharmacy.

And in the second cycle:

4th Year — Physico-chemical analyses (one year); experimental pharmacodinamy (one year); Course in Applied Microbiology (1 semester); Course in Hydrology (one semester); Course in Pharmaceutic Industry (one semester).

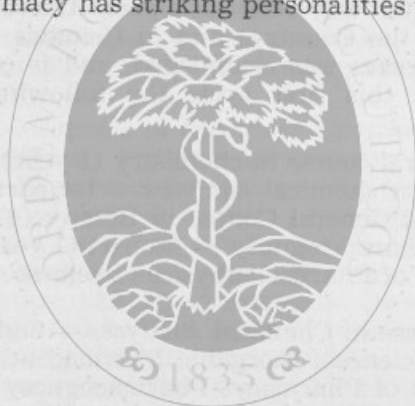
5th Year — Biologic chemistry and biochemical analyses (one year); Toxicology and toxicologic analyses (one year); Bromatology and bromatologic analyses (one year); Course of Hygiene (1 semester); Comparative study of the Pharmacopoeias (one semester).

In November 1968 the Schools of Pharmacy in Coimbra and Lisbon were raised to Faculties, the granting of degree being put on the same level as the one of the Faculty of Pharmacy in the University of

Oporto. The three Faculties in the country can grant the titles of Professional Course (at present Bachelor of Pharmacy), Licenciante and Doctor. It is the intention of the Government shortly to publish another reform of pharmaceutic teaching with a plan of studies more integrated with the desires of the present times.

There are many who teach in the old Schools and in the Faculties of Pharmacy, some with the title of Pharmacists and others licensed by similar Faculties, which is not surprising because certain preparatory subjects have been given in the Faculties of Sciences. Several personalities stand out, not only in the pedagogic field but also in the field of scientific investigation and in the publication of didactic works, courses of improvement, and even in the field of politics.

The enumeration of all the professors in the list of subjects in the three Schools and Faculties of Pharmacy would be an extensive work which would not interest the nature of this report. All the same, Portuguese Pharmacy has striking personalities who teach with great authority.



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

BRIEF NOTES FOR THE HISTORY OF THE LUSITANIAN PHARMACEUTICAL SOCIETY

ANTÓNIO AFONSO PALLA CARREIRO
President of Portuguese Pharmaceutical Society

Introduction

It was in the reign of King Afonso V — Charter of 22nd April 1449 — that the art of pharmacy was regulated for the first time in Portugal, giving apothecaries privileges and obligations equal to those of physicians. From this measure there resulted a notable advance for pharmacy, competent professionals appearing at once. But as from 25th February 1515 — First Statute of the Chief Physician in the Kingdom (1st Regimento do Físico-Mor do Reino) the examinations of physicists and apothecaries were dependent on that discriminating authority. The medical and administrative powers over the apothecaries were exercised with a rod of iron, which led José Tedeschi, learned pharmacist of the last century, to nickname the Fiscatura-Mor «The Pharmacy Inquisition».

It was only in 1772 that the reform signed by the Marquis de Pombal opened up some perspectives, permitting to students of pharmacy a period of work and study in the new «Dispensatório Farmacêutico» at the University of Coimbra. Meanwhile, in 1782, in the reign of Queen Marie I, the Chief Institution of Physicians (Fiscatura-Mor) was substituted by the Royal Council of Proto-Medicato (Real Junta do Proto-Medicato) which, in 1809, was abolished and the former re-established in the following year, still stronger, to continue its former mission, now defended by the «most complete document which was published for the purpose of *honestly extorting* money from the Portuguese apothecary» who, in view of the protests and claims, brought about the publication of the royal Charter of 30th January 1811, by which the duties and Fiscatura taxes and super taxes on apothecaries were reduced by more than 50 %. It was in this atmosphere that Pharmacy lived, ill-treated by the Chief Institution of Physicians and subordinated to Medicine. Only with the coming of Liberalism and the coronation of Queen Mary II, did new horizons open to the pharmaceutical profession.

Foundation of the Pharmaceutical Society

Preceded by a movement initiated in the previous year, 38 pharmacists assembled in the dispensary of the S. José Hospital, proceeded, on 24th July 1835 — the anniversary of the entrance in Lisbon of the liberating troops under the command of the Duke of Terceira — to the solemn institution of the Lisbon Society of Pharmacists, as the result of a struggle against a subjection for more than 3 centuries. The principal aim of the new Society was to promote to the greatest extent, the progress of pharmacy, to contribute to the betterment of everything relating to public health, to the limits of science and to aid those of its members, widows and children, who in the future should need help.

Its statutes were approved on 12th January 1836. Two years later, on 7th May 1838, they were modified, the association now being named: Lusitanian Pharmaceutical Society (SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA).

The first headquarters of the Society was in the above mentioned dispensary in the S. José Hospital and, thanks to Queen Mary II, protectress and benefactress of the Institution — moved to the Monasteries of the Barefooted Carmelites and of S. John Nepomuceno, from where they were later successively transferred to different suitable places (rented houses). In 1900 the Society was installed in its own building, which it built in the street to which the Lisbon Town Hall, under the presidency of Count Restelo (who was a Pharmacist) in a session on 30th January 1901, gave the name of Pharmaceutical Society.

The first Board was presided over by the pharmacist José Vicente Leitão, who had as first secretary the great driver and «soul» of the Society, José Dionísio Corrêa and as second secretary, António de Carvalho. His Permanent Committees (Comissões Permanentes) which for decades contributed with valuable studies and work which gave much prestige to the Society, were called: *Natural History, Physics, Chemistry and Pharmacy*. Later those of: *Editorial* (of papers) and *Professional Interests* were added.

In obedience to the statutory aims, the Society organised the Pharmacists' Widows and Orphans Fund (O Montepio Farmacêutico) which did valuable work of a mutualist nature until the middle of the 19th century and took an active part in the administration of the work of charity «Savings of Widows and Orphans» (Mealheiro das Viúvas e Órfãos) for many years.

Activity of the Lusitanian Pharmaceutical Society

A) — *In the Regularization of the Public Health Services.*

After the abolition of the Fiscatura-Mor of the Kingdom (Fiscatura-Mor do Reino) the Society established a new life for Portuguese Pharmacy. With the medical regulations published in 1837, the Council of Public Health (Conselho de Saúde Pública) was created,

which defined and regulated the profession, establishing rights and duties — the Government praising the Society for its collaboration (8th August 1838).

The Society also contributed with the opinions and proposals for the improvement of the Country's health legislation, having had representatives in official Organisations of Public Health for a century. It elaborated the project of the laws promulgated in 1926 and 1929 on the Practice of Pharmacy and the creation of the Inspection of the Practice of Pharmacy (Inspeção do Exercício Farmacêutico). It collaborated in the regularization of the National Health services (1911). It always maintained active representation on the official committees appointed to elaborate the Portuguese Pharmacopoeia and regulation of prices of medicines. It took a relevant part in the elaboration of proposals on pharmaceutical assistance through mutualist institutions (1919). It elaborated the project of reform of the military pharmaceutical service (28 October 1910).

In its laboratory, adjoining its headquarters, the Society also promoted — in a spirit of pioneering which it revindicated — the analyses of mineral-medicinal and potable waters, commissioned by the Government, in many hundreds of cases. As to the professional aspect it had fought for since 1909 for the establishment of the permanent service of pharmacies (in turns), weekly rent, hours of work, etc.

B) — *On Pharmaceutic teaching.*

Of the activities of the Society, in the field of Pharmacy teaching, may be pointed out: the suspension, in 1836, of the examinations in Pharmacy given by the Chief Physician and his delegates; the project of the reform of the university studies and the creation of Schools of Pharmacy, annexed to the Medical-Surgical Schools founded in 1825 in Lisbon and Oporto; the institution of practical courses in pharmacy in the pharmacies of the S. José Hospital in Lisbon and the Santo António Hospital in Oporto, taught by professors José Tedeschi, Felix da Fonseca Moura and Cândido Xavier Cordeiro, as a starting point for the establishment of a University course in Pharmacy.

Together with other pharmaceutic collectivities planned the reform of teaching under the responsibility of the Minister of Interior (10th January 1901), which was presented to Parliament on 26th February 1902, by the then President of the Council, Counsellor Hintze Ribeiro and which was made effective by the law of 19th July of the same year legalised by that great statesman. (At last the teaching of pharmacy was raised to University level!) Attention is focused, by the way, on the celebrated representation to the Government made on 2nd August 1901 by the Society and which was memorable for suggesting a source of revenue to cover the expenses of the maintenance of the Higher Courses of pharmacy: the stamp on pharmaceutical patent medicines. (At last, the aspiration, since

1835, of the Lusitanian Pharmaceutical Society had been realised: the creation of a single course qualifying pharmacists.)

The Republic proclaimed, the Provisional Government, through the Minister of Interior, Dr. António José de Almeida, requested the collaboration of the Society for the reform of the teaching, which came into force in 1911. Only in 1918, however, by the reform known as that of Sidónio Pais, were the Schools of Pharmacy, existing since the reform of Hintze Ribeiro (1902), raised to the title of Higher Schools. One year later, in 1919, the Degree of Licentiate (Chemical Pharmacists) was instituted — the 50th anniversary of which was deservedly commemorated in 1969 by the Lusitanian Pharmaceutical Society, in the presence of His Excellency the President of the Republic, Admiral Américo Tomás; a representative of Brazilian professors (Prof. Liberalli); the Life Secretary of the Academy of Sciences and the Portuguese Professors (various professors of the Faculties of Pharmacy of Oporto, Coimbra and Lisbon). Finally, on 13th January 1921, Dr. António José de Almeida being President of the Republic and Prof. Augusto Nobre Minister of Education, the Higher Schools of Pharmacy were raised to the category of Faculties, in the three Universities, the presence of the Society in these events in the history of Portuguese Pharmacy being well known.

C) — *In the diffusion of culture.*

The activity of the Lusitanian Pharmaceutical Society has been extraordinarily notable during its hundred years of existence in the field of Culture and Diffusion, as may be appreciated by the following summary:

- Promoted innumerable lectures and lessons, on scientific and professional subjects, on a scale of unmatched diffusion;
- Published from 1835 to 1933 the Lusitanian Pharmaceutical Society Journal (Jornal da Sociedade Farmacêutica Lusitana), which constitutes the most complete repository of scientific, technical and professional works on patent medicines existing in Portugal;
- Instituted the José Dionísio Corrêa prize, given for works of a scientific nature (1885);
- Organised, with the co-operation of the Portuguese pharmaceutical bodies, the first National Congress of Pharmacy and the first Exhibition of the Pharmaceutical Industry in 1927, inaugurated by the former President of the Republic, Marshal Fragoso Carmona;
- Organised a Library which is the most complete in the country in works on Pharmacy and Chemistry, being the library which possesses the greatest collection of Pharmacopoeias, national and foreign, of all times in Europe, including one unique example in manuscript of the Third Part of the Dogmatic

Pharmacopoeia (Terceira Parte da Farmacopeia Dogmática) by Frei João de Jesus Maria, as well as innumerable publications, scientific and professional, periodicals, from all over the world;

- Took part in many International Pharmaceutical Congresses; in the centenary commemorations of the Royal College of Surgeons, etc.;
- Belonged to the Portuguese Association for the Progress of the Sciences and to the International Pharmaceutical Federation as from 1913.
- Organised a Museum of ancient Pharmacy, where there are some pieces of valuable ceramics, diplomas and various other objects.

Integration of the «Society» in the National Syndicate of Pharmacists.

By the institution of the corporative regime in Portugal, in 1933, the Lusitanian Pharmaceutical Society — enjoined by the law — was incorporated in the National Syndicate of Pharmacists which is its legitimate continuator, in the terms of the respective Statute, compulsorily using, and as an exception, as sub-title, the name of the Lusitanian Pharmaceutical Society.

BIBLIOGRAPHY

- [1] «Jornal da Sociedade Farmacêutica Lusitana» — Lisboa, 1835-1933.
- [2] «A Faculdade de Farmácia — Universidade de Coimbra» — Coimbra, 1928.
- [3] SILVA, Pedro José da — «História da Farmácia Portuguesa» — Lisboa, 1866.
- [4] COSTA TORRES, António — «História, Deontologia e Legislação Farmacêutica em Portugal» — Viseu, 1934.
- [5] TELO DA FONSECA, M. — «História da Farmácia Portuguesa através da Legislação» — Porto, 1935-1936.
- [6] «Arquivos da Sociedade Farmacêutica Lusitana».

HOSPITAL PHARMACY IN PORTUGAL

MARIA LUISA SANTOS

Technical Pharmacist of Governing Body of the Hospitals

The Career of Hospital Pharmacist

Portuguese Hospital Pharmacy with its place in our central, regional and sub-regional hospitals, led an unco-ordinated existence until February 1962, the month in which by Decree-Law n.º 44 204 prepared with the collaboration of the majority of our hospital pharmacists and in close understanding with the National Syndicate of Pharmacists were published the first official tenets and on a national level on hospital pharmacy, establishing regulations, functions, structure of service, rules anent competition for admission of staff, diagram of list of staff, etc.

Also the evolution attained by the Portuguese hospital organization, the building of new hospitals, remodelling and adding to many of the existing ones, and also the isolation in which each worked, in mutual ignorance of the different activities developed in each of its sectors, made the necessity felt of creating an official department to guide and co-ordinate from above, at a central and regional level and in its respective steps, the whole metropolitan and insular hospital organization so as to make it more efficient in its functioning.

Governing Body of the Hospitals (Direcção-Geral dos Hospitais)

With this in mind, Decree-Law n.º 43 853 was published creating the Governing Body of Hospitals and later Decree-Law n.º 44 320 and Order in Council n.º 19 221 which ensured its installations, functioning and regulations.

So it was that the Portuguese Hospital Pharmacy saw some of its greatest aspirations realized almost simultaneously:

- The creation of the career of hospital pharmacist, regularized on a national level in all its categories;
- And the co-ordination from above of its activities exercised by an official organisation—the Governing Body of the Hospitals.

Among the technical Services of this Governing Body is included the Hospital Pharmacy Service directed by a Superior Inspector with the collaboration of technical pharmacists, who act both in the central

Services and in each of the Hospital Zones. For the purpose of the hospital organization and with a view to attaining, within the hospital policy outlined, a greater efficiency of the whole, the country was divided into zones, regions and sub-regions. The Hospital Zones constitute technical units equipped in the different branches of hospital activity. Thus in each Zone there is a technical pharmacist.

Hospital Zones

Each of the technicians in the respective Hospital Zones (until lately 3—the centre, the south and the north) promotes frequent visits to each of the pharmaceutical services in the hospitals in his zone, whether regional or sub-regional, not only for the purpose of checking how the services are organised and how they are functioning, but also to give the advice and suggestions considered sound for the better efficiency of the sector, especially as regards orderliness, distribution and safe-keeping of the medicines in the pharmacy and in the various services of the hospital, special care with drugs, etc.

The activities of the pharmaceutical technicians in the Hospital Zones are controlled by reports elaborated by them, meetings with the central services of the Governing Body of the hospitals, also by visits and meetings which the technicians of the central services promote.

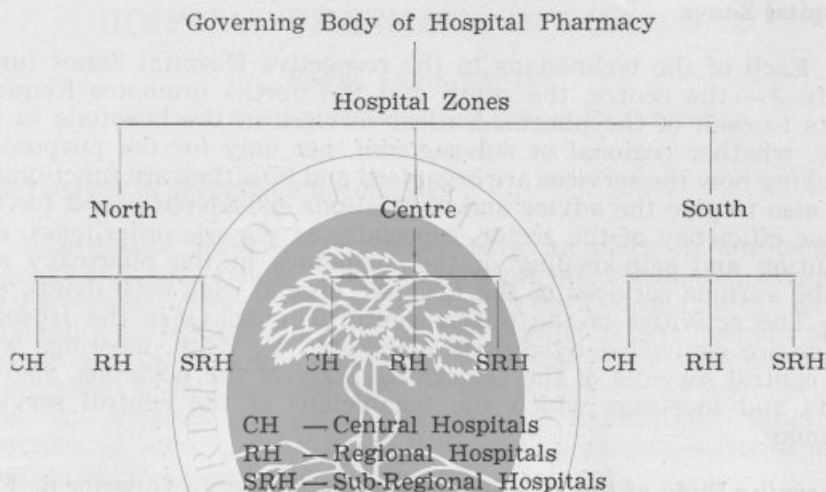
Governing Body of the Hospital Pharmacy (Direcção Superior de Farmácia Hospitalar)

It is especially incumbent on the hospital Pharmacy Service of the Governing Body, at present entitled Governing Body of Hospital Pharmacy:

- To direct the installation, organization and functioning of the Pharmaceutical Services in the hospitals dependent on the Governing Body;
- To keep a close watch on the same and supervise the carrying out of pharmaceutical activity;
- To collaborate in the elaboration of programmes of construction, remodelling and equipment of the hospital pharmaceutical services;
- To prepare formularies, textbooks and other elements normal to the Hospital Pharmaceutical Services;
- To investigate the needs of the pharmaceutical staff and helpers in the Hospital Pharmaceutical Services;
- To promote the realization of competitions of qualification of the staff of the hospital pharmaceutical career and those for filling vacancies which should be published by the Governing Body;
- To encourage the realisation of activities with a view to bringing up to date the scientific and professional value of the pharmaceutical staff;

- To render, within the scope of its technical specialization, to the various services of the Ministry of Health and Assistance, the collaboration it may be asked for and authorised give from above;

DIAGRAM



- To give technical and administrative support to the Committee of Hospital Formulary of Medicine (Comissão do Formulário Hospitalar de Medicamentos);
- To direct the technical pharmacists of the departments of the Governing Body technically;
- To represent the Governing Body on the committees, congresses and other meetings, national and international, of the pharmaceutical activity;
- To propose all measures judged necessary or convenient for the greater efficiency of the hospital pharmacy services.

Hospital Re-equipment

The Governing Body of the Hospital Pharmacy Services also gives its technical collaboration in the plans of hospital re-equipment, estimating and deciding on the material intended for the hospital pharmaceutical services.

Permanent Committee of the Formulary of Medicines (Comissão Permanente do Formulário de medicamentos)

In close connection with the Governing Body of the hospitals, a permanent committee will function with it to proceed to the revision and bringing up-to-date the Formulary of Medicines in the hospitals,

which is authorised by higher authority and is constituted by professors of the Faculty of Medicine, hospital pharmacists and those of public health.

Centralization of Purchases

The Governing Body of the Hospitals, through SUCH (Serviço de Utilização Comum dos Hospitais) Service of Common Utilization in the Hospitals, with a view to reducing the huge sums which each one of the hospitals spends on medicines and materials for dressings and sutures and also to give them due technical support, some years ago organised the centralization of purchases of medicines and materials for dressings and sutures for the regional and sub-regional hospitals, preparing, for this purpose, the whole structure of this activity and finally informing the hospitals of the results of their choice and the prices of the products in question.

Settling Staff in the Periphery

Under cover of the Third Plan of Progress (III Plano de Fomento) and by means of the financial subsidy given to the Plan of Fixing Staff on the Periphery (Plano de Fixação de Pessoal na periferia), which includes doctors, pharmacists, nursing and administrative staff, it has been possible to overcome some difficulties of different kinds met with on attempting to place technical staff in the peripheral hospitals, thus more or less remote from the large centres. The regional hospitals integrated in the hospital network, thus have pharmacists to direct their services.

Hospital Pharmaceutic Services

The pharmaceutic services of the hospital establishments constitute departments with technical autonomy, although subject to general guidance by the administrations; and their physical and functional dimensions are different according to whether they are central, regional or sub-regional hospitals.

	N.º of beds	N.º of Pharmacists	Annual value of consumption of medicines
Central Hospitals	8 000	56	80 000 contos
Regional and subregional hospitals ...	15 000	29	60 000 contos
TOTAL	23 000	85	140 000 contos

Table of Type of Staff in the Career of Hospital Pharmacist

Superior Management of Hospital Pharmacy	Central Hospitals	Regional Hospitals	Annual Salaries	
			In Escudos	In Dollars
High Inspector	—	—	156,000\$00	\$5,500
—	Director	—	134,000\$00	\$4,800
—	Chief	—	122,400\$00	\$4,370
Pharmaceutic Technician 1st Class	Pharmaceutic Technician 1st Class	Pharmaceutic Technician 1st Class	112,800\$00	\$4,000
Pharmaceutic Technician 2nd Class	Pharmaceutic Technician 2nd Class	Pharmaceutic Technician 2nd Class	93,600\$00	\$3,350
—	Pharmaceutic Technician 3rd Class	Pharmaceutic Technician 3rd Class	85,200\$00	\$3,000
—	Pharmaceutic Technician Trainee	—	78,000\$00	\$2,800

In the central hospitals and some of the regional ones, the pharmaceutical services have departments for storing, production, testing, care, maintenance and consumption of medicine, documentation and archives.

It is incumbent on them, therefore, to acquire, produce, distribute and control the medicines for use not only in the service of the establishments in which they are integrated, but also sometimes to those of others — aid from the central to the regional and sub-regional — if its capacity for acquisition and production permits.

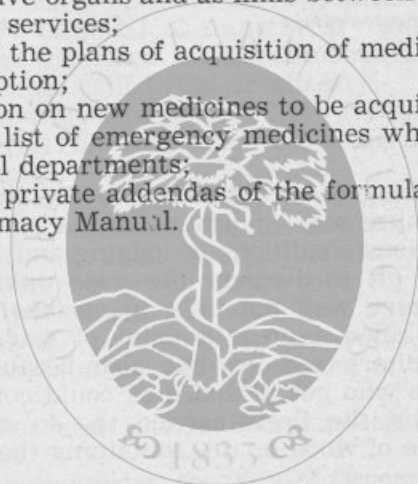
In the sub-regional hospitals, the pharmaceutical services are simple and in some even reduced to small stores of medicines, they being essentially distributing agencies of the same.

Committee of Pharmacy and Therapeutics (Comissão de Farmácia e Terapêutica)

In order to establish the normal connection between the pharmaceutical, medicine, nursing and supply services, the Committees of Pharmacy and Therapeutics were created which function in each of the central, regional, and in some cases in the subregional hospitals, if of larger dimensions.

These committees, which are presided over by the clinical director of the hospital and have, as voting members doctors and pharmacists are qualified to:

- act as consultive organs and as links between the medical and pharmaceutical services;
- give notice of the plans of acquisition of medicines and direct their consumption;
- give an opinion on new medicines to be acquired;
- elaborate the list of emergency medicines which should exist in the medical departments;
- elaborate the private addendas of the formulary of medicines and the Pharmacy Manual.



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

PHARMACY IN THE ARMY AND NAVY

CARLOS SILVEIRA e NUNO ESTEVES DA ROSA

Frigate-captain

Colonel-pharmacist

In the Navy

The dispensing of medicaments to the ships practically began with the long course sea — journeys, in the heroic age of Discoveries. Both the precarious conditions of lodging and hygiene of those frail vessels that set off to discover the wide unknown Ocean and the deficient food gave way not only to various diseases but also to epidemics that killed a great amount of travellers. Therefore, not only for humanitarian reasons but also because of the increasing number of those who got ill and died could compromise the success of those missions, the fleets carried the so called «boticas». They were boxes made of wood or tin, containing the medicaments of that time.

The first «botica» whose contents are known dates from 1519 (1), and it belonged to Fernão de Magalhães's fleet, who was the first to attempt the circumnavigation travel. That box contained a rather complete list of medicaments, which proves an already large experience.

Since the beginning, the preparing of those «boticas» was probably the responsibility of the Court Apothecary, though statements referring to this fact only later on were made. Afterwards, when the appointment of new Court-Apothecaries ceased, the «boticas» were supplied by the *Casa Pia Laboratory*. After the foundation of the Navy Hospital the medicaments were supplied to the fleet through its Pharmaceutical Dispensary.

Besides the strict order that every ship should be provided with the «botica» containing the *drugs used in medicine* at that time, it was the King's wish to have aboard someone who knew how to use them. However, the number of phisics, surgeons and apothecaries was at that time very small so it was not always possible to accomplish such a wish. In fact, it was only in 1449 that the Arabian *Mestre Ananias* settled in Portugal, bringing along with him other apothecaries from Ceuta. This Arabian man is considered the father of the

Pharmaceutical profession in our country. It is easily understandable why in the era of sea discoveries apothecaries were scarce. Nevertheless, mentions of apothecaries aboard are frequent.

On the 16th of November, 1803, it was determined that the surgeons serving in the Navy when on board a ship had to get a licence from the *Real Junta do Proto-Medicato*. To obtain this licence, that allowed them to practise medicine and the Art of Pharmacy aboard ships, they had to sit for an examination in both matters.

Because of this determination and of the foundation of the Navy Hospital it is quite natural that the pharmacists on board may have decreased in number. However, until the 24th of November, 1836, when the post of pharmacist in the Royal ships was suppressed by a law, there were still many of them serving aboard. The same Act adjoined to the Navy Hospital one apothecary and two assistants. A later Act established that these assistants must also be apothecaries, being the older in charge called first apothecary.

In 1842, two pharmacists of the Navy Hospital were issued to the post of Officers. This Act, dated from the 20th of December 1842, says as follows:

«Granting the request of the pharmacists of the Navy Hospital, dated from the 22nd of April of the present year, and according to references given about them by the President of the Navy Health Council, we issue first apothecary Bernardo José dos Reis to the post of first Lieutenant of the Navy and Assistant Calixto Gaudêncio Feio is issued to the post of second Lieutenant.

The Minister and Interin Secretary of the Navy Affairs and the Overseas,

Paço das Necessidades, the 20th of December, 1842

(a) The Queen

José Joaquim Falcão»

Centro de Documentação Farmacêutica

In the following years, after several Acts by which the pharmacists of the Navy Hospital are appointed as first and second class pharmacists, or as first and second pharmacists. The first staff of the Navy pharmacists is established by the Act n.º 11 306, dating from the 30th of November, 1925. Four lieutenant captains and two first or second lieutenants formed that staff.

On the 28th of December, 1929, the Navy Officers Statute is published. In the referred statute the staff of Pharmacist Officers is suppressed on the ground that only those performing military duties had right to a military rank.

However, by an Act of the 26th of September, 1946, the pharmacist staff is reestablished being composed by one captain lieutenant, two first lieutenants and two second lieutenants and it was incorporated in the Navy Health Service Staff.

Respectively on the 31st of December, 1952, and on the 31st of March, 1964, the staff of Pharmacist-Officers was enlarged by one

frigate-captain, three first lieutenants and two second lieutenants. Nowadays, the staff has been enlarged again and includes one frigate-captain, two lieutenant captains, six first and six second lieutenants. In the present difficult days the Navy is enduring, this staff is accomplishing its mission of dignifying the prestige of the Navy Pharmacy.

In the Army

The Army Pharmaceutical service has its roots in the dispensaries of the Army Hospitals, established in 1805, as well as in the Pharmaceutical Department of the Sanitary Equipment General Store-house.

During the first world war it was necessary to take measures in order that the Army Pharmaceutical Service could satisfy efficiently and economically the increasing demands of the Health Army Services. As the above mentioned department could not correspond to those demands, it was then replaced by the Army Central Pharmacy (Act n.º 3864 of the first of April, 1918), organized as a Factory and having a staff of Officers including a lieutenant-colonel, a major, four captains and five subalternes. It had adjoined branches in Oporto and Coimbra.

Two years later, on the 26th of March, 1921, the law n.º 1129 establishes the following departments of the Army Pharmaceutical Service:

General Inspection of Pharmaceutical Service.

7th bureau of the 2nd General Direction of the Secretary of War.
Central Army Pharmacy.

Besides its branches already existing in Oporto and Coimbra, that law created delegations attached to first and second class Army Hospitals as well as delegations attached to third class Army Hospitals in towns where there was a Division Headquarter.

The staff of the Pharmaceutical Officers included therefore one colonel, two lieutenant colonels, three majors, twelve captains and twenty-two subalternes, totalizing forty-six officers, forty-one of them working for the Army Central Pharmacy and its delegations and branches.

Afterwards this staff was reduced along the years, specially the one concerning the Army Central Pharmacy, whose delegations were confined only to Lisbon, Oporto, Coimbra, Évora and Tomar. In those towns were the Headquarters of the correspondent Territorial Commands.

The Law n.º 42 564 of the 2nd of October, 1959, by fixing the general organization of the Army Ministry, created one Inspection and one Department in the Pharmaceutical branch of Health Service Direction.

The training of the Pharmacy staff is given in the Army Health Service School, as well as in the Chemical and Pharmaceutical Army Laboratory.

The programme of the corporals' training includes general notions of chemistry, water depuration, study of vegetal and animal drugs, antibiotics, serums, hormones, vaccines, galenics and generalities about Pharmaceutical Service in the Army.

The programme of sargents course includes, in its general part, notions about atomic war, mainly protection against atomic explosions, notions about biological war, gases and water depuration. In the specialized part of this course, lectures are given about pharmaceutical industry, storage of medicaments and sanitary equipment as well as about disinfection and disinfestation of barracks.

The Army Chemical and Pharmaceutical Laboratory is one of the most important branches of the Army Pharmaceutical Service. Established in 1918, under the name of Army Central Pharmacy, it has taken the present designation since 1947 and was the first Industrial Pharmacy in the country, having carried out a very remarkable scientific activity. In this respect, for example, it can be said that the Portuguese Pharmacopoeia adopted to a co-considerable extent the analytic methods used for the controle of drugs which were studied by army pharmacists in the Army Central Pharmacy.

The assignments of the Army Laboratory as a Factory organization have been fixed in legislation. Nowadays, by the Act. n.º 41 892 of the 3rd of October, 1958, the Army Laboratory has the following duties:

a) The preparing and manipulation of medicine, surgical dressings and other chemical products demanded by the Army Forces or necessary to satisfy the private needs of their staff.

b) Chemical and Physical analysis of anti-gas stuff, and, when possible, the manufacturing of filtering cartridges with their respective loading.

c) Disinfection and disinfestation of barracks and other Army buildings as well as the research of products concerning chemical and biological war or used to neutralize chemical weapons.

d) Chemical, Toxicological and Bromatological analysis necessary to the Army Forces and its staff, plus water chemical and bacteriological analysis.

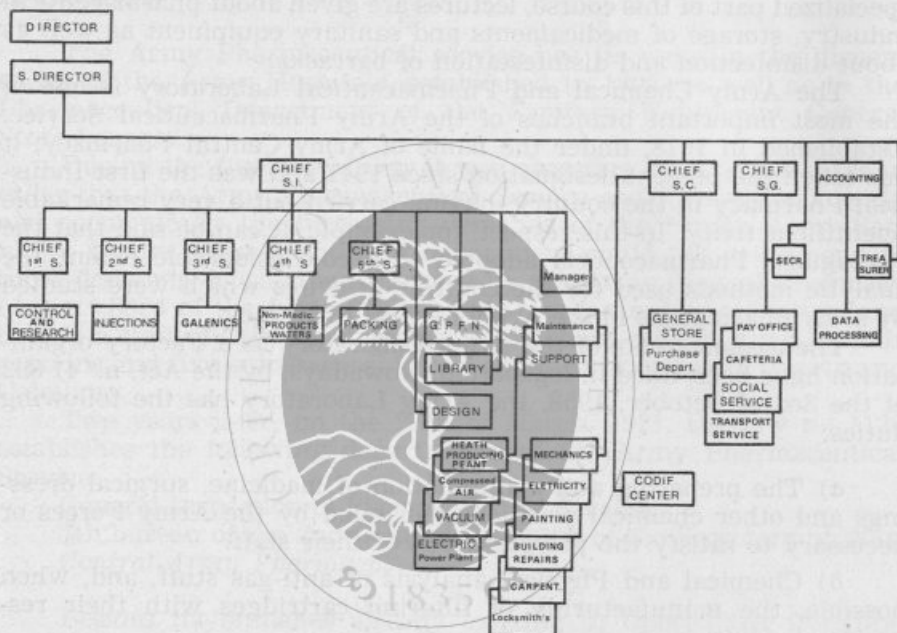
By the 9th item of the same law it can also be entrusted by the Army Ministry with the realization of specialized military problems, along with organization of technical courses.

The Army Laboratory activity has been in constant development specially since 1961 when a state of emergency was declared Overseas.

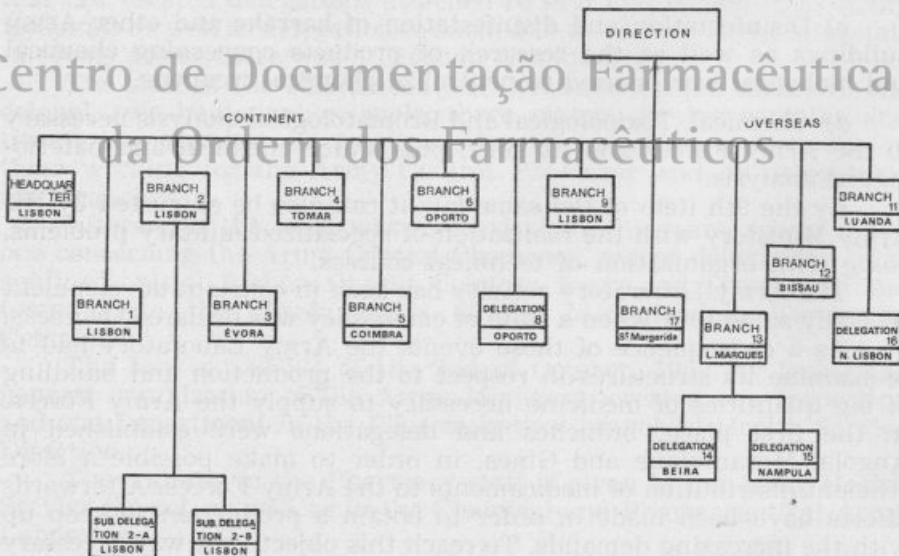
As a consequence of those events the Army Laboratory had to re-examine its structures in respect to the production and handling of big quantities of medicine necessary to supply the Army Forces. In the first place, branches and delegations were established in Angola, Mozambique and Ginea, in order to make possible a more efficient distribution of medicaments to the Army Forces. Afterwards efforts have been made in order to obtain a production to keep up with the increasing demands. To reach this objective it was necessary

to set up new buildings and equipment, according to the most modern techniques of pharmaceutical industry.

As the attached diagram shows, the Army Laboratory can be considered as one of the best Portuguese Pharmaceutical Laboratories. It follows the honourable tradition of the remarkable technical and scientific work carried out during the twenties and thirties, in Campolide, by its antecessor, the Central Army Pharmacy.



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos



CONTROL OF PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

M. J.

The legislation which is concerned more directly with the control of the quality of pharmaceutical preparations in Portugal is as follows:

- Decree N.º 19 331 of 6th February 1931, relative to the sale of foreign patent medicines.
- Decree-Law N.º 29 537 of 18th April 1939 on the subject of the Pharmaceutic industry.
- Decree N.º 39 633 of 5th May 1954 which conditions the Pharmaceutic Industry.
- Decree N.º 41 448 of 18th December 1957 which governs the introduction on the Portuguese market of new pharmaceutic patent medicines, national or foreign.
- Decree-Law N.º 48 547 of 27th August 1968, which concerns the exercise of the pharmaceutic profession.

Patent medicines may be prepared in the pharmacies or in the industrial laboratories of pharmaceutic patent medicines.

The pharmacies and the laboratories have, as responsible technicians in the preparation of medicines, pharmacists holding a Portuguese university degree.

For the installation of a pharmacy or a laboratory of pharmaceutic patent medicines, an authorisation from the Ministry of Health and Assistance is necessary.

The pharmacies and laboratories must always be clean, as also the personnel who work in them.

The pharmacist shall watch over all operations from the preparation of the medicines until their distribution.

It is forbidden to supply the public with medicines and medicinal substances in wrappings which have not been properly labelled.

On the label must be shown the name of the medicine, the qualitative and quantitative formula, the price, the register number of the Governing Body of Health (Direcção Geral de Saúde) the lot

number, the quantity contained in each wrapping, the name of the pharmacist and of the pharmacy or laboratory which prepared it, if it should be dispensed without medical prescription, and the special conditions for conservation.

The medicines or the medicinal substances registered in the Portuguese Pharmacopoeia, in the National Galenic formulary may be supplied only with the names inscribed therein.

On the wrappings of medicines for external use, it is obligatory to place a label, printed on a red background, with the indication «for external use». On the wrappings of medicines for veterinary use, a label must be attached printed on a green background with the indication «for veterinary use».

Requests for authorisation to install a laboratory for pharmaceutical patent medicines are addressed to the Ministry of Health and Assistance with the following details:

- a) Name, nationality and address of the applicant;
- b) Legal nature of the enterprise constituted or to be constituted to ensure its exploitation;
- c) Place chosen for the installation;
- d) Specification of the industry and the products, with indication of the respective pharmaceutical forms;
- e) Specification of the machines and other elements of production to be installed;
- f) Processes of manufacture and usage;
- g) Kind and source of the raw materials to be used;
- h) Capacity of production;
- i) Estimation of the prices of industrial cost of the products;
- j) Indication of the markets to be supplied;
- k) Amount and origin of capital to be invested;
- l) Permanent staff who are to take part in the production with their time-table of work;
- m) Period considered necessary for the installation and start of production.

In a laboratory of pharmaceutical patent medicines, the following rooms, at least, are obligatory:

- a) Analyzing laboratories for the raw materials and the checking of the purity and the activity of the industrial medicines;
- b) A room for each one of the pharmaceutical forms to be prepared;
- c) Suitable compartments with ventilation for the installation of boilers, stills, sterilizers, stoves and such like material;

- d) A special compartment for the washing of material;
- e) Sanitary installations for the Staff;
- f) Packing room;
- g) Stores.

No patent medicine of foreign origin may be sold to the Public before its qualitative and quantitative composition has been examined as to its active substances.

This examination should be carried out on at least one unit of each lot imported as follows:

- a) That on serums, vaccines and similar products at the Câmara Pestana Bacteriological Institute, in the terms of its rules;
- b) That on all other products by Portuguese pharmacists in pharmacies or laboratories of patent medicines.

The examination may also be carried out in official laboratories of patent medicines on a dispatch from the Ministry of Health and Assistance and proposal of the Governing Body of Health.

Importers shall send to the Governing Body of Health copies of the respective analytical reports.

When the analytical method to appraise the composition is unknown and if it is considered necessary, the Governing Body of Health may dispense with the presentation of the report of analyses after consulting the Superior Council of Social Activities (Conselho Superior de Acção Social).

The labels on foreign medicines must state the name of the representative, of the preparer and of the pharmacist or laboratory which carried out the analysis. A foreign language may be used, so long as the Portuguese language occupies the principal place.

National or foreign medicines are authorized by the Governing Body of Health and their selling price to the public is approved by the Regulating Committee of Chemical and Pharmaceutical Products. (Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos).

For each of the requests for authorisation to sell to the public, the Governing Body of Health will consult, from the economic point of view, the Regulating Committee of Chemical and Pharmaceutical Products.

To study and then give an opinion on the requests for authorisation, the Technical Committee of New Medicines was created, which functions in Dr. Ricardo Jorge's National Institute of Health, constituted as follows:

- a) The Director of the National Institute of public Health of Dr. Ricardo Jorge — Presidente;
- b) A representative of the Regulating Committee of Chemical and Pharmaceutical Products;

- c) A doctor representing the Medical Council;
- d) A professor or assistant from the Faculty of Pharmacy;
- e) A professor or assistant from the Faculty of Medicine;
- f) A pharmacist indicated by the National Syndicate of Pharmacists.

The request for authorisation shall be accompanied by the following documents:

- 1 — Application addressed to the Director General of Health, on stamped paper accompanied by a fiscal tax stamp of 5\$00, on which shall be indicated: the name of the medicine, the qualitative and quantitative composition, the pharmaceutical form and the presentation. The applicant's signature must be witnessed by a Notary.
- 2 — Descriptive report in Portuguese, signed by the technical preparer if it deals with a foreign medicine, of which the pharmacological characteristics are known.
- 3 — A document justifying the advantage to public health, of the introduction of the medicine on the Portuguese market.
- 4 — Scientific documentation, in Portuguese, justifying the therapeutic interest of the medicine. This document should include all the information possible concerning the pharmacological, accessory and toxic actions on the therapeutic efficiency, the dosage, and the contra-indications of the medicine. These documents should be accompanied by photocopies of the integral text of the respective publications. If the medicine has already been described in a foreign pharmacopoeia or if it has already been studied by an organization of the nature of the «Council on Drugs» or by the American Association, this fact should be mentioned and confirmatory documents attached.
- 5 — Two samples of the medicine and the active pure substances as a standard when the preconized analytical technicians demand it.
- 6 — Design of the label.
- 7 — Project of literature. If it is not desired to include this in the wrapping, the fact should be mentioned in the Application.
- 8 — Methods of analysis, signed by the pharmacist responsible for the analysis of the product, which should specify:
 - a) The technicians employed in the testing of the raw materials used;

- b) Methods followed in the identification or in the physico-chemical or biological determination of the active substances of the product;
- 9 — Methods adopted in the testing of the toxicity of the product and report on the study effected;
- 10 — Methods adopted to verify the conditions of conserving the product, report on the experiments effected and indication of the periode of availability for the product, if this is necessary;
- 11 — In the case of a foreign medicine, official document officially translated proving the legal existence of the preparer laboratory and the legal sale of the medicine in its country of origin. The expression «for export» is not permitted on the labels or receptacles.

The Technical Committee of New Medicines (Comissão Técnica dos Novos Medicamentos) may demand other details which they consider necessary. The Committee, in its report, must give information on the therapeutic interest of the medicine, on the advantage of its manufacture and its introduction on the market. They must also take into consideration the necessity of limiting the excessive number of similar medicines.

The laboratory research which was considered necessary for the information of the Technical Committee of New Medicines shall be effected in the laboratory of the Regulating Committee for Chemical and Pharmaceutic Products or other official laboratory of patent medicines.

The Director General of Health, after considering the opinions of the Regulating Committee for Chemical and Pharmaceutic Products and of the Technical Committee of New Medicines, will decide on the process in question.

If the applicant does not agree with the decision, he may appeal to the Minister of Health and Assistance, who will consult the Superior Council of Social Action.

There is a list of medicines which are examined compulsorily in the laboratory of the Regulating Committee for Chemical and Pharmaceutic Products after preparation. As to other medicines, the Governing Body of the Pharmacy and Medicine Services, of the Governing Body of Health, will pick samples on the market, with some regularity, and have them analyzed in patent medicine laboratories.

Laboratories and pharmacies are inspected by functionaries, with a degree in pharmacy, of the Governing Body of Pharmacy and Medicine Services. They inspect the processes and the files of manufacture, the methods of testing the raw materials and the finished products.

They will investigate, also, if the manufacturers are exercising the necessary control on the lots of all the preparations intended for commerce, if the staff possess the qualifications necessary to carry out the functions attributed to them, and the hygienic conditions of the installations.



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

THE DISTRIBUTION OF MEDICINES IN PORTUGAL

MARIA DO CASTELO MENDES CORREIA

Member of Direction of National Pharmacy Corporation

Although Law 2125 of 20/3/65 states «1. The function of preparing, keeping and distributing medicines to the public as a medical activity is considered to be of public interest. 2: It is incumbent on chemists to ensure the function referred to in the previous number, without detriment to the regime proper to the chemist's or the laboratories of pharmaceutical products and the State specialized services», it is not always the pharmacist who superintends the distribution of medicines. The decree 48 547 of August 1968 contains identical principles, the wording of Art. 29 being: 1) The preparation of prescriptions or the delivery of medicines or medicinal substances to the public are acts to be exercised exclusively in chemists' by chemists or by their lawful collaborators, under the full responsibility of the former.

But n.º 2 of the same article contradicts the idea that only the pharmacist should distribute medicines, stating: — The Directors of the Health Services (A Direcção-Geral de Saúde) may authorise medicines to be supplied by *pharmacists or not* in the institutes of medical assistance and in the institutes of social assistance which possess stocks of medicines intended for the people to whom they give assistance.

With due respect, the law is inconsistent with its own dispositions, unless the health and the life of the public who go to private chemists' deserve better care than those who make use of the pharmaceutical services of the institutions where medicines may be supplied by *pharmacists or non-pharmacists*.

From what we state, the distribution of medicines in Portugal is liable to a duality of rules, which we do not understand.

Should the medicine only be distributed by the chemist or under his direct responsibility? Obviously yes: Medicine is not just any kind of goods, it is something «sui-generis», something specific which necessitates profound knowledge in the one who prepares it and in the one who distributes it. The doctor who prescribes it has not always time to explain in a way to make himself understood how the product is to be administered: he has to reckon with patients from less educated classes who understand with difficulty, or who

don't understand at all, what the doctor tells them, and go to the chemist's to ask if it will not harm this or that from which they also suffer.

How could anyone reply conscientiously who doesn't know what he is handing over, anyone who doesn't know its effects and the contrary symptoms?

We must not forget that a medicine is a two-edged sword.

There are of course products immensely more valuable (if we consider medicine only for its cost, if we don't consider its inestimable value when it represents the price of a life) but so far as we know there is no university training for either the most precious gem, or for the rarest metal or for the most deadly weapon that exists, for those who distribute them.

This factor alone puts medicine in a place apart, as a very important product, and justifies the exigency.

And nevertheless, we can affirm without fear of being contradicted, as we may verify at every step, that besides the institutions provided for by the law, other doors open for the outlet of medicines.

On account of the irresponsibility of many and the money-making of others, illegal centres of distribution of medicine are created which have not passed through the Chemists'.

The phenomenon occurs on a national scale both in the large city as in the small centre, wherever there exists a private enterprise or a state enterprise which has founded a Sports Group or a Centre of «Joy through Work», the aim of which, among others, is to acquire medicine at illegal discounts by whatever method.

Thus these pass directly from the Laboratory or from the wholesaler to a «store» of medicines in a factory or office, where anyone without adequate preparation proceeds to distribute them.

And thus we see how products which the chemist refuses to supply for the lack of a medical prescription are delivered «ad hoc», favouring the self-medical-treatment which is at present one of the great preoccupations of medical authorities all over the world, especially to the Organization of World Health.

We have seen personally, as part of requisitions emanating from these Institutions, a whole series of medicines including antibiotics, anovulatorys, tranquilizers and stimulants.

If, from the economic point of view, this causes anxiety to the pharmacist owner of a chemist's on account of the competition it represents, from the point of view of public health, it should be the object of severe suppression by the authorities on account of the danger it constitutes to health, often creating addiction, almost always irreversible.

Others, besides the Sport Groups and Recreational Groups, are responsible for the illegal outlet of medicine: aid centres, today completely unnecessary owing to the creation of Medical Welfare Centres (Caixas de Previdência), Parochial Centres, which no longer have any reason to give medical and pharmaceutical assistance, but which continue to distribute medicines in complete contravention of the

law, although with the complaisance of those who formerly authorized it.

Statistics recently proved that about one million of the three million six hundred thousand contos of pharmaceutical patent medicines fiscally stamped by the Governing Committee of Medical and Pharmaceutical Products in our country did not pass through the chemists'.

It is true that we must count with the hospitals and other organized bodies authorized to get their supplies direct.

But the value of the illegally obtained medicines represents about 25 % of the total.

How do they leak away?

We call upon the medical authorities for the sake of the Chemist and for the sake of public health to stop the illegal circulation and distribution of medicines by means of efficient fiscalisation and severe sanctions.

And we have only mentioned those that are illegally sold. But there are more: there are the hundreds, the thousands of quantities that the laboratory propagandists pour out daily on the desks of the doctors who visit them.

Isn't this a wrong outlet for the pharmaceutical speciality?

What is the purpose of these samples?

Are they always for clinical experiment? Does the doctor continue to experiment with products which have been on the market for many years?

Many, we have no doubt, will get old in a drawer, from which one fine day they will be thrown straight into the dust-bin. Others, forgotten by the doctor, will be at the disposition of employees of the consulting rooms, who will distribute them among acquaintances and friends, who knows how often, administered to people to whom they had been completely contra-indicated.

And isn't this another means of obtaining samples, another open door to self-treatment and to addiction?

When will clinical samples be subjected to regulations conditioning their distribution, limiting them in quantity and time?

Why are samples not given only to hospitals, where they can be widely tested, with the added advantage of representing an economy for those services, and for only one year after their appearance on the market? This period appears to us to be sufficient for the doctors to estimate the therapeutic value of the product, and meanwhile a fresh avalanche will issue from the laboratories.

Only after the problem created by the illegal outgoings of medicines have been seriously faced, for which it will be necessary:

1. To re-examine: The entities who have the right to obtain their own supplies;
2. To order: The efficient fiscalization of wholesalers and laboratories in order to put an end to illegal distribution;

3. To promote: Medical educational campaigns for the directors of the social services of enterprises in order to make them aware of the danger of acquiring and distributing medicines outside the Chemists'.

can the distribution of medicines be carried out as determined by N.º 1 of Art. 29 of the law in force: in the chemists' and under the responsibility of the pharmacist.

Decree N.º 48 547, which is four years old, is, after all, an old law.

«In 1514, in the reign of King Manuel I, a law is published which regulates commerce in toxic substances and prohibits anyone whatsoever to have them in his house, except the apothecaries who may apply them in their household remedies according to the prescription of the physician.»

This is proof, therefore, that more than four centuries ago a trilogy was created «Pharmacy-Pharmacist-medicine» difficult to separate.

If matters are put in order, there is no doubt that the dispensing of medicine will be made legally.

We know that to-day, unhappily, there are chemists less scrupulous in requiring a medical prescription for certain products, which should only be supplied on these conditions. And why do they do so? I do not believe that chemists have ever disregarded the necessity of presenting a medical prescription for the sale of drugs. This provision is carried out because there is no evasion for this type of product: the wholesaler knows that he is responsible to the authorities, and the chemist can obtain the product only against a signed and stamped receipt. So he is scrupulous in giving it, in filing the prescription and registering it in a special book.

Why is not everybody equally dutiful in dispensing other products which need prescriptions?

How to insist on it, if the same can be obtained without any control through those afore-mentioned illegal suppliers?

The decree we are quoting says:

Chemists are forbidden to supply to the public without medical prescription:

a) Medicines and medicinal substances, drugs or others which may be used as anovulatory or abortives specified in the list approved by the Ministry of Health (Direcção-Geral de Saúde).

b) All medicines in general which compulsorily have a label stating that they cannot be supplied without medical prescription.
And Art. 59:

1) Each medical prescription which prescribes medicines which should only be supplied to the public in this way, in the terms of the former article, may only be made use of once, *except in the case of special indication by the doctor, written by him on the prescription itself, stating in full, the number of times or the frequency with which it may be made use of.*

2) Whenever a medical prescription is to be made use of more than once, the chemist, at each repetition, should observe the dispositions of Art. 67 (registration of prescription) and indicate on the prescription itself the repetition made and the respective date thereof, stamping it with his rubber or metal stamp.

We ask: How many doctors observe this disposition and indicate the number of times that a prescription may be made use of?

How can the pharmacist decide between his conscience and the exigency of the law, in the face of a prescription which he knows is for a chronic sufferer, who consulted a specialist in a big centre and who now wishes to make use of it in the small place in which he lives as many times as is necessary (or the doctor has told him verbally) if there is no indication to that effect?

And, what hurts the pharmacist more, is the knowledge that the product he doesn't give the patient in order to obey the law, can be acquired by him illegally and with total impunity from whoever supplies it to him.

The list referred to in paragraph *a*) was published in the Official Gazette of 6th April 1971, and is a list which appears to exceed the legal bounds of the decree quoted, seeing that a vast list of pharmacologic groups have been published comprising nearly all the medicines used by chronic sufferers.

This has led one of the organizing bodies of the pharmaceutical class to set the matter forth to the authorities since, in order that chemists may be obliged to fulfil such vast restrictions, the ceding of medicines to all entities who are not chemists must definitely be put an end to.

We know that at this moment the elaboration of a new list is being studied which we hope will be made in such a way that the chemists will be able to respect it, safeguarding themselves for the so many urgent cases in which the pharmacist, owing to his scientific preparation and his professional ethics, when he may and when he may not supply a given medicine. Otherwise it would be a denial of the reason of his presence in the Chemist's.

When the medical authorities succeed in making the law respected and medicine does not reach the public except through the chemist, the latter will also fulfil his part in dispensing products which need a prescription, and the old Portuguese pharmacy, which for centuries has been governed by the traditional canons, may be pointed out, in Europe, as an example.

QUALIFICATION OF DEGREE IN PORTUGUESE PHARMACY FOR THE PRACTICE OF ANALYSES

HENRIQUE SANTOS SILVA

Specialist of Clinical Analysis

One who knows the History of Pharmacy cannot help being astonished at the evolution through which pharmaceutical teaching has passed up to the present day, such a great evolution that we can say to-day that its teaching includes such a large number of subjects that the word «Pharmacy» is synonymous for «Pharmaceutical Sciences», a collection of chemical-biological subjects which prepare the graduate for his various specialisations.

Portugal, as a productive country, must keep up with this evolution because, although presenting a scheme of teaching of the most up-to-date, as we may read in the book «Repertoire Mondial des Ecoles de Pharmacie», published by the World Organization of Health, it hopes, within one or two years, to present a new scheme for its teaching, within the plan of modernization of university teaching which the present Minister of National Education is engaged on.

This complexity in our teaching is proved by the fact that after graduating, and in order to carry out clinical analyses, it is necessary to specialise in Chemical Biological Analyses, after a post-graduate course and a period of training. It is only thus that the respective specialist diploma is conferred.

How is the preparation of the graduate in Portuguese pharmacy conducted, in order to practise clinical analyses?

The pharmaceutical course in Portugal comprises two cycles of study: the first, of 3 years, bestows the Pharmaceutical Diploma, and the second, of a further two years, bestows the Chemical-Pharmaceutical Degree, which corresponds to the academic title of Graduate in Pharmacy. Only graduates have access to the post graduate course, permitting preparation for the exercise of clinical analyses.

Until the acquisition of a degree the following subjects have to be taken: General Chemistry, Inorganic and Organic, Qualitative and Quantitative Chemical Analysis, Cryptogamy and Fermentations, Bio-chemistry and Bio-chemical Analyses, Toxicology, and Toxicological Analyses, Microbiology, Physico-chemical Analyses, Hygiene, Pharmacodinamy, not to mention the other subjects in the course.

This collection of subjects gives the Portuguese pharmacist an unmatched preparation, which allows them to frequent a post-

graduate course for a year, a theoretical-practical course which gives them the opportunity of devoting their attention to chemical-biological analysis. After this course, the graduates complete their training in state laboratories or private ones recognised as fit for the respective Faculty to give a certificate of progress. In possession of this document, the graduate will request the Corporative Organisation (organised body) of Pharmacist — National Syndicate of Pharmacists, in the terms of Art. 14 and 15 of their Statutes (Decree-Law N.º 46 997 of 7-5-1966) to grant him the diploma of specialist in chemical-biological analyses.

This specialisation is undoubtedly polyvalent, that is, during the course, he will be given instruction in Applied Bio-chemistry (Clinical Chemistry), Hematology, Bacteriology, Parasitology, with special emphasis on laboratory data. This is what we in Portugal call Clinical Analyses, an expression which in other countries is translated in a different way. However, in the hospitals in Portuguese University cities, this practice is carried out only for each one of the subjects of the post-graduate course and not with a polyvalent character, while in all private laboratories this subject is polyvalent.

According to Portuguese law, various enactments grant to the graduate in pharmacy the practice of clinical analysis:

1. Decree N.º 21 853 of 8-11-1932 establishing the plan of studies of the Faculties of Pharmacy.
2. Decree-Law N.º 46 997 of 7-5-1966 granting the title of specialist.
3. Decree-Law N.º 19 073 of 21-6-1969 which requires the rank of specialist for the exercise of clinical analysis in the Portuguese overseas possessions.
4. Decree-Law N.º 48 547 of 27-8-1968 which establishes the law of exercising the Pharmaceutical profession which includes the Deontologic Code.
5. Decree-Law N.º 42 254 of 7-5-1959 which concedes the classification of analysts for the recruitment of senior staff when the services require special scientific preparation.

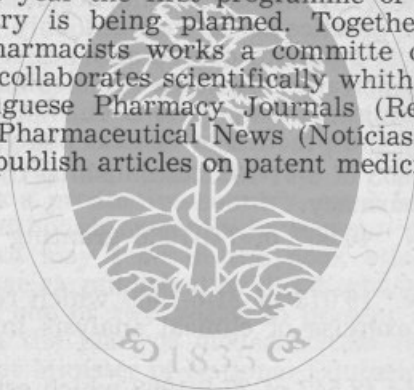
In the face of these facts, we see today graduates in pharmacy and specialists in clinical analysis exercising their profession in state laboratories and in private laboratories.

In the laboratories of the «Hospitais Civis», although the graduate in pharmacy tries to make his contribution, his activity has encountered difficulties vis-à-vis his fellows in medicine. The new organic law of the Ministry of Health and Assistance and Professional Careers (Decree-Law N.º 413 and 414 of 27-9-1971) mark a difference in level in relation to graduates in pharmacy in the position of Service Chief, the same thing happening in our overseas possessions. However, they collaborate in the «Hospitais Civis», Misericórdia Hospitals, Maternity Hospitals, Health Centres, Military hospitals, etc.

Meanwhile the Pharmaceutical work in the periphery is done at the cost of the graduate in pharmacy, seeing that almost all our medical

colleagues work in the cities of Lisbon and Oporto, together with other state employments. This laboratory coverage of the country, important as auxiliary sanitary coverage, is a problem which we hope the National Authorities of Health will modify principally with regard to the situation of the «hospitais civis». The graduates in pharmacy who work for the Security Health (Previdência) in the Ministry of Guilds in the cities of Lisbon and Oporto, suffer the same abuse.

From the scientific point of view, graduates in pharmacy and specialists in clinical analysis have taken part in the Portuguese pharmaceutical meetings with the presentation of scientific or professional subjects, the collaboration of University Professors of Pharmacy with the professional men being distinguished. On a par with this manifestation there are the groups on a district level for the discussion of practical matters, there having taken place last year a national meeting for the discussion and improvement of methods. For the present year the first programme of control of quality in clinical chemistry is being planned. Together with the National Syndicate of Pharmacists works a committee of chemical-biological analyses which collaborates scientifically with all colleagues. These have the Portuguese Pharmacy Journals (*Revista Portuguesa de Farmácia*) and *Pharmaceutical News* (*Notícias Farmacêuticas*), two journals which publish articles on patent medicines.



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

PHARMACY AT THE SERVICE OF FORENSIC TOXICOLOGY

ANTONIO CARLOS DA SILVA SANTOS

Pharmaceutic Specialist of the Laboratory of Criminal Police

The first fact which occurs to us to justify the title of this paper is that of the very present problem of drugs. In the fight against this world-wide scourge, the pharmacist finds a field of action favourable for the application of his knowledge. His botanical knowledge allows him rapidly to identify hemp. His experience in microscopy enables him not only to diagnose, but also to isolate the characteristic elements which he may find in an «innocent» sample of tobacco. But his physico-chemical knowledge leads him to a thorough examination through an identification based on his chromatographical experience, a technique which will also permit him to identify opium or purify the respective extract which, later, will confirm its identity through the absorption spectra in ultra-violet and infra-red. But the pharmacist's knowledge is put to the proof at once at the beginning of a toxicologic analysis. The choice of method for the destruction of organic matter or the purification and isolation scheme of the possible toxic drug existing in a test sample as diversified as those afforded to the toxicologist — viscera, remains of food (prepared or not), medicines, insecticides, cosmetics, industrial products, drinks, vegetable mixtures, etc., etc., demand from the outset an experience and a profound knowledge of pharmaceutic technology, of bromatologic analyses, of physico-chemical phenomena, wide analytical experience; that is to say, a combination of attainments which are concentrated in a pharmaceutic degree.

What academic degree is necessary to be able to interpret an analysis of an injection labelled poison on verifying only the presence of benzoic acid and chlorate of soda? In the same way we include the problem of analyses and interpretation of cases of doping of greyhounds in which the presence of caffeine is easily detected, but the same does not happen when the Analyst comes across the presence of sulphur or chloropropamide drugs which by their pharmacologic actions function as negative doping.

Only someone with a perfect knowledge of the field of bromatology, in the presence of a sample of food, usually decomposed, is able to interpret data resulting from the natural presence or from disintegration of multiple organic compounds. It is clear that the analyti-

cal aspects, which are found connected with the presence of a pure product or of a mixture or even with the result of human metabolism need a previous knowledge of the phenomena of disintegration. Only Biochemical and Toxicological studies permit an amount of knowledge which, resting on a diversified analytical preparation permits the schematization and execution of a well programmed analysis.

Our physico-chemical preparation is also shown in detecting by tests of chromatographic paper or by TLC, the type of colouring matter used in counterfeit whiskey, previously discovered by liquid-gas chromatography. The obligation of knowing the characteristics of colouring matter, as also of the processes of detecting them, besides the faculty of knowing the legislation in force lead the professional pharmacist to collaborate in the food industry, more and more directed to the enrichment of the presentation of their products, whether by the incorporation of colours, whether by synthetic sweetening, so well known to the pharmacist by its galenic properties as well as for its presumably cancerigenic activities.

Pharmaceutic intervention, within the scope of forensic bromatology, may also be solicited for the detection of methylic alcohol, a poison which, unfortunately, may give rise to real catastrophes among a population which had the bad luck to enjoy a strong drink prepared with methanol, either involuntarily or malevolently by manufacturers lacking in any human sentiment whatever.

The function of the Pharmacist is also important in the execution and control of cosmetic formulas, a class of products not exempt from allergic reactions which, generally speaking, is not more than slight cutaneous poisoning. The simultaneous knowledge of physiology of the skin and of the numerous chemical agents used in emulsions, the basis of nearly all cosmetics, together with mastery of the physico-chemical and pharmacologic characteristics and of the degrees of toxicity of the active principles of non-systemic action to be incorporated allow products to be prescribed which clean and beautify the skin without, however, altering the hydrolipidic balance which, together with the pH, form the basic characteristics for a good healthy skin.

So far we have considered the subject *Pharmacy at the Service of Forensic Toxicology*—only in an analytical sense, but another aspect of great interest to be considered is that of information connected with prophylaxis and the treatment of accidental poisoning. The knowledge of the chemical and pharmaceutical properties of the majority of the components which enter into insecticide formulas and the greater part of hygiene and cleansing products, which constitute a necessary evil in our home consumption, permits the Pharmacy, in the person of its responsible technician, to reply to many requests to furnish, not only data as to the composition of certain commercial formulas, but also to help by suggesting prophylactic or therapeutic measures at a non-clinical level.

Thus, explanations as to the degree of toxicity may be given either by the use or abuse of medicine, as may be seen in the indiscriminate application of insecticides, in the sanitary field of drains,

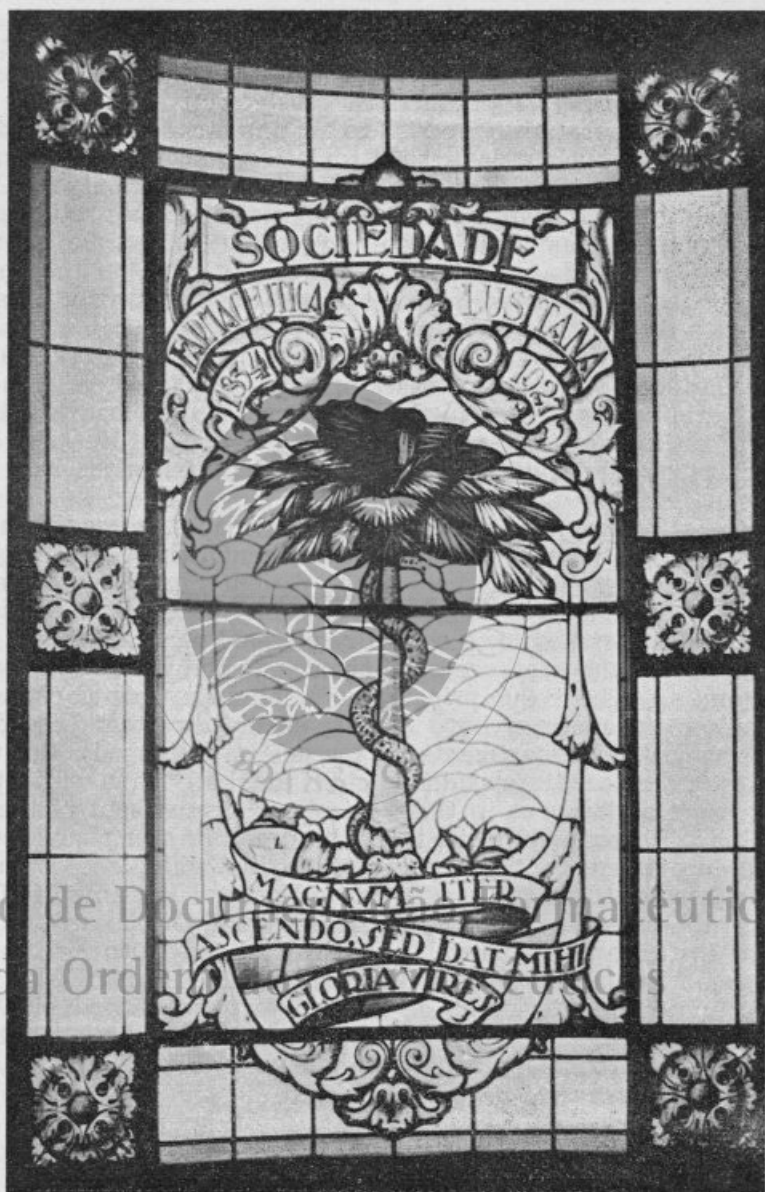
whether considered as sources of potable water or as a means of eliminating manufacturing residua.

In this latter domain knowledge acquired of Hydrology and micro-biology predominate, which, associated, for example, with mastery of the principal products of tensive-active nature, a class hostile to self-depuration, give rise to an unmatched university preparation to solve such a dangerous toxicologic problem. A count of bacteria, the determination of the biochemical need of oxygen (CBO), a test of acute toxicity with fish of the species «*Lebistes reticulatus*», are these not tests inherent in water pollution? Of course, it might deal simply with a case of salubrity, but the diagnosis of the botanic species «*Oenanthe Crocata*», so wide-spread for killing fish, does this not fall into the forensic domain?

The collaboration of the analytical pharmacist is also relevant in helping the doctor in dubious cases of polyneuritis, where the diagnosis of certain values of arsenic in the «*faneras*» may lead to the discovery of an intoxication, generally of a criminal nature. The same conclusion may be drawn when he detects thallium in the hair or in the urine.

In the same way, the presence of a pharmacist is needed in hospital laboratories with a Casualty Department, where gastric juice, urine or a tablet stubbornly held in the patient's hand, may in a few hours serve to lead to a therapeutic antidote to a desperate act or unfortunate carelessness or a cowardly planned vengeance.

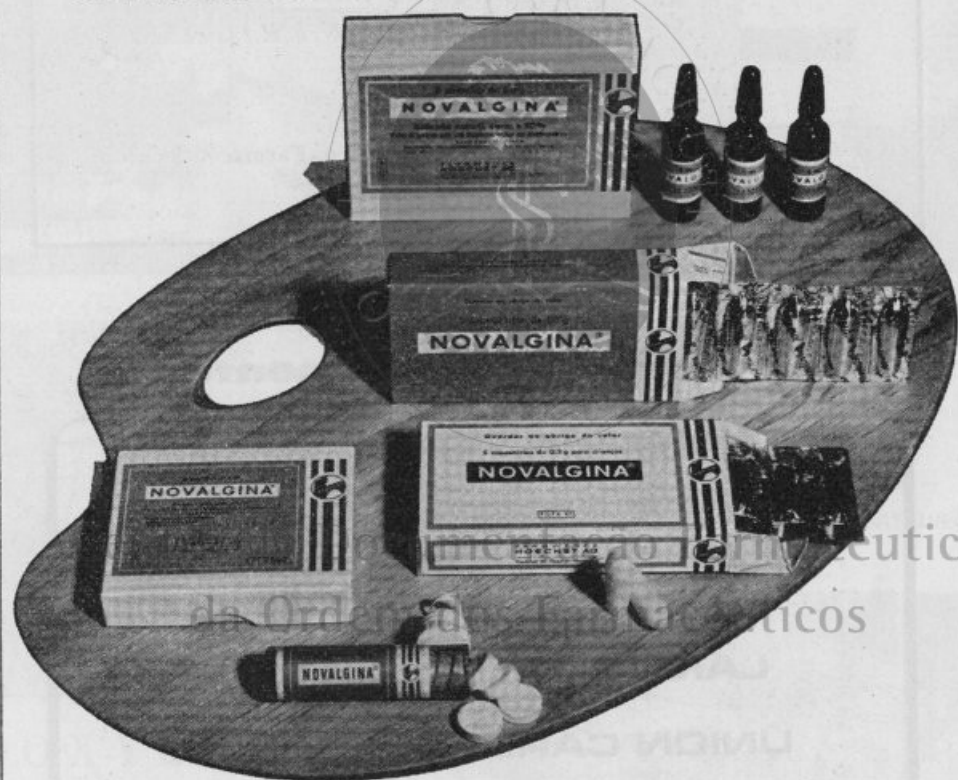
In Portugal the presence of pharmacy in the field of toxicology is outstanding. Thus, the principal official departments connected with toxicologic analyses have as responsible directors Licenciates in Pharmacy. The departments of forensic chemistry in the three Institutes of Medical Jurisprudence in Portugal are managed by pharmacists, such as happens in the Toxicologic Department of the Criminal Police Laboratory. In its turn, the presence of a pharmacist in analytic departments or State organised bodies which deal with specific problems of toxicology, such as the National Institute of Health Dr. Ricardo Jorge (Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge), National Institute of Industrial Investigation (Instituto Nacional de Investigação Industrial) Portuguese Institute of Tinned Fish (Instituto Português de Conservas de Peixe), National Board of Wines (Junta Nacional dos Vinhos), etc., etc., confirms the acceptance and the capacity in Toxicology of Degree-holders in Pharmacy.



Windowpane existing in the Portuguese Pharmaceutical Society

NOVALGINA®

*analgésico
antipirético
antireumático*



HOECHST PORTUGUESA, S.A.R.L.

40 ANOS DE APOIO À INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA NACIONAL

FALCÃO TELES, LDA.

Rua da Sociedade Farmacêutica, 20, 3.º - B
Telefone, 553132 — LISBOA 1

*Cumprimentam os ilustres participantes
do 32.º Congresso Internacional das Ciên-
cias Farmacêuticas (F. I. P.).*

Representantes de Produtos Químicos e Farmacêuticos
e Acessórios de Farmácia

**Máquinas, Equipamentos
e Produtos Químicos para
a Indústria Farmacêutica.**

Firmas nossas representadas:

máquinas e equipamentos

**CRODA CHEMICALS
BUSH BOAKE ALLEN
LAKE & CRUICKSHANKS
REWO
UNION CARBIDE BELGIUM**

produtos químicos

**HULL CORPORATION
P. LEINER & SONS**



Ahlers Lindley, Lda.

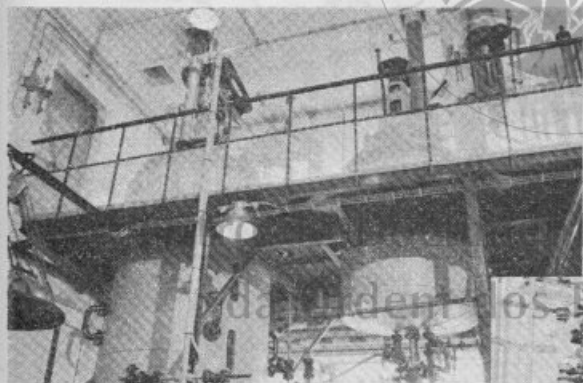
Sede: Rua do Ferragial, 33, 2.º - Tel. 321321 LISBOA
Filial: Rua Sa da Bandeira, 706, 4.º - Tel. 37851 PORTO



HOVIONE

Sociedade Industrial e Comercial de Produtos Químicos, Lda.
MANUFACTURING CHEMISTS

EXPORT OFFICES: Travessa do Ferreiro, 1 (à Lapa) — LISBON - 3 — PORTUGAL
P. O. BOX 2533 - LISBON — TELEPHONE: 67 00 95 — TELEX: 1611 HOVION P — CABLES: HOVIONE - LISBOA
PLANT: SETE CASAS — LOURES — TELEPHONE: 253 1411

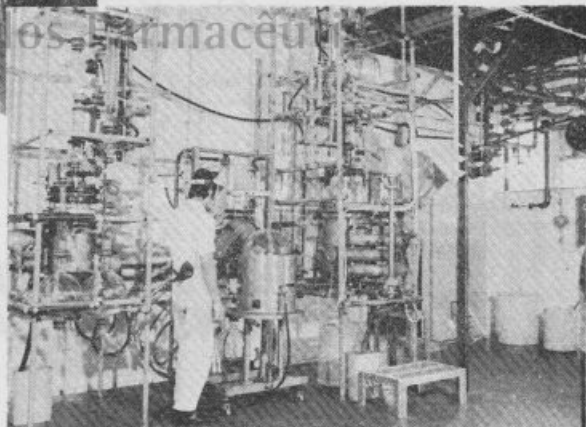


BETAMETHASONE

- FREE ALCOHOL
- 21 - ACETATE
- 21 - PHOSPHATE SODIUM
- 21 - PHOSPHATE BENZATHINE (*)
- 17 - ACYLATES

DOXYCYCLINE

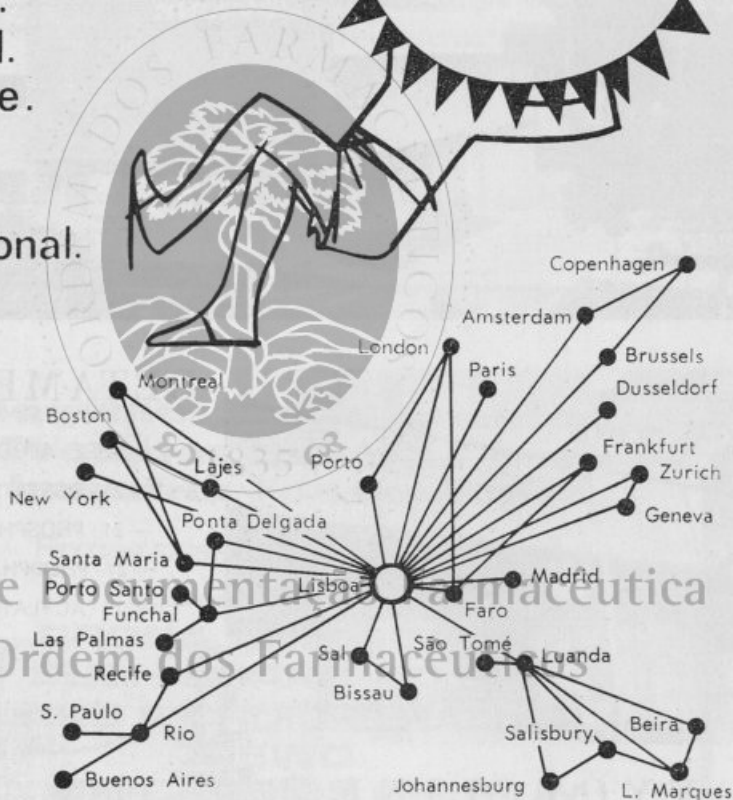
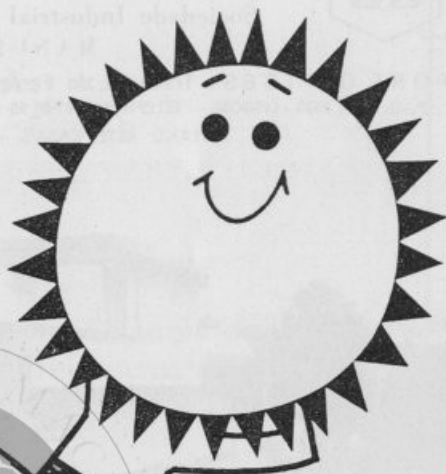
- HYCLATE
- MONOHYDRATE
- POLYPHOSPHATE COMPLEX (*)



(*) NEW DERIVATIVES OF OUR DEVELOPMENT.

