V.57/177

DISSERTAÇÃO

CADEIRA DE CHIMICA ORGANICA E BIOLOGICA

PTOMAINAS

PROPOSIÇÕES

Tres sobre cada uma das cadeiras da Faculdade

THESE

APRESENTADA

Á FACULDADE DE MEDICINA DO RIO DE JANEIRO

EM 28 DE SETEMBRO DE 1888

E PERANTE ELLA SUSTENTADA

EM 18 DE DEZEMBRO DO MESMO ANNO

PELO

Dr. Arthur Velloso da Silva

NATURAL DE MINAS GERAES

FILHO LEGITIMO DE

José Velloso Barbosa

E DE

D. Maria Balbina de Castro Velloso

RIO DE JANEIRO

IMPRENSA NACIONAL

1888

2101—88

V.57/177,

FACULDADE DE MEDICINA DO RIO DE JANEIRO

DIRECTOR — Conselheiro Dr. Barão de Saboia

VICE-DIRECTOR — Conselheiro Dr. Barão de S. Salvador de Campos

SECRETARIO — Dr. Antonio de Mello Muniz Maia

LENTES CATHEDRATICOS

Drs. :

João Martins Teixeira.....	Physica medica.
Augusto Ferreira dos Santos.....	Chimica mineral medica e mineralogia.
João Joaquim Pizarro.....	Botanica e zoologia medicas.
José Pereira Guimarães.....	Anatomia descriptiva.
Antonio Caetano de Almeida.....	Histologia theorica e pratica.
Domingos José Freire.....	Chimica organica e biologica.
.....	Physiologia theorica e experimental.
José Benicio de Abreu.....	Pathologia geral.
Cypriano de Souza Freitas.....	Anatomia e physiologia pathologicas.
João Damasceno Peçanha da Silva.....	Pathologia medica.
Pedro Affonso de Carvalho Franco.....	Pathologia cirurgica.
Conselheiro Barão de S. Salvador de Campos	Materia medica e therapeutica, especialmente brazileira.
Luiz da Cunha Feijó Junior.....	Obstetricia.
Conde de Motta Maia.....	Anatomia cirurgica, medicina operatoria e apparelhos.
Benjamim Antonio da Rocha Faria.....	Hygiene e historia da medicina.
José Maria Teixeira.....	Pharmacologia e arte de formular.
Agostinho José de Souza Lima.....	Medicina legal e toxicologia.
Conselheiro Nuno de Andrade.....	Clinica medica de adultos.
Domingos de Almeida Martins Costa.....	
Conselheiro Barão de Saboia.....	Clinica cirurgica de adultos.
João da Costa Lima e Castro.....	
Hilario Soares de Gouvêa.....	Clinica ophthalmologica.
Erico Marinho da Gama Coelho.....	Clinica obstetrica e gynecologica.
Candido Barata Ribeiro.....	Clinica medica e cirurgica de crianças.
João Pizarro Gabizo.....	Clinica de molestias cutaneas e syphiliticas
João Carlos Teixeira Brandão.....	Clinica psychiatrica.

LENTE SUBSTITUTO SERVINDO DE ADJUNTO

Oscar Adolpho de Bulhões Ribeiro.....	Anatomia descriptiva.

ADJUNTOS

.....	Physica medica.
.....	Chimica mineral, medica e mineralogia.
.....	Botanica e zoologia medicas.
Genuino Marques Mancebo.....	Histologia theorica e pratica.
Arthur Fernandes Campos da Paz.....	Chimica organica e biologica.
João Paulo de Carvalho.....	Physiologia theorica e experimental.
Luiz Ribeiro de Souza Fontes.....	Anatomia e physiologia pathologicas.
.....	Anatomia cirurgica, medicina operatoria e apparelhos.
Emilio Arthur Ribeiro da Fonseca.....	Materia medica e therapeutica, especialmente brazileira.
.....	Pharmacologia e arte de formular.
Henrique Ladisláu de Souza Lopes.....	Medicina legal e toxicologia.
....	Hygiene e historia da medicina.
Francisco de Castro.....	Clinica medica de adultos.
Eduardo Augusto de Menezes.....	
Bernardo Alves Pereira.....	
Carlos Rodrigues de Vasconcellos.....	
Ernesto de Freitas Crissiuma.....	Clinica cirurgica de adultos.
Francisco de Paula Valladares.....	
Pedro Severiano de Magalhães.....	
Domingos de Góes e Vasconcellos.....	
Augusto de Souza Brandão.....	Clinica obstetrica e gynecologica.
.....	Clinica medica e cirurgica de crianças.
Luiz da Costa Chaves de Faria.....	Clinica de molestias cutaneas e syphiliticas.
Joaquim Xavier Pereira da Cunha.....	Clinica ophthalmologica.
Domingos Jacy Monteiro Junior.....	Clinica psychiatrica.

N. B.—A Faculdade não approva nem reprova as opiniões emittidas nas theses que lhe são apresentadas.

V.17/178

DISSERTAÇÃO

Les sciences forment une république où chacun doit être libre de chercher, d'examiner, d'avoir ses opinions et de dire ce qu'il pense: la vérité est le but avoué de tous ceux qui les cultivent.

VELPEAU.

V.17/179

PTOMAINAS

PTOMAINAS E LEUCOMAINAS

I

PTOMAINAS

Genese.— Caracteres que as distinguem.— Historico.— Divisão.— Estudo chimico, comprehendendo os processos de extracção e as propriedades physico-chimicas.

Em a natureza *nada se perde e nada se crea* : tudo existe. É a materia a base dos corpos que povoam o Universo e, sendo ella immutavel e indestructivel e renovando-se continuamente, de suas differentes combinações resultam os corpos organisados, organicos e inorganicos, que alli pullulam. O concurso de um complexo de phenomenos torna-se indispensavel para que isso se dê: de uma parte, é preciso que alguns seres vivos sejam privados do estimulo que lhes é proprio, necessario a seu funccionamento e a sua manutenção; de outra parte, que haja a presença de outros seres mais simples do que aquelles que se desorganisam, que se aproveitem desse primeiro phenomeno.

Os phenomenos da putrefacção offerecem um bello exemplo desse facto : ahi dá-se a dissociação molecular dos corpos organisados,

V.17/179v

cujos elementos são restituidos á natureza e constituem um meio de evolvimento a outros seres mais simples ; ahi vê-se que a materia, desorganisando-se agora, organisa-se dahi a pouco, e que a morte é uma chimera, na accepção scientifica dos factos que nos dão a conhecer os phenomenos physico-chimicos e dynamicos que regem a materia.

Os seres mais simples da natureza, os microbios, como os denominou Sedillot, são, segundo se crê, os que representam papel proeminente em todos os phenomenos que se passam na materia organisada : são elles que a organisam, que a desorganisam, que representam o elo em torno do qual se prendem os phenomenos que constituem a chamada vida e morte dos corpos organisados. A materia é, pois, a base da creação ; por sua conta corre tudo que ahi se opéra ; e, por um acto que escapa e escapará á sagacidade dos que meditam sobre os phenomenos da natureza, passa do estado de inercia ao de actividade, da desorganisação á organisação e vice-versa.

Um conjuncto de phenomenos acompanha-a nesse motu continuo, porém a causa intima, primeira, continùa a jazer nas trevas que cercam a fraqueza da percepção humana, porque os microbios, a que se attribue o papel de modificar a materia, são formados della que, organisando-se e desorganisando-se successivamente, mostra que um factor ou factores contribuem para isso : factor ou factores que só com o correr dos seculos será ou serão conhecidos.

Aos seres infimos, pertencentes á classe dos cryptogamos, denominados, por Nægeli e de Bary, *schisomycetos* e, por Cohn, *schisophytos*, cabe o papel de principaes agentes nos phenomenos que se passam em a natureza ; elles se dividem em quatro ordens, segundo Cohn, que são : spherobacterios *(micrococcus)*, microbacterios *(bacterios)*, desmobacterios *(bacillus)* e spirochetos. Cada uma destas

V.M/A80

ordens divide-se em quatro generos : septicos, zymogenos, chromogenos e pathogenos. Destes micro-organismos, uns precisam do oxygeno livre para viver, outros morrem em contacto com este gaz ; dahi a divisão estabelecida por Pasteur, em microbios *aerobios* e microbios *anaerobios ;* estes ultimos constituem o que se denomina fermentos figurados [1] ; apoderam-se do oxygeno do meio fermentescivel em que vivem, decompondo lentamente esse meio, assim como se dá com a fermentação butyrica, e alguns podem ser ás vezes aerobios e anaerobios, como o *saccharomyces cerevisiæ* e o *penicillum glaucum ;* este, vivendo em contacto com o oxygeno, não obra como fermento, porque não produz o alcool, quando em presença de um liquido assucarado ; ao passo que, fóra do contacto desse gaz, actua como tal e acarreta esse desdobramento ; foi isto que levou Pasteur a dizer que a fermentação é a vida sem ar.

São, pois, os microbios os principaes agentes das fermentações, e dahi o seu importantissimo papel bio-chimico. Entre as principaes fermentações tem-se a fermentação alcoolica, acetica, lactica, butyrica, gallica, ammoniacal, viscosa, putrida e a gordurosa ou *rancificação* (Domingos Freire).

Para explicar essas diversas fermentações existem duas escolas antagonicas : a *heterogenista* e a *panspermista*.

A escola heterogenista admitte a geração espontanea dos seres vivos, que representam o papel de fermento ; a escola panspermista nega a geração espontanea e attribue a fermentação a germens organicos que existem na superficie das materias fermentesciveis ou em suspensão no ar e que, cahindo sobre essas materias, acham ahi um meio favoravel a seu desenvolvimento (Freire).

É a escola panspermista que está em voga actualmente.

(1) Debierre, *Maladies infectieuses*, pag. 19.

V.57/1880

Para que se dê uma fermentação, varias condições são necessarias : a substancia fermentescivel, o fermento e um certo gráo de temperatura e de humidade.

Assim, todas as vezes que uma substancia animal ou vegetal em contacto com ar se acha em condições de temperatura e de humidade convenientes, soffre uma decomposição profunda, que é seguida de um desprendimento de productos volateis de cheiro infecto e que constitue a *fermentação putrida* ou simplesmente *putrefacção*.

Das pesquizas recentes e tão delicadas de Gautier e Etard sobre putrefacção experimental, resulta que seja qual for a natureza da materia albuminoide que fermente e a especie de germens nella depositados, ella se transforma sempre, pelo menos na maxima parte, em productos relativamente simples, formados por desdobramento com hydratação e perda simultanea de acido carbonico e ammoniaco. Um pedaço de carne de vacca ou de cavallo, sem cheiro algum, sendo posto ao abrigo dos microbios da atmosphera, desprende cheiro acido e deixa escorrer um liquido claro e xaroposo, rico em albumina soluvel (20 a 22 grammas por litro).

Deixando-se entrar o ar, a fermentação lactica e a butyrica apparecem a principio, amollecendo a carne e dando-lhe um sabor especial ; gazes se desprendem regularmente e, desde os primeiros dias de sua formação, são constituidos por volumes iguaes de acido carbonico e de hydrogeno, como si fosse um hydrocarbonado a desdobrar-se em acido lactico e butyrico : $2\,C^6\,H^{12}\,O^6 = 2\,C^3\,H^6\,O^3 + C^4\,H^8\,O^2 + 2\,CO^2 + 2\,H^2$.

Neste momento, o liquido é acido e possue antes cheiro butyrico do que putrido ; contém principalmente acido lactico e butyrico : nessa occasião apenas ha insignificante desprendimento de hydrogeno sulfurado e phosphorado. O azoto começa a apparecer do quarto ao oitavo dia e é elle que annuncia a putrefacção.

V.17/582

Os grandes bacillos e bacterios que haviam provocado a fermentação acida do começo desapparecem e são substituidos por bacillos punctiformes, que atacam a molecula albuminoide, occasionando um desprendimento abundante de ammoniaco e de acido carbonico: o meio torna-se então alcalino. A molecula proteica fixa os elementos da agua e se desdobra mais ou menos completamente em leucinas, leuceinas, acidos graxos, phenoes, ptomainas, etc.

A fermentação acida que se observa, em começo, na carne dos mammiferos que se putreficam, é um epiphenomeno da putrefacção, como prova manifestamente a fermentação da carne dos peixes, a qual, desde o começo, é alcalina, não havendo desprendimento de hydrogeno e nunca soffrendo a fermentação lactica e butyrica. Essa acidificação é provavelmente inherente a uma constituição especial da carne dos mammiferos. Ao mesmo tempo que a fermentação acida se produz, a transformação das materias albuminoides em peptonas se effectua; esta transformação que constitue a primeira phase da putrefacção da albumina, é produzida provavelmente pelos fermentos ou diastases peptogenicas soluveis, secretados pelos bacterios.

Ao mesmo tempo que se passam estes phenomenos de hydratação na carne, cujo primeiro resultado é a peptonisação da materia albuminoide pelas diastases que secretam os proprios fermentos, phenomenos de hydratação sem oxydação se produzem, muitas vezes mesmo acompanhados de uma reducção energica, assim como demonstra o desprendimento de hydrogeno sulfurado.

Uma oxydação muito energica se opéra na superficie sob a influencia dos fermentos aerobios, oxydação manifestada pela presença de productos nitrosos (Gautier). As ptomainas se formam, pois, no meio dessas reacções assaz complexas da putrefacção.

A acção dos fermentos peptogenicos secretados pelos bacterios, ou mesmo da pepsina sobre as materias albuminoides que constituem,

V.57/385v

em parte, o edificio organico, desaggrega as moleculas complexas, occasiona a formação de combinações carbo-azotadas que se revestem do cunho dos alcaloides, tanto que Brieger conseguiu retirar da albumina, peptonisada pela acção do succo gastrico, uma ptomaina toxica, a que deu o nome de *peptotoxina* e foi levado a approximar da peptonisação da fibrina a formação precoce do veneno existente nos cadaveres frescos, causa dos effeitos nocivos das picadas anatomicas adquiridas nos trabalhos sobre cadaveres.

Essa peptonisação das materias albuminoides pelos bacterios é de um alcance biologico muito importante. As substancias albuminoides tornam-se por esse meio proprias á assimilação e, por conseguinte, necessarias ao desenvolvimento desses micro-organismos; porém, ao fim de certo tempo, a especie que havia produzido aquella fermentação deixa de viver, não porque faltem os principios indispensaveis a sua vida, mas porque o meio fica saturado de productos chimicos venenosos, incompativeis com ella (peptotoxinas, etc.); então outras especies vêm substituil-a e atacam os seus destroços, fornecendo por sua vez meio de cultura a outras especies, e desses diversos periodos de evolvimento microbiano, resultam productos chimicos differentes.

É o que ficou provado pelos pesquizas de Brieger, que retirou a *peptotoxina* no primeiro dia da putrefacção; no terceiro a *neuridina* e a *cadaverina*; no quarto a *putrecina*; no sexto a *saprina*: no setimo a *mydaleina*, etc..

O meio em que vivem e se desenvolvem os micro-organismos tem, pois, uma influencia enorme quanto aos productos que delles resultam, de onde uma mesma especie de bacterio que, implantado na carne de animaes de sangue quente, produz ptomainas differentes das que resultam de sua implantação na carne dos peixes e dos molluscos.

V.17/182

O ethyleno-diamina, a muscarina animal, a gadinina e a triethylamina são productos alcaloidicos de peixes putrefactos.

Algumas hypotheses têm sido aventadas para explicar o processo chimico por que chegam a se formar algumas ptomainas; a que é seguida pela maior parte dos autores basêa-se nas alterações mesologicas pelos bacterios, produzindo o desdobramento da lecithina em seus componentes, isto é, em acidos graxos, em acido phosphoglycerico e em cholina; e em seguida a cholina (base oxytylica) perdendo uma molecula de agua, dá origem a uma base vinilica, que se denomina *nevrina* ou *neurina*.

Esta hypothese perece ter sua razão de ser, apezar de não se ter podido demonstrar directamente a successão dos phenomenos expostos acima, visto Bayer ter obtido syntheticamente a nevrina, aquecendo, em tubo sellado, a cholina em presença do acido iodhydrico e separando depois o acido pelo oxydo de prata.

Para Brouardel e Boutmy, as ptomainas pareciam originar-se de preferencia, quando a putrefacção se dava fóra do contacto do ar, da união de certos hydrogenos carbonados com o azoto proveniente dos tecidos ou dos humores; porém, segundo as pesquizas de Brieger, o oxygeno parece augmentar a producção das ptomainas, tanto que elle aconselha o agitamento frequente da massa em contacto com o ar, todas as vezes que se queira obter maior quantidade de ptomainas.

Finalmente, quer sejam as ptomainas o resultado de um simples desdobramento, quer sejam o resultado de uma desorganisação completa dessas materias primarias, cujos elementos concorrem em seguida para as produzir syntheticamente, devemos collocar-nos em espectativa até que futuras pesquizas nos venham dizer o que ha de verdade sobre esta importante questão.

Si passarmos agora do mundo dos infinitamente pequenos, tão poderosos em sua collectividade, ao estudo dos phenomenos vitaes

V.17/582v

nos organismos superiores, no homem e nos animaes, havemos de ver transformações analogas da materia organisada, transformações estas manifestadas por extremas analogias de seus productos.

Pela individualidade de cada especie de microbio, torna-se relativamente facil explicar sua acção bio-chimica e analysar, com certo cuidado, as condições de sua existencia, o que não se dá com os organismos superiores, que são a reunião de um numero immenso de cellulas diversas, cujo modo de existencia nos é ainda desconhecido.

Nos productos de desaggregação e nos proprios tecidos dos seres superiores tambem encontramos as mesmas substancias que temos visto formar-se na putrefacção.

Esses elementos de desassimilação, quer provenham dos organismos superiores, quer derivem dos bacterios da putrefacção, são o resultado da vida cellular, que se manifesta diversamente em um ou em outro caso.

Gautier deu o nome de *leucomainas* aos alcaloides que são a expressão da vida dos tecidos, por opposição aos outros productos basicos que Selmi denominou ptomainas e que se formam na putrefacção.

E por que mechanismo se formarão as leucomainas na economia animal?

Eis uma questão importantissima de biologia, cuja solução ainda está longe de ser resolvida ; entretanto o que se sabe até hoje deve-se exclusivamente a Gautier. Para este autor, as cellulas constitutivas dos organismos superiores vivem : parte como os microbios aerobios e parte como os anaerobios ; e para provar esta asserção, basêa-se elle em uma das celebres experiencias de Pettenkoffer e Voit, sobre a combustão animal.