PRODUCED BY OWN INDEPENDENT PATENTED PROCESSES

The Sun warmly
invites you
for an
unlimited
visit to his
permanent
address:
Portugal.
Do come.
You'll
find it
Sunsational.



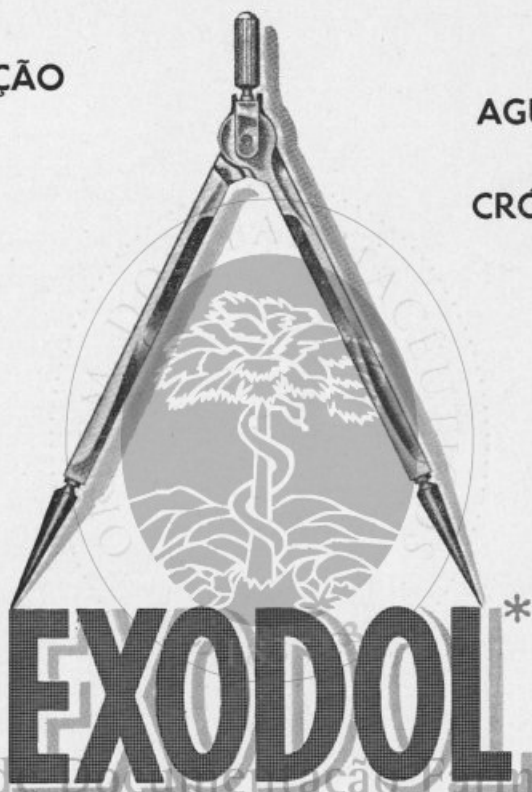
TAP PORTUGUESE AIRWAYS
TRANSPORTES AÉREOS PORTUGUESES

NA

OBSTIPAÇÃO

AGUDA E

CRÓNICA



Centro de Investigações Farmacêuticas
da Ordem dos Farmacêuticos
LAXATIVO POR MEDIDA*



* Marca registada

LAB.

FARMACOLÓGICO

J. J. FERNANDES, L.^{DA}



*Ao serviço da Farmácia
há mais de 50 anos*

Preparando os seus próprios produtos
e

Fabricando sob licença dos Laboratórios:

BEAUFOUR — França

BRUNEAU & C^{te} — França

CHAUVIN-BLACHE — França

DANDOY S. A. — Bélgica

H. TROMMSDORFF — Alemanha

OBerval-LIPHA — França

WARREN-TEED — U. S. A.

Rua Latino Coelho — VENDA NOVA-AMADORA — Tel. 97 0191/2

REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

VOL. XXII • 1972 • JULHO-SETEMBRO • N.º 3



SUMÁRIO

EDITORIAL 179/182

TRABALHOS ORIGINAIS

♦ *Método Geral de Dosagens do Arsénio da F. P. IV—2.ª Edição*, por J. L. Lobato da Fonseca 183/201

REVISÕES DE CONJUNTO

♦ *Algumas Unidades de Medida das Radiações Atómicas*, por Armando dos Santos Dinis Rosa 202/223

♦ *Termodinâmica Aplicada à Farmacologia*, por Andrejus Korolkovas 224/239

♦ *Poluição Atmosférica*, por Dâmaso José da Silva Gomes 240/286

ECOS E FACTOS

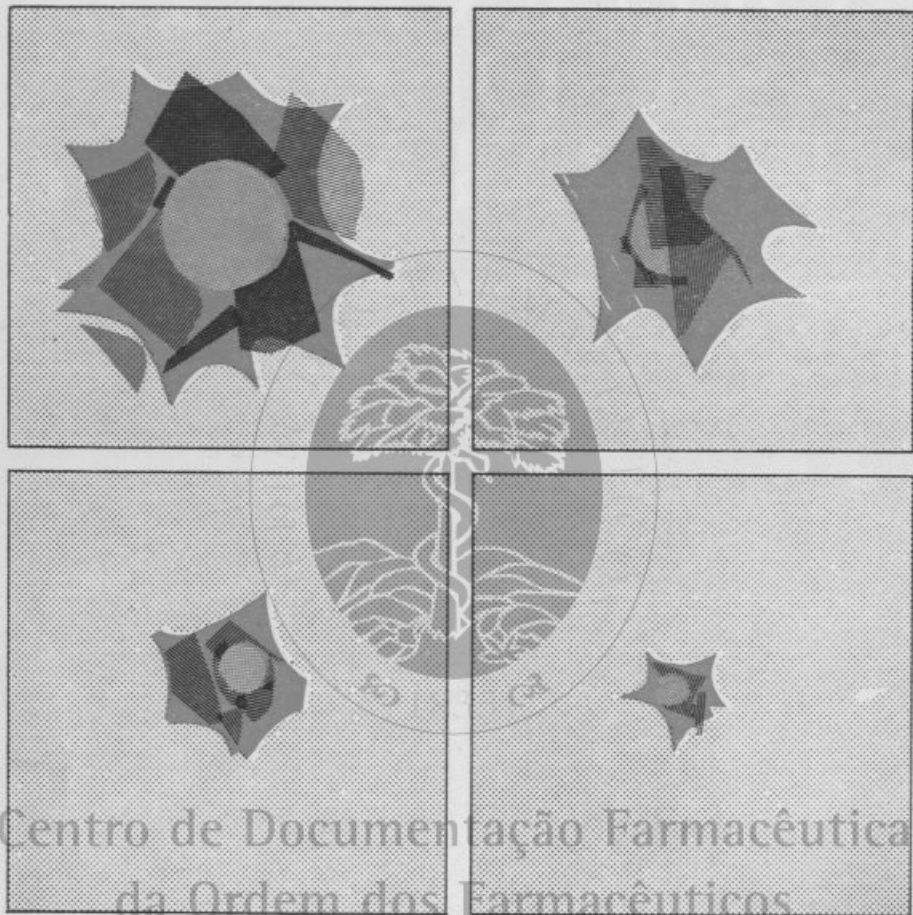
♦ *Festejando* 287/288

♦ *Noticiando* 288

♦ *Anunciando* 289

BIBLIOGRAFIA 290

novos hemostáticos *Baldacci*



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

NEOZIMEMA

Apresentação: caixas de 1 ampola de 5 c.c., de 3 ampolas de 5 c.c. e de 4 ampolas de 2 c.c.

intravenoso
intramuscular
supositórios (adultos)
(infantil)

NEOZIMEMA K

Apresentação: caixas de 1 ampola de 5 c.c., de 3 ampolas de 5 c.c. e de 4 ampolas de 2 c.c.
caixas de 5 supositórios (adultos) e de 5 supositórios (infantil)

FARBASA - Concessionária exclusiva do Laboratório Químico Farmacêutico V. BALDACCI - Pisa

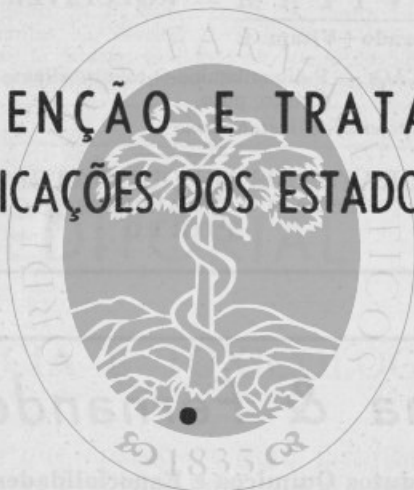
Rectofenicol

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

COLEOCLINOL — GRANULADO

Estimulante Hepato-Biliar

COMPOSIÇÃO: — Princípio activo das folhas da kinkeliba — Ácido dehidrocólico Hexametileno-tetramina — 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-ascórbico puro

Estimulante geral do metabolismo

LABORATÓRIOS DE QUIMIATRIA KEVEL
EDUARDO DE ALMEIDA & C.^a
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

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, 1

Composto e impresso nos Serviços Gráficos da LIGA DOS COMBATENTES — Lisboa

Corpo Redactorial

J. Almeida Baltazar; A. Correia Ralha; M. H. Dias Agudo; M. M. Ferreira Braga; M. A. Figueiredo; A. Marques Leal; A. Moz Teixeira; L. Nogueira Prista; A. Pereira; A. Perquilhas Teixeira; O. Pinto; M. B. Ramos Lopes; H. Santos Silva; L. Silva Carvalho; Dâmaso Gomes; A. Silva Santos; C. Silveira; L. Sousa Dias; J. F. Vale Serrano; Roque da Silva; Proença da Cunha; L. Silveira Godinho; M. Vieira da Silva; L. Matias Torres; J. António Polónia; E. Simões Lopes; Dinis Rosa; Lobato da Fonseca

VOL. XXII • 1972

JULHO-SETEMBRO • N.º 3

EDITORIAL

«FARMÁCIA E TOXICOLOGIA» (1)

O primeiro facto que nos ocorre para justificar o título deste texto é o do actualíssimo problema da droga. Na luta contra este flagelo mundial o Farmacêutico encontra um campo de acção propício para aplicação dos seus conhecimentos. A sua preparação botânica permiti-lhe a identificação rápida de um cânhamo. A experiência microscópica facilita-lhe não só o diagnóstico, como o isolamento de elementos característicos que eventualmente se possam encontrar numa «inocente» amostra de tabaco. Mas a sua bagagem físico-química leva-o a um perfeito exame através de uma identificação baseada na sua experiência cromatográfica, técnica que lhe permitirá também identificar um ópio ou purificar o respectivo extrato que, posteriormente, confirmará a identidade através da execução de espectros de absorção no ultra-violeta e de infra-vermelho. Mas, os conhecimentos do Farmacêutico são logo postos à prova no início de uma análise toxicológica. A escolha do método de destruição da matéria orgânica ou o esquema de purificação e isolamento do possível tóxico, presente numa amostra tão diversificada como as que se deparam ao toxicolo-

(1) Versão em língua portuguesa do artigo «PHARMACY AT THE SERVICE OF FORENSIC TOXICOLOGY», incluído no N.º 2 da Revista Portuguesa de Farmácia, de 1972.

gista — vísceras, restos de alimentos (confeccionados ou não), medicamentos, pesticidas, cosméticos, produtos industriais, bebidas, misturas vegetais, etc., etc., exigem, desde logo, uma experiência e um conhecimento profundo da tecnologia farmacêutica, de análises bromatológicas, dos fenómenos físico-químicos, diversificada experiência analítica ou seja um conjunto de exigências que se encontram condensadas numa licenciatura Farmacêutica.

Que formatura académica poderia interpretar uma análise de um injectável rotulado de veneno ao verificar-se apenas a presença de ácido benzóico e cloreto de sódio? Na mesma ideia incluímos o problema da análise e interpretação de casos «doping» em galgos em que a presença de cafeína é facilmente compreendida, mas já outro tanto não sucede ao deparar-se ao Analista a presença de enxofre ou de cloropropamida, drogas que pelas suas acções farmacológicas funcionam como «doping» negativo.

Igualmente temos de considerar um domínio perfeito do campo bromatológico para, em presença de uma amostra de alimentos, a maior parte das vezes putrefactos, poder interpretar dados resultantes da presença natural ou da degradação de múltiplos compostos orgânicos. É evidente que os aspectos analíticos que se encontram relacionados com a presença de um produto puro ou de uma mistura ou ainda com o resultado do metabolismo humano levam ao prévio conhecimento de fenómenos de degradação que só estudos Bioquímicos e Toxicológicos podem permitir um somatório de fundamentos que, apoiados a uma diversificada preparação analítica permitem a esquematização e execução de uma análise bem programada.

Também a nossa preparação físico-química é posta em evidência ao detectar por meio de ensaios cromatográficos de papel ou placa o tipo de corante usado num falso whisky, previamente desmascarado pela cromatografia gás-líquido. A obrigatoriedade de dominar as características dos corantes, assim como os processos de os detectar, além da faculdade de conhecer a legislação vigente levam o profissional de Farmácia a colaborar na Indústria Alimentar, cada vez mais orientada no sentido de enriquecer a apresentação dos seus produtos, quer pela incorporação de cores, quer pela de edulcorantes sintéticos tão do conhecimento farmacêutico pelas suas propriedades galénicas e também pelas presumíveis actividades cancerígenas.

A interferência farmacêutica, dentro do âmbito bromatológico forense, poderá também ser solicitada para a detecção de álcool metílico tóxico que, infelizmente, pode provocar verdadeiras catástrofes entre uma população que teve a pouca sorte de saborear uma bebida espirituosa confeccionada, involuntariamente, com metanol ou, malévola por fabricantes destituídos de qualquer valor humano.

Relevante é também a função do Farmacêutico na execução e controlo de formulários cosméticos, classe de produtos não isenta de manifestações alérgicas que não passam, na maior parte das vezes, de ligeiras intoxicações cutâneas. O conhecimento simultâneo da fisiologia da pele e dos numerosos agentes químicos usados nas emulsões, base da quase totalidade dos cosméticos, juntamente com o domínio das características físico-químicas, farmacológicas e dos graus de toxi-

cidade dos princípios activos de acção não sistémica e incorporar, permitem formular produtos que limpam e embelezam a pele sem que, todavia, se altere o equilíbrio hidrolipídico que, juntamente com o pH formam as características básicas para uma boa saúde cutânea.

Até este momento encarámos o tema — Farmácia e Toxicologia — sòmente dentro de um âmbito analítico mas outro aspecto de grande interesse é o da informação relacionada com a profilaxia e o tratamento das intoxicações acidentais. Os conhecimentos das propriedades químicas e farmacológicas da maioria dos constituintes que entram nas formulações pesticidas e de grande parte dos produtos de higiene e limpeza, que constituem um mal necessário desta nossa sociedade de consumo, permitem à Farmácia, através do seu Técnico responsável, responder a muitas solicitações no sentido de fornecer não só dados quanto à composição de determinadas formulações comerciais, como concorrer com sugestões de medidas profiláticas ou terapêuticas de nível não clínico.

Assim, a acção esclarecedora dos graus de toxicidade tanto pode ser realizada no âmbito do uso ou abuso do medicamento como se poderá fazer sentir no campo de aplicação indiscriminada dos pesticidas, como ainda abranger o campo sanitário dos afluentes, quer se considerem como fontes de água potável, ou como meio de eliminação de resíduos fabris.

Neste último domínio prevalecem os conhecimentos adquiridos na Hidrologia e na Microbiologia que associados, por exemplo com o domínio dos principais produtos de natureza tensivactiva, classe inimiga da auto-depuração, originam uma preparação universitária impar para resolver tão perigoso aspecto toxicológico. Uma contagem de bactérias, uma determinação de carência bioquímica de oxigénio (CBO), um ensaio de toxicidade aguda com peixes da espécie «*Lebistes reticulatus*» não são testes inerentes a uma inquinação de água? Poderá, evidentemente, tratar-se apenas de um caso da salubridade, mas o diagnóstico da espécie botânica «*Oenanthe crocata*» (embude), tão divulgada na pesca criminoso, não cairá já no domínio forense?

Relevante é também a colaboração do Farmacêutico Analista na ajuda ao Clínico em caso dúbios de polinevrites, onde o diagnóstico de determinados valores de arsénio nas faneras poderá levar à descoberta de uma intoxicação geralmente de índole criminoso. Igual conclusão poder-se-á tirar quando Ele detecta tálio no cabelo ou na urina.

Paralelamente faz-se sentir a presença farmacêutica em laboratórios hospitalares dotados de serviços de urgência onde um suco gástrico, uma urina ou um comprimido, teimosamente preso à mão do doente, podem em poucas horas servir para orientar uma terapêutica antídota de um acto desesperado, de uma infeliz imprevidência ou de uma vingança cobardemente planeada.

Em Portugal a presença farmacêutica no campo toxicológico faz-se sentir intensamente. Assim, os principais departamentos oficiais ligados a análises toxicológicas têm como responsáveis directos Licenciados em Farmácia. As secções de química forense dos três Institutos de Medicina Legal do continente são dirigidas por Far-

macêuticos, tal como acontece no Departamento Toxicológico do Laboratório da Polícia Judiciária. Por seu turno, a presença farmacêutica em departamentos analíticos de organismos Estatais que se preocupam com problemas específicos de toxicologia, como sejam o Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Instituto Nacional de Investigação Industrial, Instituto Português de Conservas de Peixe, Junta Nacional dos Vinhos, etc., etc., comprova bem a aceitação e a capacidade dos licenciados em Farmácia dentro da Toxicologia.

A. SILVA SANTOS



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

TRABALHOS ORIGINAIS

MÉTODO GERAL DE DOSAGENS DO ARSÉNIO DA F. P. IV — 2.^a Edição

I — ESTUDO DE ACTUALIZAÇÃO

J. L. LOBATO DA FONSECA

Licenciado em Farmácia

Tendo surgido a necessidade de fazer uma determinação de arsénio numa matéria-prima não citada nas Farmacopeias, procurou-se fazer com o intuito de resolver o problema, um estudo geral dos métodos usuais citados nos códigos mais correntes.

À medida que a documentação foi sendo consultada, mais sentimos que o método descrito na F. P. IV — 2.^a edição necessitava de ser revisto.

Constatou-se que, de um modo geral, o arsénio se doseia pelo método de Gutzeit modificado. Alguns códigos recorrem ainda às reacções de Bougault e de Bettendorff quando a técnica de Gutzeit apresenta dificuldades. Por outro lado, o National Formulary, XIII edição, recorre ao método colorimétrico do dietiltiocarbamato de prata, o qual é mais preciso mas apresenta mais dificuldades técnicas, sem vantagens especiais.

O nosso trabalho indicará sobre o método de Gutzeit, por nos parecer suficientemente exacto. Nele faremos um estudo do aparelho, da técnica geral e do modo de obter o arsénio na forma doseável por preparação prévia da amostra.

Para a sua realização, baseamo-nos nos seguintes princípios:

- simplicidade técnica
- precisão suficiente dos resultados obtidos
- aproveitamento dos pormenores mais relevantes das técnicas estudadas.

Como se sabe, o arsénio, quer sob a forma de anidrido arsenioso, quer sob a forma de arseniato, reage com o hidrogénio nascente dando a arsina. Esta arsina, actuando sobre o papel impregnado de nitrato de prata, produz uma mancha escura permitindo, senão dosear perfeitamente, pelo menos avaliar o arsénio presente. Este é o primitivo método de Gutzeit.

Porém, o nitrato de prata tem o inconveniente de ser facilmente reduzido, quer pela luz, quer pelo hidrogénio e como tal não teve

sucesso. A partir daí o método sofreu diversas modificações, dando origem a um sem número de trabalhos em que muitos pormenores foram discutidos e nem sempre conduzindo a opiniões concordantes. Para um conhecimento detalhado sobre a evolução do método de Gutzeit aconselha-se a leitura do trabalho de CROSSLEY [1].

Modernamente, o método de Gutzeit consiste:

- na preparação prévia da amostra de modo a obter o arsénio numa forma doseável.
- na transformação do arsénio em arsina.
- na obtenção de uma mancha, comparável com um padrão, resultante da reacção da arsina com cloreto mercúrio ou brometo mercúrio impregnado um papel que serve de suporte.

Estabelecidas as bases, comecemos por analisar o método.

A primeira dificuldade surgida foi estabelecer qual deveria ser o modo de obter a mancha de arsénio:

- se transversalmente em relação à corrente de hidrogénio-arsina — **métodos de disco**.
- se paralelamente à corrente de hidrogénio-arsina — **métodos de tira**.

Verificou-se serem apologistas do disco as Farmacopeias Britânica, Internacional, Europeia, do Brasil, da Suíça e o Analar Standards e da tira as Farmacopeias Portuguesa, Francesa, Americana (*) e o AOAC.

Aprofundemos o assunto.

Nas técnicas que utilizam o disco, o papel actua como uma diafragma e, portanto, toda a arsina é obrigada a passar através dele. Nas outras, a corrente gasosa passa paralelamente às faces da tira que deve estar centrada com o eixo do tubo.

No primeiro caso, obtemos uma mancha com dimensão, constante para cada aparelho, igual ao diâmetro interno do tubo, sendo variável a intensidade da cor.

No segundo caso, obtemos uma mancha variável quer na dimensão, quer na intensidade da cor.

Por outro lado, para que os resultados sejam comparáveis, as dimensões das tiras deverão ser rigorosamente iguais, condição que não nos parece muito fácil de obter, se atendermos aos seguintes pontos:

- cortar tiras com uma largura rigorosamente igual em toda a sua dimensão. Note-se que a largura das tiras está compreendida entre 2,5 e 5 mm, conforme os métodos.

(*) Já depois de terminado o nosso trabalho, constatámos que a U. S. P. XVIII, adoptou também o método do dietiltiocarbamato de prata.

- manter a tira perfeitamente centrada com o eixo do tubo, sem lhe tocar as paredes.
- evitar que a tira encurve os bordos.

Consequentemente, parece-nos que, sendo o método de Gutzeit um micrométodo, o disco assegura quer teórica, quer praticamente, melhores resultados. Concluimos, portanto, que deve adoptar-se um método de disco.

Estabelecido o modo de obter a mancha, há que proceder à escolha do papel indicador, não só quanto à qualidade, mas também quanto ao reagente.

Na escolha do papel verifica-se, aliás como é lógico, a relutância de indicar uma marca comercial (*); portanto há que definir as suas características:

- ausência de arsénio, ferro e metais pesados.
- textura uniforme.
- porosidade adequada.
- normalização das características.

Na escolha do reagente há a considerar duas hipóteses:

— a utilização do cloreto mercúrio, proposto por MERCERON e BERGERET [2] que dá manchas desde o amarelo até ao castanho, é adoptado pelas Farmacopeias Portuguesa, Francesa, Britânica, Internacional, do Brasil e Analar Standards.

— a utilização do brometo mercúrio, proposto por GOODE e PERKINS [3], que dá manchas castanhas é adoptada pelas Farmacopeias Americana, Europeia, Suíça e pelo AOAC.

O brometo mercúrio foi escolhido por dar manchas mais intensas, mas a bibliografia mostra-nos que a sua utilização não apresenta qualquer vantagem conforme a opinião de LERRIGO [4], SANGER e BLACK [5]. Pessoalmente, inclinamo-nos para o cloreto mercúrio por nos parecer que os tons amarelos ou alaranjados permitem uma melhor comparação do que os acastanhados.

Tanto a Farmacopeia Portuguesa como a Francesa aconselham que após a obtenção tanto da mancha-padrão como da mancha-problema, se faça a fixação com iodeto de potássio segundo a técnica de CRIBIER [6]. Não vemos qualquer vantagem nisso, não só porque a instabilidade da cor não é tão grande que o justifique, mas também porque se vai escurecer a cor, saindo dos tons de amarelo-alaranjado que, como já dissemos, são mais fáceis de comparar. Não consideramos ainda boa técnica conservar padrões e, salvo melhor opinião, em cada amostra deve proceder-se de modo a obter uma mancha-padrão e uma mancha-problema em ensaios simultâneos.

(*) CROSSELEY aconselha, no entanto, o Wathman n.º 1.

Outro pormenor do método de Gutzeit é a fixação do ácido sulfídrico resultante da redução dos compostos de enxofre. Todas as técnicas utilizam para esse fim o acetato de chumbo, variando apenas o suporte, que pode ser algodão hidrófilo, papel de filtro, algodão de vidro ou areia lavada. Estes dois últimos, adoptados pelos Americanos, exigem que o aparelho tenha um scrubber (*). O papel em tiras enroladas, embora seja mais fácil de impregar, é a mais difícil de meter e tirar do tubo, pelo que nos inclinamos para o algodão hidrófilo.

Iniciemos, então o estudo do aparelho em si.

Pode considerar-se um aparelho de arsénio constituído pelas seguintes partes:

- Vaso de reacção
- Tubo condutor da corrente gasosa
- Suporte do papel indicador.

Nos vasos de reacção encontramos duas modalidades: os convencionais, que utilizam um frasco com rolha de borracha e os esmerilados, que utilizam matrises de Erlenmeyer, (a Farmacopeia Francesa emprega um frasco esmerilado). No estudo que fizemos nada vimos que desse razões de preferência aos frascos ou matrises de Erlenmeyer; apenas CROSSLEY [1] indica que para os resultados serem reproduzíveis, os geradores de hidrogénio devem ser idênticos. A capacidade média dos vasos utilizados nos métodos estudados é de 120 ml (sendo o mínimo 100 ml e o máximo 200 ml). Por outro lado, a experiência diz-nos que é sempre um problema seleccionar um frasco para o aparelho de arsénio porque, se a capacidade é boa, o bocal é largo ou estreito; o frasco parte-se e o problema repete-se. Consequentemente, sugerimos a utilização de um matrás de Erlenmeyer de 100 ml que tem as seguintes vantagens:

- vidro de borossilicato, isento de arsénio, de metais pesados e quimicamente neutro.
- normalização das dimensões.
- facilidade de obtenção.

Quanto aos aparelhos esmerilados, poderão, na realidade, ser mais académicos, mais práticos mas também mais dispendiosos. Consequentemente a sua utilização frequente e o risco de se quebrarem são causas a ponderar na sua escolha para a rotina de laboratório.

O aparelho tem o tubo condutor que atravessam uma rolha de borracha. Este tubo é afilado numa das extremidades tendo dois orifícios, um central e outro lateral. Este último constitui a modificação de CRIBIER [6], destinando-se a melhorar as condições da cor-

(*) A designação de SCRUBBER começa a divulgar-se na literatura química como um dispositivo de lavagem. Como não se identifica com as torres nem com os frascos, resolvemos adoptá-lo.

rente hidrogénio-arsina. Na realidade, a corrente gasosa tem tendência a arrastar gotículas de líquido que condensando-se voltam ao recipiente pelo orifício central. O orifício lateral facilita a passagem do gás.

Para melhor compreensão do aparelho observe-se a figura n.º 1.

Antes de estruturar o método a propôr, convém estudar os seguintes pormenores:

- mancha-padrão
- solução-padrão
- exigências do método.

Quanto às manchas-padrão verificamos que a tendência é utilizar manchas correspondentes a 0,010 mg de arsénio (ou seja, para determinar 1 ppm a amostra deve ser de 10 g). Este critério resulta do facto de a tonalidade obtida ser a mais equilibrada. Normalmente, as técnicas referem uma só mancha-padrão, variando a amostra de acordo com o limite de arsénio. Acharmos útil a inclusão de uma tabela adaptada de outra da Farmacopeia Brasileira que poderá servir não só de controlo na preparação das amostras, mas também para facilitar os cálculos nos casos omissos.

A mancha-padrão obtém-se geralmente submetendo 1 ml da solução-padrão de arsénio à técnica geral. Em alguns casos, certos códigos como a Farmacopeia Francesa e a Americana submetem a

TABELA I
relação ppm de As/amostra
($X_{ppm} \times A = 10$)

ppm	amostra	ppm	amostra	ppm	amostra
1	10	6	1,667	20	0,5
2	5	7	1,43	30	0,333
3	3,333	8	1,25	40	0,25
4	2,5	9	1,111	50	0,2
5	2	10	1	100	0,1

legenda: X_{ppm} : cardinal do limite em ppm
A: peso da amostra expressa em gramas
10: 0,010mg de As correspondente à mancha-padrão.

solução-padrão ao mesmo tratamento que a amostra, obtendo assim a mancha-padrão por ensaio a branco.

Quanto à solução-padrão, há que definir a sua forma de expressão. As Farmacopeias Portuguesa, Americana e Internacional expressam em As_2O_3 ; a Francesa, Inglesa, Europeia e do Brasil, em As. Embora não haja critério definido para a escolha, inclinamo-nos para a expressão em arsénico, por nos parecer mais lógica.

Escolhida a mancha-padrão correspondente a 0,010 mg e a expressão em As, a solução-padrão terá portanto uma concentração de 0,132 g de As_2O_3 por 100 ml.

Analiseemos agora as exigências do método:

- é necessário que os reagentes sejam isentos ou pelo menos que tenham uma quantidade de arsénio que não influenciem os resultados.
- é necessário assegurar que todo o arsénio presente na amostra seja doseado.
- é necessário assegurar que a mancha obtida exclusivamente de arsénio e que não foi influenciada por outros elementos perturbadores.

A primeira exigência não tem dificuldades de maior e o ensaio prévio dos reagentes permite imediatamente a detecção dos casos anómalos.

A última, conhecidos os elementos perturbadores — antimónio, sulfuretos, sulfitos, hipossulfitos e hipofosfitos — também não é de resolução difícil se houver uma conveniente preparação prévia da amostra. Algumas Farmacopeias preferem nestes casos recorrer às reacções de Bougaut ou de Bettendorff.

A segunda exigência é a que requiere normalmente mais cuidados, que mais estudos têm originado sobre o doseamento do arsénio e a que afinal deu origem ao nosso trabalho.

Um dos artigos de maior interesse que encontramos, é sem dúvida, o de DAVIS e MALTBY [7]. Vejamos as suas conclusões:

- Quando o arsénio se encontrar sob a forma de arseniato ou quando a amostra for submetida a tratamentos de oxidação que possam ter transformado o anidrido arsenioso em ácido arsénico, corre-se o risco de não dosear a totalidade do arsénio.
- Este facto é devido à maior dificuldade de redução do arsénio a arsina, quando este se encontra na forma de maior valência. Muitas vezes o zinco, quando dissolvido em ácido clorídrico, mesmo quando estanoso, ou na presença de algumas gotas de cloreto estanoso, falha na completa redução do arsénio dos arseniats. O facto verifica-se mesmo que a reacção se passe entre 40 e 60° C.
- Para assegurar uma completa redução, é necessário um tratamento prévio. É considerado eficiente o proposto por BLOXAM (com ácido sulfuroso, semelhante ao da USP XVII) ou o sugerido pelo AOAC com iodeto de potássio e cloreto estanoso.

- A temperatura ideal para o ensaio está compreendida entre 40-60° C., devendo assegurar-se uma franca libertação de gás, mas não violenta.

Devem ainda ter-se em conta as seguintes considerações:

- A presença de sais de cobre, embora acelere a formação da arsina, conduz a uma incompleta volatilização do arsénio, conforme conclue GAUTIER [8].
- Deve assegurar-se, tanto quanto possível, um débito uniforme da corrente hidrogénio-arsina, crendo-se que a melhor forma de o conseguir será usar um zinco com granulometria definida, como procedem a USP XVII e o AOAC.
- O ensaio deve processar-se ao abrigo da luz solar directa.
- Deve preservar-se da humidade o papel indicador.
- O tempo de reacção não tem vantagem em ir além de 1 hora.

Estabelecidas as linhas gerais do método, citemos os pontos fracos da actual técnica da FP IV:

- A rolha de cortiça parafinada não nos parece adequada.
- A utilização de tira, em vez de disco, exige condições difíceis de executar na prática. Além disso, introduz na apreciação da mancha duas variáveis — comprimento e intensidade de cor — enquanto que com o disco há apenas uma variável — a intensidade de cor — visto que a área é constante.
- A quantidade de zinco a empregar está compreendida entre 8 e 10 gramas, sem mais qualquer exigência sobre o zinco.
- Não é conveniente o emprego do CuSO_4 e as técnicas que ainda utilizam o cobre como catalizador empregam quantidades muitíssimo inferiores (da ordem dos microgramas).
- Manda que o gerador de arsina esteja mergulhado em água fria, quando a temperatura mais conveniente é a compreendida entre 40-60°.
- Indica como termo de ensaio «o cessar do desenvolvimento gasoso que, em regra, não vai além de 6 horas»; quando está definido que 40 minutos é tempo suficiente. (Algumas técnicas impõem que a reacção se processe durante 1 ou 2 horas; cremos, no entanto, que esse alongamento será apenas uma questão de segurança).
- Faz uma fixação da mancha com KI, segundo a técnica de CRIBIER, que não nos parece necessária, nem aconselhável pois vai-se perder a tonalidade óptima para a apreciação.
- Não especifica perfeitamente o papel para indicador.
- Oxida com KMnO_4 ou As_2O_3 quando prepara a solução-padrão (princípio esse adoptado apenas pela FP) o que não tem qualquer vantagem e apenas inconvenientes.
- O modo de preparar as amostras conduz sempre o arsénio à forma arseniato o que está contra-indicado, de acordo com as conclusões de DAVIS e MALTBY.

Depois de pormenorizar as condições que julgamos ideais, cremos poder propôr a técnica que se segue:

MÉTODO GERAL DE DOSAGENS DO ARSÊNIO

APARELHO: O aparelho para as dosagens do arsénio é constituído por um matrás de Erlenmeyer, de 100 ml, fechado por uma rolha de borracha atravessada por um tubo de vidro afilado na extremidade que entra no matrás.

O tubo é obtido a partir de vidro fusível e deve ter, um comprimento total de 200 mm. O diâmetro interno deve ser exactamente 6,5 mm e o externo $7,5 \pm 0,5$ mm.

Numa das extremidades é estirado de modo que desde o ombro à ponta, tenha cerca de 30 mm e termine por um orifício lateral com $1,5 \pm 0,5$ mm. A extremidade oposta deve ser cortada na normal do eixo do tubo, devendo ser boleada a fogo ou esmerilada para não ferir o papel indicador. Nesta extremidade é metida uma rolha de borracha furada segundo o seu eixo de revolução, tendo o cuidado de colocar a face de maior diâmetro no mesmo plano que a boca do tubo. Sobre esta rolha, inverte-se outra igual, também furada.

Estas rolhas destinam-se a intercalar o papel de cloreto mercúrio, tendo o cuidado de que o furo da rolha superior fique em continuidade com a alma do tubo. As suas posições são mantidas por uma mola de aço, por elásticos ou por qualquer outro dispositivo conveniente.

Todas as rolhas serão furadas com um vasador apropriado, de modo a que o furo tenha um diâmetro de 6,5 mm, e deverão ter 25 mm no maior diâmetro e 25 mm de altura.

O tubo é carregado com algodão de acetato de chumbo, não o calcando demasiado e fazendo o enchimento desde a face inferior da rolha que entra no matrás até à face inferior da rolha oposta.

Para pormenores de montagem do aparelho, consulte-se o desenho (Fig. 1).

REAGENTES: Todos os reagentes devem ser submetidos aos seguintes ensaios e devem ser preparados como se indica:

Ácido azótico: deve submeter-se ao seguinte ensaio:

Numa cápsula de porcelana, aqueça 20 ml do ácido com 2 ml de ácido sulfúrico até que cessem os fumos brancos. Arrefeça. Junte 2 ml de água e aqueça novamente até que cessem os fumos brancos. Arrefeça, junte 50 ml de água e 10 ml de ácido clorídrico estanso. Submeta a solução à técnica geral. Não deve observar-se mancha perceptível.

Ácido cítrico: Dissolva 10 g em 50 ml de água, junte 10 ml de ácido clorídrico estanso e determine o arsénio pela técnica geral. Não deve formar-se mancha perceptível.

Ácido clorídrico: deve submeter-se aos seguintes ensaios:

a) Dilua 10 ml com água quanta baste para 50 ml. Junte 5 ml de solução de sulfocianato de amónio, agitando logo. Não deve observar-se qualquer coloração.

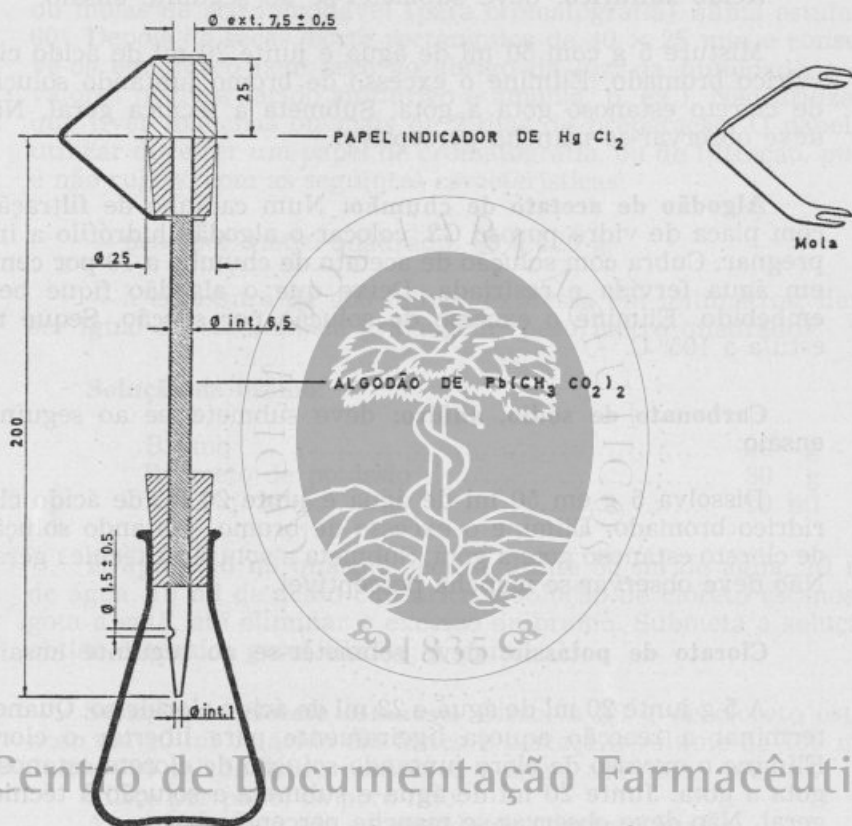


Fig.

b) A 50 ml junte 0,2 ml de solução de bromo e evapore a banho de água até reduzir o volume a cerca de 16 ml. Junte mais solução de bromo, se for necessário, de modo a manter a coloração amarela durante a evaporação. Junte 50 ml de água e V gotas de solução de ácido clorídrico estanso. Submeta a solução obtida à técnica geral. Prepare uma mancha-padrão a partir de 0,2 ml de solução-padrão de arsénio (limite: 0,05 ppm).

Ácido clorídrico bromado:

Solução de bromo	1 ml
Ácido clorídrico q. b. p.	100 ml

Ácido clorídrico estanoso:

Solução de cloreto estanoso	1 ml
Ácido clorídrico q. b. p.	100 ml

Ácido sulfúrico: deve submeter-se ao seguinte ensaio:

Misture 5 g com 50 ml de água e junte 20 ml de ácido clorídrico bromado. Elimine o excesso de bromo juntando solução de cloreto estanoso gota a gota. Submeta à técnica geral. Não deve observar-se mancha perceptível.

Algodão de acetato de chumbo: Num cadinho de filtração, com placa de vidro poroso G3, colocar o algodão hidrófilo a impregnar. Cubra com solução de acetato de chumbo a 10 por cento em água fervida e resfriada. Deixe que o algodão fique bem embebido. Elimine o excesso de solução por sucção. Seque na estufa a 105° C.

Carbonato de sódio, anidro: deve submeter-se ao seguinte ensaio:

Dissolva 5 g em 50 ml de água e junte 20 ml de ácido clorídrico bromado. Elimine o excesso de bromo, juntando solução de cloreto estanoso gota a gota. Submeta a solução à técnica geral. Não deve observar-se mancha perceptível.

Clorato de potássio: deve submeter-se ao seguinte ensaio:

A 5 g junte 20 ml de água e 22 ml de ácido clorídrico. Quando terminar a reacção aqueça ligeiramente para libertar o cloro. Elimine o excesso de cloro juntando solução de cloreto estanoso gota a gota. Junte 20 ml de água e submeta a solução à técnica geral. Não deve observar-se mancha perceptível.

Iodeto de potássio: deve ser submetido ao seguinte ensaio:

Dissolva 10 g em 25 ml de ácido clorídrico adicionado de 35 ml de água. Junte II gotas de solução de cloreto estanoso. Submeta a solução à técnica geral. Não deve observar-se mancha perceptível.

Oxalato de amónio: deve ser submetido ao seguinte ensaio:

Num matrás de Kjeldahl junte a 5 g, 15 ml de água, 15 ml de ácido azótico e 10 ml de ácido sulfúrico. Aqueça até que não haja espuma. Arrefeça. Submeta a solução à técnica geral. Não deve observar-se mancha perceptível.

Papel de cloreto mercúrio: Mergulhe tiras de papel com 25 mm de largura numa solução de cloreto mercúrio a 5 por cento, recentemente preparada e filtrada, tendo o cuidado de evitar bolhas de ar sobre as faces das tiras para que haja uma boa impregnação. Elimine o excesso de líquido premindo-as entre folhas de papel de filtro. Seque-as penduradas de varetas de vidro ou molas de aço inoxidável (para cromatografia) numa estufa a 60°. Depois de secas, corte rectângulos de 40 × 25 mm e conserve-os em frasco bem seco ao abrigo da luz, da humidade e de valores nocivos (ácido sulfídrico e amónia, p. ex.). Não utilize o que tiver manchas ou mais de 2 dias de preparação. O papel a utilizar deve ser um papel de cromatografia, ou de filtração, puro e não rugoso com as seguintes características:

— peso por metro quadrado: 65 a 120 g.

— a espessura de 400 folhas, expressa em milímetros, deve ser igual ao cardinal da gramagem (peso/metro quadrado).

Solução de bromo:

Bromo	30 g
Brometo de potássio	30 g
Água q. b. p.	10 ml

Evapore 10 ml quase à secura. Junte 50 ml de água, 10 ml de água, 10 ml de ácido clorídrico e solução de cloreto estano, gota a gota, até eliminar o excesso de bromo. Submeta a solução obtida à técnica geral (limite: 1 ppm).

Solução de cloreto estano: Dissolva 33 g de cloreto estano em 10 ml de ácido clorídrico e perfaça o volume de 100 ml. Junte 100 ml de ácido clorídrico e ferva até obter 100 ml.

Filtre por papel de poro fino.

A solução deve ser submetida ao seguinte ensaio:

A 10 ml junte 6 ml de água e 10 ml de ácido clorídrico. Destile recolhendo 16 ml do destilado. Ao destilado junte 50 ml de água, II gotas de solução de cloreto estano. Submeta a solução à técnica geral (limite 1 ppm).

Solução-padrão de arsénio: Pese 0,132 g de anidrido arsenioso, finamente pulverizado e previamente seco em excicador, sobre ácido sulfúrico e passe para um matrás volumétrico de 100 ml. Junte 50 ml de ácido clorídrico e agite até dissolver. Junte água quanta baste para perfazer o volume e agite bem.

Desta solução meça 1,0 ml para um matrás volumétrico de 100 ml e complete com água o volume.

A diluição final deve ser feita na ocasião do emprego e cada mililitro corresponde a 0,01 mg de arsénio.

A solução concentrada deve ser conservada em frasco de vidro, com rolha esmerilada, não devendo utilizar-se quando tiver mais do que 1 mês de preparação.

Zinco: Zinco granulado, calibrado por tamis n.º 4 (9 malhas/cm² — abertura da malha 0,700 mm).

O reagente deve ser submetido ao seguinte ensaio:

A 10 ml de ácido clorídrico estanso, junte 50 ml de água. Proceda à técnica geral, utilizando o zinco em ensaio e deixando que a reacção se processe durante 1 hora. Não deve observar-se mancha perceptível (*limite de arsénio*). Repita o ensaio juntando 0,1 ml de solução padrão de Arsénio. Observa-se uma mancha amarela nítida (*limite de sensibilidade*).

TÉCNICA GERAL: No matrás do aparelho previamente preparado como atrás foi indicado, deita-se a solução da amostra, ou a solução do padrão e junta-se-lhe 1 g de iodeto de potássio. Deixa-se em contacto durante 10 mi. Ao fim desse tempo juntam-se, de uma só vez, 10 g de zinco, monta-se rapidamente o aparelho e deixa-se que a reacção se processe durante 60 mi, a uma temperatura compreendida entre 40 e 60° C. (a libertação gasosa deve ser abundante, mas não tumultuosa).

MANCHA-PADRÃO: A mancha-padrão é obtida a partir da solução-padrão. A solução-padrão é constituída por 1 ml de solução-padrão de arsénio adicionada de 50 ml de água e 10 ml de ácido clorídrico estanso.

Esta mancha corresponde a 1 ppm se a amostra corresponder a 10 gramas.

APRECIACÃO DOS RESULTADOS — PORMENORES

- Por princípio, devem fazer-se ensaios simultâneos para obtenção da mancha-problema e de mancha-padrão.
- Todo o material deve, entre dois ensaios sucessivos, ser lavado com ácido clorídrico isento de arsénio e depois passado com água e seco.
- Os resultados observam-se por comparação entre a mancha-problema e a mancha-padrão, sob luz natural, após o termo do doseamento.

PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS: Cada substância a ser submetida ao Método Geral de Dosagem do Arsénio, deve ser objecto do tratamento prévio que a seguir se indica.

Ácido Acético

Limite 5 ppm

A 2 g junte 50 ml de água, 10 ml de ácido clorídrico estanso e submeta a solução à técnica geral.

Fosfo-Glutiron

Ácido 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.

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos



LABORATÓRIO SAÚDE, LDA.

RUA DE SANTO ANTONIO À 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, 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:

GIMENEZ-SALINAS & C.ª

Av. dos Estados Unidos da América, 10

LISBOA-5

Ácido Azótico Limite 5 ppm

Numa cápsula de porcelana aqueça 2 g com 2 ml de ácido sulfúrico até que cessem os fumos brancos. Deixe arrefecer. Junte 2 ml de água e aqueça até que cessem os fumos brancos. Deixe arrefecer, junte 50 ml de água, 10 ml de ácido clorídrico estansoso e submeta à técnica geral.

Ácido Cítrico Limite 1 ppm

Dissolva 10 g em 50 ml de água, junte 10 ml de ácido clorídrico estansoso e submeta à técnica geral.

Ácido Clorídrico Limite 5 ppm

A 2 g junte 50 ml de água, 10 ml de ácido clorídrico estansoso e submeta à técnica geral.

Ácido Láctico Limite 5 ppm

Proceda como está descrito para o Ácido Clorídrico.

Ácido Sulfúrico Limite 5 ppm

Misture 2 g com 50 ml de água e junte 20 ml de ácido clorídrico bromado. Elimine o excesso de bromo juntando solução de cloreto estansoso, gota a gota. Submeta a solução à técnica geral.

Ácido Tartárico Limite 1 ppm

Proceda como está descrito para o Ácido Cítrico.

Azul de Metileno Limite 10 ppm

Num matrás de Kjeldahl misture 1 g com 200 ml de água, junte 15 ml de ácido azótico e aqueça lentamente até à ebulição. Continue o aquecimento até que o volume fique reduzido a cerca de 20 ml. Deixe arrefecer e junte 10 ml de ácido sulfúrico, agitando cuidadosamente. Aqueça à ebulição. Arrefeça novamente e junte 3 ml de ácido azótico e aqueça até que o líquido fique incolor. Se tal não acontecer, repita o tratamento juntando mais 3 ml de ácido azótico, arrefecendo antes da adição do ácido. Pode-se, se for necessário, juntar mais ácido sulfúrico para se conseguir a destruição da matéria orgânica. Obtida a descoloração do líquido, aquecer até fumos brancos. Se o líquido porém voltar a escurecer, repetir o tratamento com ácido azótico. Aquecer novamente até fumos brancos. Deixe arrefecer e se o líquido estiver incolor, junte 25 ml de solução saturada de oxalato de amónio e ferva até ligeira espuma permanente. Arrefeça e complete com água o volume de 40 ml. Junte 10 ml de ácido clorídrico

estinoso e destile 40 ml. Junte ao destilado III gotas de solução de cloreto estinoso e 20 ml de água. Submeta à técnica geral.

Brometo de Amónio Limite 2 ppm

Dissolva 5 g em 50 ml de água, junte 12 ml de ácido clorídrico estinoso e submeta à técnica geral.

Brometo de Cálcio Limite 2 ppm

Proceda como está descrito para o Brometo de Amónio.

Brometo de Estrôncio Limite 2 ppm

Proceda como está descrito para o Brometo de Amónio.

Brometo de Potássio Limite 2 ppm

Proceda como está descrito para o Brometo de Amónio.

Brometo de Sódio Limite 2 ppm

Proceda como está descrito para o Brometo de Amónio.

Carbonato de Amónio Limite 2 ppm

Dissolver 5 g em 30 ml de ácido clorídrico bromado e 30 ml de água. Elimine o excesso de bromo juntando solução de cloreto estinoso gota a gota. Submeta a solução final à técnica geral.

Citrato de Potássio Limite 2 ppm

Dissolva 5 g em 50 ml de água, junte 15 ml de ácido clorídrico estinoso e submeta à técnica geral.

Citrato de Sódio Limite 2 ppm

Proceda como está indicado para o Citrato de Potássio.

Cloreto de Cálcio Limite 5 ppm

Dissolva 2 g em 50 ml de água, junte 10 ml de ácido clorídrico estinoso e submeta à técnica geral.

Cloreto de Sódio Limite 1 ppm

Proceda como está indicado para o Ácido Cítrico.

Enxofre

Limite 5 ppm

Aqueça sob refluxo durante 1 hora a banho de água, 2 g de enxofre com 50 ml de água e 5 ml de ácido azótico diluído. Filtre e evapore o filtrado à secura. Ao resíduo junte 1 g de carbonato de sódio anidro e 10 ml de água. Ferva e quando atingir a ebulição junte solução de bromo, gota a gota, até coloração amarela persistente. Junte 5 ml de ácido clorídrico e ferva cuidadosamente para expulsar o excesso de bromo. Junte solução de cloreto estanoso gota a gota para eliminar os vestígios de bromo que ainda possa haver. Junte 50 ml de água, 8 ml de ácido clorídrico estanoso e submeta à técnica geral.

Fenoltaleína

Limite 10 ppm

Misture bem 1 g com 2 g de carbonato de sódio e 10 ml de solução de bromo. Evapore à secura a banho de água. Calcine com muito cuidado. Dissolva o resíduo, depois de frio, em 20 ml de ácido clorídrico bromado e 10 ml de água e solução de cloreto estanoso, gota a gota, para eliminar o excesso de bromo. Transfira para um pequeno matrás de destilação e destile 22 ml. Ao destilado junte 40 ml de água e III gotas de solução de cloreto estanoso e submeta à técnica geral.

Ferro

Limite 200 ppm

Pese 0,5 g para um matrás de Kjeldahl de 200 ml e junte 18 ml de ácido azótico e 12 ml de água. (Se a amostra for em pó, coloque-a no meio de um pequeno filtro de papel dobrado em forma de saco e deite-a assim para o matrás sem se agarrar às paredes. Neste caso, molhar bem a amostra, quando adiciona o ácido e a água, rodando o matrás). Aquecer até que deixem de libertar-se vapores rutilantes. Arrefecer e juntar 10 ml de ácido sulfúrico. Aquecer até libertação franca de fumos brancos. Arrefecer. Se o líquido não estiver incolor, junte mais 3 ml de ácido azótico e aqueça até à libertação de vapores rutilantes. Arrefeça, junte 10 de água e aqueça até fumos brancos. Arrefeça e passe o conteúdo para um matrás volumétrico de 100 ml, completando o volume com água. Desta solução, tome 10 ml, junte 40 ml de água, 10 ml de ácido clorídrico estanoso e submeta à técnica geral.

Fosfato Biácido de Cálcio

Limite 2 ppm

Proceda como está descrito para o Brometo de Amónio.

Fosfato Monoácido de Cálcio

Limite 2 ppm

Proceda como está descrito para o Brometo de Amónio.

Fosfato de Sódio Limite 5 ppm

Proceda com está descrito para o Cloreto de Cálcio.

Glicerina Limite 5 ppm

Proceda como está descrito para o Cloreto de Cálcio.

Glicerofosfato de Cálcio Limite 5 ppm

Numa cápsula de porcelana misture 2 g com 3 g de carbonato de sódio anidro e com 10 ml de solução de bromo. Evapore à secura a banho de água. Calcine cuidadosamente. Ao resíduo depois de frio, junte 16 ml de ácido clorídrico bromado e 45 ml de água. Junte solução de cloreto estanoso gota a gota até eliminar o excesso de bromo. Submeta a solução à técnica geral.

Glicerofosfato de Sódio Limite 5 ppm

Proceder como está descrito para o Cloreto de Cálcio.

Glicose Limite 1 ppm

Proceder como está descrito para o Ácido Cítrico.

Hexametenatetramina Limite 2 ppm

Numa cápsula de porcelana, misture 5 g com 3 g de carbonato de sódio anidro e com 10 ml de solução de bromo. Evapore à secura a banho de água. Calcine cuidadosamente. Ao resíduo, depois de frio, junte 16 ml de ácido clorídrico bromado e 45 ml de água. Junte solução de cloreto estanoso gota a gota até eliminar o excesso de bromo e submeta à técnica geral.

Hipossulfito de Sódio Limite 5 ppm

Numa cápsula de porcelana misture 2 g, 10 ml de água e 10 ml de ácido azótico e evapore à secura. Refome o resíduo 5 ml de água e filtre por um pequeno filtro de papel. Lave o resíduo e o filtro por 3 vezes com 3 ml de água, juntando as águas de lavagem. Junte 1 ml de ácido sulfúrico e evapore à secura. Aqueça até fumos brancos. Deixe arrefecer, tome o resíduo com 40 ml de água para um matrás de destilação e junte 10 ml de ácido clorídrico estanoso. Destile 40 ml, junte 20 ml de água e III gotas de solução de cloreto estanoso. Submeta à técnica geral.

Óxido de Zinco Limite 10 ppm

Dissolva 1 g em 15 ml de ácido clorídrico bromado e junte 45 ml de água. Elimine o excesso de bromo com algumas gotas de solução de cloreto estanoso. Submeta à técnica geral.

Solução de Peróxido de Hidrogénio Limite 2 ppm

A 5 g junte 3 ml de amónia e evapore à secura. Retome o resíduo com 50 ml de água, junte 15 ml de ácido clorídrico estanso e submeta à técnica geral.

Subazotato de Bismuto Limite 2 ppm

Num matrás de Kjeldahl misture 5 g com 5 ml de água e junte 2 ml de ácido sulfúrico, aquecendo até fumos brancos. Arrefeça, junte mais 5 ml de água e aqueça novamente até fumos brancos. Arrefeça e dissolva o resíduo em 20 ml de água para um matrás de destilação. Junte 10 ml de água para um matrás de destilação. Junte 10 ml de ácido clorídrico estanso e destile 20 ml. Junte solução de bromo até coloração amarela persistente. Elimine o excesso de bromo juntando solução de cloreto estanso, gota a gota. Junte 40 ml de água e submeta à técnica geral.

Subcarbonato de Bismuto Limite 1 ppm

Num matrás de destilação dissolva 10 g em 10 ml de água e 25 ml de ácido clorídrico bromado. Elimine o excesso de bromo com algumas gotas de solução de cloreto estanso. Junte mais 1 ml de solução de cloreto estanso e destile 30 ml. Junte 30 ml de água e submeta à técnica geral.

Subgalhato de Bismuto Limite 2 ppm

Numa cápsula de porcelana misture 5 g com 1 g de hidróxido de cálcio e 5 ml de água. Evapore à secura a banho de água e calcine cuidadosamente. Transfira o resíduo para um matrás de destilação com o auxílio de 20 ml de ácido clorídrico bromado e 10 ml de água. Elimine o excesso de bromo com solução de cloreto estanso, gota a gota, e destile 22 ml. Ao destilado junte III gotas de solução de cloreto estanso e submeta à técnica geral.

Subsalicilato de Bismuto Limite 2 ppm

Proceda como está descrito para o subgalhato de bismuto.

Sulfato de Bário Limite 2 ppm

Disperse 5 g em 50 ml de água, junte 10 ml de ácido clorídrico estanso e submeta à técnica geral.

Sulfato de Magnésio Limite 2 ppm

Proceda como está descrito para o brometo de amónio.

Sulfato de Sódio Limite 2 ppm

Proceda como está descrito para o brometo de amónio.

Tartarato de Potásio e Sódio Limite 2 ppm

Proceda como está descrito para o brometo de amónio.

CONCLUSÕES:

- Estudado o método em pormenor incluiu-se a técnica que julgamos adequada para o fim em vista.
- Cada uma das substâncias foi ensaiada por este método, sendo os resultados comparados com os obtidos por outros métodos.
- Este estudo incidiu apenas sobre as substâncias que a F. P. IV aconselha a dosagem do Arsénio, sem alterar os limites estabelecidos. Posteriormente será feito não só um outro estudo sobre os actuais limites, mas também o estabelecimento de um limite de Arsénio para outros produtos que se veja justificado interesse.

RESUMO

O A. faz um estudo crítico do método geral de dosagem do Arsénio da FARMACOPEIA PORTUGUESA, IV, 2.^a edição e sugere um método para a sua substituição.

SUMMARY

The A. carry out a study of Quantitive Test for arsenic in FARMACOPEIA PORTUGUESA, 2.^a edição and he suggests a new on method.

BIBLIOGRAFIA

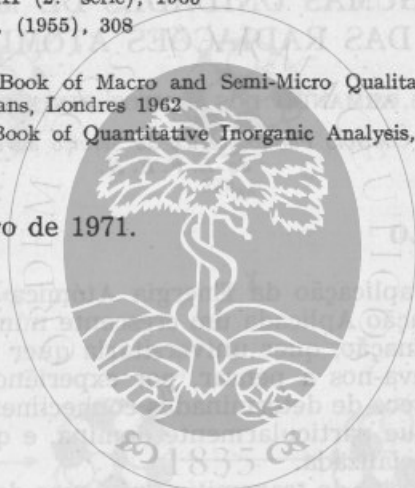
Revistas:

- [1] CROSSLEY, H. E. — J. S. C. I., 1936, 55, 273 T.
- [2] MERCERON e BERGERET — Compt. Rend., 1874, 79, 118 por J. S. C. I., 1936, 55, 273 T.
- [3] GOODE e PERKINS — J. S. C. I., 1906, 25, 507 por J. S. C. I., 1936, 55, 273 T.
- [4] LERRIGO — Analyst, 1928, 53, 90 por J. S. C. I., 1936, 55, 273 T.
- [5] SANGER e BLACK — J. S. C. I., 1907, 26, 1115, por J. C. S. I., 1936, 55, 273 T.
- [6] CRIBIER, J. — J. Pharm. Chim., 1921, 24, 241.
- [7] DAVIS, W. A. e MALTBY, J. G. — Analyst, 1936, 61, 96.
- [8] GAUTIER — Bull. Soc. Chim., 1906, 35, 239 por J. S. C. I., 1936, 55, 273 T.

Livros:

- Analar Standards, 1957
- Ibidem, 1967
- B. P. 1968, 1242
- Farmacopée Française, VIII ed., 1965, 1592
- Farmacopeia dos Estados Unidos do Brasil, 2.^a ed., 1959, 920
- F. P. IV, 2.^a edição, 1946, 671
- Garrat, D. C. — The Quantitative Analysis of Drugs, Chapman and Hall, Londres, 1955
- N. F. XIII, (1970), 777
- Official Methods of Analysis of the AOAC, 7.^a ed., Washington, 1950
- Ph. Europ., 1969, 106
- Ph. Helv., V, supl. III (2.^a série), 1960
- Ph. Internat., 1.^a ed., (1955), 308
- U. S. P. XVII, 868
- Vogel, A. — A Text-Book of Macro and Semi-Micro Qualitative Inorganic Analysis, 4.^a ed., Longmans, Londres 1962
- Vogel, A. — A Test-Book of Quantitative Inorganic Analysis, 3.^a ed., Longmans, Londres 1961.

Lisboa, Novembro de 1971.



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

REVISÕES DE CONJUNTO

ALGUMAS UNIDADES DE MEDIDA DAS RADIAÇÕES ATÓMICAS

ARMANDO DOS SANTOS DINIS ROSA

*Responsável pelo Controlo Farmacológico do Serviço de Investigação de Biologia
do I. F. E. N.*

1. PREÂMBULO

O estudo e aplicação da Energia Atómica tem levado aos Centros de Investigação Aplicada um crescente número de colaboradores de diferente formação, quer universitária quer técnica.

Tal facto leva-nos a pensar, por experiência própria, que uma grande parte carece de determinados conhecimentos basilares, à margem do sector que particularmente domina, e que procura em vasta bibliografia especializada.

Com o propósito de transmitir um pouco do que foi a nossa própria tentativa acerca de um assunto que nos mereceu, por necessidade e satisfação íntima, todo o interesse, resolvemos coligir estes apontamentos.

Abordaremos neles, despretensiosamente, algumas das unidades utilizadas no sector das radiações nucleares, dando particular relevância às que se nos afiguram de maior interesse.

2. O CURIE E O RUTHERFORD

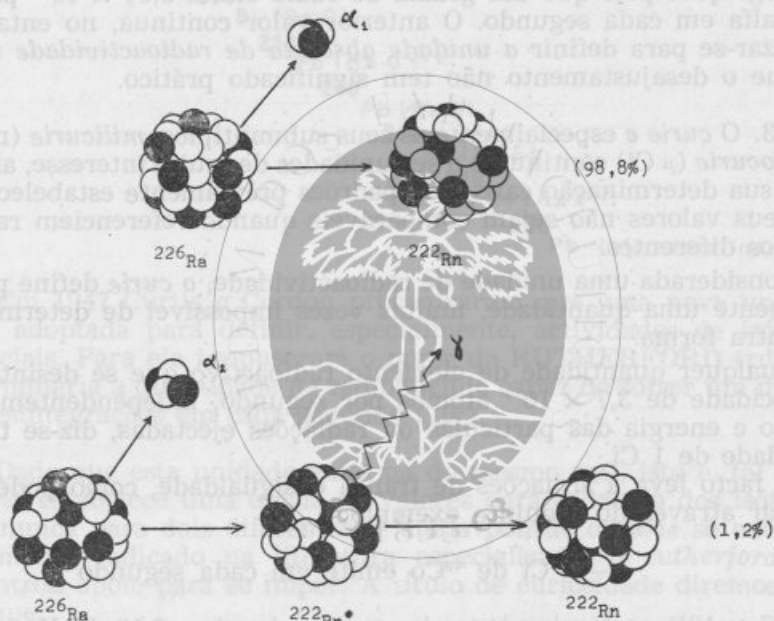
2.1. Desdê o advento da radioactividade até aos anos cinquenta o *curie* (C ou Ci) foi definido como a quantidade de radão em equilíbrio radioactivo com um grama de rádio.

A primeira vista pode parecer que tal definição não se coaduna com o propósito de significar uma quantidade de radioactividade, e muito menos uma quantidade de elemento radioactivo, mesmo levando em conta que tivesse sido proposta numa época em que o material de investigação era, principalmente, o rádio e seus derivados, e os instrumentos de detecção das radiações muito rudimentares. Cecemos pois por fazer alguns esclarecimentos marginais.

2.2. O rádio (Ra) é um elemento naturalmente radioactivo que se transforma espontaneamente, se bem que com certa morosidade, num gás igualmente radioactivo, o radão (Rn).

Essa transformação processa-se de duas formas, ainda que associadas e com predominância de uma delas (fig. 1).

Como facilmente se pode verificar, a cada desintegração dum átomo de Ra corresponde o aparecimento dum átomo do elemento gasoso (Rn), muito mais acessível de avaliação, nessa época de pioneirismo, do que as partículas ou a radiação geradas no processo.



Centro de Documentação Farmacêutica

Fig. 1

da Ordem dos Farmacêuticos

Queremos ainda esclarecer que ao referir dois tipos de partículas alfa, estamos a fazer alusão ao seu conteúdo energético.

Se colocarmos um grama de rádio num ambiente completamente fechado, podemos apreciar o aparecimento de quantidade crescente de radão, só possível por emissão de partículas alfa do primeiro.

Algum tempo depois (cerca de um mês), estabelece-se um equilíbrio entre o número de desintegrações de um e outro, uma vez que o radão também se desintegra, que torna praticamente constante a quantidade de gás presente no ambiente hermético.

É neste ponto que se atinge o equilíbrio radioactivo que condiciona a definição de *curie*.

Sabe-se hoje que a massa de radão em equilíbrio com um grama de rádio, quando em ambiente fechado, é $6,51 \times 10^{-5}$ gramas e que

o volume que lhe corresponde, em condições normais de pressão e temperatura, é $0,66 \text{ mm}^3$.

Sabe-se também que o número de transformações sofridas em cada segundo por essa quantidade é muito aproximadamente $3,7 \times 10^{10}$.

Na posse destes conhecimentos e com o propósito de alargar o âmbito da definição, *o curie* passou a significar, a partir de 1950, a quantidade de qualquer radionuclido que sofre em cada segundo $3,7 \times 10^{10}$ desintegrações.

Determinações recentes levaram à rectificação do número de desintegrações pois que um grama de rádio emite $3,61 \times 10^{10}$ partículas alfa em cada segundo. O anterior valor continua, no entanto, a utilizar-se para definir a *unidade absoluta de radioactividade* uma vez que o desajustamento não tem significado prático.

2.3. O *curie* e especialmente os seus submúltiplos, *milicurie* (mCi) e *microcurie* (μ Ci) continuam a ser unidades de muito interesse, ainda que a sua determinação careça de padrões previamente estabelecidos e os seus valores não sejam comparáveis quando referenciem radionuclidos diferentes.

Considerada uma unidade de radioactividade, *o curie* define principalmente uma quantidade, muitas vezes impossível de determinar por outra forma.

Qualquer quantidade de elemento radioactivo que se desintegre à velocidade de $3,7 \times 10^{10}$ átomos por segundo, independentemente do tipo e energia das partículas ou radiações ejectadas, diz-se ter a actividade de 1 Ci.

O facto leva a situações de franca desigualdade, como podemos apreciar através do seguinte exemplo:

— 1 Ci de ^{60}Co emite em cada segundo

$3,7 \times 10^{10}$ partículas beta de energia igual a 0,10 MeV

$3,7 \times 10^{10}$ radiações gama de energia igual a 1,17 MeV

$3,7 \times 10^{10}$ radiações gama de energia igual a 1,33 MeV

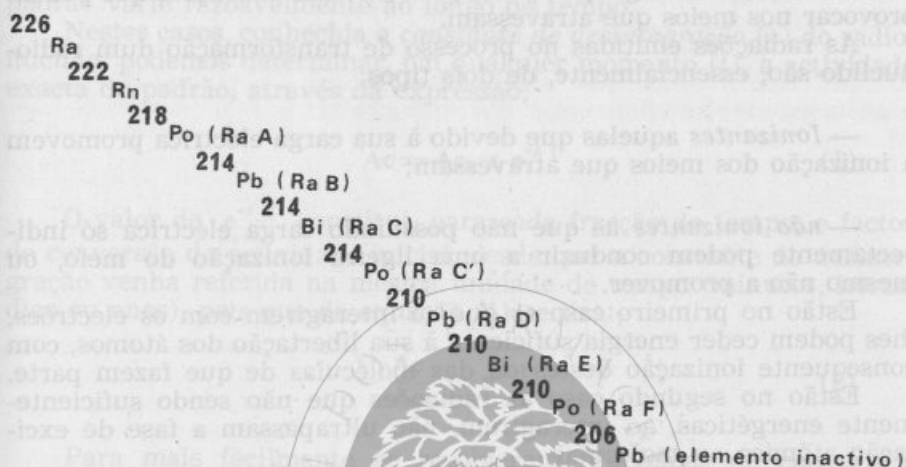
— 1 Ci de ^{32}P emite em cada segundo

$3,7 \times 10^{10}$ partículas beta de energia igual a 0,69 MeV

Desta forma se pode avaliar a diversidade de comportamentos que condicionam um mesmo valor de actividade, pois que cada radionuclido tem o seu esquema de desintegração, diferenciado quer no tipo das radiações emitidas quer nas energias que lhes estão associadas.

2.4. Com o incremento da radioactividade artificial, de que vivemos ainda o entusiasmo, uma extraordinária gama de isótopos radioactivos gerou um certo clima de desacordo quanto à utilização do *curie* como *unidade de radioactividade*, pela incoerência do número

de desintegrações que representa, quando referida a elementos radioactivos que não o rádio e seus descendentes.



Em 1947 Curtis e Cordon preconizaram que uma nova unidade fosse adoptada para definir, especialmente, actividades de isótopos artificiais. Para ela propuseram o nome de RUTHERFORD (rd) que determinaria a quantidade de radionuclido capaz de sofrer um milhão de desintegrações em cada segundo (10^6).

Dado que esta unidade enferma do mesmo mal, isto é, tal como o *curie* estabelece uma escala de valores para cada um dos isótopos, mas nunca para dois diferentes, e ainda porque o *curie* se encontra fortemente radicado na literatura especializada, o *rutherford* não encontrou apoio para se impor. A título de curiosidade diremos apenas que:

$$1 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^4 \text{ rd} \quad \text{ou} \quad 1 \text{ rd} = 0,27 \times 10^{-4} \text{ Ci}$$

2.5. A radioactividade dum composto que tem na molécula um isótopo radioactivo é determinada em relação a um padrão desse isótopo — fonte calibrada — e expressa, geralmente, em curies (Ci), millicuries (mCi), ou microcuries (μCi). Se o composto se apresenta na forma de solução é costume exprimir essa mesma actividade em função do volume unitário (ml) passando deste modo a chamar-se *concentração radioactiva* (Ci/ml; mCi/ml; $\mu\text{Ci}/\text{ml}$).

Os elementos radioactivos, sós ou fazendo parte de compostos, vem frequentemente acompanhados de seus isótopos inactivos, que se por um lado aumentam a quantidade total, por outro diluem a radioactividade.

É costume chamar, à razão entre o número de átomos radioactivos e o número total de átomos dum mesmo elemento, *actividade ou radioactividade específica* e exprimir-se em Ci, mCi e μCi por g, mg e μg ou por moles, milimoles ou micromoles.

2.6. Para fazer a determinação da radioactividade dum elemento, a técnica lança mão das propriedades físicas das radiações que acompanham a sua desintegração, principalmente das alterações que podem provocar nos meios que atravessam.

As radiações emitidas no processo de transformação dum radionuclido são, essencialmente, de dois tipos:

— *Ionizantes* aquelas que devido à sua carga eléctrica promovem a ionização dos meios que atravessam;

— *não ionizantes* as que não possuindo carga eléctrica só indirectamente podem conduzir a uma ligeira ionização do meio, ou mesmo não a promover.

Estão no primeiro caso as que ao interagirem com os electrões, lhes podem ceder energia suficiente à sua libertação dos átomos, com consequente ionização destes ou das moléculas de que fazem parte.

Estão no segundo caso as radiações que não sendo suficientemente energéticas, ao interagirem, não ultrapassam a fase de excitação atómica ou molecular.

Estão também neste caso as radiações emitidas no processo de transformação de alguns radionuclidos, cuja instabilidade do núcleo é responsável pela absorção de electrões orbitais (*captura electrónica*), geralmente da camada K. O fenómeno dá origem à transformação dum próton num neutrão, e do facto resulta o aparecimento de *isóbaros*.

O preenchimento das órbitas em défice por electrões de outras camadas é acompanhado de emissão de raios X.

Do que se disse depreende-se serem os sistemas detectores de radiações nucleares, essencialmente, de dois tipos:

— os que revelam a presença de iões, como sejam as câmaras de ionização, os contadores proporcionais e os Geigers;

— os que revelam a presença de radiações não ionizantes, como sejam as emulsões fotográficas e os cintiladores.

Os primeiros aproveitam a ionização produzida pela passagem das radiações através de gases ou vapores; para que se não recombinaem os iões formados, estes são colectados em eléctrodos. Consoante a diferença de potencial entre eléctrodos assim estaremos em presença de câmaras de ionização (100 a 300 volts), contadores proporcionais e Geigers (1.000 a 2.000 volts).

Os segundos aproveitam a acção fotoquímica ou foto-eléctrica das radiações sobre determinadas substâncias, nomeadamente o iodeto de prata (emulsões) e o iodeto de sódio (cintiladores).

Qualquer que seja o processo, é fundamental que o aparelho possua um sistema detector de radiações representativas do radionuclido, acoplado dum sistema de leitura capaz de converter os fenómenos em unidades de actividade, ou em quaisquer outras com elas relacionáveis, através de curvas de calibração obtidas com padrões.

A segunda hipótese constitui um processo generalizado para determinar a actividade de radionuclidos de vida curta, dado que para elaborar uma curva de calibração é necessário que a actividade do padrão varie razoavelmente ao longo do tempo.

Nestes casos, conhecida a constante de desintegração (λ) do radionuclido, podemos determinar, em qualquer momento (t), a actividade exacta do padrão, através da expressão;

$$Ac = Ac_0 \times e^{-\lambda t} \quad (1)$$

O valor de $e^{-\lambda t}$ constitui, para cada fracção de tempo, o factor de conversão da actividade inicial, desde que a constante de desintegração venha referida na mesma unidade de tempo (minutos, horas, dias ou anos), pois que da equação (1) se tira:

$$\frac{Ac}{Ac_0} = e^{-\lambda t} \quad (2)$$

Para mais facilmente se resolverem problemas de conversão, podem ser consultadas tabelas que dão, directamente, a partir do valor do produto λt , o valor da expressão $e^{-\lambda t}$.

Por exemplo, a constante de desintegração do ^{131}I é, aproximadamente, $0,086 \text{ dias}^{-1}$ (λ). Com este valor podemos determinar os produtos λt referentes a vários dias e com eles procurar na tabela os correspondentes factores de conversão ($e^{-\lambda t}$). Assim, para o caso do iodo 131 teremos:

t em dias	λt	$e^{-\lambda t}$
2	0,172	0,8414
4	0,344	0,7082
6	0,516	0,5964
8	0,688	0,5056
10	0,860	0,4230

O factor de conversão permite corrigir, ao longo do tempo, o valor da actividade inicial. Por seu turno, as leituras, efectuadas nos mesmos intervalos de tempo, fornecem valores diferenciados e relacionáveis com os anteriores. Os dois conjuntos de valores permitem elaborar uma curva de calibração do aparelho, específica de cada radionuclido (fig. 2).