V.17/183

« Um cão de 33 kilogrammas, posto em observação, absorve, por dia, de oxygeno 1.566 grammas, cifra que resulta do seguinte:

Oxygeno retirado do ar pela respiração	477	grammas
Oxygeno da agua total dos alimentos..	1.012	—
Oxygeno dos alimentos seccos.....	77	—
Somma.....	1.566	grammas

Por outra parte, e ao mesmo tempo, este cão fornecia em totalidade pelos pulmões, pela urina, pela pelle e por todas as excreções, 1.599 grammas de oxygeno.

Deduzindo-se das 1.599 grammas de oxygeno eliminado as 1.012 grammas de oxygeno em estado de agua recebido pelo animal, e que não tem evidentemente provocado combustões, porque tem entrado e sahido no mesmo estado, resulta: $1.599 - 1.012 = 587$ grammas de oxygeno na totalidade das eliminações nas 24 horas. Ora o cão, só havendo recebido pelo ar 477 grammas de oxygeno, e eliminando 587, a differença, $587 - 477 = 110$ grammas, provém da combustão ou do desdobramento autonomo dos alimentos e dos tecidos, passando no estado de acido carbonico, de agua, de uréa, etc., sem reacção alguma de oxygeno estranho ».

Assim, em 587 grammas de oxygeno que se acham na totalidade das excreções, 477 grammas provêm do ar atmospherico e 110 das materias organicas dos tecidos durante seu funccionamento; o que quer dizer que os quatro quintos mais ou menos de nossas desassimilações são verdadeiras combustões internas, fermentações aerobias, comparaveis á oxydação do alcool sob a influencia do *mycoderma vini* ou *aceti*, e que um quinto destes desdobramentos se produz em prejuizo dos proprios tecidos, sem nenhum recurso de oxydação estranha, em uma palavra, esta parte dos tecidos vive á maneira dos fermentos anaerobios ou putridos (Gautier).

V.57/583v

Ora, si parte das cellulas, cujo grupamento constitue os tecidos, vivem á maneira dos protobios anaerobios, produzindo phenomenos identicos de assimilação e de desassimilação, é claro que devemos encontrar, nas diversas excreções, secreções e até nos proprios tecidos, productos identicos aos que se encontram na fermentação anaerobia dos albuminoides, isto é, na fermentação putrida.

Em taes condições Gautier e Etard, Bouchard, Pouchet e muitos outros experimentadores têm notado, além de outros productos, a existencia de alcaloides nas urinas, na saliva, no sangue, nos musculos, etc., fornecidos pela cellula animal physiologica e pelos microbios que são os commensaes, os habitantes naturaes do tubo digestivo.

Depois de provar a existencia dos alcaloides gerados pelas cellulas dos seres superiores, Gautier generaliza o facto e diz que toda cellula viva, vegetal ou animal, é susceptivel de produzir alcaloides e que estes são necessarios á manutenção da vida, como agentes estimulantes das vibrações moleculares do protoplasma cellular.

Desde quando se estuda essa questão?

Em 1822, Gaspar e Stick observaram a acção toxica dos extractos cadaverîcos.

Panum, em 1866, pela primeira vez, isolou um veneno putrefacto, cujos effeitos podiam ser comparados aos do veneno das serpentes. Weber, Hemmer, Sweninger, Stick, Thierch concluiram, de suas pesquizas, que o veneno putrido é de natureza chimica, porém não puderam isolal-o.

Dupré e Jones Bence, em 1866, retiraram dos tecidos e liquidos animaes uma substancia alcaloidica a que denominaram quinoidina animal.

V.17/584

Em 1868, Bergmann, a principio só e depois com Schmiedeberg, extrahiram do levedo da cerveja putrefacta, uma substancia azotada crystallisavel, que denominaram *sepsina* ; mais tarde creram achal-a no sangue dos septicemicos.

Sonneschein e Zeulzer, em 1869, isolaram dos liquidos das macerações anatomicas do instituto de Berlim uma base alcaloidica analoga á atropina e á hyosciamina.

Rörsh e Fassbender, em 1871, retiraram de cadaveres (figado, baço, rins etc.), pelo methodo de Stas-Otto, uma substancia que apresentava as reacções dos alcaloides. Ainda, em 1871, Schwanert retirou do cadaver uma materia oleosa parecida com a propylamina.

Marquardt e Hager isolaram uma substancia analoga á conicina a que Hager deu o nome de *septicina*. Gautier encontrou tambem uma conicina cadaverica volatil.

Em 1874, Liebermann e Brands Krebs, encontraram a mesma substancia. Brouardel e Boutmy pouco depois acharam uma ptomaina analoga á conicina no cadaver de varias pessoas envenenadas em seguida á ingestão de uma porção de ganso recheado e uma outra analoga á veratrina, nos orgãos de outros individuos.

Volkenbaar, Moriggia e Battistini, Selmi, especialmente, e depois delle Brugnatelli, Zenoni e Cortez, Dragendorff, Spica, etc., assignalaram, em importantes trabalhos, a existencia de alcaloides na putrefacção.

Selmi, Dragendorff e Spica, com o methodo de Stas-Otto, retiraram do organismo numerosas substancias de reacções alcaloidicas. Coppola retirou do sangue fresco, Bechamp dos productos da digestão estomacal e pancreatica, Gautier, Balduino, Bocci, Schiffer, Bouchard da urina humana.

Até aqui nenhuma ptomaina foi isolada em estado de pureza e de individualidade chimica definida ; foi sómente depois dos

V.17/184

trabalhos de Nencki, de Gautier e Etard, de Guareschi, Mosso, Maas e Willgerodt, Solkonsky, que as ptomainas entraram no verdadeiro papel que representam perante a sciencia.

È a segunda phase de sua historia.

Em 1872 Gautier retirou uma pequena quantidade de alcaloides putrefactos, alteraveis, fixos ou volateis, da fibrina do sangue abandonada debaixo da agua durante alguns dias.

Selmi, nesta mesma epoca, retirou, pelo methodo de Stas-Otto, das visceras de um homem supposto envenenado, um alcaloide differente dos já conhecidos. Novas pesquizas deram-lhe o mesmo resultado; dahi a sua affirmativa de que o organismo animal produz, pela putrefacção, alcalis organicos toxicos, analogos aos alcalis vegetaes.

Em 1877 elle annunciou á Academia de Bolonha que, da albumina pura putrefacta, havia retirado dous alcaloides: um fixo e outro volatil. Um anno antes de Selmi fazer ver á Academia de Bolonha o resultado de suas ultimas pesquizas, já Nencki havia retirado dos productos da digestão da gelatina pelo pancreas uma ptomaina capaz de combinar-se com um acido para formar um sal crystallisavel: elle a denominou *collidina*.

Foi a collidina de Nencki a primeira ptomaina isolada em perfeito estado de pureza; logo depois Gautier e Etard retiraram da cavalla em putrefacção e da carne de cavallo duas ptomainas susceptiveis de formar saes crystallisados: a *parvollina* ($C^9H^{13}Az$) a *hydrocollidina* ($C^8H^{13}Az$) e a *collidina* ($C^8H^{11}Az$).

Em 1883 [1] Guareschi e Mosso descreveram uma ptomaina correspondente á formula ($C^{10}H^{15}Az$), e que foi retirada da fibrina putrefacta.

Brieger descobriu logo após a *peptotoxina*, ptomaina da peptona, a *gadinina* ($C^5H^{13}AzO^2$), a *neuridina* ($C^5H^{14}Az^2$), a *cadaverina*

(1) *Arch. ital. de biol.* t. II, pag. 367, e t. III.

V.17/185

($C^5H^{16}Az^2$) a *putrecina* ($C^4H^{12}Az^2$), a *saprina* ($C^5H^{16}Az^2$), a *trimethylamina* [$(CH)^3Az$] e a *mydaleina*, ptomainas cadavericas.

O. Bocklisch retirou dos arenques e das percas em putrefacção (assim como já o havia feito Brieger sobre o bacalhão e Gautier e Etard sobre a cavalla) a *trimethylamina*, a *muscarina* ; das aguas mães, a *neuridina* a *dimethylamina* e a *trimethylamina*. Por um outro processo, obteve dos arenques putrefactos uma ptomaina analoga á cadaverina e de cheiro analogo ao da conicina ; seu chloroplatinato corresponde á formula ($C^5H^{16}Az^2Cl^2PtCl^4$).

Das aguas-mães retirou ainda successivamente a *putrecina*, a *methylamina* a *gadinina*. Além destes alcaloides putrefactos existem nos productos da putrefacção da carne de peixe, do queijo, etc., muitos outros que nos são revelados pelos reactivos geraes dos alcaloides, por colorações e precipitados.

Constituem um assumpto interessantissimo, embora pouco divulgado, estas diversas ptomainas isoladas até hoje e que tanto têm preoccupado a attenção dos biologistas modernos, das quaes nos cabe dar conta, tanto quanto permittirem as forças de iniciador debil em questões scientificas de tal monta.

Definição e divisão.— Dá-se o nome de *ptomainas* aos productos alcaloides gerados na materia organica ou organisada pelos micro-orgânismos. Ellas se dividem em dous grandes grupos: o que comprehende as *ptomainas* propriamente ditas e o que trata das *leucomainas*.

O que comprehende as ptomainas propriamente ditas ainda se divide em dous outros: um que comprehende as ptomainas liquidas, volateis, de cheiro *sui generis* e não oxygenadas; outro que se compõe das ptomainas solidas, geralmente crystallisaveis e oxygenadas.

V.57/185v

As do primeiro grupo, isto é, as ptomainas não oxygenadas, se apresentam sob o aspecto de liquidos oleosos, incolores, soluveis no ether alcoolisado, de cheiro urinoso ou cadaverico, algumas vezes semelhante ao do musgo, do espinheiro alvar, ou da rosa; é tão persistente e duradouro esse cheiro que Gautier ainda pôde encontral-o nos productos de putrefacções antigas, datando da idade da *Pedra* e do *Ursus spelæus*.

As do segundo grupo, isto é, as ptomainas oxygenadas, são solidas, brancas, algumas vezes crystallisadas, soluveis em agua, insoluveis no alcool, na benzina e no chloroformio.

O alcool amylico as dissolve, porém o grão de solubilidade das ptomainas nesse vehiculo parece estar em relação com o grão de impureza dessas substancias, tanto que o alcool amylico dissolve muito pouco a neuridina pura, ao passo que a dissolve em quantidade notavel, quando impura.

As ptomainas são alcalinas, muito instaveis e muito oxydaveis. Formam saes crystallisados e muito alteraveis em presença de um excesso de acido mineral, que os colore de roseo ou de vermelho, precipitando logo depois uma resina escura, algumas, mesmo em presença do acido carbonico do ar, soffrem essa metamorphose.

Com o chloreto de platina ellas formam saes duplos (chloroplatinatos) mais ou menos soluveis, e mais ou menos crystallisaveis, de côr de carne, rosea, amarello-clara, etc.

Um excesso de chloreto de platina, bem como um grande numero de reactivos, até mesmo a propria luz, os decompõe com grande facilidade.

Os reactivos geraes dos alcaloides são: reactivo de Nessler, de Meyer, de Schultz, de Sonneschein, de Frohde, iodeto de potassio iodado, iodeto duplo de potassio e de bismutho, de cadmio, chloreto de ouro, acido picrico, tannino, phosphomolybdato e o

V.17/186

phosphotungstato de sodio, etc., precipitam igualmente as ptomainas.

Segundo Grœber, o iodo é um excellente reactivo e o acido iodhydrico é mais sensivel que o iodeto de potassio; todavia, estes reactivos agem sobre numerosas substancias organicas, tendo, portanto, um valor relativo.

Entre todos, só o acido phosphomolybdico tem a propriedade de precipitar todas as ptomainas sem excepção; porém, precipitando tambem as bases ammoniacaes, não pode ser considerado caracteristico daquellas.

O chloreto de mercurio ás vezes precipita as ptomainas; outras vezes, o que se dá geralmente, fórma com ellas chloretos duplos crystallisaveis.

O chloreto de ouro dá com as ptomainas um precipitado amarello soluvel a quente ou um chloro-aurato muito soluvel, que se reduz rapidamente.

As ptomainas apresentam as seguintes reacções de coloração, estudadas por Selmi.

O acido sulfurico, diluido fracamente dá-lhes coloração vermelha violacea.

O acido chlorhydrico só, ou melhor, misturado com o acido sulfurico, produz coloração vermelha violacea, que se accentua pela acção do calor.

O acido nitrico, aquecido por algum tempo com as ptomainas, depois saturado de potassa, dá-lhes uma bella coloração amarella.

Dotadas de uma acção reductora energica, ellas reduzem a frio ou a quente o acido iodico, o acido chromico, o chloreto de ouro, o nitrato de prata, o brometo de prata e o ferricyaneto de potassio que se torna apto a dar azul da Prussia com o perchloreto de ferro. Esta ultima reacção, que se poderia chamar de Brouardel e

V.57/186v

Boutmy, nada tem de caracteristica, como acreditaram estes autores. Ella tambem se effectua ante grande numero de alcaloides vegetaes e alcalis artificiaes; entre elles está a morphina, a veratrina, a aconitina, a eserina, a muscarina vegetal, a hyocyamina, as bases phenylicas, a naphtalina, as bases pyridicas e hydropyridicas, as de radicaes allylicos, etc., que apresentam a mesma reacção.

Gautier verificou que alguns alcaloides reduzem lenta e fracamente o ferricyaneto, como a veratrina, a igasurina, a nicotina, a hyocyamina e a apomorphina, e que outros não o reduzem: a anemonina, a peltierina, etc.

Entre as ptomainas isoladas e estudadas por Brieger, apenas a cadaverina, a saprina, a mydaleina e duas bases ainda pouco estudadas reduzem o ferricyaneto de potassio, dando o azul da Prussia com o perchloreto de ferro.

A reducção do brometo de prata a prata metallica, pela acção das ptomainas, não é uma reacção infallivel; entretanto tem sido ensaiada de um modo engenhoso e muito pratico. Eis como se procede: toma-se um papel preparado com brometo de prata, como o que se emprega em photographia e escreve-se, com uma penna de pato embebida em uma solução salina de base extrahida do cadaver, a palavra *ptomaina;* no fim de meia hora lava-se o papel bromado (que havia permanecido na obscuridade) no hyposulfito de sodio e depois em agua; si existir ptomaina, a reducção se effectuará e a palavra apparecerá perfeitamente visivel sobre o papel.

No caso de se tratar de uma mistura de ptomaina e de alcaloides vegetaes, dósa-se pelo iodomercurato a quantidade de base que possa existir na solução a caracterisar e depois, com uma solução pura de alcaloide vegetal, escreve-se a palavra *alcaloide*, que deve tambem ser escripta com a mistura de alcaloide e de ptomaina. No primeiro caso nada se notará no papel, ao passo que a pa-

V.57/587

lavra será tanto mais visivel quanto maior for a quantidade de ptomaina no segundo caso. [1]

O meio de diffe renciação das ptomainas dos alcaloides vegetaes, recentemente empregado por Wefers Bettink e V. Dissel, foi considerado por estes autores como caracteristico, visto ser sómente a morphina, entre os alcaloides vegetaes, susceptivel de dar a mesma reacção; porém Brieger nada notou com as ptomainas isoladas por elle em estado de perfeita pureza.

O processo de Bettink e V. Dissel consiste em dissolver um milligramma de ptomaina em uma solução a 1 % de acido chlorhydrico e em ajuntar depois uma gotta de uma outra solução preparada com duas grammas de perchloreto de ferro crystallisado e dous centimetros cubicos de uma solução a 1 % de acido chlorhydrico, depois esta mistura é diluida em agua até formar 100 cc. e addicionada de cinco centigrammas de anhydrido chromico; produzindo então o ferricyaneto de potassio, com o perchloreto de ferro, o azul da Prussia, por sua conversão em ferro-cyaneto.

Uma qu estão de grande importancia, que se liga intimamente ás manipulações e ao reconhecimento dos alcaloides da putrefacção, é a do emprego de alguns reactivos e dos dissolventes; a sua escolha e as impurezas que apresentam são o que mais deve occupar a attenção do chimico.

O alcool amylico, por exemplo, é um bom dissolvente das ptomainas, principalmente quando ellas são impuras; entretanto não se deve empregar o alcool amylico do commercio, que, segundo Haitinger, contém a pyridina, causa inevitavel de erros. A benzina e o ether de petroleo tambem contêm substancias analogas á pyridina.

(1) *Bull. de l'Académie de Médecine* de Paris, t. X, n. 24, 1882.

V.57/387

O chloroformio, ainda que esteja isento de substancias estranhas, não deixa de ter seus inconvenientes; pois acarreta decomposição e muitas vezes a formação de carbylaminas toxicas, que vêm pôr-se ao lado das ptomainas de que consideramos o ether alcoolisado bom dissolvente.

Brieger ultimamente emprega e aconselha o alcool ethylico como o melhor dissolvente das ptomainas e, em sua opinião, o emprego dos acidos pode ser causa de erro; e para especialisar, menciona elle o acido sulfurico que pode produzir corpos artificiaes, mascarando a reacção, e o acido chlorhydrico quando em excesso.

O acido phosphomolybdico, por sua propriedade de precipitar todas as ptomainas, tem sido aconselhado como meio de extracção, porém tem o inconveniente de precipitar tambem a maior parte das bases ammoniacaes, que são de difficil separação; além disso, o acido phosphomolybdico só pela baryta pode ser eliminado, e esta base altera os alcaloides animaes. O iodeto de mercurio e potassio, o iodeto de potassio e cadmio podem ser empregados na preparação das ptomainas; mas, para eliminal-os, é preciso o emprego do hydrogeno sulfurado que traz a separação do iodo que posteriormente reage sobre as ptomainas, destruindo-as.

Extracção das ptomainas

Methodo de Stas-Otto.— Methodo de Dragendorff.— Methodo de Gautier.— Methodo de Pouchet.— Methodo de Brieger.

Methodo de Stas-Otto.— O principio em que se basêa este methodo foi imaginado por Stas, chimico belga, por occasião de um processo celebre. Otto introduziu nelle modificações importantes.

« As visceras putrefactas são tratadas pelo duplo de seu peso de alcool ligeiramente acidulado com acido tartrico, e postas de infusão

V.17/188

em banho-maria ; depois de filtrado, o licor é evaporado a 35° em uma corrente de hydrogeno ou no vacuo ; o extracto alcoolico acido é então tratado pelo ether que dissolve, além das materias graxas, uma pequena quantidade de ptomainas, que se extrahe da sua solução aquosa, addicionada de baryta, tratando-a ainda pelo ether. O extracto secco primitivo, depois de ter sido lavado pelo ether e alcalinisado com a baryta, com o bicarbonato de sodio ou com a ammonia, é tratado successivamente: 1°, pelo ether ordinario ou pelo ether de petroleo ; 2°, pelo chloroformio a frio, depois a quente ; 3°, pelo alcool amylico a frio, depois a quente.