Na determinação de actividades utilizam-se hoje aparelhos de registo automático. Estes vem, geralmente, acompanhados de fontes calibradas de rádio com as quais se promove uma afinação periódica das escalas.

O *Mediac* por exemplo, é uma unidade de escala digital que permite leituras directas em milicuries ou microcuries de 15 importantes radionuclidos. («Mediac» Dose Calibrator — made in Chicago).

Nesse aparelho, através dum comutador manual, é possível seleccionar cada um dos seguintes elementos:

^{226}Ra ; ^{203}Hg ; ^{198}Au ; ^{197}Hg ; ^{137}Cs ; ^{133}Xe ; ^{131}I ; $^{99\text{m}}\text{Tc}$;
 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 10; $^{87\text{m}}\text{Sr}$; ^{75}Se ; ^{63}Ga ; ^{60}Co ; ^{59}Fe ; ^{57}Co ; ^{51}Cr ; ^{24}Na .

Um outro comutador permite optar pela escala de actividades mais consentânea (milicuries ou microcuries).



Fig. 2

De acordo com o radionuclido, basta introduzir o recipiente com a amostra no poço detector para que o sistema execute, imediatamente, uma leitura ou leituras de repetição a um ritmo de cerca de 10 por minuto, consoante se pretenda.

3. O ROENTGEN

3.1. Em homenagem ao descobridor dos raios X foi proposto o nome de *roentgen* ou *röntgen* para unidade de quantidade de radiação

electromagnética de alta frequência, nomeadamente radiações X e gama.

Num passado não muito distante servia o *roentgen* para avaliar, quer radiações emitidas pelas fontes produtoras, quer as absorvidas pelos meios receptores, nomeadamente tecidos orgânicos.

Desde 1956 que o *roentgen* (r) define apenas uma determinada *dose de exposição* ou simplesmente *exposição*, enquanto a *dose absorvida* ou *dose*, como teremos oportunidade de referir, tomou sentido totalmente diverso.

L. H. Gray concebeu uma imagem que ilustra perfeitamente a relação entre as duas expressões.

Suponhamos um professor falando a um grupo de alunos. O fluxo das suas palavras atinge-os, com as naturais limitações inerentes à posição de cada um em relação ao orador, tal como de uma *exposição* se tratasse. As suas palavras, no entanto, só em parte serão retidas, variando de indivíduo para indivíduo a «dose absorvida».

3.2. As radiações electromagnéticas de alta frequência, de que o *roentgen* é a unidade de exposição, são na generalidade indirectamente ionizantes.

Quando radiações deste tipo atravessam o ar, formam-se partículas electrizadas, das quais as mais simples são os foto electrões, que provocam ao longo da sua trajectória a ionização do meio.

Os iões, abandonados ao seu próprio destino, recombinar-se-iam passada a causa que os originou, aliás como já tivemos oportunidade de referir. Porém, convenientemente orientados, eles são fonte duma corrente eléctrica, que devidamente amplificada pode ser medida.

3.3. O *roentgen* (r) é definido como a quantidade de radiação X ou gama (γ) capaz de, quando totalmente absorvida por 1 cm³ de ar seco a PTN, produzir uma ionização de que resultem duas unidades electrostáticas de quantidade de electricidade, sendo uma positiva e outra negativa.

Pode também ser definido como a quantidade de radiação X ou γ que, incidindo sobre 1 cm³ de ar seco a PTN (0,001293 g), produz electrões suficientes para, quando totalmente absorvidos por esse ar, darem origem aos iões necessários ao transporte de uma carga electrostática de cada sinal.

3.4. Não será descabido referir aqui, uma vez que dela acabamos de falar, o que seja uma carga electrostática ou melhor, uma unidade electrostática de carga ou de quantidade de electricidade (u.e.c.).

Tratando-se duma unidade do *sistema c.g.s.* pode igualmente denominar-se «unidade c.g.s. de carga eléctrica» e ser definida como a quantidade de electricidade que colocada à distância de 1 cm de outra rigorosamente igual, a repele com a força de 1 dine. Se as cargas

eléctricas forem de sinal contrário não haverá repulsão, mas sim atracção

$$1 \text{ dine} = \frac{1 \text{ u.e.c.}^+ \times 1 \text{ u.e.c.}^-}{1 \text{ cm}^2} \text{ atracção} \quad (3)$$

Sabe-se que um electrão transporta $4,803 \times 10^{-10}$ u.e.c. negativa e que o protão transporta o mesmo número de unidades de carga positiva. Sendo assim, para transportarem 1 u.e.c. negativa, por exemplo, serão necessários:

$$\frac{1}{4,803 \times 10^{-10}} = 2,082 \times 10^9 \text{ electrões} \quad (4)$$

A unidade prática de carga eléctrica não é *u.e.c.* por ser demasiado pequena, mas sim o *coulomb*.

$$1 \text{ coulomb} = 3 \times 10^9 \text{ u.e.c.} \quad (5)$$

Quando num determinado ponto dum circuito eléctrico passar em cada segundo uma quantidade de electricidade igual a *1 coulomb* diz-se que o mesmo está a ser alimentado por uma corrente de *1 ampere*.

$$1 \text{ ampere} = \frac{1 \text{ coulomb}}{1 \text{ seg}} = \frac{3 \times 10^9 \text{ u.e.c.}}{1 \text{ seg}} \quad (6)$$

3.5. A oportunidade das considerações feitas em 3.4. parece evidente para uma melhor compreensão de como, através da ionização do ar contido numa câmara padronizada, se pode estabelecer e medir uma corrente eléctrica, facilmente convertível em roentgens (r).

A partir da expressão (6) chegamos a:

$$\frac{1 \text{ u.e.c.}}{1 \text{ seg}} = 3,333 \times 10^{-10} \text{ amperes} \quad (7)$$

A expressão (7) permite determinar a carga eléctrica (Q) em u.e.c. detectada na câmara de ionização em cada fracção de tempo.

Sabido o volume (v) de ar seco existente na câmara, a sua temperatura (t) e a sua pressão (P) calcula-se a «exposição» pela fórmula:

$$\text{Exposição} = \frac{Q}{v} \left(\frac{t + 273,2}{273,2} \right) \frac{760}{P} \text{ r/tempo} \quad (8)$$

Suponhamos que o galvanómetro de uma câmara de ionização acusava a passagem de uma corrente de $0,333 \times 10^{-10}$ amperes; que o diafragma que regula a entrada do feixe de radiações na câmara tinha uma abertura correspondente a 1 cm^2 ; que os eléctrodos onde se descarregam os iões estavam colocados à distância de 2 cm um do outro; que a pressão e temperatura do ar no interior e no momento da determinação era, respectivamente, 760 mm de Hg e 20° C. e determinemos a «exposição» segundo (7) e (8).

$$0,333 \times 10^{-10} \text{ amp.} = 0,1 \text{ u.e.c./seg} = 6 \text{ u.e.c./min.}$$

$$\text{Exp.} = \frac{0,1}{2} \left(\frac{20 + 273,2}{273,2} \right) \frac{760}{760} \text{ r/segundo}$$

$$\text{Exp.} = \frac{6}{2} \left(\frac{20 + 273,2}{273,2} \right) \frac{760}{760} \text{ r/minuto}$$

o que levaria, aproximadamente, aos valores:

$$0,53 \text{ roentgens/seg. e } 3,2 \text{ roentgens/ min.}$$

3.6. Apesar do *roentgen* avaliar uma quantidade de radiação electromagnética, através da ionização que esta provoca ao atravessar uma determinada camada de ar, é possível fazer-lhe corresponder uma energia.

Várias determinações tem sido feitas para encontrar o valor exacto da energia necessária à formação dum par iónico no ar. De entre muitas escolhemos aquelas que nos permitiram elaborar o seguinte quadro:

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

Investigadores		Radiações utilizadas	Energias (eV)
Jesse e Sadaukis	(1955)	β do ^3H e do ^{60}Ni	$34,2 \pm 0,5$
Barber	(1955)	e^- de 1 a 35 MeV	$33,8 \pm 1,2$
Weiss e Bernstein	(1955)	R.X. de 2 MeV	$33,9 \pm 0,8$
Bernier e colabor.	(1956)	γ do ^{60}Co	$32,9 \pm 0,3$
Gross e colabor.	(1957)	β do ^{35}S de 50 KeV	$33,6 \pm 0,3$
Skorsgard e colabor.	(1957)	R.X. de 22 MeV	$32,7 \pm 0,6$
Bay e colabor.	(1957)	β do ^{35}S de 50 KeV	$33,7 \pm 0,3$
Goodwin	(1959)	γ do ^{137}Cs	$33,9 \pm 0,5$

Segundo a Comissão Internacional de Unidades Radiológicas deve tomar-se para valor médio da energia absorvida pelo ar na formação de um par iónico, 34 electrões volt (eV). O valor médio descrito numa grande parte dos livros da especialidade é, no entanto, 33,7 eV.

Esclareçamos ainda, que os iões são átomos ou moléculas alterados na sua neutralidade eléctrica por perda ou ganho de electrões orbitais.

Chamar-se-ão *aniões* ou iões negativos quando possuidores de carga eléctrica negativa superior à necessária para neutralizar a carga positiva do seu núcleo ou núcleos.

Chamar-se-ão *catiões* ou iões positivos quando deficitários desses electões.

Na dissociação de átomos ou moléculas, o aparecimento dum *catião* é complementado pelo aparecimento de um *anião*, ainda que este seja, na sua expressão mais simples, o próprio electrão. Ao conjunto denomina-se *par iónico*.

Deste modo e seja qual for o processo serão sempre necessários, para transportar $1/u.e.c.$, pares de iões em quantidade correspondente à transferência de $2,082 \times 10^9$ electrões (expressão 4).

Se o número apontado resultar da ionização de 1 cm^3 de ar a PTN ou, o que é o mesmo, da ionização de 1,293 mg de ar, serão atingidas as condições de definição do *roentgen* (ver 3.3.).

Quer isto dizer que a energia correspondente à *exposição de 1 r* no ar pode ser, muito aproximadamente, determinada pelos produtos:

$$2,082 \times 10^9 \times 34 \text{ eV} = 70,79 \times 10^9 \text{ eV} = 70,79 \times 10^3 \text{ MeV} \quad (9)$$

$$2,082 \times 10^9 \times 33,7 = 70,16 \times 10^9 \text{ eV} = 70,16 \times 10^3 \text{ MeV} \quad (10)$$

Se atentarmos em que 1 grama de ar é cerca de 773,4 vezes o valor da massa correspondente a 1 cm^3 a PTN, verificamos que, para essa quantidade, se estima uma energia igual a:

$$773,4 \times 70,16 \times 10^3 = 54,26 \times 10^6 \text{ MeV} \quad (11)$$

$$54,26 \times 10^6 \times \frac{1}{300} \times 4,802 \times 10^{-4} = 87,59 \text{ ergs} \quad (12)$$

Os valores mais frequentemente encontrados para definir a energia absorvida por 1 grama de ar, correspondem perfeitamente ao que se descreve.

$$5,4 \times 10^7 \text{ MeV} \approx 87,6 \text{ ergs} \approx 2,08 \times 10^{-6} \text{ calorias}$$

Estas determinações de energia só tem significado para o ar e desse facto resultam condicionalismos que adiante abordaremos.

4. O RAD

4.1. O *rad*, abreviado da expressão «Radiation Absorbed Dose», é a unidade básica de energia absorvida. Esta unidade refere, não só as radiações electromagnéticas absorvidas pelos tecidos orgânicos — função que até 1956 era desempenhada pelo roentgen, mas também «doses» de qualquer tipo de radiação capaz duma cedência de energia ao meio atravessado.

O *rad*, por convenção, define uma energia correspondente a 100 ergs por cada grama de meio absorvente, o que pode traduzir-se pelas expressões:

$$1 \text{ rad} = 100 \text{ ergs/g} = 6,247 \times 10^7 \text{ MeV/g} = 2,374 \times 10^{-6} \text{ calorias/g} \quad (13)$$

Se o meio absorvente for o ar e a energia for cedida por radiações X ou gama, fácil se torna encontrar a relação entre a «exposição» e «dose» pois como vimos em (12):

$$1 \text{ roentgen/g} \approx 87,59 \text{ ergs}$$

o que leva a concluir, para este caso particular, que:

$$1 \text{ roentgen (r)} = 0,876 \text{ rads} \quad (14)$$

Algumas outras situações estão igualmente bem definidas e permitem a conversão. É por exemplo o caso da água submetida à acção de radiações electromagnéticas de determinada frequência e de que se conhece a ionização média produzida. Apenas por curiosidade referiremos que para este outro caso:

$$1 \text{ r} = 0,931 \text{ rads} \quad (15)$$

4.2. O *rad* é uma unidade lógica, mas de difícil determinação experimental por dizer respeito a uma energia que muitas vezes se confunde com a que se desenvolve no processo sem ser absorvida pelo substrato.

A calorimetria por métodos clássicos, mesmo que rodeada de precauções extremas, introduz erros experimentais de enorme repercussão.

Modernamente, com a utilização de termistores, isto é substâncias semicondutoras cuja resistência diminui até cerca de 5% por

cada grau centígrado acrescido à sua temperatura, tem sido possível tirar algumas conclusões, se bem que em casos particulares.

Tal facto não invalida a impossibilidade de conhecer as consequências que resultam da energia absorvida por determinados meios, especialmente não homogêneos, onde a natureza das estruturas receptoras condiciona a importância dos fenómenos que se possam verificar. Estão neste caso os meios biológicos.

Esta realidade leva a que se utilize com muita frequência e no sector da biologia, não a **unidade dosimétrica fundamental** — o rad, mas sim o **roentgen**, que embora conduzindo, igualmente, a resultados anormais se apoia num processo de mais fácil determinação.

Várias tentativas tem sido feitas em prol duma relação entre a ionização produzida pelas radiações, quer se trate duma ionização directa quer se trate de ionização secundária, e a energia absorvida pelos meios onde penetram.

O método de Bragg-Gray ou *método da cavidade de gás*, por exemplo, imagina a existência duma bolsa gasosa no meio absorvente preconiza a aplicação duma fórmula que relaciona a ionização produzida nessa cavidade com a energia absorvida pelo meio circundante.

Para isso é necessário conhecer a relação (R) entre a energia comunicada à unidade de massa do meio (W_m) e a energia comunicada à unidade de massa do gás contido na bolsa (W_g), ambas expressas em ergs/grama e ainda a energia necessária para a formação dum par iónico no seio do gás (W_i), esta expressa em ergs/par iónico.

Nestas circunstâncias:

$$\text{"dose"} = \text{"exposição"} \times \frac{W_m}{W_g} \times W_i \quad (16)$$

Se o gás contido na bolsa for ar sabemos que $W_i = 54,1 \times 10^{-12}$ ergs/par iónico e o problema resume-se à determinação de R.

Também neste sector existem tabelas publicadas onde os valores de R são estimados pela composição atómica dos meios e relacionados com o ar.

A Comissão Internacional de Unidades Radiológicas (I.C.R.U.), por seu turno e para o mesmo fim, estabelece uma tabela de coeficientes mássicos de absorção energética (cm^2/gr), que levam à mesma conversão através da fórmula:

$$\text{"dose"}(\text{rads}) = \text{"exposição"}(r) \times 0,87 \times \frac{(\text{meio}) C_m}{(\text{ar}) C'_m} \quad (17)$$

Nessa tabela vemos referido, por exemplo, que o coeficiente mássico de absorção, para uma energia média das radiações de 0,08 MeV é:

- para o ar 0,0236 cm^2/g
- para o tecido muscular 0,0255

Um ponto ainda a considerar é de que a energia absorvida pelos materiais de mais baixo peso molecular é superior à absorvida pelos de peso mais elevado, e para o justificar basta referir que nos primeiros existem muito mais moléculas por unidade de massa. Isto leva a concluir que:

$$\begin{aligned} & \text{— quando } M_{\text{meio}} > M_{\text{gás}} & W_m < W_g & R < 1 \\ & \text{— quando } M_{\text{meio}} < M_{\text{gás}} & W_m > W_g & R > 1 \end{aligned}$$

Como a maioria dos meios absorventes tem peso molecular superior ao do ar, acontece que se for esse o gás contido na bolsa, o valor de R será necessariamente inferior à unidade. Nestas circunstâncias e pelas expressões (16) e (17) verificaremos que o valor da dose (rads) não pode atingir valores iguais ou superiores aos da exposição (roentgens). Isto é:

Se $\frac{W_m}{W_g} < 1$ virá "dose" < "exposição"

Pois só assim se pode manter a igualdade referida em (16).

4.3. Para determinar a absorção em meios biológicos tem sido, igualmente, preconizadas as *câmaras de ionização tecido-equivalentes*.

Estas, são instrumentos do tipo já referido, mas utilizando, como meio ionizável, gases a que se atribui idêntico poder de absorção ao imputado a certos tecidos vivos.

Para cada um deles calcula-se, como no caso do roentgen, a variação de potencial ou a intensidade da corrente motivados pela presença dos iões no campo eléctrico e aos quais corresponde uma determinada energia de formação.

No entanto, as condições de passagem das radiações através do meio biológicos, que não é homogêneo, e as verificadas no ar ou em qualquer gás, estabelecem acentuadas diferenças de absorção e consequente comportamento.

A dose superficial ou de entrada será, nos primeiros, muito mais actuante que em meios pouco densos, isto mantidas que sejam idênticas condições de exposição.

Por outro lado, e embora a acção das radiações seja proporcional à quantidade de energia absorvida, apercebemo-nos que nos organismos vivos, a irradiação simultânea e em condições perfeitamente idênticas, não conduz às mesmas respostas. Nestes é o acaso que determina o tipo de estruturas atingidas e estas não tem igual importância no processo vital.

Somos portanto levados a concluir que tais aparelhos só podem fornecer indicações aproximadas, e de que mesmo estas, fora de valores restritos, não permitem prever as consequências das radiações nos tecidos para os quais se dizem equivalentes.

4.4. No mercado especializado existem vários tipos de instrumentos graduados em unidades dosimétricas, mais geralmente em *milirads*, por fracção de tempo e que servem essencialmente para detectar focos de contaminação radioactiva.

Um dos mais generalizados, em forma de pistola (fig. 3), tem como detector uma pequena câmara em material resistente, mas leve, onde o ar encerrado é mantido a uma ligeira pressão negativa. Esta câmara de ionização intercala um circuito eléctrico alimentado por pilhas.



Fig. 3

Pela ionização desse ar o circuito fecha-se, e dá lugar à passagem duma corrente de fraca intensidade, que é detectada por um galvanómetro altamente sensível. A graduação da escala desse galvanómetro exprime uma energia, que dadas as condições e o processo de determinação, terá de ser referida a uma determinada fracção de tempo — frequentemente são graduadas em *mrads/hora* (*milirads por hora*).

Atendendo a que âmbito das determinações feitas com estes aparelhos ultrapassa as radiações electromagnéticas, indirectamente ionizantes, para se fixar entre parâmetros energéticos de qualquer tipo de radiação capaz de ionizar o ar, compreendemos porque se não faz neles referência ao *roentgen*, ainda que o processo de determinação seja idêntico.

Existem vários modelos com características diferentes, geralmente condicionando, para cada tipo de radiação, as menores energias detectáveis. Por exemplo há aparelhos que só detectam partículas alfa de energia superior a 3,5 MeV e simultaneamente partí-

culas beta e radiações electromagnéticas de energias superiores a 40 KeV. Também as escalas podem determinar valores que vão desde

0,1 a 25 mRads/hora

até

0 a 10.000 mRads/hora

Com eles não se faz a determinação de doses absorvidas, mas sim a detecção de radiações emergentes de fontes radioactivas, e que existindo no ambiente podem contaminar os indivíduos que nele se encontram.

Se nos debruçarmos um pouco mais sobre tais aparelhos verificamos, facilmente, não se tratar de dosímetros, mas sim de debitómetros, por referirem uma dose num intervalo de tempo.

Enquanto as dimensões dos dosímetros são $- E \times M^{-1}$; as dos debitómetros são $- E \times M^{-1} \times T^{-1}$.

Convém esclarecer também a razão porquê, havendo descontinuidade na emissão das radiações directa ou indirectamente ionizantes, a electricidade transportada pelos iões gerados assume, nestes como em alguns outros aparelhos, o aspecto duma corrente contínua de certa constância que leva as agulhas dos galvanómetros a movimentarem-se com uniformidade.

A razão está no facto de serem os iões atraídos a condensadores curto-circuitados por grandes resistências. Estas, como é natural, exercem um efeito de travagem ao escoamento da corrente, amortecendo o ímpeto das variações.

Isto também justifica porquê, em alguns outros tipos de monitores, as escalas são calibradas em impulsos, podendo estes ser sonorizados ou contados. (fig. 4)

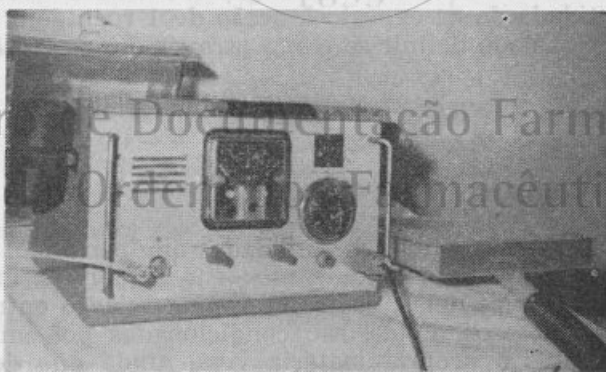


Fig. 4

De qualquer forma estamos em presença de aparelhos essenciais para testar contaminações, de material, de vestuário e mesmo de determinadas zonas mais expostas, quer do organismo, quer das áreas de trabalho.

5. O KERMA E O REP

As limitações apontadas à *unidade dosimétrica fundamental* e seus derivados, especialmente no que diz respeito à absorção biológica, levaram os investigadores a procurar novas unidades, que embora de dimensões semelhantes ($E \cdot M^{-1}$) não apresentassem os condicionalismos do *rad*.

Apesar de não terem aplicação prática, nem suprirem os inconvenientes já referidos daremos de duas delas breve notícia, por representarem uma tentativa em prol da relação — Dose/Efeito.

5.1. O *Kerma* (k), nome resultante das iniciais da expressão «Kinetic Energy Released in Material» foi introduzido na literatura com o propósito de definir doses absorvidas, de que fossem responsáveis partículas indirectamente ionizantes do tipo dos neutrões.

Muito sumariamente o *kerma* pode definir-se como o cociente do acréscimo de energia cinética das partículas ionizadas pela massa de material onde o fenómeno se verifica

$$k = \frac{\Delta \cdot E}{m} \quad (18)$$

5.2. O *rep* (Roentgen Equivalent Physical) é uma unidade que procura relacionar o roentgen com a energia absorvida, quer essa energia seja consequência de radiações electromagnéticas, quer de quaisquer outras.

Assim, diz-se que um determinado material absorveu a dose de um rep quando consumir uma energia idêntica à absorvida pela mesma quantidade de ar exposto à acção de 1 roentgen

Deste modo pode definir-se o *rep* através da expressão:

$$1 \text{ rep} = 87,6 \text{ ergs/g de material}$$

6. O RBE (EBR) O FQ E O REM

6.1. Falámos de algumas das unidades que permitem exprimir a dose de radiação absorvida e deixámos a ideia de que, infelizmente, não podemos, através delas, estabelecer uma relação entre a «dose» e os efeitos biológicos. Estes, são condicionados por uma série de factores inerentes à própria matéria viva, ainda que dependentes, como é óbvio, da capacidade ionizante da radiação, do seu débito e das condições em que se processa a «contaminação».

6.2. O *RBE* (Relative Biological Efficiency) também denominado *EBR* (Efficacité Biologique Relative) é um factor que procura tornar possível a comparação entre doses dos vários tipos de radiação, pela semelhança de efeitos biológicos que determinam.

Define-se pelo cociente entre a dose padrão capaz de produzir um determinado efeito e a dose da radiação, cujo RBE se pretende, capaz de produzir o mesmo efeito.

Na prática, costuma tomar-se como dose padrão, ou o que é o mesmo, como *unidade de eficacidae biológica*, a correspondente à energia cedida ao meio absorvente pelas radiações X de 200 KeV.

Se, por exemplo, para produzir uma determinada lesão temoral forem necessários 2000 rads de radiação X de 200 KeV e, em condições idênticas de exposição, para que se produza o mesmo efeito, uma dose de 2500 rads de ^{60}Co , diremos que o RBE do cobalto 60 é:

$$\text{RBE } ({}^{60}\text{Co}) = \frac{2.000}{2.500} = 0,80$$

(19)

Como se depreende, a noção de RBE é extremamente falível, pois resulta da observação de efeitos lesivos, dificilmente comparáveis e sujeitos a grandes variações.

Sob ponto de vista prático é possível estimar valores limites, por tratamneto estatístico dum grande número de observações e, através deles estabelecer máximos admissíveis que correspondam a mínimos de risco.

Tais valores levaram ao estabelecimento dos *RBE ponderados*, os quais constituíram padrões internacionalmente aceites, ainda que hoje se encontrem, relativamente, postos de parte, em favor dos *factores de qualidade* que adiante abordaremos.

Radiação	Energia	RBE
X	—	1,00
gama (γ)	—	1,00
beta (β)	1,00 MeV	1,00
beta (β)	0,10 MeV	1,08
neutrões térmicos	0,025 eV	5,00
neutrões rápidos	1,00 MeV	10,00
partículas alfa	5,00 MeV	15,00
partículas alfa	1,00 MeV	20,00

Em determinadas circunstâncias o valor do RBE aumenta com o cair da dose. Experiências feitas, no Hammersmith Hospital de Londres, mostraram que assim acontece quando se fazem incidir neutrões rápidos sobre a pele do cobaio, facto que foi posteriormente confirmado em ratos.

6.3. O *FQ* (Factor de Qualidade) substitui desde 1962 o *RBE ponderado*, sem contudo corresponder ao verdadeiro valor do *RBE* nem se lhe atribuir significado biológico.

Trata-se dum factor convencional, proposto e aceite por Comissões Internacionais de Protecção Contra Radiações, que permite presupor um perigo relativo.

Os seus vários valores foram estimados em função da ionização específica das radiações quando estas passam através da água e tendo em conta que os raios X de 200 KeV produzem em média 100 pares de iões por cada micron de trajectória.

No quadro seguinte procuramos traduzir os valores dos *FQ* em função da *ionização específica média* (i. e. m.)

i. e. m.	FQ
Menos de 100 pares de iões/micron	1
100 a 200	1 a 2
200 a 650	2 a 5
650 a 1000	5 a 10
1000 a 5000	10 a 20

Na prática costuma aplicar-se o valor de *FQ* = 10 quando a emissão é de neutrões rápidos ou de protões de energia inferior a 10 KeV, enquanto que para núcleos mais pesados se estima em 20. Este é, por convenção, o valor máximo que pode atribuir-se ao *factor de qualidade* (*FQ*).

6.4. O *Rem* (Roentgen Equivalent Man ou Roentgen Equivalent Mammal) é uma unidade de pouco uso, considerada mesmo obsoleta por muitos investigadores. O *rem* constitui um esforço notável na procura duma base única de apreciação dos efeitos biológicos devidos aos vários tipos de radiação.

Pode definir-se como sendo a energia absorvida pelos tecidos do corpo humano equivalente à desenvolvida pela exposição a 1 roentgen.

Definido em sentido mais amplo, o *Rem* será a dose que produz nos mamíferos, sujeitos à exposição de qualquer tipo de radiação, o efeito biológico equivalente a 1 rad de radiação X de 200 KeV.

$$1 \text{ Rem} = \frac{87,6}{\text{RBE}} \text{ ergs/g de tecido}$$

ou ainda

$$1 \text{ Rem} = 1 \text{ rad} \times \text{RBE}$$

(20)

Em termos de protecção o *Rem* corresponde a um risco do organismo humano. Se esse risco provém duma exposição às radiações electromagnéticas de energia próxima dos 200 KeV, diz-se que o *Rem* tem o mesmo valor do *rad*.

Se o risco é provocado por radiações corpusculares aceita-se como válida a expressão:

$$\text{Rem} = \text{rad} \times \text{FQ} \quad (21)$$

Insistimos, no entanto, em esclarecer que os valores de *FQ* são convencionais e diferenciados dos valores do RBE ainda que próximos, pelo que o *Rem* definido na expressão (21) não pode considerar-se uma unidade de dose absorvida, mas sim uma *dose equivalente* a um risco.

Para se calcular a dose equivalente, ou melhor, para se avaliar do risco que se corre por exposição às radiações nucleares, poder-se-ão introduzir, a par com o *FQ*, outros coeficientes de igual importância, atendendo a que se trata dum processo empírico.

7. CONCLUSÃO

Passámos em revista algumas das unidades que geralmente encontramos descritas e que particularmente nos interessou referir. Algumas outras poderiam ter sido abordadas, mas parece-nos, no entanto, ter já material suficiente para destacar, à guisa de conclusões, um certo número de esclarecimentos de ordem geral que nos permitem avaliar do seu interesse.

7.1. Os sistemas de detecção de radiações que dão expressão prática à maioria das unidades de medida fundamentam-se, essencialmente, em propriedades físicas e não garantem uma equivalência com os desvios fisiológicos que as mesmas podem desencadear.

O comportamento da célula viva frente às radiações, directa ou indirectamente ionizantes ou simplesmente excitadoras, é imprevisível. Além disso, dada a dinâmica das transformações bioquímicas, somos levados a pensar que os desvios provocados conduzem a alterações irreversíveis com repercussão no seu ciclo normal de vida.

A importância dessas alterações depende, essencialmente, da energia absorvida e do valor vital das estruturas atingidas.

Conhecedores desta verdade incontroversa e da capacidade de penetração dos vários tipos de radiações, sabemos que só empiricamente podemos avaliar dos seus efeitos, uma vez que se torna impossível «a priori» conhecer o valor das energias absorvidas e o tipo de estruturas que as irão absorver.

Destes factos nasce a incapacidade de estruturar equivalências entre *unidades de dose* e os *efeitos biológicos* que as mesmas determinam.

Por outro lado, sendo a *dose* uma energia absorvida pela unidade de massa, e esta, nos organismos vivos, ter uma constituição bastante heterogénea, torna-se igualmente problemático um acerto de equivalências entre a *dose* e a *exposição*, mesmo que a esta se possa fazer corresponder, facilmente, uma energia de entrada.

Todas as relações que existem neste campo, e vimos algumas, são consequência da observação experimental e aceites em conferências internacionais com o único propósito de manter uma uniformidade nos critérios de comparação.

De modo nenhum se pretende minimizar, com o que atrás se afirma, a extraordinária gama de conhecimentos que a experiência tem proporcionado, nomeadamente na percepção dos riscos provenientes da exposição às radiações de origem nuclear.

Apesar do crescente aumento do número de técnicos envolvidos, os riscos são cada vez menores, mercê desses conhecimentos e das medidas de protecção que sugerem.

7.2. Dos conceitos que abordámos, o que nos parece ter aplicação mais generalizada é o *curie* (Ci). Dissemos tratar-se duma unidade de actividade radioactiva e esclarecemos que representa, para cada radionuclido, um valor de quantidade, a qual em muitos casos não pode ser avaliada de outro modo.

Esta imponderabilidade não resulta só de se estar em presença de pequeníssimas quantidades em muitos casos, mas também de estarem os radionuclidos inquinados de isótopos inactivos, que não podemos separar por processos químicos, nem os processos físicos de separação de isótopos se tornariam praticáveis.

A quantidade de ^{14}C , por exemplo, a que corresponde uma actividade de 1 Ci é francamente ponderável (187 gramas), só não é viável na prática separá-lo dos seus isótopos inactivos ^{12}C e ^{13}C , que por todo o lado existem. Isto sem ignorar que o carbono 14 se obtém livre de impurezas, por exemplo, através de bombardeamento neutrónico do azoto.

Centro de Documentação Farmacêutica

O *curie*, além de definir uma quantidade *, através da radioactividade manifestada por cada elemento, permite também prever riscos e estabelecer protecção adequada.

Para isso é necessário conhecer o esquema de desintegração do radionuclido, principalmente, quanto ao tipo das radiações emitidas e suas energias máximas.

É esse conhecimento que nos leva, por exemplo, a não dispensar os mesmos cuidados de protecção a 100 mCi de ^{131}I ou a 100 mCi ^{14}C

* A expressão (1) apresentada no começo deste trabalho é perfeitamente equivalente a esta outra:

$$N = N_0 \times e^{-\lambda t}$$

onde N_0 representa a quantidade de átomos radioactivos no início dos tempos e N a quantidade dos que ainda se mantêm íntegros ao fim do tempo t .

dado que as partículas do primeiro são cerca de quatro vezes mais energéticas do que as do carbono

$^{131}\text{I} - T = 8,04$ dias		$^{14}\text{C} - T = 5568$ anos
Partículas β^-	Fotões	Partículas β^-
0,250 MeV — 2,8 %	0,722 MeV — 2,8 %	
0,335 — 9,3 %	0,637 — 9,3 %	
0,608 — 87,2 %	0,364 — 79,0 %	0,155 MeV — 100 %
	0,284 — 8,2 %	
	0,080 — 8,2 %	
0,815 — 0,7 %	0,163 — 0,7 %	

7.3. Ao curie segue-se o *rad*, que não é mais que uma extensão do roentgen, quanto ao processo prático de determinação, mas com a vantagem de enquadrar qualquer tipo de radiação.

Não esqueçamos que se trata da unidade dosimétrica fundamental e que se exprime em energia (ergs) por massa (grama), enquanto o roentgen resulta duma capacidade de ionização das radiações electro-magnéticas no seio do ar.

Uma vez que, em determinados meios, é possível estabelecer a energia que levou à formação dos iões presentes, o roentgen é convertível no rad ou vice-versa.

Das outras unidades parece-nos ter dito o suficiente para as aceitarmos sem lhe atribuímos um valor demasiado rígido.

BIBLIOGRAFIA

- [1] BLANC, D. — Dosimétrie et radioprotection — La Pharmacie de Réserve n.º 3, Paris (1970).
- [2] BLANC, D. — Les radionucléides. Production, dosage et application — Paris (1966).
- [3] I. C. R. U. — Physical aspects of irradiation — Washington (1964).
- [4] JEHOTTE, J. M. — Actions biologiques des radiations — Journal de Pharmacie de Belgique n.ºs 1-2 (32), Bruxelles (1954).
- [5] JOHNS, H. E. — The physics of radiology, ed. II — Illinois, USA (1966).
- [6] MURPHY, M. D. — Radiation therapy, ed. II — Filadelfia, USA (1967).
- [7] ROBIN, P. G. e RALPH, L. E. — Radioisotope measurement. Applications in engineering — USA (1967).
- [8] TUBIANA, M. DUTREIX, J. DUTREIX, A. e JOCKEY, P. — Bases physiques de la radiothérapie et de la radiobiologie — Paris (1963).
- [9] TUBIANA, M. — Les isotopes radioactifs en médecine et en biologie — Paris (1950).
- [10] WILKINSON, D. H. — Ionization chambers and counters — Cambridge (1950).
- [11] Journal de radiologie et d'electrologie, n.ºs 3,4 (133), Paris (1964)
- [12] Journal de radiologie et d'electrologie, n.ºs 6-7 (377), Paris (1971)
- [13] The american journal of roentgenology, vol. III (31) — USA (1971).

TERMODINÂMICA APLICADA À FARMACOLOGIA

ANDREJUS KOROLKOVAS

Professor Livre-Docente

*Regente da Disciplina de Química Farmacêutica do Departamento de Farmácia
da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo
São Paulo — Brasil*

I. CONCEITOS BÁSICOS

Para compreender os vários e complexos mecanismos químicos e biológicos envolvidos na ação dos fármacos, importa considerar as leis da termodinâmica [27, 38, 40, 49, 58, 64, 66, 68]. Essas leis regem todos os processos em que há libertação ou absorção de calor ou de outra forma de energia. As reações que se dão nos sistemas biológicos estão sujeitas a essas leis porque consistem de processos que ocorrem com variação de energia [7, 35, 45, 52].

A primeira lei da termodinâmica afirma que a energia não pode ser criada nem destruída, mas apenas convertida de uma forma em outra. Isso significa que a energia consumida num processo anabólico (como a ligação de um fármaco com o seu receptor, formando um grande complexo molecular, por exemplo), deve ser fornecida por um processo inverso ao anterior, vale dizer, catabólico, em que há libertação de energia (como no caso da dissociação do complexo fármaco-receptor) [4].

A segunda lei da termodinâmica impõe restrições à troca dessa energia. Diz que a conversão de calor em trabalho é acompanhada de variação de temperatura do sistema. Pode ser representada pela equação:

$$\underline{H} = \underline{G} + \underline{TS} \quad (I)$$

em que \underline{H} é a entalpia ou energia total do sistema; \underline{G} , a energia livre de Gibbs, isto é, a porção da energia total que um sistema determinado pode utilizar para realizar trabalho; \underline{S} , a entropia, fracção da energia total que não está disponível para a realização de trabalho — corresponde à energia vibracional de átomos e moléculas; e \underline{T} , a temperatura absoluta.

Visto que não se pode determinar os valores absolutos de nenhum sistema específico, mas apenas as suas variações, a equação (I) toma a forma:

$$\Delta \underline{H} = \Delta \underline{G} + T \Delta \underline{S} \quad (\text{II})$$

em que $\Delta \underline{H}$ é a variação de entalpia ou de energia interna; $\Delta \underline{G}$, a variação de energia livre de Gibbs; e $\Delta \underline{S}$, a variação de entropia.

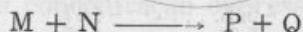
As reacções espontâneas, chamadas *exergónicas*, são caracterizadas por decréscimo de energia livre; nestes casos, $\Delta \underline{G}$ apresenta sinal negativo. Em se tratando de reacções *endergónicas*, que para ocorrerem exigem aumento de energia livre, $\Delta \underline{G}$ tem sinal positivo.

Em reacções reversíveis, importa levar em consideração outro factor, $\Delta \underline{G}^\circ$, que não deve ser confundido com $\Delta \underline{G}$. $\Delta \underline{G}^\circ$ representa a variação da energia livre padrão de Gibbs quando todos os reagentes e produtos estão em seus estados normais ou concentrações unitárias (uma atmosfera de pressão para gases, líquidos e sólidos puros, e 1 molal para solutos).

$$\Delta \underline{G}^\circ = - 2,303 RT \log K \quad (\text{III})$$

Na equação acima, R representa a constante dos gases (1,98 cal/grau/mol), T é a temperatura absoluta e K, a constante de equilíbrio da reacção.

No caso de uma reacção do tipo:



$$\Delta \underline{G} = \Delta \underline{G}^\circ + 2,303 RT \log \frac{[P][Q]}{[M][N]} \quad (\text{IV})$$

em que $\frac{[P][Q]}{[M][N]} = K$

Em qualquer reacção considerada, $\Delta \underline{G}^\circ$ é sempre constante, por se tratar de quantidade definida, ao passo que $\Delta \underline{G}$ poderá assumir qualquer valor, dependendo das condições em que a reacção se realiza. Se os reagentes e os produtos estiverem em seu estado normal, $\Delta \underline{G} = \Delta \underline{G}^\circ$. No estado de equilíbrio, $\Delta \underline{G} = 0$, e a equação (IV) assume a forma (III), vista acima.

No caso da farmacologia molecular, o fenómeno correspondente à reacção química entre duas substâncias é a interacção do fármaco com o respectivo receptor. Também aí têm sido aplicadas as leis da termodinâmica [6, 7, 48], nem sempre, porém, com as devidas cau-

telas [45] *. Importa lembrar que os sistemas biológicos diferem dos sistemas químicos em dois aspectos fundamentais [17, 44]:

1) São essencialmente *abertos* e não fechados, não havendo possibilidade de tratar os fenómenos que ali ocorrem como sendo processos reversíveis. Os fenómenos biológicos devem, portanto, ser estudados sob o ponto de vista da nova termodinâmica de processos irreversíveis **.

2) Por serem altamente estruturados, contêm número *reduzido* de partículas idênticas que, não raro, é insuficiente para um tratamento termodinâmico. Por esta razão aos fenómenos biológicos aplica-se a termodinâmica dos sistemas pequenos [36, 37].

Os resultados de inúmeras pesquisas de farmacologia molecular têm sido analisados sob o ponto de vista termodinâmico. Por exemplo, num estudo recente da interacção de analgésicos derivados da acetanilida, $C_6H_5-NHCOCH_3$, com a albumina sérica bovina, Dearden e Tomlinson [20] encontraram as constantes termodinâmicas arroladas na Tabela 1. Verificaram que a energia livre de ligação (ΔG)

TABELA 1
Constantes termodinâmicas da associação de acetanilidas
p-substituídas com a albumina sérica bovina [20]

Substituinte em posição para	Constante de associação a 19° (litro/mol)	ΔG a 19° (kcal/mol)	ΔH (kcal/mol)	ΔS (cal/mol-grau)	σ , constante de Hammett relativa ao substituinte em para
-H	21 500	-5,78	-3,63	+ 7,36	0
-CH ₃	29 800	-5,97	-4,47	+ 5,19	-0,170
-OH	17 000	-5,64	-4,95	+ 2,39	-0,370
-OCH ₃	16 100	-5,62	-4,73	+ 3,04	-0,268
-OC ₂ H ₅	20 200	-5,73	-4,23	+ 5,11	-0,240
-NH ₂	7 000	-5,14	-5,74	- 2,08	+0,680
-F	29 900	-5,97	-3,39	+ 8,80	+0,062
-Cl	62 500	-6,41	-2,99	+11,66	+0,227
-Br	105 500	-6,72	-2,72	+13,60	+0,232
-I	142 000	-6,88	-2,89	+13,69	+0,180
-CHO	26 000	-5,90	-2,58	+11,33	+0,265
-COOH	13 400	-5,52	-2,15	+11,47	+0,450
-NO ₂	48 600	-6,26	-0,57	+19,41	+0,778

* No estudo da termodinâmica de macromoléculas, especialmente de biopolímeros, importa levar em consideração, segundo Benzinger [8], um termo adicional na equação que expressa o equilíbrio químico. A cinética dos fenómenos biológicos, por sua vez, foi interpretada [61] à luz da termodinâmica do não-equilíbrio [39].

** Esta termodinâmica serviu de base para analisar o processo de transporte através de modelos de membranas biológicas [11, 23, 24, 60], para estudar o transporte de íons através de membranas de nervos [46] e par formular uma teoria geral de transporte simplástico [63].

é negativa em todos os casos, indício de que a interacção é exergónica. A correlação entre a entalpia de associação (ΔH) e a constante do substituinte de Hammett, σ , é excelente, denotando, segundo os autores, que a interacção é inespecífica. A correlação entre a entropia de ligação (ΔS) e σ é também muito boa, o que sugere que a hidratação do fármaco não ligado é função da separação de carga dentro da molécula.

Dados termodinâmicos têm servido de base para a formulação das teorias mais modernas da acção dos fármacos, como a da «perturbação macromolecular» [6] e a da «charneira» [52, 53].

II. PRINCÍPIO DE FERGUSON

Observando que, numa série homóloga, certas propriedades físicas, tais como solubilidade em água, pressão de vapor, actividade capilar, distribuição entre fases imiscíveis, se alteram segundo uma progressão geométrica, Ferguson [29] concluiu que «as concentrações molares tóxicas ... são, em grande parte, determinadas por um equilíbrio de distribuição entre fases heterogéneas — a fase circum-ambiente externa, em que se mede a concentração, e uma biofase, que é o sítio primário da acção tóxica».

Com base nesse raciocínio, da equação (IV) deduziu a relação:

$$\ln a = \frac{(\bar{G} - G_0)}{RT}$$

em que: a representa a concentração expressa como actividade termodinâmica do fármaco num gás ou numa solução; \bar{G} , a sua energia livre molal parcial num estado determinado; G_0 , a sua energia molal parcial no estado normal; R , a constante dos gases; e T , a temperatura absoluta.

Segundo Ferguson, é desnecessário definir a natureza da biofase, tão pouco medir a concentração do fármaco nesse sítio. Existindo condições de equilíbrio entre o fármaco na biofase molecular e na exobiofase, isto é, nos fluídos extracelulares, a tendência do fármaco de escapar de cada fase é a mesma, ainda que as concentrações numa e noutra sejam diferentes [19, 28]. A essa tendência se dá o nome de *actividade termodinâmica*. Ela equivale aproximadamente ao grau de saturação de cada fase. Portanto, a medida da actividade termodinâmica na fase externa (exobiofase) corresponde à actividade termodinâmica na biofase molecular. E, na prática, é aquela que se toma, já que não se pode medir esta.

Em se tratando de fármacos voláteis, calcula-se a sua actividade termodinâmica a partir da expressão p_t / p_s , em que p_t é a pressão

parcial da substância em solução e p_s a pressão de vapor saturado da substância à temperatura da experiência. No caso de droga não volátil, a actividade termodinâmica é calculada empregando-se a relação S_t/S_o onde S_t é a concentração molar da droga e S_o a solubilidade correspondente.

Visto que tanto p_s como S_o são constantes, é evidente que, observando as variações de p_t ou S_t , se pode determinar, de maneira relativamente simples, se a acção do fármaco se deve directamente às suas propriedades físico-químicas ou primordialmente à sua estrutura química.

No primeiro caso, a relação p_t/p_s ou S_t/S_o será alta, em geral da ordem de 1 a 0,01, porque a droga exercerá pressão parcial elevada ou estará presente em altas concentrações na fase externa, em virtude de encontrar-se distribuída por todo o organismo, sem estar muito firmemente ligada a nenhuma célula dele. O equilíbrio estabelecido será entre a exobiofase e a biofase molecular.

No segundo caso, a relação p_t/p_s ou S_t/S_o deverá ser bastante baixa, em geral menor do que 0,001, porquanto será pequena a pressão parcial ou a concentração do fármaco na fase externa, visto estar ele mais ou menos firmemente ligado a certos receptores em determinadas células do organismo. O equilíbrio estabelecido, neste caso sujeito à lei da acção das massas, será entre o fármaco e os receptores na célula ou dentro dela.

Examinando-se a Tabela 2, percebe-se que as quatro primeiras substâncias, cujas actividades termodinâmicas são equiparáveis, se deve quase certamente às suas propriedades físico-químicas, enquanto que a vanilina, cuja actividade termodinâmica é baixíssima, não se enquadrando dentro do estreito limite das precedentes, deve actuar provavelmente em razão de sua estrutura química.

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

TABELA 2
Inibição enzimática da desidrogenase succínica
e actividade termodinâmica [56]

Composto	Concentração molar que causa 50 % de inibição do consumo de oxigénio	a
Etiluretana	0,65	0,117
Feniluretana	0,003	0,20
Propionitrila	0,48	0,24
Valeronitrila	0,08	0,36
Vanilina	0,011	0,0002

O princípio de Ferguson tem sido aplicado para explicar o modo de acção de vários fármacos (1, 13, 44, 50, 65). Assim, por exemplo, com base nos valores da actividade termodinâmica de alguns fluorfenóis (Tabela 3) e nas correlações lineares entre as concentrações equitóxicas destes compostos à *Escherichia coli* (99,9% de mortalidade após 50 minutos de contacto) e seus pesos moleculares, número de átomos de fluor como substituintes e solubilidades na água (Figura 1) conclui-se que tais bactericidas devem a sua actividade às propriedades físico-químicas [50].

TABELA 3

Solubilidades e actividades termodinâmicas das soluções tóxicas do fenol e dos fluorfenóis (A concentração equitóxica é a que produz 99,9% de mortalidade de *E. coli* em 50 minutos a 25° [50])

Composto	λ max nm	Solubilidade mol/litro a 25° (\underline{S}_o)	Concentração equitóxica mol/litro (\underline{S}_t)	Actividade termodinâmica da solução tó- xica $\underline{S}_t / \underline{S}_o$
Fenol	270	0,93	0,088	0,095
<i>o</i> -Fluorfenol	267	0,72	0,060	0,083
<i>m</i> -Fluorfenol	267,5	0,69	0,042	0,061
<i>p</i> -Fluorfenol	277	0,72	0,060	0,083
Trifluorfenol	274	0,42	0,020	0,048
Tetrafluorfenol	226,5	0,37	0,0096	0,026
Pentafluorfenol	265	0,30	0,0066	0,022

da Ordem dos Farmacêuticos

Com base nas leis da termodinâmica, Higuchi & Davis [35] propuseram recentemente um novo meio de correlacionar a estrutura química com a actividade farmacológica. Partiram das seguintes suposições: 1) qualquer sistema de ensaio de fármacos — cultura de microrganismos, camundongo ou homem — consiste de várias regiões físicas muito diversas tendo, *ipso facto*, afinidades muito diversas pelos fármacos administrados; 2) a actividade biológica é determinada pela quantidade relativa do fármaco apreendida, do sistema total, pelo receptor. Aplicando também o princípio de Ferguson, segundo o qual o equilíbrio ou quase-equilíbrio termodinâmico é atingido em todas as fases acessíveis ao fármaco, e considerando que a actividade termodinâmica do fármaco no compartimento do receptor é a mesma que

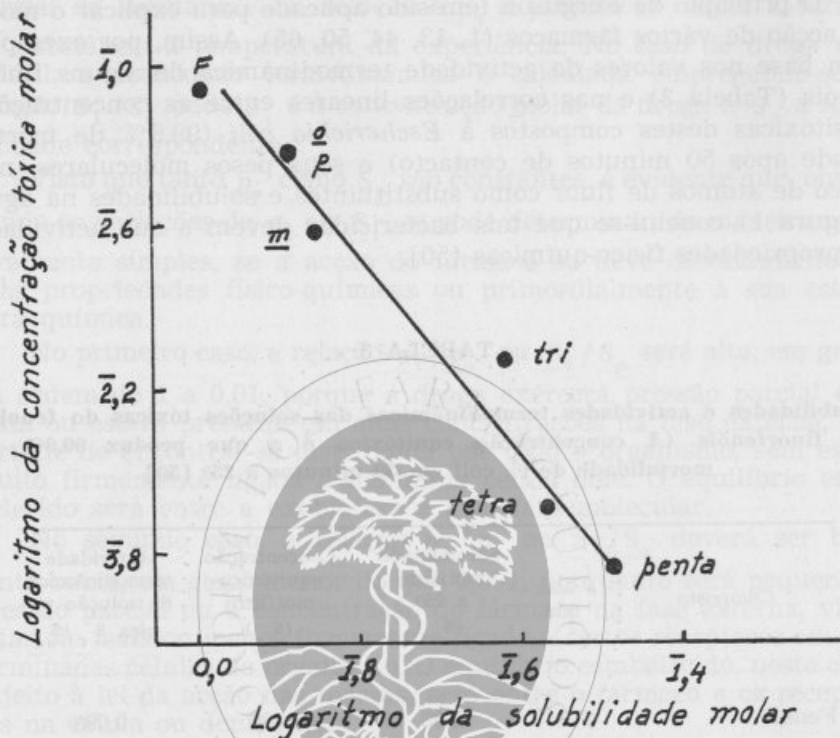


Fig. 1

Relação entre o logaritmo da solubilidade molar dos fluorfenóis e o logaritmo de sua concentração tóxica molar (99,9% de mortalidade em 50 minutos). F = fenol; o = o-fluorfenol; m = m-fluorfenol; p = p-fluorfenol; tri = trifluorfenol; tetra = tetrafluorfenol; penta = pentafluorfenol [50].

Centro de Documentação Farmacêutica

nas demais fases pelas quais o fármaco se distribui (aquosa, tecidual, lipídica, proteica, etc.), deduziram que a concentração efectiva do fármaco no receptor é dada pela fórmula:

$$E = \frac{C_r}{S} = \frac{K_r}{\frac{V_a}{V} + \sum_{i=1}^n K_i \frac{V_i}{V}}$$

em que E é a concentração do fármaco complexado com o receptor por quantidade unitária do fármaco administrado, relacionada directamente com a esperada actividade relativa do fármaco; C_r , a concentração efectiva do fármaco no receptor; S , a quantidade do fármaco administrada ao sistema em ensaio; K_r , o valor do coeficiente de partição do sítio receptor; V_a , o volume da fase aquosa; e

a somatória dos produtos dos valores dos coeficientes

de partição nos diversos compartimentos acessíveis ao fármaco pelos valores dos volumes dos respectivos compartimentos.

Em sistemas em que a maior parte do fármaco se encontra na

fase aquosa, isto é, quando $V_a \gg \sum_{i=1}^n K_i V_i$, a substituição de um

átomo de hidrogénio do fármaco pelo grupo metila resultará em aumento acentuado da lipofilicidade e da actividade, com aumento correspondente de K_i , coeficiente de partição do sítio receptor; a substituição por um grupo etila, por sua vez, redundará em aumento correspondente ao quadrado do primeiro aumento; vale dizer, se o primeiro aumento foi por um factor de 2,5, o segundo será aproximadamente por 6,25.

Em sistemas em que o fármaco se encontra preponderantemente nas fases teciduais (lipídica, proteica, etc.), isto é, quando

a substituição de um átomo de hidrogénio do

fármaco pela metila resultará em diminuição da actividade desde que o receptor seja de polaridade intermediária. Considerando o caso mais simples, em que as fases teciduais consistem apenas na fase lipídica, a equação V reduz-se a

$$E = \frac{K_r}{V_a + K_l V_l} = \frac{K_r}{K_l V_l}, \text{ visto que } K_l V_l \gg V_a$$

em que o índice l significa fase lipídica.

Se o valor de K_l aumentar, digamos por um factor de 4,5, mesmo que o valor de K_r aumente por um factor de 2,5 a actividade do fármaco diminuirá, por um factor igual a 2,5/4,5, isto é, 5/9.

No caso de o substituinte ser a etila, o decréscimo da actividade será por um factor igual a 25/36.

Introduzindo-se na molécula do fármaco matriz os substituintes α , β , γ , etc., a concentração efectiva do fármaco complexado com o receptor será dada pela equação

$$\underline{E} = \frac{\underline{K}_r^* (\underline{F}\alpha)_r (\underline{F}\beta)_r (\underline{F}\gamma)_r \dots}{\underline{V}_a + \sum_{i=1}^t \left[\underline{K}_i^* (\underline{F}\alpha)_i (\underline{F}\beta)_i (\underline{F}\gamma)_i \dots \right] \underline{V}_i} \quad \text{VII}$$

em que o asterisco (*) se refere às propriedades de partição do fármaco matriz no compartimento i , e os F 's denotam a contribuição factorial do grupo em modificá-las com relação a cada biofase; isto é, o valor de \underline{F} é a razão do coeficiente de partição de um composto substituído pelo coeficiente de partição do composto matriz.

Para comparar as actividades relativas de compostos derivados com as dos compostos matrizes, deduziram a seguinte equação:

$$\underline{R} = \frac{\underline{E}}{\underline{E}^*} = \frac{\underline{K}_r \left(\underline{V}_a + \sum_{i=1}^t \underline{K}_i \underline{V}_i \right)}{\underline{K}_r^* \left(\underline{V}_a + \sum_{i=1}^t \underline{K}_i \underline{V}_i \right)} \quad \text{VIII}$$

Se $\underline{R} > 1$, o composto derivado será mais activo do que o composto matriz; inversamente, se $\underline{R} < 1$, será menos activo.

Aplicada a derivados obtidos mediante introdução de grupos metilénicos na molécula do composto matriz e tomando $\underline{V}_a = 1$ e $\underline{K}_i^* = 0,33$, a representação gráfica da equação acima consiste em curvas parabólicas, cujo formato difere segundo os valores de \underline{F} . No caso de $\underline{F}_{(\text{CH}_2)_1} = \underline{F}_{(\text{CH}_2)_r}$, a actividade dos compostos substituídos aumenta geomètricamente com o aumento do número de grupos metilénicos introduzidos, até atingir um valor máximo, permanecendo em seguida quase constante (Figura 2.2). Se $\underline{F}_{(\text{CH}_2)_1} = 2 \underline{F}_{(\text{CH}_2)_r}$, a actividade do composto substituído aumenta segundo uma relação parabólica (Figura 2.3).

Substituindo, na equação VIII, \bar{F} por seus valores experimentalmente determinados (4,5 para CH_2 , 1000 para C_6H_5 e 4×10^{-4} para OH — que são os factores da variação dos coeficientes de partição correspondentes à variação de energia livre em transferir os referidos grupos substituintes da fase aquosa para a fase lipídica) e atribuindo valores arbitrários para \underline{K}_1 , \underline{V}_1 e \underline{V}_a , Higuchi & Davis [35] construíram a Tabela 4.

Segundo Higuchi & Davis [35], o seu método, descrito acima, dentro de certos limites permite prever a lipofilicidade necessária para produzir a actividade óptima para uma dada série de fármacos.

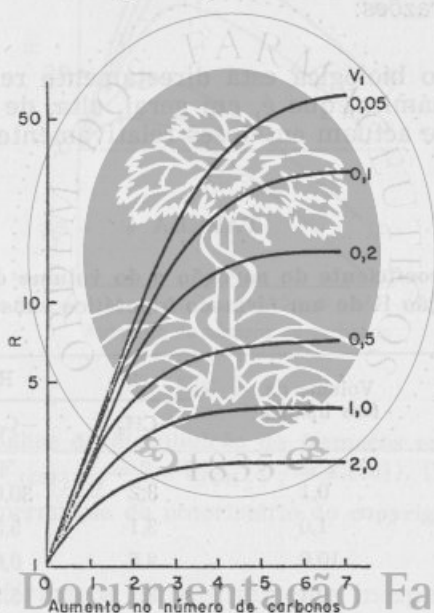


Fig. 2

Modelo de análise de distribuição de fármacos em dois compartimentos: $\underline{F}_{(\text{CH}_2)_1} = 3$ e $\underline{F}_{(\text{CH}_2)_1} = 3$. (Reproduzida com permissão do proprietário do copyright).

III. ESTRUTURA E ACTIVIDADE

Considerando o modo de exercerem a acção biológica, os fármacos podem ser divididos em duas grandes classes: estruturalmente inespecíficos e estruturalmente específicos [5, 19, 56].

A. Fármacos estruturalmente inespecíficos

Fármacos estruturalmente inespecíficos são aqueles em que a acção biológica não está subordinada directamente à estrutura química, mas apenas na medida em que esta afecta as propriedades físico-químicas, sendo essas as responsáveis pelo efeito farmacológico que eles produzem [4]. Entre tais propriedades, podem ser citadas a absorção, a solubilidade, o pK_a e o poder oxi-redutor, que influem na permeabilidade, despolarização das membranas, coagulação das proteínas, formação de complexos [54]. Admite-se que os fármacos estruturalmente inespecíficos actuam por um processo físico-químico pelas seguintes razões:

1. Sua acção biológica está directamente relacionada com actividade termodinâmica, que é, em geral, alta, de ordem de 1 a 0,01; isso significa que actuam em doses relativamente elevadas.

TABELA 4

Efeito do coeficiente de partição e do volume da fase lipídica na relação R de um fármaco hipotético substituído [35]

Coeficiente de partição do fármaco matriz	Volume da fase lipídica	R		
		-CH ₂	-C ₆ H ₅	-OH
0,01	0,1	3,2	30,0	0,020
	1,0	3,1	5,5	0,0202
	10,0	2,5	0,65	0,022
0,1	0,1	3,1	5,5	0,0202
	1,0	2,5	0,65	0,022
	10,0	1,13	0,12	0,04
1,0	0,1	2,5	0,65	0,022
	1,0	1,13	0,12	0,04
	10,0	0,76	0,066	0,22
10,0	0,1	1,13	0,12	0,04
	1,0	0,76	0,066	0,22
	10,0	0,72	0,060	1,96
100,0	0,1	0,76	0,066	0,22
	1,0	0,72	0,060	1,96
	10,0	0,71	0,060	14,4

Reproduzida com permissão do proprietário do copyright.

2. Embora apresentem estruturas químicas muito variadas, sem nenhuma relação entre si, provocam reacção biológica semelhante.

3. Pequenas variações na sua estrutura química não resultam em alterações acentuadas na acção biológica.

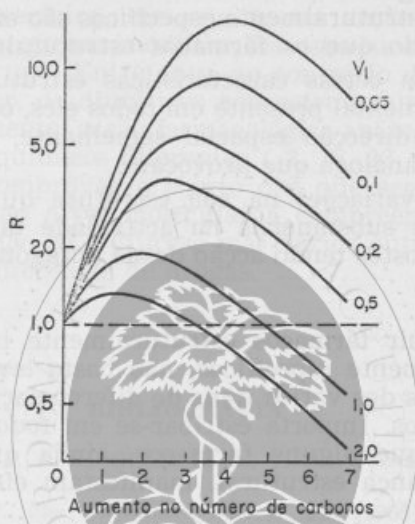


Fig. 3

Modelo de análise de distribuição de fármacos em dois compartimentos: $\underline{F}_{(\text{CH}_2)_r} = 2$ e $\underline{F}_{(\text{CH}_2)_1} = 4$ [35]. (Reproduzida com permissão do proprietário do **copyright**.)

Exemplos de fármacos estruturalmente inespecíficos estão alistados na Tabela 5.

da Ordem dos Farmacêuticos

B. Fármacos estruturalmente específicos

Fármacos estruturalmente específicos são aqueles cuja acção biológica decorre essencialmente de sua estrutura química, que deve adaptar-se à estrutura química tridimensional dos receptores existentes no organismo, formando um complexo com eles (4, 5). É evidente, portanto, que, nesses fármacos, deverão desempenhar papel decisivo a reactividade química, a forma, o tamanho, a disposição estereoquímica da molécula e a distribuição dos grupos funcionais, bem como a ressonância, os efeitos indutivos, a distribuição electrónica e as ligações possíveis com o receptor, além de outros factores [16, 19, 25, 35].

Vários motivos levam a crer que o efeito farmacológico produzido por estas drogas se deve à complexação delas com uma peque-

níssima área químicamente reactiva de certas células do organismo, área esta cuja topografia e grupos funcionais são ou se tornam complementares aos desses fármacos:

1. A sua acção biológica não depende apenas da actividade termodinâmica, que é geralmente baixa, inferior a 0,001; isso significa que os fármacos estruturalmente específicos são eficientes em concentrações menores do que os fármacos estruturalmente inespecíficos.

2. Apresentam certas características estruturais em comum, e a estrutura fundamental presente em todos eles, orientando os grupos funcionais numa direcção espacial semelhante, é responsável pela reacção biológica análoga que provocam.

3. Pequenas variações na sua estrutura química podem resultar em alterações substanciais na actividade farmacológica, obtendo-se assim compostos tendo acção desde antagónica até análoga a de fármaco matriz.

Para distinguir fármacos estruturalmente inespecíficos de fármacos estruturalmente específicos, não basta levar em consideração apenas um ou dois dos vários itens de diferenciação, alguns dos quais foram mencionados. Importa estribar-se em *todos*. Ocorre com relativa frequência que alguns fármacos, ainda que não apresentem nenhuma semelhança estrutural, manifestam efeitos farmacológicos

TABELA 5

Concentração bactericida e actividade termodinâmica de compostos diversos [56]

Substância	Concentração bactericida (moles/litro)	^a
Fenol	0,097	0,11
o-Cresol	0,039	0,17
Etanol	4,86	0,32
Octanol	0,0034	0,88
Propaldeído	1,08	0,37
Timol	0,0022	0,38
Acetona	3,89	0,40
Anilina	0,17	0,44
Ciclo-hexanol	0,18	0,47
Resorcinol	3,09	0,54
Metil propil cetona	0,39	0,56
Butiraldeído	0,39	0,76

semelhantes, que não são sensivelmente alterados por pequenas variações estruturais dentro de cada categoria química,

Os diuréticos, por exemplo, apresentam ampla variedade de estrutura química (3, 9, 10, 12, 14, 15, 21, 30, 31, 33, 34, 41, 47, 55, 57, 59, 62, 67) — metilxantínica, pirimidínica, triazínica, sulfamídica, organomercurial, benzotiadiazínica, tiazídica, espirolactónica, pteridínica, acilfenoxiacética, pirazínica, etc. — e a sua acção diurética não é muito afectada por pequenas modificações estruturais da molécula do protótipo de cada grupo. Entretanto, ao contrário do que à primeira vista poderia parecer, os diuréticos são estruturalmente *específicos*. Produzem, efectivamente, acção farmacológica análoga, mas interrompendo processos bioquímicos diferentes (2, 18, 22, 26, 32, 42, 43, 51, 69, 70). Isso vem comprovar o acerto dos que seguem a tendência actual de procurar ao nível molecular a compreensão dos diversos modos de produzir não só a diurese mas vários outros efeitos farmacológicos por tipos diferentes de drogas.



BIBLIOGRAFIA

- [1] ALLAWALA, N. A. & RIEGELMAN, S., *J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed.*, **43**, 93 (1954).
- [2] BABA, W. I. *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **7**, 212 (1966).
- [3] BANK, N., *Annu. Rev. Med.*, **19**, 103 (1968).
- [4] BARLOW, R. B., *Introduction to Chemical Pharmacology*, 2nd ed., Methuen, London, 1964.
- [5] BECKETT, A. H., *Progr. Drug Res.*, **1**, 445 (1959).
- [6] BELLEAU, B., *Advan. Drug Res.*, **2**, 89 (1965).
- [7] BELLEAU, B. & LACASSE, G., *J. Med. Chem.*, **7**, 768 (1964).
- [8] BENZINGER, T. H., *Nature (London)*, **229**, 100 (1971).
- [9] BERLINER, R. W. & ORLOFF, J., *Pharmacol. Rev.*, **8**, 137 (1956).
- [10] BEYER, K. H. & BAER, J. E., *Pharmacol. Rev.*, **13**, 517 (1961).
- [11] BOTRE, C. *et al.*, *Farmacol. (Pavia). Ed. Sci.*, **26**, 605 (1971).
- [12] BREST, A. N. *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, **22**, 168 (1968).
- [13] BURT, E. T., *Ann. Appl. Biol.*, **32**, 247 (1945).
- [14] CAFRUNY, E. J., *Annu. Rev. Pharmacol.*, **8**, 131 (1968).
- [15] CAFRUNY, E. J., *Pharmacol. Rev.*, **20**, 89 (1968).
- [16] CAMMARATA, A. & MARTIN, A. N., «Physical Properties and Biological Activity», in Burger, A., ed., *Medicinal Chemistry*, 3rd ed., Wiley-Interscience, New York, 1970, pp. 118-163.
- [17] CIURES, A. & MARGINEANU, D., *J. Theor. Biol.*, **28**, 147 (1970).
- [18] CRABBÉ, J., *Arch. Intern. Pharmacodyn. Théor.*, **173**, 474 (1968).
- [19] DANIELS, T. C. & JORGENSEN, E. C., «Physicochemical Properties in Relation to Biologic Action», in Wilson, C. O., Gisvold, O. & Doerge, R. F., eds., *Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, 6th ed., Lippincott, Philadelphia, 1971, pp. 5-67.
- [20] DEARDEN, J. C. & TOMLINSON, E., *J. Pharm. Pharmacol.*, **22**, Suppl. 53 S (1970).
- [21] de STEVENS, G., *Diuretics: Chemistry and Pharmacology*, Academic, New York, 1963.

- [22] DIRKS, J. H. & SEELY, J. F., *Annu. Rev. Pharmacol.*, **9**, 73 (1969).
- [23] DORST, W. & BOTRÉ, C., *Farmaco, (Pavia), Ed. Sci.*, **23**, 399 (1968).
- [24] DORST, W. *et al.*, *Farmaco, (Pavia), Ed. Sci.*, **25**, 341 (1970).
- [25] DUPERRAY B., *Chim. Ther.*, **6**, 305 (1971).
- [26] FANESTIL, D. D., *Annu. Rev. Med.*, **20**, 223 (1969).
- [27] FAST, J. D., *Entropy*, McGraw-Hill, New York, 1963.
- [28] FASTIER, F. N., *Annu. Rev. Pharmacol.* **4**, 51 (1964).
- [29] FERGUSON, J., *Proc. Roy. Soc. (London)*, Ser. B., **127**, 387 (1939).
- [30] FOURNIER, A., *Présse Med.*, **78**, 705, 945 (1970).
- [31] GODFROID, J.-J., *Chim. Ther.*, **3**, 376 (1968).
- [32] GUSSIN, R. Z. & GAFRUNY, E. J., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **153**, 148 (1966).
- [33] HERKEN, H., ed., *Diuretica. Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Band XXIV, Springer, Berlin, 1969.
- [34] HESS, H.-J., *Annu. Rep. Med. Chem.*, **1967**, 62 (1968).
- [35] HIGUCHI, T. & DAVIS, S. S., *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1376 (1970).
- [36] HILL, T. L., *J. Chem. Phys.*, **36**, 3182 (1962).
- [37] HILL, T. L., *Thermodynamics of Small Systems*, Benjamin, New York, 1964.
- [38] HILL, T. L., *Thermodynamics for Chemists and Biologists*, Addison-Wesley, Reading, Mass., 1968.
- [39] KATCHALSKY, A. & CURRAN, P., *Nonequilibrium Thermodynamics in Biophysics*, Harvard University Press, Cambridge, Mass., 1967.
- [40] KAUZMANN, W., *Thermodynamics and Statistics: with Applications to Gases*, Benjamin, New York, 1967.
- [41] KIRKENDALL, W. M. & STEIN, J. H., *Am. J. Cardiol.*, **22**, 162 (1968).
- [42] LONDON, E. J. & FORTE, L. R., *Annu. Rev. Pharmacol.*, **11**, 171 (1971).
- [43] LARAGH, J. H., *Circulation*, **26**, 121 (1962).
- [44] LAYCOCK, H. H. & MULLEY, B. A., *J. Pharm. Pharmacol.*, **22**, Suppl., 157 S (1970).
- [45] LEHNINGER, A. L., *Riöenergetics: The Molecular Basis of Biological Energy Transformations*, 2nd ed. Benjamin, New York, 1971.
- [46] LIQUORI, A. M., *Farmaco, (Pavia), Ed. Sci.*, **23**, 999 (1968).
- [47] MAREN, T. H., *Physiol. Rev.*, **47**, 595 (1967).
- [48] McDONALD, C., *J. Pharm. Pharmacol.*, **22**, 774 (1970).
- [49] NASH, L. K., *J. Chem. Educ.*, **42**, 64 (1965).
- [50] PINNEY, R. J. & WALTERS, V., *J. Pharm. Pharmacol.*, **21**, 415 (1969).
- [51] RADO, J. P. *et al.*, *J. Clin. Pharmacol.*, **7**, 142 (1967).
- [52] ROCHA e SILVA, M., *European J. Pharmacol.*, **6**, 294 (1969).
- [53] ROCHA e SILVA, M., *Physiol. Chem. Physics*, **2**, 503 (1970).
- [54] SEKERA, A., *Actualités Pharmacol.* **14**, 197 (1961).
- [55] SELDIN, D. W., ed., «The Physiology of Diuretic Agents», *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **139**, 275-539 (1966).
- [56] SEXTON, W. A., *Chemical Constitution and Biological Activity*, 3rd ed., Spon, London, 1963.
- [57] SKALETZKY, L. L. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **12**, 977 (1969).
- [58] SONNTAG, R. E. & Van WYLEN, G. J., *Introduction to Thermodynamics: Classical and Statistical*, Wiley, New York, 1971.
- [59] SPRAGUE, J. M., *Topics Med. Chem.*, **2**, 1 (1968).
- [60] STANKOVIC, S. *et al.*, *Farmaco, (Pavia), Ed. Sci.*, **26**, 597 (1971).
- [61] THELLIER, M., *J. Theor. Biol.*, **31**, 389 (1971).
- [62] TOPLISS, J. G., «Diuretics», in Burger, A., ed., *Medicinal Chemistry*, 3rd ed., Wiley-Interscience, New York, 1970, pp. 976-1018.

- [63] TYREE, M. T., *J. Theor. Biol.*, **26**, 181 (1970).
[64] WASER, J., *Basic Chemical Thermodynamics*, Benjamin, New York, 1966.
[65] WEINER, N. D. et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, **17**, 350 (1965).
[66] WELLS, P. R., *Linear Free Energy Relationships*, Academic, New York, 1968.
[67] WILSON, G. M., *Practitioner*, **200**, 39 (1968).
[68] WURMSER, R. & BANERJEE, R., «Equilibrium and Thermodynamic Considerations», in Florin, M. & Stotz, E. H., eds., *Comprehensive Biochemistry*, Vol. XII, Elsevier, Amsterdam, 1964, pp. 18-61.
[69] ZINS, G. R., *Annu. Rep. Med. Chem.*, **1970**, 88 (1971).
[70] ZUCHELLI, P. et al., *Min. Med.*, **59**, 129 (1968).



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

POLUIÇÃO ATMOSFÉRICA

DAMASO José DA SILVA GOMES (*)

*Licenciado em Ciências Físico-Químicas e Doutor em Farmácia
Prof. do 3.º Grupo de Cadeiras da Escola Naval
Equiparado a Investigador do INII*

1. Ao Princípio era o Verbo, e na serenidade tranquila da não existência tudo era pureza.

O despertar da vida fez-se acompanhar das inevitáveis consequências e iniciou a corrupção.

Por um lado, os fenómenos inerentes à manutenção da própria vida, como as necessidades de alimentação, respiração e reprodução, por outro os que decorrem da fatal contingência da morte, arrastando a degradação da matéria e a sua putrefacção, perturbaram o estado de pureza ideal, desencadeando fenómenos de corrupção, que, primeiro lentamente, e depois rapidamente com o aumento do número e da complexidade dos seres vivos, assumiu aspecto cuja importância se foi impondo cada vez com maior acuidade.

À medida que os seres existentes se foram tornando mais perfeitos na escala biológica, as suas necessidades vitais foram crescendo, fazendo com isso aumentar o grau de poluição que a sua vida e a sua morte vieram impor, mas foi com o aparecimento do homem que o processo irreversível da poluição se iniciou com as características que lhe conhecemos, até acabar por se tornar no problema que nos é posto, e cuja solução se não antevê.

A descoberta do fogo, a formação de aglomerados populacionais, as lutas contra os seres vivos de que se alimenta, e as lutas desencadeadas entre os membros da espécie humana, tornaram-se vectores directos ou indirectos de um aumento constante da corrupção do ambiente.

Animais de espécies inferiores parasitaram os aglomerados populacionais e foram parasitados por sua vez por outros seres, muitas vezes portadores de agentes patogénicos, começando a percorrer-se um ciclo vicioso que ainda perdura, com os seus reflexos nas epidemias endémicas de cólera do Oriente, periódica causa de graves temores, ou do paludismo, que só recentes técnicas de combate, resultantes do progresso da indústria química, conseguiram dominar.

A concentração do homem em lugares de escolha, foi assim, e sempre, factor determinante de um aumento da adulteração das con-

(*) *Endereço actual*: Instituto Nacional de Investigação Industrial
Rua Garcia de Orta, 68-1.º, LISBOA-2, PORTUGAL.

dições ambientais, e o fogo, descoberta miraculosa dos nossos remotos antepassados, e imprescindível utilidade da vida actual, veio a tornar-se, nos grandes centros habitacionais, um dos mais importantes agentes de poluição que somos forçados a considerar.

A poluição das águas dos rios e dos lagos, pelos dejectos, pelos cadáveres carreados nas correntes, e pelas infiltrações das águas já poluídas através dos terrenos confinantes, iniciou-se desde muito cedo, pois é de crer que o homem da idade lacustre, com reduzidas noções de higiene e de profilaxia, não deveria preocupar-se grandemente em evitar um fenómeno que aliás muito provavelmente não conhecia.

Verificar como ainda há pouco tempo foi necessária a acção policial para impedir o consumo da água de uma fonte a que o vulgo atribuía qualidades curativas excepcionais, e que as análises laboratoriais mostraram encontrar-se fortemente inquinada, dá ideia da pouca preparação que ainda hoje se possui sobre tão importante assunto, e permite imaginar como as coisas se passariam em tempos recuados.

Elemento fundamental da higienização foi a construção das condutas de água para abastecimento dos centros populacionais, mercedoras já da melhor atenção por parte dos romanos, e atingindo o seu expoente mais elevado entre nós no reinado de D. João V com a construção do Aqueduto das Águas Livres, ou das condutas de esgotos que a legislação vai pouco a pouco tornando obrigatória, afastando-nos dos tempos ainda não muito recuados do *água vai!* em que a via pública era o vazadoiro de dejectos e imundícies de toda a espécie que a população a ela lançava.

Os pequenos aglomerados, cuja importância não impôs ainda a construção de sistemas de saneamento e higiene, encontram-se à mercê de factores variáveis, e sobretudo de uma falta de limpeza, que é como dizer de uma poluição do meio, determinante do ressurgimento frequente de certas epidemias como a de tifo, que se mantém com carácter endémico felizmente localizado e pouco virulento em diversas regiões do país.

A poluição da atmosfera, a poluição das águas, a poluição das terras, fomentada em alta escala pelo uso e abuso dos pesticidas, aceleradas pelas técnicas industriais dos nossos dias que as impulsionam em ritmo cada vez mais rápido, enquadram-se num fenómeno geral, fonte de múltiplas preocupações, que se vem denominando *poluição da natureza*.

O aproveitamento e utilização de minérios radio-activos, com a indispensável concentração do seu teor em elementos radiantes, é origem de um outro tipo de poluição conhecido por *poluição rádio-activa*, e aparece também como consequência do progresso técnico, e como seu inevitável malefício.

A indústria farmacêutica, colocando ao dispor da humanidade um arsenal de novos meios de combate à doença, veio proporcionar os agentes de um novo tipo de poluição, consequência do nível de civilização e prosperidade atingidos pelo homem, mas nem por isso menos

nefasto, o da *poluição medicamentosa*, resultante do abuso indiscriminado que por vezes se faz dos seus agentes.

Os meios de transporte urbano, os motores de combustão, a música gravada e os amplificadores sonoros de que tanto se abusa, são, entre muitos outros, agentes perniciosos de um novo tipo de poluição não menos grave, a *poluição sonora*, e uma certa dissolução de costumes, cujas causas nos não propomos apreciar, mas são sobejamente conhecidas, desencadearam, a culminar, a *poluição moral*, que, como todos os outros tipos de poluição, é tanto mais patente, e de forma tanto mais flagrante, quanto mais densos são os agregados populacionais, e maior é a promiscuidade e a falta de espaços verdes, simultaneamente logradouros e purificadores do ambiente.

Mantém-se a poluição na ordem do dia para políticos, cientistas e sociólogos.

O âmbito em que se considera alarga-se constantemente, e abordar todos os domínios dos seus numerosos aspectos seria tarefa excessiva para trabalho desta índole, pelo que nos limitaremos a considerar apenas um deles, a *poluição atmosférica*, que, no momento presente, nos parece ser o de importância mais relevante quando considerado ao nível das localidades muito populosas.

A sociedade industrial multiplicou as fontes de poluição, criou novas formas de a produzir, e vê-se impotente para destruir o monstro que criou, acabando por não saber qual o caminho que deve seguir no futuro, para que os benefícios das novas descobertas se não transformem em malefícios de maior monta.

A atmosfera das cidades vê-se constantemente sobrecarregada com elementos poluentes, e o mesmo sucede em todos os locais em que a civilização instalou complexos fabris.

Gases, fumos e poeiras, invadem todos os espaços, acompanham o ar que respiramos, e causam prejuízos constantes de todas as espécies, à vida animal, à vegetação, e até, como recentemente tem sido acentuado, aos edifícios e monumentos históricos que constituem património artístico da humanidade.

Em 1966, segundo os cálculos do *U. S. Department of Health*, foram lançadas na atmosfera dos Estados Unidos 142 milhões de toneladas de poluentes, cuja nocividade se manifestou largamente, com efeitos os mais variados.

Os agentes da poluição — gases, fumos, poeiras e cheiros incómodos — adicionam os inconvenientes da sua presença, e, embora tenham muitas vezes origem em fenómenos naturais, são na maior parte das vezes consequência da actividade do homem.

O motor de combustão interna e o motor a reacção, sem os quais não conceberíamos a possibilidade do tipo de vida que se implantou na sociedade civilizada, são, sem dúvida alguma, os mais nefastos contribuintes para a poluição atmosférica, e a existência de aeroportos de grande tráfego dentro dos aglomerados populacionais, tem sido largamente apontada pelos prejuízos que derivam das enormes massas de gases nocivos com que diariamente conspurcam a

atmosfera, e não menos pelo nível de ruído que resulta do seu funcionamento, constituindo permanente choque para o sistema nervoso dos habitantes.

2. O homem necessita para a sua vida do oxigénio que se encontra na atmosfera acompanhado de gases inertes, e constitui cerca de 21% v/v da massa gasosa total.

A poluição atmosférica altera a composição da mistura gasosa onde o oxigénio revitalizante se encontra diluído, de modo que, na dependência da natureza e abundância relativa dos poluentes, a composição do ar inspirado passa a ser diferente, e cada inspiração introduz no nosso organismo, conjuntamente com o ar que nos é necessário, os fumos, as poeiras e os aerossóis que nele se encontram disseminados.

É evidente que uma atmosfera pura, isto é, uma atmosfera totalmente isenta de agentes de poluição, desapareceu com o início da vida, e que, ainda que só desde há poucos anos se insista na existência e nos malefícios da poluição, esta se manifestou desde tempos muito remotos, e com aspectos talvez não menos graves do que os actuais.

A leitura de autores da Idade Média, dá ideia de como a falta de higiene, a acumulação nas ruas de detritos de toda a espécie, e a existência dentro das povoações de indústrias infectas, como a de cortumes e outras, em associação com a ignorância característica da época, constituíam factores de poluição cuja influência se fazia sentir, reflectindo-se pesadamente no estado sanitário das populações.

Os efeitos da poluição, apesar do progresso verificado nos meios de a combater, e as consequências calamitosas que dela advieram, como foi o caso das epidemias de peste e de cólera da Idade Média, e, ainda de certo modo recentemente o da epidemia de Nápoles, evocada de maneira tão vívida por AXEL MUNTHE, não foram durante muito tempo consideradas com a importância que se lhes deveria tributar.

As catástrofes a que nos referimos foram não obstante uma consequência da poluição, como resultado da falta de higiene que não levou à eliminação ou destruição dos resíduos das concentrações humanas, chamariz dos ratos e dos seus parasitas, ou da carência de abastecimento em água potável e alimentos não inquinados.

O problema da poluição atmosférica definiu-se objectivamente na história do fenómeno com a utilização do carvão como meio de aquecimento, tendo sido verificadas as primeiras manifestações de desagrado popular pelo incómodo causado pelo fumo, nos inícios do Século XVI, data a partir da qual, a situação, embora com aspecto muito restrito, começou a impor a sua existência.

Só contudo a partir de 1850 se iniciaram estudos para conhecer e combater as causas da poluição, pois foi a partir de então que as populações citadinas se tornaram recalcitrantes, protestando contra os incómodos que eram obrigadas a sofrer.

O fumo foi o primeiro dos poluentes que atraíu a atenção do público, e foi com a finalidade de limitar a sua produção que se promulgaram as primeiras leis de combate à poluição.

Podemos referir, a título de curiosidade, que um édito real de 1300 proibiu o uso do carvão na cidade de Londres, como meio de aquecimento, em virtude das grandes massas de fumo que a sua combustão lançava na atmosfera.

O dióxido de enxofre foi o segundo poluente a prender a atenção dos responsáveis, em virtude dos incómodos que as grandes massas desta substância introduzidas na atmosfera por efeito da combustão do carvão causavam às populações.

Todavia, só em 1600 se reconheceu que o aparecimento do dióxido de enxofre era devido à presença de enxofre no carvão, tendo tido início por esta época a aplicação de técnicas de coquefacção com a finalidade de desembaraçar o carvão da sua presença.

A qualidade do ácido clorídrico como agente de poluição foi reconhecida a partir de 1800, e foi consequência do progresso da indústria química, nomeadamente da preparação do carbonato de sódio pelo processo de L  blanc.

Os incómodos causados estiveram na origem da promulga  o na Inglaterra, no ano de 1863, do famoso *Alkali Works Regulation Act*, que impunha restri  es    instala  o indiscriminada de fábricas de soda, atentos os perigos que advinham para as pessoas, para os animais e para a vegeta  o, das descargas de cloro e ácido clorídrico que aquela indústria promovia regularmente para a atmosfera.

Até 1940 a expressão *polui  o do ar* referia-se quase que exclusivamente    presença na atmosfera do dióxido de enxofre de várias origens, verificando-se que a bibliografia sobre o assunto, publicada até esta data, se reporta apenas a fumos, poeiras e ao próprio dióxido de enxofre.

Esclareça-se, não obstante, que esta bibliografia    extremamente pobre, e que os interessados pelo assunto foram em número muito reduzido.

Nos Estados Unidos a luta contra os efeitos da polui  o iniciou-se com certa insistência a partir de 1880, mas os habitantes não foram receptivos para a assimila  o das razões que lhes eram expostas e, ainda em 1925, os autores que se manifestavam na defesa contra a polui  o não conseguiram fazer-se ouvir, e raramente encontravam quem desse crédito às suas palavras.

Pouco a pouco foi-se reconhecendo que a polui  o era um perigo e foi-se compreendendo a necessidade de a combater, tendo, por cerca de 1930, cidades como St. Louis e Pittsburg interditado a venda de carvões com mais de 20% de matéria gorda, obrigando os respectivos negociantes a pôr    disposi  o do público combustíveis pouco fumígeros como a antracite, ou carvões tratados como o «carvão Disco», cuja combustão se mostrava poluente em muito menor grau.

Entretanto apareceram no mercado os óleos pesados de petróleo, que passaram a ser utilizados em substitui  o do carvão, com as notáveis vantagens de produzir muito menos fumo e dióxido de

enxofre, e os gases naturais dos poços de petróleo, que, fazendo concorrência de preço ao carvão, vieram a ser adoptados em sua substituição.

Na Europa o fenómeno nunca atingiu a gravidade que atingiu na Inglaterra e nos Estados Unidos, acontecendo, o que indicamos pela curiosidade do facto, que textos legais promulgados na Alemanha em 1820 e em 1909 e na Áustria em 1911, consignam já que os indivíduos atingidos por qualquer forma pelos efeitos dos gases evacuados para a atmosfera, têm direito a uma indemnização pelos prejuízos sofridos.

3. A POLUIÇÃO ATMOSFÉRICA entrou no domínio público de maneira espectacular, passando a receber as atenções que se tornou necessário tributar-lhe, quando em 1943 (o primeiro acidente de vulto registado, verificou-se em 1940, mas passou quase despercebido), a cidade de Los Angeles se viu invadida por um tipo especial de poluição, que, associado em permanência ao seu nome, lhe conferiu uma triste celebridade.

As catástrofes do Vale do Mosa na Bélgica, em 1930, de Donora nos Estados Unidos, em 1948, de Londres, em 1952 e o acidente de Poça Rica, no México, em 1950, funcionaram como sinal de alerta, atraindo as atenções dos responsáveis para a gravidade com que o fenómeno da poluição se vinha desenvolvendo.

Pode dizer-se que foram estes incidentes que simultaneamente despertaram a opinião pública, e desencadearam uma série de estudos acompanhados da promulgação de textos de lei com a finalidade de restringir os seus efeitos.

Segundo HALLIDAY pode fixar-se o ano de 1945 como o do início de estudos com critério científico orientados no sentido de se vir a conhecer o processo da poluição, nas suas causas, na sua evolução, e nas suas consequências, e este interesse derivou directamente de se terem produzido nesse ano em Los Angeles, e com a mesma causa, acidentes mais vultuosos e de maior gravidade do que os verificados em 1943.

A formação frequente em Los Angeles de um manto denso de nevoeiro carregado de produtos químicos, de fumos, e de partículas sólidas em suspensão, que se mantém por dias, sem que as correntes atmosféricas o arrastem, entrou na história do fenómeno, dando a este tipo especial de poluição a denominação largamente conhecida de *smog*, termo que resulta da contracção das palavras inglesas *smoke* (fumo) e *fog* (nevoeiro).

O smog fez a sua primeira aparição em Los Angeles, sem causar grandes alardes, em 1940, mas a manifestação com o aspecto de relevância ocorreu em 1943, tendo-se mantido alguns dias sobre a cidade, de que invadiu as ruas e os edifícios, desencadeando para os habitantes acidentes de gravidade variável, que foram desde a irritação mais ou menos intensa da conjuntiva, da córnea e das glândulas lacrimais, à irritação dos brônquios e dos pulmões, e determinando

a morte em indivíduos velhos, de tenra idade, e de saúde mais débil, ou mais sensíveis às consequências do fenómeno.

Este acontecimento a que voltaremos a referir-nos, tem posteriormente sido observado, com características idênticas, noutras cidades americanas, à medida que as condições favoráveis à sua formação vão aparecendo, na sequência da criação de indústrias propícias ao desenvolvimento do processo.

Primeiro dos grandes acidentes do tipo, o desastre do Vale do Mosa, na Bélgica, ocorreu no início de Dezembro de 1930 e manifestou-se pelo recobrimento da região por uma camada densa de nevoeiro carregada de produtos químicos diversos e de poeiras que, mercê de condições atmosféricas propícias, se manteve durante vários dias sem levantar.

Na região do Vale do Mosa estão implantadas diversas indústrias químicas e outras, como fábricas siderúrgicas, fábricas de vidro, fornos de cal, fábricas de cimento, e fábricas de adubos químicos, todas fortemente poluentes, e evacuando em continuidade substâncias de presença indesejável.

A ausência de vento imobilizou na atmosfera, conjuntamente com um nevoeiro muito cerrado, a totalidade dos gases, fumos, poeiras, e produtos de combustão completa ou incompleta, durante vários dias.

Até ao terceiro dia não se verificaram acontecimentos de gravidade, mas a partir de então começaram a manifestar-se acidentes, traduzidos por perturbações respiratórias graves, como sufocações, irritações da garganta e dos brônquios, tosses espasmódicas acompanhadas de expectoração e por vezes de vômitos, além de fortes irritações do globo ocular.

Verificaram-se cerca de 60 óbitos durante o quarto e o quinto dias que durou o fenómeno, o que corresponde a cerca de 10 vezes o que ocorre em períodos normais da mesma época do ano, e observaram-se mais de 1000 casos de intoxicações, de gravidade variável, com hospitalização obrigatória em muitos deles.

Foram atingidos preferencialmente, os velhos, os indivíduos de saúde débil, os asmáticos, e os portadores de afecções cardíacas.

Com o levantar do nevoeiro deixaram de se observar novos casos, e os técnicos encarregados de estudar o fenómeno e as suas consequências, foram da opinião de que os acidentes verificados tiveram como origem mais provável, a presença de dióxido de enxofre e de trióxido de enxofre incorporados no nevoeiro a formar aerossol, acompanhados das substâncias presentes, de fumos de várias naturezas e ainda do ácido sulfúrico resultante da combinação de óxidos de azoto.

Nos Estados Unidos da América, e nos arredores de Pittsburg, localiza-se uma cidade fortemente industrializada, denominada Donora, onde, em Outubro de 1948 se verificaram acidentes muito semelhantes aos que, 18 anos antes, se haviam observado no Vale do Mosa, e acabámos de referir.

Tal como na Bélgica, formou-se um nevoeiro espesso carregado de poluentes de natureza vária, novamente com dominância dos óxidos de enxofre, a cuja presença se atribuiu uma vez mais a série dos malefícios verificados, que foram do mesmo tipo, ou de tipo análogo aos que haviam ocorrido no Vale do Mosa.

A situação criada manteve-se durante cinco dias, ao fim dos quais o nevoeiro levantou, e, durante este lapso de tempo, verificaram-se 20 óbitos (número 10 vezes maior que o observado no mesmo intervalo de tempo, na mesma época do ano, e em períodos normais), não se conhecendo com exactidão o número de pessoas afectadas pelos seus efeitos.

Sabe-se contudo que, durante o tempo que durou esta anormalidade, ou como consequência dela, se verificou a perda de 8457 dias-homem de trabalho.

Como na ocorrência do Vale do Mosa, foram principalmente os muitos novos, os velhos, os asmáticos, os indivíduos de saúde débil, os portadores de bronquites crónicas ou de enfizemas, e os doentes do coração, que foram mais atingidos pelos efeitos do fenómeno.

Mais próximo de nós, de 5 a 9 de Dezembro de 1952 foi a vez de se sentirem na Inglaterra, e de igual modo com aspecto catastrófico, efeitos do mesmo tipo, e ainda com origem na formação de um pesado manto de nevoeiro que, carregado de poluentes, actuou como um aerossol de consequências nefastas, cobrindo todo o vale do Tamisa, com especial incidência sobre a cidade de Londres.

Durante os quatro dias que durou esta situação foi muito grande o número de pessoas afectadas pelas suas consequências, verificaram-se muitos casos de afecções do aparelho respiratório, e a afluência aos hospitais atingiu um volume preocupante.

Verificaram-se durante este período 4000 óbitos com predominância entre os indivíduos de mais de 45 anos, número superior em mais de quatro vezes ao que é considerado normal.

Foram ainda as lesões do aparelho respiratório e as afecções cárdio-vasculares, que forneceram o maior contingente de casos fatais.

O estudo a que se procedeu levou de novo a considerar os óxidos de enxofre incorporados no nevoeiro sob a forma de aerossol, como a principal causa das afecções observadas, sem prejuízo de que a presença de resíduos de alcatrões, produtos de combustão incompleta e fumos, igualmente presentes, tenham agravado a situação.

No estudo das consequências da poluição atmosférica tem sido muito referido pelas suas características especiais, de que resulta uma particular importância, um acidente ocorrido no México, em Poça Rica, a 24 de Novembro de 1950.

A ruptura da canalização de uma instalação fabril de tratamento de gás natural, motivou uma emissão de sulfureto de hidrogénio, ainda que de curta duração, para a atmosfera local.

O acidente foi localizado e remediado em 25 minutos, intervalo de tempo muito pequeno, mas que foi suficientemente longo para

que, em larga escala, se verificassem acidentes do tipo dos que foram observados no Vale do Mosa, em Londres e em Donora.

Um manto de nevoeiro baixo e denso, e uma acalmia temporária, mantiveram os gases tóxicos por alguns dias em contacto com o solo, verificando-se 22 óbitos e 320 hospitalizações com maior ou menor gravidade, e incidência especial sobre as crianças, os velhos e os indivíduos de saúde débil.

4. A purificação da atmosfera dos centros fabris, ou das concentrações populacionais, faz-se ordinariamente pelo deslocamento de massas de ar, determinado, quer por gradientes horizontais de temperatura, quer por gradientes verticais.

O vento sopra dos locais onde a temperatura é menor para aqueles onde é mais elevada, com tanto maior intensidade quanto maior for o gradiente de temperatura, e este fenómeno, em condições normais, determina em primeiro lugar a ascensão dos poluentes na atmosfera, e em seguida a sua dispersão pela acção das correntes de ar, nomeadamente do tipo anti-ciclónico das camadas altas.

Por este processo, os poluentes atmosféricos são transportados para longe, acabando por serem precipitados no solo pelas chuvas que os solubilizam ou depositam, fenómeno que pode ocorrer a enormes distâncias dos locais em que são produzidos, ultrapassando por vezes as fronteiras de diversos países, que os ventos não respeitam, nem reconhecem, com o resultado de obrigar à importação dos produtos da poluição realizada por esta maneira.

Os casos como os de Los Angeles, do Vale do Mosa, de Donora, de Londres e de Poça Rica, devem-se a um funcionamento anormal das massas de ar, numa mecânica que iremos tentar explicar.

A superfície terrestre, de melhor condutibilidade calorífica, aquece mais rapidamente que o ar quando sob a acção da insolação, do que as massas de ar atmosférico, e, pelo mesmo motivo, arrefece mais rapidamente durante a noite, determinando um duplo movimento vertical de ascensão (diurna) e de descida (nocturna) suficientes em regra para levar o ar poluído à zona das correntes horizontais que o arrastam e dispersam.

Não obstante, nas zonas temperadas, durante o Outono e o Inverno com maior frequência, e nas zonas subtropicais principalmente no Verão, a formação e deslocamento dos anticiclones pode permitir que se gerem fenómenos conhecidos por *inversão de temperatura*, os quais se manifestam influenciando nas condições locais, de modo a que a evacuação dos poluentes se não processe, tornando-se a sua presença, com muita frequência, origem de acidentes indesejáveis.

Num dia soalheiro e em campo aberto, a terra, boa condutora do calor, arrefece mais rapidamente a partir do pôr do sol, do que as camadas de ar das zonas superiores da atmosfera, que são más condutoras do calor, com o que se determina a formação de um gradiente positivo de temperatura, que aumenta com a altitude, se acentua durante a noite, e atinge o máximo às primeiras horas da madrugada.

Com o nascer do sol a terra volta a aquecer, as camadas de ar ao contacto com o solo ascendem na atmosfera, ao mesmo tempo que as camadas frias das regiões mais elevadas descem, e, pouco a pouco, forma-se um gradiente negativo de temperatura, isto é, a temperatura passa a diminuir com a altitude.

Especialmente no Inverno, em dias de sol fraco, a radiação solar pode ser insuficiente para restabelecer ao longo do dia as condições normais diurnas, mantendo-se durante o tempo em que isto suceder, e quer de dia quer de noite, um gradiente positivo ascensional de temperatura.

É a esta manutenção diurna de um gradiente positivo de temperatura, o qual não corresponde à situação normal durante o dia, que se denomina *inversão de temperatura*.

Um céu nublado, a formação de nevoeiros baixos, e outros factores correlativos, são de natureza a facilitar as condições em que se pode produzir uma *inversão de temperatura*; a altitude a que esta se forma depende de factores variados, mas, nas aglomerações urbanas, localiza-se geralmente em zonas mais altas por efeito do calor libertado pelos focos de origem industrial ou doméstica, respiração dos habitantes, circulação automóvel, etc..

Por outro lado, e associado a este fenómeno, a existência de construções urbanas determina um regime de turbulência entre as diversas camadas de ar, que tende a favorecer a estabilidade do fenómeno de *inversão*, por constituir obstáculo à ascensão das camadas de ar mais quente.

Nas regiões subtropicais o fenómeno processa-se de modo semelhante, mas, neste caso, pela ausência dos deslocamentos anticiclónicos que espalhariam o ar das camadas superiores facilitando os movimentos ascensionais purificadores das atmosferas urbanas.

Se a *inversão de temperatura* se instalou, ou se a calmaria das camadas superiores da atmosfera não dispersa para longe o ar poluído, as formações de *smog*, ou as catástrofes como as do Vale do Mosa, de Donora ou de Poça Rica passam a ser ameaças vultuosas, a menos que a evacuação dos poluentes se não processe a altitudes superiores àquela a que se verifica a *inversão de temperatura*, consideração que vem sendo levada em atenção pelos serviços de higiene, ao promover que as chaminés das fábricas expulsem os seus produtos a alturas suficientemente elevadas para que os movimentos atmosféricos verticais os não possam devolver à superfície do solo.

Nas zonas temperadas, as *inversões de temperatura* são susceptíveis de se produzir em regiões mesmo não planas ou habitadas, sendo de referir em especial a possibilidade da sua formação em zonas montanhosas.

Neste caso são os vales que sofrem mais poderosamente os efeitos nefastos que de aí advêm, e foi precisamente o que se verificou com o acidente ocorrido no Vale do Mosa.

O ar frio proveniente de regiões montanhosas elevadas, ao descer para os vales, forma uma camada muito espessa e estável, livre

da acção purificadora dos ventos, e tecto de protecção para as camadas de ar inferiores de que não permitem a evasão.

Se o vento soprar, e deslocar estas massas de ar, fá-lo-à ao longo do eixo do vale, e se, por efeito da natureza do relevo, se encontrarem no seu trajecto paredes montanhosas, as diferentes camadas misturam-se, retornam sobre si próprias, criam estados de turbulência, e fazem piorar a situação.

O vapor de água atmosférico, arrefecendo por acção das massas de ar frio, pode ser levado a uma temperatura inferior à de condensação, mantendo-se no ar carregado de todos os agentes poluentes, e formando um aerossol de nocividade mais acentuada que a dos produtos que encerra.

No primeiro caso surgem acidentes como o do Vale do Mosa, enquanto no segundo se formam estados de *smog*, como os de Los Angeles ou de Londres.

Por sorte, as *inversões de temperatura* não duram mais que 3 a 5 dias, pois se assim não fora, os seus resultados, mais do que catástrofes, seriam autênticos horrores.

5. Os poluentes da atmosfera que se não depositam por acção da gravidade, ou são gases que formam com os seus componentes normais misturas gasosas praticamente homogéneas, ou são partículas que se mantêm em suspensão, sob a forma coloidal, em que a fase dispersa é formada por gotículas líquidas ou partículas sólidas, e a fase dispersiva é gasosa (ar atmosférico).

Um sistema nestas condições constitui um *aerossol*, termo para o qual diversos autores têm perseverado no preciosismo de procurar uma definição que pretendem de rigor, como é o caso de SINCLAIR para quem «no sentido restrito da palavra, um *aerossol* é um sistema coloidal no qual partículas sólidas ou líquidas de diâmetro compreendido entre 10 e 50 μ se encontram dispersas num meio gasoso».

Fixar numa definição, forçosamente arbitrária, os limites das dimensões das partículas da fase dispersa tem, na nossa opinião, o seu tanto ou quanto de bizantinismo, e, pelo menos para o caso de que nos ocupamos, parece-nos, num âmbito mais lacto, poder considerar *aerossol* como uma dispersão de partículas sólidas ou líquidas num meio gasoso, em que se conservam de forma estável durante um espaço de tempo apreciável.

GREEN and LANE definindo *aerossol* como o conjunto estável de um meio gasoso com as partículas sólidas ou líquidas nele dispersas e afectando os termos *fumo*, *nevoeiro*, *bruma* e *poeira* a tipos particulares de *aerossóis* parece-nos que colocam a compreensão do termo, em bases simples e aceitáveis.

Os *aerossóis* podem formar-se, segundo aqueles autores, por dois processos principais:

a) condensação, no decurso da qual, certos grupos de moléculas se reúnem para produzir partículas com as dimensões das substâncias coloidais;

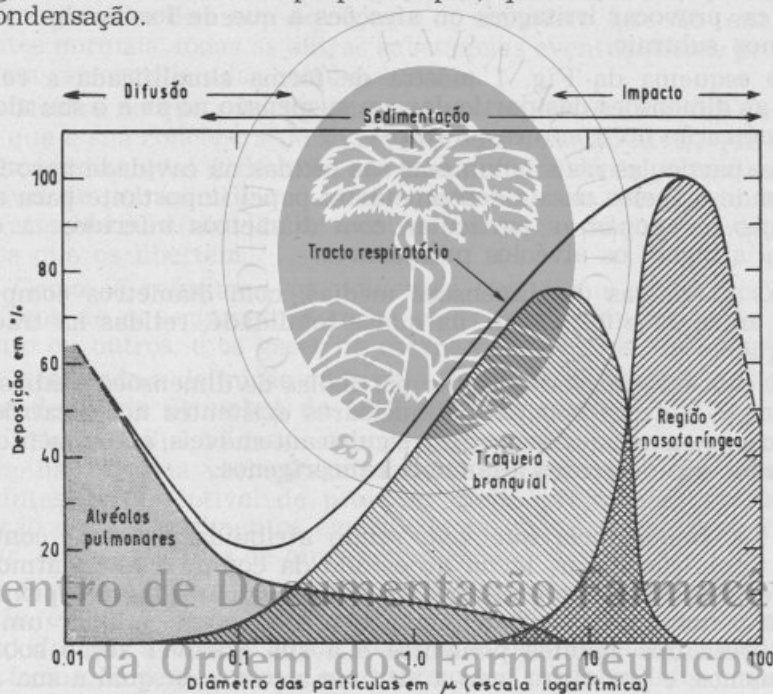
b) dispersão, no decorrer da qual um material de dimensões grosseiras se divide em partículas finas.

KATZ, reportando-se ao assunto, refere como exemplos do processo de condensação:

— a formação de uma nuvem de gotículas líquidas quando o ar húmido e quente penetra numa atmosfera mais fria;

— a formação de partículas líquidas ou sólidas por arrefecimento de vapores resultantes do aquecimento de substâncias voláteis;

— a condensação do vapor de água atmosférico sobre partículas finas de poeira, germes, iões existentes no vapor de água ou no ar (fase dispersiva), moléculas polares como as do ácido sulfúrico, ou agregados moleculares do próprio vapor, que actuem como núcleos de condensação.



Deposição das poeiras do ar no tracto respiratório

Fig. 1

Ainda o mesmo autor dá como exemplos da formação de *aerossóis* por processos de dispersão mecânica:

— produção de escórias voláteis em focos alimentados por um combustível pulverizado;

— emissão para a atmosfera de matérias sólidas durante as operações de fundição e de redução dimensional, ou durante a descarga dos altos fornos;

— emissão de poeiras durante as operações de *cracking* catalítico, como, por exemplo, na indústria dos petróleos;

— a dispersão de partículas sob a influência da circulação dos veículos nas cidades.

As partículas que entram na composição dos aerossóis têm, como se vê, origem nas diferentes fontes possíveis da poluição atmosférica, sendo constituídas por poeiras, por produtos resultantes de combustões incompletas, por gotículas líquidas, quer evacuadas para a atmosfera, quer resultantes de reacções químicas pertinentes.

Numa atmosfera poluída, o ar que inspiramos vem inevitavelmente acompanhado de tais substâncias, as quais, ao penetrarem no tracto respiratório, vão, em função das suas dimensões e natureza química, provocar irritações ou afecções a que de forma alguma nos podemos subtrair.

O esquema da Fig. 1 mostra de forma simplificada a relação entre as dimensões das partículas em suspensão no ar e o seu alcance de penetração no tracto respiratório.

As partículas mais volumosas são retidas na cavidade naso-faríngea, onde os pelos nasais desempenham papel importante para a sua retenção, e apenas as partículas com diâmetros inferiores a cerca de 5μ atingem os alvéolos pulmonares.

As partículas de dimensões médias, com diâmetros compreendidos entre 20 e $0,2 \mu$, são, na quase totalidade, retidas na traqueia bronquial.

É esta fracção, formada por partículas de dimensões médias, que contém os hidrocarbonetos polinucleares existentes nos alcatrões do tabaco e nos gases de escape dos veículos automóveis, actualmente considerados como agentes altamente cancerígenos.

6. A importância que vem sendo atribuída à defesa contra a poluição do ar, levou ao estudo da composição da atmosfera nas regiões de baixas e de médias altitudes, em que vive principalmente o homem das cidades, com o fim de conhecer, por um lado a natureza dos agentes poluentes e a sua possível acção sobre os organismos, e por outro lado a altitude a partir da qual a sua acção deixa de se fazer sentir, ou se torna insignificante.

Já dissemos como na formação do *smog* de Los Angeles, ou durante os acidentes referidos do Vale do Mosa, de Donora e de Londres, as principais culpas pelos acidentes verificados foram creditadas aos óxidos de enxofre e ao ácido sulfúrico que deles deriva por fenómenos reactivos posteriores, e como, no acidente de Poça Rica se considerou o sulfureto de hidrogénio como o grande culpado.

Os óxidos de enxofre, apesar da sua importância incontestável, não são os únicos agentes poluentes, e podemos dizer que a poluição do ar das cidades se inicia com o apodrecimento dos detritos de todas as espécies abandonadas em ruas e praças, a formação de lixeiras em pontos vitais, e, coisa de que mal nos apercebemos, com a exis-

tência dos inúmeros focos de aquecimento doméstico que, ao emitirem constantemente para o ar os produtos da combustão completa ou incompleta dos materiais consumidos, são agente poluente cuja importância é de primeira plana.

Os focos de aquecimento industrial contribuem igual e poderosamente para a poluição do ar, mas parece hoje fora de dúvida que os motores que queimam derivados do petróleo são, de todos os agentes da poluição, e muito embora pouco se repare neles, o mais pernicioso.

Antes de considerarmos os diversos tipos, e com vista a uma possível classificação, consideraremos que, *poluente da atmosfera* é toda a substância que nela se contenha em concentração superior à que lhe é habitual, sendo de notar que, excepção feita do anidrido carbónico, dos óxidos de azoto, do ozono e do amoníaco, que são seus constituintes normais, todas as outras substâncias eventualmente presentes, devem ser consideradas como poluentes.

Mesmo no que respeita aos gases referidos, é de notar que, sempre que a sua concentração se eleve acima de certo nível, que a experiência indica qual é, deverão ser considerados como poluentes, sendo o nível de poluição de cada um considerado em função do seu teor em atmosferas afastadas de centros habitacionais, ou de quaisquer focos que os libertem.

Como já referimos, os poluentes têm como origens principais os focos de aquecimento doméstico, os focos industriais de aquecimento ou outros, e os gases de escape dos veículos automóveis.

Aceitando a definição dada pelo Conselho da Europa no seu relatório de 14 de Setembro de 1967, diremos que:

«Existe poluição do ar sempre que a presença de uma substância estranha, ou uma variação importante na proporção dos seus constituintes, é susceptível de provocar efeito prejudicial, avaliado em função dos conhecimentos científicos da época, ou de provocar mal estar, ou dificuldades de qualquer espécie.»

É de notar a preocupação do relator em dar de *poluição* uma noção evolutiva — *conhecimentos científicos da época* — e ainda o facto de que a libertação de maus cheiros, redução da visibilidade por formação de nevoeiros, etc., devem ser subentendidos como agentes de poluição, uma vez que a todos podemos considerar incluídos na «provocação de mal estar ou de dificuldades de qualquer espécie».

Em face da definição do Conselho da Europa, são de aceitar como agentes de poluição:

a) gases ou vapores de compostos minerais de qualquer natureza, susceptíveis de causar incómodos, como os óxidos de enxofre ou de azoto, e ácidos, bases, etc., no estado de gás, de vapor ou de aerossol;

b) gases ou vapores de compostos orgânicos, de qualquer espécie, que sejam incómodos, como hidrocarbonetos alifáticos ou aromáticos, produtos da decomposição de substâncias orgânicas, resíduos de certas indústrias como as de borracha, de plástico e de papel, etc.;

c) partículas sólidas de qualquer natureza, como as dos complexos siderúrgicos, fábricas de gás por pirogenação da hulha, ou outras, quer se depositem espontâneamente no solo, quer se mantenham em suspensão na atmosfera sob a forma de aerossóis;

d) partículas líquidas ou condensáveis, de qualquer espécie, quer susceptíveis de se depositarem, quer mantidas em suspensão no ar, em grau de divisão conveniente e formando aerossóis;

e) quaisquer fumos ou poeiras existentes no ar, susceptíveis ou não de se depositar, ou de formar aerossóis por dispersão no nevoeiro;

f) todas as substâncias cuja presença na atmosfera possa, de qualquer forma, ser fonte de aborrecimentos ou de mau estar.

7. Os poluentes atmosféricos mais comuns, entre os quais se encontram simultâneamente os mais prejudiciais, podem incluir-se nos grupos que a seguir consideramos.

a) *compostos oxigenados do enxofre*, provenientes na sua maior parte da combustão dos carvões naturais que o contêm em quantidades variáveis, da combustão do gás de iluminação, ou da dos gases derivados dos petróleos brutos, mas sobretudo da dos óleos pesados, usados, quer como combustível em caldeiras, quer em motores de combustão interna.

Em zonas fabris há outras fontes a considerar, de importância muito mais vultuosa. É o caso, por exemplo, da extracção do cobre por fusão, a partir dos seus sulfuretos, que contêm cerca de 30 % de enxofre e libertam para a atmosfera cerca de 600 toneladas de dióxido de enxofre por cada milhar de toneladas de minério tratado, o que corresponde em casos correntes, a uma emissão da ordem de 1400 toneladas diárias.

Uma refinaria de petróleo pode lançar na atmosfera, em função da origem das ramas tratadas, e portanto da sua natureza química, uma quantidade compreendida entre 4 e 500 toneladas diárias de dióxido de enxofre, e não é necessário dar ênfase à importância destes números, para se concluir da influência que o funcionamento de uma refinaria de petróleos, ou de indústrias conexas, dentro dos limites de uma aglomeração urbana, pode exercer sobre a saúde da população.

Não sabemos que existam estatísticas sobre este assunto relativas às cidades de Lisboa e Porto, onde o problema é de maior acuidade, mas CHOVIN et ROUSSEL informam que, em França, e com diversas origens, são lançados anualmente na atmosfera cerca de dois milhões de toneladas de dióxido de enxofre, e que, em Paris, no ano de 1964, foi estimada em cerca de 90 000 toneladas a quantidade de dióxido de enxofre evacuada para a atmosfera, sendo cerca de 55 000 provenientes do aquecimento doméstico e da pequena indústria.

Segundo os mesmos autores, a emissão anual de dióxido de enxofre na Grã-Bretanha é da ordem de 5,3 milhões de toneladas, pro-

venientes na quase totalidade da combustão de 200 milhões de toneladas de carvão e de 20 milhões de toneladas de óleos pesados do petróleo.

b) *sulfureto de hidrogénio* proveniente da putrefacção de matérias orgânicas, por acção das tiobactérias, e com origem nos detritos abandonados nas ruas e praças, acumulados em lixeiras, ou resultantes da falta de higiene pessoal ou colectiva, mas, nas vizinhanças das cidades onde existam refinarias de petróleo, ou instalações fabris que consumam como matéria prima de base os produtos dele derivados (indústrias petroquímicas), a maior quantidade de sulfureto de hidrogénio presente na atmosfera resulta da sua laboração.

O sulfureto de hidrogénio evacuado para a atmosfera pelas indústrias deste tipo, é geralmente acompanhado, como seria de esperar, de compostos orgânicos contendo enxofre na sua estrutura, como são por exemplo os *mercaptans* e os *sulfuretos* derivados de radicais alifáticos ou aromáticos.

A presença do sulfureto de hidrogénio na atmosfera é altamente indesejável, não só pelo seu cheiro muito desagradável a ovos podres, mas ainda e fundamentalmente em virtude da sua toxicidade.

Na atmosfera de certas cidades onde se concentram indústrias que para isso contribuem, como são, e por exemplo, nos Estados Unidos da América os casos de Donora, Baltimore e Cincinnati, encontram-se outros poluentes ácidos gasosos, como o ácido clorídrico, que vem em regra acompanhado de um dos seus componentes, altamente tóxico e irritante dos olhos e brônquios: o cloro.

As indústrias correlativas, usam dos maiores cuidados para evitar a difusão destes produtos na atmosfera, mas sem que o consigam em absoluto, e os efeitos revestem-se com frequência de aspectos que têm tanto de incomodativo como de nocivos para a saúde.

c) *óxidos de carbono*, nomeadamente o monóxido de carbono e o dióxido de carbono, dos quais o segundo, como já foi dito, é componente normal da atmosfera, e só é de considerar como poluente quando a sua concentração ultrapassa os limites que a experiência demonstrou serem os normais em atmosferas consideradas como não poluídas.

Nos centros fabris, e mesmo nos centros urbanos, a evacuação do anidrido carbónico para a atmosfera é constante e em quantidades muito elevadas.

Também não conhecemos estatísticas referentes ao nosso país, mas está verificado que na Grã-Bretanha, o total das emissões de anidrido carbónico é de valor compreendido entre 5 e 600 milhões de toneladas anuais.

Esta acumulação de anidrido carbónico na atmosfera tem preocupado os higienistas e até mesmo os poderes públicos de certos países, porquanto, apesar da sua eliminação processada pelas plantas verdes, verifica-se que o acréscimo constante da sua concentração determina uma elevação de temperatura ambiente, que poderá,

eventualmente, vir a ter efeitos secundários como o da fusão das grandes massas de gelos das altas montanhas, com consequências imprevisíveis.

O *monóxido de carbono* é um produto que se gera em todas as combustões orgânicas incompletas, isto é, sempre que a quantidade de oxigénio presente é insuficiente para que se produza a combustão total.

Os focos caloríficos da indústria, geralmente bem regulados, o que sucede até por motivos de ordem económica, são diminutamente responsáveis pela presença do monóxido de carbono na atmosfera, mas não se pode dizer o mesmo das instalações domésticas, a cujo mau funcionamento se devem os frequentes casos de intoxicação provocados por este gás.

Contudo, e conquanto a afirmação pareça extraordinária, são os gases de escape das viaturas automóveis o maior e quase único agente de poluição por esta via, sabido como é que o seu teor em monóxido de carbono pode atingir, e mesmo ultrapassar, o valor de 10 %.

A acumulação deste gás tóxico até à altura de pouco mais de um metro do solo, reveste nos locais de trânsito automóvel intenso, e sobretudo nas horas de ponta, valores que não tornam aconselhável a permanência de seres vivos nesses locais, e são de molde a causar perturbações fisiológicas, atenta a enorme toxicidade do produto.

Recordemos a propósito que a afinidade do monóxido de carbono para a hemoglobina do sangue é muito superior à do oxigénio, e que a formação do complexo *hemoglobina-monóxido de carbono* é, por esse motivo, praticamente irreversível, mesmo na presença de grandes concentrações de oxigénio.

Apenas o facto de a libertação se realizar ao nível do solo, e de os gases se difundirem rapidamente na atmosfera minorando os seus efeitos nefastos, permite que a existência do monóxido de carbono nos ambientes citadinos se não transforme em grave problema. Ao nível das vias respiratórias, já geralmente a sua concentração no ar não constitui motivo de perigo, uma vez que o movimento dos veículos que o geram, e a elevada temperatura a que são expulsos, favorecem a sua dispersão. Não obstante, com trânsito intenso, e relativamente às pessoas forçadas pelo seu modo de vida a largas permanências nesses locais, como é o caso dos polícias sinaleiros, a importância da sua existência não deve ser minimizada.

A maiores alturas, como seja concretamente a do 2.º andar de um prédio, o cheiro dos gases de escape pode ser incomodativo, mas a toxicidade já é praticamente nula.

d) hidrocarbonetos que nas regiões pantanosas podem ter origem na decomposição da vasa dos pântanos, próximo de explorações petrolíferas podem resultar da sua libertação natural, nas vizinhanças de refinarias de ramas de petróleo, de instalações de *cracking*, de indústrias petroquímicas ou da produção de gás de iluminação

por pirogenação da hulha, são motivados por perdas na atmosfera, e nas cidades em geral são originados pela evaporação dos carburantes dos automóveis, ou na evacuação pelos motores de produtos incompletamente queimados.

Aquí, e de novo, talvez pareça extraordinário que uma grande percentagem dos hidrocarbonetos presentes nas atmosferas citadinas tenha origem bastante diversas, sendo um facto que as poeiras resultantes das combustões realizadas em todos os locais, quer industriais, quer domiciliários ou outros, formam, por pirólise, hidrocarbonetos de natureza diversa, que são constantemente lançados na atmosfera, contribuindo para a sua poluição.

Dos hidrocarbonetos resultantes da pirólise das substâncias orgânicas, merecem referência especial pela sua importância, os alcatrões, nomeadamente os hidrocarbonetos policíclicos seus constituintes, como o *benzo(α)pireno*, considerado altamente cancerígeno, e presente em quantidade apreciável nos produtos de escape dos motores dos automóveis, e no fumo de todas as espécies de tabaco.

Atente-se em que, embora seja o mais frequentemente referido, não é este o único hidrocarboneto policíclico cancerígeno presente nos produtos da pirólise dos alcatrões, pois conjuntamente com ele formam-se o *dibenzeno-1,2,3,4-pireno*, o *dibenzeno-1,2,5,6-antraceno*, e diversos outros que colaboram com estes de forma activa na génese do cancro do pulmão

Notemos de caminho, porque o facto é de muita importância, que a potencialidade cancerígena dos hidrocarbonetos policíclicos, não depende da fracção da dose absorvida que é retida pelo organismo, mas sim da soma total das doses absorvidas.

A experiência demonstrou que estas substâncias se acumulam no organismo até atingir um valor crítico, e que a absorção contínua de pequenas doses se pode tornar um perigo real, desde que se processe durante um intervalo de tempo conveniente.

Quem observar um automóvel de cor clara, que tenha permanecido na rua durante uma noite de bruma, verá, pela manhã, a quantidade de minúsculos depósitos de alcatrão que se depositaram à sua superfície.

Não é necessário encarecer o facto de que o mesmo sucede com os nossos brônquios, e imaginar dos efeitos que, à distância, quando não a breve prazo, o fenómeno irá determinar sobre o nosso aparelho respiratório.

O alcatrão depositado contém hidrocarbonetos policíclicos cancerígenos, e, por força da sua presença na atmosfera, somos forçados a absorvê-los constantemente com perigo crescente para a nossa saúde: é preciso não esquecer que o cancro dos pulmões é, na realidade, um cancro dos brônquios.

Os fumadores, se o contraíem, fazem-no por vontade sua e sob a sua própria responsabilidade, mas os não fumadores terão de pensar que, se o mesmo lhes sucede, as culpas cabem aos poderes públi-

cos, pela benevolente negligência com que apreciam a gravidade do assunto.

Note-se, e não é demasiado chamar a atenção para o facto, que não é necessário ser fumador para sofrer os malefícios do fumo do tabaco: a permanência em atmosferas fortemente poluídas pelo fumo, como os vestíbulos dos cinemas e dos teatros ou as dos cafés, locais onde se acumulam fumadores, e a ventilação é como regra muito deficiente, é bastante para nos expor ao perigo que de aí deriva.

Neste caso, é de notar que o risco existe para os fumadores tal como os não fumadores, que são obrigados a suportar, quantas vezes contra a sua vontade, os inconvenientes da situação.

A poluição da atmosfera adquire nestas circunstâncias uma agressividade que nenhuma indiferença fará diminuir, e, se os fumadores apenas podem em face das consequências queixar-se de si próprios, de quem deverão queixar-se os não fumadores?

Estudos realizados com a finalidade de confrontar o grau de poluição produzido pelos motores a gasolina, com o dos motores Diesel a óleos pesados, levaram aos resultados que apresentamos nos Quadros 1 e 2.

QUADRO 1
COMPOSIÇÃO MÉDIA DOS GASES DE ESCAPE
DE UM MOTOR A GASOLINA

resultados em % volumétricas ou em ppm

Poluente	Tipo de funcionamento			
	lento	acelerado	viagem	desacelerado
Óxido de carbono em %	6,9	2,9	2,7	3,9
Óxidos de azoto em ppm	30,0	1020	650	20,0
Aldeídos em ppm	30,0	20	10,0	290
Hidrocarbonetos em %	0,53	0,16	0,1	1,0

Os valores apresentados permitem ajuizar dos efeitos que, em média, a circulação dos veículos automóveis exerce sobre a poluição citadina, mesmo considerando motores bem afinados, o que infelizmente não é de uso entre nós, sobretudo com os motores Diesel, que evacuam constantemente nuvens de fumaça, num desrespeito permanente pela lei, de que as autoridades se não apercebem.

Em particular no caso dos motores Diesel mal regulados, é flagrante a quantidade de substâncias incompletamente queimadas — resíduos carbonosos, alcatrões e outros — que são lançadas na atmosfera, e que, mesmo quando eventualmente destituídas de toxicidade, são fonte de graves incómodos para quem tem de as suportar.

QUADRO 2

COMPOSIÇÃO MÉDIA DOS GASES DE ESCAPE DE UM MOTOR DIESEL BEM AFINADO

resultados em % volumétricas ou em ppm

Poluente	Tipo de funcionamento			
	lento	acelerado	viagem	desacelerado
Óxido de carbono em %	vestígios	0,10	vestígios	vestígios
Óxidos de azoto em ppm	60,0	850	240	30
Aldeídos em ppm	10,0	20	10	30
Hidrocarbonetos em %	4,04	0,02	0,01	0,03

e) *aldeídos* provenientes dos gases de escape dos motores referidos nos Quadros 1 e 2, dos fumos dos incineradores domésticos ou industriais, e, de um modo geral, da combustão de todas as substâncias orgânicas.

Os aldeídos presentes nas atmosferas poluídas podem resultar também da oxidação de hidrocarbonetos previamente existentes, por um mecanismo que havemos de referir ao tratar da fotoquímica dos processos de poluição. Os que se encontram presentes na atmosfera em maior quantidade, são o aldeído fórmico e o aldeído acrílico, tanto um como outro fortemente irritantes do globo ocular.

f) *ozono*, constituinte normal da atmosfera, onde, a níveis visíveis do solo se encontra em quantidades variáveis com a região da Terra considerada, mas, em regra, com concentrações muito fracas.

A concentração do ozono na atmosfera cresce com a altitude, facto que se encontra na dependência da sua formação nas altas camadas atmosféricas pela acção das frequentes descargas eléctricas que aí se verificam durante as trovoadas, ou fenómenos meteorológicos de naturezas diversas que conduzem à sua formação.

O ozono desempenha, pela sua acção fortemente oxidante, um papel de grande relevo na evolução dos fenómenos de poluição, como veremos ao tratar da fotoquímica da poluição, podendo nesse caso atingir ao nível do solo concentrações que tornem a sua presença de grande nocividade.

g) *amoníaco* que se encontra normalmente na atmosfera em pequenas quantidades, e é como regra originado na putrefacção de substâncias orgânicas azotadas.

Não é uma substância com grande agressividade, e só por motivo de acidentes, como rupturas de canalizações em instalações fabris, raros aliás, pode encontrar-se em quantidades susceptíveis de causar danos, que derivam principalmente da sua forte acção irritante do globo ocular, e do seu carácter fortemente alcalino.

h) *óxidos de azoto*, nomeadamente o dióxido de azoto e o óxido nítrico, que são, tal como o amoníaco e o azoto, constituintes normais da atmosfera em que se encontram por efeito da combinação, sob a acção de fenómenos naturais, dos seus constituintes.

Não obstante, a sua concentração pode aumentar acima dos valores normais por efeito de diversas acções, como as temperaturas elevadas que se utilizam em diversas indústrias, ou, sua principal origem, pelo funcionamento dos motores de explosão, cujas elevadas temperaturas levam à sua produção.

A toxicidade dos óxidos de azoto é muito elevada, mais elevada ainda que a do óxido de carbono, mas felizmente também as concentrações em que se encontram na atmosfera são muito fracas pelo que não apresentam grande importância quando considerados sob este ponto de vista.

A importância que reveste a presença dos óxidos de azoto na atmosfera deve-se a que as reacções fotoquímicas em que tomam parte, e a seu tempo havemos de considerar, lhes conferem um papel de alto relevo nos processos evolutivos da poluição atmosférica, nomeadamente nos que conduzem à formação do *smog* oxidante do tipo do de Los Angeles.

Relacionada com a presença dos óxidos de azoto na atmosfera, é de considerar a presença do ácido nítrico que se verifica nas vizinhanças das fábricas que o produzem ou manipulam, pelo que, tal como sucede com o sulfureto de hidrogénio e o amoníaco, apenas é de considerar como poluente relativamente a zonas delimitadas e perfeitamente localizáveis.

De importância muito grande pelo papel que são susceptíveis de assumir nos fenómenos de poluição, são os *nítro-peróxidos*, também conhecidos por *nitratos* ou *nitritos de peróxido*, ou de *per-oxi-acilo*, cuja formação se encontra na dependência de reacções fotoquímicas específicas a que posteriormente nos iremos referir em pormenor.

i) *flúor* que se encontra bastante difundido na natureza sob a forma de combinações metálicas, geralmente acompanhando os compostos de fósforo, e que, quando solúveis, aparecem nas águas de certas fontes cujo consumo determina acidentes na ossificação, sobretudo dos dentes, como foi demonstrado para várias águas portuguesas nos trabalhos do Prof. Nunes de Oliveira.

O flúor, como poluente da atmosfera, apenas se encontra, ou quase, nas regiões onde estão instaladas fábricas de extracção de

QUADRO 3
COMPOSIÇÃO DA ATMOSFERA TERRESTRE

Componentes normais	}	1. Oxigénio		
		2. Azoto		
		3. Dióxido de carbono		
		4. Gases nobres		
		5. Óxidos de azoto (monóxido e dióxido de azoto)		
		6. Ozono		
		7. Amoníaco		
		8. Vapor de água		
Poluentes	}	Poeiras minerais	<ul style="list-style-type: none"> 1. Óxidos de ferro 2. Silicatos (nomeadamente cimentos) 3. Chumbo e compostos de chumbo 4. Poeiras diversas de origem indiscriminada 	
		Produtos condensáveis	<ul style="list-style-type: none"> 1. Alcatrões 2. Sêbos 3. Hidrocarbonetos líquidos 4. Ácido sulfúrico 5. Vapor de água 	
		Gases simples	<ul style="list-style-type: none"> 1. Ozono 2. Cloro 3. Flúor 	
		Produtos gasosos não condensáveis	Derivados do carbono	<ul style="list-style-type: none"> 1. Monóxido de carbono 2. Dióxido de carbono 3. Hidrocarbonetos gasosos 4. Aldeídos voláteis
			Derivados do enxofre	<ul style="list-style-type: none"> 1. Dióxido de enxofre 2. Trióxido de enxofre 3. Sulfureto de hidrogénio 4. Mercaptans
			Derivados do azoto	<ul style="list-style-type: none"> 1. Monóxido de azoto 2. Dióxido de azoto 3. Amoníaco 4. Nitro-peracilos 5. Nitratos de alcenilo
			Derivados dos halogénios	<ul style="list-style-type: none"> 1. Cloreto de hidrogénio 2. Fluoreto de hidrogénio
		Vírus e Bactérias	<ul style="list-style-type: none"> 1. Saprófitos 2. Patogénicos 	
		Cheiros desagradáveis com origens diversas		

alumínio a partir da bauxite (fluo-aluminato de sódio), ou de tratamento, com qualquer finalidade, dos fosfatos naturais.

Não sabemos que tenha sido estudada a influência sobre a poluição atmosférica exercida eventualmente pelas fontes de águas fluoretadas, mas é sabido que as plantas que crescem em regiões onde o flúor, livre ou combinado, abunda, quando consumida pelos animais, lhes determinam estados de intoxicação crónica conhecidos por *fluorose*, os quais se traduzem por lesões dentárias e ósseas, e por estados de caquexia.

j) *chumbo* e derivados que se encontram na atmosfera como poluentes nas vizinhanças de instalações fabris que o utilizam ou preparam, e nos centros urbanos afastados dessas instalações, onde parece que era de esperar que tal não sucedesse, por vir incorporado nos gases de escape dos motores de veículos a gasolina.

A presença do chumbo nas atmosferas citadinas, é, com esta origem, frequentemente considerável, e deve-se à decomposição durante o funcionamento do motor, de um aditivo da gasolina hoje muito usado, o *chumbo-tetra-etilo* ou o *chumbo-tetra-metilo*.

Estes compostos libertam o chumbo no estado livre, ou sob a forma de óxidos, halogenetos, etc., substâncias que o motor expulsa conjuntamente com os resíduos da combustão dos hidrocarbonetos, e produtos que os acompanham.

k) *óxidos de ferro* cuja acção poluente constitue espectáculo diário para os habitantes de Lisboa, são emitidos pelas instalações siderúrgicas, como resultado da combinação de partículas de ferro com o oxigénio de ar e, conquanto não sejam tóxicos, e se depositem no solo com relativa rapidez, não deixam de causar sérios prejuízos às culturas, e não são de modo algum um componente aconselhável para o ar que respiramos, pois, como facilmente se imagina, nem os brônquios nem os alvéolos pulmonares devem beneficiar de qualquer forma com a sua presença.

l) *silicatos* que toldam a atmosfera e se depositam nas vizinhanças das fábricas de cimentos, encontram-se em condições semelhantes às dos óxidos de ferro pelos malefícios que provocam.

Os inconvenientes resultantes quer de um caso quer de outro, podem no entanto ser evitados, ou fortemente atenuados, se uma legislação adequada obrigar as respectivas indústrias a usar dos meios adequados, o que, segundo presumimos, ainda entre nós não aconteceu.

A O. C. D. E. publicou sobre este assunto um excelente trabalho elaborado por técnicos de competência indiscutível, que pode ser lido e ponderado por aqueles a quem tal interesse, e as conclusões que ali se formulam parecem-nos merecedoras da mais atenciosa consideração.

m) misturas dos produtos de escape dos motores Diesel, óxidos de ferro, e silicatos, constituem, com poeiras de diversas outras origens, poluentes da atmosfera, mais tóxicos uns do que outros, mas contribuindo todos eles para um estado de poluição altamente prejudicial ou incómodo, que muito conviria evitar.

Os incineradores industriais e domésticos, agravam o fenómeno aumentando o teor em poeiras na atmosfera e, quando o nevoeiro encontra condições propícias para se formar, todos estes produtos nele se disseminam passando a constituir autêntico flagelo agravado pelos cheiros desagradáveis que, com frequência, e em acompanhamento, carreiam até nós.

Fumos, poeiras de dimensões que as tornam não sedimentáveis, produtos químicos desagradáveis, nocivos ou tóxicos, cinzas e gorduras, produtos incompletamente queimados, hidrocarbonetos gasosos ou vapores de hidrocarbonetos líquidos dispersam-se na atmosfera, constituem por vezes núcleos de condensação do vapor de água

QUADRO 4

EFEITOS FISIOLÓGICOS DOS POLUENTES ATMOSFÉRICOS concentrações em ppm v/v

Poluente	Primeiros efeitos nocivos	Concentração	
		limiar de novidade	perigosa ou letal
Aldeído acrílico	irritação do globo ocular	0,1	150-200
Aldeído fórmico	irritação do globo ocular	5	20-100
Amónia	irritação da garganta; edema	50	2500
Cloreto de hidrogénio	irritação da garganta	5	1000
Cloro	irritação dos brônquios; edema	1	35-60
Dióxido de azoto	irritação dos brônquios; edema	5	100-150
Dióxido de enxofre	sufocação e irritação pulmonar	5	50-250
Fluoreto de hidrogénio	irritação da garganta	3	50-100
Formonitrilo	cefaleias; paralisia	10	100-200
Fosgénio	irritação pulmonar; edema	0,1	25
Monóxido de carbono	cefaleias; cardiopatias	50	2000
Ozono	irritação pulmonar	0,1	—
Sulfureto de hidrogénio	irritação dos brônquios	10	500

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

existente e acabam por formar aerossóis que se nos infiltram nos brônquios e atingem os alvéolos pulmonares com agressividade aumentada, como a experiência tem demonstrado que sucede.

n) recordando a definição que o Conselho da Europa deu de *Poliuição Atmosférica*, não podemos esquecer que muitas das substâncias referidas possuem cheiros francamente desagradáveis, mesmo quando desprovidas de toxicidade, e que outros maus cheiros, como o das matérias em putrefacção, se vêm continuamente associando a esses, para tornar a vida do habitante das cidades menos agradável, e para afectar o estado sanitário da população, com incidência, como o temos frisado, sobre os velhos, as crianças e os indivíduos de saúde débil.

Vários aspectos da poluição atmosférica correlacionados com os factores indicados, e que são em absoluto merecedores da nossa atenção, não serão por nós abordados, para evitar um alongamento excessivo, mas sem que isso signifique que sejam de menor relevância, ou de menores inconvenientes para a saúde pública.

8. O Sol, ao radiar constantemente energia sobre a Terra, favorece em regra a dispersão dos poluentes pela formação de movimentos das massas de ar que os arrastam para longe, provoca outras vezes, pelo fenómeno da *inversão de temperatura* situações de clara nocividade, mas ao actuar sobre as diversas substâncias presentes na atmosfera, fornecendo a energia necessária para tal, desencadeia ciclos de reacções que vão com muita frequência, pela formação de poluentes novos e de maior nocividade, aumentar a gravidade que o fenómeno, mesmo sem esta ajuda, poderia assumir.

Considerando como um tipo a poluição verificada com frequência em Los Angeles, cidade americana da Costa do Pacífico, com uma população de cerca de 3 000 000 habitantes, e forte concentração de indústrias químicas e de indústrias mecânicas e aeronáuticas, começaremos por um breve estudo das causas que a produzem, o qual acompanharemos de considerações sobre os fenómenos que determinam a sua evolução, e lhe conferem as características específicas.

O tipo de poluição de Los Angeles é essencialmente de origem fotoquímica, e foi a este tipo de poluição que foi dado o nome de *smog*, denominação desaconselhada pelos técnicos da O. M. S., mas que entrou na linguagem corrente, e é, sob o aspecto que vamos considerar, típico daquela cidade, pelo que também tem sido denominado, mesmo quando ocorre noutras localidades, por *smog de Los Angeles*.

São vários os motivos que concorrem para que a cidade de Los Angeles sofra os efeitos específicos de um tipo determinado de poluição atmosférica.

Em primeiro lugar, e como já fizemos notar, a poluição atmosférica encontra-se em larga escala na dependência do volume dos gases lançados na atmosfera pelos escapes dos veículos automóveis: *Los Angeles é a cidade do mundo onde existe maior densidade de trânsito automóvel.*

Situada na costa do Pacífico, no clima ameno da Califórnia, goza quase em permanência de um sol radiante, ou assim sucederia se as condições impostas pelo homem o permitissem, e localiza-se numa bacia aberta para o mar, e circundada em toda a periferia terrestre por uma cadeia de montanhas bastante elevadas, o que, tudo conjugado, realiza um conjunto de condições excepcionalmente propício para a formação do fenómeno da *inversão de temperatura*.

A vizinhança do mar, o sol quente, um clima sub-tropical, conjugam-se para a formação de nevoeiros pesados, com origem quer nas condições climáticas, quer na condensação do vapor de água atmosférico, que utiliza os poluentes como núcleos de condensação para formar aerossóis onde todas as substâncias em suspensão na atmosfera se vão dispersar e incorporar, com acréscimo da sua agressividade natural para o homem, para os animais em geral, para a vegetação e para os edifícios.

QUADRO 5

RELAÇÃO DE DEPENDÊNCIA ENTRE A LIMPIDEZ DA ATMOSFERA DE LOS ANGELES E A CONCENTRAÇÃO DOS PRINCIPAIS POLUENTES

Poluentes ppm v/v	Visibilidade		Poluentes $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Visibilidade	
	Boa	Má		Boa	Má
Aldeído acrílico	—	Presença	Aerossóis solúveis no éter	0,012	0,120
Aldeído fórmico	0,04	0,09	Ácido sulfúrico	0,000	0,110
Aldeídos diversos	0,07	0,40	Alumínio	0,003	0,008
Dióxido de enxofre	0,05	0,30	Cálcio	0,006	0,007
Hidrocarbonetos	0,20	1,10	Carbono	0,035	0,132
Oxidantes diversos	0,10	0,50	Chumbo	0,002	0,042
Óxidos de azoto	0,08	0,40	Ferro	0,003	0,010
Óxido de carbono	3,5	23,0	Silício	0,007	0,028
Ozono	0,06	0,30			

Consequência da natureza das indústrias fixadas na região, os poluentes característicos, diríamos os poluentes de base, da atmosfera de Los Angeles, são o *ozono* e o *dióxido de azoto*.

A concentração destas substâncias na atmosfera daquela cidade é de tal ordem que a presença do primeiro se reconhece facilmente pelo cheiro característico, e a do segundo comunica à atmosfera local a cor acastanhada que lhe é inerente, e é perfeitamente perceptível à vista.

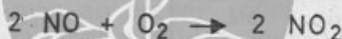
Da presença destas e de outras substâncias libertadas na atmosfera, ou das reacções químicas entre elas, resulta um ambiente particularmente agressivo para produtos mais facilmente atacáveis,

como a borracha dos pneus dos automóveis que são grandes vítimas do fenómeno, para a vegetação, bastante prejudicada por efeito da sua sensibilidade a diversos poluentes, para os animais, e muito especialmente para o homem.

Com a habitual incidência em fenómenos deste tipo, sobre os velhos, as crianças e os indivíduos de saúde débil, são as vias respiratórias, o sistema cádio-vascular e os órgãos da visão, que são mais atingidos pela acção dos poluentes, considerando-se como principais responsáveis pela agressão, o aldeído fórmico, o aldeído acrílico e os nitro-peracilos.

O estudo das causas e da evolução da poluição atmosférica de Los Angeles tem sido objecto da maior atenção, tendo-se verificado que se relacionam com um conjunto de fenómenos de complexidade extrema, a respeito do qual apresentaremos uma explicação simplificada, fazendo notar que as conclusões que referimos foram comprovadas por trabalhos laboratoriais de investigação, conduzidos com o maior rigor, e utilizando as técnicas mais recentes da Análise Química.

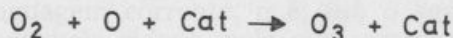
Os gases de escape dos veículos automóveis contêm pequenas quantidades de óxido nítrico, que, sob a acção das radiações U. V. da luz solar, e em presença dos hidrocarbonetos evacuados pela mesma via, é oxidado e se transforma em dióxido de azoto



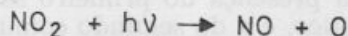
A experiência mostrou que esta reacção, embora espontânea, é extremamente lenta, e que a formação de quantidades relativamente elevadas de dióxido de azoto só é explicável por uma oxidação suficientemente rápida do óxido nítrico, de acordo com



O facto de o ozono se não encontrar presente no sistema, durante a primeira fase do processo, não é aparentemente compatível com esta explicação por carência de um dos reagentes, mas esta objecção perdeu a razão de ser quando se verificou que o oxigénio atómico pode reagir com o oxigénio molecular em presença de um catalisador



para formar ozono, sendo o oxigénio atómico necessário ao processo fornecido por fotólise do dióxido de azoto, numa reacção inversa da primeira que referimos



provocada por radiações de comprimentos de onda da ordem de 400 nm.

Os hidrocarbonetos presentes na atmosfera, funcionam como catalisadores da transformação de oxigénio em ozono.

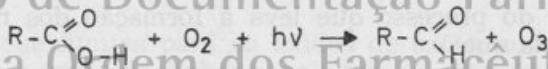
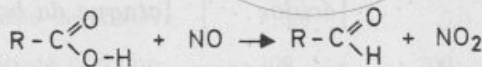
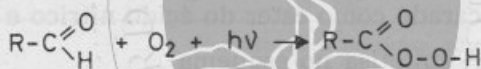
Esta explicação coloca-nos perante um paradoxo: a oxidação do óxido nítrico em dióxido de azoto exige a presença do ozono, e a formação do ozono necessário para esta transformação exige a presença prévia do dióxido de azoto.

A experiência mostrou que o paradoxo é apenas aparente, tendo sido verificado que os contaminantes orgânicos presentes na atmosfera poluída actuam como catalisadores da reacção

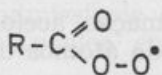
Estudos laboratoriais mostraram, de forma a não deixar dúvidas, que a irradiação das misturas

óxido nítrico + oxigénio + olefinas

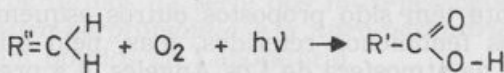
conduz à foto-oxidação do óxido nítrico, e que basta a presença dos átomos de oxigénio resultantes da fotólise de vestígios de dióxido de azoto para que se produza uma cadeia de reacções, cujas fases principais são as seguintes:

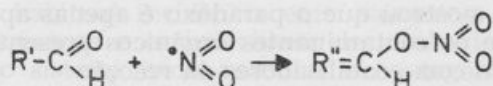
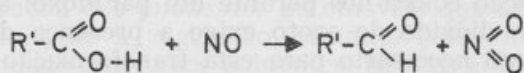


Os ácidos peracéticos dissociam-se gerando o radical

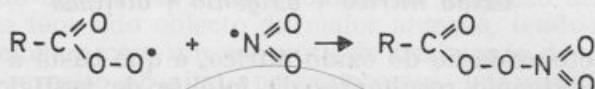


que se combina com o dióxido de azoto, o qual pode ser considerado como radical *nitrónio*, de acordo com





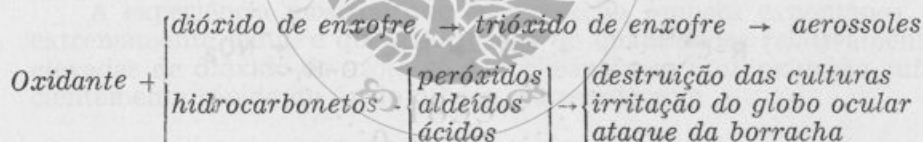
Por outro lado podem gerar-se reacções como



que conduzem à formação de nitratos de radicais alifáticos não saturados (nitratos de alcenilo).

O composto resultante da última reacção considerada, tem sido denominado, conforme os autores, por *nitrato* ou *nitrito de peracilo*, ou de *peróxiacilo*, parecendo-nos porém, e salvo melhor opinião, que se deveria denominar *nitro-peracilo* ou *peracilato de nitrónio* uma vez que pode ser encarado como éster do ácido nítrico e dos alcenóis.

HAAGEN-SMIT, sintetisa no esquema



a evolução e consequências dos fenómenos a que nos vimos referindo.

A cinética do processo que leva à formação dos nitroperacilos põe em evidência que:

a) a oxidação do óxido nítrico está associada à presença de hidrocarbonetos alifáticos não saturados, e à sua participação no processo;

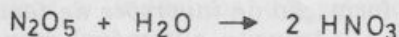
b) o fenómeno da formação acelerada do dióxido de azoto é acompanhado da formação de átomos de oxigénio livres e de moléculas de ozono;

c) simultaneamente com os processos referidos, pode processar-se a formação de novos compostos químicos, como os nitratos de alcenilo e os nitro-peracilos.

Recentemente têm sido propostos outros esquemas de reacções para explicar os fenómenos referidos, mas, pelo que se refere ao tipo de poluição da atmosfera de Los Angeles, é a presença do ozono

e a formação dos nitro-peracilos que lhe confere a característica especial, e levou a denominar este tipo de poluição, por *smog oxidante*.

Quando existe um excesso de ozono na atmosfera, podem, na presença do vapor de água, processar-se reacções químicas



que conduzem à formação de ácido nítrico, com agravamento das condições já existentes.

Na sequência da luta contra o *smog* de Los Angeles, um grupo de médicos e de químicos, preconizou a fixação das concentrações máximas admissíveis para os poluentes considerados mais representativos na formação e evolução do fenómeno.

QUADRO 6
LIMITES DAS CONCENTRAÇÕES DOS POLUENTES
EM LOS ANGELES

	Concentrações máximas admissíveis (ppm)		
	Prudência	Alerta	Perigo
Óxidos de azoto	3,0	5,0	10,0
Ozono	0,5	1,0	1,5
Dióxido de enxofre	3,0	5,0	10,0
Óxido de carbono	100	200	300

Fixaram-se limites para os óxidos de azoto, o ozono, o dióxido de enxofre e o óxido de carbono, os quais se entende que não devem em caso algum ser ultrapassados, bem como os valores limiares de perigo.

No *Quadro 6* encontram-se transcritos os números que traduzem as concentrações máximas admissíveis de poluentes, expressas em ppm, para a cidade de Los Angeles, em relação com os diferentes graus de nocividade.

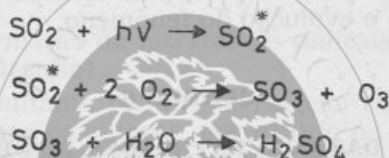
Diversas cidades americanas começaram já a sofrer efeitos análogos aos que se verificam em Los Angeles, e até mesmo na Europa, embora em menor escala, se começam a desenharem ameaças do seu aparecimento, já verificado, por exemplo, na Holanda.

Os primeiros termos da série dos nitro-peracilos, como o *nitro-peracetilo*, o *nitro-perpropionilo* e o *nitro-perbutirilo*, já foram isolados, e já foram obtidos no Laboratório.

Todos eles foram preparados irradiando misturas de *buteno-2*, *dióxido de azoto* e *oxigênio*, pelos raios U. V., ou pela acção do *ozono* sobre a mistura de *dióxido de azoto* e de um *aldeído*, neste caso sem necessidade de irradiação, o que confere à teoria de que expusemos os princípios fundamentais, e pelo menos no que respeita às conclusões formuladas, um certo grau de probabilidade de certeza.

9. Em cidades como Londres, onde existem também condições favoráveis à formação de *inversões de temperatura*, mas onde a insolação é fraca, e o trânsito automóvel menor, a causa da formação do *smog* encontra-se preponderantemente na dependência da presença do dióxido de enxofre na atmosfera.

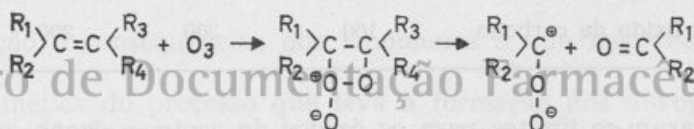
O dióxido de enxofre oxida-se, transformando-se em trióxido de enxofre, o qual, por combinação com as gotículas de água do característico nevoeiro londrino, lhe confere propriedades ácidas



O rendimento quântico deste processo é fraco, e, para concentrações elevadas de dióxido de enxofre, o ozono formado reage rapidamente com ele para produzir trióxido de enxofre e oxigênio.