Estes extractos successivos, tratados pela agua acidulada com o acido chlorhydrico, dão um licor que, evaporado, permitte ensaiar as reacções proprias dos alcaloides de que se têm geralmente servido nas experiencias physiologicas.»

Este methodo fornece ptomainas misturadas com substancias extractivas e outras impurezas, de maneira que é um methodo que poucas vantagens offerece.

Methodo de Dragendorff.— Este methodo consiste em dividir as materias putrefactas e addicionar-lhes acido sulfurico diluido (15 cc. de acido para 100 cc. de substancias reduzidas a caldo claro) ; deixa-se digerir por algumas horas na temperatura de 50° ; depois de filtrado e espremido, o residuo é submettido á mesma operação. Reunem-se os licores evaporados até á consistencia de xarope, collocam-se em contacto com o alcool a 95° durante 24 horas ; filtrados e evaporados, agita-se o residuo com a benzina, decantando-se logo depois : repete-se duas vezes a mesma operação. Decanta-se a segunda porção de benzina, e addiciona-se ao residuo ammonia até que se declare reacção alcalina ; aquece-se tudo até 40° ou 50°, esgotando-se de novo pela benzina. Repetindo-se muitas vezes esta lavagem, uma porção de benzina acarreta em solução o alcaloide

V.17/188

impuro que pode ser purificado, transformando-o em sulfato e decompondo-o pela ammonia, tratando-o por um dissolvente apropriado e fazendo-o passar por um processo analogo ao que se descreveu.

Methodo de A. Gautier.— Gautier fez passar por varias modificações o antigo processo que lhe serviu para extrahir as ptomainas.

Eis o processo modificado: acidulam-se pelo acido oxalico os liquidos putrefactos durante muitos mezes, para separar os acidos graxos que, a quente, sobrenadam; decantam-se, filtram-se e distillam-se até que passem turvos; addiciona-se cal para desembaraçal-os dos acidos graxos e distillam-se no vacuo. Recolhe-se, no acido sulfurico muito diluido, o liquido alcalino que passa e que retem a ammonia e as bases volateis. Separa-se o sulfato de ammoniaco por crystallisações successivas, evaporam-se as aguas-mães quasi a secco, esgotando-as pelo alcool concentrado que dissolve os sulfatos alcaloidicos e deixa o de ammonio. Os sulfatos dos alcalis cadavericos são decompostos então por um alcali, pondo-se em liberdade as ptomainas que são então extrahidas pelo chloroformio, pelo ether ou pelo ether de petroleo.

Methodo de Brieger.[1]— Picada finamente a carne, deixa-se putrefazer em agua durante cinco ou seis dias. Ferve-se a massa, filtra-se e addicciona-se sub-acetato de chumbo; o hydrogeno sulfurado acarreta o excesso de chumbo, e o liquido, desembaraçado do sulfureto de chumbo, é levado á consistencia de xarope e esgotado pelo alcool amylico, sendo, depois de evaporado, tratado pelo agua. Concentra-se o licor, tratando-se depois pelo acido sulfurico, e agitando a massa com o ether para subtrahir os acidos oxy-aromaticos. Depois de evaporado, reduz-se o volume a 1/4 para separar os acidos graxos. Precipita-se o acido sulfurico pela baryta e a baryta

(1) *Microbes, ptomaines et maladies*, p. 171, 173 e 182, 1887.

V.57/389

em excesso pelo anhydrido carbonico ; filtra-se e leva-se ao banho-maria, e, depois do resfriamento, ajunta-se perchloreto de mercurio. Lavado o precipitado, decompõe-se pelo acido sulphydrico e concentra-se pela evaporação, lavando-o em seguida com alcool absoluto ; vêm-se então depositar longas agulhas, soluveis em agua e no alcool diluido, e insoluveis no alcool puro, na benzina, no chloroformio, etc.

Estes crystaes são separados por precipitados parciaes, por meio do chloreto de platina ou do chloreto de ouro.

Methodo de Pouchet.[1] — Pouchet tem empregado um processo que consiste em precipitar os alcaloides animaes, em soluções ligeiramente alcalinas, por um excesso de tannino ; e em decompor os tannatos formados pelo hydrato de chumbo em presença do alcool. A evaporação das soluções alcoolicas deixa um deposito xaroposo que se dialysa ; as bases se acham na parte dialysada. Ellas podem ser isoladas pelos dissolventes: ether, ether de petroleo ou chloroformio.

Este processo tem permittido a Pouchet analysar e reconhecer duas ptomainas novas ; entretanto Gautier não o aconselha, porque o tannino tem o inconveniente de se oxydar, de se alterar em presença dos alcalis e de precipital-os incompletamente.

Segundo Marino Zuco,[2] é empregado com vantagem o bicarbonato de sodio na extracção das ptomainas, principalmente as que são fornecidas pelas substancias que não tenham ainda soffrido o processo putrefactivo, isto é, aquellas que tenham sua origem no desdobramento da lecithina, sob a influencia dos acidos graxos ou dos alcalis.

(1) *Bull. de l'Académie de Médecine* de Paris p. 157, 1886.

(2) *Arch. ital. de biol.* 1883.

V.17/189.

O illustrado professor de chimica organica e biologica de nossa Faculdade, seguindo mais ou menos os preceitos indicados por Marino Zuco, extrahiu do vomito negro dos doentes de typho icteroide uma ptomaina a que denominou *xanthoptomaina*. Para chegar a este resultado, procedeu do seguinte modo : agitou as materias vomitadas com a metade de seu volume de ether sulfurico ; deixou repousar e decantou por meio de um funil com torneira a parte etherea, que foi abandonada á evaporação espontanea. Tratou o residuo desta evaporação pelo bicarbonato de sodio dissolvido em uma pequena porção de agua ; ajuntou de novo o ether, agitando por muito tempo ; e, em seguida, a parte etherea que sobrenadava foi separada e deixada evaporar ; filtrou para separar os crystaes de bicarbonato de sodio em excesso e o liquido foi evaporado até á seccura em uma estufa na temperatura de 100°. Este liquido representa a ptomaina [1].

Descripção das ptomainas em particular

Sob o ponto de vista chimico, as ptomainas se dividem em ptomainas não oxygenadas e ptomainas oxygenadas.

I.— **Ptomainas não oxygenadas.** — Destas as principaes são: a parvolina, a hydrocollidina, as bases $C^{17}H^{35}Az^{3}$ e $C^{10}H^{13}Az$, a collidina, a neuridina, a cadaverina, a putrecina, a saprina, etc.

a) PARVOLINA ($C^{9}H^{13}Az$)—Foi descoberta em 1881 por Gautier e Etard [2] em productos da putrefacção da sarda (peixe) e da carne de

(1) D. FREIRE. *La contagion de la fièvre jaune*, 1883.

(2) *Bull. de l'Académie de Méd.*, 12 et 19 janvrier 1885. — *Comptes — rend. de l'Académie des Sciences*, t. XCIV p. 1357 e 1598 ; t. XCII, p. 263 e 325.

V.17/150

cavallo ; tem sido obtida pelo methodo commum de preparação das ptomainas, operando-se sobre os primeiros extractos chloroformicos.

Propriedades physico-chimicas. — É uma substancia oleosa, de côr amarella de ambar, de cheiro de flores de espinheiro alvar, fervendo um pouco acima de 200°, ligeiramente soluvel em agua, muito soluvel no alcool, no ether e no chloroformio, ennegrecendo e resinificando-se facilmente ao ar ; dá com o chloreto de ouro um chloro-aurato muito soluvel, com o chloreto de platina o chloroplatinato $(C^9 H^{13} Az\ HCl)^2 Pt\ Cl^4$ que é pouco soluvel, crystallisado, côr de carne, tornando-se rapidamente roseo ao ar.

Aquecendo-se a 200°, em tubo sellado, o producto bruto da reacção da ammonia com o aldehydo propionico, obtem-se uma base equivalente á formula $C^8 H^{13} Az$, que ferve a 195° e que se assemelha muito á parvolina.

b) Hydrocollidina ($C^9 H^{13} Az$) — Foi descoberta em 1881 por Gautier e Etard, nos ultimos extractos chloroformicos da fermentação putrida dos peixes, da carne de cavallo e da de vacca.

Propriedades physico-chimicas. — Apresenta-se sob a forma de um liquido quasi incolor, ligeiramente oleaginoso, de um cheiro penetrante e tenaz de syringa; ferve a 210°, com densidade de 1.0296 a 0° ; oxyda-se ao ar tomando uma côr escura e tornando-se viscosa, e combina com o acido carbonico da atmosphera.

Com o acido chlorhydrico fórma o chlorhydrato respectivo ($C^8H^{13}Az\ HCl$), crystallisado em agulhas, soluvel em agua e no alcool ; resinifica-se em presença de um excesso de acido.

O chloreto de ouro fórma com a hydrocollidina um chloro-aurato muito soluvel, porém muito instavel, que se reduz mesmo a frio.

V.17/190 v

Tratando-se a nicotina pelo selenio, obtem-se uma hydrocollidina da formula ($C^8H^{13}Az$) que ferve a 210°. [1]

Œchsner de Conisck [2], tratando a collidina que descobrira nos productos resultantes da acção da potassa sobre a chinchonina e a brucina, em vaso fechado, pelo phosphoro e o acido iodhydrico, obteve syntheticamente uma hydrocollidina semelhante á de Gautier.

A hydrocollidina é muito venenosa ; a morte que causa é precedida de tremores nervosos, de convulsões violentas e de contracções tetanicas ; ha parada do coração em diastole.

c) Base ($C^{17}H^{38}Az^4$) — Das aguas mães do chloroplatinato da base precedente, Gautier retirou, depois da concentração, um chloroplatinato soluvel e crystallisavel em agulhas amarellas, que facilmente se decompõe á temperatura de 100°, desprendendo um cheiro de syringa. Segundo a analyse de Gautier, a formula do seu chloroplatinato é ($C^{17}H^{38}Az^4 2CHl$) $PtCl^4$.

d) Base ($C^{10}H^{15}Az$) — Esta base foi descoberta, em 1883, por Guareschi e Mosso [3], que retiraram-a, pelo methodo de Gautier e Etard, da fibrina do boi putrefacta. Nestes ultimos tempos Œchsner de Conisck retirou-a dos productos basicos da putrefacção de polvos marinhos pescados no Mediterraneo.

Propriedades physico-chimicas.— É um liquido oleoso, muito alcalino, de cheiro pyridico, pouco soluvel em agua, facilmente resinificavel.

Suas reacções são as seguintes :

Acido phosphotungstico » phosphomolybdico	Precipitado branco amarellado.

(1) Cabours et Etard, *Comptes-rendues de l'Acad. des Sc.*, t. XCII, pag. 1079.

(2) *Bull. de la Soc. chim.*, juillet 1884.

(3) *Arch. ital. de Biol.*, t. II, pag. 367, e t. III, pag. 241, 1883.

V.17/191

Ferricyaneto de potassio. — Precipitado azulado (azul da Prussia).

Acido picrico
» tannico } Precipitado amorpho.

Bi-chloreto de mercurio.— Precipitado branco.

O chloreto de ouro dá com seu chlorhydrato um precipitado alcalino com reducção do ouro ao estado metallico.

O chloreto de platina dá um precipitado abundante côr de carne, crystallino; o chlorhydrato crystallisa em laminas finas, incolores e deliquescentes.

Esta ptomaina é provavelmente uma base pyridica e, segundo Œchsner de Coniscк, homóloga superior da parvolina.

e) Collidiña ($C^8H^{11}Az$) — Em 1876, Nencki (de Berna) descobriu, nos productos da digestão da gelatina pelo pancreas (600 grammas de gelatina, 200 de pancreas de boi e 10 litros de agua), uma ptomaina a que deu o nome de *collidina*.

Foi a primeira ptomaina isolada em perfeito estado de pureza. Nencki faz a distincção entre esta collidina e a de Anderson, que foi obtida syntheticamente por Bayer e Ador, fazendo aquecer a 120° o aldehydato de ammonio em contacto com a uréa ; para elle esta substancia não é mais que a isophenylethylamina $C^6H^5—CH<^{CH^3}_{AzH^2}$

Propriedades physico-chimicas.— A collidina de Nencki se nos apresenta debaixo da forma de um liquido oleoso ; com a platina, fórma um sal crystallisado em bellas agulhas. [1]

f) Neuridina ($C^5H^{14}Az^2$) — É um dos productos mais constantes da putrefacção das substancias albuminoides; foi descoberta, em 1884, por Brieger que a tem encontrado nos productos da putrefacção da carne dos mammiferos e dos peixes; na gelatina e no

(1) L. Woolff, M. D., *The ptomaines, their forensic and pathological importance*, pag. 11, 1888.

V.17/191v

queijo putrefacto, nos diversos orgãos do cadaver humano, e no cerebro em estado fresco.

Propriedades physico-chimicas.— A neuridina só é conhecida em estado de sal em combinações com o chloreto de platina e com o chloreto de ouro.

Todos os seus saes são bem crystallisados. O chlorhydrato é muito soluvel em agua, insoluvel no alcool absoluto, no ether, no chloroformio, no alcool amylico e na benzina.

Suas reacções são as seguintes:

Acido phosphotungstico.— Precipitado branco, soluvel em excesso de reactivo.

» phosphomolybdico.— Precipitado crystallino.

» picrico — » lento a se formar, crystallisando em agulhas amarellas.

Iodeto duplo de bismutho e potassio.— Precipitado vermelho.

Chloreto de ouro.— Precipitado crystallino.

Com os outros reactivos geraes não se nota nem coloração nem precipitado (Brieger).

A soda em solução desdobra o chlorhydrato de neuridina em dimethylamina e em trimethylamina.

A neuridina não é toxica.

g) Cadaverina ($C^5H^{16}Az^2$) — Esta ptomaina foi descoberta por Brieger, nos productos da fermentação prolongada do cadaver humano. Bocklisch a encontrou na salmoura dos arenques; Œchsner de Conisck nos polvos marinhos putrefactos.

Propriedades physico-chimicas. — É um liquido incolor, viscoso, fervendo na temperatura de 115° a 120°, de cheiro desagradavel, semelhante ao da conicina. Com os acidos fórma saes bem crystallisados, soluveis em agua, no alcool e no ether alcoolico.

V.171/192

Eis as suas principaes reacções :

Acido phosphotungstico.— Precipitado branco, soluvel em excesso de reactivo.

» phosphomolybdico.— Precipitado branco, crystallino, soluvel em excesso de reactivo.

» phospho-antimonico.—Precipitado branco crystallino.

Iodeto mercuro-potassico.— Precipitado resinoso.

» de cadmio e potassio.— Precipitado resinoso a principio, apresentando-se em massa mamellonada.

» de potassio iodado.—Precipitado escuro.

Acido iodhydrico iodado.—Agulhas escuras.

» picrico — » amarellas.

» tannico —Precipitado amorpho.

Ferricyaneto de potassio e perchloreto de ferro. — Precipitado azul (azul da Prussia).

A cadaverina fórma com o chloreto de platina e com o chloreto de ouro saes crystallisados : o chloroplatinato tem a côr vermelha e seus crystaes são orthorhombicos (Herschwald).

A cadaverina não é toxica.

h) Putrecina ($C^4H^{12}Az^2$) — Foi ainda retirada por Brieger do cadaver humano ; Bocklisch a tem retirado do arenques putrefactos ; ella apparece no quarto dia de putrefacção, ao mesmo tempo que a cadaverina ; porém, sómente depois de onze dias foi que Brieger a pôde obter em quantidade sufficiente para permittir sua analyse ; e ellè a considera como um ethyleno-diamina dimethylico construido, sem duvida, da maneira seguinte : $C^2H^4 \begin{matrix} AzH.CH^3 \\ AzH.CH^3 \end{matrix} = C^4H^{12}Az^2$

Propriedades physico-chimicas.— A putrecina livre apresenta-se sob a forma de um liquido claro, muito movel, de cheiro de sperma, e absorve facilmente o acido carbonico do ar, porém

V.57/192v

sem perder o seu cheiro desagradavel e fórma um carbonato crystallisavel. Ferve a 135°.

Suas principaes reacções são as seguintes:

Acido phosphotungstico.— Precipitado branco soluvel em excesso de reactivo.

» phosphomolybdico.— Precipitado amarello.

Iodeto mercuro-potassico
» de bismutho e potassio. } Precipitado oleaginoso, crystallisando pouco a pouco.

Acido picrico.....— Agulhas amarellas.

» tannico.....— Precipitado branco sujo.

Fórma com os acidos saes bem crystallisados. O chlorhydrato (C^4 H^{12} Az^2 2 HCl) crystallisa em agulhas longas incolores e transparentes ; soluveis em agua, pouco soluveis no alcool diluido e insoluveis no alcool absoluto. Brieger tem-se utilisado desta propriedade para separar este sal do chlorhydrato de cadaverina.

O cholroplatinato de putrecina (C^4 H^{12} Az^2 2 H Cl) Pt Cl^4 é quasi insoluvel em agua, e apresenta-se sob a forma de palhetas hexagonaes.

A putrecina não é toxica.

i) Saprina (C^5 H^{14} Az^2) — Entre os productos da putrefacção, Brieger pôde notar a existencia de uma ptomaina que apparece ao mesmo tempo que a putrecina, á qual deu o nome de *saprina*. É muito semelhante á cadaverina, entretanto distingue-se uma de outra pelos caracteres seguintes: 1°, o chloroplatinato de cadaverina é quasi insoluvel em agua, o de saprina é muito mais soluvel ; 2°, os crystaes do chloroplatinato de cadaverina apresentam-se sob a forma rhombica, os de saprina sob a forma de agulhas sedosas, grupadas parallelamente ; 3°, o iodeto duplo de potassio e de bismutho dá um precipitado amorpho com a saprina e um precipitado crystallino com a cadaverina.

V.17/193

j) MYDALEINA.— Segundo Brieger, só a partir do setimo dia de putrefacção, começam a apparecer as ptomainas toxicas, e a mydaleina é, dos alcaloides estudados por elle, um dos mais toxicos; tem sido isolada em mui pequena quantidade, o que não tem permittido que della se faça estudo completo. Foi extrahida pela primeira vez por elle que a isolou das aguas-mães, donde havia retirado as bases precedentes, graças á solubilidade differente dos chloroplatinatos.

Propriedades physico-chimicas.— A mydaleina precipita o chloreto mercurico; o precipitado é insoluvel no alcool absoluto; seu chlorhydrato crystallisa mui difficilmente e dá as reacções seguintes:

Acido phosphomolybdico.— Precipitado amorpho.