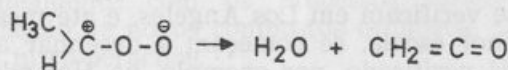
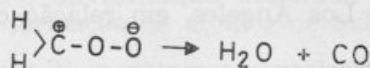
No ar poluído contendo menos de 1 ppm de dióxido de enxofre, este pode coexistir com o ozono durante largos intervalos de tempo, ou reagir com poluentes orgânicos como os hidrocarbonetos insaturados.

Neste caso, o ozono formado reage com os hidrocarbonetos, sobretudo da série dos alcenos,



e dá lugar à formação de um *zwiterião* que se decompõe gerando um novo *zwiterião* diferente do primeiro, e um composto carbonilado.

O novo *zwiterião* decompõe-se por sua vez segundo um de 3 processos, em função da sua estrutura própria:



e não se formam os compostos de oxidação que caracterizam o *smog oxidante de Los Angeles*.

O nevoeiro de Londres carregado de poluentes ácidos, e onde os nitro-peróxidos não estão presentes, ou são raros, é denominado correntemente de *smog ácido*, e constitui um outro tipo do fenómeno, que se verifica igualmente em cidades industriais com características climáticas e indústrias do mesmo tipo, ou de tipo análogo.

10. A poluição atmosférica é problema que, como é sabido, se encontra na ordem do dia, e a sua importância resulta não só dos incómodos e prejuízos que pode causar no imediato, como ainda dos riscos de indução maligna que pode determinar a longo prazo.

Já nos referimos a uns como a outros, podendo citar-se entre os primeiros o agravamento ou aparecimento de doenças bronco-pulmonares, de afecções do sistema cárdio-vascular e de irritações mais ou menos graves do globo ocular.

De entre os segundos, não podemos deixar de recordar uma vez mais, como diversos hidrocarbonetos policíclicos constituintes sobretudo dos gases e fumos lançados na atmosfera pelo escape dos motores de explosão e dos motores Diesel, para já não falar do fumo do tabaco, são comprovadamente de natureza a induzir o aparecimento do cancro, sob as suas diversas formas, malefício cuja importância se torna desnecessário pôr em relevo.

As dúvidas que possam ser postas a esta afirmação, não poderemos deixar de contrapor o facto de que foram as fulígens das chaminés, as primeiras substâncias de natureza química reconhecidas como susceptíveis de provocar o cancro no homem, nomeadamente o cancro do escrôto, e que o facto foi referido pela primeira vez em 1755 pelo cirurgião inglês Sir Percival Pott.

Da série dos benzopirenos, todos reconhecidos como cancerígenos, e formados na pirólise dos alcatrões, isolou-se em 1949 o *benzo* (α) *pireno*, considerado um dos mais activos do grupo, e a sua presença foi detectada no ar poluído de diversas cidades industriais.

No Quadro 7 indicamos os valores determinados experimentalmente para a atmosfera de diversos centros urbanos, e pensamos que seria de muito propósito iniciar um estudo deste género com relação pelo menos às cidades de Lisboa e Porto.

Certos poluentes do ar, como o flúor, têm sobre o organismo humano efeitos cumulativos que se manifestam de forma irreversível quando a sua acção já ultrapassou determinado nível. Outros como o óxido de carbono são considerados responsáveis por cefaleias, hoje tão frequentes, independentemente da sua acção tóxica bem conhecida, e a cujo mecanismo já nos referimos.

Mesmo quando os poluentes se limitam a impregnar a atmosfera de odores desagradáveis, e não possuem toxicidade, a sua presença é fomentadora de mal estar, contribuindo poderosamente para uma sensação de desconforto físico, que se transforma a breve trecho em desconforto psíquico, e faz baixar o nível do rendimento no trabalho.

QUADRO 7

TEOR DA ATMOSFERA DE DIVERSAS CIDADES INDUSTRIAIS EM BENZO (α) PIRENO

Valores expressos em μg por cada 100 m^3 de ar

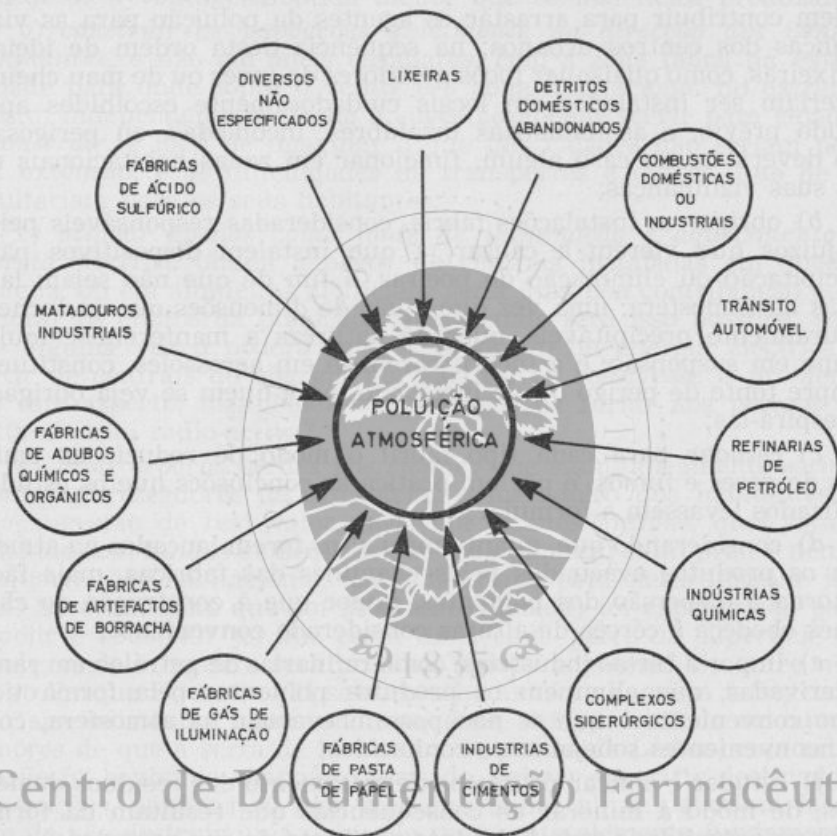
Teor do ar em benzo (α) pireno $\mu\text{g}/100 \text{ m}^3$	
Los Angeles	3,00 a 3,25
Reykjavik	0,23
Bergen	0,50 a 1,90
Oslo	0,09 a 1,52
Copenhague	1,00 a 4,50
Sheffield	2,00 a 3,30
Londres	2,60 a 14,70

Centro de Documentação Farmacêutica

De um modo geral pode dizer-se que todas as poeiras acarre-
tam consigo germes infecciosos constituindo um perigo nomeadamente
pelo seu papel no transporte e disseminação dos agentes epidemio-
lógicos, actuando como agentes de transmissão de numerosas doen-
ças microbianas, e se, de um modo geral, os germes em suspensão
na atmosfera são saprófitos de utilidade provável, e na atmosfera
livre raramente constituem perigo, não se pode dizer o mesmo rela-
tivamente a espaços mal ventilados, como grandes armazéns, escri-
tórios, cafés, teatros e cinemas, e, sobretudo, nos metropolitanos,
não obstante as medidas de defesa que em tais locais é de uso tomar.

A luta contra a poluição deve ser, nos casos citados, realizada
por arejamentos frequentes, e se possível forçados, de forma a arras-
tar para o exterior os agentes mórbidos que eventualmente aí se
possam encontrar, processo que aliás é o usado no metropolitano de
Lisboa.

11. Os perigos imediatos ou latentes resultantes da poluição atmosférica, levaram, pela sua importância, a considerar meios de os combater e de purificar os ambientes em que o homem é forçado a viver, de modo a minimizar os males ou incómodos que, de um modo geral, são impostos pelos agentes poluentes.



Principais factores que contribuem para a poluição atmosférica

Fig. 2

O combate contra a poluição, pode dizer-se que consiste fundamentalmente na utilização de meios impeditivos de que os agentes contaminantes atinjam na atmosfera concentrações a partir das quais se faça sentir a sua acção nefasta, seja ela de que natureza for.

Sendo os estabelecimentos fabris, as diferentes contribuições das instalações domésticas, e mais que tudo o trânsito automóvel, os principais agentes da poluição, presume-se que a sua acção se poderia reduzir de forma notável nas concentrações urbanas, pela aplicação, de medidas que, pelo menos com um exame não muito profundo, parecem fáceis de aplicar.

Assim, e nesta ordem de ideias tem sido sugerido:

a) isolar as fontes de poluição, isto é, não instalar centros fabris próximo de centros urbanos, nem permitir a sua instalação sem um estudo prévio das condições meteorológicas tipo da zona, do sentido dos ventos dominantes, e, de um modo geral, dos factores que podem contribuir para arrastar os agentes da poluição para as vizinhanças dos centros urbanos; na sequência desta ordem de ideias, as lixeiras, como quaisquer focos geradores de gases ou de mau cheiro, deveriam ser instalados em locais cuidadosamente escolhidos após estudo prévio, e as indústrias insalúbres, incómodas, ou perigosas, não deveriam, em caso algum, funcionar em zonas habitacionais ou nas suas vizinhanças;

b) obrigar as instalações fabris, consideradas responsáveis pelos prejuízos que vierem a causar, a que instalem dispositivos para precipitação ou eliminação de poeiras, a fim de que não sejam lançadas na atmosfera, uma vez que, quer de dimensões que as tornem naturalmente precipitáveis, quer de natureza a manterem-se muito tempo em suspensão, e a incorporarem-se em aerossóis, constituem sempre fonte de perigo ou de incómodo, para quem se veja obrigado a respirá-las;

c) estudar para cada tipo fabril o modo de reduzir as emissões de gases e fumos, e pôr em prática as conclusões que os estudos realizados levassem a formular;

d) considerando que, quanto mais altos forem lançados na atmosfera os produtos evacuados pelas chaminés das fábricas, mais fácil se torna a dispersão dos poluentes, impor que a construção de chaminés obedeça à cêrcea de alturas considerada conveniente;

e) impor a certas indústrias, como refinarias de petróleo em rama e derivadas, que eliminem os produtos poluentes pela forma tida como conveniente e que os não possam evacuar na atmosfera, com os inconvenientes sobejamente conhecidos;

f) estudar e aplicar processos de tratamento dos resíduos domésticos, de modo a minorar as consequências que resultam da forma como na actualidade cada habitante se liberta da sua presença;

g) não permitir a circulação de veículos automóveis cujos motores se não encontrem convenientemente regulados, e impor sanções reais — as teóricas já existem na lei — suficientemente pesadas para se tornarem convincentes.

12. Têm sido propostas soluções de várias naturezas como oferecendo garantias na luta contra a poluição, mas algumas dessas soluções não passam, ao que nos parece, de utopias sem possibilidade de execução, ou que apenas substituem um inconveniente por outro, nem sempre de menor importância.

Assim, e por exemplo, tem sido proposto:

a) *construir parques de estacionamento subterrâneos para veículos automóveis*; sabido como é que os motores de combustão interna

libertam a maior percentagem de produtos nocivos enquanto estão frios, ou trabalham em regime lento, os parques de estacionamento subterrâneos transformam-se por força deste motivo em ratoeiras, e a evacuação dos gases tóxicos constituirá, para os habitantes dos pisos superiores, um inconveniente tão vultuoso que bem podemos considerar a vantagem obtida menor que os malefícios produzidos;

b) *construir as povoações axialmente na direcção dos ventos dominantes*, e não em anéis circulares, com a zona fabril na extremidade para onde sopra o vento, e a zona habitacional no extremo oposto; independentemente de a sugestão apenas servir para cidades a *construir*, é fácil de imaginar o que tais cidades não seriam pela sua extensão, e as dificuldades de transportes e outras, que de aí resultariam para os seus habitantes;

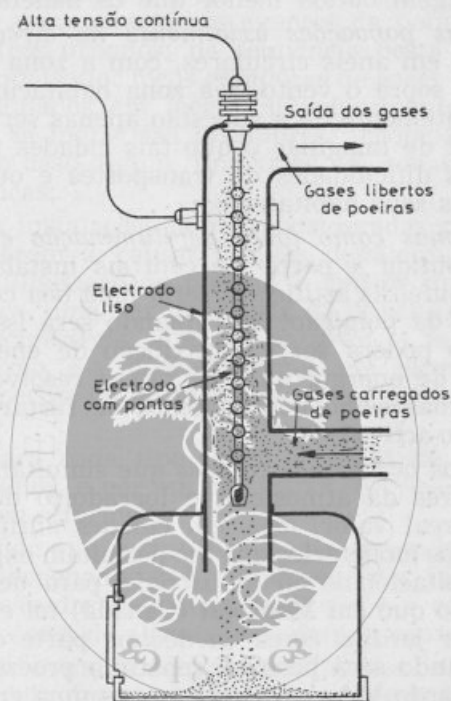
c) *utilizar apenas como fonte de iluminação e aquecimento a energia eléctrica* obtida a partir de centrais instaladas em quedas de água, ou em albufeiras artificiais, seria uma boa contribuição para minorar os efeitos da poluição! Mas quando será isso possível, se é que alguma vez o poderá ser? A produção de energia eléctrica a partir de centrais de energia nuclear, talvez resolvesse o problema sob este aspecto, mas como nos havemos de furtar aos perigos da contaminação radio-activa?

d) *criar espaços verdes nas cidades* que simultâneamente seriam agentes purificadores da atmosfera, e logradouro dos habitantes, é uma sugestão de real valor, mas, em cidades antigas, qual será a edibilidade com fundos monetários que lhe permitam expropriar e demolir quarteirões habitacionais ou industriais, para neles instalar jardins? Se é um facto que em Montreal (Canadá) foi expropriada para demolir e construir jardins cerca da décima parte da superfície da cidade, onde e quando será possível repetir a proeza? Se entre nós, até ao Parque Eduardo VII se cortou há anos uma grossa fatia, como se a sua existência fosse um luxo, e de vez em quando se ouvem rumores de que a serra de Monsanto, às portas de Lisboa, cuja arborização foi sonho de visionário assisado, vai ser em parte destinada a construções, públicas ou não, mas que nunca ali se deveriam fazer, afim de não destruir uma obra que representa elemento fundamental no saneamento da atmosfera da cidade.

e) *criar centros para incineração dos resíduos domésticos, por bairros ou zonas das cidades*, também nos não parece solução viável, não só pela necessidade de evacuar as cinzas resultantes, como ainda pela introdução de uma causa suplementar de poluição, como resultado de se lançarem na atmosfera os fumos e poeiras, em quantidade respeitável, que resultariam necessariamente da operação;

f) *instalar aparelhos Cottrell de precipitação electrostática* nas chaminés das fábricas que evacua para a atmosfera fumos, poeiras ou gases susceptíveis de serem precipitados por este processo; neste tipo de aparelhos é mantida entre dois electrodos uma diferença de potencial da ordem de 100 000 Volt, e as poeiras, os ácidos no estado vesicular, assim como certos gases, carregam-se de electricidade e são precipitados pelas placas mantidas a um potencial negativo. Os apare-

lhos de Cottrell, nos locais em que têm sido instalados, mostram-se de funcionamento a todos os títulos satisfatório, dando muito boas provas, mas o seu custo e manutenção são extremamente elevados, o que tem impedido a generalização do seu uso.



Esquema de um *Precipitador de Cottrell*

Centro de Documentação Farmacêutica

Fig. 3

As soluções que acabamos de referir, e encontramos preconizadas em diversos autores, parecem-nos na sua maior parte utópicas, como nos parece utópica, e não sabemos ainda por quanto tempo, a sugestão de substituir os veículos equipados com motor de combustão, por outros, munidos de motores eléctricos alimentados por baterias de acumuladores.

É verdade que têm sido realizadas experiências nesse sentido, mas, enquanto se não verificar uma revolução na construção dos indispensáveis acumuladores, o processo não parece viável. O mesmo já não diremos da substituição dos autocarros de serviço público, funcionando a óleos pesados do petróleo, por autocarros de tracção eléctrica, como se vêem no Porto e em Coimbra.

A eliminação desta causa de poluição far-se-ia sentir de modo visível, segundo pensamos, não só pela diminuição do tráfico com motores deste tipo, mas ainda porque, como é de observação corrente,

os motores desta espécie de veículos não pecam pelo motivo de andarem normalmente bem afinados; as nuvens de fumaça negra que lançam constantemente sobre os pedestres, e até sobre os veículos que os seguem na corrente do trânsito, falam por si.

Medida que nos parece benéfica seria a que é proposta por BOYER: impedir a construção de novos edifícios, ou a ampliação dos existentes, em todas as zonas das cidades em que a densidade populacional seja já excessiva, ou onde a ausência de espaços adequados não permita a construção de jardins e logradouros públicos em quantidade e superfície necessários para garantir as condições sanitárias eficientes à vida dos habitantes.

A construção de blocos gigantescos a que por toda a parte se vai assistindo, parecendo muito embora um índice de progresso e de civilização, determina uma concentração da população em certos locais ou bairros, e a não existência na vizinhança dos indispensáveis espaços verdes, quer em número, quer em extensão, associada a um acréscimo do trânsito automóvel, implica uma piora constante das condições sanitárias locais, e um inevitável aumento da poluição.

Exercer acções severas sobre os habitantes que abandonam os detritos domésticos na rua, em condições precárias de acondicionamento, e os tornam campo de exploração de ferro-velhos, trapeiros e cães vadios, parece-nos do mesmo modo que seria medida de utilidade inquestionável, e não vemos que fosse difícil de pôr em prática.

Reservar as cidades a fins comerciais, e criar *ciudades-dormitórios* nos seus arredores, é solução que não satisfaz a nossa sensibilidade, e nos não parece de encarar pelos inconvenientes de ordem material, moral, de influência sobre a educação da juventude, que ficaria ainda mais isolada da acção familiar e entregue a si própria, e pelas necessidades de transporte a horas fixas, da periferia para o centro das cidades e vice-versa, com os inconvenientes que já na actualidade, e nesse sentido, se manifestam de modo tão evidente.

As desvantagens que advêm superam de longe os benefícios que porventura alguém possa encontrar num tal sistema.

13. É curioso notar que, muito embora seja crença geral que o ar citadino é mais pobre em oxigénio do que o do campo, a presunção carece de fundamento.

As análises realizadas nas mais diversas condições, mostraram que o teor da atmosfera em oxigénio, seja qual for o local considerado, e quaisquer que sejam as condições do meio ambiente, é praticamente constante, e muito próximo de 21% v/v.

A razão deste facto reside em que, se na realidade os focos domésticos, a indústria, e os veículos automóveis, consomem o oxigénio atmosférico, as correntes de ar encarregam-se de afastar para longe os produtos resultantes, substituindo-os por ar fresco, de modo que a atmosfera conserva uma concentração em oxigénio praticamente constante.

Maior influência sobre o organismo humano exerce a humidade atmosférica que, em tempo quente obriga a uma transpiração permanente, perda de cloreto de sódio, e abaixamento do rendimento

no trabalho, enquanto no inverno arrefece o ambiente, torna o frio mais penetrante, e cria uma sensação desagradável de desconforto.

O *Committee of Air Pollution* da *American Medical Association* publicou no fim do seu nono *Annual Congress on Industrial Health*, um relatório no qual se manifestava a opinião de que o interesse geral pela poluição do ar é ainda muito recente, e que os estudos realizados com a finalidade de lhe encontrar uma solução com bases científicas eram insuficientes para que as conclusões a tirar não sejam forçosamente limitadas, considerando que, nessa altura, se deveria limitar às considerações e observações gerais seguintes:

a) entende-se como poluição do ar a concentração excessiva na atmosfera de substâncias estranhas, susceptíveis de afectar o bem estar das pessoas, ou de lhes causar prejuízos aos seus haveres;

QUADRO 8
COMPOSIÇÃO MÉDIA DA ATMOSFERA

Componentes gasosos	ppm (v/v)	ppm (p/p)
Azoto	780900	755100
Oxigénio	209500	231500
Argon	9300	12800
Dióxido de carbono	300	460
Neon	18	12,5
Hélio	5,2	0,72
Metano	2,2	1,2
Kripton	1,0	2,9
Monóxido de azoto	1,0	1,5
Hidrogénio	0,5	0,03
Xenon	0,08	0,36

b) feita excepção de alguns casos específicos que assumiram aspecto dramático, não há provas científicas de que a poluição do ar cause sérios prejuízos à saúde; todavia, aceitando a definição proposta pela O. M. S. (A saúde é um estado de completo bem estar, físico, mental e social, e não consiste apenas numa ausência de doença ou de enfermidade), a poluição do ar tem repercussões sobre a saúde pública;

c) podem-se distinguir duas categorias de poluentes atmosféricos: os que exercem acção sobre a saúde e os que, tanto quanto nos é possível afirmar, não têm influência quando considerados sob este ponto de vista; no estado actual dos nossos conhecimentos, a maior parte dos poluentes atmosféricos pertence à segunda categoria;

d) existem poluentes atmosféricos que, para certas concentrações, ainda que não constituam perigo para a saúde, são apesar disso desagradáveis ou incómodos ao ponto de se tornarem intoleráveis; não é desta forma necessário provar que a saúde está em perigo para concluir pela necessidade de uma redução do teor da atmosfera em agentes poluentes;

e) a poluição do ar deve ser reduzida até aos limites possibilitados na prática pela ciência e pela tecnologia modernas, isto é, até um ponto de compromisso entre os direitos de funcionamento normal da indústria, e os direitos que têm a colectividade para exigir um meio ambiente que lhe permita viver de forma conveniente;

f) devem ser realizados todos os esforços no sentido de obter a cooperação das indústrias no estudo dos seus efluentes, a fim de fixar normas aceitáveis para uma limitação efectiva da poluição atmosférica, e de estabelecer uma base técnica para modificar os aparelhos existentes em funcionamento, ou conceber novos tipos mais aperfeiçoados;

g) os conhecimentos científicos actuais são em geral suficientes para estabelecer métodos eficazes de medida da poluição do ar; verifica-se, no entanto, a necessidade de normalizar os métodos de recolha e medida das poeiras, dos aerossóis e dos gases da atmosfera para permitir que se comparem os resultados obtidos em regiões diferentes;

h) na maior parte dos casos, os conhecimentos técnicos actuais são suficientes para a concepção de aparelhos e de processos destinados ao tratamento dos resíduos industriais expulsos para a atmosfera, com a finalidade de eliminar os constituintes indesejáveis;

i) não é certo que o estado actual dos nossos conhecimentos permita uma apreciação absoluta do grau de nocividade de cada poluente, mas é possível realizar para cada caso uma avaliação relativa útil;

j) o programa público de luta contra a poluição do ar deve ser executado por pessoas possuidoras de bagagem e experiência científicas adequadas; na dependência da natureza dos problemas locais, é necessária a cooperação de especialistas como sejam, por exemplo, e conforme os aspectos em estudo, químicos, engenheiros, meteorologistas e médicos;

k) o papel do médico nos estudos sobre a poluição do ar, ou no das medidas de defesa contra a poluição não se encontra definido com precisão; ainda que os contaminantes atmosféricos sejam na maior parte das vezes mais incómodos do que tóxicos, é indispensável em cada caso uma opinião médica sobre o assunto, baseada nos resultados da investigação científica, e uma difusão subsequente dos resultados experimentais;

l) a comissão é de opinião que certos princípios, conquanto devam ser comuns a todos os decretos sobre a fiscalização da poluição atmosférica, não podem ser universalmente válidos, em virtude das diferenças que se verificam no grau de desenvolvimento das cidades, nas condições topográficas, meteorológicas, etc.

McCABE, informa por outro lado que, num relatório policopiado, não publicado, dirigido em 1958 ao *National Research Council on Sanitary Engineering and Environment*, dos Estados Unidos da América, figuram os comentários seguintes, a propósito das relações entre a poluição do ar e a saúde:

«O papel da poluição do ar sobre a saúde de uma colectividade é tão complexo que parece quase impossível de analisar. Mesmo quando nos restringimos ao caso da exposição a um estado de poluição relativamente grave, mas de curta duração, é difícil uma análise objectiva. O estudo cuidadoso a que se procedeu a quando da catástrofe de Donora ilustra bem a nossa asserção, porquanto não foi possível obter respostas concludentes a todos os problemas que se levantaram. O insucesso foi muito provavelmente uma consequência de as investigações a que se procedeu terem sido realizadas após o acidente e não durante o seu decurso. Os estudos a que se procedeu relativamente ao acidente de Donora, levaram a concluir que nenhum agente poluente se encontrava presente na atmosfera em quantidade suficiente para, por si só, permitir uma explicação dos efeitos observados sobre a população, e que muito provavelmente as culpas do acidente são de imputar a combinações eventualmente formadas pelos diversos poluentes. As dificuldades encontradas no estudo de um acidente, muito embora grave, mas de curta duração, permitem uma ideia da complexidade do problema que se suscita quando se pretende estudar uma situação de longa duração, ainda mesmo quando as concentrações em contaminantes são muito mais fracas. Muito mais fácil que estudar os efeitos da poluição, é estudar a evolução da contaminação atmosférica, e, neste campo, a investigação tem realizado progressos absolutamente notáveis.

A resposta ao problema posto pela relação entre a poluição e as doenças crónicas deve encontrar-se nos numerosos indícios de que uma atmosfera poluída não permite um estado óptimo de saúde.»

De então até hoje são múltiplos os factores que têm agravado o problema. O desenvolvimento das indústrias químicas de diversas naturezas, e nomeadamente dos plásticos cujos resíduos são indestrutíveis a não ser pelo fogo, o aumento da concentração populacional, e outros, forçaram a que se desenvolvessem métodos de estudo, e se procurem por todos os processos meios de defesa, numa luta porfiada contra os agentes da poluição.

14. A conspurcação da atmosfera por substâncias estranhas, tóxicas ou incómodas, constitue um flagelo da nossa época, que se encontra associado ao progresso industrial e técnico da sociedade de consumo.

Só o regresso à pureza dos tempos pré-bíblicos — pura utopia sem significado — poderia libertar-nos das consequências da poluição.

Mais ainda, certos factores encontram-se em cadeia na dependência uns dos outros, e não existe na actualidade qualquer meio de pôr cobro às consequências que, para todos nós, derivam da sua existência.

As medidas preventivas e regulamentares que têm sido publicadas nos diversos países, não podem, façam o que fizerem, destruir certas constantes com as quais o legislador não pode interferir por impossibilidade material.

Para concretizar o nosso ponto de vista tomemos alguns casos que apresentamos apenas o título de exemplo.

Nos países nórdicos, onde o frio se faz sentir mais intensamente no inverno, como seja o caso da Inglaterra, o aquecimento doméstico é uma necessidade inevitável nesta quadra do ano.

O combustível utilizado para prover o aquecimento, ou é o carvão muito abundante no sub-solo daquele país, ou os óleos pesados do petróleo, ou os gases obtidos, seja por pirogenação do carvão, seja das refinarias das ramas de petróleo.

Todos estes produtos contêm derivados do enxofre, e lançam na atmosfera massas enormes de dióxido de enxofre que a vão poluir em alto grau.

Não é possível, ou só é possível com grande dispêndio, o que não torna o processo economicamente rentável, eliminar dos combustíveis as substâncias que provocam a poluição.

Que fazer? Aguentar o frio e suprimir o aquecimento?

Dissemos que os veículos automóveis, mesmo com os motores bem regulados lançam constantemente na atmosfera agentes poluentes de grande agressividade para o homem, os animais, as plantas, etc.

Dispensaremos os veículos automóveis e voltaremos aos meios de transporte dos nossos antepassados?

Os exemplos citados servem apenas para mostrar como certas soluções que podem parecer fáceis, ou até evidentes, são muitas vezes irrealizáveis.

Não significam os casos considerados que nos possamos dispensar de lutar por todos os meios ao nosso alcance para que os males que derivam da poluição se não agravem. Antes, e sempre que possível, é indispensável actuar no sentido de que as suas consequências sejam minimizadas, e aqui, no nosso entender, se uma parte do trabalho cabe aos poderes públicos, e se outra parte cabe aos higienistas, a parte mais importante, a que é decisiva para que o mal não só não alastre, mas se restrinja, cabe aos agentes da educação.

É indispensável e urgente que uma campanha séria, honesta e esclarecedora da opinião pública se lance na luta contra a ignorância, contra o indiferentismo, e contra a passividade com que um fenómeno de tão magna importância vem sendo considerado.

E esta acção de esclarecimento da opinião pública, perdoe-se-nos o dogmatismo da afirmação, é premente: *amanhã pode ser já tarde!*

R É S U M É

L'auteur fait des commentaires, qu'il estime pertinents, sur les causes de la pollution en général et de la pollution atmosphérique en particulier, en avançant l'hypothèse de ce que la pollution morale qui se manifeste chez les jeunes est, en elle-même, une conséquence des formes de pollution dans des locaux déterminés, dont il résulte l'inévitable manque d'hygiène et de conditions pour une vie saine.

En faisant un récit circonstancié des accidents classiques de Los Angeles, de la Vallée de la Meuse, de Donora, de Londres et de Poza Rica, l'auteur fait observer l'influence des facteurs météorologiques sur certains types de pollution et indique ceux que l'on présume se trouver à l'origine de chaque cas.

En désignant les principaux polluents de l'atmosphère et leurs incidences pernicieuses, l'auteur indique de façon succincte leurs propriétés caractéristiques et leur agressivité.

Il fait ensuite la distinction entre les types de pollution du smog oxydant de Los Angeles et du smog acide de Londres, en expliquant les conditions qui provoquent la formation de chacun d'eux et en présentant une brève interprétation chimique des procédés photochimiques qui les déterminent.

Finalement, en quelques mots, l'auteur précise les dangers d'ordre général de la pollution atmosphérique et rappelle plusieurs suggestions pour atténuer leurs effets.

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

BIBLIOGRAFIA

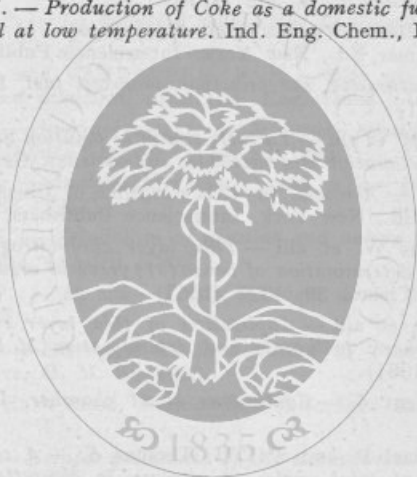
- [1] ADAMS, Donald F. et alii — *Atmospheric pollution in the Ponderosa Pine Blight area*. Ind. Eng. Chem., **44**, 1356 (1952).
- [2] ASSAILLY, Adré — *Les Poussières*. P. U. F., 1956.
- [3] AXELROD, Herman D. et alii — *Fluorimetric determination of trace nitrates*. Anal. Chim. Acta, **51**, 21 (1970).
- [4] BARKER, K. and MACFARLANE, W. A. — *Le choix et l'utilisation des combustibles*. Genève, O. M. S., 1963.
- [5] BENTLEY, H. R. and BURGAN, J. G. — *Polynuclear hydrocarbons in tobacco and tobacco smoke. Part. I. 3,4-benzopyrene*. Analyst, **83**, 442 (1958).
- [6] BENTLEY, H. R. and BURGAN, J. G. — *Polynuclear hydrocarbons in tobacco smoke. Part. II. The origin of 3,4-benzopyrene found in tobacco and tobacco smoke*. Analyst, **85**, 723 (1960).
- [7] BLACET, F. E. — *Photochemistry in the lower atmosphere*. Ind. Eng. Chem., **44**, 1339 (1952).

- [8] BOYER, Jean — *Hygiène de la vie quotidienne*. Paris, P. U. F., 1969.
- [9] CADLE, R. D. and ROBBINS, R. C. — *Kinetics of atmospheric chemical reactions involving aerosols*. Disc. Faraday Soc., **30**, 155 (1960).
- [10] CAMBI, F — *Méthodes et instruments d'échantillonnage et d'analyse dans l'étude de la pollution de l'air*. Genève, O. M. S., 1963.
- [11] CATCOTT, E. J. — *Les effets de la pollution de l'air sur les animaux*. Genève, O. M. S., 1963.
- [12] CHOVIN, Paul et ROUSSEL, André — *La Pollution Atmosphérique*. Paris, P. U. F., 1968.
- [13] COLAS, René — *La pollution des eaux*, 2ème ed., Paris, P. U. F., 1968.
- [14] COMMINS, B. T. — *Determination of particulate acid in town air*. Analyst, **88**, 364 (1963).
- [15] COOPER, R. L. — *The determination of polycyclic hydrocarbons in town air*. Analyst, **79**, 573 (1954).
- [16] CURRAN, M. D. — *The Curran-Knowles process*. Ind. Eng. Chem., Ind. Ed., **33**, 850 (1941).
- [17] DAVIES Jr, Caleb — *Tar and by-products from the disco process*. Ind. Eng. Chem., Ind. Ed., **33**, 860 (1941).
- [18] DUNNING, W. J. — *Nucleation process and aerosol formation*. Disc. Faraday Soc., **30**, 9 (1960).
- [19] ENGDAHL, Richard B. — *Smokes, Fumes and Smog*, in «Encyclopedia of Chemical Technology» 2nd edn, Kirk-Othmer Ed., New York, Interscience Publishers, **18**, 400 (1969).
- [20] GEORGE, Pierre — *L'environnement*. Paris, P. U. F., 1971.
- [21] HAAGEN-SMIT, A. J. — *Chemistry and physiology of Los Angeles smog*. Ind. Eng. Chem., **44**, 1342 (1962).
- [22] HALLIDAY, E. C. — *Histoire de la pollution atmosphérique*. Genève, O. M. S., 1963.
- [23] HALOT, Denise — *Hydrocarbures et pollution atmosphérique*. Talanta, **17**, 729 (1970).
- [24] HARRIS, R. J. C. — *Tobacco and lung cancer*. Sci. J., **4** (6), 33 (1968).
- [25] HEIMANN, Harry — *Les effets de la pollution de l'air sur la santé de l'homme*. Genève, O. M. S., 1963.
- [26] HERMAN, Lévi et HERMAN-MONTAGNE, Renée — *Signification des mesures relatives à la quantité de poussières ou fumées au niveau du sol*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **204**, 1441 (1937).
- [27] HOFFMANN, D. and MAZZOLA, V. — *Chemical studies on tobacco smoke. XI. Dibenzofurans in cigarette smoke*. Beitr. Tabakforsch., **5**, 183 (1970).
- [28] HOFFMANN, D. and RATHKAMP, G. — *Chemical studies on tobacco smoke. Primary and secondary nitroalkanes in cigarette smoke*. Beitr. Tabakforsch., **4**, 124 (1968).
- [29] HOFFMANN, D. and RUBIN, J. — *Chemical studies on tobacco smoke. I. The quantitative determination of indoles in cigarette smoke*. Beitr. Tabakforsch., **3**, 409 (1966).
- [30] HOFFMANN D. and WOZIWODZKI, H. — *Chemical studies on tobacco smoke. IV. The quantitative determination of free nonvolatile fatty acids in tobacco and tobacco smoke*. Beitr. Tabakforsch., **4**, 167 (1968).
- [31] HOFFMANN, D. et alii — *Chemical studies on tobacco smoke. VI. The determination of carbazoles in cigarette smoke*. Beitr. Tabakforsch., **4**, 253 (1968).
- [32] HOFFMANN, D. et alii — *Chemical studies on tobacco smoke. IX. Quantitative analysis of chlorinated hydrocarbon insecticides*. Beitr. Tabakforsch., **5**, 140 (1969).
- [33] HOFFMANN, Dietrich et alii — *Quantitative determination of 9-methyl-carbazoles in cigarette smoke*. Anal. Chem., **41**, 1256 (1969).
- [34] HOFFMANN, Dietrich and RATHKAMP, Gunter — *Quantitative determination of 1-alkyndoies in cigarette smoke*. Anal. Chem., **42**, 366 (1970).

- [35] HOFFMANN, Dietrich and RATHKAMP, Gunter — *Quantitative determination of nitrobenzenes in cigarette smoke*. Anal. Chem., **42**, 1643 (1970).
- [36] HOFFMANN, D. et alii — *Chemical studies on tobacco smoke. II. Comparison of yields of several selected components in the smoke from five major turkish tobacco varieties*. Fd. Cosmet. Toxicol., **5**, 37 (1967).
- [37] HOFFMANN, D. and RUBIN, J. — *Chemical studies on tobacco smoke. I. The quantitative determination of indoles in cigarette smoke*. Beitr. Tabakforsch., **3**, 409 (1966).
- [38] HOFFMANN, Dietrich and WYNDER, Ernest L. — *Short-term determination of carcinogenic hydrocarbons*. Anal. Chem., **32**, 295 (1960).
- [39] HOFFMANN, Dietrich and WYNDER, Ernest, L. — *On the isolation and identification of polycyclic aromatic hydrocarbons*. Cancer, **13**, 1062 (1960).
- [40] HOFFMANN, Dietrich and WYNDER, Ernest, L. — *A study of tobacco carcinogenesis. XI. Tumor initiators, tumor accelerators, and tumor promoting activity of condensate fractions*. Cancer, **27**, 848 (1971).
- [41] JAMMET, H. P. — *La pollution radioactive de l'atmosphère*. Genève, O. M. S., 1961.
- [42] JONES, W. L. and VANDAVEER, F. E. — *City gas ... the idealmokeless fuel for domestic and industrial uses*. Ind. Eng. Chem., Ind. Ed., **33**, 852 (1941).
- [43] KATZ, Morris — *Quelques aspects de la nature physique et chimique de la pollution atmosphérique*. Genève, O. M. S., 1963.
- [44] KAY, Kingsley — *Analytical methods used in air pollution study*. Ind. Eng. Chem., **44**, 1383 (1952).
- [45] LARSON, P. S. — *Metabolism of nicotine and nature of tobacco smoke irritants*. Ind. Eng. Chem., **44**, 279 (1952).
- [46] LAWThER, P. J. et alii — *L'épidémiologie de la pollution de l'air*. Genève, O. M. S., 1963.
- [47] LECLERC, E. — *Les effets de la pollution de l'air (Aspects économiques et sociaux)*. Genève, O. M. S., 1963.
- [48] LESHNER, C. E. — *Disco, a smokeless fuel*. Ind. Eng. Chem., Ind. Ed., **33**, 858 (1941).
- [49] LESSING, R. — *Aerosol pollutants of the atmosphere*. Disc. Faraday Soc., **30**, 7 (1960).
- [50] MACHÉ, Augustin — *Contribution à l'étude du dosage de l'ozone*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **200**, 17 605 (1935).
- [51] MacINTIRE, W. H. et alii — *Measurement of atmospheric fluorine*. Ind. Eng. Chem., **44**, 1365 (1952).
- [52] MADER, Paul, P. et alii — *Composition of organic portion of atmospheric aerosols in the Los Angeles area*. Ind. Eng. Chem., **44**, 1852 (1952).
- [53] MAGILL, Paul L. and BENOLIEL, Robert W. — *Air pollution in Los Angeles County*. Ind. Eng. Chem., **44**, 1347 (1952).
- [54] MASUDA, Yoshito and HOFMANN — *Quantitative determination of 1-naphthylamine and 2-naphthylamine in cigarette smoke*. Anal. Chem., **41**, 650 (1969).
- [55] McCABA, Louis C. — *Définition du problème que pose la pollution de l'air*. Genève, O. M. S., 1963.
- [56] MONNETT, Osborn — *Smoke ordinances*. Ind. Eng. Chem., Ind. Ed., **33**, 839 (1941).
- [57] MORROW, P. E. — *Evaluation of inhalation hazards based upon the the respirable dust concept and the philosophy and application of selective sampling*. Amer. Ind. Hyg. Assoc. J., **25**, 217 (1964).
- [58] MUNTHER, Axel — *O Livro de San Michele*, VI ed. (Trad. Jaime Cortesão). Lisboa, Livros do Brasil, s. d.

- [59] NUNES DE OLIVEIRA, Joaquim José — *O flúor nas águas de consumo em Portugal*. Dissertação de Doutoramento. Porto, 1949.
- [60] O. M. S. — *La pollution de l'air. Cinquième rapport du Comité d'experts de l'assainissement*. Genève, O. M. S., 1958.
- [61] O. M. S. — *La pollution de l'air. Aperçu de la législation actuelle*. Rec. Intern. Lég., **14**, 191 (1963).
- [62] O. M. S. — *Les polluants atmosphériques. Rapport d'un Comité d'experts de l'O. M. S.* Genève, O. M. S., 1964.
- [63] PARKER, Albert — *La législation concernant la pollution de l'air: les normes et leur mise en application*. Genève, O. M. S., 1963.
- [64] RANZ, W. E. and WONG, J. B. — *Impaction of dust and smoke particles on surface and body collectors*. Ind. Eng. Chem., **44**, 1371 (1952).
- [65] RATHKAMP, Gunter and HOFFMANN, Dietrich — *Chemical studies on tobacco smoke. XIII. Inhibition of the pyrosyntheses of several selective smoke constituents*. Beitr. Tabakforsch., **5**, 302 (1970).
- [66] RILEY, E. C. — *Dust (Hygiene)*, in «Encyclopedia of Chemical Technology» 2nd edn, Kirk-Othmer Ed., New York, Interscience Publishers, **7**, 453 (1965).
- [67] ROSE, H. J. — *Anthracite, the principal smokeless fuel*. Ind. Eng. Chem., Ind. Ed., **33**, 841 (1941).
- [68] ROSE Jr, Andrew H. et alii — *La lutte contre la pollution de l'air par l'installation d'appareils et l'amélioration des méthodes industrielles*. Genève, O. M. S., 1963.
- [69] SAGE, Maurice S. — *Aerosols*, in «Encyclopedia of Chemical Technology» 2nd edn, Kirk-Othmer Ed., New York, Interscience Publishers, **1**, 470 (1963).
- [70] STANLEY, Thomas W. et alii — *Thin layer chromatographic separation and spectrophotometric determination of benzo(a)pyrene in organic extracts of airborne particulates*. Anal. Chem., **39**, 1327 (1967).
- [71] SAWICKI, Eugene et alii — *Application of thin layer chromatography to the analysis of atmospheric pollutants and determination of benzo(a)pyrene*. Anal. Chem., **36**, 497 (1964).
- [72] SCHAEFER, Vincent J. — *Continuous cloud chamber*. Ind. Eng. Chem., **44**, 1381 (1952).
- [73] SCHERBAK, Michael P. and SMITH, Thomas A. — *A colorimetric method for the determination of total oxides of nitrogen in cigarette smoke*. Analyst, **95**, 964 (1970).
- [74] SCHMELTZ, Irvin et alii — *Improved method of determination of benzo(a)pyrenes in cigarette smoke condensate*. Anal. Chem., **36**, 2499 (1964).
- [75] SMITH, G. A. L. and KING, D. A. — *Determination of the steam-volatile phenols present in cigarette-smoke condensate. Part I. Colorimetric determination of the total steam-volatile phenols*. Analyst, **89**, 305 (1964).
- [76] SMITH, G. A. L. and SULLIVAN, P. J. — *Determination of the steam-volatile phenols present in cigarette-smoke condensate. Part. II. Determination of phenol, the cresols and guaiacol by thin-layer chromatography*. Analyst, **89**, 312 (1964).
- [77] STANLEY, Thomas W. et alii — *Thin layer chromatographic separation and spectrophotometric determination of benzo(a)pyrene in organic extracts of airborne particulates*. Anal. Chem., **39**, 1327 (1967).
- [78] SYKES, Peter — *A guidebook to mechanisms in organic chemistry*, 3th edn. London, Longmans Group Ltd, 1970.
- [79] TAYLOR, J. R. et alii — *La lutte contre la pollution de l'air par le choix des emplacements et par le zonage*. Genève, O. M. S., 1963.
- [80] TERNISIEN, Jean A. — *La lutte contre les pollutions*. Paris, P. U. F., 1968.
- [81] TERNISIEN, Jean A. — *Les pollutions et leurs effets*. Paris, P. U. F., 1968.
- [82] THOMAS, Moyer D. — *Les effets de la pollution de l'air sur les plantes*. Genève, O. M. S., 1963.

- [83] TRUHAUT, Prof. R. — *Pollution de l'air et santé publique*. Triangle, **3**, 109 (1967).
- [84] TUCKER, Raymond R. — *Smoke prevention in St. Louis*. Ind. Eng. Chem., Ind. Ed., **33**, 836 (1941).
- [85] VLÈS, F. et alii — *Sur les facteurs de l'évolution des cancers de goudron chez les souris*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **193**, 893 (1931).
- [86] WAYNE, R. P. — *Photochemistry*. London, The Butterworth Group, 1970.
- [87] WEDGOOD, Philip and COOPER, Ronald L. — *The detection and determination of polynuclear hydrocarbons in industrial effluents and sewage. Part III. The examination of some gasworks effluents*. Analyst, **80**, 652 (1955).
- [88] WEXLER, Harry — *Météorologie et pollution de l'air*. Genève, O. M. S., 1963.
- [89] WILLAMAN, J. J. — *Alkaloids of tobacco. Identification and determination*. Ind. Eng. Chem., **44**, 270 (1952).
- [90] WOODY, G. V. — *Production of Coke as a domestic fuel. The Hayes process for carbonizing coal at low temperature*. Ind. Eng. Chem., Ind. Ed., **33**, 841 (1941).



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

ECOS E FACTOS

Festejando...

A Doutora MARIA SERPA DOS SANTOS concluiu, recentemente, as provas para Professor Catedrático do Grupo de Química da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, tendo sido aprovada por unanimidade.

É a primeira senhora que ocupa este lugar nas Faculdades de Farmácia do País. Foi sempre aluna distinta, obtendo menções honrosas no 4.º e 5.º ano no Liceu Salvador Correia, em Luanda, e conquistando no de Júlio Henriques um prémio atribuído pela Câmara Municipal de Coimbra. Nesta cidade concluiu com a elevada classificação de 17 valores o curso profissional de Farmácia, em 1939. Licenciou-se pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto com distinção (17 valores), e aí lhe atribuíram o prémio Nuno Salgueiro.

Afirmou-se como investigadora logo nos tempos de estudante, em Coimbra, tendo efectuado um trabalho intitulado «Os factores de crescimento das bactérias lácticas».

Em 1941 ingressou nos quadros da antiga Escola de Farmácia de Coimbra onde realizou uma obra notável, a todos os títulos.

No ensino revelou-se um elemento de inextinguíveis faculdades pedagógicas. Realizou também uma obra importante no sector da investigação, e em cursos de actualização de conhecimentos.

A nova Catedrática, que pertence a várias sociedades científicas, tem regido diversas cadeiras na Universidade de Coimbra, colaborou em vários «Cursos de Férias», «Lições de interesse ultramarino», «Cursos de Farmácia Galénica», de «Farmácia Industrial», de «Cromatografia e Electroforese», «Cursos de análises químico-biológicas», «Cursos de Reciclagem», «Jornadas Farmacêuticas Portuguesas».

As suas publicações têm sido inseridas no «Boletim Faculdade», edições científicas e didácticas, em «África Médica», «Revista Portuguesa de Química», «Revista Portuguesa de Farmácia» — num total de 100 —, distribuem-se por trabalhos de investigação, didácticos, comunicações a Congressos, um livro de Farmacofísica, de que em breve sairá a 2.ª edição, traduziu 4 Livros didácticos, do Inglês, através da Fundação Calouste Gulbenkian.

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra viu, assim, os seus quadros aumentados de um professor considerado dos maiores

valores da Farmácia Portuguesa e simultâneamente a Classe Farmacêutica Portuguesa sente-se mais glorificada ao contar pela primeira vez no seu historial com uma Colega exercendo tão Altas Funções Docentes.

Noticiando...

Na Faculdade de Farmácia de Coimbra teve lugar a reunião mensal, do Centro de Estudos, em que foram apreciados os últimos resultados dos trabalhos referentes a projectos de investigação, em curso.

O Professor Doutor CARDOSO DO VALE falou sobre óleos essenciais analisados, e constituintes das plantas aromáticas portuguesas.

O Professor Doutor PINHO DE BRÓJO dissertou sobre previsão de estabilidade de especialidades farmacêuticas por técnicas de envelhecimento acelerado.

O Professor Doutor ORLANDO PINTO referiu-se a ensaios físico-químicos de especialidades farmacêuticas, em estudo, com princípios activos de origem biológica.

A Dr.^a MARIA LUÍSA SÁ E MELO apresentou os dados obtidos nos trabalhos em curso sobre o projecto intitulado «Estudo na série dos esteróides».

O Director da Faculdade e do Centro congratulou-se com a actividade nos diferentes departamentos, indice de que a Faculdade continua integrada no verdadeiro sentido de uma Universidade: ensinar, investigar e promover cursos de reciclagem.

Finalmente, o Prof. Doutor RAMOS BANDEIRA informou ainda, que já estavam publicados, no «Boletim da Faculdade», os trabalhos anteriormente concluídos e discutidos em sessões anteriores.

- A importância económica do eucalipto do continente e características analíticas do seu óleo essencial — Contribuição para o estudo analítico do óleo essencial de *Eucalyptus globulus* Labill, do Continente, sob a direcção do Prof. Doutor JOSÉ CARDOSO DO VALE.
- Determinação espectrofométrica da tetraciclina, por reacção com o ácido sulfúrico concentrado — Determinação da oxitetraciclina por meio de reacção corada com o ácido sulfúrico — Nova reacção corada da tetraciclina, sob a direcção da Prof.^a Doutora MARIA SERPA DOS SANTOS.
- O cálculo da proporção de intermédio no fabrico de supositórios — Cálculo do valor de EHL da goma de alfarroba, sob a direcção do Prof. Doutor ANTÓNIO PINHO DE BRÓJO.
- Determinação da actividade anabolizante de especialidades farmacêuticas contendo derivados do ciclopentanopiridrofenantreno — Novo critério de apreciação de esfregaços vaginais, em ratas castradas, após administração de estrogénios, sob a direcção do Prof. Doutor ANTÓNIO PROENÇA MÁRIO AUGUSTO DA CUNHA.

Anunciando...

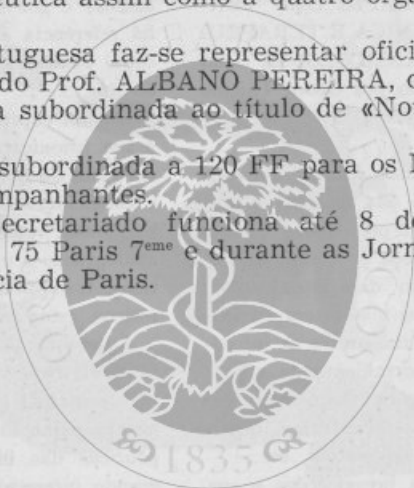
Entre 18 e 22 de Setembro próximo realizam-se, em Paris, as «22^{èmes} Journées Pharmaceutiques Françaises» que terão lugar na Faculdade de Farmácia da capital francesa.

Além de uma série de conferências subordinadas ao tema «La Sécurité en Matière de Medicament», haverá demonstrações práticas de Farmacodinamia, Farmácia Galénica Industrial e Química Clínica; estão também programadas várias visitas a instalações industriais de natureza não farmacêutica assim como a quatro organizações farmacêuticas francesas.

A Farmácia Portuguesa faz-se representar oficialmente através da honrosa presença do Prof. ALBANO PEREIRA, convidado a proferir uma conferência subordinada ao título de «Nouvelles Ressources Alimentaires».

A inscrição está subordinada a 120 FF para os Membros activos e 60 FF para os Acompanhantes.

O Serviço de Secretariado funciona até 8 de Setembro em 2, Square de Luynes, 75 Paris 7^{ème} e durante as Jornadas na própria Faculdade de Farmácia de Paris.



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

BIBLIOGRAFIA

KLINIK UND THERAPIE DER VERGIFTUNGEN (CLÍNICA E TERAPÊUTICA DAS INTOXICAÇÕES) de Sven Moeschlin — Editado por Georg Thieme Verlag Stuttgart.

O livro, já em quinta edição, apresentado num volume de 534 páginas e editado em Março de 1972 pela Georg Thieme Verlag Stuttgart, começa por falar da frequência e distribuição das intoxicações. Indicando os principais meios terapêuticos a usar na clínica na luta contra as intoxicações, refere o comportamento de alguns doentes em intoxicações frequentes, falando do shock e sua terapêutica, hipertermia, insuficiência respiratória, etc.

Apresenta as várias intoxicações e sua terapêutica, intoxicações devidas a compostos inorgânicos (metais, metaloides, restantes tóxicos inorgânicos, compostos inorgânicos sulfurados, halogêneos e seus compostos inorgânicos, venenos alcalinos e

ácidos) e por compostos orgânicos — aqui há referência a compostos orgânicos especiais, começando pelo óxido de carbono e álcool.

Há um capítulo especial para hipnóticos e sua intoxicação aguda, insecticidas (entre estes os bloqueadores da colinesterase) e fungicidas. Referem-se ainda vitaminas, hormonas, venenos vegetais, alucinogêneos, analépticos e outros estimulantes, neulépticos, tranquilizantes, timolépticos e tioréticos, estes de grande actualidade.

Apresenta por fim uma lista dos sintomas relativos às várias intoxicações.

A principal importância desta obra está na apresentação clínica e nas medidas terapêuticas das intoxicações, tornando-a de grande interesse para estudantes e jovens médicos, pois nestes casos a intervenção rápida do médico é essencial e só ela pode salvar uma vida.

Maria Helena Dias Agudo

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

NA GRIPE
E DOENÇAS
INFECCIOSAS
DA ÁRVORE RESPIRATÓRIA



Bêcê
ORAL

**REFORÇA AS DEFESAS
DO ORGANISMO**

Centro de Documentação Farmacêutica

da Ordem dos Farmacêuticos

**PREVINE AS REACÇÕES
SECUNDÁRIAS DOS ANTIBIÓTICOS
E QUIMIOTERÁPICOS**

CAIXAS DE 10 CARTEIRAS DE GRANULADO SOLÚVEL
CONTENDO

ALTAS DOSES DE COMPLEXO B +
VITAMINA C 500 mg



LUSOFÁRMACO · LISBOA · MILÃO

TROPODERM

SUPOSITÓRIOS
CREME

NEOMICINA
DIFENILPIRALINA
NILIDRINA
HIDROCORTISONA

Bial

Excipiente
dermatofílico

Inocuidade
absoluta

Tolerabilidade
perfeita

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

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

VOL. XXII • 1972 • OUTUBRO-DEZEMBRO • N.º 4



SUMÁRIO

EDITORIAL 291/297

TRABALHOS ORIGINAIS

✦ *Estudos sobre Fluorescência*, por Dâmaso José da Silva Gomes 298/324

REVISÕES DE CONJUNTO

✦ *Aspectos actuais da Polarografia*, por A. M. Roque da Silva 325/350

✦ *Análise de Fármacos através de grupos funcionais*, por Andrejus Korolkovas 351/373

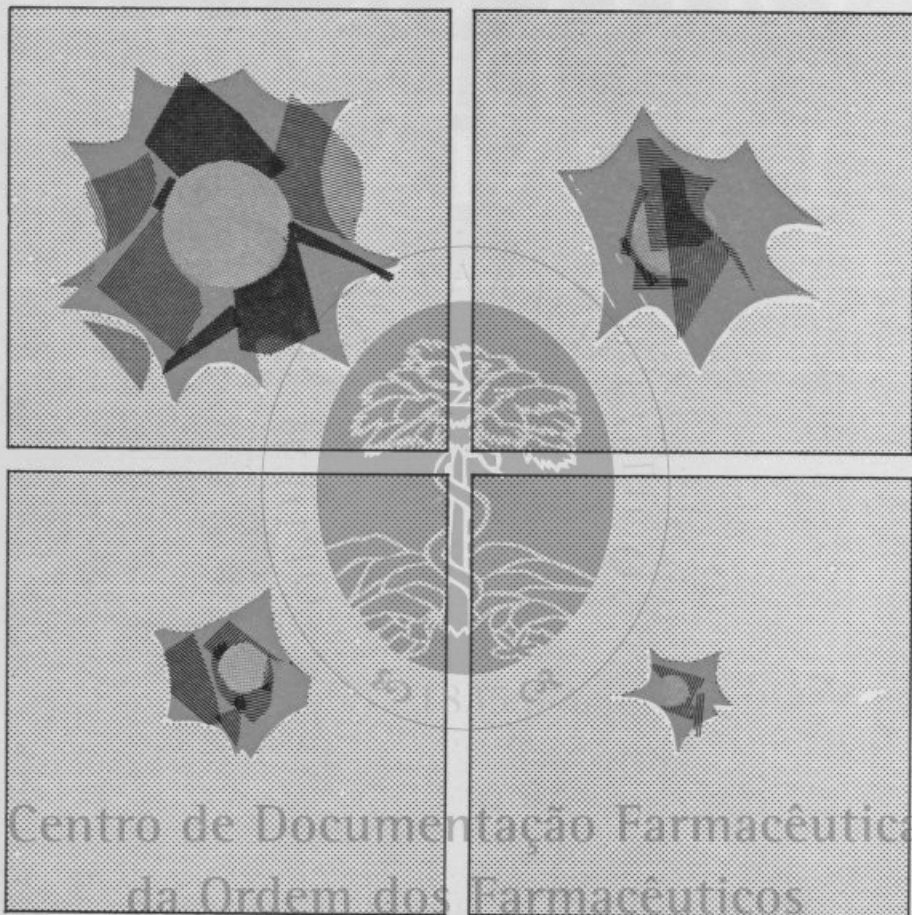
ECOS E FACTOS

✦ *Anunciando* 374

✦ *Festejando* 375

BIBLIOGRAFIA 376/378

novos hemostáticos *Baldacci*



intravenoso
intramuscular
supositórios (adultos)
(infantil)

NEOZIMEMA

Apresentação: caixas de 1 ampola de 5 c.c., de 3 ampolas de 5 c.c. e de 4 ampolas de 2 c.c.

NEOZIMEMA K

Apresentação: caixas de 1 ampola de 5 c.c., de 3 ampolas de 5 c.c. e de 4 ampolas de 2 c.c.
caixas de 5 supositórios (adultos) e de 5 supositórios (infantil)

FARBASA - Concessionária exclusiva do Laboratório Químico Farmacêutico V. BALDACCI - Pisa

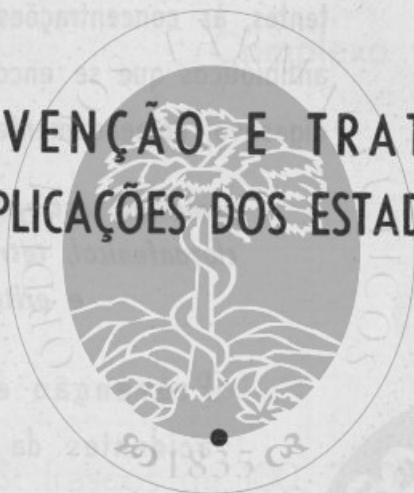
Rectofenicol

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

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
FARMACÉUTICA

MALAKOFF (FRANÇA)

REPRESENTANTES:

GIMENEZ-SALINAS & C.ª

Av. dos Estados Unidos da América, 10

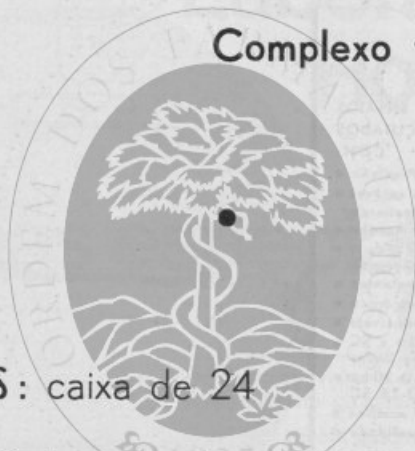
LISBOA-5

Fosfo-Glutiron

Ácido 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.

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

LABORATÓRIO SAÚDE, LDA.

RUA DE SANTO ANTÓNIO À ESTRELA, 44 - LISBOA

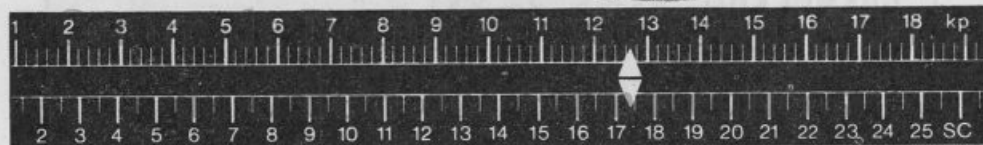
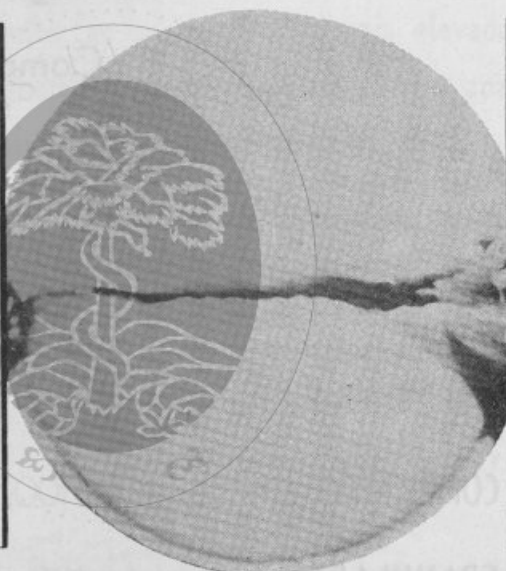
Novo aparelho «Heberlein» para determinar a resistência à fractura



de comprimidos
até 35 mm diâmetro

ENSAIOS EXECUTADOS COM:

- Rapidez - Simplicidade - Precisão
- Sistema de contrapeso seguro e estável
- Simples colocação horizontal do comprimido
— não necessita fixação
- Qualquer formato até 35 mm \varnothing
pode ser ensaiado
- Velocidade / compressão constantes
- Aferição electrónica
- Medidas rigorosamente reproduzíveis
- Leitura directa em kp e SC
em escalão linear
- Amplitude de medida - 0-20 kp
- 0-28 SC
- Utilizável por pessoal auxiliar
- Fabrico suíço de alta qualidade



Peça:

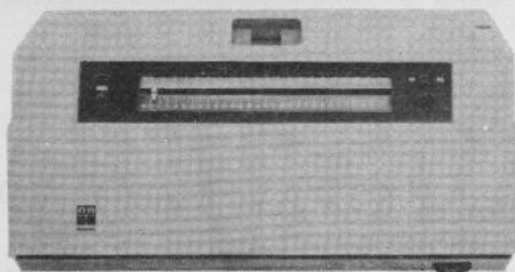
Detalhes e demonstrações a:

SOTEL

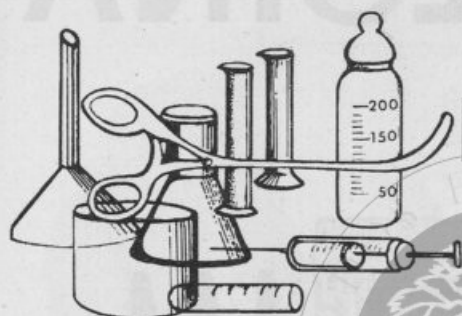
LISBOA
Rua Castilho, 13
Telef. 4 10 92 / 55 58 29

PORTO

R. Alberto Aires de Gouveia, 3

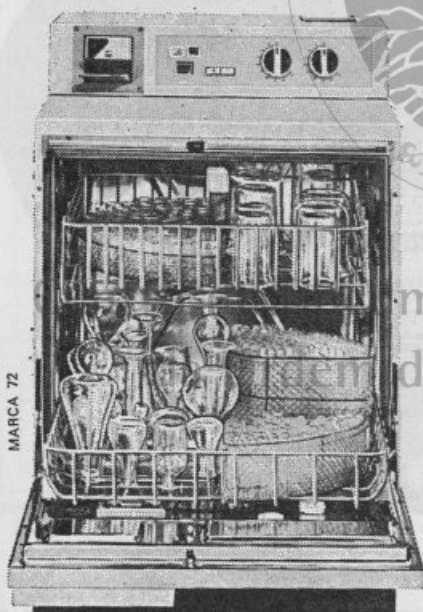


Miele®



Moderniza Laboratórios Hospitais com

Máquinas especializadas



G19 LABOR — Máquina automática para lavagem de vidraria de laboratório. Eficácia absoluta para quaisquer utensílios.

G19 — Máquina automática para lavagem de biberões. Lava, enxagua, esteriliza e seca 87 biberões de cada vez.

G18 TD — Máquina automática para lavagem e desinfecção de louças em clínicas, hospitais e sanatórios.

G19 OP — Máquina automática para a lavagem de instrumentos cirúrgicos e seringas.

G19 AN — Máquina automática para lavagem de instrumentos de anestesia.

**CON
CESS
SUS**

CONCESSUS, S.A.R.L.

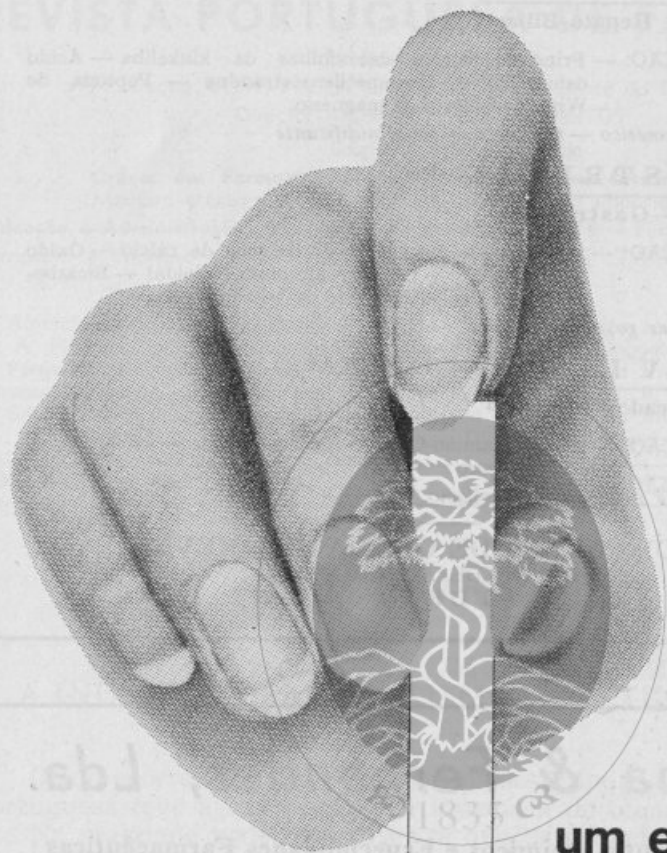
Rua D. Francisco Manuel de Melo, 9, 9-A.
Telefs. 65 24 06/7 • Lisboa-1

NOVALGINA®

*analgésico
antipirético
antireumático*



HOECHST PORTUGUESA, S.A.R.L.



3

um ensaio resultados

teste rápido para deter-
minação de glicose,
proteína e valor de pH
na urina

mergulhar a fita uma só
vez — 3 resultados

**BM3
TEST**

BOEHRINGER MANHEIM GMBH
L1580A

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-ascórbico puro

Estimulante geral do metabolismo

LABORATÓRIOS DE QUIMIATRIA KEVEL
EDUARDO DE ALMEIDA & C.^ª
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

REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Publicação trimestral

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

Director-Adjunto: A. SILVA SANTOS

Edição e Propriedade de

Ordem dos Farmacêuticos — Sociedade Farmacêutica Lusitana
(Membro efectivo da «Fédération Internationale Pharmaceutique»)

Redacção e Administração: Rua Sociedade Farmacêutica, 18 - Tel. 4 14 33 - Lisboa, 1
Composto e impresso nos Serviços Gráficos da LIGA DOS COMBATENTES — Lisboa

Corpo Redactorial

J. Almeida Baltazar; A. Correia Ralha; M. H. Dias Agudo; M. M. Ferreira Braga;
M. A. Figueiredo; A. Marques Leal; A. Moz Teixeira; L. Nogueira Prista; A. Pereira;
A. Perquilhas Teixeira; O. Pinto; M. B. Ramos Lopes; H. Santos Silva; L. Silva Carvalho;
Dâmaso Gomes; A. Silva Santos; C. Silveira; L. Sousa Dias; J. F. Vale Serrano; Roque
da Silva; Proença da Cunha; L. Silveira Godinho; M. Vieira da Silva; L. Matias Torres;
J. António Polónia; E. Simões Lopes; Dinis Rosa; Lobato da Fonseca

VOL. XXII • 1972

OUTUBRO-DEZEMBRO • N.º 4

EDITORIAL

A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA PORTUGUESA (*)

Como ocorreu em muitos outros países a Indústria Farmacêutica Portuguesa teve a sua origem na Farmácia de oficina.

Na realidade pode bem dizer-se que os primeiros industriais de medicamentos neste país foram os Farmacêuticos que, no final do século passado, nos laboratórios das suas farmácias, deram início à manipulação em série de fórmulas galénicas por eles próprios desenvolvidas, colocando à disposição do Corpo Médico e dos pacientes «os primeiros medicamentos prontos para uso, fabricados em série em embalagens características, com marca comercial própria».

Partindo desta base artesanal e especificamente farmacêutica que havia de a marcar duma forma indelével, a Indústria Farmacêutica Portuguesa cresceu e desenvolveu-se firmemente através dos anos, acompanhando a evolução espectacular das ciências médico-farmacêuticas, em particular nas duas últimas décadas, de forma a ocupar hoje lugar de relevo entre as actividades industriais do país. De facto, sustentando com mérito evidente o desafio das grandes firmas internacionais de medicamentos que ainda nos primeiros anos da década de 1930 ocupavam a quase totalidade do mercado português, a Indústria Farmacêutica Nacional conseguiu levar o país da

(*) Texto preparado para o 32.º Congresso Internacional das Ciências Farmacêuticas (FIP-1972), reunido em Lisboa de 4 a 9 de Setembro de 1972.

posição de importador quase exclusivo de medicamentos estrangeiros à situação de fabricante da maioria dos medicamentos consumidos, desenvolvendo paralelamente uma promissora actividade de exportação.

Apesar de não ter beneficiado de especial protecção legal como aconteceu com outras actividades industriais, nem ter podido mesmo socorrer-se do apoio duma Indústria Química de base que noutros países altamente industrializados tem servido de suporte fundamental ao sector, a Indústria Farmacéutica Nacional evoluiu dentro dos condicionalismos locais duma forma francamente positiva, encontrando-se já no decorrer dos anos 50 integrada por unidades fabris cujas instalações, tipo de organização, tecnologia e métodos de controlo de qualidade, atingiram sem favor os melhores níveis europeus da especialidade. Aliás, tal situação foi comprovada oficialmente por organismos internacionais como a F. D. A. norte-americana e, mais recentemente, pelo grupo de Inspectores da P. I. A. (E.F.T.A.) em visitas realizadas a diversos laboratórios nacionais cujas instalações fabris e metodologia do trabalho foram inspeccionadas e aprovadas sem reservas.

Esta importante evolução que levou a Indústria Nacional de Medicamentos da fase artesanal do início até à sua situação actual, operou-se fundamentalmente no período post-guerra e ficou a dever-se no essencial ao espírito esclarecido de alguns Empresários que com raro sentido de oportunidade realizaram os investimentos indispensáveis à instalação de novas unidades e ao reapetrechamento e reorganização de outras mais antigas em condições tecnológicas modernas. Simultaneamente, alguns industriais promoveram o treino e o aperfeiçoamento dos seus quadros técnicos fora do país, levando assim ao desenvolvimento duma verdadeira mentalidade industrial e científica que abriu novas perspectivas à Indústria Nacional de Medicamentos.

No quadro desta política global de melhoria das instalações e aperfeiçoamento constante das tecnologias, desenvolvida durante as décadas de 50 e 60, alguns laboratórios nacionais lograram estabelecer ligações ou associações com diversas organizações farmacêuticas internacionais passando a fabricar sob licença um número crescente de produtos estrangeiros. Esta via de acesso à investigação de certos grupos farmacêuticos internacionais viria a servir de motor e estímulo importante ao desenvolvimento tecnológico do sector, não apenas por força do *know-how* adquirido mas ainda e, sobretudo, pelas motivações decorrentes do trabalho em comum com equipas técnico-científicas altamente evoluídas.

Isto não significa que alguns dos principais laboratórios nacionais não tenham procurado entretanto aproveitar ao máximo as suas próprias potencialidades no campo da investigação e desenvolvimento, organizando departamentos de estudos e investigação aplicada cujas actividades merecem referência particular pelo que representaram de contributo importante à melhoria dos níveis tecnológicos da produção. Claro que num país de recursos bastante limitados, em que as estruturas universitárias e de investigação científica

nem sempre têm podido corresponder às necessidades do desenvolvimento económico, a Indústria Farmacêutica tem tido grandes dificuldades em se organizar neste campo até por que, do ponto de vista puramente económico, a estrutura de preços que lhe tem sido oficialmente imposta não admite possibilidade de investimentos sérios em pesquisa e desenvolvimento.

Durante os anos 60 esta política de progressivo desenvolvimento industrial foi amplamente levada a cabo e hoje a indústria farmacêutica portuguesa orgulha-se de apresentar no mercado uma vasta gama de produtos de elevada qualidade que não receiam confronto com os medicamentos estrangeiros importados dos países mais industrializados, uma grande parte dos quais passaram até a ser fabricados durante os últimos anos em laboratórios portugueses já existentes ou em novas unidades industriais instaladas no país pelas principais firmas estrangeiras do sector.

Claro que este surto de desenvolvimento só foi possível no quadro dum crescimento de mercado verdadeiramente excepcional como aquele que ocorreu em Portugal, particularmente durante o último decénio. Nos gráficos e quadros que reproduzimos a seguir pode observar-se a evolução da capitação de medicamentos em Portugal em vários anos da década de 60 e a evolução da produção nacional e da importação estrangeira durante o mesmo período de tempo.