» phosphotungstico. — » branco, soluvel em excesso de reactivo.

Iodeto mercuro-potassico.— Gottas oleosas amarellas.

» de bismutho e potassio } Produz um oleo escuro sujo.
» » potassio iodurado }

Acido picrico.....— Precipitado amarello.

Chloreto de platina.....— » em agulhas microscopicas.

» » ouro.....— Dá gottas oleosas.

Ferricyaneto de potassio e perchloreto de ferro. — Precipitado azul.

k) ETHYLENO-DIAMINA.— É uma base da putrefacção da carne do peixe; Brieger a obteve, pela primeira vez, das aguas-mães da neuridina; ella fórma com o chloreto de platina um sal duplo cuja formula empirica é $C^2H^8Az^2 2HClPtCl^4$, crystallisado em pequenas palhetas, difficilmente soluveis em agua.

Propriedades physico-chimicas.— O sal chlorhydrico desta diamina crystallisa em longas agulhas brilhantes facilmente

V.57/193v

soluveis em agua, insoluveis no alcool absoluto, e dão as seguintes reacções:

Acido phosphomolybdico.— Precipitado branco.

Acido phospho-antimonico.— Precipitado branco amarellado, soluvel em excesso de reactivo.

Iodeto de potassio e de bismutho.— Precipitado em forma de palhetas vermelhas crystallinas.

Nenhuma reacção dá como os outros reactivos dos alcaloides.

O ethyleno-diamina, sendo puro, pode ser distillado com a soda sem se decompor; Cloez o obteve syntheticamente, aquecendo uma mistura de chloreto de ethyleno e de alcool ammoniacal.

O ethyleno-diamina é uma subtancia toxica.

l) TRIMETHYLAMINA [$C^3H^9Az=(CH^3)^3Az$]--A trimethylamina foi descoberta por Hoffmann na *cotyledon umbilicus*; Brieger encontrou-a mais tarde nos productos da putrefacção do queijo.

Hoffmann fez uma synthese, ajuntando o iodeto de methyla com a dimethylamina ou mesmo com a ammonia.

$$\left.\begin{matrix}(CH^3)^2\\H\end{matrix}\right\}Az + CH^3I = (CH^3)^3Az, HI$$

Dimethylamina. Iodeto de methyla. Iodhydrato de trimethylamina.

Propriedades physico-chimicas.— A trimethylamina abaixo de 9° é um oleo muito alcalino, de cheiro desagradavel semelhante ao do peixe em salmoura; é muito soluvel em agua; suas dissoluções aquosas são acompanhadas de desprendimento de calor e comparaveis ás de potassa ou de soda.

A trimethylamina fórma saes crystallisaveis, muito soluveis e deliquescentes e com o brometo de ethyleno fórma o brometo de trimethybromethylamina $\left.\begin{matrix}(CH^3)^3\\C^2H^4Br\end{matrix}\right\}Az\ Br$

Com o iodeto de methyla, o iodeto de tetramethylammonio.

V.57/194

II.—**Ptomainas oxygenadas.**— As principaes são a cholina, a neurina, a muscarina, a gadinina, e as bases $C^7H^{18}Az^2$ $O^6C^5H^{12}Az^2O^4$.

a) Cholina ($C^5H^{15}AzO^2$)— O desdobramento da lecithina em seus componentes, quer pela acção bio-chimica dos micro-organismos, quer pela agua de baryta, dá em resultado a formação da cholina, que foi obtida syntheticamente por Wurtz, tratando a trimethylamina pelo oxydo de ethyleno em presença da agua.

$$\begin{matrix} CH^2 \\ | \\ CH^2 \end{matrix} > O + (CH^3)^3Az + H^2O = \begin{matrix} (CH^3)^3 \\ \\ CH^2OH \end{matrix} > AzOH$$

Oxy. de ethyl. Trimethyl. Agua Cholina.

Esta synthese caracterisa a cholina com o hydrato de trimethylhydroxethylenoammonio. Foi Strecker quem primeiro isolou este corpo da bile; Brieger o isolou juntamente com a neurina da materia cerebral fresca, o que o fez acreditar que ellas existem ao lado uma de outra no organismo são; Bocklisch a encontrou na salmoura dos arenques.

Propriedades physico-chimicas.— A cholina é um liquido de consistencia de xarope, soluvel em agua; fórma com os acidos saes bem caracterisados. O chloroplatinato de cholina é menos soluvel em agua que o chloroplatinato de neurina.

Pelo calor a cholina se desdobra em glycol e trimethylamina.

Suas principaes reacções são:

Acido phosphotungstico.—Precipitado branco insoluvel em agua, que pelo repouso crystallisa.

» phosphomolybdico. —Precipitado volumoso.

» phospho-antimonico.— » branco.

Iodeto mercuro-potassico.— » amarello crystallino.

» de bismutho e de potassio.— Precipitado amarello amorpho.

V.17/594

Iodeto de potassio iodado.— Precipitado escuro grumoso.

Acido iodhydrico.— » » »

Chloreto de mercurio.— » branco.

Ferricyaneto de potassio e perchloreto de ferro.— Precipitado azul (azul da Prussia).

A cholina é muito toxica.

b) NEURINA ($C^5H^{12}Az\ OH$) — A neurina foi encontrada pela primeira vez por Brieger nos productos da putrefacção cadaverica. Ella é ainda o resultado do desdobramento da lecithina, do isolamento da cholina que, perdendo uma molecula de agua, transforma-se em neurina.

A cholina com o acido iodhydrico dá o iodeto de iodethylenotrimethylammonio

$$\begin{matrix}(CH^3)^3\\C^2H^4OH\end{matrix}> AzOH + 2HI = \begin{matrix}(CH^3)^3\\C^2H^4I\end{matrix}> AzI + 2H^2O$$

Cholina — Ac. iodh. — Iod. de iodethylenotrimethylammonio

que, por sua vez, tratado pelo oxydo de prata, transforma-se em uma nova base, a neurina que é considerada como um hydrato de trimethylvenylammonio

$$\begin{matrix}(CH^3)^3\\C^2H^4I\end{matrix}> Az\,I + Ag^2O = 2AgI + \begin{matrix}(CH^3)^3\\C^2H^3\end{matrix}> AzOH$$

Iodeto de iodethylenotrimethylammonio — Oxydo de prata — Iodeto de prata — Hydrato de trimethylvenylammonio

Propriedades physico-chimicas.— A neurina é um liquido de consistencia de xarope, muito soluvel em agua e muito alcalina. O chloreto de platina fórma com ella um sal duplo bem crystallisado. A neurina precipita-se pelos reactivos geraes dos alcaloides e reduz o ferricyaneto de potassio que, tratado pelo perchloreto de ferro, produz o azul da Prussia.

V.17/195

c) Muscarina ($C^5H^{13}AzO^2$) — Schmideberg e Koppe descobriram no *Agaricus muscareus*, em 1870, uma substancia que recebeu o nome de muscarina. Em 1878, Gautier assignalou sua presença nos productos da putrefacção. Foi obtida syntheticamente por Schmiedeberg e Hartnack pela oxydação da cholina pelo acido nitrico; isto os levou a considerar a muscarina, como uma ptomaina aldehydica $\frac{(CH^3)^3}{C^2H^3O} > AzOH$

Brieger a obteve ao lado do ethyleno-diamina da carne do bacalhão putrefacto; ella se acha nas aguas mães, em que o ethyleno-diamina tem sido precipitado pelo chloreto de platina. Concentrando-se essas aguas a banho-maria, depositam-se crystaes octaedricos, correspondentes á formula $(C^5 H^{13}AzO^2 Cl)^2 Pt Cl^4$ (Brieger).

Propriedades physico-chimicas.— A muscarina é um corpo solido, crystallisado, deliquescente, muito acalino; combina-se com o acido carbonico do ar atmospherico e é precipitada pelos reactivos geraes dos alcaloides; fórma com o chloreto de platina e com o chloreto de ouro compostos crystallinos; reduz o ferricyaneto a sal ferroso. A muscarina é um veneno violento, cujo antagonico é a atropina.

d) Gadinina ($C^7H^{18}AzO^2$) — Esta base, cujo nome provém de *gadus* (bacalhão), foi assim denominada por Brieger para distinguil-a de suas congeneres existentes nos mesmos productos em putrefacção. Brieger a retirou das aguas mães, de onde havia sido retirado o chloroplatinato de muscarina, cuja base existe ao lado da gadinina no bacalhão putrefacto. Ainda não foi obtida em estado de liberdade. Seus saes são mais ou menos crystallisados. O chloroplatinato de gadinina é amarello; o chlorhydrato crystallisa em agulhas incolores, soluveis em agua e insoluveis no alcool. Nenhum delles é toxico.

V.17/1955

e) BASES ($C^7H^{18}Az^2O^4$) e ($C^5H^{12}Az^2O^4$) — A Pouchet se deve a descoberta destas duas ptomainas; são, como todas as outras, resultantes da putrefacção das substancias animaes. Os chloroplatinatos destas bases são ambos soluveis, porém podem-se separar pela addição de alcool e depois de ether: o que corresponde á formula $(C^7H^{18}Az^2O^6HCl)^2$ Pt Cl^4 é insoluvel no alcool concentrado e crystallisa em agulhas prismaticas muito alteraveis; o outro $(C^5H^2Az^{12}O^4,HCl)$ Pt Cl é bastante soluvel no alcool concentrado e no ether, e se crystallisa em agulhas, em forma de pincel, e parece se alterar com menos facilidade.

Os chlorhydratos apresentam-se sob a forma de crystaes sedosos, alteraveis pelo acido chlorhydrico em excesso. Os reactivos geraes dos alcaloides precipitam estas ptomainas; ellas são muito toxicas e obram paralysando os movimentos reflexos.

Ptomainas dos organismos pathologicos.— Ao professor Brieger cabe a primazia de haver determinado a influencia dos bacterios pathogenicos, isolando productos alcaloidicos gerados nos organismos vivos. Dos liquidos de cultura do bacillus typhico de Koch e Ebert (por meio de seu methodo de extracção das ptomainas), isolou uma base susceptivel de formar saes, com os chloretos de ouro, e de platina. O chloro-platinato dessa base é soluvel e o chloro-aurato é quasi insoluvel; essa differença de grão de solubilidade destes dous saes é utilisada com vantagem na purificação dessa substancia.

O chlorhydrato é muito deliquescente e suas soluções dão as reacções seguintes:

Acido phosphomolybdico. — Precipitado branco.

Iodeto de potassio iodurado. — Precipitado escuro.

Iodeto de potassio e de mercurio.— Precipitado branco amarellado.

V.17/196

Iodeto de potassio e de bismutho.—Precipitado vermelho escuro.

Acido tannico. — Precipitado branco amarellado.

Esta base foi considerada por Brieger como uma triamina. Injectada em animaes, produz symptomas de envenenamento e morte subsequente, por parada do coração em systole.

Da cultura do *staphylococcus pyogenus aureus*, na carne de vacca, Brieger retirou, ao fim de quatro semanas, uma base organica cujo chlorhydrato se apresenta sob a forma de agulhas incolores e inalteraveis ao ar. Este chlorhydrato fórma com o chloreto de platina um sal duplo, cujos crystaes têm o aspecto de pequenas columnas.

As reacções do chlorhydrato deixam bem patente a natureza especifica dessa substancia que pareceu a Brieger ser muito vizinha da ammonia.

Suas reacções são as seguintes:

Acido phosphomolybdico. — Precipitado amarello.

Acido phosphotungstico. — Precipitado branco, soluvel em excesso de reactivo.

Iodeto de cadmio e potassio : — coloração ligeiramente rosea.

Iodeto de bismutho e potassio: — agulhas vermelho-escuras.

Iodeto de potassio iodurado: — fraca separação de iodo.

Acido iodhydrico iodado : — gottas oleosas.

Acido picrico : — agulhas amarellas.

Ferricyaneto de potassio e perchloreto de ferro. — Precipitado azul (azul da Prussia).

Brieger affirma que o organismo atacado de septicemia é a séde de phenomenos chimicos mui differentes dos que se observam no organismo são. Põe em evidencia a eliminação do phenol em abundancia, em um certo numero de affecções pathologicas, taes

V.57/1960

como : a diphteria, a erysipela, a pyohemia, a escarlatina, etc., nas quaes provavelmente existem ptomainas.

Ultimamente Brieger annunciou á Academia de Medicina de Berlim, em sessão de 5 de Abril deste anno, a descoberta de tres ptomainas nos cadaveres de individuos que haviam succumbido de tetano. [1] Estas ptomainas são a *tetanotoxina*, a *tetanina* e a *methylotoxina*.

A tetanotoxina é incolor em solução na agua; com o acido chlorhydrico dá origem a um sal bem definido e eminentemente toxico, pois, na dóse de um milligramma, produz a morte em coelhos. Injectando um milligramma de chlorhydrato de tetanotoxina em um coelho, vê-se produzir o seguinte: a principio contracção dos musculos da face, depois tremor generalizado do corpo, convulsões a principio clonicas, depois tonicas, tetano e morte.

A tetanina é tambem considerada convulsionante.

A methylotoxina, cuja acção é semelhante á do curare, foi injectada em um coelho e produziu a principio dilatação dos vasos da orelha, depois orthopnéa, agitação, convulsões, quéda sobre um dos lados e morte.

Além destas ptomainas, elle retirou tambem dos cadaveres dos tetanicos a neurina, base que já conhecemos.

Vaughan [2] descobriu, no queijo ardido e no leite azedo, um veneno da classe das ptomainas, a que deu o nome de *tyrotoxicon*. Este veneno se apresenta sob o aspecto de longas agulhas crystallinas, soluveis em agua, no alcool, no ether e no choloroformio.

William Newton e Shippen Wallace citam varios casos de envenenamento pela ptomaina de Vaughan, á qual se podem attribuir

(1) *O Brazil medico* — Demonstração da toxidez de tres ptomainas pelo Dr. Brieger de Berlim; n. 3.

(2) *Soc. de Biologie*, 1882, pag. 862.

V.17/197

igualmente as numerosas perturbações intestinaes produzidas nas crianças de peito pelo leite avariado.

No fim do anno passado, Sevestre chamou a attenção sobre certas broncho-pneumonias, sobrevindas nas diarrhéas infantis, observadas no hospital das crianças, attribuidas á intoxicação resultante da absorpção das ptomainas nos intestinos, — isto nos indica que a desinfecção dos intestinos deve ser feita em numerosas affecções intestinaes, principalmente nas especies choleriformes.

Capitan e Charrin [1] retiraram do pús azul uma substancia alcaloidica a que denominaram *pyocyanina*; esta é soluvel no chloroformio e sua solução dá com o acido sulfurico uma coloração vermelha que, em contacto com os alcalis, passa a azul.

O illustrado professor Domingos Freire retirou da materia negra dos vomitos do typho icteroide uma ptomaina a que deu o nome de *xanthoptomaina*, para lembrar-lhe a origem.

Esta ptomaina é liquida, de cheiro acre e aromatico, volatil, de côr ligeiramente amarellada, oleosa, formando com a agua uma emulsão opalina; soluvel no alcool e no ether; torna azul fortemente o papel de tournesol; contém grande proporção de azoto, pois, aquecida com a potassa, emitte abundantes vapores ammoniacaes. É inflammavel: aquecida sobre uma lamina de platina, arde com chamma amarellada, deixando residuo de carvão; pela acção do acido chlorhydrico, dá fumaça branca, espessa, similhante á que é produzida pela nicotina e cicutina.

Suas principaes reacções são as seguintes:

Iodeto de potassio iodado. — Precipitado que se forma pela agitação;

Ferricyaneto de potassio, perchloreto de ferro e algumas gottas de acido chlorhydrico: — bella coloração verde esmeralda.

(1) L. Wolff. *The ptomaines — their forensic and pathological importance.*

V.17/197 v.

O acido tannico tambem a precipita.

Descóra o iodeto de amido ; para verifical-o, faz-se um pouco de gomma de amido, que se trata pela tintura de iodo, ajuntando-lhe uma pequena quantidade de solução de ptomaina, e agitando-se: a côr azul desapparece, provavelmente porque o iodo combina-se com a ptomaina, formando um iodeto incolor ; esta reacção serve para caracterisal-a.

Bouchard [1], em uma serie de pesquizas sobre as urinas dos doentes de febre typhoide, de pneumonia, de pleuresia e de ictericia infecciosas, de diarrhéa putrida, e ultimamente sobre as urinas de cholericos, pôde isolar uma certa quantidade de ptomainas muito mais toxicas do que as da urina normal ; estas ptomainas, injectadas em coelhos, produziram sempre as mesmas perturbações funccionaes. Bouchard conclue destes estudos que as ptomainas são sempre constantes em um certo numero de molestias infecciosas ; que ellas são antes fornecidas pela desassimilação dos agentes infecciosos do que pela *elaboração viciosa* das cellulas do proprio organismo.

Villiers [2] emprehendeu um certo numero de pesquizas sobre os orgãos de duas crianças ; uma que succumbiu a uma broncho-pneumonia sobrevinda no curso do sarampão, outra a uma diphteria complicada de broncho-pneumonia, e conseguiu retirar dous alcaloides identicos quanto ás propriedades e reacções, sendo um de cada criança. Dotados de cheiro picante, que provoca o espirro, de sabor caustico, não têm acção sobre o papel de tournesol e são com facilidade retirados de sua solução etherea.

(1) Bouchard — *Sur la présence des alcaloides dans les urines, au cours de certaines maladies infecticuses.—Comptes-rendus de la Sco. de Biolog.*, 1882.

(2) A. Villiers. — *Sur la formation des alcaloides dans les maladies et sur les urines patholog.* — *Comptes-rendus de l'Acad. des Sc.*, 20 avril, 11 mai 1885, pags. 1073, 1246.

V.17/198

Suas reacções são as seguintes:

Iodeto de mercurio e potassio. — Precipitado branco.

Agua bromada.— Precipitado branco amarellado (reacção muito sensivel).

Bi-chloreto de mercurio. — Precipitado branco.

Chloreto de ouro.— Chloro-aurato branco amarellado, amorpho, soluvel a quente, sem reducção.

O tannino, o chloreto platinico, o bichromato de potassio e o acido picrico não o precipitam.

O ferricyaneto de potassio e o perchloreto de ferro dão lentamente um precipitado azul (da Prussia).

O acido sulfurico o colore em vermelho escuro; este alcaloide dá um chlorhydrato que crystallisa sob a fórma de prismas brancos.

Parece localisar-se sobretudo no pulmão, no figado e nos rins.

Villiers tambem fez pesquizas sobre as urinas dos doentes victimas de sarampão, de diphteria, de pneumonia, de tisica, etc., nos quaes encontrou alcaloides bem caracterisados.