Evolução da Capitação de Medicamentos em Portugal

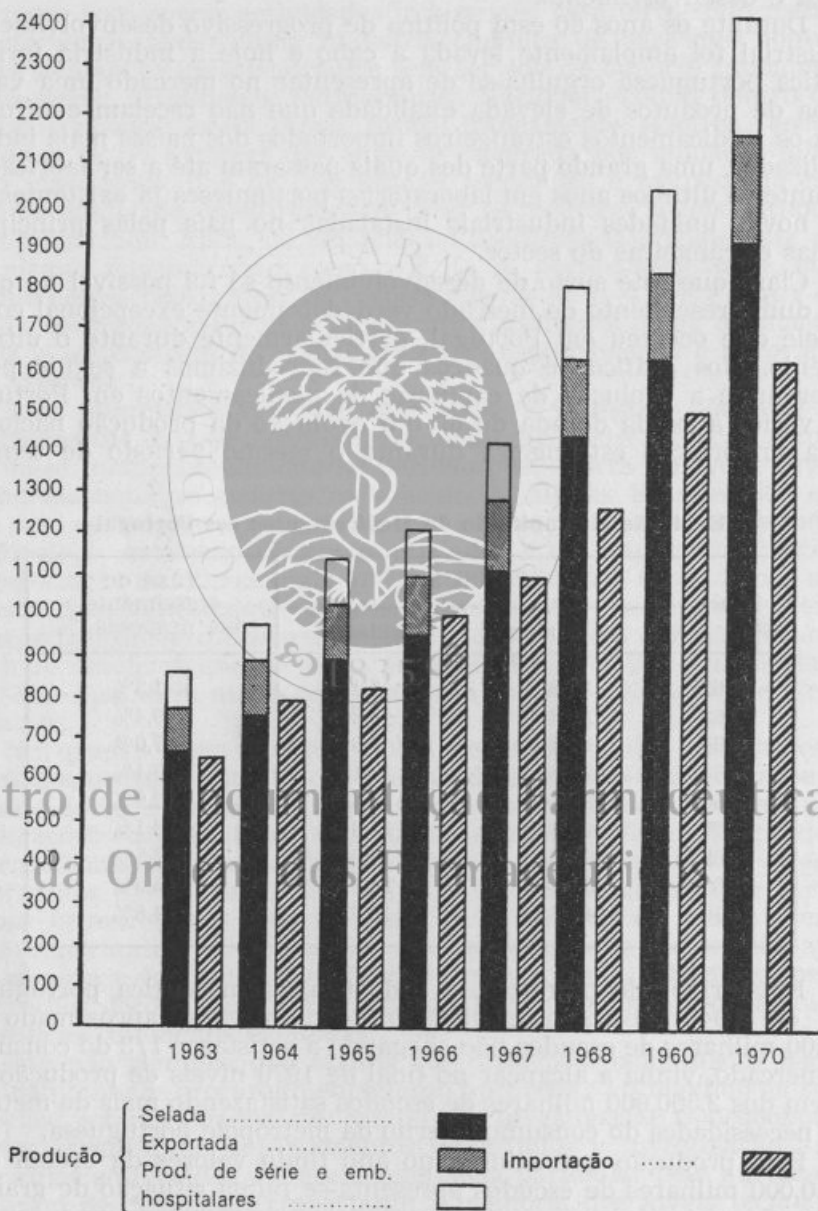
Anos	CONSUMO		Taxa de crescimento das despesas %
	Escudos	Unidades	
1962	143\$30	7,1	+ 1,3%
1963	156\$80	8,2	+ 9,4%
1964	183\$60	8,3	+17,0%
1965	205\$90	10,1	+12,1%
1966	232\$60	10,4	+12,9%
1967	263\$20	11,6	+13,1%
1968	322\$60	13,0	+22,5%
1969	372\$20	14,1	+15,0%
1970	427\$50	15,9	+14,8%

Em termos de produção, a Indústria Farmacêutica portuguesa que em 1940 fabricava medicamentos num valor aproximado de 30.000 milhares de escudos não chegando a satisfazer 1/3 do consumo do mercado, vinha a alcançar no final de 1970 níveis de produção da ordem dos 2.500.000 milhares de escudos satisfazendo mais de metade das necessidades do consumo interno da metrópole portuguesa.

Esta produção que atingiu no ano findo valores da ordem dos 3.000.000 milhares de escudos apresenta-se numa situação de grande dispersão, estando representada por cerca de 8.000 marcas comerciais fabricadas por 65 laboratórios e 30 farmácias industriais. Seme-

Produção e Importação de Medicamentos

(Milhares de contos)



lhante pulverização do fabrico por um número tão elevado de unidades produtoras, com dimensões e níveis tecnológicos profundamente heterogéneos, constitui o mais grave problema da indústria nacional dificultando fortemente a racionalização da produção e o desenvolvimento económico do sector.

De cerca duma centena de produtores nacionais apenas escassa dezena e meia tem produções anuais da ordem dos 20.000 milhares de escudos e mais de metade não ultrapassa produções anuais de 10.000 milhares de escudos, o que torna em muitos casos difícil adoptar as estruturas técnico-económicas mais adequadas à garantia da qualidade e da rentabilidade das produções.

O Decreto-lei n.º 41.448, publicado em 18 de Dezembro de 1957, que regulamentou a introdução de novos medicamentos no mercado português, sujeitando-os ao prévio exame e aprovação da C. T. M. N., foi uma tentativa para contrariar de certo modo esta pulverização da produção, evitando a multiplicação ilimitada do número de medicamentos similares, levando a uma redução acentuada do número de marcas e variedades existentes no mercado. Pena foi que tal lei não tenha sido acompanhada de outras providências legislativas capazes de permitir um melhor dimensionamento económico e industrial das unidades existentes e a criação das condições mínimas necessárias ao seu desenvolvimento em condições viáveis.

Na década de 1961-1970 a taxa média de crescimento nacional de medicamentos foi da ordem de 14,5%, valor que ultrapassou em cerca de 50% a taxa média de crescimento da indústria transformadora portuguesa no seu conjunto durante igual período de tempo.

Na mesma década de 1961-1970 a produção nacional exportada e fornecida ao Ultramar português quase triplicou atingindo valores próximos de 255.000 milhares de escudos em 1970. Pensa-se que nos próximos anos a taxa de expansão dos fornecimentos ao Ultramar português atinja valores da ordem dos 20%.

A exportação de medicamentos e matérias primas medicinais portuguesas não se dirige apenas a países subdesenvolvidos. Em 1969, esta exportação atingiu cerca de 170.000 milhares de escudos e dirigiu-se predominantemente para países altamente industrializados como os Estados Unidos, a Inglaterra, a Alemanha Ocidental, a Holanda e a Suíça.

O mercado de exportação de medicamentos e materiais primas medicinais tem vindo a crescer a uma taxa média de 11%, estando actualmente em franco desenvolvimento no que se refere a certas matérias primas de síntese e antibióticos de fermentação.

Embora neste aspecto das matérias primas a indústria farmacêutica nacional continue a ser fortemente tributária do estrangeiro, a situação tem vindo a melhorar progressivamente durante os últimos anos, pois incorporando inicialmente cerca de 90% de matérias primas de origem estrangeira, admite-se que utilize hoje apenas 60%, sendo cada vez maior o valor e a diversidade das matérias primas fabricadas em Portugal.

Para além do fabrico de certas drogas básicas tradicionais como por exemplo o iodo e seus sais, ácido tartárico, lactose, cloreto de

sódio, bicarbonato de sódio, sulfato de sódio, glicerina, óleos vegetais diversos, manteiga de cacau, lanolina, água oxigenada, eucaliptol, sacarina, agar-agar, ácidos biliares, montaram-se recentemente no país duas fábricas de antibióticos por fermentação (penicilinas, estreptomycinas, tetraciclina) e instalações para a síntese de cloranfenicol e de hormonas de síntese, além de uma fábrica para extração e transformação de alcalóides do ópio e seus derivados.

Por outro lado, os oito principais laboratórios nacionais instalaram Departamentos de Síntese Orgânica onde procedem ao fabrico de certas matérias primas especiais indispensáveis ao seu próprio consumo ou destinadas a exportação, tendo perfeita consciência da necessidade de desenvolver amplamente este sector de actividade através de projectos concretos de investigação e pesquisa no domínio da química extractiva e da síntese orgânica. Estão em estudo projectos conjuntos neste sector e admite-se a viabilidade de alguns a curto prazo.

E neste contexto se insere, naturalmente, toda a vasta problemática dos investimentos em Pesquisa e Desenvolvimento.

Como foi referido recentemente é este o sector da indústria nacional que tem investido em actividades de investigação e desenvolvimento percentagem mais alta do valor total das suas vendas, ultrapassando em cerca de dez vezes a taxa de investimento dos outros sectores. É interessante notar também que a percentagem do pessoal universitário nos quadros da indústria farmacêutica é a mais alta de toda a indústria portuguesa, sendo sensivelmente quádrupla da verificada nas indústrias químicas no seu conjunto.

Todavia, embora tais índices sejam lisonjeiros dentro dos condicionalismos locais, não podem interpretar-se como traduzindo uma situação satisfatória para a Indústria. Plenamente consciente da carência de estruturas necessárias ao suporte duma investigação científica de dimensão mínima, capaz de inovar para permitir a conquista e expansão de mercados, a Indústria Farmacêutica Nacional tem vindo a solicitar insistentemente à Administração as reformas indispensáveis à concentração e reorganização do sector em termos capazes de responder ao desafio que a revolução científica e tecnológica lhe impõe.

Para além do seu indiscutível progresso tecnológico, os factores que explicam este surto de crescimento da indústria farmacêutica em Portugal nos últimos anos são, sem dúvida, a melhoria sócio-económica do nível de vida das populações do país e o alargamento da assistência medicamentosa prestada pelo Estado e pela Previdência Social em todos os níveis. Considerando que em Portugal a capitação actual de medicamentos está ainda muito longe dos valores registados noutros países, pois foi apenas da ordem de 427\$50 em 1970 — preve-se uma evolução favorável da taxa de crescimento do mercado nacional nos anos da década de 70.

Embora em termos «de mercado» as perspectivas pareçam de algum modo aliantes para a década dos anos 70, a indústria farmacêutica nacional está plenamente consciente das dificuldades que se lhe vão deparar durante o próximo decénio face à política dos gran-

des espaços económicos e das gigantescas empresas multinacionais que tentam sistematicamente monopolizar todo o ciclo produtivo dos novos medicamentos desde o fabrico do princípio activo até à manipulação da forma farmacêutica final. A comprovar esta tendência bastará constatar que em 1970 as Sociedades multinacionais mais importantes do sector farmacêutico detinham mais de metade das vendas globais de medicamentos em 22 países representando cerca de 80% do *chiffre d'affaires* mundial.

Por isso mesmo, já em Julho de 1968, o Congresso Nacional da Indústria Farmacêutica, reunido em Lisboa, considerando os imperativos económicos e sociais do desenvolvimento da Indústria a médio e a longo prazo, expunha ao Governo a situação reclamando as providências necessárias. Sem entrar em detalhes que a índole deste trabalho não consente, frizaremos apenas que a Indústria solicitou então a promulgação de medidas oficiais, de carácter tecnológico e económico, capazes de fomentar a concentração e racionalização das Empresas existentes, criando simultaneamente condições adequadas à execução de projectos concertados de investigação científica e tecnológica em que participem simultaneamente as Universidades, os Laboratórios do sector público e as Empresas farmacêuticas nacionais.

No quadro da investigação fundamental, necessariamente limitada na conjuntura económica actual do País aos estabelecimentos de ensino superior e equiparados, sugeriu-se a necessidade de fomentar em particular as pesquisas mais pertinentes ao desenvolvimento da indústria farmacêutica.

Insistiu-se também pela urgente necessidade duma reforma imediata do ensino farmacêutico e da formação dos quadros técnicos e auxiliares, através de cursos apropriados e de nível adequado às necessidades da Indústria. Por último, chamou-se a atenção da Administração para a forma como tem funcionado na prática o actual regime de registo de patentes, propondo-se a criação duma Comissão Consultiva de apoio técnico-científico aos Serviços da Propriedade Industrial no que respeita a patentes da indústria química.

Aliás, toda esta problemática vinha sendo desde há muito ampla e longamente debatida pelas comissões e grupos de trabalho oficialmente encarregados de estudar a reorganização da Indústria Farmacêutica, muito em especial pela Comissão Reorganizadora instituída pela portaria de 23 de Junho de 1965, cujo notável Relatório foi incompreensivelmente ignorado apesar de todos os esforços desenvolvidos pela Indústria no sentido de se encararem as soluções propostas e a decisão que a gravidade e a urgência dos problemas impunha.

No âmbito das vastas reformas programadas e em vias de execução em Portugal no campo do Ensino, da Saúde Pública e da Assistência Social, a Indústria Farmacêutica admite que tenha chegado finalmente a hora de ver os seus problemas considerados com realismo, esperando que no quadro da nova lei do Fomento Industrial, recentemente aprovada, haja lugar para a definição das estruturas indispensáveis à sua reorganização.

GERARDO MATTA

TRABALHOS ORIGINAIS

ESTUDOS SOBRE FLUORESCÊNCIA

VII. VARIACÃO DA INTENSIDADE DE FLUORESCÊNCIA DAS SOLUÇÕES DE 2-NAFTOL COM A CONCENTRAÇÃO E O pH DO MEIO

DÂMASO JOSÉ DA SILVA GOMES (*)

*Licenciado em Ciências Físico-Químicas e Doutor em Farmácia
Professor do 3.º Grupo de Cadeiras da Escola Naval
Equiparado a Investigador do INII*

1. O uso de fluorogénios como indicadores de acidez [1 a 14], isto é, de substâncias que, quando previamente excitadas por radiações de alto valor energético [15 a 19] devolvem a energia de excitação, em regra, e de acordo com a *Lei de Stokes* [20 a 22], sob a forma de radiações luminosas menos energéticas, tem sido preconizado por diversos autores [26 a 31] como aconselhável sempre que o meio em que se opera é turvo, opaco ou corado [32 a 37].

Substâncias alimentares como massas de tomate ou de pimentão, caldas de tomate, sumos de frutas e vinhos tintos, são produtos relativamente aos quais se presume que o uso dos indicadores do tipo referido poderia ser vantajoso, e o mesmo é de dizer das tintas industriais ou de produtos de aspecto semelhante [38 a 41].

A literatura especializada fornece dados abundantes relativamente a algumas das substâncias consideradas como possíveis indicadores de fluorescência, mas os resultados fornecidos não são sempre concordantes, nem na indicação das cores de fluorescência observadas, nem na indicação dos limites da zona de viragem [42 a 51].

Por outro lado, certos autores põem um nimbo de dúvida sobre a credibilidade que se deve atribuir aos valores indicados [52, 53], dado que estes se não apresentam, salvo raras excepções, como resultado de estudos sistemáticos realizados com o fim de conhecer o

(*) *Endereço actual:* Instituto Nacional de Investigação Industrial, Rua Garcia de Orta, 68-1.º, LISBOA-2, PORTUGAL.

comportamento destas substâncias, mas antes como o resultado de observações acidentais realizadas no decurso de outros trabalhos, ou ainda como resultado de tentativas de aplicação a casos específicos.

A consideração do facto, levou-nos à suposição de que haveria interesse em realizar um estudo sistemático dos fluorogénios considerados como possíveis indicadores de fluorescência, quer se trate de substâncias já referidas na literatura, quer de outras, com o fim de conhecer para cada uma delas:

a) — o seu comportamento relativamente ao contexto da *Lei de Perrin* (a intensidade de fluorescência das soluções dos fluorogénios varia exponencialmente com a concentração) [54 a 56];

b) — a concentração do fluorogénio com que se obtém a máxima intensidade de fluorescência [57 a 59];

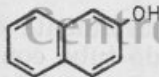
c) — a estabilidade das soluções dos fluorogénios com o tempo;

d) — a variação da intensidade de fluorescência de cada substância com o pH do meio [60 a 66].

Aproveitando uma sugestão de RADLEY and GRANT [67], estabelecemos um protocolo que expusemos em pormenor em trabalhos anteriores [68 a 70], e a cuja consulta se remetem os leitores porventura interessados.

Em todos os casos se orientou o estudo realizado no sentido de se avaliar das possibilidades de utilização destas substâncias como indicadores de fluorescência na titulimetria ácido-base, e para produtos turvos opacos ou corados.

2. A substância sobre o qual fizemos por esta vez incidir o nosso estudo, foi o *2-naftol*, *β-naftol*, *β-hidroxinaftaleno* ou *isonaftol* [71 a 73], que tem por fórmula química $C_{10}H_8O$.



O *2-naftol* apresenta-se sob a forma de lâminas cuja cor varia do branco ao amarelo-rosado muito pálido, ou de cristais com aspecto pulverulento; é uma substância com fraco cheiro fenólico, e deve ser guardada ao abrigo da luz, uma vez que escurece com o tempo, quando exposta à acção das radiações luminosas.

É pouco solúvel na glicerina, no azeite e nas soluções dos hidróxidos alcalinos, mas é solúvel em diversos solventes de uso corrente: 1 grama de *2-naftol* dissolve-se em cerca de 100 gramas de água fria, em 80 gramas de água fervente, em 0,8 ml de álcool, em 17 ml de clorofórmio e em 1,3 ml de éter ordinário [74 e 75].

Nas experiências a que procedemos utilizámos *2-naftol* May & Baker (referência de catálogo G-51539).

Como nos casos anteriores, trabalhámos com um fotofluorímetro Coleman de filtros [76], utilizando como filtro primário o vidro Corning n.º 5874, e como filtro secundário o vidro Corning n.º 3060, que, segundo o fabricante, são permeáveis respectivamente para o com-

primento de onda de 365 nm (Luz de Wood) e para a banda compreendida entre 405 e 750 nm (Luz visível) [77].

O filtro secundário, de acordo com o que expuzemos em trabalhos anteriores, foi escolhido com a finalidade de absorver as radiações de Rayleigh e de Raman que influenciariam a célula foto-eléctrica do fotofluorímetro falseando os resultados, e deixar passar apenas as radiações de luz visível [77 a 80].

A intenção de realizar o estudo do comportamento dos fluorigénios com vista à sua aplicação como indicadores de fluorescência na titulometria ácido-base sob a acção da Luz de Wood, esteve na base do critério de escolha da natureza do filtro primário.

3. Atenta a grande solubilidade do 2-naftol em álcool ordinário e a consideração de que este é solúvel na água e em muitas substâncias orgânicas, o que a nosso ver, constituiria vantagem na aplicação futura, utilizámos o álcool etílico Merck *p. anal.* como solvente.

Preparámos uma série de tampões de valores inteiros de pH desde pH = 2,0 até pH = 13,0, a partir de ampolas de titrisol-tampão Merck e água destilada recentemente fervida [81 a 84].

Tomámos 8 ml de cada tampão para tubos de fotofluorímetro, e adicionámos a todos eles um mesmo número de gotas, medidas com a mesma chupeta, de uma solução alcoólica de 2-naftol com concentração não determinada, e iluminámos o conjunto com uma lâmpada portátil de luz de Wood, para determinar o pH do meio em que se observa a maior intensidade de fluorescência.

A experiência mostrou-nos que o facto ocorria para os valores de pH iguais ou superiores a 9,5, pelo que escolhemos o meio tampão com este valor de pH para a realização das experiências relativas a esta fase do trabalho.

Para este fim tomámos 8 ml da solução tampão de pH = 9,5 para cada um de 12 tubos de fotofluorímetro e adicionámos-lhes, por ordem, I a XII gotas de uma solução do fluorigénio em estudo.

Procedemos às leituras fazendo corresponder arbitrariamente o ponto 20,0 da escala do fotofluorímetro à fluorescência do tubo contendo I gota do fluorigénio, e, tomando a desse tubo para padrão, determinámos os valores relativos da fluorescência nos outros tubos.

A quantidade de 8 ml de solução, que introduzimos em cada um dos tubos do fotofluorímetro, é indicada pelo fabricante do aparelho como sendo a mais conveniente para o efeito.

Preparámos em seguida soluções de 2-naftol com diversas concentrações, com que repetimos o procedimento, aproveitando os resultados obtidos com as soluções a 1,6 % p/v, que apresentamos incluídos no texto.

A concentração relativamente à qual retivemos os resultados, foi escolhida de modo a que a intensidade máxima de fluorescência correspondesse à adição de III a V gotas da solução do fluorigénio a 8 ml de tampão, escolha que resultou da nossa suposição de ser esta uma quantidade conveniente para os usos práticos da titulometria com indicadores de fluorescência.

2-NAFTOL

Solvente: álcool etílico

Concentração: 1,6 % p/v

Tampão de: Sørensen

pH do tampão: 9,5

Volume de tampão em cada tubo de fotofluorímetro: 8 ml

Número de gotas da solução de 2-naftol por ml: 46

Número de gotas da solução de 2-naftol na concentração de eficiência máxima: IV

Concentração do fluorogénio no tampão:

a) — em gramas por litro: 0,172 g.l⁻¹b) — em milimoles por litro: 1,2 mM.l⁻¹

Gotas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1ª série	20,0	28,1	29,5	30,4	29,2	27,7	26,5	23,8	21,1	19,2	18,3	16,6
2ª série	20,0	28,2	29,8	30,6	29,8	27,7	26,3	23,6	21,0	19,4	18,1	16,6
3ª série	20,0	28,5	29,4	30,3	29,6	27,8	26,0	23,7	20,8	19,3	18,2	16,6
4ª série	20,0	28,3	29,7	30,1	29,7	27,9	26,3	23,6	20,9	19,4	18,5	16,6
5ª série	20,0	28,2	29,6	30,3	29,8	28,0	26,1	23,5	20,8	19,1	18,2	16,7
médias	20,0	28,2	29,6	30,3	29,6	27,8	26,2	23,6	20,9	19,2	18,2	16,6

Quadro 1

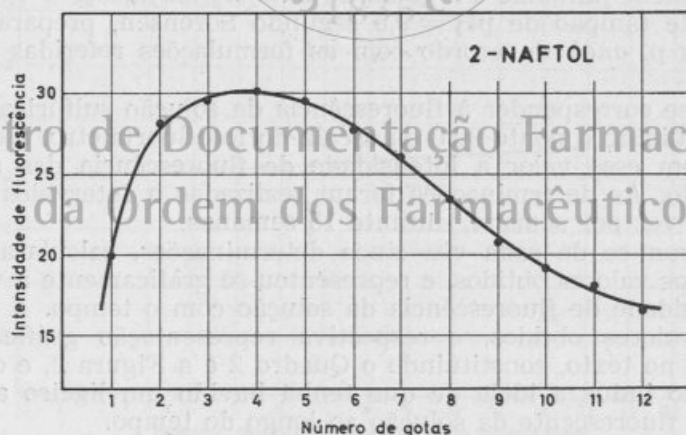


Fig. 1

Variação da intensidade de fluorescência das soluções de 2-naftol com a concentração

Todas as determinações foram realizadas cinco vezes.

Calculámos as médias dos valores obtidos e representámos graficamente os resultados. Uns e outros constituem o Quadro 1 e a Figura 1 incluídos no texto, e o exame dos resultados obtidos mostra que, no meio tamponado escolhido, se obtém a máxima intensidade de fluorescência pela adição de IV gotas da solução alcoólica de 2-naftol a 1,6 % p/v, a 8 ml de tampão de pH = 9,5.

A chupeta com que realizámos os ensaios forneceu 46 gotas por cada ml da solução alcoólica de 2-naftol a 1,6 % p/v, pelo que a concentração de eficiência máxima deste fluorigénio, no meio tamponado de pH = 9,5 que utilizámos, é da ordem de grandeza de 0,174 gramas por litro, o que corresponde a 1,2 milimoles por litro.

É nossa opinião que o aspecto geral da curva que representa a variação da intensidade de fluorescência das soluções de 2-naftol com a concentração, traduz um comportamento do tipo prescrito pela Lei de Perrin, que, não podemos deixar de lembrar, foi estabelecida para condições teóricas, e reveste, como tal, características de *Lei limite*.

4. Para estudar a estabilidade das soluções de 2-naftol com o tempo, e de acordo com o protocolo estabelecido, preparámos uma solução alcoólica a 1,6 % p/v, em álcool etílico Merck *p. anal.*, que guardámos em frasco de vidro âmbar com rolha esmerilada durante o tempo de 15 semanas que duraram as determinações.

Semanalmente, e a intervalos regulares, comparámos a intensidade de fluorescência de uma solução de sulfato de quinino a 4 mg por litro em ácido sulfúrico decinormal [85 a 90], com a da solução que se obtém juntando IV gotas de 2-naftol em álcool a 1,6 % p/v a 8 ml de tampão de pH = 9,5 segundo Sørensen, preparado com reagentes *p. anal.* de acordo com as formulações referidas na literatura.

Fez-se corresponder à fluorescência da solução sulfúrica de sulfato de quinino o ponto 90,0 da escala do fotofluorímetro, e confrontou-se com esse valor a intensidade de fluorescência das soluções em estudo. As determinações foram realizadas a intervalos regulares, uma vez por semana, durante 15 semanas.

Fizeram-se de cada vez cinco determinações, calcularam-se as médias dos valores obtidos, e representou-se graficamente a variação da intensidade de fluorescência da solução com o tempo.

Os valores obtidos, e respectiva representação gráfica, estão incluídos no texto, constituindo o Quadro 2 e a Figura 2, e o exame do gráfico induz a ideia de que tenha havido um ligeiro aumento do poder fluorescente da solução ao longo do tempo.

Parece-nos contudo de aceitar que este aumento possa ser devido ao facto de as determinações terem sido realizadas no período que decorreu entre meados de Maio e fins de Agosto, e a variação da temperatura ambiente se reflectir de forma mais ponderosa sobre as soluções de 2-naftol do que sobre as soluções sulfúricas de sulfato de quinino, sabido como é que, de modo variável com a natureza

2-NAFTOL

Solvente: álcool etílico

Concentração: 1,6 % p/v

Tampão de: Sörensen

pH do tampão: 9,5

Volume de tampão em cada tubo do fotofluorímetro: 8 ml

Gotas da solução em ensaio adicionadas a cada tubo: IV

Padrão: Solução de sulfato de quinino a 4 mg/l em H₂SO₄ N/10

Acertou-se o ponto 90,0 da escala do fotofluorímetro com o padrão

Determinações realizadas semanalmente, durante 15 semanas

Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1ª série	40,0	37,0	37,5	36,4	39,5	41,7	45,8	39,0	39,0	43,3	50,0	51,2	47,0	51,8	49,0
2ª série	40,1	36,9	37,5	36,3	39,6	41,6	45,4	39,0	39,0	43,6	50,0	52,0	47,5	51,8	48,8
3ª série	40,0	37,1	37,5	36,2	39,5	41,7	45,9	39,1	39,1	44,0	50,2	52,0	47,3	51,6	48,9
4ª série	40,0	37,0	37,7	36,3	39,8	41,8	46,0	39,0	39,2	44,0	50,0	52,0	48,0	51,8	49,2
5ª série	40,0	37,0	37,5	36,4	39,7	41,8	46,1	39,1	39,6	43,8	50,0	52,1	48,0	52,0	48,7
médias	40,0	37,0	37,5	36,3	39,6	41,7	45,8	39,0	39,1	43,7	50,0	52,8	47,5	51,8	48,9

Quadro 2

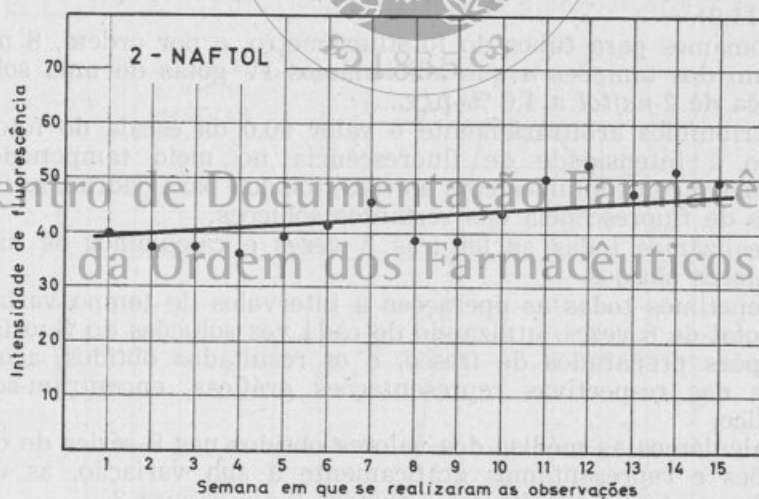


Fig. 2

Estabilidade das soluções de 2-naftol em função do tempo

do fluorigénio, o poder fluorescente das soluções aumenta com a temperatura [91, 92].

De qualquer forma, e considerando que a intensidade de fluorescência das soluções alcoólicas de 2-naftol não decresceu ao longo do tempo, podemos considerá-las como utilizáveis, sem inconveniente, pelo menos durante 15 semanas, que tantas foram as que duraram os ensaios.

O confronto da intensidade de fluorescência da solução sulfúrica de sulfato de quinino em reserva, com a de soluções frescas, preparadas periódicamente ao longo daquele tempo, mostrou que o seu poder fluorescente se manteve inalterado durante o período que duraram as verificações de estabilidade.

5. Para estudar a variação do poder fluorescente das soluções de 2-naftol com o pH do meio, e nos termos do protocolo elaborado, pormenorizado em trabalhos anteriores já referidos, preparámos soluções-tampão com valores de pH compreendidos entre pH = 2,0 e pH = 13,0, sendo os de valores inteiros obtidos a partir de ampolas de tetrissol-tampão e água destilada recentemente fervida, e os de valores intermédios com produtos químicos *p. anal.* segundo as formulações da literatura para tampões segundo Sörensen.

Preparados os tampões verificámos os seus valores de pH, e corrigimo-los quando necessário, tomando para referência, segundo as conveniências, as soluções tampão *Merck* de acetato (referência 7827; pH = 4,62), de fosfato (referência 7294; pH = 6,88), de borato (referência 1645; pH = 9,22) e de fosfato-soda cáustica (referência 7295; pH = 11,0).

Tomámos para tubos do fotofluorímetro, e por ordem, 8 ml de cada um dos tampões a que adicionámos IV gotas de uma solução alcoólica de 2-naftol a 1,6 % p/v.

Atribuímos arbitrariamente o valor 90,0 da escala do fotofluorímetro à intensidade de fluorescência no meio tamponado de pH = 9,5, e confrontámos com a dessa, tomada para padrão, as intensidades de fluorescência das restantes soluções.

Realizámos todas as leituras 5 vezes e calculámos as médias dos valores obtidos.

Repetimos todas as operações a intervalos de tempo variáveis, num total de 8 vezes, utilizando de cada vez soluções do fluorigénio e tampões preparados de fresco, e os resultados obtidos, acompanhados das respectivas representações gráficas, encontram-se em Apêndice.

Calculámos as médias dos valores obtidos nas 8 séries de determinações e representámos grãficamente a sua variação, as quais, incluídas no texto, constituem o Quadro 3 e a Figura 3.

O exame dos resultados mostra que as soluções de 2-naftol, não apresentam praticamente fluorescência, ou apresentam fluorescência muito fraca, em meios com valores de pH iguais ou inferiores a 7,0.

Entre pH = 7,5 e pH = 9,5 verifica-se que a intensidade de fluorescência cresce abruptamente apresentando as radiações cor azul-

2-NAFTOL

Sinopse dos resultados apresentados em Apêndice

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0
1º determ.	0,0	0,0	0,2	0,5	0,6	0,7	1,0	1,0	1,1	1,5	2,8
2º determ.	0,1	0,2	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,9	1,0	1,3	2,5
3º determ.	0,2	0,2	0,4	0,5	0,7	0,7	0,8	0,9	1,0	1,3	2,5
4º determ.	0,2	0,2	0,4	0,4	0,6	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	2,6
5º determ.	0,2	0,2	0,4	0,4	0,5	0,6	0,8	0,8	1,0	1,0	2,3
6º determ.	0,4	0,5	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	1,0	1,0	1,2	2,7
7º determ.	0,2	0,2	0,2	0,4	0,5	0,7	0,7	0,7	0,8	1,0	2,1
8º determ.	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,8	0,8	0,9	0,9	1,2	2,3
médias	0,2	0,2	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,2	2,4

pH	7,5	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1º	8,2	15,5	37,5	68,5	90,0	86,5	86,9	83,1	77,0	77,1	76,8	76,9
2º	5,9	16,0	44,9	68,7	90,0	90,0	87,6	87,2	80,0	76,3	78,2	79,5
3º	5,4	16,2	45,6	70,5	90,0	87,4	86,5	85,5	81,3	80,4	81,9	81,1
4º	6,7	16,0	40,0	72,0	90,0	89,4	85,4	88,5	82,4	78,7	79,1	80,6
5º	6,1	14,6	38,0	70,1	90,0	87,2	84,8	88,0	82,6	77,2	80,0	76,8
6º	6,9	15,7	40,7	72,4	90,0	88,4	85,4	84,9	78,4	73,6	77,7	77,0
7º	6,1	14,0	37,5	69,0	90,0	88,9	87,1	86,6	85,7	81,2	80,3	78,4
8º	6,6	15,4	37,8	72,8	90,0	87,8	83,1	88,8	81,7	76,2	75,6	74,9
m.	6,5	15,4	40,2	70,5	90,0	88,2	85,8	86,5	81,1	77,6	78,7	78,1

Quadro 3

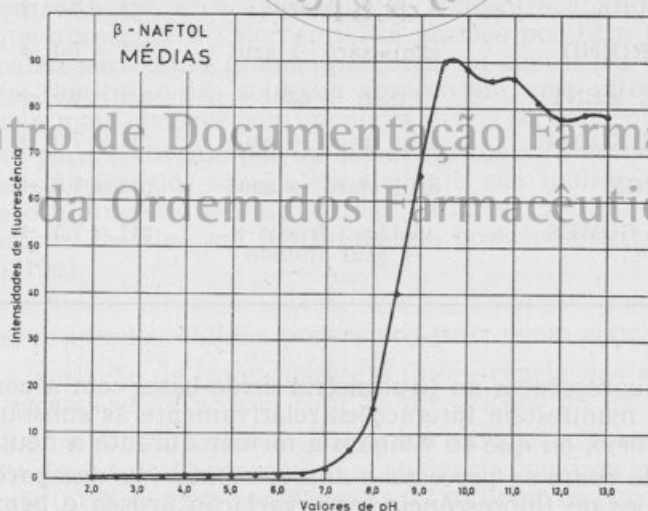


Fig. 3

Variação do poder fluorescente das soluções de 2-naftol com o pH do meio

-anilado forte com intensidade crescente, a qual se mantém a valores altos, com variações não apreciáveis à vista até pH = 13,0.

6. As consultas feitas à bibliografia especializada mostraram que o 2-naftol tem prendido a atenção de diversos autores, conquanto os resultados fornecidos não sejam coincidentes, como se pode ver no Quadro junto, onde condensámos as informações colhidas, acompanhando com os resultados das nossas próprias determinações.

Como conclusão das experiências por nós realizadas, parece-nos de emitir a opinião de que o 2-naftol pode ser utilizado como indi-

Autor	Varição da fluorescência	Zona de viragem
KONSTANTINOVA SHLEZINGER	n. f. → azul	pH = 8,6 → 10,0 [42]
RADLEY and GRANT	n. f. → azul	pH = 6,0 → 10,0 [43]
DÉRIBÉRE	azul violáceo vivo → → violáceo fraco	pH = 9,5 → 10,0 [44]
DÉRIBÉRE	azul violáceo vivo → → violáceo fraco	pH = 9,5 → 10,0 [45]
DÉRIBÉRE	azul violáceo vivo → → violáceo fraco	pH = 9,5 → [46]
TOMICÉK	n. f. → azul	pH = 8,5 → 9,5 [48]
UDENFRIEND	azul claro → azul	pH = 7,0 → 8,5 [49]
JACK DE MENT	n. f. → azul	pH = 8,6 → [50]
EASTMAN KODAK	azul fraco → azul	pH = 7,0 → 8,5 [51]
LANGE	azul claro → azul	pH = 7,0 → 8,5 [93]
DÁMASO GOMES	violáceo fraco → → azul anilado	pH = 7,5 → 9,5

gador de fluorescência na titulimetria ácido-base, com a condição de que se não manifestem interações relativamente às substâncias presentes no meio, ou que se venham a formar durante a neutralização.

O modo como se processa o aparecimento (ou desaparecimento) das radiações de fluorescência, com variação brusca e bem pronunciada entre valores extremos, torna o fenómeno de percepção fácil, característica que é de desejar numa substância a utilizar como indicador fluorescente.

Pensamos que uma quantidade compreendida entre II a V gotas da solução alcoólica a 1,6% p/v de *2-naftol* seja conveniente para uma tomada de ensaio de 8 ml, e, por a viragem do indicador se verificar na zona de pH compreendida entre 7,5 e 9,5, e o aparecimento da fluorescência ser para nós mais fácil de apreciar, parece-nos que o uso do fluorigénio como indicador é de aconselhar no doseamento de um ácido forte ou médio por uma base forte.

Em qualquer caso achamos prudente que a sua utilização seja precedida de observações com o fim de verificar se não se produzem interações entre o indicador e os componentes do sistema presente durante a titulimetria.

7. Em trabalho anterior [70] estudámos a variação da intensidade de fluorescência das soluções de *1-naftol* com o pH do meio, por técnica idêntica à que agora utilizámos, e ocorreu-nos confrontar os resultados obtidos nos dois casos, na pressuposição de que a posição do oxidrilo fenólico na estrutura molecular pudesse influir de qualquer forma no comportamento do fenómeno.

A comparação dos resultados obtidos mostra que, num caso como no outro, o salto da intensidade de fluorescência se produz no mesmo intervalo de pH, passando as soluções de praticamente não fluorescentes para valores de pH inferiores ou iguais a 7,5 à fluorescência azul anilado forte para pH = 9,5, que conservam para valores superiores do pH do meio.

Parece-nos assim que, no que respeita ao *1-naftol* e ao *2-naftol*, a posição do oxidrilo fenólico na molécula, não é de molde a modificar a posição do intervalo dentro do qual se processa o salto de fluorescência, nem a influir sobre os seus limites.

Por outro lado verificámos que a concentração de eficiência máxima que apresenta o valor de 0,328 gramas por litro no caso do *1-naftol*, baixa para 0,174 gramas por litro, ou seja cerca de metade, no caso do *2-naftol*, cujas soluções apresentam uma intensidade de fluorescência mais elevada para menores níveis de concentração.

O facto parece-nos que poderá ser explicado atribuindo a fluorescência das soluções dos naftóis estudados à sua ionização, considerando que o hidrogénio fenólico é mais lábil no caso do *2-naftol* do que no caso do *1-naftol*, em função da sua posição relativa na molécula [94 a 104].

8. Dos resultados obtidos poderemos tirar como conclusões:

a) — a variação da intensidade de fluorescência das soluções de *2-naftol* processa-se de acordo com as prescrições da lei de Perrin;

b) — no meio tamponado de pH = 9,5 utilizado nas experiências, as soluções de *2-naftol* apresentam a eficiência máxima para a concentração de 0,172 gramas por litro, ou 1,2 milimoles por litro;

c) — as soluções alcoólicas de *2-naftol* a 1,6% p/v, apresentam muito boa estabilidade, pelo menos durante o prazo de 15 semanas

(tempo que duraram os ensaios), nada fazendo prever que o seu poder fluorigénio tenda para decair a breve prazo;

d) — o poder fluorescente das soluções de 2-naftol apresenta um salto brusco de intensidade na passagem de $\text{pH} = 7,5$ a $\text{pH} = 9,5$, ao mesmo tempo que as soluções passam de *não fluorescentes* à fluorescência azul-anilado forte, conservando uma fluorescência de intensidade praticamente constante para valores superiores de pH ;

e) — as soluções de 2-naftol podem ser utilizadas como indicadores de fluorescência na dosagem de ácidos fortes ou médios por bases fortes, ou sempre que se pretenda um ponto final no intervalo de pH correspondente à sua zona de viragem (pH compreendido entre 7,5 e 9,5);

f) — salvo melhor opinião, parece-nos que II a VI gotas de uma solução alcoólica de 2-naftol a 1,6% p/v, é quantidade conveniente para uma tomada de ensaio de 8 ml;

g) — em relação a cada sistema titulante-titulado é conveniente um estudo prévio com o fim de determinar a existência possível de interações entre as substâncias presentes no meio, ou formadas no decurso das operações;

h) — os limites da zona de viragem das radiações de fluorescência do 2-naftol por nós observados, não são coincidentes com os valores colhidos na literatura, os quais por sua vez também não são concordantes na generalidade.

Presumimos que as variações dos valores que observámos possam ser devidos a flutuações da corrente do sector não absorvidas pelo estabilizador do fotofluorímetro, ao facto de as soluções sofrerem aumento de temperatura durante o tempo que demoraram as leituras, ou ainda a que certas modificações eventualmente sofridas pelo arranjo electrónico das moléculas sob a acção da luz de excitação, não sejam reversíveis dentro do intervalo de tempo em que se procedeu às sucessivas determinações.

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

RÉSUMÉ

1. D'après les divers ouvrages consultés, les renseignements y recueillis sur le comportement du pouvoir fluorescent des solutions de certaines substances, en fonction du pH du milieu, doivent être envisagés sous une prudente réserve; ainsi, l'auteur a entrepris une étude systématique dans le but de connaître, avec exactitude, pour divers fluorigènes:

a) — leur comportement par rapport aux prévisions de la Loi de Perrin;

b) — la concentration à laquelle correspond, pour chacun d'eux, le pouvoir fluorescent maximum;

- c) — la stabilité de leurs solutions en fonction du temps;
- d) — la variation de l'intensité de fluorescence de chaque fluorigène avec le pH du milieu.

L'intention de l'auteur c'est d'étudier, postérieurement, les possibilités d'application de chaque fluorigène comme indicateur fluorescent dans le titrage, par volumétrie, de substances alimentaires ou industrielles troubles, opaques ou colorées, en employant comme excitateur la Lumière de Wood.

2. Les déterminations, en milieu tamponné de pH connu, ont été réalisées au moyen d'un photofluorimètre *Coleman* à filtres, en utilisant comme filtre primaire le verre *Corning* n.° 5874 perméable à 365 nm avec transmittance supérieur à 50%, et comme filtre secondaire le verre *Corning* n.° 3060 perméable pour longuers d'onde comprises entre 405 et 750 nm, avec transmittance supérieure à 40%, selon les indications du fabricant.

3. Le fluorigène essayé cette fois-ci a été le *2-naphtol* et, d'après les essais réalisés, on a conclu que ses solutions:

- a) — se comportent conformément à la Loi de Perrin;
- b) — ont, en milieu tamponné de pH = 9,5, leur pouvoir fluorescent maximum das des concentrations très proches de 0,172 grammes pour litre ou 1,2 milimoles pour litre;
- c) — présentent, en alcool éthylique à la concentration de 1,6 % p/v, tout au long de 15 semaines pendant lesquelles les essais ont été réalisés, une stabilité parfaite, sans que l'on vérifie un abaissement de son pouvoir fluorescent, qui, par contre, paraît s'accroître;

d) — montrent un saut brusque d'intensité de fluorescence passant pratiquement, de *non fluorescentes* au *bleu très fort*, quand on passe de la valeur pH = 7,5 à celle de pH = 9,5, en maintenant, à partir de cette valeur, une intensité de fluorescence très élevé, et pratiquement constant, jusqu'à pH = 13,0.

4. En travail antérieur l'auteur a réalisé, en employant la même technique, une étude semblable sur le comportement du *1-naphtol*.

De la confrontation des résultats obtenus dans les deux cas, il s'ensuit que le comportement du *1-naphtol* et celui du *2-naphtol* sont en tout identiques, seulement le taux de concentration du *2-naphtol* nécessaire pour atteindre le maximum d'efficiencie (0,172 grammes par litre) est d'environ la moitié du taux de concentration du *1-naphtol* (0,328 grammes par litre) pour atteindre le même effet.

L'auteur est persuadé que la fluorescence des *naphtols* se doit à la présence de l'*ion naphtolate* et que l'hydrogène phénolique, plus labile dans la position 2 que dans la position 1, provoque, pour cette raison, une plus facile formation de l'*ion naphtolate*.

5. L'auteur est d'avis que les variations constatées dans les lectures sont dues aux oscillations de la tension du courant du secteur, en admettant que le stabilisateur du photofluorimètre est insuffisant pour remplir parfaitement son rôle, ou encore conséquence, peut-être, des changements de température du milieu environnant.

L'auteur est également d'avis que le *2-naphtol* pourra être employé comme indicateur fluorescent dans la volumétrie acide-base, en prenant comme indication du terme de la réaction, la transition de l'intensité de fluorescence vérifiée dans l'intervalle $\text{pH} = 7,5$ à $\text{pH} = 9,5$ et, si l'on a en vue la plus grande facilité d'observation du passage de l'état non fluorescent à l'état fluorescent, le *2-naphtol* devrait être utilisé de préférence dans le titrage des acides forts et moyens par des bases fortes.

A conseiller aussi l'usage de II à VI gouttes d'une solution alcoolique à 1,6 % p/v, solution considérée convenable pour une prise d'essai de 8 à 10 ml, lorsque le *2-naphtol* est employé comme indicateur fluorescent.

Quelle que soit l'hypothèse, l'auteur suggère que, pour chaque cas, des expériences appropriées soient effectuées afin de vérifier si, entre le *2-naphtol* et les composants du système — composants présents initialement ou formés tout au long de l'opération — il se produit des interactions qui affectent la conduite du phénomène.



SUMMARY

1. The disparities mentioned in the literature allied to a certain doubt, suggested in KONSTANTINOVA-SHLEZINGER and in RADLEY and GRANT about the degree of reliance we may place on the available data, led the author to perform a systematic investigation of the behaviour of several fluorescent substances in terms of the pH of the medium.

The author has used to obtain his data a *Coleman* filter-type photofluorimeter, and used as *primary filter* the 12-225 (B-1-S) filter, *Corning* glass number 5874, permeable by radiations of 365 nm, and as *secondary filter* the 14-228 (PC-8) filter, *Corning* glass number 3060, permeable by radiations of wavelengths between 405 and 750 nm, in accordance with the instructions of the manufacturer.

2. The author has conducted his investigation along four parallel and complementary lines:

a) — to observe the behaviour of the solutions relative to *Perrin's Law* (variation in the intensity of fluorescence with the concentration of the fluorigen);

b) — to determine which concentration of each fluorigen gives a maximum intensity of fluorescence;

c) — to determine the degree of stability of the fluorigen solutions over a suitable period;

d) — to study how the fluorescent intensity of the solutions varies with the pH of the medium.

3. The substance investigated on this occasion was the *2-naphthol*, and on the basis of the results obtained, the author forms the following conclusions:

a) — the *2-naphthol* solutions behave in accordance with the *Perrin's Law*;

b) — the maximum intensity of fluorescence of the *2-naphthol* solutions is obtained in a concentration proximate to 0,172 grammes per litre, or 1,2 milimoles per litre;

c) — the degree of stability of fluorescence of the *2-naphthol* solutions is high, and the intensity of fluorescence did not decrease over a period of 15 weeks;

d) — the *2-naphthol* solutions in the buffered medium, do not fluoresce up to pH = 7,5, then increases sharply to a bright blue until the value of pH = 9,5 is reached, from which point the intensity is stationary up to the value of pH = 13,0.

e) — the *2-naphthol* solutions in ethyl alcohol in the concentration of 1,6% w/v can be used as fluorescent indicator and the author considers that some number of drops of this solution between II and VI is a convenient quantity for a volume of 8 to 10 ml of the titrate solution;

f) — is the author's opinion that preliminary experiments concerning the behaviour of the fluorigen relative to the substances present in the medium, should be made before such fluorigen is used as a fluorescent indicator.

4. In a previous work the author achieved, by means of the same technique, an identical study of the behaviour of *1-naphthol*. The comparison between the results obtained in two instances showed that the behaviour of *1-naphthol* and that of *2-naphthol* are identical in everything, but that the level of concentration of *2-naphthol*, necessary to obtain its maximum efficiency (0.172 grammes per litre), is about half of what is necessary to obtain the same effect with *1-naphthol* (0.328 grammes per litre).

The author thinks this fact can be explained by accepting the conclusion that the fluorescence of the *naphthols* is due to the fluorescence of the *naphtholate ion*, and that the phenolic hydrogen, more labile in position 2 than in position 1, therefore concurs to an easier formation of that ion.

APÊNDICE

2-NAFTOL

Solvente: álcool etílico

Concentração: 1,6 % p/v

Volume de tampão em cada tubo de fotofluorímetro: 8 ml

Gotas da solução do fluorigénio adicionadas a cada tubo: IV

Acertou-se o ponto 90,0 da escala do fotofluorímetro com o pH 9,5

1.ª determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1.ª série	0,0	0,0	0,2	0,5	0,6	0,7	1,0	1,0	1,1	1,5	2,8	8,2
2.ª série	0,0	0,0	0,2	0,5	0,6	0,7	1,0	1,0	1,1	1,5	2,8	8,2
3.ª série	0,0	0,0	0,2	0,5	0,6	0,7	1,0	1,0	1,1	1,5	2,8	8,2
4.ª série	0,0	0,0	0,2	0,5	0,6	0,7	1,0	1,0	1,1	1,5	2,8	8,2
5.ª série	0,0	0,0	0,2	0,5	0,6	0,8	1,0	1,0	1,1	1,5	2,8	8,3
médias	0,0	0,0	0,2	0,5	0,6	0,7	1,0	1,0	1,1	1,5	2,8	8,2

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1.ª	15,5	37,5	68,0	90,0	86,5	87,0	83,5	77,0	77,3	76,5	77,0
2.ª	15,5	37,5	68,5	90,0	86,5	87,0	83,0	77,5	77,5	77,0	77,0
3.ª	15,5	37,4	68,5	90,0	86,5	87,0	83,0	76,8	77,0	76,5	76,5
4.ª	15,5	37,6	68,5	90,0	86,5	87,0	83,0	77,0	77,0	77,0	77,0
5.ª	15,5	37,5	68,5	90,0	86,5	86,5	83,0	77,0	77,0	77,0	77,0
m.	15,5	37,5	68,5	90,0	86,5	86,9	83,1	77,0	77,1	76,8	76,9

Quadro 4

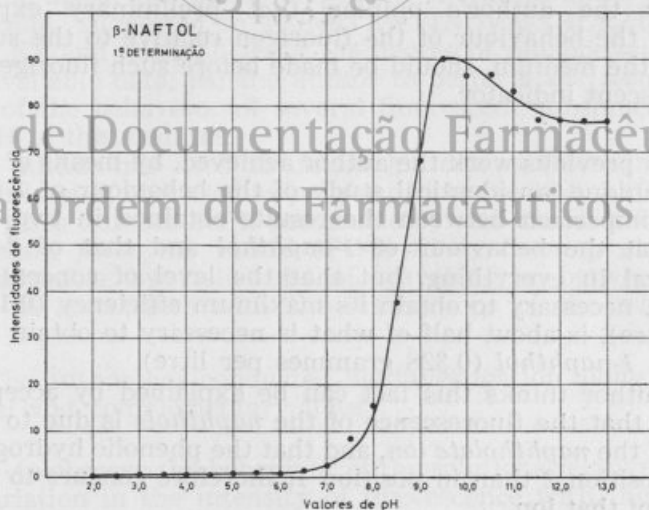


Fig. 4

Variação do poder fluorescente das soluções de 2-naftol com o pH do meio (1.ª determinação)

2.^a determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1. ^o série	0,2	0,2	0,3	0,4	0,7	0,8	0,9	1,0	1,0	1,3	2,7	5,9
2. ^o série	0,2	0,3	0,7	0,8	0,9	1,0	1,0	1,0	1,0	1,7	2,8	6,0
3. ^o série	0,1	0,2	0,2	0,3	0,5	0,4	0,7	0,8	1,0	1,2	2,3	5,8
4. ^o série	0,1	0,2	0,2	0,3	0,5	0,8	0,8	0,9	1,0	1,1	2,4	5,8
5. ^o série	0,2	0,3	0,6	0,8	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,2	2,7	6,0
médias	0,1	0,2	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,9	1,0	1,3	2,5	5,9

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1. ^o	16,0	45,0	69,0	90,0	90,6	88,3	88,0	80,5	76,4	78,8	78,3
2. ^o	16,0	44,5	68,6	90,0	89,8	87,3	87,0	79,5	76,0	78,3	81,0
3. ^o	16,0	45,0	68,4	90,0	90,0	88,0	87,2	80,3	76,5	78,0	79,3
4. ^o	16,0	45,0	69,0	90,0	89,9	87,0	86,6	79,8	76,6	78,0	79,8
5. ^o	16,0	45,0	68,6	90,0	90,0	87,6	87,3	80,0	76,0	78,0	79,3
m	16,0	44,9	68,7	90,0	90,0	87,6	87,2	80,0	76,3	78,2	79,5

Quadro 5

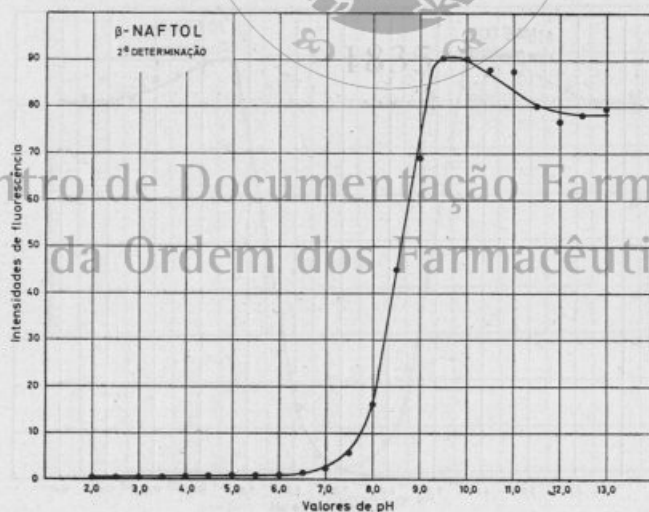


Fig. 5

Variação do poder fluorescente das soluções de 2-naftol com o pH do meio (2.^a determinação)

3.^a determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1. ^a série	0,2	0,1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,8	0,8	1,0	1,2	2,5	5,2
2. ^a série	0,2	0,3	0,9	0,8	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,5	2,6	5,5
3. ^a série	0,2	0,2	0,2	0,5	0,6	0,8	0,8	1,0	1,1	1,3	2,5	5,5
4. ^a série	0,2	0,3	0,3	0,5	0,8	0,8	0,9	1,0	1,0	1,3	2,5	5,5
5. ^a série	0,2	0,3	0,3	0,5	0,7	0,7	0,8	0,8	0,9	1,2	2,4	5,3
médias	0,2	0,2	0,4	0,5	0,7	0,7	0,8	0,9	1,0	1,3	2,5	5,4

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1. ^a	16,0	45,0	70,0	90,0	87,8	86,2	85,6	81,4	81,0	82,0	81,0
2. ^a	16,2	45,9	71,1	90,0	87,8	86,0	85,0	80,8	79,0	81,2	80,6
3. ^a	16,4	45,2	69,9	90,0	87,4	87,0	86,0	81,5	81,0	83,1	82,0
4. ^a	16,3	46,0	71,0	90,0	87,5	87,0	86,0	81,2	80,5	82,0	81,0
5. ^a	16,3	46,0	70,8	90,0	86,7	86,3	85,2	80,6	79,9	81,3	81,0
m.	16,2	45,6	70,5	90,0	87,4	86,5	85,5	81,3	80,4	81,9	81,1

Quadro 6

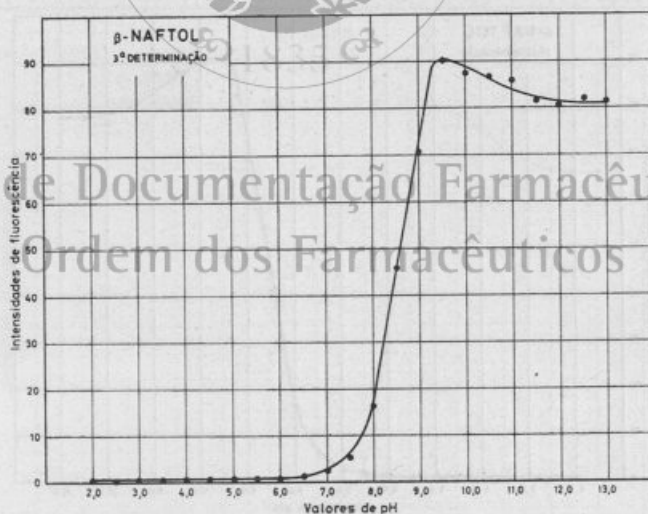


Fig. 6

Varição do poder fluorescente das soluções de 2-naftol com o pH do meio (3.^a determinação)

4.^a determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1. ^a série	0,2	0,2	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,5	1,6	3,0	7,0
2. ^a série	0,2	0,2	0,3	0,3	0,6	0,8	0,9	1,0	1,0	1,2	2,3	6,5
3. ^a série	0,2	0,2	0,3	0,5	0,8	0,9	1,0	1,0	1,0	1,2	2,8	6,8
4. ^a série	0,2	0,3	0,5	0,3	0,4	0,8	0,9	1,0	1,0	1,2	2,5	6,7
5. ^a série	0,2	0,3	0,3	0,5	0,5	0,7	0,8	1,0	1,0	1,0	2,5	6,5
médias	0,2	0,2	0,4	0,4	0,6	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	2,6	6,7

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1. ^a	16,0	40,0	72,0	90,0	89,7	85,8	89,0	82,7	79,0	79,3	81,0
2. ^a	16,7	40,0	71,6	90,0	89,2	85,1	88,2	82,0	78,3	79,0	80,3
3. ^a	16,0	40,1	72,3	90,0	89,9	85,7	89,0	83,0	79,5	79,9	81,1
4. ^a	15,8	40,0	72,1	90,0	89,3	85,2	88,1	82,3	78,5	78,5	80,2
5. ^a	15,8	40,0	72,0	90,0	89,0	85,2	88,3	82,0	78,5	79,0	80,5
m.	16,0	40,0	72,0	90,0	89,4	85,4	88,5	82,4	78,7	79,1	80,6

Quadro 7

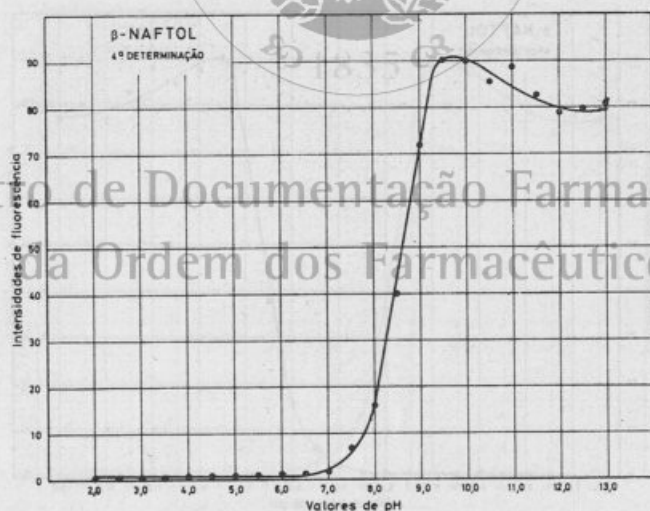


Fig. 7

Variação do poder fluorescente das soluções de 2-naftol com o pH do meio (4.^a determinação)

5.^a determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1. ^o série	0,2	0,2	0,5	0,5	0,5	0,5	0,8	0,9	1,0	1,0	2,2	6,2
2. ^o série	0,2	0,2	0,3	0,2	0,4	0,5	0,8	0,8	1,0	1,0	2,3	6,0
3. ^o série	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,5	0,7	0,7	0,9	1,0	2,2	6,0
4. ^o série	0,2	0,3	0,5	0,5	0,7	0,7	0,9	0,9	1,1	1,0	2,3	6,3
5. ^o série	0,2	0,4	0,5	0,7	0,7	0,8	0,8	0,9	1,0	1,1	2,5	6,3
médias	0,2	0,2	0,4	0,4	0,5	0,6	0,8	0,8	1,0	1,0	2,3	6,1

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1. ^o	14,0	37,5	69,7	90,0	87,1	84,6	88,0	82,3	78,3	79,2	76,3
2. ^o	14,6	38,0	70,1	90,0	87,0	84,6	88,5	83,0	77,0	79,7	77,0
3. ^o	14,7	38,2	69,8	90,0	87,0	85,0	87,8	82,4	77,0	79,8	76,3
4. ^o	14,8	38,0	70,2	90,0	87,3	85,0	88,2	83,0	76,8	80,0	77,0
5. ^o	15,0	38,3	71,0	90,0	87,6	85,0	87,5	82,5	87,0	81,3	77,4
m.	14,6	38,0	70,1	90,0	87,2	84,8	88,0	82,6	77,2	80,0	76,8

Quadro 8

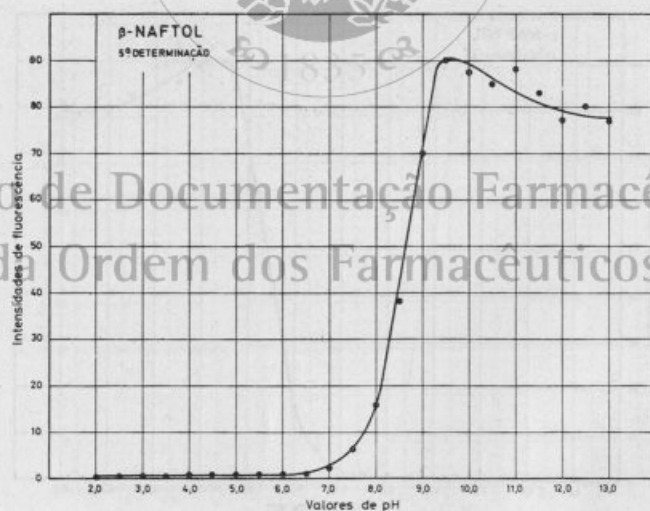


Fig. 8

Variação do poder fluorescente das soluções de 2-naftol com o pH do meio (5.^a determinação)

6.^a determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1. ^a série	0,5	0,5	0,8	0,9	0,8	0,9	0,9	1,0	1,1	1,3	2,8	7,0
2. ^a série	0,5	0,5	0,8	0,8	0,8	0,9	0,9	1,0	1,0	1,3	2,8	7,0
3. ^a série	0,5	0,7	0,8	0,8	0,9	1,0	1,1	1,0	1,1	1,3	2,7	6,9
4. ^a série	0,5	0,5	0,5	0,7	0,8	0,9	1,0	1,0	1,0	1,2	2,6	6,9
5. ^a série	0,3	0,4	0,6	0,6	0,7	0,8	1,0	1,0	1,0	1,2	2,8	6,9
médias	0,4	0,5	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	1,0	1,0	1,2	2,7	6,9

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1. ^a	15,6	40,1	72,0	90,0	88,0	85,0	84,8	78,1	74,0	78,0	77,3
2. ^a	16,0	41,0	72,5	90,0	88,5	85,8	85,1	79,8	74,0	78,0	77,7
3. ^a	15,8	41,0	72,5	90,0	88,6	84,9	85,0	78,0	73,0	78,0	76,8
4. ^a	15,5	41,0	72,0	90,0	88,8	85,3	84,8	78,0	72,9	75,5	76,5
5. ^a	15,8	40,6	73,0	90,0	88,3	86,0	85,0	78,1	74,2	77,0	77,0
m.	15,7	40,7	72,4	90,0	88,4	85,4	84,9	78,4	73,6	77,7	77,0

Quadro 9

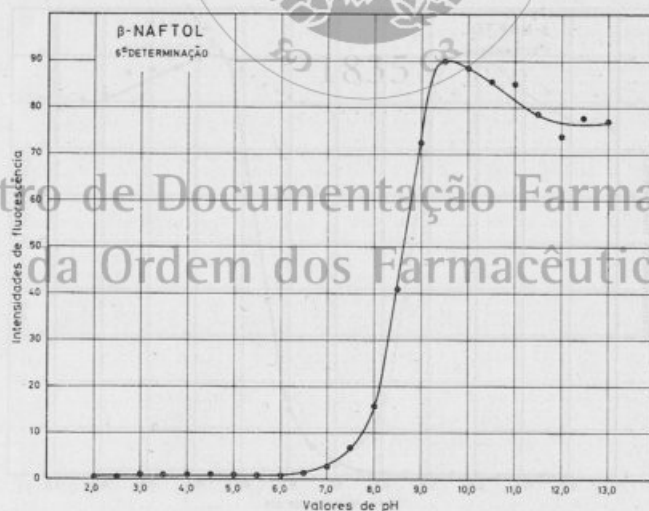


Fig. 9

Variação do poder fluorescente das soluções de 2-naftol com o pH do meio (6.^a determinação)

7.^a determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1. ^o série	0,2	0,2	0,2	0,3	0,5	0,4	0,5	0,6	0,8	1,0	2,1	6,3
2. ^o série	0,2	0,2	0,2	0,3	0,4	0,6	0,7	0,8	0,6	1,0	2,0	6,1
3. ^o série	0,2	0,2	0,2	0,5	0,4	0,8	0,8	0,7	0,9	1,0	2,0	6,0
4. ^o série	0,2	0,2	0,2	0,5	0,5	0,8	0,8	0,8	1,0	1,0	2,2	6,1
5. ^o série	0,2	0,2	0,2	0,5	0,8	0,9	0,8	0,8	1,0	1,0	2,2	6,2
médias	0,2	0,2	0,2	0,4	0,5	0,7	0,7	0,7	0,8	1,0	2,1	6,1

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1. ^o	14,1	37,5	68,8	90,0	89,6	88,0	86,5	86,0	81,0	80,0	78,3
2. ^o	13,9	37,1	68,4	90,0	89,5	86,5	87,0	85,1	82,2	80,3	79,0
3. ^o	14,0	37,6	69,1	90,0	88,8	88,8	88,0	86,2	81,0	81,5	78,6
4. ^o	14,3	38,3	69,2	90,0	88,6	86,2	86,5	86,3	80,5	79,8	77,6
5. ^o	14,0	37,1	69,5	90,0	88,2	86,0	85,0	85,1	81,4	80,0	78,7
m.	14,0	37,5	69,0	90,0	88,9	87,1	86,6	85,7	81,2	80,3	78,4

Quadro 10

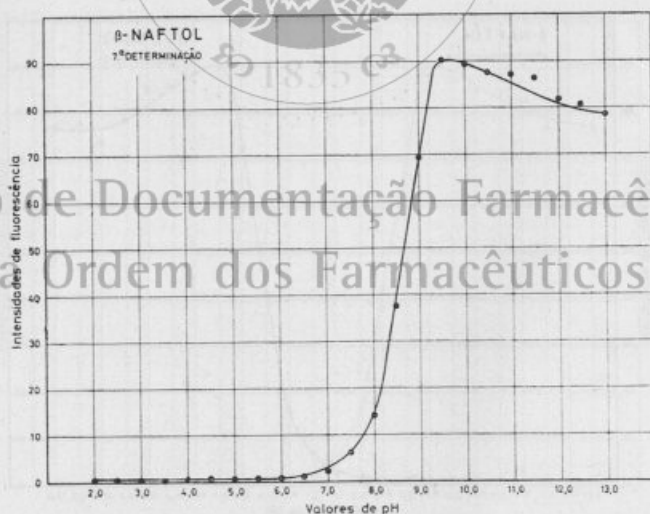


Fig. 10

Variação do poder fluorescente das soluções de 2-naftol com o pH do meio (7.^a determinação)

8.^a determinação

pH	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5
1. ^o série	0,5	0,7	0,7	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	1,2	2,2	6,3
2. ^o série	0,6	0,7	0,8	0,8	0,9	1,0	1,0	1,0	1,1	1,3	2,3	7,3
3. ^o série	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,6	0,6	0,7	0,8	1,0	2,2	6,3
4. ^o série	0,4	0,4	0,4	0,8	0,9	0,8	0,9	1,0	1,0	1,3	2,4	6,5
5. ^o série	0,6	0,4	0,7	0,8	0,8	0,8	0,9	1,0	1,0	1,3	2,4	6,8
médias	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,8	0,8	0,9	0,9	1,2	2,3	6,6

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5	12,0	12,5	13,0
1. ^o	15,2	36,9	72,3	90,0	88,1	84,0	89,3	82,8	77,0	75,0	75,8
2. ^o	15,5	37,7	72,8	90,0	87,5	82,3	88,3	81,0	75,4	75,5	74,0
3. ^o	15,8	37,6	73,5	90,0	88,0	82,8	89,0	82,0	76,0	75,6	75,3
4. ^o	14,8	38,0	73,0	90,0	87,7	84,0	89,4	81,8	76,8	76,0	75,3
5. ^o	15,8	38,9	72,5	90,0	87,8	82,5	88,2	81,0	75,9	76,2	74,2
m	15,4	37,8	72,8	90,0	87,8	83,1	88,8	81,7	76,2	75,6	74,9

Quadro 11

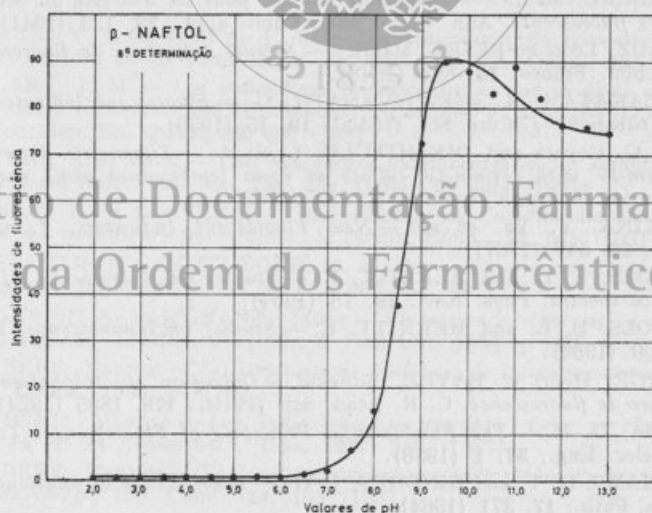


Fig. 11

Variação do poder fluorescente das soluções de 2-naftol com o pH do meio (8.^a determinação)

BIBLIOGRAFIA

- [1] COLOMBIER, M. — *Quelques applications de la lumière de Wood*. Ann. Falsif. Fraudes, **24**, 89 (1931).
- [2] BOURDON, R. — *Le phénomène de fluorescence et ses applications analytiques*. M. P. Chim. anal., **15**, 1 (1967).
- [3] BOUTARIC, Augustin et BOUCHARD, Jean — *Étude du pouvoir fluorescent de quelques solutions excitées par les radiations ultraviolettes*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **203**, 167 (1936).
- [4] BOUTARIC, A. et BOUCHARD, J. — *Étude du pouvoir fluorescent de quelques solutions fluorescentes excités par la radiation U. V.*. J. Phys., **8**, 1 (1937).
- [5] MELLET, R. et BISCHOFF, M. A. — *Réactions chimiques et titrages volumétriques en lumière de Wood*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **182**, 1616 (1926).
- [6] FLECK et alli — *Some examples of fluorescence acidimetric and adsorption indicators*. Analyst, **60**, 32 (1935).
- [7] RADLEY, J. A. — *Ultra-violet light as an aid to volumetric analysis*. Chem. Age, **1936**, 152 (1936).
- [8] GRANT, Julius — *Fluorescence in Ultra-Violet Light as an Aid to Chemical Analysis*. Curr. Sci., **4**, 801 (1936).
- [9] DÉRIBÈRE, Maurice — *L'analyse par les indicateurs fluorescents*. Ann. Chim. anal. Chim. appl., **18**, 37 (1936).
- [10] DÉRIBÈRE, Maurice — *Dispositifs simples pour les analyses au moyen d'indicateurs fluorescents*. Ann. Chim. anal. Chim. appl., **23**, 123 (1941).
- [11] VELLUZ, Léon et PESEZ, Maurice — *Nouvel indicateur de fluorescence*. Bull. Soc. chim. France, **15**, 682 (1948).
- [12] NEELAKATAM, K. and VISVANATH, G. — *Fluorescent indicators for acid-base titrations. I*. Curr. Sci. (India), **19**, 15 (1950).
- [13] RAO, G. Gopala and DIKSHITULU, L. S. A. — *Titrimetric determination of vanadium-IV with cerium-IV sulfate at room temperature using rhodamine 6G fluorescent indicator*. Talanta, **9**, 289 (1962).
- [14] TENKINA, V. Ya. et alli — *New Fluorescent Indicators*. J. anal. Chem. URSS, **22**, 547 (1967).
- [15] NICHOLS, E. L. and MERRITT, E. — *Studies on fluorescence. III. On fluorescence spectra*. Phys. Rev., **19**, 18 (1904).
- [16] NICHOLS, E. L. and MERRITT, E. — *Studies on luminescence*. Phys. Rev., **31**, 500 (1950).
- [17] GEORGE, Henri et BAYLE, Edmond — *Définition spectrophotométrique des couleurs de fluorescence*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **178**, 1895 (1924).
- [18] FONDA, G. R. — *The Fundamental Principles of Fluorescence*. Trans. Amer. Inst. elec. Eng., **57**, 1 (1938).
- [19] WILLIAMS, R. T. and BRIDGES, J. W. — *Fluorescence of solutions: A review*. J. clin. Path., **17**, 371 (1964).
- [20] STOKES, George C. — *On the change of refrangibility of light*. Phil. Trans. roy. Soc. (London), **142**, 463 (1852).
- [21] STOKES, George C. — *On the change of refrangibility of light. N.º II*. Phil. Trans. roy. Soc. (London), **143**, 385 (1853).
- [22] VAVILOV, S. — *Some Remarks on the Stokes Law*. J. Phys. URSS, **9**, 68 (1945).