Pouchet tem, como outros autores, estudado a mesma questão; suas pesquizas, porém, têm sido feitas em urinas de doentes atacados de affecções cerebraes, sem febre, e foram ainda feitos outros estudos sobre a bile e as dejecções dos cholericos: de todas elle conseguiu isolar ptomainas; a que foi retirada das dejecções pelo chloroformio apresenta-se sob a forma de um liquido incolor, com o cheiro caracteristico das bases pyridicas; oxyda-se pela acção da luz e do ar com grande rapidez, colorindo-se de roseo e depois de escuro; possue uma reacção francamente alcalina (papel de tournesol), e fórma bases definidas; seu chlorhydrato se reduz facilmente pela elevação thermica; este sal é precipitado pelos reactivos geraes dos alcaloides, e reduz o chloreto de ouro e de platina sem formar combinações definidas.

V.57/198.

O ferricyaneto de potassio é tambem reduzido por essa ptomaina, dando azul da Prussia pela addição de perchloreto de ferro.

Procurando fazer crystallisar o chlorhydrato desta base, Pouchet experimentou um começo de intoxicação muito intensa, a qual descreve nestes termos.

« Le début des accidents s'est montré dix-huit heures après l'inhalation des vapeurs de la base. Ces accidents ont consisté en un frisson extrêmement intense et prolongé avec une seusation de refroidissement des plus penibles. Irregularité du pouls, crampes douloureuses dans les membres, accompagnées de tremblement, nausées sans vomissements ni diarrhée.

« Anurie absolue, pendant plus de trente heures, malgré l'emploi abondant d'infusion de thé au rhum. Durant trois jours, présence de glucose en quantité très appreciable dans les urines. Durant une semaine, embarras gastrique avec état nauséeux très accentué et sensation très penible de froid, malgré le séjour dans une temperature chaude. »

O preparador de Pouchet tambem foi victima desses mesmos accidentes ; porém com muito menor intensidade. [1]

Além desse facto comprobativo da existencia mui provavel de ptomainas volateis, Le Bon [2] cita um outro não menos interessante, experimentado por elle em Kombakomum (India), por occasião de uma epidemia de cholera.

Em 1885, o cholera grassava com geral violencia nessa localidade, principalmente em um pagode visinho (onde se reuniam centenares de padres e de adoradores).

(1) G. Pouchet.—*Sur les modifications qui se proluisent dans la composition chimique de certains humeurs sous l'influence du cholera épidemique.*

(2) Le Bon.—*Genèse du cholera dans l'Inde et action des ptomaines volatiles.*—*Académie des Sciences*, 21 séptembre 1885.

V.57/599

Le Bon, tomando a resolução de ir estudar esse foco de infecção, pôde notar que existia no meio desse pagode um vasto reservatorio sagrado em que fermentava, sob a influencia de uma temperatura de 53°, uma grande quantidade de materia organica, donde exhalava-se um cheiro infecto. Le Bon, ahi chegando, apenas havia decorrido dez minutos, foi acommettido de colicas violentas e de uma diarrhéa abundantissima, que durou por algumas horas ; disso concluiu que a putrefacção das materias organicas, sob a influencia de uma alta temperatura, é capaz de dar origem a ptomainas volateis, que, absorvidas, são susceptiveis de produzir symptomas analogos aos do cholera.

II

LEUCOMAINAS

Historico. — Divisão.— Estudo chimico, comprehendendo os processos de extracção e propriedades physico-chimicas.

Gautier, conhecedor da analogia existente entre os phenomenos biologicos e os da fermentação putrida, procurou averiguar si o organismo vivo, em perfeito estado physiologico, podia, como os vegetaes, produzir alcaloides. Depois de muitos estudos e pesquizas conscienciosas, concluiu que o organismo animal os laborava, e que elles agiam como estimulantes das vibrações moleculares do protoplasma cellular, sendo, portanto, indispensaveis á manutenção da vida.

A formação desses alcaloides physiologicos, denominados leucomainas, firmada por Gautier em dados e provas experimentaes irrecusaveis, desvendou na physiologia animal uma nova funcção e muito ampliou o circulo das sciencias medicas.

V.17/1990

A *creatinina* foi descoberta por Liebig em 1849 e considerada por Gautier a primeira substancia animal dotada de propriedades basicas.

Antes da descoberta da creatinina, já era conhecida, desde 1819, a *xanthina* [1], a *hypoxanthina*, descoberta por Scherer, e a *guanina*, por Unger em 1844. Em 1869, Liebreich descobriu a betaina nas urinas normaes e em 1880 tambem Pouchet [2] fez ver que havia extrahido da urina normal, a *allantoina* (considerada depois por Bayer como uma uréa), a *carnina* e uma substancia de que determinou a funcção alcaloidica, pela obtenção de alguns compostos bem definidos.

As pesquizas de Bouchard e as de Bocci, feitas em 1882, deixaram bem patente a toxidez da urina normal.

Mourson e Schlagdenhauffen [3] retiraram do liquido amniotico, tomado no momento do parto, uma certa porção de alcaloides.

Fox e Pellacani [4], depois de interessantes experiencias feitas com diluições aquosas do succo de diversas visceras frescas, concluiram que existem substancias cujo grão de toxidez está em relação com as differentes visceras: cerebro, figado, rins, etc.

Kossel, adjunto do Instituto Physiologico de Berlim, annunciou por sua vez haver retirado uma nova base alcaloidica do baço e do pancreas; esta substancia crystallisavel foi por elle denominada *adenina*.

(1) Marcet— *Essay on the Chimical History and Chimical Treatment of calculous desorders.*

(2) Pocchet.—*These inaugural.* Paris 1880.

(3) *Nouvelles recherches chim. et physiologiques sur quelques liquides organiques.* in *Comptes-rend. de l'Académie des Sciences.* 30 octobre 1832; e *Arch. de Tocologie*, mai 1883.

(4) *Sur le ferment fibrinogène et sur les actions toxiques exercées par quelques organes frais*, in *Arch. Ital. de Biologie*. T. IV, pag. 56.

V.57/200

Gautier, depois de ter verificado as propriedades geraes dos alcaloides nas bases descobertas por Pouchet em 1882, procurou estudar os venenos de certos animaes, com o fim de ver si o poder toxico dessas substancias não poderia ser attribudo a alguma ptomaina. Estudando o veneno da *Naja tripudians* a que os portuguezes denominam *cobra capello*, conseguiu extrahir dous alcaloides perfeitamente caracterisados.

Da saliva humana conseguiu igualmente extrahir uma base bem determindada. Proseguindo em seus estudos sobre essa importante questão, Gautier completou a serie dos alcaloides de origem animal, e publicou em 1886, com geral acolhimento, o resultado definitivo de suas pesquizas.

Pesquizas de Gautier :— Foi da carne dos mammiferos, e particularmente da de vacca, que Gautier serviu-se para extrahir as leucomainas; assim como as extrahiu tambem do extracto de carne. Eis como procedeu : Tomou 30 kilogrammas de carne bem fresca de vacca, e depois de picada, poz de infusão durante 24 horas em 60 kilogrammas de agua morna, addicionada de 25 centigrammas de acido oxalico e de 2 cc de agua oxygenada por litro, para evitar toda fermentação. No fim de 24 horas, coou por panno, comprimiu o residuo em uma prensa e reuniu os liquidos; levou-os á ebullição para coagular a albumina que foi separada pelo filtro; o liquido evaporado no vacuo na temperatura de 50° forneceu um residuo acido e viscoso.

Tratou-o pelo alcool a 99° que, evaporado no vacuo, deu um novo residuo que foi novamente tratado pelo alcool a 99°, porém desta vez a quente. Deixou em repouso o liquido filtrado e, no fim de 24 horas, separou o deposito que se havia formado, ajuntou ether a 65° em excesso ao liquido alcoolico e deixou ainda em repouso pelo espaço de 24 horas; houve a formação de um precipitado

V.17/2004

amarello, espesso e de sabor amargoso; no fim de algum tempo, ajuntando o ether absoluto, esse precipitado forneceu crystaes que foram separados do liquido xaroposo, esverdeados e fluorescentes, no qual estavam mergulhados. Esses crystaes foram lavados no alcool a 99° frio e tratados pelo alcool a 95° quente, que separou: 1°, os crystaes de uma base correspondente á formula $C^5 H^{10} Az^2 O$, que foi denominada *xanthocreatinina;* 2°, crystaes que se depositaram nas aguas-mães da xanthocreatinina.

Os crystaes primitivos, desembaraçados dos compostos precedentes e lavados em alcool, deixaram um residuo que foi tratado pela agua fervendo. Concentrada essa solução aquosa onde se depositou, a principio, pequena porção de uma base, a *amphicreatinina* ($C^9 H^{13} Az^7 O^2$); pela concentração das aguas-mães obteve Gautier ainda uma nova base, cujos crystaes, amarellos alaranjados, correspondem á *chrysocreatinina* ($C^5 H^8 Az^4 O$).

Extrahidas as tres bases precedentes, tratou o residuo final por uma solução de acetato de cobre a quente e obteve um precipitado que, tratado pelo hydrogeno sulfurado, se decompoz, pondo em liberdade uma nova base, a *pseudoxanthina* ($C^4 H^5 Az^3 O$); finalmente pôde extrahir das aguas-mães da xanthocreatinina e da chrysocreatinina duas bases que correspondem ás formulas $C^{11} H^{24} Az^{10} O^5$ e $C^{12} H^{25} Az^{11} O^5$.

Todas essas leucomainas extrahidas por Gautier formam com os acidos saes perfeitamente crystallisados.

Divisão.— As leucomainas podem ser divididas em dous grupos: leucomainas que apresentam algumas analogias ou são homologas da creatinina, são as *leucomainas creatinicas;* leucomainas que se approximam da composição do acido urico, são as *leucomainas uricas.*

Existe ainda um grande numero de leucomainas que, por seus estudos imperfeitos, não sabemos a qual dos dous grupos devam

V.57/202

ser annexadas e que descreveremos, como Hogounenq, sob a denominação generica de *leucomainas não seriadas*.

I.—**Leucomainas creatinicas**.—São em numero de seis: *creatinina*, *xanthocreatinina*, *chrysocreatinina*, *amphicreatinina*, *base* $C^{11}H^{24}Az^{10}O$ e *base* $C^{12}H^{25}Az^{11}O^{7}$.

a) Creatinina $[(C^{4}H^{7}Az^{3}O)\,AzH] = C<^{Az—CO}_{Az(CH^{3})CH^{2}}$

A creatinina foi descoberta por Liebig em 1849; Pettenkoffer encontrou-a na urina do homem e do cão; Valenciennes e Fremy extrahiram-a de alguns crustaceos.

Extrahe-se a creatinina por um processo attribuido a Pettenkoffer, e modificado por Neubauer. Consiste em alcalinisar, pelo leite de cal, 300 cc. de urina e em ajuntar chloreto de calcio, deixa-se actuar por algumas horas e depois filtra-se; evapora-se o licor até á seccura em banho-maria e ajunta-se 35 cc. de alcool; forma-se um deposito que é filtrado e rejeitado; concentra-se o licor alcoolico e ajunta-se-lhe chloreto de zinco, que dá origem ao corpo $(C^{4}H^{7}Az^{3}O)^{2}ZnCl^{2}$, de que se extrahe a creatinina, ajuntando hydrato de chumbo.

Obtem-se syntheticamente o mesmo alcaloide, fazendo actuar acido chlorhydrico sobre a creatina; evaporando em seguida, até á seccura em banho-maria: a creatina perde agua e fórma o chlorhydrato respectivo:

$$AzH—C<^{AzH^{2}}_{Az\,(C\,H^{3})}\,C\,H^{2}\,C\,O^{2}\,H—H^{2}\,O = Az\,H—C<^{Az\,H^{7}—CO}_{Az\,(\,CH^{2}\,)\,CH^{2}}$$

A creatinina foi o primeiro corpo alcaloidico de origem animal extrahido por Liebig e considerado ainda por Gautier como sendo o primeiro digno de merecer aquelle nome.

V.17/201v

Propriedades physico-chimicas. — Apresenta-se a creatinina sob a forma de prismas clinorhombicos, soluveis em agua, pouco soluveis em alcool; une-se aos acidos formando saes bem definidos; sua reacção é alcalina, seu sabor caustico. Os reactivos oxydantes, como o permanganato de potassio, o bi-oxydo de mercurio, convertem a creatinina, assim como a creatina, em *methylguanidina* ou *methyluramina* (Desaignes).

Aquecida a 100°, durante 10 ou 12 horas, em tubos sellados, com uma e meia parte de seu peso de baryta, e uma quantidade de agua sufficiente para dissolver o todo, a creatinina fornece a *methylhydantoina* — $C^4\,H^7\,Az^3\,O + H^2\,O = Az\,H^3 + C^4\,H^6\,Az^2\,O^2$, e em certas circumstancias converte-se em creatina.

Seu chlorhydrato ($C^4\,H^7\,Az^3\,OHCl$) crystallisa em curtos prismas mui soluveis em agua e no alcool; fórma com o chloreto de platina um chloropatinato soluvel e crystallisavel; com o acido azotico dá o azotato de creatinina, que é crystallino; com o chloreto de zinco fórma um chloreto duplo [$(C^4H^7Az^3O)^2Zn\,Cl^2$], que é muito soluvel em agua, insoluvel no alcool absoluto e no ether, crystallisando em prismas clinorhombicos; com o azotato de mercurio dá a creatinina um precipitado crystallino, cuja formula é $(C^4H^7AzO^2)\,Hg\,(Az^2O)^2$. É precipitada ainda pelo azotato de prata, pelo sublimado corrosivo, etc.; desloca a ammonia de suas combinações salinas.

b) Xanthocreatinina ($C^5\,H^{10}\,Az^4\,O$) — Esta base apresenta grande analogia com a creatinina, e dahi o seu nome. A xanthocreatinina e a hypoxanthina cuja formula é $C^5\,H^4\,Az^4\,O$, differem apenas por ter aquella seis atomos de hydrogeno mais do que esta, por isso Gautier tem tentado, pela oxydação, eliminar esse hydrogeno e converter a xanthocreatinina em hypoxanthina.

V.17/202

Propriedades physico-chimicas. — É uma substancia amarella côr de enxofre, crystallisada em palhetas rectangulares, algum tanto semelhantes ás da cholesterina. De sabor amargo, de tacto gorduroso e de cheiro cadaverico, a frio ; em solução no alcool fervendo, exhala o cheiro da *acetamida*.

A xanthocreatinina é muito soluvel ; aquecida, desprende cheiro de carne assada, ennegrece, carbonisa-se em parte e dá ammonia e methylamina.

Azulece ligeiramente o papel vermelho de tournesol e envermelhece de leve o azul ; produz com o acido chlorhydrico um sal crystallisado em agulhas ; com o chloreto de ouro um chloro-aurato que difficilmente se crystallisa, e com o chloreto de platina um chloroplatinato muito soluvel.

O azotato de prata dá com a xanthocreatinina um precipitado floconoso, soluvel a quente e crystallisado em agulhas ; com o chloreto de zinco fórma um composto duplo, crystallisado em agulhas analogas ás que produz, nas mesmas condições, a *creatinina* de que pouco differe.

Precipita pelo chloreto mercurico em branco amarellado.

O acido azotico e o oxalico não a precipitam. Pelo facto de nada produzir com o acetato de cobre, distingue-se da *xanthina* e da *hypoxanthina*.

Entre os reactivos dos alcaloides que a precipitam, nota-se o phosphomolybdato de sodio e o tannino. O iodeto de potassio e o chloromercurato de potassio não a precipitam.

O permanganato de potassio a 30° ou 40° transforma-a em uma *materia negra*, analoga á *azulina*. O oxydo de mercurio (preparado na occasião) fórma com a xanthocreatinina um corpo crystallisavel em agulhas no alcool a 90°, o qual é ligeiramente alcalino e dá com o chloreto de platina um chloroplatinato pouco soluvel a frio,

V.St/262v

e a quente um precipitado branco floconoso como o da hypoxanthina.

A xanthocreatinina é toxica, mesmo em pequenas doses.

c) CHRYSOCREATININA ($C^5\ H^5\ Az^2\ O$) — Esta substancia recebeu de Gautier a denominação de *chrysocreatinina* por sua côr alaranjada, e por sua analogia com a creatinina.

Propriedades physico-chimicas.— Apresenta-se sob a forma crystallina, com uma côr amarella alaranjada e a alcalinisa levemente o papel de tournesol e tem sabor amargo.

A chrysocreatinina precipita a alumina das soluções de alumen e produz, quando em solução regularmente concentrada com o chloreto de zinco, um corpo crystallino, soluvel a quente; com o phosphomolybdato de sodio apparece um precipitado amarello abundante, soluvel a quente; o bi-chloreto de mercurio precipita-a em flocos, do mesmo modo que a creatinina; o acido nitrico e o oxalico não a precipitam: este caracter afasta-a da *uréa* e da *guanidina*.

O acetato de cobre não actua sobre ella, o que nos mostra não pertencer essa leucomaina á serie da *xanthina* e o mesmo acontece com o iodeto de potassio iodado.

As propriedades chimicas da chrysocreatinina apresentam muita analogia com as da creatinina e aquella differe desta apenas pelos elementos CAzH do acido cyanhydrico que goza aqui do papel diatomico $\left[\begin{matrix}-C-\\ \| \\ AzH\end{matrix}\right]$ Seu chlorhydrato e o seu chloroplatinato são soluveis e crystallinos.

d) AMPHICREATINA ($C^9\ H^{19}\ Az^7\ O^4$) — Este alcaloide cuja formula bruta é igual a duas moleculas de creatina mais o grupamento C Az H, pouco differe desta: $C^9H^{19}Az^7O^4 = 2C^4H^9Az^3O^2 + CAzH$.

Propriedades physico-chimicas.— A amphicreatina se crystallisa em prismas obliquos, brilhantes, de faces legeiramente curvas,

V.17/203

pouco soluveis em agua, de côr branca amarellada e de sabor levemente amargo. O phosphomolybdato de sodio produz com a amphicreatina um precipitado amarello pulverulento; tratada pelo acido nitrico, depois pela ammonia e pela potassa caustica, não produz as reacções caracteristicas dos derivados directos do acido *urico* ou da *xanthina*. Não precipita, nem a frio nem a quente, o bi-chloreto de mercurio, nem o acetato de cobre.

Seu chlorhydrato é crystallino; seu chloroplatinato soluvel em agua, insoluvel no alcool e crystallisado em tubos losangicos. O chloro-aurato é muito soluvel e apresenta-se em crystaes microscopicos triangulares, tetraedricos e hexaedricos (Gautier).

e) Base ($C^{11}H^{21}Az^{10}O^{3}$) — Foi obtida por Gautier pela concentração das aguas-mães da xanthocreatinina.

Propriedades physico-chimicas.— Crystallisa em tabuas delgadas, de aspecto rectangular, incolores ou ligeiramente amarelladas; fórma saes crystallinos, si bem que seja uma base fraca; seu chloroplatinato é soluvel e bem crystallisado e aquecida em tubo sellado na temperatura de 200°, desdobra-se em acido carbonico, ammoniaco e uma base nova, que ainda não foi estudada.

f) Base ($C^{12}H^{23}Az^{11}O^{5}$) — Das aguas-mães da chrysocreatinina extrahiu Gautier uma substancia que corresponde á formula acima.

Propriedades physico-chimicas.— Crystallisa em tabuas delgadas e sedosas, semelhantes ás da xanthocreatinina e fórma saes bem crystallisadas.

II. — **Leucomainas uricas.** — São em numero de sete: betaina, carnina, adenina, guanina, sarcina ou hypoxanthina, xanthina, pseudo-xanthina.

a) Betaina ($C^{5}H^{11}AzO^{2}$) $= (CH^{3})^{3}\begin{matrix}Az—O\\ \diagup\quad\diagdown\\ CH—CO\end{matrix}$. — A betaina foi retirada da beterraba, pela primeira vez, em 1866 por Scheibler; e em 1869 Liebreich notou sua presença nas urinas normaes.

V.17/203v

Liebreich e Griess fizeram uma synthese, procedendo do seguinte modo: 1°, oxydando a neurina pelo permanganato de potassio:

$$\begin{matrix}(CH^3)^3\\ C^2H^4OH\end{matrix} > AzOH + O^2 = (CH^3)^3 \begin{matrix}Az—O\\ CH^2—CO\end{matrix} + H^2O$$

Neurina — Oxygeno — Betaina — Agua

2°, fazendo actuar o iodeto de methyla sobre o glycocollo:

$$\begin{matrix}CH^2AzH^2\\ CO^2\quad H\end{matrix} + 3CH^3I = (CH^3)^3 \begin{matrix}Az—O\\ CH—CO\end{matrix} + 3HI$$

Glycocollo — Iod. de methyla — Betaina — Ac. iodhydrico

Propriedades physico-chimicas.— A betaina apresenta-se debaixo da forma de crystaes volumosos, brilhantes e deliquescentes; tem uma molecula de agua de crystallisação ($C^5H^{11}AzO^2 + H^2O$).

Precipita pelos chloretos de ouro, de zinco e de platina. O chloroplatinato de betaina é amarello crystallino.

b) Carniña ($C^7H^8Az^4O^3$) — Weidel, pela primeira vez, retirou-a do extracto de carne americano; Schutzenberger encontrou-a na agua do levedo; Pouchet na urina normal.

A carnina é o producto inicial da serie natural das bases do grupo urico. Obtem-se a carnina, precipitando o extracto de carne dissolvido em agua, pela baryta; filtra-se e precipita-se pelo subacetato de chumbo; lava-se o precipitado, e trata-se pela agua fervendo que dissolve a carnina plumbica. Fazendo passar uma corrente de hydrogeno sulfurado é obtida isenta de chumbo, pelo chloreto de platina e depois pelo hydrogeno sulfurado é obtida em estado de pureza.

Propriedades physico-chimicas.— A carnina apresenta-se sob a forma de crystaes brancos, pouco soluveis em agua, insoluveis no alcool, de sabor amargo; é neutra ao papel de tournesol, e contém uma molecula de agua de crystallisação ($C^7H^8Az^4O^3 + H^2O$); combina-se com os saes soluveis de chumbo e de prata, formando compostos metallicos. O chlorhydrato de carnina e o seu chloro-

V.57/204

platinato são crystallisados em prismas orthorhombicos, amarellos côr de ouro, muito soluveis; precipita-se em branco amarellado pelo reactivo de Nesler, e em amarello escuro pelo iodeto de potassio iodado; pela agua bromada, fórma os brometos de methyla e de hypoxanthina com desprendimento de anhydrido carbonico.

$$C^7H^8\ Az^4O^2 + Br^2 = C^5H^4\ Az^4O\ H\ Br + CH^3\ Br + CO^2.$$

Carnina — Bromo — Br. de sarcina — Br. methyla — Anhydrido carbonico

c) Adenina ($C^5H^5Az^5$) — Foi descoberta, em 1885, por Kossel, que só um anno mais tarde pôde apresentar o seu estudo completo. Eis como procedeu para obtel-a:

Tomou 7k,5 de pancreas de boi e, depois de picado, ajuntou 200 litros de agua acidulada com acido sulfurico (1/2 %) e deixou ferver durante 3 ou 4 horas; neutralizou o liquido pela baryta e filtrou; precipitou-o depois pelo azotato de prata ammoniacal, evaporou sobre placas porosas, tratou o precipitado pelo acido azotico em presença de um pouco de uréa, aqueceu ao banho-maria e filtrou; a adenina depositou-se combinada com o azotato de prata, ao mesmo tempo que a hypoxanthina e a guanina. Decompoz esse precipitado pelo hydrogeno sulfurado; e pela addição de pequeno excesso de ammonia precipitou a guanina e a maior parte da adenina, deixando a sarcina e pequena quantidade de adenina em solução.

A mistura de adenina e de guanina, sendo tratada a quente pelo acido chlorhydrico diluido, dá pelo resfriamento um deposito de chlorhydrato de guanina; pela evaporação subsequente, o chlorhydrato de adenina se crystallisa; tratando-se depois pela ammonia, isola-se a adenina e, para obtel-a em estado de pureza, trata-se pelo acido sulfurico convertendo-a em sulfato e de novo pela ammonia que a põe em liberdade.

Propriedades physico-chimicas. — A adenina apresenta-se em crystaes transparentes, cuja forma ainda não foi determinada; contém

V.17/204v

tres moleculas de agua de crystallisação ($C^5H^5Az^5$ 3 H^2O) ; é pouco soluvel na agua fria e bastante soluvel na agua quente ; insoluvel no alcool, no ether e no chloroformio , facilmente soluvel nos acidos e nas bases; aquecida, torna-se amarella, sublima-se a 278°, emittindo cheiro de acido prussico ; seus saes são bem crystallisados ; combina-se com o chloreto de platina dando um chloroplatinato amarello crystallino ; com o azotato de prata e outros compostos salinos combina-se igualmente.

Com a potassa a 200° dá o cyaneto de potassio $C^5H^5Az^5 + 5\ KHO^2 = 5\ CAzK + 5\ H^2O$; e com o acido azotoso a hypoxanthina $C^5H^5Az^5 + HAzO^2 = C^5H^4Az^4O + Az^2 + H^2O$.

d) Guanina ($C^5H^5Az^5O$) — Esta foi descoberta, em 1844, por Unger, no guano do Perú. Scherer affirma sua existencia na carne muscular dos mammiferos, nos pulmões, no figado, no pancreas, etc., Voit encontrou-a nas paredes da bexiga natatoria da *Argentina Sphyræna*. G. Besanez e Will fizeram ver que a guanina fórma a parte essencial dos excrementos dos insectos dos jardins ; Virchow demonstrou sua presença nas cartilagens dos porcos arthriticos ; Ewald e Krukemberg, nas cellulas pigmentarias da pelle de alguns reptis.

Recentemente Schultz e Bouchard demonstraram a existencia da guanina ao lado da allantoina e da hypoxanthina em brotos do platano, da parreira e de muitos outros vegetaes.

Kossel demonstrou experimentalmente que a nucleina, se desdobrando, dá, entre outros productos, a guanina e a xanthina.

A guanina existe ainda unida á xanthina e á hypoxanthina no levedo abandonado em agua a 35°, como demonstrou Schutzemberg porém é geralmente do guano que se extrahe a guanina ; vejamos como se procede na obtenção desta base:

Trata-se o guano pelo leite de cal ; leva-se ao fogo até á fervura e depois côa-se em panno de lã ; passa um liquido escuro, que é de

V.17/205

novo tratado pelo leite de cal e novamente se leva o residuo á ebullição; filtra-se e repete-se esta operação até que o liquido filtrado torne-se incolor; procedendo-se assim, tem-se em vista obter um liquido isento de materias corantes, de ammonia, de acidos volateis, e de outras substancias que são isoladas umas pela evaporação e outras pelo filtro; esgota-se varias vezes o residuo, por uma solução fervendo de carbonato de sodio e reunem-se os liquidos; ajunta-se o acetato de sodio e depois o acido chlorhydrico (até á reacção acida), que provoca a precipitação do acido urico e da guanina. O acido chlorhydrico fervendo transforma a guanina em chlorhydrato soluvel e crystallisavel; dissolve-se este sal em agua; precipita-se a guanina pela ammonia que novamente é redissolvida no acido azotico fervendo; o resto de acido urico que provavelmente ainda existir com a guanina é destruido e o azotato de guanina se crystallisará pelo resfriamento da solução convenientemente concentrada. Para isolar a guanina, dissolve-se este sal em agua e precipita-se pela ammonia.

Propriedades physico-chimicas. — A guanina pura é um pó branco amorpho, quasi insoluvel em agua, insoluvel no alcool e no ether; dissolve-se facilmente nos acidos e em um excesso de ammonia; esta ultima propriedade a distingue da xanthina e da sarcina.

Fazendo-se digerir a guanina com uma mistura de acido chlorhydrico e de chlorato de potassio, ella se oxyda, dando acido parabanico, uma base ammoniacal, a guanidina e anhydrido carbonico que se desprende: $C^5H^5Az^5O + H^2O + O^2 = CH^5Az + C^3H^2Az^2O^3 + CO$

Guanina — Guanidina — Ac. parabanico

O acido azotoso converte a guanina em xanthina:

$$C^5H^4Az^4OAzH + AzO^2H = C^5H^4Az^4O^2 + Az^2 + H^2O$$

Guanina — Ac. azotoso — Xanthina — Agua

A guanina combina-se com as bases e alguns saes.

Conhecem-se sulfatos, azotatos e chlorhydratos de guanina.

V.17/205v

O chloreto de platina fórma com a guanina um precipitado amarello crystallino que tem por formula

$$(C^5H^5Az^5O.HCl)\ Pt\ Cl^4+2H^2O$$

c) Hypoxanthina ou sarcina ($C^5H^4Az^4O$) — Esta base foi descoberta por Scherer no baço e no coração humano. Strecker, mais tarde extrahiu da carne muscular um corpo bem definido, dotado de propriedades basicas, a que deu o nome de sarcina.

Reconheceu-se depois que estas duas substancias eram identicas.

A hypoxanthina é muito espalhada na economia animal; existe no sangue, na urina, no cerebro, no figado, nos rins, no thymus e na glandula thyroide, portanto em quasi todos os tecidos e liquidos da economia animal; acompanha a guanina em algumas plantas, visto terem nucleina por origem e é tambem encontrada nos productos da putrefacção das substancias albuminoides, particularmente na agua do levedo (Schutzenberger.)

A hypoxanthina ainda apparece como resultado da oxydação da carnina pela agua chlorada ou acidulada com o acido azotico; finalmente ella pode ser o resultado da acção do hydrogeno nascente fornecido pelo amalgama de sodio sobre o acido urico:

$$C^5H^4Az^4O^3+H^2=C^5H^4Az^4O+2H^2O$$

Acido urico — Sarcina — Agua

Em geral, se extrahe a hypoxanthina das aguas-mães da creatina: ajunta-se-lhes o sub-acetato de chumbo e a ammonia, que separa uma pequena quantidade de xanthina; filtra-se e ajunta-se uma solução de acetato cobre, que precipita a hypoxanthina; lava-se o deposito em agua fervendo, que deve depois ser tratado pelo acido azotico fervendo, que a dissolve; precipita-se a hypoxanthina pelo azotato de prata, que fórma uma combinação pouco soluvel de hypoxanthina e de azotato de prata. Depois de ter separado e lavado este novo precipitado, dissolve-se no acido azotico

V.17/206

fervendo, que o deixa depositar, pelo resfriamento, em flocos crystallinos.

Diluido em agua e decomposto pelo hydrogeno sulfurado, produz uma solução de azotato de hypoxanthina, que é separado pela crystallisação. Redissolve-se na agua quente e ajunta-se a ammonia que põe a hypoxanthina em liberdade.

Propriedades phisico-chimicas.— A hypoxanthina pura é um pó branco ligeiramente crystallino ; em uma temperatura acima de 150° se decompõe desprendendo acido cyanhydrico e dando um sublimado branco ; dissolve-se em 300 partes de agua fria, em 78 partes de agua fervendo e em 900 partes de alcool fervendo ; suas soluções são neutras ao papel de tournesol ; é soluvel na potassa, na ammonia, na agua de baryta ; no acido azotico, sulfurico, chlorhydrico, mais facilmente que na agua ; fórma saes bem definidos com varios acidos.

O acido phosphomolybdico a precipita de sua solução azotica.

O chlorhydrato de hypoxanthina ($C^5H^4Az^4HCl+H^2O$) apresenta-se em crystaes tubulares, de um brilho nacarado ou em agulhas grupadas.

O azotato de hypoxanthina apresenta-se em pequenos grãos crystallinos ou em crystaes mais volumosos e transparentes, que se tornam opacos ao ar e são decompostos pela agua.

O sulfato de hypoxanthina é precipitado pelo alcool, em pequenos crystaes, de uma solução de hypoxanthina no acido sulfurico concentrado ; é tambem decomposto pela agua.

A hypoxanthina dá as reações ordinarias dos alcaloides.

f) Xanthina ($C^5H^4Az^4O^2$) — A xanthina existe em quasi todos os tecidos e liquidos da economia animal ; é o resultado immediato do desdobramento da nucleina.

Marcet a extrahiu, em 1819, de um calculo urinario.

V.37/206v

Gautier fez a synthese total da xanthina, partindo do acido cyanhydrico.

Extrahe-se geralmente a xanthina da urina.

Neubauer toma 50 litros de urina e ajunta agua de baryta e azotato de baryo, que precipita o acido sulfurico e o acido phosphorico; filtra e evapora até á consistencia de xarope; depois precipita pelo azotado de prata ammoniacal; decompõe o precipitado pelo hydogeno sulfurado em presença do acido chlorhydrico; isto feito, evapora o liquido que, pelo resfriamento, deixa crystallisar o chlorhydrato de xanthina.

Obtem-se a xanthina da carne muscular pelo mesmo processo que se obtem a hypoxanthina. O acetato de chumbo ammoniacal é um bom meio de separar estas duas substancias; elle precipita unicamente a xanthina. Para se extrahir a xanthina dos calculos urinarios, dissolvem-se estes na potassa ou na ammonia e precipitam-se pela acido acetico, ou satura-se o liquido por uma corrente de gaz carbonico.

A xanthina differe do acido urico por ter um atomo de oxygeno de menos; por isso, os chimicos, fazendo actuar o hydrogeno nascente produzido pela amalgama de sodio sobre o acido urico, obtiveram pela reducção deste a xanthina.

$$\underset{\text{Acido urico}}{C^5H^4Az^4O^3} + H^2 = \underset{\text{Xanthina}}{C^5H^4Az^4O^2} + \underset{\text{Agua}}{H^2O}$$

Strecker converteu a guanina em xanthina pela acção do acido azotoso: $\underset{\text{Guanina}}{C^5H^5Az^5O} + \underset{\text{Acido azotoso}}{AzO^2H} = \underset{\text{Xanthina}}{C^5H^4Az^4O^2} + Az^2 + \underset{\text{Agua}}{H^2O}$

Gautier, aquecendo em tubos sellados o acido cyanhydrico, diluido em agua com uma quantidade de acido azotico sufficiente para saturar a ammonia que se desprende, a obteve, e ao mesmo tempo acidos aldehydicos, azulmina e a methylxanthina.

$$\underset{\text{Acido cyanhydrico}}{11\ CAzH} + 4\ H^2O = \underset{\text{Xanthina}}{C^5H^4Az^4O^2} + \underset{\text{Methylxanthina}}{C^6H^6Az^4O^2} + \underset{\text{Ammonia}}{3\ AzH^3}$$

V.17/207

A xanthina ainda apparece ao lado da guanina e da hypoxanthina pelo desdobramento da nucleina em presença dos acidos diluidos. Segundo E. Tischer, existem relações interessantes entre a xanthina, a theobromina e a cafeina ; a theobromina seria a dimethylxanthina e a cafeina a trimethylxanthina (Wurtz).

Propriedades physico-chimicas.— A xanthina é um pó branco amorpho, soluvel em 14.500 partes de agua fria e em 1.156 de agua fervendo ; dissolve-se bem nos acidos e nos alcalis ; o calor a destrue ; o hydrogeno nascente a reduz a hypoxanthina.

A xanthina pode formar combinações com os acidos e com as bases ; são disto exemplos o chlorhydrato de xanthina ($C^5H^4Az^4O^2HCl$) que se apresenta em agulhas sedosas ; o azotato em depositos mamellonados amarellos e o sulfato que se crystallisa em escamas delgadas e transparentes.

Entre os compostos da xanthina com as bases, nota-se uma combinação ammoniacal que se apresenta em crystaes.

A xanthina precipita o chloreto mercurico, o azotato de prata e o acetato de cobre ; este sómente a precipita pela ebullição — é a sua principal reacção.

g) Pseudoxanthina ($C^4H^3Az^3O$) — Foi descoberta por Gautier no tecido muscular do boi e ahi existe com a xanthocreatinina, a chrysocreatinina e outras bases alcaloidicas estudadas por aquelle chimico.

Já vimos que isoladas estas substancias, as aguas-mães, sendo privadas do alcool pela evaporação no vacuo e ajuntando-se-lhes agua e tratando pelo acetato de cobre em ligeiro excesso, obtem-se, a quente, um precipitado amarello, que, decomposto depois de lavado pelo acido sulphydrico, põe em liberdade uma nova base a que Gautier deu o nome de *pseudoxanthina*.

Propriedades physico-chimicas.— A pseudoxanthina é um pó amorpho, amarello claro, pouco soluvel em agua e bastante soluvel

V.57/207v

nos alcalis ; o acido chlorhydrico a dissolve, formando um chlorhydrato soluvel, semelhante ao da hypoxanthina e seus principaes reactivos são: o nitrato de prata, o bichloreto de mercurio e o acetato de chumbo ammoniacal.

A xanthina é tambem precipitada por estas substancias, e os precipitados são muito semelhantes.

A pseudoxanthina e a xanthina apresentam, pois, grande analogia ; a pseudoxanthina sómente é mais soluvel e sua forma crystallina mais pronunciada ; quanto ás propriedades physicas e chimicas são identicas, e difficil seria fazer uma distincção exacta entre uma e outra.

III.— **Leucomanias não seriadas.**— Neste grupo collocamos a maior parte das leucomanias que, por estudos ainda incompletos, não podem ser classificadas racional e satisfactoriamente em um daquelles grupos. Esperamos de futuras pesquizas esclarecimentos sobre esse ponto e, por emquanto, limitar-nos-hemos ao que se sabe sobre esse assumpto.

Pouchet (em sua these inaugural) diz ter encontrado, na urina humana physiologica, a carnina e um alcaloide que só mais tarde estudou.

O processo seguido por esse experimentador na extracção destes productos alcoloidicos já nos é conhecido [1] ...; os productos formados pela acção do acido tannico sobre as materias contendo os alcaloides, são decompostos pelo hydrato de chumbo e submettidos á dialyse ; da parte dialysavel, Pouchet retirou uma certa quantidade de crystaes fusiformes, deliquescentes e de reacção francamente alcalina ; da analyse a que procedeu, verificou serem esses crystaes de uma substancia que goza das propriedades dos alcaloides, e seus

(1) Methodo de Pouchet, pag. 23 *retro*.

V.57/208

saes são bem crystallisados. O chlorhydrato fórma com os chloretos de ouro, de platina e de mercurio, saes duplos.

O chlorhydrato e o chloroplatinato se apresentam debaixo da forma de longos prismas orthorhombicos amarellos (côr de ouro); o chloro-aurato em longas agulhas amarellas muito soluveis ; os saes dessa base precipitam em branco amarellado pelo reactivo de Nessler e em amarello escuro pelo iodeto de potassio iodado.

Pouchet acredita que existem na urina bases hydropyridicas identicas ás que resultam da putrefacção do peixe e que foram estudadas por Gautier.

Outras pesquizas feitas depois por Pouchet, Gautier, Bouchard, Paterno e Spica, provam a existencia constante de leucomainas nos diversos tecidos e humores da economia animal, e demonstram que ellas augmentam sensivelmente durante o curso de certos estados pathologicos.

Bouchard domonstrou a toxidez das urinas normaes por meio de experiencias e verificou que o poder toxico das urinas é devido aos principios que a constituem, e não exclusivamente aos alcaloides que nellas existem normalmente.

Bocci, das pesquizas que fez, tirou quasi as mesmas conclusões que Bouchard, notando que a toxidez da urina variava de intensidade, conforme a hora em que a obtinha, e tambem conforme a procedencia ; por exemplo, as que provinham de homens robustos apresentavam-se mais toxicas do que as que provinham de velhos e mulheres ; as que eram obtidas depois das refeições eram mais toxicas do que as que o eram antes.

J. Mouson e Schalagdenhauffen [1] assignalam a presença de uma leucomaina no liquido anmiotico humano, tomado no momento do parto.

(1) *Comptes-rendues de la Académie de Sciences*, 20 octobre 1882.

V.17/208v

P. Foa e Pellacani [1] citam uma serie de experiencias feitas com diluições aquosas de succo de diversos visceras frescas, que produziram a morte nos animaes em que haviam sido feitas injecções venosas.

O cerebro, segundo Pellacani, é das visceras a que contém maior numero de principios toxicos.

Spica e Paterno, em uma memoria que apresentaram á Academia de'Lincei [2], fizeram ver que haviam retirado, do sangue fresco e da albumina do ovo, traços de substancias que apresentavam reacções dos alcaloides. Alêm destes experimentadores, outros isolaram da albumina do ovo, do sangue, do figado, dos pulmões, do cerebro, etc., substancias cuja natureza alcaloidica foi determinada por suas reacções.

No cerebro, encontraram traços de um alcaloide que se turva pelo chloreto de ouro; precipitando pelo phosphomolybdato de sodio, pelo iodeto de potassio e de mercurio.

No figado notaram a existencia de dous alcaloides; um soluvel no ether e outro insoluvel; o que é soluvel no ether dá um chlorhydrato e um sulfato acido de fluorescencia violacea, com os acidos correspondentes, e com os chloretos de ouro e de platina precipitados amarellos crystallinos. O iodeto de mercurio e potassio, o iodeto de cadmio e potassio tambem o precipitam, e o ferricyaneto de potassio é immediatamente reduzido por elle.

O chloro-aurato do que é insoluvel e que se assemelha ao da neurina, é amarello côr de canario e crystallisado.

Estes alcaloides têm sido obtidos em quantidades insignificantes.

(1) *Sur le ferment fibrinogène et sur les actions toxiques exercées par quelques organes frais*, in *Arch. Ital. de Biolog. t. IV* p. 56.

(2) *Moniteur scientifique de Quesneville*, juin 1882, p. 580.

V.57/209

Guareschi e Mosso [1] extrahiram do cerebro fresco e da carne de vitella a methylhydantoina, corpo pertencente á familia das ureidas; e, ao lado dessa substancia, encontraram traços de alcaloides.

Coppola [2], pesquizando o sangue arterial recolhido em uma solução de acido salicylico, pôde retirar uma certa quantidade de alcaloides, porém ficou em duvida sobre serem elles ou não o resultado das manipulações em differentes methodos de extracção.

Robert Wurtz, por meio do methodo de Gautier, pôde retirar de uma porção de sangue de boi, logo depois de sahido do vaso sanguineo, alguns crystaes de reacção francamente alcalina, os quaes, tratados pelos chloretos de platina, de ouro e de mercurio, dão saes duplos, em crystaes bem definidos. Este autor obteve tambem chlorhydratos de leucomainas volateis. Morelle Lille, de suas pesquizas sobre o baço de boi, cujos resultados foram publicados em 1886, retirou um producto alcaloidico, que dá com o acido chlorhydrico um sal perfeitamente crystallisado em agulhas deliquescentes; este sal fórma, com o chloreto de ouro e com o chloreto de platina, dous compostos duplos bem crystallisados.

Gautier, depois de provar que a saliva goza de propriedades toxicas e que essa toxidez podia variar conforme a hora em que era obtida, conseguiu retirar de seu extracto aquoso, uma substancia de natureza alcaloidica.

Eis como procedeu: tratou o extracto aquoso pelo acido chlorhydrico diluido e depois pelo reactivo de Meyer, que deu um precipitado que, lavado e decomposto pelo hydrogeno sulfurado, forneceu, pela evaporação da solução, finas agulhas microscopicas de um chlorhydrato soluvel; este sal, sendo separado de suas

(1) *Arch. Ital. de Biolog.* 1882 e 1883

(2) *La génèse des ptomaines*, in *Arch. Ital. de Biolog. IV. p.* 63.

V.57/209v

impurezas, pelo alcool absoluto e tratado pelos chloretos de ouro e de platina, deu compostos crystallisados soluveis e muito alteraveis.

A solução do chlorhydrato fórma o azul da Prussia com a juncção do ferricyaneto de potassio e de um sal ferrico. Injectada em passaros, essa substancia produz um estado lethargico ou de torpor, que dura algumas horas.

Os venenos das serpentes e dos bactracios, a carne de alguns molluscos e de alguns peixes contêm substancias que têm sido verificadas ser de natureza alcaloidica.

O Dr. Lacerda [1], em um trabalho publicado em 1884, diz ter encontrado, no veneno dos ophidios, corpusculos esphericos e ovoides dotados de movimentos semelhantes aos dos germens da putrefacção; procurou estudar esses corpusculos por culturas successivas, mas sem resultado algum.

Em relação á natureza do veneno nada nos diz.

O professor Gautier [2], depois de haver descoberto a ptomaina da saliva normal, analysou o veneno das serpentes e conseguiu retirar do veneno da *Naja tripudians* (cobra capello dos portuguezes) dous alcaloides novos, que precipitam pelo tannino, pelo reactivo de Meyer, pelo de Nessler e pelo iodeto de potassio iodado; aquelles formam chloroplatinatos e chloro-auratos crystallisaveis; os chlorhydratos são crystallinos, neutros e soluveis; reduzem o ferricyaneto de potassio, formando o azul da Prussia com os saes ferricos.

Pelos estudos physiologicos dessas leucomainas, ficou provado que não são ellas os agentes mais activos do veneno da *Naja*.

Cloez e Gatriolet [3] em 1852 descobriram um alcaloide no veneno do sapo e da salamandra.

(1) *Leçons sur le venin des serpents du Brésil.*

(2) *Bull. de l'Académie de Médecine*, 26 juillet 1881.

(3) *Comptes-rendues de l'Académie des Sciences, XXXIV* p. 729.

V.17/210

Zolesky, em 1866, o obteve em estado de liberdade e o denominou salamandrina ($C^{34}H^{60}Az^2O^5$).

Não são raros os envenenamentos determinados pela ingestão de alguns peixes e molluscos; entretanto, até hoje ignora-se completamente a que principio se deva attribuir a acção toxica desses animaes.

Corre, em 1872, notou que os peixes venenosos dos mares da China e da Australia contêm um veneno cujas propriedades physiologicas são identicas ás dos venenos dos ophidios.

O humor secretado pelas glandulas desses animaes contém, segundo Gautier, leucomainas identicas ás que encontrou no veneno da *Naja tripudians*.

Da acção physiologica das ptomainas

A maior parte dos autores, pela difficuldade de isolar as ptomainas em estado de pureza e em quantidade bastante para o estudo de sua acção sobre os animaes, têm feito experiencias com os seus differentes extractos e hão concluido que as ptomainas são em geral muito toxicas, principalmente as que são soluveis no ether.

Na rã, os principaes phenomenos observados são os seguintes :

Dilatação da pupilla, seguida de estreitamento ;

Convulsões tetanicas, e logo depois flaccidez muscular ;

Diminuição dos batimentos cardiacos, raramente augmento ;

Perda absoluta da sensibilidade cutanea ;

Abolição da contractilidade muscular.

No cão observa-se:

Pupilla irregular, que acaba por estreitar-se ;

Turgescencia notavel dos vasos do pavilhão da orelha (por paralysia dos vasos motores) ;

V.17/250v

Diminuição dos movimentos respiratorios ;

Somnolencia e torpor, seguidos de convulsões e morte ;

Perda da contractilidade muscular.

A perda de contractilidade muscular è muito notavel, mesmo sob a influencia dos excitantes electricos, e estabelece uma certa relação entre as ptomainas e os alcaloides venenosos de alguns cogumelos, e particularmente com a *muscarina* (Gautier).

As experiencias de Gianetti e Corona, entretanto, afastam as ptomainas dos alcalis vegetaes, como tambem do curare que permitte ao musculo conservar a contractilidade propria, ou do sulfocyaneto de potassio que destrue o seu poder contractil, mas conserva-o em tetanisação.

a) Solução etherea. — A solução etherea das ptomainas é um liquido manifestamente alcalino, de cheiro de methylamina e de sperma.

Experimentalmente, Gautier tomava um centimetro cubico de solução etherea de ptomaina e injectava em um cão de porte médio : no fim de 25 minutos mais ou menos, notava tremores e espasmos convulsivos, pupillas irregulares, batimentos fortes e frequentes do coração, hyperhemia consideravel do pavilhão da orelha e augmento de dous gráos de temperatura, seguindo-se a isto estreitamento da pupilla ; retardava-se a respiração e o animal cahia em indolencia e torpor e no fim de 40 minutos appareciam convulsões nos musculos da face e dos membros, e o animal morria logo depois.

Na necropsia praticada logo depois da morte as auriculas appareceram immoveis ; o ventriculo direito contrahia-se irregularmente, achando-se o coração direito cheio de sangue liquido e o esquerdo vasio.

b) Solução chloroformica. — Retiradas as ptomainas precedentes pelo ether, trata-se o residuo pelo chloroformio que dis-

V.57/255

solve novos alcaloides, sendo estes então isolados pela agua acidulada ; faz-se uma solução hydroalcoolica dessas substancias, a qual, injectada em um cão de porte médio, produz os seguintes phenomenos : augmento consideravel dos movimentos respiratorios (34 por minuto), ligeira acceleração dos batimentos cardiacos e congestão intensa do pavilhão da orelha ; no fim de 5 a 10 minutos, volta o animal a seu estado normal.

Injectando-se a mesma solução em rãs, manifestam-se paralysias em poucos instantes. Não ha reacção electrica.

c) Solução amylica. — Depois de esgotado o residuo pelo ether, é posto a digerir no alcool amylico ; obtem-se então uma solução que, sendo agitada com agua acidulada, fornece as ptomainas.

Injectando-se esta solução em rãs, nota-se : dilatação da pupilla, desapparição da sensibilidade e da motricidade, resolução completa e morte.

As experiencias de Gianetti e Corona deram o mesmo resultado que obteve Brieger com as ptomainas puras e crystallisadas.

Ptomainas puras.— Entre as ptomainas que têm sido isoladas em estado de pureza, e em quantidade sufficiente para ser empregadas em experiencias physiologicas, merecem especial menção aquellas cuja acção passamos a estudar.

a) Neurina.— A neurina é toxica, porém sua energia varía com as especies animaes ; assim a dóse que mata o gato nada produz no porco da India ; os ratos resistem melhor à sua acção do que os coelhos ; para que nestes os primeiros symptomas de envenenamento se manifestem é preciso empregar 0gr,005 de substancia por kilogramma de animal, e elevar a dóse a 0gr,04 para produzir a morte ; esta dóse injectada no coelho provoca os seguintes phenomenos :

V.57/251.v

Exaggeração da secreção salivar, a principio viscosa e depois fluida ;

Augmento dos movimentos respiratorios, que nos ultimos periodos da vida tornam-se menos frequentes ;

Contracções cardiacas muito repetidas, a ponto de não se poderem contar as pulsações ;

Contracção intensa da pupilla ;

Exaggeração dos movimentos peristalticos, seguidos de evacuações e de emissões de sperma e de urina ;

Convulsões clonicas energicas ;

Collapso e morte.

No coelho, em vez da contracção pupillar, ha dilatação, e, além da secreção salivar, as patas cobrem-se de abundante suor.

A atropina é o antidoto da neurina.

b) NEURIDINA — A neuridina injectada em estado de pureza é inteiramente inoffensiva (Brieger) ; mas, de mistura com outras impurezas da putrefacção, é altamente toxica: em coelhos na dóse de 0gr,50 ; em rãs mesmo em quantidade insignificante.

Em rãs produz paralysia e as torna completamente insensiveis ás excitações ; os musculos das extremidades apresentam contracções fibrillares ; a morte sobrevem lentamente, raras vezes os animaes voltam ao estado normal (fracas dóses).

c) CHOLINA.— Com a injecção subcutanea, nos coelhos (0gr,1 de cholina por kilogr.), obtêm-se os mesmos phenomenos que com uma dóse muito mais fraca de *neurina* (5 milligrammas). A morte de um coelho de porte médio só é produzida, elevando-se a dóse de substancia a 0gr,05 (dez vezes mais elevada do que a dóse toxica do chlorydrato de neurina).

d) MUSCARINA.— Os phenomenos produzidos pela injecção subcutanea desta base em coelhos, são os seguintes:

V.17/252

Salivação abundante e lacrimejamento ;

Contracção da pupilla ;

Diarrhéa profusa, perdas seminaes e urinarias ;

Convulsões e morte.

e) ETHYLENO-DIAMINA.— Apezar de sua analogia com a *neuridina*, sua toxidez não é tão violenta.

Injectado, mesmo em alta dóse, no sacco lymphatico da rã, não produz phenomenos apreciaveis ; algumas vezes a rã cahe em lethargia de que desperta por meio de algumas excitações e, quando tem de seguir-se a morte, as pupillas conservam-se sempre dilatadas e os orgãos respiratorios augmentam os movimentos ; o coração pára em diastole.

Quanto á acção physiologica do ethyleno-diamina synthetico. Brieger, injectando em um coelho de peso de 1 1/2 kilogramma, 20 centigrammas dessa substancia pôde observar :

Salivação durante meia hora ;

Dilatação das pupillas que difficilmente reagiam á luz ;

Contracções frequentes do coração, diminuidas pouco a pouco ;

Frequencia dos movimentos respiratorios até á dyspnéa ;

Projecção convulsiva da cabeça para traz ;

Estrangulamento da base do thorax por contracção do diaphragma ;

Conservação dos reflexos ;

Motilidade intacta.

A morte sobreveiu ao cabo de 18 horas ; e a necropsia nada resolveu de notavel.

f) MYDALEINA.— Das experiencias physiologicas feitas por Brieger, resulta que a injecção de 0gr,005 de chlorhydrato de mydaleina puro, preparado com o sal de platina, praticada em um gato mediano, é acompanhada dos seguintes symptomas :

V.57/212v

Dilatação da pupilla que se torna insensivel á luz ;

Lacrimejamento ; salivação e suor abundante ;

Vomitos espessos e esbranquiçados ;

Diarrhéa profusa ;

Estado lethargico de que o animal desperta bruscamente, pouco tempo depois ;

Acceleração da respiração ;

Tremores generalizados, accentuando-se pelas excitações externas ;

Paralysia dos membros posteriores, estendendo-se depois aos anteriores ;

Somnolencia ou morte.

A necropsia revelou que o coração parára em diastole ; os intestinos encerravam apenas um liquido claro e limpido ; sua mucosa achava-se ligeiramente injectada.

g) HYDROCOLLIDINA.—Gautier fez sobre a acção da hydrocollidina as duas experiencias que passamos a expor:

1.ª— Injectando em um passaro 0gr,007 de chlorhydrato de hydrocollidina, observou dous minutos depois :

Vomitos, arripiamento das pennas ;

Vacillação e quéda para diante.

Dez minutos depois :

Quéda sobre o bico para o lado da injecção ;

Agitação violenta ;

Contracturas tetanicas (opisthoton) ;

Pupilla normal.

Vinte minutos depois:

Novos vomitos ;

Atordoamento ; tremores ;

O passaro caminha sobre a ponta dos pés.

V.57/213

Quarenta minutos depois : mesmo estado ; notando-se simplesmente que o animal conserva immobilidade quasi completa; tem ligeiros movimentos espasmodicos, intermittentes, dos pés, da cauda e da cabeça.

Dentro de uma hora vem a morte.

2.ª—Gautier, injectando sob a pelle de um animal da mesma especie a mesma dóse de chlorhydrato de hydrocollidina porém mais puro, observou:

Quéda para o lado ;

O animal levanta-se e agita as azas abertas.

No fim de quarenta minutos, a ave encolhe a cabeça entre as azas, abre o bico e não pode estar de pé. A pupilla é normal.

No fim de uma hora a morte sobrevem.

Acção pathogenica das ptomainas

A formação das substancias extractivas e dos alcaloides no organismo animal, é a condição do funccionamento de cada um de seus orgãos.