- [23] PRINGSHEIM, Peter — *Fluorescence and Phosphorescence*. New York, Interscience Publishers, 1949.
- [24] PARKER, C. A. — *Photoluminescence of solutions*. Amsterdam, Elsevier Publishing Co, 1968.
- [25] BOWEN, E. J., Ed. — *Luminescence in Chemistry*. London, D. van Nostrand Co Ltd, 1968.
- [26] KOLTHOFF, I. M. et alli — *Quantitative Chemical Analysis*, 4th edn. London, The Macmillan Company, 1969.
- [27] CONNORS, Kenneth A. — *A textbook of Pharmaceutical Analysis*. New York, John Wiley & Sons Inc., 1967.
- [28] KONSTANTINOVA-SHLEZINGER, M. A., Ed. — *Fluorimetric Analysis* (Transl. N. Kaner). Jerusalem, Israel Program for Scientific Translations, 1965.
- [29] DÉRIBÈRE, Maurice — *Les applications pratiques de la luminescence*, 3ème ed. Paris, Dunod, 1955.
- [30] RADLEY, J. A. and GRANT, Julius — *Fluorescence Analysis in Ultra-Violet Light*, 4th edn. London, Chapman & Hall Ltd, 1954.
- [31] TOMICEK, O. — *Chemical Indicators* (Transl. A. R. Weier). London, Butterworths Scientific Publications, 1951.
- [32] VOLMAR, Y. — *Les phénomènes de fluorescence en analyse chimique: volumétrie par fluorescence*. Arch. Phys. biol., **6**, 61 (1927-1928).
- [33] VOLMAR, Y. — *Les phénomènes de fluorescence en analyse chimique: volumétrie par fluorescence*. Arch. Phys. biol., **6**, 179 (1927-1928).
- [34] VOLMAR, Y. — *Acidimétrie-alcalimétrie en présence de quelques indicateurs fluorescents*. Doc. Sci., **5**, 33 (1936).
- [35] VOLMAR, Y. — *Acidimétrie-alcalimétrie en présence de quelques indicateurs fluorescents*. Chim. Ind. **37**, 446 (1936).
- [36] TOMICEK, Oldrich and SUK, Vaclav — *Chemické indikatory, I. Studium fluorescencnich indikátorů*. Chem. Listy, **46**, 139 (1952).
- [37] VECEREK, B. and SHOVRONSKY, O. — *Titracni fluorometer*. Chem. Listy, **47**, 272 (1953).
- [38] VOLMAR, Y. y CLAVERA, J. M. — *Los indicadores fluorescentes en las medidas de acidez de los vinos tintos*. An. Soc. Esp. Fis. Quim., **29**, 247 (1931).
- [39] GALLART, J. M. — *Los indicadores fluorescentes en las medidas de acidez de vinos tintos* (Observaciones al trabajo de los señores Y. Volmar y J. M. Clavera). An. Soc. Esp. Fis. Quim., **29**, 490 (1931).
- [40] CLAVERA, José Maria — *Los indicadores fluorescentes en las medidas de acidez de los vinos tintos*. An. Soc. Esp. Fis. Quim., **29**, 494 (1931).
- [41] VOLMAR, Y. et CLAVERA, J. M. — *Mésure de l'acidité des vins rouges au moyen des indicateurs fluorescents*. J. Pharm. Chim., **13**, 561 (1931).
- [42] KONSTANTINOVA-SHLEZINGER, M. A., Ed. — *Fluorimetric Analysis* (Transl. N. Kaner). Jerusalem, I. P. S. T., 1965, p. 109.
- [43] RADLEY, J. A. and GRANT, Julius — *Fluorescence Analysis in Ultra-Violet Light*, 4th edn. London, Chapman & Hall Ltd, 1954, p. 420.
- [44] DÉRIBÈRE, Maurice — *Les applications pratiques de la luminescence*, 3ème ed.. Paris, Dunod, 1955, p. 119.
- [45] DÉRIBÈRE, Maurice — *Les indicateurs fluorescents. Leur emploi. L'importance du rH en fluorescence*. Tiba, **1937**, 349 (1937).
- [46] DÉRIBÈRE, Maurice — *Tableau des principaux indicateurs fluorescents et leur zone de virage*. Ind. Chim., **24**, 163 (1937).
- [47] DÉRIBÈRE, Maurice — *Importance conjuguée du pH du rH sur les phénomènes de fluorescence*. Doc. Sci., **6**, 241 (1937).
- [48] TOMICEK, O. — *Chemical Indicators* (Transl. A. R. Weier), London, Butterworths Scientific Publications, 1951, p. 211.
- [49] UDENFRIEND, Sidney — *Fluorescence Assay in Biology and Medicine*, 3th Print., New York, Academic Press, 1964, p. 472.

- [50] DE MENT, Jack — *Fluorescent Indicators* in «Handbook of Chemistry and Physics», 49th edn. Robert C. Weast Ed., Cleveland, Ohio, The Chemical Rubber Co, 1968, p. D83.
- [51] EASTMAN KODAK COMPANY — *Fluorescent Indicators*. Org. chem. Bull., **29** (4), 1957.
- [52] KONSTANTINOVA-SHLEZINGER, M. A., Ed. — *Fluorimetric Analysis* (Transl. N. Kaner). Jerusalem, I. P. S. T., 1965, p. 108.
- [53] RADLEY, J. A. and GRANT, Julius — *Fluorescence Analysis in Ultra-Violet Light*, 4th edn. London, Chapman & Hall Ltd, 1954, p. 421.
- [54] PERRIN, Francis — *L'association moléculaire et l'optimum de fluorescence des solutions. Influence des sels*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **192**, 1727 (1931).
- [55] PERRIN, Francis — *Rôle de la viscosité dans des phénomènes de fluorescence*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **178**, 2252 (1924).
- [56] VAVILOV, S. I. — *The Theory of the Influence of Concentration on the Fluorescence of Solutions*. J. Phys. URRS, **7**, 141 (1943).
- [57] HEINTZ, E. — *Sur l'intensité de la fluorescence de solutions*. J. Chim. phys., **47**, 676 (1950).
- [58] PENG, C. T. — *The validity of Perrin's Equation in Solute Quenching*. Molec. Cryst., **4**, 109 (1968).
- [59] PERRIN, Francis — *Loi de décroissance du pouvoir fluorescent en fonction de la concentration*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **178**, 1978 (1924).
- [60] VOLMAR, Y. — *Variation de la fluorescence en fonction du pH*. Bull. Soc. chim. France, **41**, 302 (1927).
- [61] DÉRIBÈRE, Maurice — *L'application des indicateurs fluorescents à l'analyse volumétrique et aux mesures du pH et du rH*. Bull. Assoc. chim., **55**, 275 (1938).
- [62] KAVANAGH, F. and GOODWIN, R. H. — *The use of pH-fluorescence curves to identify organic compounds*. Arch. Biochem., **20**, 315 (1949).
- [63] GOODWIN, R. H. and KAVANAGH, F. — *Fluorescence of coumarin derivatives as a function of pH*. Arch. Biochem., **27**, 152 (1950).
- [64] GOODWIN, Richard H. and KAVANAGH, Frederik — *The fluorescence of coumarin derivatives as a function of pH. II*. Arch. Biochem. Biophys., **36**, 442 (1952).
- [65] FINK, David W. and KOEHLER, Walter R. — *pH effects on fluorescence of umbelliferone*. Anal. Chem., **42**, 990 (1970).
- [66] SCHULMAN, S. G. and WINEFORDNER, J. D. — *Influence of pH in fluorescence and phosphorescence spectrometric analysis*. Talanta, **17**, 607 (1970).
- [67] RADLEY, J. A. and GRANT, Julius — *Fluorescence Analysis in Ultra-Violet Light*, 4th edn. London, Chapman & Hall Ltd, 1954, p. 421.
- [68] GOMES, DÁMASO José da Silva — *Études sur la fluorescence. II. Variation de l'intensité de fluorescence des solutions de luminol avec la concentration et le pH du milieu*. Rev. Port. Farm., **21**, 219 (1971).
- [69] GOMES, DÁMASO José da Silva — *Estudos sobre fluorescência. III. Variação da intensidade de fluorescência das soluções de metil-esculetina com a concentração e o pH do meio*. Rev. Port. Farm., **21**, 245 (1971).
- [70] GOMES, DÁMASO José da Silva — *Studies on fluorescence. IV. Variation of the fluorescence intensity of 1-naphthol, as a function of the concentration, and as a function of the pH of the medium*. Rev. Port. Farm., **21**, 338 (1971).
- [71] DÉRIBÈRE, Maurice — *Applications des naphthols particuliers comme indicateurs fluorescents*. Ann. Chim., anal. Chim. appl., **18**, 289 (1936).
- [72] TITEICA, Radu — *Spectres d'absorption et de fluorescence de quelques hydrocarbures à deux noyaux benzéniques*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **199**, 458 (1934).
- [73] DÉRIBÈRE, Maurice — *Emploi des composés du naphthol comme indicateurs fluorescents*. Ann. Chim. anal. Chim. appl., **19**, 262 (1937).
- [74] STECHER, Paul G., Ed. — *The Merck Index of Chemicals and Drugs*, 8th edn., Rahway, New Jersey, U. S. A., Merck & Co, 1968.

- [75] ROSE, Arthur and Elisabeth — *The Condensed Chemical Dictionary*, 7th edn., 4th Print., New York, Van Nostrand Reinhold Company, 1969.
- [76] NICHOLAS, J. W. and POLLAK, F. F. — *The isolation of the lines of the mercury arc by filters*: Analyst, **75**, 662 (1950).
- [77] CORNING CLASS WORKS — *Glass Color Filters*. New York, Corning, 1965.
- [78] AGTERDENBOS, J. and VINK, J. — *The error in absorption measurements, caused by the use of non-monochromatic light. I. Parabolic functions*. Talanta, **18**, 467 (1971).
- [79] CANALS, E. et PEYROT, P. — *La diffusion moléculaire de la lumière dans les liquides fluorescents*. C. R. Acad. Sci. (Paris), **198**, 746 (1934).
- [80] TURNER, George K. — *An absolute spectrofluorometer*. Science, **146**, 183 (1964).
- [81] ROCCHICCIOLI-DELTCHEFF, Claude — *Le pH sa mesure*, 2ème ed.. Paris, Presses Universitaires de France, 1970.
- [82] BATES, Roger G. — *Determination of pH. Theory and Practice*. New York, John Wiley & Sons Inc, 1965.
- [83] MERCK, E. — *Buffer Substances. Buffer Solutions. Buffer Titralsols*. Darmstadt, E. Merck, s/d.
- [84] CHASE, Merrill W. — *Buffers*. Meth. Immun. Immunochem., William Chase Ed., New York, Academic Press, **2**, 365 (1968).
- [85] CANALS, M. E. et alii — *Sur la fluorescence des sels de quinine*. Bull. Soc. chim. France, **2**, 21 (1935).
- [86] BALATRE, P.-H. et LEFÈVRE, Cl. — *Dosage fluorométrique de la quinine dans les médicaments*. Ann. pharm. Franç., **18**, 481 (1960).
- [87] LINNEWIEL, H. A. and VISSER, B. J. — *Fluorescence of Quinine in an Alkaline Medium and in Absolute Ethanol*. Nature, **195**, 699 (1962).
- [88] DROBNIK, Jaroslav and YEARGERS, Edward — *On the use of Quinine Sulfate as a fluorescent standard*. J. molec. Spectrosc., **19**, 454 (1966).
- [89] CHEN, Raymond F. — *Some characteristics of the fluorescence of quinine*. Anal. Biochem., **19**, 374 (1967).
- [90] RUSAKOWICZ, R. and TESTA, A. C. — *A comparison of quinine bisulfate and 9,10-diphenylanthracene as fluorescent standards*. J. phys. Chem. **72**, 793 (1968).
- [91] BOWEN, E. J. — *Viscosity and temperature effects in fluorescence*. Disc. Faraday Soc., **27**, 40 (1959).
- [92] KOWALSKI, J. de — *Influence de la température sur la Loi de Stokes*. Radium, **7**, 56 (1910).
- [93] LANGE, Norbert Adolph — *Handbook of Chemistry*, 10th edn rev. New York, McGraw Hill Book Co, 1967, p. 980.
- [94] HERCULES, David M. and ROGERS, L. B. — *Fluorometric determination of 1- and 2-naphthol in mixtures*. Anal. Chem., **30**, 96 (1956).
- [95] WILLIAMS, R. T. — *The fluorescence of some aromatic compounds in aqueous solution*. J. roy Inst. Chem., **83**, 611 (1959).
- [96] TERENCE, A. — *Photochemical processes in aromatic compounds*. Acta Physicochim. USSR, **18**, 210 (1943).
- [97] BRIDGES, J. W. and WILLIAMS, R. T. — *Fluorescence of some substituted benzenes*. Nature, **196**, 59 (1962).
- [98] CORKHILL, J. M. and GRAHAM-BRYCE, I. J. — *The luminescence of some substituted naphthalenes*. J. chem. Soc. (London), **1961**, 3893 (1961).
- [99] ESCOUROU, R. — *La fluorescence des produits aromatiques*. Chim. Ind., **24**, 779 (1930).
- [100] RADLEY, J. A. — *Some new fluorescence reactions*. Analyst, **69**, 15 (1944).
- [101] CAMPBELL, N. — *La fluorescence des composés organiques*. Endeavour, **5**, 155 (1946).

- [102] SAMBURSKY, S. and WOFSOHN, G. — *On the fluorescence and absorption spectra of anthracene and phenanthrene in solution.* Trans. Faraday Soc., **36**, 427 (1940).
- [103] WOOD, R. W. — *Fluorescence and Photo-Chemistry.* Phil. Mag., **43**, 757 (1922).
- [104] YOSHIDA, Z. et alli — *The relation between fluorescence and chemical constitution of organic compounds.* Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ., **28**, 76 (1952).

Este trabalho foi realizado nos Laboratórios do Instituto Nacional de Investigação Industrial, e constituiu encargo exclusivo desta Instituição.



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

REVISÕES DE CONJUNTO

ASPECTOS ACTUAIS DA POLAROGRAFIA

A. M. ROQUE DA SILVA

Prof. Auxiliar da Faculdade de Farmácia do Porto

1. INTRODUÇÃO

No ano de 1922 JAROSLAV HEYROWSKY publicou, na revista *Chemical Listy* [1], um artigo escrito em checoslovaco intitulado «Electrólise com eléctrodo de gotas de mercúrio». Tal data e tal publicação marcam o início de uma época de transição nos métodos e na problemática de toda a Química Analítica. Com efeito, o jovem cientista checo, na altura com 34 anos, apresentava ao mundo científico um novo processo electroquímico com potencialidades de tal modo profundas que os electroquímicos (até então só apetrechados com os clássicos métodos de potenciometria, condutimetria e electrogravimetria), ainda hoje, passado meio século, não esgotaram.

Na realidade, os métodos até então conhecidos e já por nós citados, não possibilitavam a completa interpretação dos processos de transferência de massas numa solução sujeita a um campo eléctrico. Foi, pois, HEYROWSKY quem abriu os novos caminhos da Electroquímica.

Em 1925 ao publicar, de colaboração com SHIKATA, o seu décimo primeiro artigo sobre o novo método electrolítico [2], HEYROWSKY escreveu pela primeira vez o nome que havia de englobar toda uma série de «métodos-irmãos», cada vez mais complexos e cada vez mais orientados no sentido da apreciação do «como» e do «porquê», sem subestimação do «quanto» — POLAROGRAFIA.

Mercê da importância mundialmente reconhecida a tal técnica, o seu autor foi galardoado, em 1959, com o Prémio Nobel da Química.

Entretanto, a partir de 1933, o novo método ultrapassou as fronteiras da Checoslováquia e divulgou-se pelo mundo. SHIKATA no Japão, em 1935, SEMERANO em Itália, em 1933, VON STACKELBERG na Alemanha, em 1937, KEMULA na Polónia, KHOLTOFF na América, PORTILLO MOYA em Espanha, etc. criaram centros, escolas, discípulos que se têm entregue ao estudo da Polarografia. Em Portugal, HUMBERTO DE ALMEIDA (no campo inorgânico) em 1943 e VALE SERRANO (no estudo de compostos orgânicos) em 1949, foram os pioneiros.

2. NATUREZA DA ANÁLISE POLAROGRÁFICA

2.1 Fundamentos

De um modo geral podemos afirmar que a Polarografia é uma microelectrólise em que o potencial catódico varia, mantendo-se o do ânodo constante. Fazendo variar a tensão de electrólise, regista-se, por qualquer meio apropriado, uma curva que é a imagem geométrica da função $i = f(E)$ [3]. Tal imagem tem o seguinte aspecto

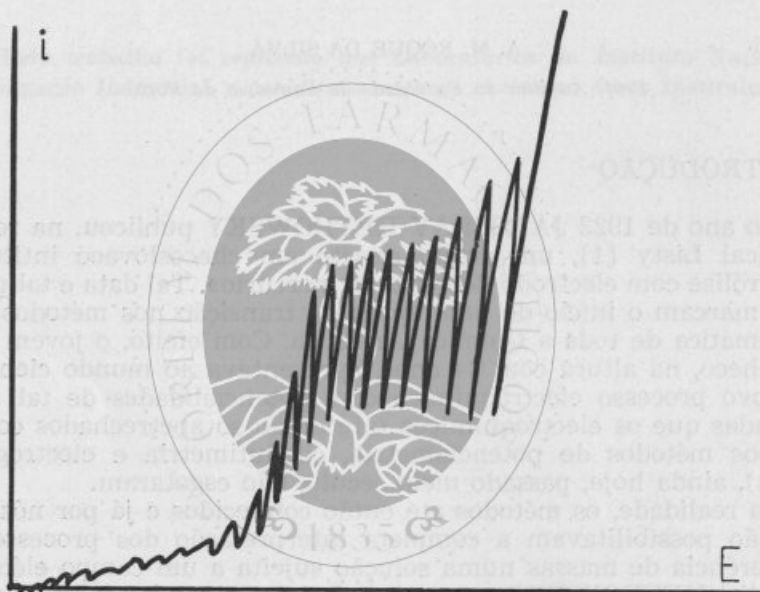


Fig. 1

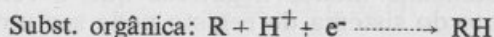
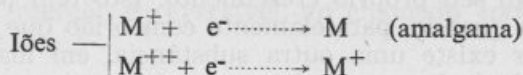
Centro de Documentação Farmacêutica

Na maioria dos casos o cátodo consiste numa sucessão de gotas de mercúrio caindo de um capilar (E. G. M.) que está mergulhado na solução a analisar. O ânodo é, normalmente, ou um eléctrodo de calomelanos saturado (E. C. S.) ou uma toalha de mercúrio onde caem as próprias gotas de cátodo.

As vantagens deste tipo de cátodo são, entre outras:

- a) a superfície é conservada limpa, uma vez que a gota se renova continuamente.
- b) a sobretensão do hidrogénio no mercúrio é elevada pelo que pode ser usada uma razoável zona de potenciais, mesmo em soluções ácidas.
- c) a eficiência do eléctrodo, que é extremamente importante nas medidas electroquímicas, é grande em virtude da sua reproductibilidade.

O intervalo de potenciais com interesse vai de + 0,5 a - 2,5 V e as correntes medidas são da ordem dos microampéres ou mesmo menores. Se a solução contém algumas espécies tais como um ião metálico ou um composto orgânico, susceptíveis de redução electroquímica no E. G. M. dentro dessa gama de potenciais, terá lugar uma reacção do tipo



O potencial a que ocorre a reacção é uma função do potencial «standart» do par envolvido e da sobretensão da espécie no E. G. M.; o potencial de redução numa dada solução é uma característica das espécies que são reduzidas.

Portanto, nenhuma reacção tem lugar no cátodo até que o potencial de redução da espécie seja alcançado e de início haverá, somente, um pequeno aumento da corrente residual com a variação de potencial. Ao potencial de redução a corrente que passa na célula começa a aumentar e como aquele, por seu turno, vai crescendo, aumenta também a corrente.

Se a electromigração da espécie redutível é evitada, o único mecanismo pelo qual a substância é conduzida ao eléctrodo é a difusão. A velocidade de difusão pode, por conseguinte, controlar o fluxo da corrente e, portanto, quando os potenciais alcançados são de valor tal que conduzem à anulação da concentração da espécie em estudo no líquido perelectródico, a velocidade de difusão torna-se constante e proporcional à concentração da substância no seio da solução. Diz-se, então, existir no cátodo um estado de «polarização por concentração», e a corrente constante que passa é denominada corrente limite. A diferença entre as correntes limite e residual é a corrente de difusão.

O estabelecimento da difusão controlada depende, acima de tudo, da supressão da electromigração e esta é efectuada pela adição à célula de um electrólito inerte (dentro da zona de potenciais aplicados) que actua como um sistema de transferência de electrões através da célula. Este electrólito é denominado electrólito de base, de fundo ou de suporte (E. S.). De notar que, por vezes, o E. S. associa outras funções (antihidrolizante, complexante, etc.).

A técnica polarográfica que temos vindo a referir e que é a convencional desde 1922, encerra, todavia, algumas desvantagens:

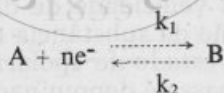
- a) a sensibilidade não é muito grande, sendo a maior limitação imposta pela capacitância correspondente à dupla camada associada com a superfície da gota. A corrente de carga desta capacitância começa a influir em zonas de concentração da ordem dos 10^{-4} M e para 10^{-5} M é muito maior do que a corrente devida à reacção electródica; o efeito da corrente de

V 33 - carga não é facilmente compensado em virtude de não se tratar de uma simples relação corrente/voltagem. A capacidade da dupla camada é função do potencial aplicado e a corrente de carga dela resultante é, por sua vez, uma função complexa da voltagem;

- b) há grandes flutuações na corrente devidas à queda das gotas e ao seu próprio crescimento. Isto tem particular importância quando, paralelamente com o ião que nos interessa estudar existe uma outra substância, em maior concentração e redutível a potenciais menos negativos que o referido ião. O amortecimento do sistema de registo pode ser uma solução aconselhável, mas acarreta uma deformação da onda e a tolerância entre a relação das alturas de ondas sucessivas é de 5/1. As flutuações de corrente, portanto, diminuem a precisão da medida que é, em geral, de cerca de 3 a 5 % e impõem, naturalmente, uma limitação na sensibilidade;
- c) a resolução entre reduções sucessivas não é boa. Para medidas razoavelmente boas, as ondas necessitam de estar distanciadas de 160 a 200 mV. Diversos pares de iões frequentemente detectados por polarografia dão ondas de redução mais próximas do que a zona de voltagem indicada, pelo menos nos E. S. mais vulgarmente utilizados [4].

2.2 Parâmetros usuais

Consideremos o processo electroquímico de redução do composto A no composto B.



k_1 e k_2 são as constantes de velocidade das reacções electroquímicas [5]. Podemos escrever:

$$k_1 = k_1^0 \cdot \exp\left(-\frac{\alpha nFE}{RT}\right) \quad (I)$$

$$k_2 = k_2^0 \cdot \exp\left(\frac{(1-\alpha)nFE}{RT}\right) \quad (II)$$

em que k_1^0 e k_2^0 são as constantes de velocidade da mesma reacção para $E = 0$; α é o coeficiente de transferência que exprime a fracção do potencial correspondente ao processo catódico.

Geralmente, a corrente que passa no electrólito é igual à soma algébrica das correntes catódica e anódica [6].

$$i_e = i_c + i_a \quad (III)$$

Na ausência de polarização por concentração, será

$$i_c = nFsc_A k_1 \quad (IV)$$

$$i_a = nFsc_B k_2 \quad (V)$$

em que s é a área do eléctrodo e c_A e c_B as concentrações dos compostos A e B. Se a reacção é reversível, ao chamado «potencial de equilíbrio», teremos

$$i_c = i_c + i_a = 0 \quad (VI)$$

Substituindo em (VI) i_c e i_a pelos valores indicados em (IV) e (V), chegar-se-á a

$$k_1/k_2 = -c_A/c_B \quad (VII)$$

Aplicando logarítmos a (I) e (II) e subtraindo, posteriormente:

$$E = \frac{RT}{nF} \ln k_1^0/k_2^0 - \frac{RT}{nF} \ln k_1/k_2 \quad (VIII)$$

De acordo com (VII), virá

$$E = E_e = \frac{RT}{nF} \ln k_1^0/k_2^0 + \frac{RT}{nF} \ln c_A/c_B \quad (IX)$$

que corresponde à clássica equação de NERNST

Havendo polarização por concentração, se a velocidade do processo electródico é suficientemente elevada, a concentração de um dos despolarizantes decresce praticamente a zero na superfície do eléctrodo e a corrente será determinada pela velocidade de transporte do mesmo despolarizante em direcção ao eléctrodo. No caso desse transporte se realizar somente por difusão, deduziu ILKOVIV [7] a equação que é a base da polarografia quantitativa

$$i_d = Km^{2/3}t^{1/6}nD^{1/2}C_0 \quad (X)$$

sendo i_d a corrente de difusão, m a massa de mercúrio debitada na unidade de tempo, t o tempo de escoamento da gota de mercúrio, n o número de electrões que o processo redutivo envolve, D o coeficiente de difusão da substância e C_0 a concentração da mesma. Se i_d se exprimir em microampéres, m em miligramas por segundo, t em segundos, D em centímetros quadrados por segundo e C_0 em milimoles, K assume o valor 607.

No desenvolvimento desta equação muitos efeitos que influenciam o valor de i_d foram negligenciados, tais como a separação da gota de mercúrio do capilar, a não perfeita esfericidade do campo

de difusão, a mudança de concentração devida à electrólise nas primeiras gotas e a agitação da solução proveniente do movimento de crescimento da superfície do mercúrio. Tomando em consideração alguns destes factores pretendeu-se deduzir uma equação de ILKO-VIC corrigida [8, 9, 10]. A aplicação desta última a um grande número de substâncias conduziu a resultados praticamente idênticos aos obtidos com a equação (X), o que levou a manter a equação inicial, dado ter-se verificado que os factores que, hipoteticamente, a tornavam incorrecta tinham variações contrárias, pelo que se compensavam.

Uma onda polarográfica correspondente a um processo reversível pode ser descrita pela equação de HEYROWSKY-ILKOVIC [11].

$$E = E_{1/2} - \frac{RT}{nF} \ln \frac{i}{i_d - i} \quad (\text{XI})$$

em que E é o potencial correspondente a um dado ponto da curva, ponto definido, também, pela intensidade i e $E_{1/2}$ o potencial a que corresponde uma intensidade igual a metade de i_d . O valor de $E_{1/2}$ denominado «potencial de semi-onda», depende apenas da natureza da substância em estudo e da solução de fundo, sendo independente da concentração da espécie. É, portanto, um parâmetro fundamental na análise polarográfica qualitativa.

2.3 Reversibilidade reaccional [5]

O grau de reversibilidade ou irreversibilidade de uma reacção electródica depende de dois factores:

- a) processo de transferência de massas até ao eléctrodo;
- b) processo de transferência de electrões.

Em polarografia denominam-se processos electroquimicamente irreversíveis, aqueles em que a velocidade do primeiro factor é da mesma ordem ou maior do que a velocidade com que decorre a segunda transferência [12]. Nestas condições, estabeleceu KOLTHOFF [13] parâmetros seguros de reversibilidade e irreversibilidade, dentro dos métodos polarográficos convencionais. Assim e para um tempo de gotejamento normal (cerca de 3 segundos), obter-se-ão ondas reversíveis sempre que a constante de velocidade da reacção electródica for maior que 2×10^{-2} cm. s⁻¹ e ondas irreversíveis quando tal constante for inferior a 3×10^{-5} cm. s⁻¹. Neste último caso a sobretensão é maior do que 100 mV.

Verifica-se, portanto, que uma constante de velocidade de transferência electrónica igual ou maior que 2×10^{-2} cm. s⁻¹ é suficientemente elevada para que jamais seja igualada ou ultrapassada pela constante de velocidade da transferência de massas. O intervalo entre 3×10^{-5} e 2×10^{-2} cm. s⁻¹ corresponde à transição de processos irre-

versíveis para processos reversíveis. DELAHAY mostrou que se o valor da constante de velocidade da reacção electródica (k_c) aumenta, a inclinação da onda aumenta desde um valor $2,3 RT/z F$ (critério de total irreversibilidade) até $2,3 RT/nF$ (critério de total reversibilidade com $\alpha = 1$ e $n_x = n$). Os valores numéricos citados (2×10^{-2} e 3×10^{-5}) justificam a sinonímia proposta por CHARLOT [14] de reacções electroquímicas rápidas e lentas.

2.4 Fenómenos de Adsorção [5, 15]

Se o processo electródico é complicado por fenómenos de adsorção, a forma da onda polarográfica e a sua interpretação passam a ser muito mais complexas.

Ocorrem por exemplo:

- a) diminuições na corrente limite das espécies polarografadas
- b) mudanças nos respectivos valores de $E_{1/2}$
- c) eliminações completas de ondas
- d) aparecimento de mínimos polarográficos
- e) enganadoras divisões de um onda

Tais fenómenos estão directamente dependentes da existência de substâncias tensioactivas adsorvíveis na interfase solução-eléctrodo, as quais afectam a natureza da distribuição das cargas na ligação eléctrodo-solução e reduzem, ainda, a área electródica livre.

A dupla camada na referida interfase é um conjunto ordenado de «partículas-cargas» e de dipolos orientados. Numa imagem simplificada poderíamos conceber uma camada de electrões, uma camada de iões ou moléculas adsorvidas e uma zona difusa cuja atmosfera iónica contém um excesso de iões de um determinado sinal e um defeito de iões de sinal contrário.

A estrutura da dupla camada é de grande importância visto que ela influencia a diferença de potencial efectiva e pode modificar a concentração real de despolarizante ao nível da respectiva interfase.

Quando um tensioactivo orgânico está presente, existe, na interfase, uma camada, normalmente monomolecular, do mesmo, à qual se segue uma zona difusa que penetra no seio da solução. Mais vulgarmente, porém, a superfície do eléctrodo não está totalmente coberta pelas substâncias tensioactivas existindo na sua «parte livre» uma dupla camada iónica.

A energia de interacção entre a superfície electródica e iões inorgânicos ou moléculas tensioactivas é uma função múltipla da atracção relativa entre estes últimos e da repulsão entre as duas fases (eléctrodo e solução). A atracção específica da superfície electródica para os iões inorgânicos excede geralmente a atracção da mesma superfície para os dipolos orgânicos. Por outro lado, a fase aquosa repele muito fortemente as moléculas orgânicas enquanto que os iões são prontamente hidratados. Numa superfície electródica não carregada ou fracamente carregada, o balanço final das forças de atracção e repulsão conduz a

uma acumulação preferencial de tensioactivos, visto que a água, repelindo estes, os obriga a ficarem adsorvidos no eléctrodo. Quando o potencial se torna fortemente positivo, ou negativo, a atracção electrostática da superfície pelos iões conduz a um deslocamento das moléculas polares, em virtude das interacções do campo iónico serem muito mais dependentes do potencial do que as interacções do campo dos dipolos. A organização e portanto a formação da dupla camada depende, simultaneamente da concentração do adsorvido no seio da solução, da composição iónica desta, do coeficiente e da velocidade de adsorção. Os dois últimos parâmetros são dependentes do potencial e da temperatura. Por outro lado, a orientação das partículas adsorvíveis é influenciada pelas suas características de dipolo que, por seu turno, dependem também do potencial do eléctrodo.

2.5 Máximos polarográficos

Um dos mais apaixonantes e, ao mesmo tempo, complexos problemas com que os electroquímicos se têm debatido é, sem dúvida, o dos máximos polarográficos.

Por máximo polarográfico podemos entender uma corrente extraordinária que não obedece às equações da onda polarográfica de difusão e que, no entanto, é perfeitamente reproductível. Na fig. 2 damos um exemplo de máximo.

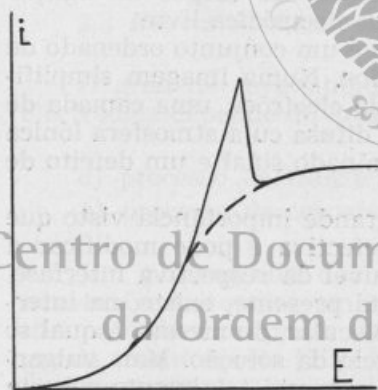


Fig. 2

A tracejado marca-se o perfil que seria de esperar para a onda normal.

A explicação da natureza e da formação destes máximos encontra-se, ainda, na fase das hipóteses apesar da atenção que a tais problemas tem sido dedicada e do elevado número de categorizados investigadores que sobre eles se têm debruçado.

HEYROWSKY [16] atribuiu, inicialmente, os máximos à adsorção das substâncias electrorreductíveis na superfície do eléctrodo pelo que, a sua concentração nessa zona estaria além dos valores correspondentes a uma difusão normal. Tal adsorção seria ainda, segundo o mesmo Autor, ocasionada pela natureza não homogénea

do campo eléctrico existente ao redor da gota de mercúrio. O desenvolvimento matemático desta hipótese foi realizado por ILKOVIC [17] e está directamente relacionado com a chamada «curva electrocapilar» do mercúrio (tensão superficial versus potencial).

Na actualidade a hipótese de HEYROWSKY-ILKOVIC está praticamente posta de lado uma vez que foram encontradas diversas contradições que ela não explicava.

Outras hipóteses foram enunciadas como as de ANTWEILER e Von STACKELBERG [18] e de FRUMKIN e JOFA [19]. Particularmente FRUMKIN e seus colaboradores têm publicado abundante bibliografia sobre o assunto, sendo, talvez, o cientista que mais profundamente domina tão complexo problema. Não é portanto de estranhar que no momento actual a sua hipótese seja a que mais vulgarmente é mencionada. Segundo este Autor os máximos polarográficos são ocasionados pelos movimentos tangenciais da superfície do mercúrio durante o crescimento da gota. Tal crescimento e tais movimentos originariam uma distribuição não homogénea das cargas eléctricas, quer no interior quer, sobretudo, à superfície do eléctrodo. Esses valores de diferente densidade de corrente originariam uma movimentação da solução directamente em contacto com o eléctrodo e criariam um fluxo exagerado da espécie electroactiva. Também, segundo o mesmo Autor, a eliminação desses máximos, conseguida por adição à solução de substâncias tensioactivas, seria elegantemente explicada. De facto, a adsorção ao nível da dupla camada por parte de tensioactivos, minimizaria os efeitos provenientes da variação da densidade da corrente na superfície da gota, além de produzir uma acção amortizadora nos próprios movimentos anómalos.

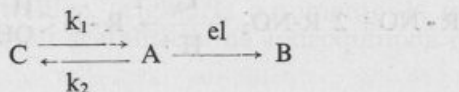
A explicação que demos dos máximos polarográficos é, forçosamente, simplista. O assunto tem sido tratado de tal modo e a especulação matemática que o acompanha é tão evoluída que não tem lugar nesta simples revisão de conjunto.

2.6 Correntes cinéticas

Um outro importante campo de estudo polarográfico é o das «ondas cinéticas» descobertas por BRDICKA e WIESNER [20].

Neste tipo de ondas o transporte dos materiais electroquimicamente activos para o eléctrodo e deste para a solução, é realizado não somente por difusão mas, também, por efeito de uma reacção química que se passa junto da superfície electródica. Esta reacção que vai influenciar a corrente limite, pode efectuar-se antes, depois ou ao mesmo tempo que o processo de transferência de electrões. Deste modo, as ondas cinéticas podem ser classificadas, respectivamente de, «antercedentes», «sucessivas» ou «paralelas» [21].

No sentido de esclarecer o mecanismo e as propriedades características das correntes cinéticas vamos considerar um caso «antercedente» e em que a reacção química envolvida é de primeira ordem.



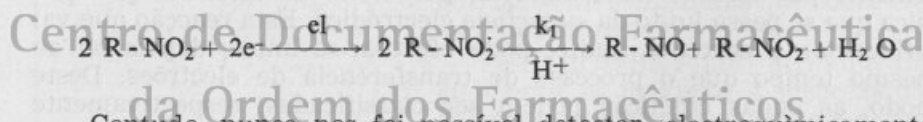
em que k_1 e k_2 são as constantes de velocidade das reacções e «el» significa reacção electródica. É evidente que a substância interveniente na reacção electródica se encontra presente na solução sob duas formas, C e A, as quais existem em equilíbrio; mas, no que respeita a

propriedades despolarizantes, essas duas formas são diferentes. Por outras palavras, a forma A é electroactiva enquanto que a C não o é (pelo menos aos potenciais considerados). O equilíbrio entre as duas formas pode ser caracterizado por três tipos de concentrações relativas, ou seja: $c_C > c_A$, $c_C < c_A$ e $c_C = c_A$. Considerando apenas os dois primeiros casos (pelo improvável de terceiro), teremos que quando $c_C > c_A$, a reacção química se encontra deslocada no sentido da espécie química não electroactiva. Se o próprio valor de k_1 for pequeno, qualquer desvio do equilíbrio, por reacção electródica de A, é tardiamente compensado, pelo que a corrente limite obtida será baixa; o processo, podemos afirmar, não diferirá grandemente do de difusão pura. Mas se k_1 for elevado, então, a diminuição da concentração de A devida aos fenómenos de electrólise, perturbará o referido equilíbrio, o qual se deslocará para a direita com transformação activa de C em A. Deste modo, a onda polarográfica terá uma corrente limite que dependerá, em grande parte, de velocidade k_1 da referida conversão. Quando uma corrente depende, como neste caso, da velocidade de uma reacção química, chama-se-lhe «corrente cinética».

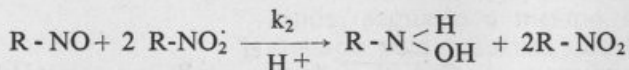
Quando for $c_C < c_A$, o raciocínio aplicável é, em tudo, análogo.

Os outros dois casos mencionados na classificação das correntes cinéticas, «sucessivas» e «paralelas», têm para nós um interesse particular, porquanto a eles temos dedicado uma atenção especial [3, 22, 23].

De facto, desde 1966 que estudamos a produção e detecção de radicais livres por via electroquímica. Dois dos mencionados trabalhos [3, 23] referem-se particularmente ao radical livre *nitro*. Verificámos, assim, que podíamos produzir o radical livre a determinado valor de potencial mas que, em virtude da sua alta reactividade, uma rapidíssima dismutação se processava. Consoante o pH da solução de fundo, assim obtínhamos ondas cinéticas «paralelas» ou «sucessivas». O esquema que propusemos foi o seguinte:



Contudo, nunca nos foi possível detectar, electroquimicamente, embora isso seja viável, a presença do grupo nitroso. No entanto era detectável o grupo hidroxilamina pelo que nos pareceu possível a seguinte reacção:



em que $k_2 \gg k_1$, justificando-se, pela diferença entre k_2 e k_1 , não ser possível encontrar o grupo —NO.

Naturalmente que a necessidade de hidrogeniões para que as reacções químicas se verifiquem implica a variação de k_2 e k_1 com o pH. Em meios muito ricos em iões hidrogénio teríamos ondas ciné-

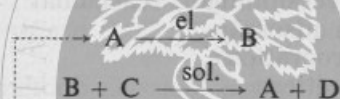
ticas «paralelas»; nos meios mais deficientes em hidrogeniões os processos químicos seriam «sucessivos» à redução electródica.

Actualmente a nossa atenção incide sobre o radical livre R-S· [22], mas o trabalho necessário para a comprovação das nossas hipóteses é suficientemente complexo para que a tarefa empreendida se tenha demonstrado árdua e morosa embora simultâneamente, entusiasmante.

2.7 Correntes catalíticas

Algumas definições de «correntes catalíticas» têm sido propostas e devemos afirmar que não há um completo acordo sobre o seu significado.

Em determinados livros básicos de polarografia consideram-se como «ondas catalíticas» as ondas cinéticas em que os produtos da reacção electródica actuam quimicamente sobre um ou mais componentes da solução, de forma a regenerarem o despolarizante. O esquema proposto seria:

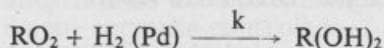


Praticamente, A mantém-se inalterável na solução e tem um papel catalizador na transformação de C em D.

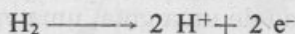
Tal tipo de processo cinético foi, pela primeira vez indicado por WIESNER [24] na oxidação de certas hidroquinonas. O processo electródico consistia em:



O Autor observou que se introduzisse na célula Electrolytica paládio coloidal e hidrogénio gasoso, a onda anódica correspondente ao referido processo aumentava substancialmente. WIESNER explicou tal aumento pela reacção química seguinte:



Dar-se-ia a redução da quinona a hidroquinona a qual, voltando a figurar no processo electródico, originaria o aumento da mencionada onda. Para o Autor, a acção «catalítica» da hidroquinona conduziria, portanto, a:



Naturalmente que, nestes processos, haverá, também, que ter em conta a velocidade com que decorre a reacção química, pois será ela que controlará a corrente limite da onda (processo cinético).

Para outros Autores o termo «onda catalítica» não teria uma aplicação tão vasta e usar-se-ia, apenas, quando por acção de uma substância presente (que pode ou não ser electroactiva), a sobretenção do hidrogénio diminui o suficiente para que a sua onda de redução apareça.

De um modo ou de outro, o tema tem para nós, também, um interesse extraordinário, uma vez que a catálise do hidrogénio por proteínas séricas é um dos assuntos primordiais no desenvolvimento do trabalho que actualmente realizamos [23].

3. CLASSIFICAÇÃO DOS MÉTODOS POLAROGRAFICOS

Podemos concluir, do que anteriormente referimos que a actual problemática polarográfica pode ser apresentada, de um modo generalizado, como segue:

- a) Análise quantitativa
- b) Análise qualitativa
- c) Critério de reversibilidade reaccional
- d) Fenómenos de adsorção
- e) Máximos polarográficos
- f) Fenómenos cinéticos
- g) Fenómenos catalíticos

Na exploração e melhoria dos processos atrás mencionados, a tónica é, indubitavelmente, o aprofundamento do conhecimento da dupla camada «eléctrodo-solução perelectrónica» e das modificações que, quer sob o ponto de vista de concentração das espécies, quer sob o ponto de vista das concomitantes variações do campo eléctrico, a esse nível acontecem. Também não pode ser substituído o aspecto «agitação» da mesma dupla camada inerente ao próprio crescimento do eléctrodo de gotas de mercúrio, fenómeno esse que, na bem estruturada e desenvolvida teoria de FRUMKIN [19], seria o responsável principal pelo aparecimento dos máximos polarográficos.

Ao pretendermos, de seguida, apresentar alguns dos processos polarográficos recentes, estabelecemos um critério de descrição, não cronológico, mas que, dentro de certa medida, está de acordo com a classificação indicada por BREYER [25].

- A) Métodos em que as medições são efectuadas mantendo constante o potencial (ou, eventualmente, a corrente). Nestes métodos inclui-se a chamada polarografia convencional ou polarografia C. C. (corrente contínua) e a polarografia C. C. com controlo de corrente.
- B) Métodos em que as medições são conduzidas de tal modo que há, durante a vida de uma gota, uma variação linear de potencial — são os métodos denominados de variação rápida de potencial ou polarografia em «dentes de serra». Aqui, os polarogramas são, normalmente, detectados por sistemas registadores dotados de reduzida inércia como é o caso dos oscilos-

cópios. Daí o facto de em alguma literatura se encontrar a referência a métodos oscilopolarográficos. De notar, contudo, que há, actualmente, registadores de caneta permitindo registos a alta velocidade (apenas cinco vezes menor do que a velocidade do traçado no osciloscópio). No Laboratório de Análises Físico-Químicas da Faculdade de Farmácia do Porto, possuímos um equipamento deste último género que permite, trabalhando com um eléctrodo de gota pendente, realizar voltametria cíclica.

- C) Métodos em que as medições são conduzidas sobrepondo à voltagem de polarização (C. C.) uma voltagem alternada, quer sinusoidal, quer em onda quadrada — são os chamados métodos polarográficos a corrente alterna ou polarografia C. A. Mais recentemente a variação imposta é, não no potencial, mas sim na própria corrente, criando-se, assim, o método denominado polarografia C. A. com corrente controlada.

3.1 Grupo A de Breyer

3.1.1 Polarografia a C. C. (Convencional)

Tratando-se do método clássico, permitimo-nos omiti-lo, dada a sua grande divulgação.

3.1.2 Polarografia C. C. com corrente controlada [26]

Em 1956, FUJINAGA e ISHIBASHI apresentaram um novo tipo de polarografia em que um contínuo aumento de corrente é aplicado à célula, medindo-se o correspondente acréscimo de potencial do E. G. M.

A finalidade desta técnica é a mesma da técnica convencional mas, aqui, foram eliminadas de uma maneira espectacular as variações de intensidade devidas ao crescimento da gota e o gráfico obtido apresenta unicamente as oscilações de potencial correspondentes. Deste modo, mantendo-se a corrente constante (para cada valor de potencial) eliminaram-se, segundo informam os seus Autores, os máximos e os mínimos sem a adição de supressores adequados.

Nas figs. 3 e 4 mostram-se exemplos comparativos de polarogramas convencionais e com corrente controlada.

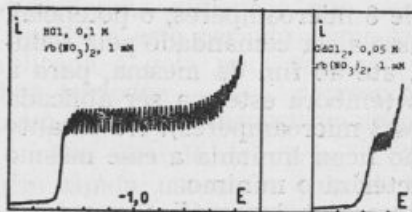


Fig. 3

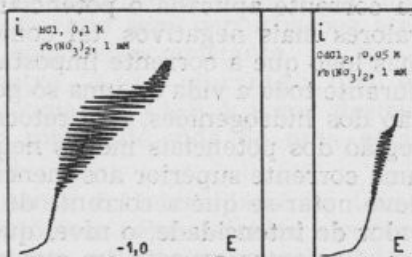


Fig. 4

Os AA. estudaram a variação de potencial durante a formação da gota e concluíram que os valores de $E_{1/2}$ são praticamente coincidentes com os encontrados na polarografia convencional.

Iões	Electrólito suporte	$E_{1/2}$ (em relação ao E. C. S.)	
		Mét. convencional	Mét. presente
Pb (II)	KCl (0,1 M)	- 0,463	- 0,460
Cd (II)	HCl (0,1 M)	- 0,614	- 0,611
Cu (II)	NH ₃ , NH ₄ Cl (1 M)	- 0,532	- 0,533
Zn (II)	NH ₃ , NH ₄ Cl (1 M)	- 1,390	- 1,400

Quanto à corrente de difusão, demonstraram que ela é, também, função linear da concentração do despolarizante.

O método apresenta todavia, vantagens notáveis na, já referida, supressão dos máximos e dos mínimos (Fig. 5). Nesta figura representa-se o polarograma convencional (com um máximo) de iões níquel complexados com tiocianato de amónio em ácido azótico, a par do polarograma da mesma solução, a corrente controlada.

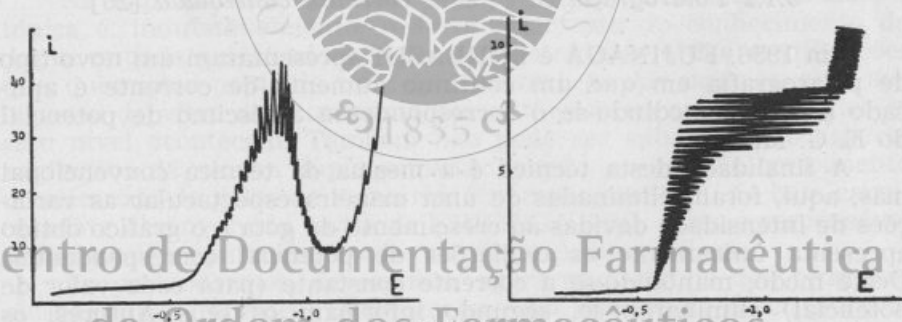


Fig. 5

A explicação para este fenómeno é a seguinte: com o aumento da corrente aplicada o potencial do eléctrodo vai-se deslocando para valores mais negativos, tal como no caso da polarografia ordinária; mas logo que a corrente imposta excede 8 microampéres, o potencial, durante toda a vida de uma só gota, passa a ser comandado pela redução dos hidrogeniões, não retornando, até ao fim da mesma, para a região dos potenciais menos negativos (embora esteja a ser aplicada uma corrente superior aos mencionados 8 microampéres). No entanto deve notar-se que a corrente de difusão ficou limitada a esse mesmo valor de intensidade, o nível que caracteriza o mínimo.

Um outro aspecto em que este processo polarográfico se mostra verdadeiramente promissor é no campo da determinação da rever-

sibilidade de uma reacção, embora ensaiando, ainda, os seus primeiros passos. A observação dos dois polarogramas da fig. 6 leva-nos à conclusão de que, no segundo deles, entre as ondas de redução do Cd (II) e do Zn (II) em NH_3 , NH_4Cl , 0,4M aparece uma terceira onda cuja interpretação inicial parecia poder ser de atribuir à oxidação do Zinco. Actualmente, contudo, aceita-se que o valor de $E_{1/2}(\text{ox}) - E_{1/2}(\text{red})$, para a reacção electródica do Zinco, em meio amoniacal, é de 200 mV

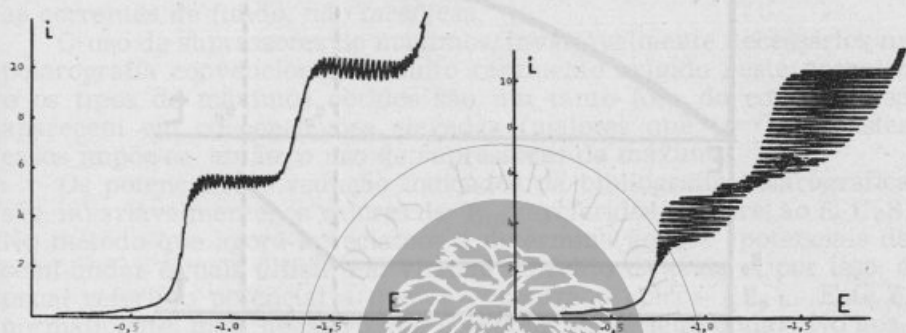


Fig. 6

o que diagnostica um processo lento. Aceitam portanto os AA. a existência de um processo intermediário ainda não interpretado. Quanto a nós, tal onda intermediária poderia ser de atribuir à eventual formação do Zn (I).

3.2 Grupo B de Breyer

3.2.1 Polarografia C. C. com variação linear de potencial em dentes de serra [3, 4, 27]

Neste método a variação de voltagem, em vez de ser aplicada lentamente estendendo-se pela vida de um certo número de gotas de mercúrio, é aplicada rapidamente e restringe-se à vida de uma simples gota.

O tempo que leva um ciclo completo a realizar-se começa por um período durante o qual a gota vai crescendo sem perturbações até atingir uma dimensão que podemos considerar constante — t_r — (fig. 7); a este período segue-se um outro — $t_f - t_r$ — durante a qual é aplicada à gota uma variação de potencial ($E_1 - E_b$). A soma destes dois períodos — t_f — corresponde ao tempo de vida de uma gota (com queda por dispositivo apropriado).

Em virtude da variação concomitante de intensidade ser também rápida, usa-se um tubo de raios catódicos para assinalar a curva corrente-voltagem, podendo, eventualmente, utilizar-se um registor de alta velocidade.

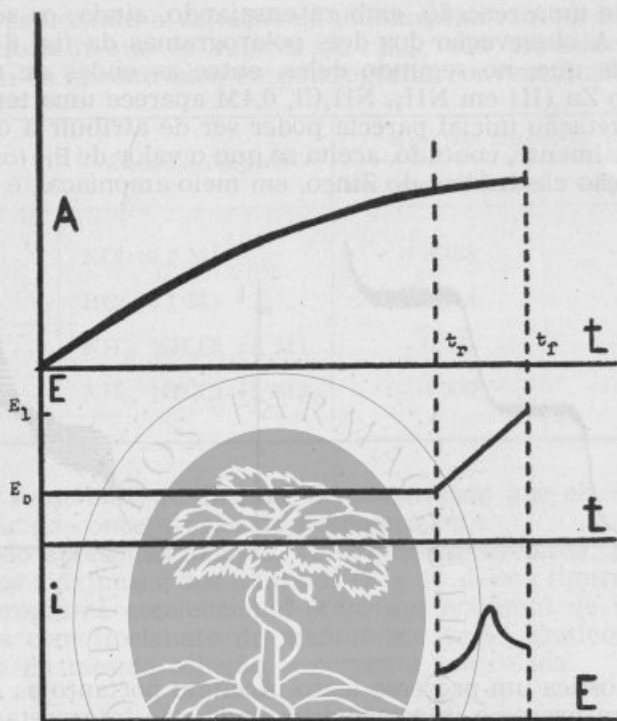


Fig. 7

A rapidez de variação da voltagem aplicada dá origem a uma onda em forma de pico como ilustra a figura 8. O «pico» não é um máximo polarográfico mas é devido à reacção muito rápida das espécies redutíveis nas camadas iónicas imediatamente adjacentes à superfície da gota.

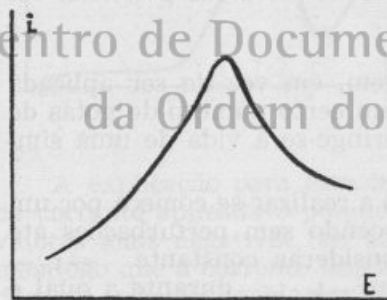


Fig. 8

Esta técnica tem um certo número de vantagens as quais provêm quer da grande velocidade das variações quer do facto da não existência de oscilações nas curvas i - E devidas ao crescimento e queda de gotas sucessivas.

A altura do pico é proporcional à concentração bem como o valor de i_d , mas a sensibilidade é, marcadamente, superior. Pode demonstrar-se que o

aumento da corrente farádica, usando a técnica da variação linear em dentes de serra em vez da polarografia convencional, é de cerca de $4\sqrt{n}$, sendo n o número de electrões, por ião, envolvidos na reacção.

Como reforço da maior sensibilidade já referida, constata-se que a forma em pico facilita a medida da corrente em relação ao patamar

convencional e a resolução entre «picos» adjacentes é muito maior do que entre ondas normais sucessivas. É ainda possível, aumentar a resolução pelo uso da técnica derivativa, quando a velocidade de variação da corrente com o potencial é diagramada em relação à voltagem (di/dE versus E).

A ausência das oscilações devidas ao crescimento e queda das gotas permite a utilização de instrumentos de grande sensibilidade e possuidores de circuitos de compensação que eliminam ou minimizam as correntes de fundo, não farádicas.

O uso de supressores de máximos, invariavelmente necessários na polarografia convencional, é muito raramente exigido neste processo e os tipos de máximos obtidos são um tanto fora do comum e só aparecem em concentrações elevadas (maiores que $10^{-3}M$). Nestes casos impõe-se, então, o uso de supressores de máximos.

Os potenciais de redução indicados na bibliografia polarográfica são, invariavelmente, os valores de $E_{1/2}$ referidos, sempre, ao E. C. S. No método que agora apreciamos a determinação dos «potenciais de semi-onda» é mais difícil, em virtude do feitio da onda e, por isso, é usual referir o potencial a que se encontra o «pico» (E_p). Este é, normalmente, mais negativo que o «potencial de semi-onda». No aparelho, SOUTHERN que possuímos no Laboratório da nossa Faculdade o valor de $E_{1/2} - E_p$ é igual a 50 mV.

Ainda devido à alta velocidade de variação do potencial, o método está muito mais dependente dos processos cinéticos de uma reacção electrodródica do que um método de expansão lenta e o facto é, muitas vezes, verificável quando é possível usar um E. S. onde a reacção electrodródica seja rápida. Salienta-se, assim, que com uma mesma espécie electroactiva, se podem tirar conclusões cinéticas importantes, mercê da utilização criteriosa de diferentes soluções de fundo.

Também a reversibilidade ou irreversibilidade das reacções electroquímicas pode ser analisada em pormenor.

Quando a variação de potencial se efectua no sentido dos potenciais menos negativos para mais negativos, uma reacção do tipo $M^+ + e^- \longrightarrow M$ ocorrerá, quer a redução seja reversível, quer não. Se o início dos potenciais é colocado a valores mais negativos do que os característicos da redução da espécie M , a redução efectuar-se-á durante o período de crescimento da gota (t_r). Se, agora, a variação de potencial for efectuada no sentido inverso (de potenciais mais negativos para menos negativos), perante o registo obtido pode apreciar-se a reversibilidade ou irreversibilidade da reacção. Se esta é reversível aparecerá uma onda invertida correspondente ao processo $M - e^- \longrightarrow M^+$ (fig. 9) de oxi-

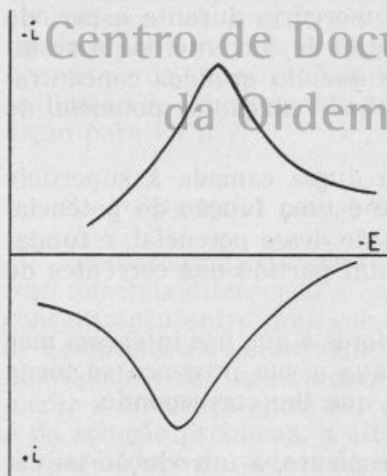


Fig. 9

dação catódica. Se, contudo, a reacção é irreversível, não aparecerá nenhum «pico» na variação invertida de potencial, ocorrendo, unicamente, uma descida gradual da corrente, desde o valor correspondente à difusão até ao zero. Este método de apreciação da reversibilidade reaccional é denominado «Voltametria Cíclica».

3.2.2 Polarografia C. C. com variação linear de potencial em dentes de serra e utilização simultânea de duas células sincronizadas [4]

Este método foi descrito por DAVID e SEABORN, tendo-se afirmado como a polarografia capaz de subtrair o sinal obtido numa célula de referência, do sinal emitido por uma célula contendo a solução em estudo, estando os E. G. M. das duas células calibrados de modo a serem obtidos sinais idênticos de idênticas soluções.

É possível operar de três modos distintos, usando células gêmeas.

A) Polarografia substractiva

Nesta técnica o objectivo é a eliminação de todas as correntes das células que não tenham interesse na análise em causa, correntes que podem ser devidas a:

- a) Impurezas do E. S.
- b) Reduções por difusão controlada que, eventualmente ocorram ao potencial de partida.
- c) Crescimento da área da gota de mercúrio durante o período de variação de potencial. A variação de corrente daí resultante pode tornar-se importante quando grandes concentrações iónicas se encontram já a sofrer redução ao potencial de partida (caso b).
- d) Corrente de carga resultante da dupla camada à superfície da gota. A eliminação desta, que é uma função do potencial e também da velocidade de variação desse potencial, é fundamental, se pretendermos tirar total partido das correntes de alta sensibilidade.
- e) Aparecimento de reduções posteriores à que nos interessa mas com suficiente magnitude para que a sua presença se torne bem aparente ainda antes do E_p que lhe corresponde.

O procedimento necessário é, simplesmente, a introdução na célula de referência (célula II) de um «branco» que foi sujeito a um

tratamento químico similar ao da solução problema (célula I) ou que foi adicionado das mesmas substâncias interferentes, nas mesmas concentrações.

A elucidar perfeitamente a técnica subtractiva, apresentamos a figura 10

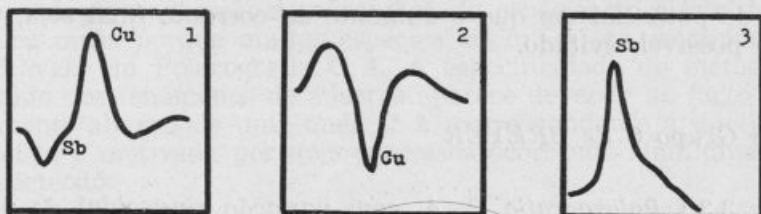


Fig. 10

Em 1 mostra-se o registo correspondente à célula I, onde existe antimónio e cobre em concentrações cuja relação é de 1 : 10. O E. S. é HCl, N. A sensibilidade é de 1/15. Em 2 está figurado o registo do polarograma correspondente à célula II. Esta contém, além da mesma solução de fundo, cobre, em concentração igual à da célula I. A sensibilidade é, ainda, 1/15. Em 3 encontra-se a onda originada pela aplicação do mecanismo subtractivo do aparelho. A sensibilidade foi aumentada para 1/2,5 e, como é visível, só se verifica a existência da redução da antimónio.

B) Polarografia derivativa

Quando as células gémeas contêm a mesma solução e entre elas é mantida uma pequena diferença de potencial durante os seus ciclos de voltagem observa-se uma onda derivativa. O método permite a resolução entre ondas separadas apenas de 40 mV, com uma insignificante perda de sensibilidade. Um dispositivo apropriado permite a realização de uma segunda derivativa o que aumenta o poder de resolução para 25 mV.

C) Polarografia comparativa

A polarografia comparativa é uma técnica muito análoga à espectrofotometria diferencial e consiste em medir pequenas diferenças de concentração entre uma solução problema e uma solução «standart» de composição qualitativamente idêntica. Em virtude de tão perfeita identidade entre as soluções e da vantagem do E. G. M., é possível medir a diferença entre as correntes provenientes da solução padrão e da solução problema, a alta amplificação. A precisão atingida com este método é da ordem de 0,1 a 0,2 % e pode ainda ser aumentada, com precauções especiais.

Para este tipo de análise as zonas de concentração óptimas oscilam entre 5×10^{-4} e 5×10^{-3} M; se a concentração é muito menor, a sensibilidade instrumental pode ser insuficiente para se obter a amplificação desejável. Se a concentração for, pelo contrário, mais alta podem aparecer, eventualmente, máximos. Para melhores resultados é preferível escolher um E. S. que facilite as medições numa região de potencial em que o aumento da corrente final seja, tanto quanto possível, evitado.

3.3 Grupo C de BREYER

3.3.1 Polarografia C. A. com variação sinusoidal de potencial [25]

Trata-se de um método no qual um pequeno potencial alternado, de forma sinusoidal, é sobreposto ao potencial directo, sob as condições polarográficas convencionais. Como resultado pretende-se a medição da corrente alternada obtida.

Embora diversos AA. tivessem realizado algumas tentativas no sentido de obter um aparelho deste tipo, pode dizer-se que a verdadeira investigação teórica e experimental, neste campo, se deve a BREYER. A base dos seus estudos assentou no facto, suposto por MULLER [28], de que se a porção ascendente da onda polarográfica convencional se apresenta como uma recta, isso implica $i = f(E)$ como uma função linear pelo menos num determinado intervalo.

A aplicação, no potencial correspondente a H (fig. 11), de uma variação de potencial alternado de mais ou menos ΔE (HB), conduziria ao aparecimento, no écran de um osciloscópio, de uma variação sinusoidal de corrente. BREYER e col. utilizaram baixas frequências e pequenas amplitudes para os potenciais alternados, podendo, assim, substituir o osciloscópio por um registador convencional.

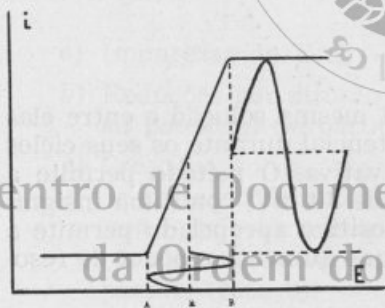


Fig. 11

Na fig. 12 vê-se um polagrama C. A., a traço cheio marcando-se a traçado um polagrama convencional da mesma solução.

Um extenso tratamento analítico levou BREYER à conclusão de que, sob o ponto de vista qualitativo, a igualdade teoricamente deduzida, $E_p = E_{1/2}$ não se verificava na prática, nomeadamente, no caso de compostos orgânicos.

Sob o ponto de vista quantitativo, muito embora sejam detectáveis concentrações da ordem de 10^{-7} M, as curvas de calibração «corrente alterna-concentração» só raramente são lineares.

Como critério de reversibilidade reaccional, este método mostra-se fraco na campo da Química Inorgânica, sendo, contudo, mais eficiente no estudo da reversibilidade dos compostos orgânicos.

No que respeita ao estudo dos fenómenos de adsorção, apresenta-se como um dos métodos mais prometedores. Na realidade, em Química Orgânica, a maior parte dos processos reversíveis baseia-se numa relação «adsorção-desadsorção» da espécie, no eléctrodo. Esta a única razão porque muitas espécies orgânicas (as reversíveis) são detectáveis em Polarografia C. A. A especificidade do método para o estudo dos fenómenos de adsorção parece dever-se ao facto de que a corrente alterna de uma onda C. A. correspondente a uma espécie orgânica, é motivada por dois processos ocorrendo simultaneamente no eléctrodo:

- transferência de electrões;
- adsorção/desadsorção;

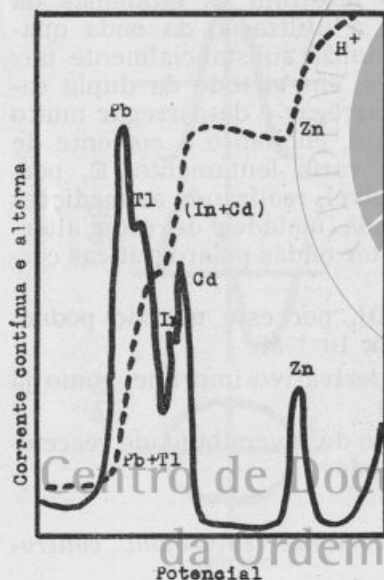


Fig. 12

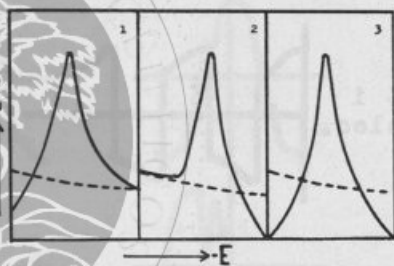


Fig. 13

contribuindo cada um deles, numa extensão variável, para a corrente que aparece — fig. 13.

Nessa figura, 1, 2 e 3 indicam, respectivamente, processos de adsorção do oxidante, do reductor e dos dois simultaneamente; o tracejado refere-se à corrente devida ao E. S.

Quanto às possibilidades no campo cinético, o método permite apenas, ao que parece, a medição das velocidades de descarga de alguns iões inorgânicos simples.

3.3.2 Polarografia C. A. com variação de potencial em onda quadrada [29]

Este método, para além de eliminar alguns dos grandes inconvenientes da polarografia convencional (fraco poder de resolução, grandes correntes residuais em soluções muito diluídas, etc.), apresenta,

ainda, nítidas vantagens técnicas sobre o processo anteriormente descrito em 3.3.1, as quais são provenientes do facto do potencial alterno sobreposto ter a forma de onda quadrada, em vez de senoide.

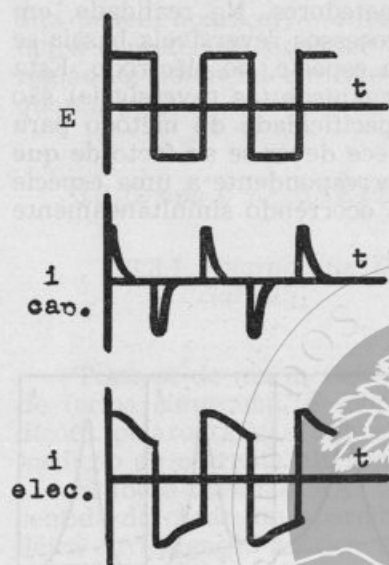


Fig. 14

Na verdade, é facilmente verificável nos métodos C. A. o aparecimento de uma grande e variável corrente de fundo que se encontra relacionada com a impedância da dupla camada (funcionando como um condensador), corrente essa que dificulta a detecção de concentrações inferiores a 10^{-5} M. A mencionada corrente, naturalmente que implicará com aquela referente aos processos de trocas electrónicas, alterando de forma considerável o significado da onda.

Como mostram os esquemas da figura 14, a utilização da onda quadrada minimiza substancialmente tais implicações, em virtude da dupla camada se carregar e descarregar muito rapidamente, enquanto a corrente de electrólise varia lentamente. É, portanto, possível, realizando as medições na «segunda metade» de cada alternância, obter ondas polarográficas corrigidas.

Segundo BARKER e JANKINS [30], por este método podem avaliar-se concentrações da ordem de 4×10^{-8} M.

O facto do polarograma ser do tipo derivativo imprime, como já sabemos, uma maior resolução à técnica.

No que respeita aos estudos cinéticos e de reversibilidade reaccional o método mostra-se bastante promissor.

3.3.3 Polarografia C. A. com corrente sinusoidal controlada [31]

Este método polarográfico, introduzido por HEYROWSKY e FOREJT [32] em 1943, consiste em impôr, a cada valor de potencial, uma variação sinusoidal de corrente de amplitude constante. Daí resulta uma tensão alternada e a observação é feita por intermédio de um osciloscópio. A curva obtida será a imagem geométrica da função $E = f(t)$.

A frequência da corrente sinusoidal imposta é de 50 Hertz.

A utilização do E. G. M. ocasionava, porém, uma deformação da curva e por isso HEYROWSKY deu preferência a um eléctrodo de superfície constante embora continuamente renovada — o eléctrodo de jacto de mercúrio.

Além do registo correspondente à função já indicada, o aparelho possibilita o registo das curvas derivativas $dE/dt = f(t)$ e $dE/dt = f(E)$, a última das quais já permite a utilização do E. G. M., uma vez que é independente da superfície do eléctrodo.

Na ausência de uma substância electroactiva, a interfase mercúrio/solução, comporta-se como um simples condensador eléctrico, de tal modo que a curva $E = f(t)$ tem, sensivelmente, a mesma forma que a convencional imagem geométrica de $i = f(t)$. Se, contudo, uma substância electroactiva estiver presente, dois casos se podem verificar: reacção electrodródica rápida ou lenta. No primeiro caso, a curva potencial/tempo apresenta um patamar ao potencial a que ocorre a reacção electroquímica e que corresponde, sensivelmente, ao valor de $E_{1/2}$. A fig. 15 ilustra o que estamos expondo

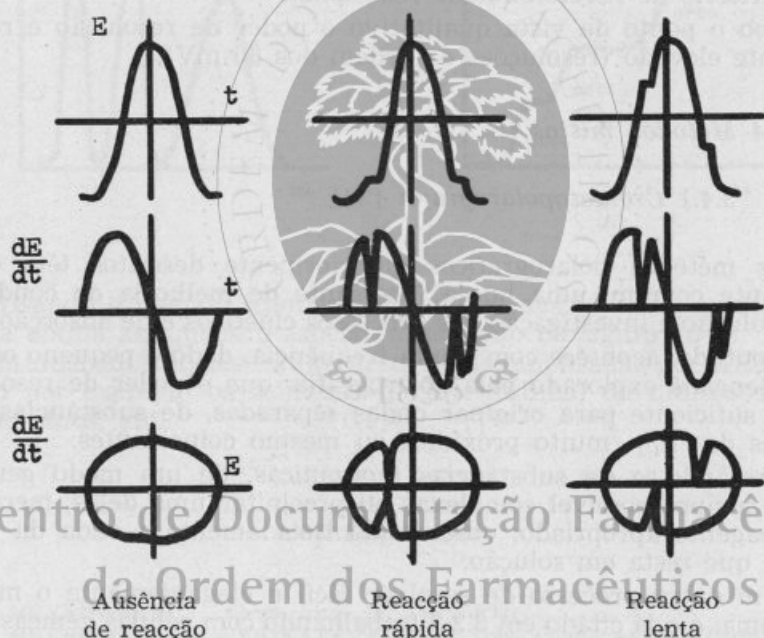


Fig. 15

É evidente que, quando o sentido da variação do potencial muda (em virtude da variação sinusoidal da corrente), o produto da reacção electroquímica provoca o mesmo fenómeno, ao potencial a que tem lugar a reacção reversível. Se o sistema óxido-reductor é, portanto, rápido os dois patamares aparecem sensivelmente ao mesmo valor de potencial. Se, pelo contrário, o sistema for lento os patamares aparecerão a potenciais diferentes.

As curvas derivativas originam inflexões que correspondem à anulação das derivadas nos valores de potencial correspondentes aos patamares.

Naturalmente que este método, como aliás todos os de polarografia C. A., se encontram ainda insuficientemente aprofundados e divulgados para que o número de trabalhos publicados sobre eles possa ser concludente à cerca de sua eficiência. Não parece, tão pouco, que os seus Autores tenham grande pressa na respectiva industrialização.

De qualquer modo, o método que estamos a referir não é, na generalidade, muito sensível no campo quantitativo (10^{-4} M). Em casos especiais, porém, usando artifícios de técnica como por exemplo electrólises prévias, podem detectar-se concentrações da ordem de 10^{-9} M.

O método mostra-se altamente eficiente nos estudos de cinética e no critério de reversibilidade reaccional.

Sob o ponto de vista qualitativo o poder de resolução é relativamente elevado (resoluções da ordem dos 30 mV).

3.4 Métodos mistos

3.4.1 Cromatopolarografia [33]

Os métodos polarográficos anteriormente descritos têm como constante comum, uma busca incessante de melhoria de condições de resolução e investigação dos processos cinéticos e de adsorção.

Contudo, acontece com muita frequência, dado o pequeno campo de potenciais explorado pela polarografia, que o poder de resolução não é suficiente para originar ondas separadas, de substâncias com valores de $E_{1/2}$ muito próximos ou mesmo coincidentes.

Tratando-se de substâncias inorgânicas, de um modo geral, é quase sempre possível complexar ou precipitar uma delas, mercê de um reagente apropriado, observando isoladamente a onda da substância que resta em solução.

Um outro processo de resolver fácil e elegantemente o mesmo problema, é o já citado em 3.2.2 trabalhando com células gémeas, mas este método só foi industrializado em 1970 pelo que, anteriormente, havia necessidade de recorrer a outras técnicas, nomeadamente no campo da polarografia dos compostos orgânicos em que a complexação ou a precipitação são, a maior parte das vezes, irrealizáveis.

Nesse sentido criou KEMULA, em 1952, um método instrumental misto que denominou «Cromatopolarografia» e que resolve de um modo simples e prático, as referidas dificuldades. Segundo palavras do seu Autor a Cromatopolarografia é «um método que combina a alta sensibilidade e outras excelentes propriedades do E. G. M. — tal como a linearidade entre a corrente de difusão e a concentração das espécies redutíveis — com o alto poder de resolução de misturas numa coluna cromatográfica».

Após numerosas experiências KEMULA concluiu que, utilizando como percolante a própria solução de fundo e com adsorventes adequados, podia realizar Cromatopolarografia pelo método de REICHSTEIN ou pelo método frontal de TISELIUS. No primeiro caso e realizando o registo polarográfico a potencial fixo (num valor correspondente à difusão das espécies presentes com $E_{1/2}$ próximos ou comuns), analisando as diferentes fracções resultantes, obteria um traçado como o que se representa na figura 16-a.

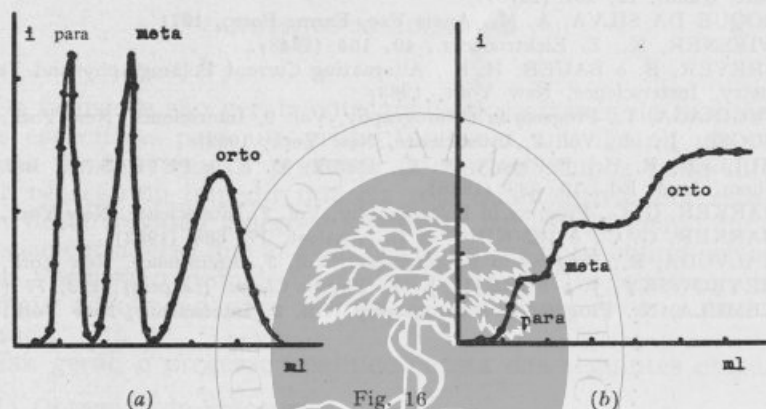


Fig. 16

Usando o método frontal e registando nas mesmas condições, a curva obtida assumiria o aspecto assinalado na figura 16-b.

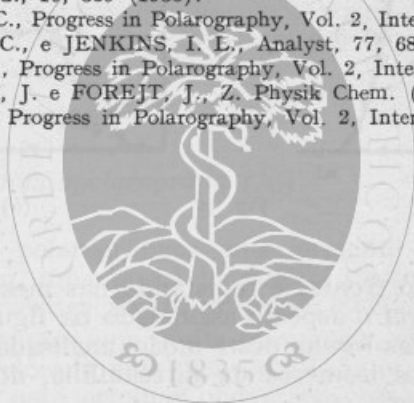
Muitas substâncias foram, deste modo, analisadas por KEMULA, como por exemplo os isómeros da nitroanilina, do dinitrobenzeno, nitroalcanos, etc.