No homem, ao mesmo tempo que o cerebro elabora o pensamento, produz calor, e o resultado material da vida cerebral em acção é a neurina, alcaloide improprio á vida normal ; ao mesmo tempo que o musculo produz movimento, géra calor e o resultado material da vida muscular em acção é a creatina, a creatinina e outros productos igualmente improprios á vida normal ; e assim todos os orgãos que funccionam fabricam materias extractivas e alcaloides, por isso somos levados a pensar, como Bouchard, que o organismo é, tanto no estado normal como no estado pathologico, um receptaculo e um laboratorio de venenos e entre estes uns são formados pelo proprio organismo ; outros pelos microbios ou melhor parasitas de occasião, morbigenicos.

V.57/253v

Á vista do exposto, o homem está constantemente ameaçado de ser envenenado pelos productos toxicos que se elaboram em sua economia, e esse envenenamento se effectuará todas as vezes que o organismo deixar de oppor áquelles agentes, quando produzidos em excesso ou mesmo accumulados, uma eliminação prompta e compensadora.

Os rins, a pelle, o tubo digestivo, o apparelho respiratorio constituem as principaes fontes de eliminação.

O sangue é o agente encarregado de retirar os agentes toxicos das visceras, á medida que elles se formam.

No sangue elles se accumulam desde que os differentes emunctorios não são sufficientes para eliminal-os ; então obram sobre os centros nervosos occasionando uma serie de phenomenos de ordem pathologica, que se desenvolvem, se succedem necessariamente e cujo conjuncto contribue para formar o typo de cada molestia.

O accumulo das ptomainas e leucomainas nesse meio seria muitas vezes mais consideravel, si não houvesse um poderoso meio de destruição, isto é, a combustão continua e incessante dessas substancias toxicas pelo oxygeno do sangue ; esta combustão se effectua tanto na trama dos tecidos, como na corrente circulatoria ; ella pode destruil-as ou transformal-as em outros productos da mesma natureza, que sejam mais promptamente eliminados ; mas logo que a producção das ptomainas é exaggerada ou pela diminuição do accesso do ar no sangue, ou pelo decrescimento da hemoglobina ou ainda pelo impedimento da hematose por substancias estranhas, dá-se o accumulo de productos azotados de natureza alcalodica, e é assim que Frerichs e Städeler, asphyxiando um cão, encontraram em abundancia a allantoina na urina. Dastre demonstrou a realidade da glycemia asphyxica ; e sabe-se que a apparição da glycose accompanha-se sempre de uma eliminação abundante de materias azotadas.

V.57/254

Esta theoria, diz Gautier, não poderá explicar as perturbações nervosas da chlorose, da anemia, da prenhez e a bemfazeja respiração de oxygeno, unico meio hoje conhecido de combater efficazmente os vomitos incoerciveis, produzidos pela retenção, no sangue, de um veneno mal eliminado e incompletamente queimado? A febre não poderá tambem ser explicada pela destruição incompleta do veneno que se tenha formado ou que se forme abundantemente na economia? Esta hypothese parece ter alguma razão de ser, porque na febre ha menor consumo de alimento e augmento proporcional entre o oxygeno que se consome e o acido carbonico que se elimina; porém o que não parece provavel é que estas perturbações funccionaes sejam devidas unicamente aos alcaloides animaes, mas sim á cooperação destes com as substancias azotadas não alcaloidicas, que tambem gozam de propriedades toxicas.

A's ptomanias formadas pelos bacterios, em detrimento dos elementos do organismo, tem-se attribuido a causa da morte e das desordens produzidas pelas affecções parasitarias e infecciosas; do mesmo modo tem-se attribuido ás ptomainas provenientes da decomposição das albuminas da economia, os accidentes uremicos e comatosos que frequentemente se observam.

Ainda é cedo para que se possa estabelecer um parallelo absoluto entre os estados pathologicos experimentaes nos animaes e os que se manifestam, apparentemente, e de modo espontaneo no homem; é igualmente difficil correlacionar os effeitos dos venenos sobre os animaes e determinadas manifestações pathologicas, porque sabe-se que differença de susceptibilidade apresenta para os venenos, cada especie animal; e não menos difficil é deduzir caracteres toxicos rigorosos que se possam comparar aos differentes syndromas pathologicos, quando a experimentação physiologica com as ptomanias é uma questão apenas iniciada.

V.57/214 v

Do conhecimento exacto das propriedades biologicas dos micro-organismos productores de venenos é que devem resultar dados precisos que esclareçam o mechanismo interno, a causa do mal, esse *quid* que persegue a collectividade dos seres vivos. Só a analyse bio-chimica é capaz de precisar quaes são os agentes que, no organismo, determinam symptomas tão complexos e tão variados nas molestias, e logo que se evidenciem as relações existentes entre esses agentes e o organismo, entre os phenomenos occorridos desde a sua apparição até á molestia, ter-se-ha firmado o meio de estabelecer uma therapeutica racional, isto é, uma therapeutica contra o inimigo especifico, em uma palavra uma therapeutica especifica.

Creio não estar longe o dia em que, descoberto fóra do organismo o mal productor das molestias, se ha de estabelecer *in vitro* o meio de neutralizar esse mal morbigenico no proprio organismo e, chegado esse dia, a Medicina terá dito a ultima palavra.

V.17/215

PROPOSIÇÕES

V.17/216

CADEIRA DE PHYSICA MEDICA

Do calor animal sob o ponto de vista physico

I

Todos os seres vivos produzem calor em quantidade que varia com suas necessidades e o *modus-vivendi*.

II

Apezar das mudanças consideraveis e ás vezes rapidas da temperatura ambiente, os mammiferos e os passaros conservam um calor proprio que é sensivelmente constante.

III

A temperatura dos animaes superiores não é igualmente repartida por todos os pontos do corpo ; as visceras têm uma temperatura differente da das partes peripherícas, a qual está em relação com a situação e com as funcções.

V.371256v

CADEIRA DE CHIMICA MINERAL E MINERALOGIA

Estudo sobre o ozona

I

O oxygeno produzido em certas circumstancias, apresentando differenças notaveis em suas propriedades tanto organolepticas e physicas como chimicas, recebe o nome de ozona.

II

O ozona existe na atmosphera onde se fórma naturalmente pela acção da electricidade sobre o oxygeno e pelos repetidos phenomenos de oxydação na superficie do globo.

III

A quantidade de ozona é sempre maior nos bosques e no campo do que nas cidades; augmenta depois das tempestades e desapparece por occasião das epidemias.

V.57/217

CADEIRA DE CHIMICA ORGANICA E BIOLOGICA

Das materias albuminoides

I

As substancias que se denominam materias albuminoides ou proteicas, compoem-se de carbono, hydrogeno, oxygeno, azoto e enxofre, e constituem a massa principal dos tecidos animaes.

II

São principios incrystallisaveis, mui complexos, mui alteraveis pelos reactivos, uns insoluveis, outros soluveis; destes ultimos muitos se tornam insoluveis pela acção do calor e dos acidos.

III

Os agentes physico-chimicos e os micro-organismos exercem sobre as substancias albuminoides acção importante, transformando-as em outras substancias mais simples ou mais complexas.

V.57/237v

CADEIRA DE BOTANICA MEDICA E ZOOLOGIA

Estudo descriptivo da tœnia solium

I

A *tœnia solium* è um verme pertencente à classe dos cestoides e ao grupo dos progloticos.

II

E achatada, mui comprida, de largura variavel, formada de articulações numerosas e distinctas.

III

Tem cabeça quasi microscopica, de forma especial, e possue quatro sugadores entre os quaes nota-se uma saliencia maior provida de uma serrilha.

V.57/258

CADEIRA DE ANATOMIA DESCRIPTIVA

Anatomia do coração

I

O coração, orgão central da circulação, apresenta a forma de um cone ôco, cuja base se acha voltada para cima, para traz e para a direita e o apice para baixo, para diante e para a esquerda, do que resulta ter este orgão uma direcção summamente obliqua da direita para a esquerda, de cima para baixo e de traz para diante.

II

Sob o ponto de vista zoologico, á sua presença ou ausencia, á complicação ou simplicidade de sua estructura, estão ligadas grandes modificações no conjuncto do organismo.

III

Occupa no homem a parte media da cavidade thoracica; está situado no mediastino, por diante da columna vertebral, por detraz do sternum que lhe fórma uma especie de escudo entre os pulmões, e acima do diaphragma que o separa das visceras abdominaes.

V.57/258v

CADEIRA DE HISTOLOGIA THEORICA E PRATICA

Histologia do apparelho genital da mulher

I

A vagina é composta de paredes que, na média, têm tres millimetros de espessura.

II

Desde o orificio vulvar até sua inserção no utero, encontram-se em suas paredes tres camadas superpostas, vasos e nervos.

III

As tres camadas são, de fóra para dentro : fibrosa, musculosa e mucosa.

V.17/219

CADEIRA DE PHYSIOLOGIA THEORICA E EXPERIMENTAL

Da irritabilidade muscular

I

A irritabilidade muscular é a propriedade que tem o musculo de entrar em acção sob a influencia de diversos excitantes, acção que nelle se manifesta por contracção, donde denominar-se a irritabilidade de contractilidade.

II

Os excitantes mecanicos, chimicos, thermicos e electricos podem produzir contracções musculares.

III

A irritabilidade muscular pode ser modificada por diversas circumstancias que podem ser consideradas perturbadoras da nutrição do musculo ou de sua constituição chimica.

V.17/239

CADEIRA DE ANATOMIA E PHISIOLOGIA PATHOLOGICA

Das auto-intoxicações

I

Quando nos organismos vivos ha insufficiencia na eliminação dos productos da desintegração dos tecidos e dos microbios, dá-se a auto-intoxicação.

II

Na auto-intoxicação, as urinas contêm albumina : e a uréa e as materias extractivas diminuem.

III

Entre os symptomas da auto-intoxicação nota-se : hypothermia algumas vezes hyperthermia; dyspnéa ou orthopnéa, sudação abundante, coma e cholera.

V.57/220

CADEIRA DE PATHOLOGIA GERAL

Das epidemias

I

Molestias ha que, em um momento dado, parecem ser exportadas, propagam-se passageiramente a paizes e logares onde não existiam ordinariamente, contaminando um grande numero de individuos : é o que se denomina epidemia.

II

A propagação das epidemias se faz ordinariamente por contacto directo, com ou sem intervenção do solo, da agua ou do ar.

III

Diversas circumstancias exteriores podem modificar a marcha das epidemias e a energia dos contagios : é o que constitue a opportunidade cosmica.

V.57/220 v

CADEIRA DE MATERIA MEDICA E THERAPEUTICA ESPECIALMENTE BRASILEIRA

Medicação lactea

I

A medicação lactea consiste no emprego exclusivo do leite ou dos alimentos preparados com elle.

II

O leite tem dupla acção therapeutica: não só é diuretico como combate um dos phenomenos mais constantes na congestão do rim—a albuminuria.

III

São augmentadas as propriedades diureticas do leite, ajuntando-se-lhe uma agua alcalina.

V.17/221

CADEIRA DE PHARMACOLOGIA E ARTE DE FORMULAR

Estudo chimico-pharmacologico das cruciferas medicinaes

I

Ha na familia das cruciferas um numero de plantas que gozam de propriedades anti-scorbuticas; as principaes são : mostarda *(sinapis nigra et alba)*, a cochlearia *(cochlearia officinalis)*, agrião *(nasturtium officinale)* e o rabano *(cochlearia anoroxia)*.

II

Nas sementes da mostarda, nas folhas do agrião e nas raizes do rabano, nota-se a existencia de duas substancias, a myrosina e o myronato de potassio os quaes, em presença da agua, formam o sulfocyaneto de allyla, base dos sinapismos.

III

O vinho, a tintura e o xarope (compostos anti-scorbuticos), e os sinapismos, são os preparados mais importantes que fornece esse grupo de plantas á pratica da medicina.

V.57/221

CADEIRA DE PATHOLOGIA MEDICA

Lesões valvulares do coração

I

As lesões valvulares são alterações transitorias ou permanentes das valvulas do coração, produzidas por uma endocardite aguda ou chronica, primitiva ou secundaria.

II

Os quatro orificios (arteriaes e auriculo-ventriculares) podem ser interessados, porém os do coração esquerdo o são muitas vezes mais do que os do coração direito.

III

Estas lesões são de duas ordens : ou estreitamentos ou insufficiencia — podem concorrer simultaneamente em um só orificio.

V.57/222

CADEIRA DE PATHOLOGIA CIRURGICA

Das septicemias cirurgicas

I

A septicemia cirurgica é uma intoxicação especial resultante da penetração e multiplicação, no organismo, do microbio descripto por Pasteur sob o nome de microbio septico.

II

A maior parte dos cirurgiões consideram a pyohemia e a septicemia como affecções da mesma natureza.

III

Alguns dizem que na primeira ha penetração do microbio do pus; e na segunda do microbio septico, ambos distinctos entre si.

V.57/222

CADEIRA DE ANATOMIA CIRURGICA, MEDICINA OPERATORIA E APPARELHOS

Das operações indicadas nos aneurismas

I

Os methodos indicados no tratamento dos aneurismas, dividem-se em methodos directos e indirectos : os directos consistem em supprimir ou em modificar o tumor — os indirectos em actuar sobre o tumor por intermedio da circulação.

II

Os methodos directos consistem: na abertura do sacco, na extirpação e na cauterisação ; no emprego dos stypticos e das moxas, na applicação endermica de certas substancias, na acupunctura, na costura entortilhada, na malaxação, na applicação do calor, na applicação do frio, na compressão directa, na galvano-punctura, na electricidade statica e nas injecções coagulantes e no methodo *Bacelli*.

III

Os methodos indirectos consistem: no methodo de Valsava, no de ligadura entre o tumor e o coração, no de ligadura entre o tumor e a extremidade peripherica da arteria e na compressão indirecta.

V.57/223

CADEIRA DE MEDICINA LEGAL E TOXICOLOGIA

Do envenenamento pelo alcool

I

O alcool é um veneno que determina quasi sempre intoxicações que se podem chamar de accidentaes como a que resulta de abuso ou uso excessivo dos alcoolicos.

II

É em geral muito difficil de precisar a dóse toxica do alcool, pois ella depende do estado de concentração do liquido, da idade, da constituição e do habito do individuo.

III

O poder toxico do alcool está em relação com o seu peso molecular.

V.57/223.

CADEIRA DE OBSTETRICIA

Vomitos incoerciveis da prenhez

I

Os vomitos incoerciveis que sobrevêm, ás vezes, durante o curso da prenhez, podem continuar durante mezes e mesmo até ao parto, sem que possam ser levados á conta de alguma lesão de qualquer orgão.

II

Geralmente elles são attribuidos a uma predisposição ou diathese particular, geradas pelo estado de gravidez, e não a alguma molestia concomittante ou intercurrente.

III

Não se conhece molestia alguma que se manifeste, como a gravidez, sómente por vomitos pertinazes, sem que haja outros symptomas pathognomonicos.

V.57/224

CADEIRA DE HYGIENE E HISTORIA DA MEDICINA

Estudo hygienico dos hospitaes e casas de saude da cidade do Rio de Janeiro

I

Nenhum dos hospitaes do Rio de Janeiro satisfaz as exigencias da hygiene moderna.

II

A grande frequencia das molestias do apparelho respiratorio, intercurrentes nos doentes do hospital da Misericordia, corre, em parte, por conta do systema de ventilação.

III

A Maternidade da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro não tem todas as condições hygienicas necessarias a estabelecimentos de tal ordem.

V.57/224.

4ª CADEIRA DE CLINICA CIRURGICA DE ADULTOS

Do tratamento das fracturas expostas

I

As fracturas expostas são muitas vezes de difficil reducção.

II

A resecção prévia de um dos fragmentos pode ser necessaria.

III

Mesmo após a reducção não desapparecem os perigos das fracturas expostas.

V.57/225

2ª CADEIRA DE CLINICA CIRURGICA DE ADULTOS

Das applicações da electricidade á clinica cirurgica

I

A electricidade tem sido empregada nas sciencias medico-cirurgicas como um poderoso meio de reconhecimento e de cura para um grande numero de molestias.

II

Os diversos meios de empregar a electricidade na clinica cirurgica são: faradisação, a electro-punctura, a electrolyse e a galvano-caustica.

III

Ella é empregada com vantagens incontestaveis nos aneurismas, nos estreitamentos dos conductos naturaes, nas paralysias vesicaes, na elephantiasis dos arabes, nos neoplasmas e em muitas outras producções pathologicas.

V.57/225v

1ª CADEIRA DE CLINICA MEDICA DE ADULTOS

Do diagnostico, prophylaxia e tratamento da raiva hydrophobica

I

O animal hydrophobico não tem horror á agua e aos liquidos como indica a palavra hydrophobia, sente, porém, difficuldade em ingeril-os, attentos os espasmos laryngo-pharyngianos provocados pela deglutição.

II

Estes espasmos paroxisticos são tão dolorosos que os animaes preferem os tormentos da sede ás horriveis sensações de estrangulamento e de suffocação.

III

Na hysteria e na alienação mental existe ás vezes uma apparencia de hydrophobia ; no delirium tremens existe a dysphagia, mas desacompanhada de espasmos.

V,17/226

2ª CADEIRA DE CLINICA MEDICA DE ADULTOS

Pathologia e tratamento da febre amarella

I

A febre amarella é uma molestia infecto-contagiosa.

II

Sua causa, conforme provou o Dr. Domingos Freire, é o evolvimento biologico do *cryptococcus xantogenicus*.

III

Na epidemia de 1883, foi empregado o salicylato de sodio em injecções hypodermicas e pelas vias gastro-intestinaes, com excellentes resultados.

V.37/227

HIPPOCRATIS APHORISMI

I

Vita brevis, ars longa, occasio præceps, experientia fallax, judicium difficile.

(Sect. I. Aph. I.)

II

Impura corpora quo magis nutrieris, eo magis lædes.

(Sect. II. Aph. X.)

III

Circa initia et fines omnia sunt levissima, at circa vigores vehementissima.

(Sect. II. Aph. XXX.)

IV

Somnus, vigilia, utraque modum excedentia, malum.

(Sect. II. Aph. III.)

V

Quum duæ dolores simul obortæ non eundem locum occupant, vehementior obscurat alterum.

(Sect. II. Aph. XXXXVI)

VI

Ad extremos morbos extrema remedia exquisite optima.

(Sect. I. Aph. VI.)

V.A7/227

Esta these está conforme os estatutos.

Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, 4 de Outubro de 1888.

Dr. José Maria Teixeira.

Dr. Campos da Paz.

Dr. Jacy Monteiro Junior.