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

BIBLIOGRAFIA

- [1] HEYROWSKY, J., Chem. listy, 16, 256 (1922).
- [2] HEYROWSKY, J. e SHIKATA, M., Rec. Trav. Chim., 44, 496 (1925).
- [3] ROQUE DA SILVA, A. M., Tese de Doutoramento, Porto (1967).
- [4] ROONEY, R. C., Southern Anal. (1970).
- [5] MAIRANOVSKII, S. G., Catalytic and Kinetic Waves in Polarography, Plenum Press, New York, 1968.
- [6] DELAHAY, P., New Instrumental Methods in Electrochemistry, Interscience, New York, 1966.
- [7] ILKOVIC, D., Coll. Czech. Chem. Comm., 6, 498 (1934).
- [8] MATSUDA, H., Bull. Chem. Soc. Japan, 26, 342 (1953).
- [9] HANS, W., HENNE, W., e MEURER, E., Z. Elektrochem., 58, 836 (1954).
- [10] KOWTECKY, J., Seskosl. Sasop. Fys., 2, 117 (1952).
- [11] HEYROWSKY, J. e ILKOVIC, D., Coll. Czech. Chem. Comm., 7, 198 (1935).
- [12] JORDAN, J., Anal. Chem., 27, 1708 (1955).
- [13] KOLTHOFF, I. M. e LINGANE, J. J., Polarography, Interscience, New York, 1946.

- [14] CHARLOT, G., *Les Réactions Electrochimiques*, Masson, Paris, 1959.
- [15] REILLEY, N. e STUMM, W., *Progress in Polarography*, Vol. 2, Interscience, New York, 1962.
- [16] HEYROWSKY, J., *Actualités scientifiques et industrielles*, Paris, 90 (1934).
- [17] ILKOVIC, D., *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 8, 13 (1936).
- [18] ANTWEILER, H. e von STACKELBERG, M., *Z. Elektrochem.*, 44, 663 (1938).
- [19] FRUMKIN, A. e JOFA, S., *Acta Physicochim.*, U. R. S. S., 9, 359, (1938).
- [20] BRDICKA, R. e WIESNER, K., *Naturwiss*, 31, 247 (1943).
- [21] BRDICKA, R., *Advances in Polarography*, Vol. 2, Pergamon Press, London, 1960.
- [22] ROQUE DA SILVA, A. M., PINTO SOARES, M. F. e CARDOSO, M. I., *Rev. Port. Quim.*, 12, 131 (1970).
- [23] ROQUE DA SILVA, A. M., *Anais Fac. Farm. Porto*, 1971.
- [24] WIESNER, K., *Z. Elektrochem.*, 49, 164 (1943).
- [25] BREYER, B. e BAUER, H. H., *Alternating Current Polarography and Tensametry*, Interscience, New York, 1963.
- [26] FUGINAGA, T., *Progress in Polarography*, Vol. 2, Interscience, New York, 1962.
- [27] VOGEL, J., id., Vol. 2, Interscience, New York, 1962.
- [28] MULLER, R. H., JERMAN, R. L., DROZ, M. E. e PETRAS, J., *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.*, 10, 339 (1938).
- [29] BARKER, G. C., *Progress in Polarography*, Vol. 2, Interscience, New York, 1962.
- [30] BARKER, G. C., e JENKINS, I. E., *Analyst*, 77, 685 (1952).
- [31] KALVODA, R., *Progress in Polarography*, Vol. 2, Interscience, New York, 1962.
- [32] HEYROWSKY, J. e FOREJT, J., *Z. Physik Chem. (Leipzig)*, 193, 77 (1943).
- [33] KEMULA, N., *Progress in Polarography*, Vol. 2, Interscience, New York, 1962.



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

ANÁLISE DE FARMACOS ATRAVÉS DE GRUPOS FUNCIONAIS

ANDREJUS KOROLKOVAS (*)

Os fármacos são geralmente analisados através de reacções químicas específicas para um grupo funcional, um ião ou um radical. Importa lembrar que a presença de outros grupos pode interferir com a reacção ou impedir que ela seja quantitativa. Por esta razão foram desenvolvidas reacções analíticas para cada grupo funcional. É preciso considerar que as reacções químicas apresentam certas limitações. Por isso, o químico farmacêutico deve seleccionar aquelas que são mais adequadas para a mistura de fármacos que está sendo analisada.

Em geral, o processo analítico consta das seguintes etapas:

- 1) Obtenção da amostra;
- 2) Preparação da amostra;
- 3) Separação dos iões, radicais ou compostos interferentes;
- 4) Reacção analítica específica para um agrupamento químico presente no fármaco que está sendo analisado;
- 5) Método de medir até onde vai a reacção específica.

As reacções arroladas a seguir são estudadas com pormenores nas disciplinas de química inorgânica e orgânica. Por esta razão só daremos as *aplicações* destas em química farmacêutica. Para ser útil na análise de fármacos, uma determinada reacção química deve preencher aos seguintes requisitos:

- 1) Deve dar rendimento quantitativo de um fármaco de composição conhecida;
- 2) Deve ser específica para um grupo, ião ou radical dados;
- 3) O ponto até onde vai a reacção deve ser determinável medindo-se quer a quantidade do reagente empregado na sua formação quer a quantidade do produto formado;
- 4) Deve processar-se com rapidez razoável sob condições laboratoriais facilmente atingíveis.

(*) Professor Livre-Docente — Regente da Disciplina de Química Farmacêutica do Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Poucas reacções, ou talvez nenhuma, satisfazem idealmente estes requisitos:

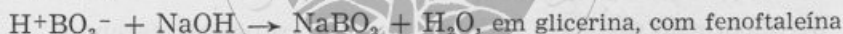
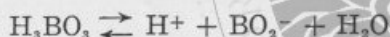
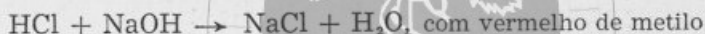
a) nenhuma reacção química é completamente específica para qualquer grupo funcional; portanto, cada reacção só é útil sob determinadas condições;

b) poucas reacções dão rendimento quantitativo sob todas as condições possíveis; por isso, devem ser levados em conta todos os factores que podem afectar o curso das reacções.

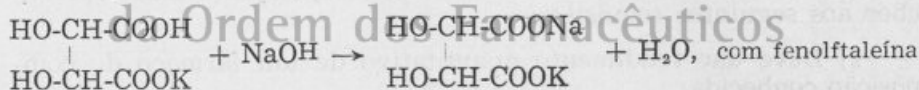
Dão-se, a seguir as principais reacções químicas dos vários grupos funcionais. Omitem-se os pormenores, que são encontrados em bibliografia especializada, mormente nas farmacopeias.

I. Ácidos

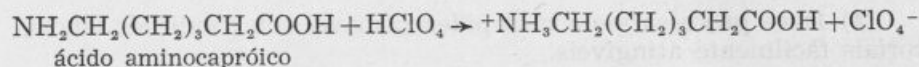
A. *Inorgânicos* — Em geral os ácidos inorgânicos são doseados por álcalis, usando um indicador apropriado. Vía de regra essa reacção é praticamente quantitativa. Exemplos:



B. *Orgânicos* — Os ácidos orgânicos hidrossolúveis, como cítrico, nicotínico, tartárico, láctico, tricloroacético, acetilsalicílico, são doseados por titulação directa com NaOH, tal como os inorgânicos, na presença de fenoftaleína como indicador. Os pouco solúveis em água, como benzóico, salicílico e desidrocólico, são dissolvidos em etanol ou outro solvente miscível com água; tais solventes, por conterem não raro impurezas ácidas, devem ser neutralizados antes do seu emprego:

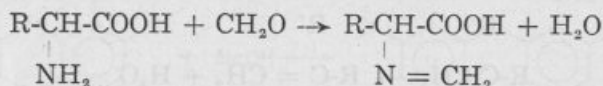


C. *Aminoácidos* — Certos aminoácidos, como o ácido aminoacético e o ácido aminocapróico, podem ser doseados em meio não-aquoso, dissolvidos em ácido acético glacial, com ácido perclórico. É este, aliás, o método oficial do *NF XIII*, 1970:



D. *Alfa-aminoácidos* — Antes de titulá-los com base, o grupo alfa-amino deve ser mascarado, o que se faz mediante reacção com o formol, formando-se uma base de Schiff — nesta, o nitrogénio não é

mais básico e o grupo carboxílico volta a apresentar suas propriedades ácidas comuns:

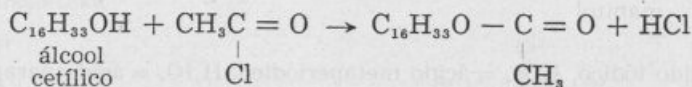
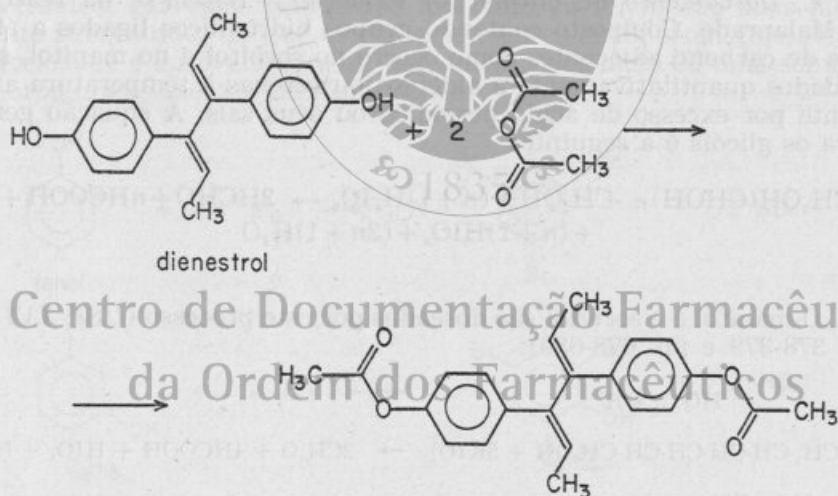


II. Álcoois e fenóis

A. *Doseamento por acilação* — A esterificação de álcoois e fenóis com cloreto de acilo ou anidrido de ácido, embora não seja instantânea, é quantitativa quando se usa excesso de reagente e catalizador apropriado e a mistura da reacção é aquecida convenientemente.

Pode-se medir o progresso da acilação de três modos:

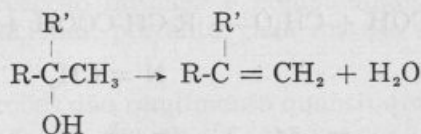
- 1) isolando o éster formado e doseando-o por gravimetria;
- 2) isolando o éster e medindo a quantidade de álcali necessária para sua completa hidrólise;
- 3) medindo a quantidade de agente acilante necessária para esterificação completa:



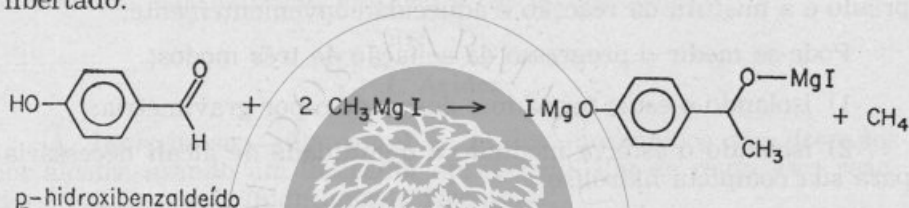
Álcoois doseáveis por acilação: etanol, isopropanol, *n*-butanol

B. *Doseamento pelo método de Zerewitinoff* — Usado para álcoois terciários ou facilmente desidratados que não podem ser esterificados quantitativamente e, portanto, não são passíveis de serem doseados

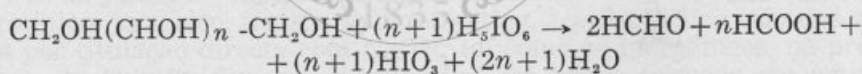
por acetilação ou ftalação, pois neste processo forma-se geralmente uma olefina:



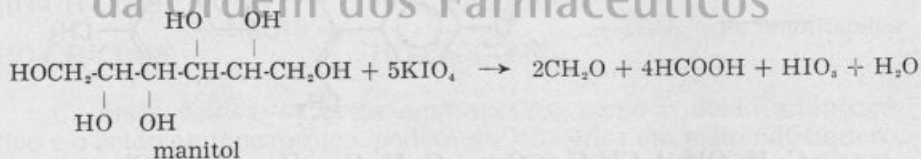
Tais compostos hidroxilados são doseados pelo reagente de Grignard (iodeto de metilmagnésio), medindo-se o volume de gás metano libertado:



C. *Doseamento de glicóis por oxidação* — Baseia-se na reacção de Malaprade. Composto contendo grupos hidroxílicos ligados a átomos de carbono adjacentes como ocorre no sorbitol e no manitol, são oxidados quantitativamente a aldeídos ou cetonas à temperatura ambiente por excesso de ácido periódico ou seus sais. A equação geral para os glicóis é a seguinte:



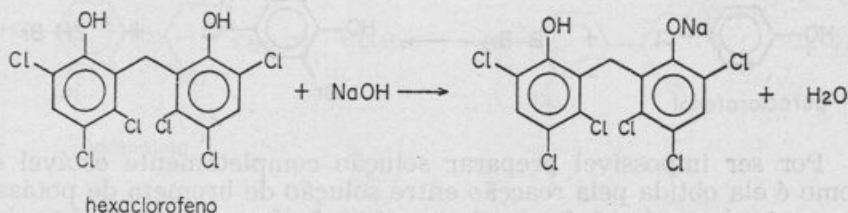
O manitol e o sorbitol são doseados por este processo (*USP XVIII*, pp. 378-379 e pp. 678-680):



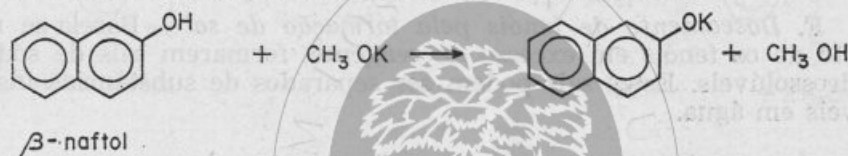
HIO_3 = ácido iódico, HIO_4 = ácido metaperiódico, H_5IO_6 = ácido paraperiódico

D. *Doseamento de fenóis* — Os fenóis são muito menos ácidos do que os ácidos carboxílicos. Os que têm substituintes electronegativos (— CHO, — COR, — COOR, — CONH₂, — NO₂, — halogénios) em *orto* e *para* podem ser titulados em solução aquosa com hidróxido

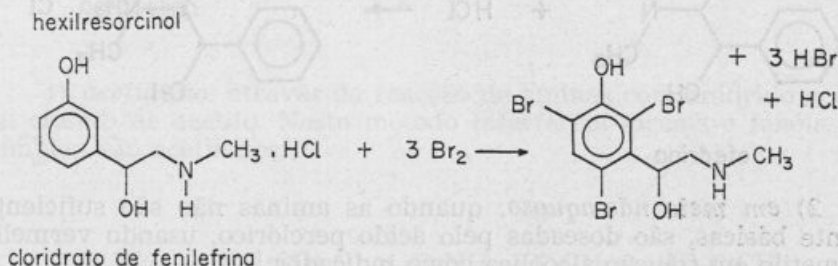
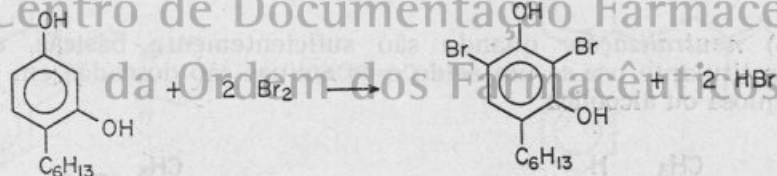
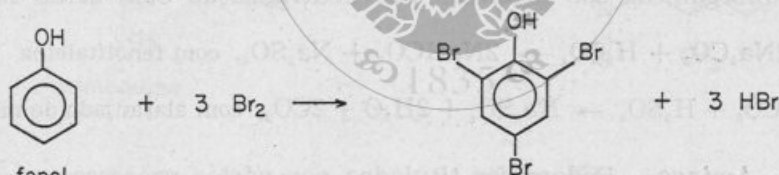
de sódio, pois as suas constantes de ionização são próximas das dos ácidos carboxílicos:

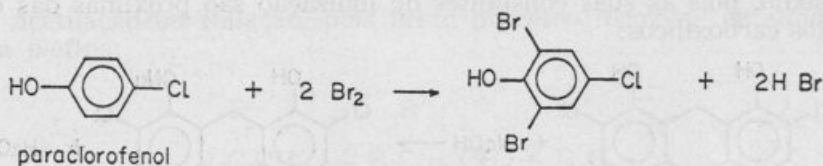


Os fenóis não substituídos e mesmo aqueles substituídos mas cujas constantes de ionização são menores do que as dos ácidos carboxílicos podem ser doseados com bases fortes em meio não-aquoso. Como solvente nivelante usa-se geralmente a etilenodiamina e, como titulante, metóxido de potássio ou aminoetóxido de sódio:

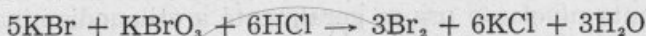


E. *Doseamento de fenóis por bromação* — Devido aos efeitos electrónicos exercidos pelo grupo hidroxilo, os fenóis são mais facilmente substituídos do que os correspondentes anéis aromáticos. Esta propriedade é aproveitada para doseamento por meio de uma solução de bromo pelo método de Koppeschaar:





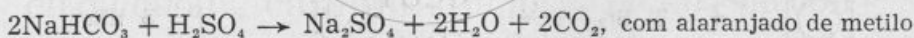
Por ser impossível preparar solução completamente estável de bromo é ela obtida pela reacção entre solução de brometo de potássio e bromato de potássio. Juntando-se esta solução a uma solução acidificada de fenol, liberta-se quantidade de bromo equivalente ao brometo e bromato presentes:



F. *Doseamento de fenóis pela formação de sal* — Baseia-se no facto de os fenóis em excesso de reagente, formarem sais de sódio hidrossolúveis. Estes sais podem ser separados de substâncias insolúveis em água.

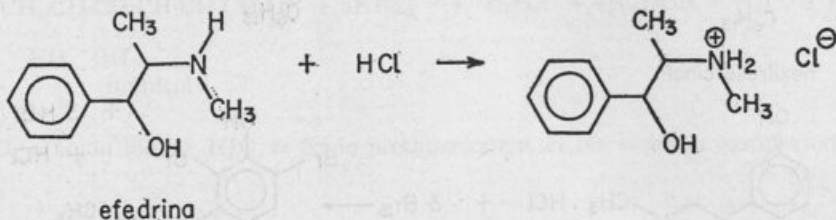
III. Bases

A. *Inorgânicas* — Há vários fármacos que apresentam os seguintes grupos básicos: carbonato, bicarbonato, óxido e hidróxido. Tais bases inorgânicas são doseadas por neutralização com ácido forte:

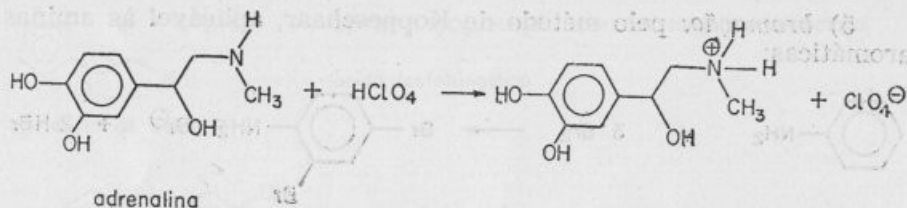


B. *Aminas* — Podem ser tituladas por vários processos:

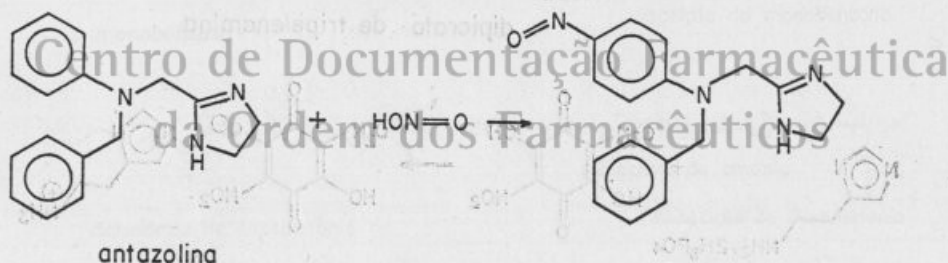
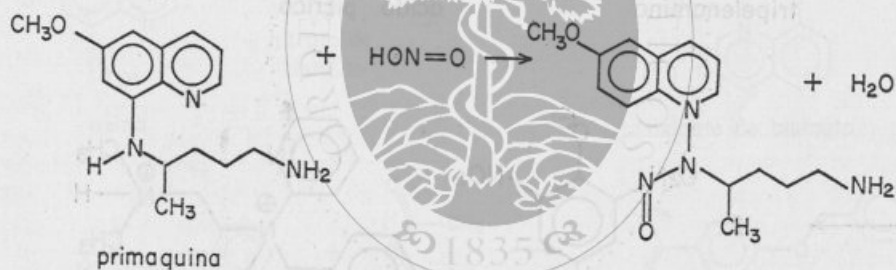
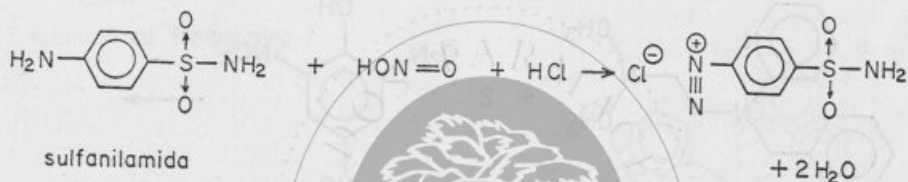
1) *neutralização*: quando são suficientemente básicas, como agente titulante usa-se um ácido e as aminas são doseadas em solução aquosa ou alcoólica:



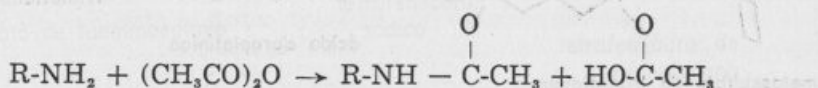
2) *em meio não-aquoso*: quando as aminas não são suficientemente básicas, são doseadas pelo ácido perclórico, usando vermelho de metilo em solução alcoólica como indicador:



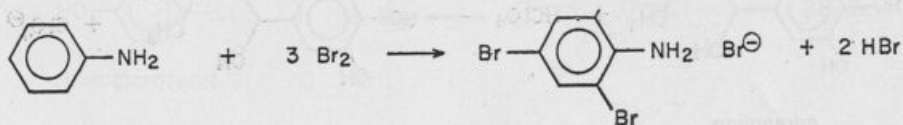
3) *nitrosação*: aplicável às aminas aromáticas primárias, secundárias e terciárias:



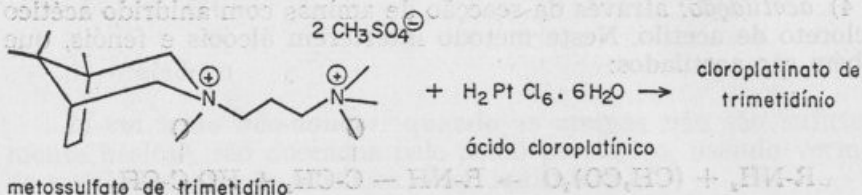
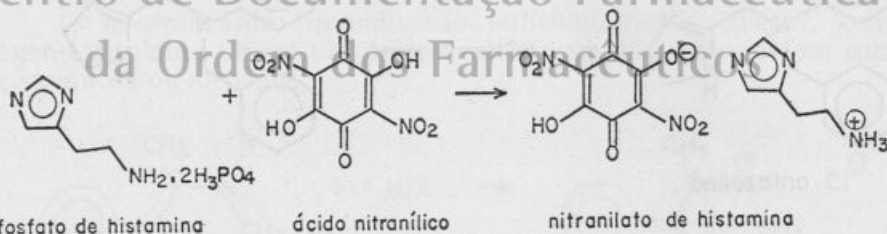
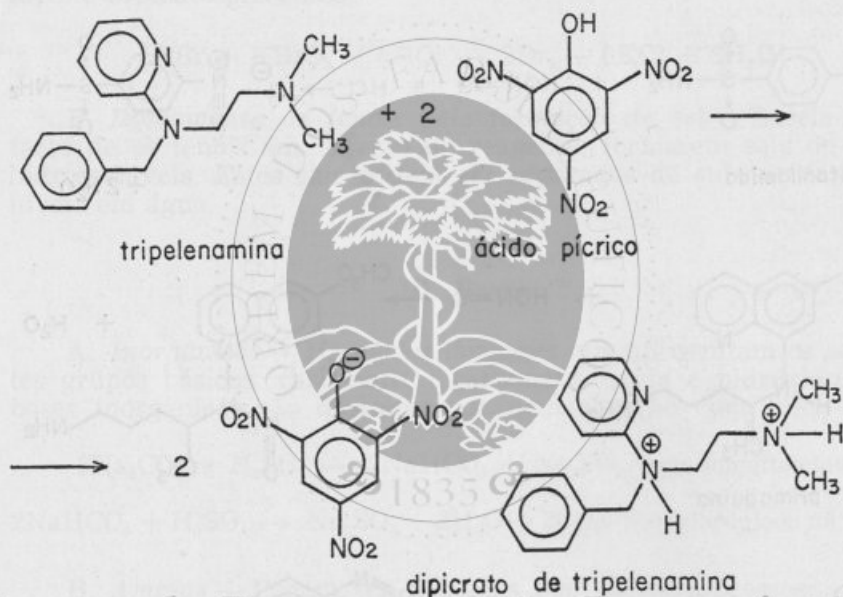
4) *acetilação*: através da reacção de aminas com anidrido acético ou cloreto de acetilo. Neste método interferem álcoois e fenóis, que também são acetilados:

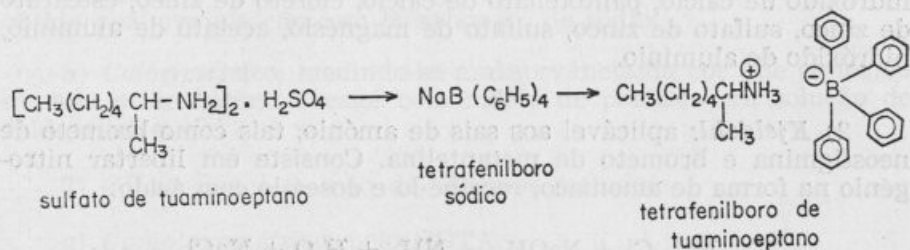
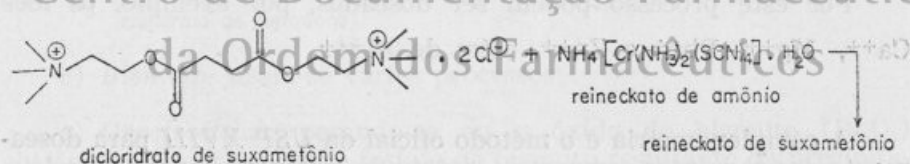
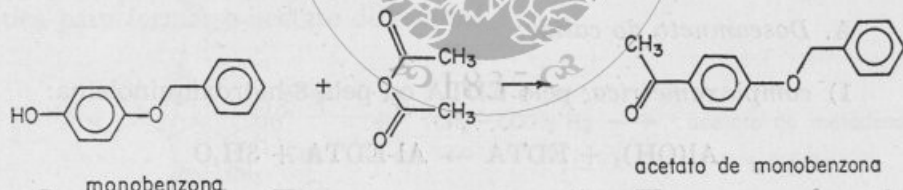
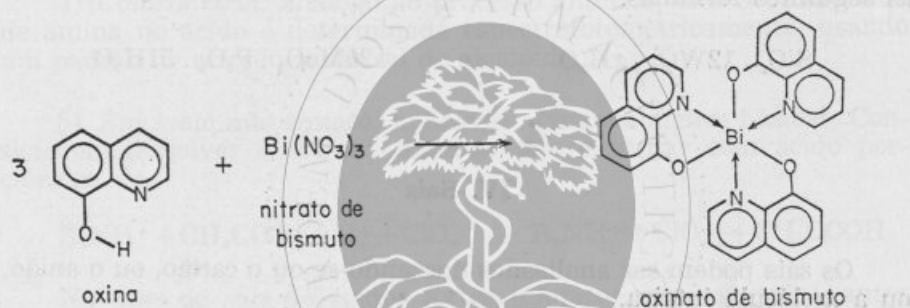
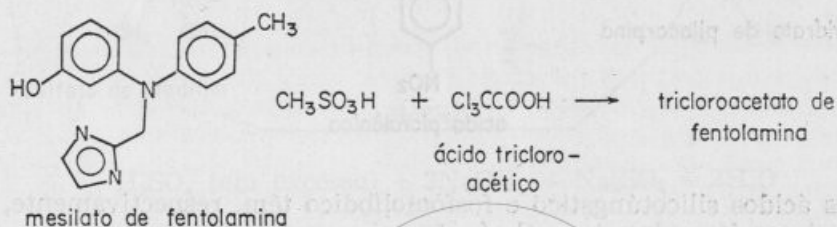
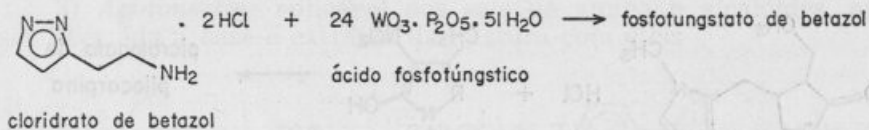


5) *bromação*: pelo método de Koppeschaar, aplicável às aminas aromáticas:



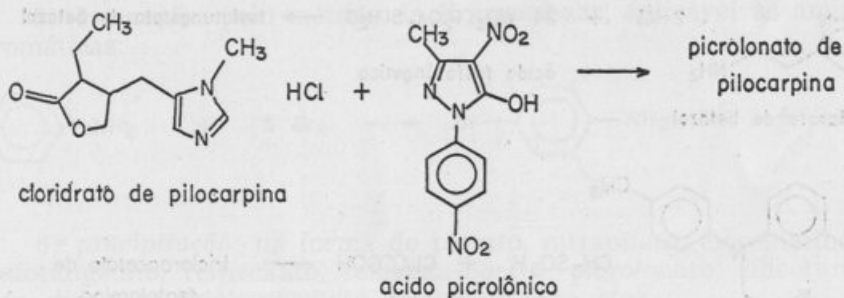
6) *precipitação*: na forma de picrato, nitranilato, cloroplatinato, fosfotungstato, reineckato, tetrafenilborato, picrolonato, silicotungstato, diacetato, tricloroacetato, fosfomolibdato, etc.:



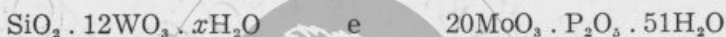


Centro de Documentação Farmacêutica

da Ordem dos Farmacêuticos



Os ácidos silicotúngstico e fosfomolibdico têm, respectivamente, as seguintes fórmulas:



IV. Sais

Os sais podem ser analisados doseando-se ou o catião, ou o anião, ou a molécula inteira.

A. Doseamento do catião:

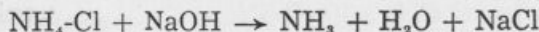
1) *complexométrico*: pelo EDTA ou pela 8-hidroxiquinoleína:



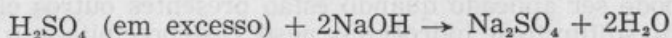
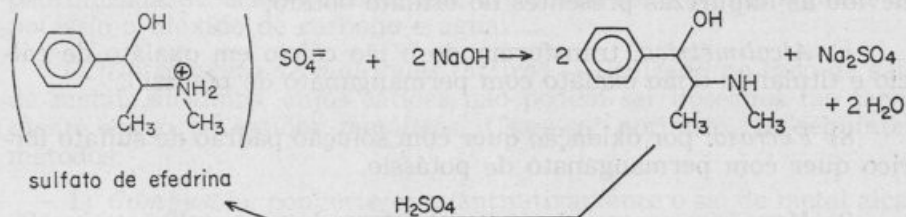
Por este processo podem ser doseados, por exemplo, os íons Ca^{++} , Mg^{++} , Pb^{++} e Zn^{++} , além de Al^{+++} .

A complexometria é o método oficial da *USP XVIII* para doseamento dos seguintes compostos: cloreto de cálcio, gluconato de cálcio, hidróxido de cálcio, pantotenato de cálcio, cloreto de zinco, estearato de zinco, sulfato de zinco, sulfato de magnésio, acetato de alumínio, hidróxido de alumínio.

2) *Kjeldahl*: aplicável aos sais de amônio, tais como brometo de neostigmina e brometo de metantelina. Consiste em libertar nitrogênio na forma de amoníaco, recolhê-lo e doseá-lo com ácido:



3) *Acidimetria*: aplicável aos sais de amina e alcalóides, após ser libertada a base e extraída da mistura com éter:

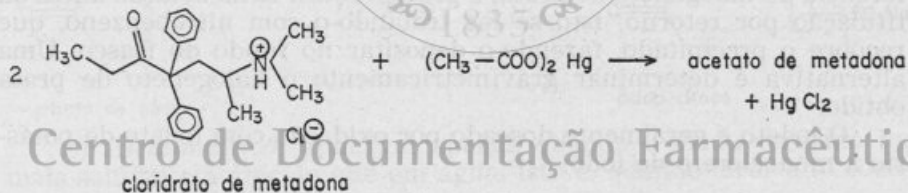


4) *Colorimetria*: análogo ao processo anterior, mas a quantidade de amina no ácido é determinada espectrofotometricamente, usando um padrão de referência do sal de alcalóide;

5) *Em meio não aquoso*: aplicável a aminas menos básicas. Consiste em dissolver o sal em ácido acético e titular com ácido perclórico:



No caso de sais de ácidos fortes (cloretos, por exemplo), antes da titulação deve-se acrescentar acetato de mercúrio à solução acética para formar o acetato de amina:



6) *Bismuto*: usam-se vários processos:

a) *Gravimétrico*, pesando-se ou o óxido de bismuto (Bi₂O₃) obtido por calcinação, ou o fosfato de bismuto resultante da precipitação com fosfato de amónio dibásico, ou o carbonato básico de bismuto obtido por precipitação com bicarbonato de sódio:

b) *Colorimétrico*, medindo-se a absorvância da cor que se forma quando o ião bismuto reage com iodeto de potássio em solução de ácido nítrico.

7) *Cálcio*: lança-se mão de diversos métodos:

a) *Complexométrico*, pelo EDTA;

b) *Gravimétrico*, pesando-se o oxalato de cálcio obtido por precipitação com oxalato de amónio — não dá resultados muito precisos, devido às impurezas presentes no oxalato obtido;

c) *Alcalimétrico*, transformando o ião cálcio em oxalato de cálcio e titulando o ião oxalato com permanganato de potássio.

8) *Ferroso*: por oxidação quer com solução padrão de sulfato férrico quer com permanganato de potássio.

9) *Mercúrio*: por gravimetria, convertendo-o em sulfureto insolúvel; não pode ser aplicado quando estão presentes outros elementos do grupo do sulfureto de hidrogénio; neste caso precipita-se o ião mercúrio com tiocianato.

10) *Zinco*: usam-se dois principais processos:

a) *Complexométrico*, pelo EDTA;

b) *Gravimétrico*, precipitando o ião como carbonato e calcinando este até formar o óxido de zinco, que é dessecado até peso constante.

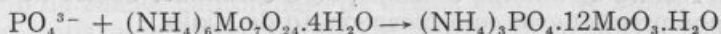
B. *Doseamento do anião*:

1) *Halogenetos*: por argentimetria pelo processo de Volhard, tratando com nitrato de prata em excesso e determinando o conteúdo de halogeneto de prata por retorno, com tiocianato de amónio, na presença de sulfato de ferro amoniacal como indicador. Para impedir a interferência do halogeneto de prata, é preciso retirá-lo da solução antes da titulação por retorno; isto se faz tratando-o com nitrobenzeno, que recobre o precipitado, fazendo-o depositar no fundo do frasco. Uma alternativa é determinar gravimetricamente o halogeneto de prata obtido.

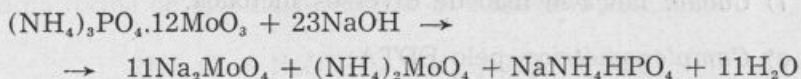
O iodeto é geralmente doseado por oxidação com iodato de potássio a monocloreto de iodo:



2) *Fosfato*: os fosfatos inorgânicos podem ser doseados como fosfomolibdato de amónio, que se forma por tratamento do fosfato com molibdato de amónio:



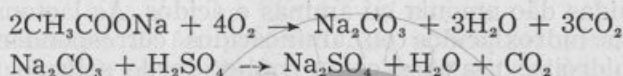
Por não ter composição bem definida, o fosfomolibdato de amónio pode ser ou convertido em fosfato de magnésio amoniacal e pesado nesta forma ou dissolvido em excesso de solução de NaOH padronizada, que é titulada por retorno com ácido padronizado:



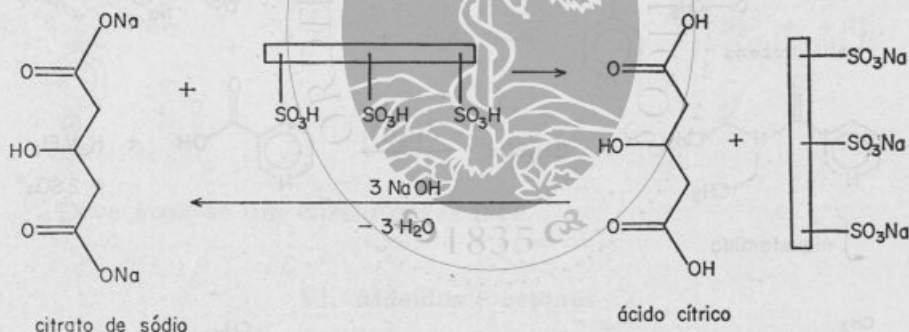
3) *Nitrato*: por oxidação a nitrato com permanganato de potássio em excesso e tratamento deste excesso com excesso de solução padronizada de ácido oxálico, que é oxidado pelo permanganato de potássio a dióxido de carbono e água.

C. *Doseamento de moléculas inteiras* — Utilizado no caso de sais de metais alcalinos, cujos cátions não podem ser doseados tão facilmente como os cátions metálicos. Usam-se, portanto, os seguintes métodos:

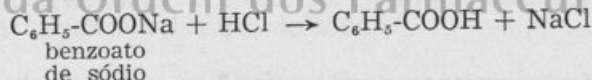
1) *Combustão*: converte-se quantitativamente o sal de metal alcalino de um ácido orgânico ao carbonato alcalino correspondente e doseia-se este:



2) *Troca iónica*: faz-se passar o sal através de resina de troca iónica e titula-se o ácido libertado com solução alcalina. Embora não seja oficial, é método bastante utilizado. O sulfato de efedrina e o citrato de sódio podem ser doseados por este processo:

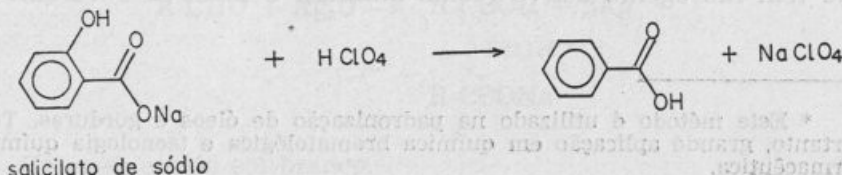


3) *Alcalimétrico*: aplicável apenas quando o ácido formado for mais solúvel em éter do que em água, isto é, quando tiver alto coeficiente de distribuição:



Durante o doseamento, convém ir separando a camada éterea que contém o ácido e acrescentando éter fresco.

4) *Em meio não aquoso*: dá óptimos resultados:



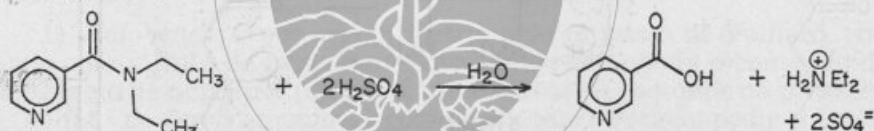
V. Ésteres e outros derivados de ácidos

O doseamento de ésteres, lactonas, amidas e hidrazidas por hidrólise é pouco empregado, por ser demorado. Em geral, prefere-se aproveitar outro grupo funcional, desde que esteja presente. Por exemplo, para dosear a procaína, em vez de hidrolisar a função éster emprega-se a diazotação do grupo amino aromático.

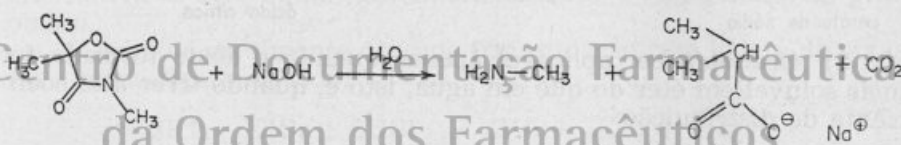
A. *Doseamento de derivados de ácidos por hidrólise* — Os ésteres, em sua maioria, são hidrolisados formando álcoois e ácidos. As amidas e imidas dão amónia ou aminas e ácidos. As lactonas e lactamas formam hidroxiácidos ou aminoácidos correspondentes. Para efectuar a hidrólise usa-se excesso conhecido de solução padrão de ácido ou álcali e titula-se este excesso com álcali ou ácido:



metilparabeno



niquetamida



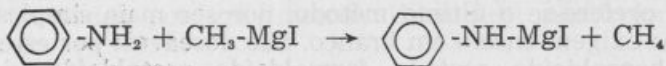
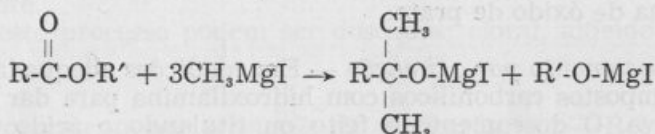
trimetadiona

Deve-se fazer um ensaio em branco*.

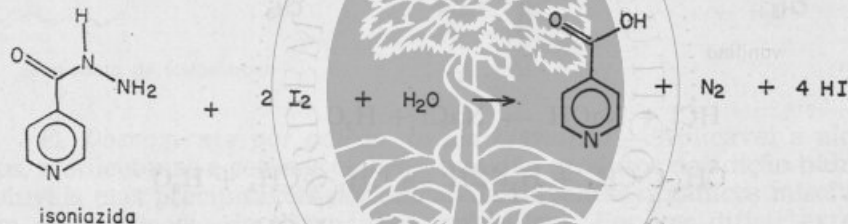
B. *Doseamento de ésteres com reagente de Grignard* — Usa-se excesso de reagente, decompondo-se este excesso com um composto que tem hidrogénio activo (como anilina), e mede-se o volume de

* Este método é utilizado na padronização de óleos e gorduras. Tem, portanto, grande aplicação em química bromatológica e tecnologia químico-farmacêutica.

metano assim formado (método de Zerewitinoff). Este método pode ser também usado para dosear aldeídos e cetonas:



C. *Doseamento de hidrazidas* — Não podem ser doseadas por hidrólise. São tituladas por iodometria, tratando a hidrazida com excesso de solução de iodo e titulando este excesso por retorno, com tiosulfato de sódio:

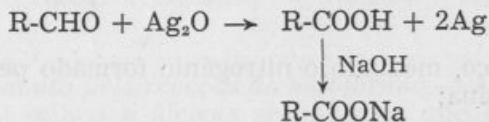


Deve fazer-se um ensaio em branco.

VI. Aldeídos e cetonas

Muitos destes fármacos são líquidos. Sempre que possível, procura-se transformá-los em derivados sólidos, cujas propriedades físicas sejam conhecidas. Os derivados mais empregados são aqueles obtidos por reacção de aldeídos e cetonas com hidroxilamina, fenil-hidrazina, semicarbazida e bissulfito de sódio.

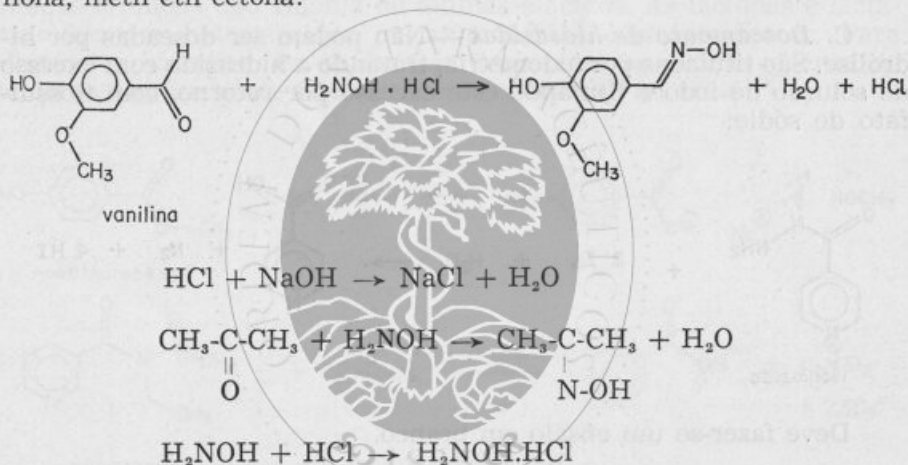
A. *Doseamento por oxidação* — O agente oxidante é a água oxigenada, para o aldeído fórmico, e o óxido de prata, para os demais aldeídos. Os aldeídos transformam-se em ácidos, que são tratados por excesso de álcali, sendo este excesso titulado por ácido padrão:



Exige-se ensaio em branco.

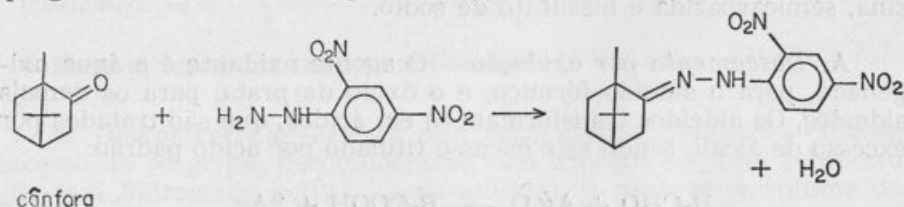
Uma variante deste último método, mas aplicável apenas a aldeídos alifáticos de baixo peso molecular, é a conversão do aldeído em ácido e, deste, em sal de prata, através da passagem do aldeído por uma coluna de óxido de prata.

B. *Doseamento por oximação* — Em condições adequadas, a reacção de compostos carbonílicos com hidroxilamina para dar oximas é quantitativa. O doseamento é feito ou titulando o ácido clorídrico libertado ou determinando o excesso de hidroxilamina empregado; em geral, prefere-se o último método, por ser mais simples. Ambos os métodos exigem ensaio em branco. São doseáveis por este método: vanilina, benzaldeído, acetona, formaldeído, acetaldeído, ciclopentona, metil etil cetona:



C. *Doseamento através da reacção com hidrazinas* — Raramente a reacção é quantitativa. Excesso de hidrazina e altas temperaturas auxiliam a obter rendimentos quantitativos. Há vários métodos de doseamento:

1) *gravimétrico*, pesando a hidrazona formada. É usado para a progesterona e a cânfora, por exemplo:



2) *gasométrico*, medindo o nitrogénio formado pela oxidação do excesso de hidrazina;

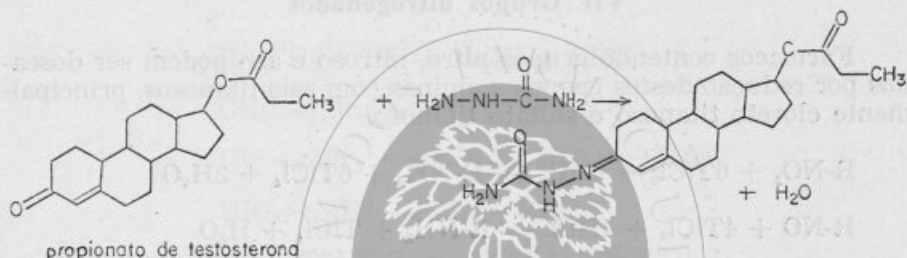
3) *iodométrico*, determinando o excesso de hidrazina por solução padrão de iodo;

4) *colorimétrico*, doseando a fenil-hidrazona formada;

5) *analítico funcional*, doseando a fenil-hidrazina pelo grupo substituinte.

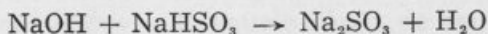
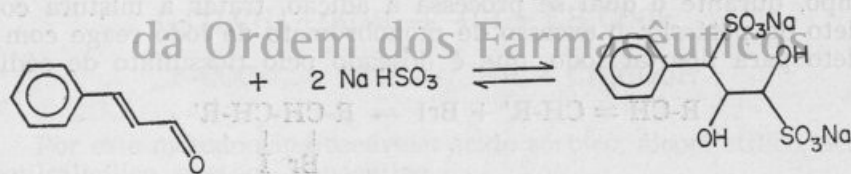
Por este processo podem ser doseados: cloral, aldeído cinâmico, acetona.

D. *Doseamento por formação de semicarbazona* — Reagindo com semicarbazida, os aldeídos e cetonas formam precipitados insolúveis, que são doseados por gravimetria. Exemplos: nandrolona, testosterona:



E. *Doseamento por adição do ião bissulfito* — Aplicável a aldeídos, metilcetonas e cetonas cíclicas, que dão produtos de adição hidrossolúveis mas precipitáveis por adição de solventes orgânicos miscíveis em água (álcoois de baixo peso molecular). Por ser difícil extrair quantitativamente os precipitados, prefere-se usar excesso de bissulfito e dosear este excesso por iodometria, tratando o excesso de bissulfito com excesso de iodo e doseando este último excesso pelo tiosulfato de sódio.

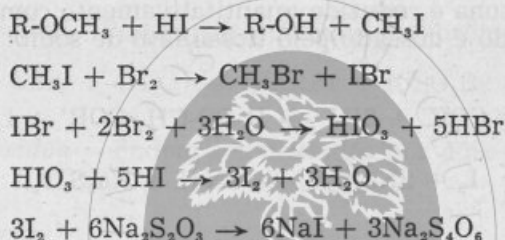
No caso do aldeído cinâmico, porém, a reacção é quantitativa, desde que realizada em meio neutro. Para manter neutra a mistura, adiciona-se bissulfito de sódio a fim de retirar o NaOH que se forma:



F. *Doseamento pela reacção do haloformio* — Acetaldeídos, metilcetonas, álcool etílico e álcoois secundários que contêm um grupo metílico adjacente ao grupo carbinol reagem com hipo-halogenetos dando compostos carbonílicos tri-halogenados. Estes, em solução alca-

IX. Doseamento de certos grupos

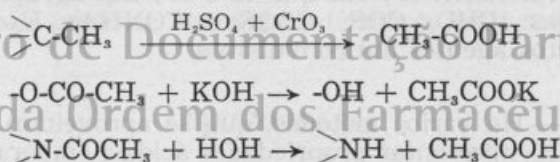
A. *Metóxilo* — Consiste em decompor a quente uma quantidade conhecida do fármaco com ácido iodídrico fervente; no processo forma-se o iodeto de metilo, que é absorvido em solução de ácido acético contendo bromo; o monobrometo de iodo assim formado é oxidado a ácido iódico; este, tratado com iodeto, liberta iodo, que é doseado pelo tiosulfato de sódio. Cada ml de tiosulfato de sódio 0,1N equivale a 0,517 mg de OCH_3 . Este é o método oficial, cuja técnica está descrita em *USP XVIII*, pp. 907-908, e *NF XIII*, p. 817:



B. *Etóxilo* — De maneira análoga à descrita para o grupo metóxilo:



C. *C-Metilo, O-Acetilo e N-Acetilo* — Baseia-se nas seguintes reacções destes grupos:



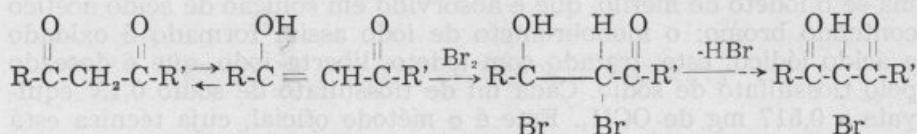
Por este método são doseáveis: ácido sórbico, álcool etílico, ácido acetilsalicílico, acetona, fenacetina.

D. *Hidrogénio activo* — É aquele capaz de ser substituído por um metal. Os compostos que contêm hidrogénio activo podem ser doseados pela reacção com reagentes de Grignard (método de Zerevitinoff). São doseáveis por este processo: geraniol, fenol, resorcinol, ácido salicílico, ácido benzóico:



E. *Enóis* — A percentagem de enol em mistura ceto-enólica pode ser calculada por dois métodos principais:

1) *bromação*:



A bromocetona é reduzida quantitativamente com ácido iodídrico e o iodo libertado é doseado pelo tiosulfato de sódio:



2) *em meio não aquoso*: por serem ligeiramente ácidos, os enóis podem ser titulados em solventes fortemente básicos, como dimetilformamida e etilenodiamina, com metóxido de sódio ou de potássio. Em geral, são susceptíveis de serem doseados por este método os enóis de fórmula geral A-CH₂-A' em que A e A' são agrupamentos que atraem electrões: -CHO, -COR, -CONHAr ou -CN.

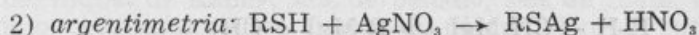
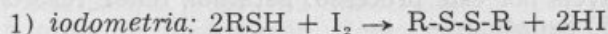
F. *Imidas* — Podem ser doseadas em meio não aquoso as imidas de fórmula geral A-NH-A', em que A e A' são agrupamentos que atraem electrões: -CHO, -COR, -COOR e -CONHAr. Exemplos; barbitúricos e certos agentes anticonvulsivos.

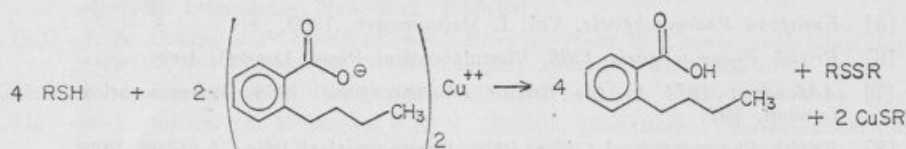
G. *Sulfas* — Há vários métodos, que se aproveitam do facto de o grupo -SO₂NH- apresentar propriedades ácidas, embora fracas:

1) *argentimétrico*, por volumetria ou gravimetria;

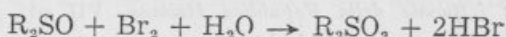
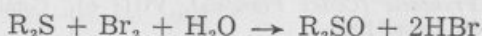
2) *em meio não aquoso*, com metóxido de sódio.

H. *Tióis* — Usam-se os seguintes métodos:



3) oxidação com *n*-butilftalato cúprico:

I. *Sulfuretos* — Podem ser doseados por bromometria:

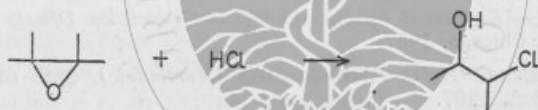


J. *Dissulfuretos* — Podem ser doseados por bromometria:



K. *Alfa-epóxidos* — Podem ser doseados por dois processos principais:

1) *acidimetria*:



2) *argentimetria*: doseia-se o íão Cl^- em excesso usado na reação anterior com nitrato de prata.

L. *Hidroxipropoxi* — O doseamento oficial deste grupo, $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_3$, presente em alguns fármacos, está exposto em *NF. XIII*, p. 807.

BIBLIOGRAFIA

A. Farmacopeias e formulários*

- [1] *The Pharmacopoeia of the United States of America*, 18th revision, 1970, Mack Printing Company, Easton, Pa., 1970.
- [2] *National Formulary XIII*, The National Formulary — Thirteenth Edition (NF XIII), American Pharmaceutical Association, Washington, 1970.
- [3] *Especificaciones para la Inspeccion de la Calidad de las Preparaciones Farmaceuticas*, Segunda Edicion de la Farmacopea Internacional, Organizacion Mundial de la Salud, Ginebra, 1970.

* Uma bibliografia completa sobre este assunto encontra-se na obra de M. Pasztor e J. Hopkins, *Bibliography of Pharmaceutical Reference Literature*, The Pharmaceutical Press, London, 1968.

- [4] *Specifications for the Quality Control of Pharmaceutical Preparations*, Second Edition of the International Pharmacopoeia, World Health Organization, Genève, 1967.
- [5] *European Pharmacopoeia*, Vol. I, Maisonneuve, 1969.
- [6] *British Pharmacopoeia 1968*, Pharmaceutical Press, London, 1968.
- [7] *Addendum 1971 to the British Pharmacopoeia 1968*, Pharmaceutical Press, London, 1971.
- [8] *British Pharmaceutical Codex 1968*, Pharmaceutical Press, London, 1968.
- [9] *British Pharmaceutical Codex 1968 — Supplement 1971*, Pharmaceutical Press, London, 1971.
- [10] *Pharmacopée Française (Codex Français)*, VIIIe ed., Comission Permanente de la Pharmacopée, Paris, 1965.
- [11] *Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana*, VII ed., 1965 (e suplemento de 1967).
- [12] *Farmacopéia dos Estados Unidos do Brasil*, 2.^a ed., Indústria Gráfica Siqueira, São Paulo, 1959.
- [13] *State Pharmacopoeia of the Union of Soviet Socialist Republics*, 9th ed., Ministry of Health of the USSR, Moscow, 1961.
- [14] *Deutsches Arzneibuch*, 7. Ausgabe 1968, Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart, 1968.
- [15] *The Pharmacopoeia of Japan*, 7th ed., Society of Japanese Pharmacopoeia, Hirokawa Publishing Company, Tokyo, 1963-1964.
- [16] *Farmakopea Polska*, Wydanie IV, Tom I & II, Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa, 1965-1970.
- [17] *New Drugs — Evaluated by the A. M. A. Council on Drugs*, American Medical Association, Chicago, 1967.
- [18] R. G. Todd, ed., *Extra Pharmacopoeia (Martindale)*, 25th ed., Pharmaceutical Press, London, 1967.
- [19] P. Font Quer, *Medicamenta*, 7.^a ed., Editorial Labor, Barcelona, 1969.
- [20] A. Osol, G. E. Farrar e R. Pratt, eds., *The Dispensatory of the United States of America*, 25th ed., Lippincott, Philadelphia, 1960.
- [21] E. W. Martin, ed., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 14th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1970.

Centro de Documentação Farmacêutica

B. Compêndios

da Ordem dos Farmacêuticos

- [1] S. A. Sanchez, *Curso de Química Analítica Funcional de Medicamentos Orgânicos*, 2.^a ed., «El Ateneo», Buenos Aires, 1947.
- [2] A. I. Vogel, *Elementary Pratical Organic Chemistry, Part II — Quantitative Organic Analysis*, Longmans, London, 1958.
- [3] I. M. Kolthoff e P. J. Elving, eds., *Treatise on Analytical Chemistry*, Part II, Vol. 13, Interscience, New York, 1966.
- [4] A. I. Vogel, *Química Orgânica — Análise Qualitativa*, 3 vols., Livro Técnico e Universidade de São Paulo, Rio de Janeiro, 1971.
- [5] S. Siggia, *Quantitative Organic Analysis via Functional Groups*, 3rd ed., Wiley, New York, 1963.
- [6] N. D. Cheronis e T. S. Ma, *Organic Functional Groups Analysis by Micro and Semimicro Methods*, Willey, New York, 1964.
- [7] F. E. Critchfield, *Organic Functional Group Analysis*, Pergamon, New York, 1963.
- [8] F. L. Schneider, *Qualitative Organic Analysis*, Academic, New York, 1964.

- [9] J. Mitchell, Jr., I. M. Kolthoff, E. S. Proskauer e A. Weissberger, eds., *Organic Analysis*, Interscience, New York, 1953-1972.
- [10] J. A. Gautier e P. Malageau, eds., *Mises au Point de Chimie Analytique Organique, Pharmaceutique et Bromatologique*, Masson, Paris, 1953-1972.
- [11] K. A. Connors, *A Textbook of Pharmaceutical Analysis*, Wiley, New York, 1967.
- [12] G. L. Jenkins, A. M. Knevel e F. E. DiGangi, *Quantitative Pharmaceutical Chemistry*, 6th ed., McGraw-Hill, New York, 1967.
- [13] L. G. Chatten, ed., *Pharmaceutical Chemistry*, 2 vols., Dekker, New York, 1966, 1969.
- [14] A. H. Beckett e J. E. Stenlake, *Practical Pharmaceutical Chemistry*, 2 vols., 2nd ed., The Athlone Press, London, 1968.
- [15] J. E. Gearien e B. F. Grabowski, *Methods of Drug Analysis*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1969.
- [16] T. Higuchi e E. Brochmann-Hanssen, eds., *Pharmaceutical Analysis*, Interscience, New York, 1961.
- [17] D. C. Garratt, *The Quantitative Analysis of Drugs*, 3rd ed., Chapman & Hall, London, 1964.
- [18] P. Lebeau e M. M. Janot, eds., *Traité de Pharmacie Chimique*, Masson, Paris, 1955-1956.
- [19] D. Banes, *Principles of Regulatory Analysis*, Association of Official Analytical Chemists, Washington, 1966.
- [20] E. G. C. Clarke, ed., *Isolation and Identification of Drugs*, Pharmaceutical Press, London, 1969.
- [21] C. A. Johnson, *Drug Identification*, Pharmaceutical Press, London, 1966.
- [22] H. Roth et al., eds., *Hager's Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*, Vol. 1, 4th ed., Springer-Verlag, Berlin, 1967.
- [23] C. Stainier, *Analyse des Médicaments*, 4^e éd., Presses Universitaires, Liège, 1970.
- [24] N. D. Cheronis e J. B. Entrikin, *Identification of Organic Compounds*, Wiley, New York, 1963.
- [25] W. Horwitz, ed., *Official Methods of Analysis of the Association of Official Agricultural Chemists*, 11th ed., Association of Official Agricultural Chemists, Washington, 1970.
- [26] R. L. Pecsok e L. D. Shields, *Modern Methods of Chemical Analysis*, Wiley, New York, 1968.
- [27] J. P. Dixon, *Modern Methods in Organic Microanalysis*, Van Nostrand, Princeton, N. J., 1968.
- [28] W. F. Pickering, *Modern Analytical Chemistry*, Dekker, New York, 1971.

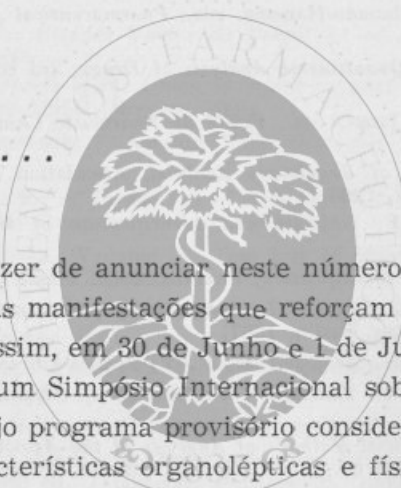
da Ordem dos Farmacêuticos

C. Periódicos

- [1] J. L. Kiger, *Chim. Analyt.*, **18**, 49 (1969).
- [2] A. Campiglio, *Farmaco, (Pavia), Ed. Sci.*, **24**, 748, 787, 800 (1969).
- [3] H. Kienitz, *Angew. Chem., Engl. Ed.*, **8**, 733 (1969).
- [4] A. Campiglio, *Mikrochim. Acta*, 106, (1968).
- [5] A. Campiglio, *Farmaco, (Pavia), Ed. Prat.*, **22**, 688 (1967).
- [6] J.-A. Gautier, *Chim. Analyt.*, **6**, 67 (1958).
- [7] R. Vasiliev, *Ann. Pharm. Franç.*, **29**, 6 (1971).
- [8] M. Miocque e J.-M. Vierfond, *Chim. Analyt.*, **20**, 21 (1971).
- [9] I. M. Kolthoff, *Pure Appl. Chem.*, **25**, 305 (1971).
- [10] A. Ringbom, *Pure Appl. Chem.*, **25**, 779 (1971).
- [11] J. E. Salmon, *Pure Appl. Chem.*, **25**, 797 (1971).
- [12] J. Bonnard, *J. Pharm. Belg.*, **26**, 135 (1971).
- [13] L. Molle, *J. Pharm. Belg.*, **23**, 527 (1968).

ECOS E FACTOS

Anunciando . . .



Temos o prazer de anunciar neste número as próximas realizações de mais duas manifestações que reforçam a panorâmica farmacêutica actual. Assim, em 30 de Junho e 1 de Julho de 1973, realizar-se-á em Nancy um Simpósio Internacional sobre a Identificação de Comprimidos, cujo programa provisório considera a sua identificação através das características organolépticas e físicas, assim como por métodos físico-químicos. Uma 3.ª parte ocupar-se-á de fabricação e marcação de comprimidos.

A organização deste Simpósio está a cargo do Prof. Larcán do Centro Anti-Tóxico de Nancy, do Internato de Farmácia dos Hospitais de Nancy e do Sindicato Nacional da Indústria Farmacêutica. O Secretariado Geral e o Centro de Informações estão a cargo da J. F. Lorentz e Ph. Valantin, Centro Anti-Tóxico, Centro Hospitalar Regional, 54 — Nancy.

A segunda manifestação refere-se ao Congresso Internacional de História de Farmácia, a organizar pela «Société d'Histoire de la Pharmacie» e terá lugar na Faculdade de Farmácia de Paris entre 24 e 29 de Setembro de 1973.

O tema oficial refere-se às Relações Farmacêuticas entre a França e os outros Países através dos séculos, Secções distintas ocupar-se-ão da «História Geral da Farmácia»; «História da Profissão Farmacêu-

tica»; «História do medicamento e dos produtos farmacêuticos»; «História da Farmácia Hospitalar, Naval e Militar»; «Farmácia e Arte: os museus» e «outros aspectos».

Mais informações poderão ser solicitadas ao Congresso Internacional de História da Farmácia, cujo Secretariado, a cargo de M. Lanchy, se localza em 75, Rue Ordener — Paris.

Festejando . . .

Embora muito sucintamente não podemos deixar de assinalar a consagração académica de dois dos mais distintos Farmacêuticos de que a Classe se orgulha.

Aos novos Catedráticos BORRALHO DA GRAÇA e LÍCIO GODINHO que, pela sua juventude e dotes intelectuais irão certamente, nas suas novas funções, continuar a enriquecer o nível de ensino da Faculdade de Farmácia de Lisboa concorrendo, assim, para uma melhor formação profissional das novas gerações e, simultaneamente, para o prestígio crescente da Farmácia Portuguesa, endereça o Corpo Redatorial os seus mais cordiais Votos de Felicitações.

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

BIBLIOGRAFIA

BIOPHARMACEUTICS AND RELEVANT PHARMACOKINETICS, de John G. Wagner — Editado por Drug Intelligence Publications, The Hamilton Press, Hamilton, Illinois 62341.

O livro em epígrafe constitui um volume encadernado, de 375 páginas, e foi editado por Drug Intelligence Publications. Tanto o prestígio do autor como a categoria da editora são penhores para se poder afirmar tratar-se de uma obra com evidente interesse.

Com efeito, J. Wagner é um distinto professor de Farmácia da Universidade de Michigan, que se tem dedicado, especialmente, aos estudos biofarmacêuticos e publicado sobre o assunto artigos do maior mérito em revistas de elevado nível científico como o *Journal of Pharmaceutical Sciences* e o *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*. Por seu turno é bem conhecido o critério de selecção de originais, sempre orientado com sentido prático, que todas as publicações da Drug Intelligence apresentam.

Biopharmaceutics and relevant Pharmacokinetics está dividido em duas partes, a primeira tratando de aspectos biogénicos como absorção e transporte de fármacos, formulação, formas e vias de administração, e medicamentos de acção prolongada. A segunda parte é dedicada ao estudo da cinética dos fármacos, venenos e substâncias endógenas, compreendendo absorção, distribuição, metabolismo e excreção.

Integrado na parte de biofarmácia há um capítulo sobre *controlo de qualidade*

da autoria de M. Pernarowski, que é professor da Faculdade de Farmácia da Universidade de Columbia (Canadá).

O livro está redigido de modo claro, com perfeita seqüência de assuntos, de tal modo interpenetrantes que se torna fácil a sua leitura, apesar da profundidade com que a matéria é tratada.

É um livro que pode servir de texto para um curso de Biofarmácia com a duração de 1 a 2 semestre, cuja boa compreensão obriga, porém, a certa familiaridade com a matemática.

Diríamos que esta obra é imprescindível a todos aqueles que queiram dedicar-se a uma especialização em biofarmácia, sendo muito útil aos farmacêuticos que trabalhem na Indústria dos medicamentos. Efectivamente, são numerosos os capítulos de interesse geral para a produção e o controlo dos medicamentos, destacando-se, quanto a nós, os seguintes: Introdução ao estudo da desagregação *in vivo* e *in vitro* das formas de administração; Métodos para determinar o tempo de desagregação *in vitro* e *in vivo*; Desagregação de formas de administração *in vivo*; Correlação entre a eficácia dos medicamentos e os seus tempos de desagregação *in vitro*; Teoria da desagregação de comprimidos e factores que afectam os tempos de desagregação de comprimidos e de cápsulas; Determinação das velocidades de dissolução em cápsulas e em comprimidos; Teoria e prática da correlação entre os dados *in vivo* e as velocidades de dissolução *in vitro*; Revestimentos entéricos.

Biopharmaceutics and relevant Pharmacokinetics é, portanto, um livro actual,

tão completo quanto possível numa obra desta índole, em que se expõe toda uma ciência, que, apesar de ter apenas uns 10 anos de existência, apresenta uma importância e uma complexidade, que crescem de acordo com uma *cinética*, que se rege por uma lei exponencial...

Nogueira Prista

«MINOCICLINA Simpósio» — Bad Reichenhall, Julho 1971 — Presidente: Günter Stüttgen — Publicação de: Erwin Lauchner e Günter Stüttgen — 29 figuras, 39 tabelas — Preço, 16 m arcoss.

Este simpósio teve a colaboração activa de vários autores e o programa foi o seguinte:

- Minociclina — estudos laboratoriais e clínicos;
- A actividade microbiológica da minociclina em comparação com as outras tetraciclina;
- A Farmacocinética da minociclina;
- Minociclina em Dermatologia e Venereologia;
- Experiências com minociclina na bronquite crónica, uma das principais doenças do nosso tempo;
- Primeiras experiências com minociclina na quimioterapia das infecções urinárias;
- Pesquisas em infecções urinárias.

M. H. D. A.

JOURNÉE SCIENTIFIQUE DU 12 MARS 1972 — 1 Vol. brochado, 114 pag., editado pelo Cercle Scientifique des Anciens Elèves du Institut A. Gilkinet — Liege.

Como vem sendo hábito o Instituto A. Gilkinet de Liege, sob a direcção do Professor Stainier, publicou mais um volume

que reúne as conferências ali efectuadas durante o primeiro semestre deste ano.

O nível científico e a actualidade dos temas tornam esta publicação digna do maior interesse.

Os assuntos tratados e os respectivos autores são os seguintes:

- J. Titeca — Toxicomania por drogas reputadas inofensivas. Papel da electroencefalografia na sua detenção.
- C. Stainier — A Farmacopeia Europeia e a sua aplicação.
- J. Bosly et C. Lapiere — Comentários sobre a Farmacopeia Europeia.
- P. Van Beneden — Poluição das águas superficiais na Bélgica.
- Dr. P. Osterrieth — Vírus e cancro.
- Prof. P. Frederico — Importância da resistência transmissível no uso terapêutico dos antibióticos.
- Prof. Mme. L. Besanger-Beauquesne — Estrutura e análise das gomas poliurónicas.

M. M. Luz Clara

IDENTIFIZIERUNG VON ARZNEISTOFFEN — Por: H. Auterhoff e K. A. Kovar, Editor: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft M. B. H., Stuttgart — 1971, Preço: D. M. 27,50

Volume de cerca de 150 páginas, em alemão, sobre «identificação de fármacos nos medicamentos», com muitos exemplos de produtos correntes pertencentes a diferentes grupos químicos.

O livro, além de guia de trabalhos para um curso prático de «análise de medicamentos», é também um elemento informativo de muito interesse para a resolução de problemas práticos de controle de qualidade, quer em medicamentos simples como em complexos.

Os capítulos principais são os seguintes:

- Isolamento de fármacos
- Adjuvantes e veículos

- Ensaio preliminares, reacção de grupos especiais
- Cromatografia em placa
- Produtos isolados em cada fracção e respectivos pontos de fusão
- Generalidades sobre os principais fármacos (por ordem alfabética).

A técnica de isolamento dos fármacos (activos ou não) dos medicamentos baseia-se no método clássico de Stas — Otto, usado em toxicologia — separação em seis fracções nas quais se podem identificar os produtos isolados por reacções químicas

orientadoras ou por processos de cromatografia em camada delgada com desenvolvedores e reveladores adequados para cada um dos grupos.

O capítulo dedicado à cromatografia é o mais extenso e sem dúvida o mais interessante do livro, com indicação dos desenvolvedores mais aconselhados para os diferentes fármacos, de cada grupo, reveladores e esquemas de cromatogramas com R_f baixos e altos escolhidos para cada caso.

M. M. Leite Inácio



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

NA GRIPE
E DOENÇAS
INFECCIOSAS
DA ÁRVORE RESPIRATÓRIA

Bêcê
ORAL



Centro de Documentação Farmacêutica

da Ordem dos Farmacêuticos

**REFORÇA AS DEFESAS
DO ORGANISMO**

**PREVINE AS REACÇÕES
SECUNDÁRIAS DOS ANTIBIÓTICOS
E QUIMIOTERÁPICOS**

CAIXAS DE 10 CARTEIRAS DE GRANULADO SOLÚVEL
CONTENDO

ALTAS DOSES DE COMPLEXO B +
VITAMINA C 500 mg



LUSOFÁRMACO · LISBOA · MILÃO

TROPODERM

SUPOSITÓRIOS
CREME

NEOMICINA
DIFENILPIRALINA
NILIDRINA
HIDROCORTISONA

Bial

Excipiente
dermatofílico

Inocuidade
absoluta

Tolerabilidade
perfeita

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 **Bial** é um produto apresentado em Portugal
sob licença exclusiva de Troponwerke-Alemanha

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos