

JOÃO FREIRE

HEXAMETILENATETRAMINA

1923

1083

ARRUMAÇÃO

Estante 26

Prateleira 3

N.º de Ordem 98

Maço de verbetes N.º

447

N.ºs DE REFERÊNCIA		LOCALIZAÇÃO	
Entrada	2794/75	E.	Reparar,
Invent.º	25159	P.	N.º 1083

Teses Antiquas AW  
1923, cx. 24, n.º 275

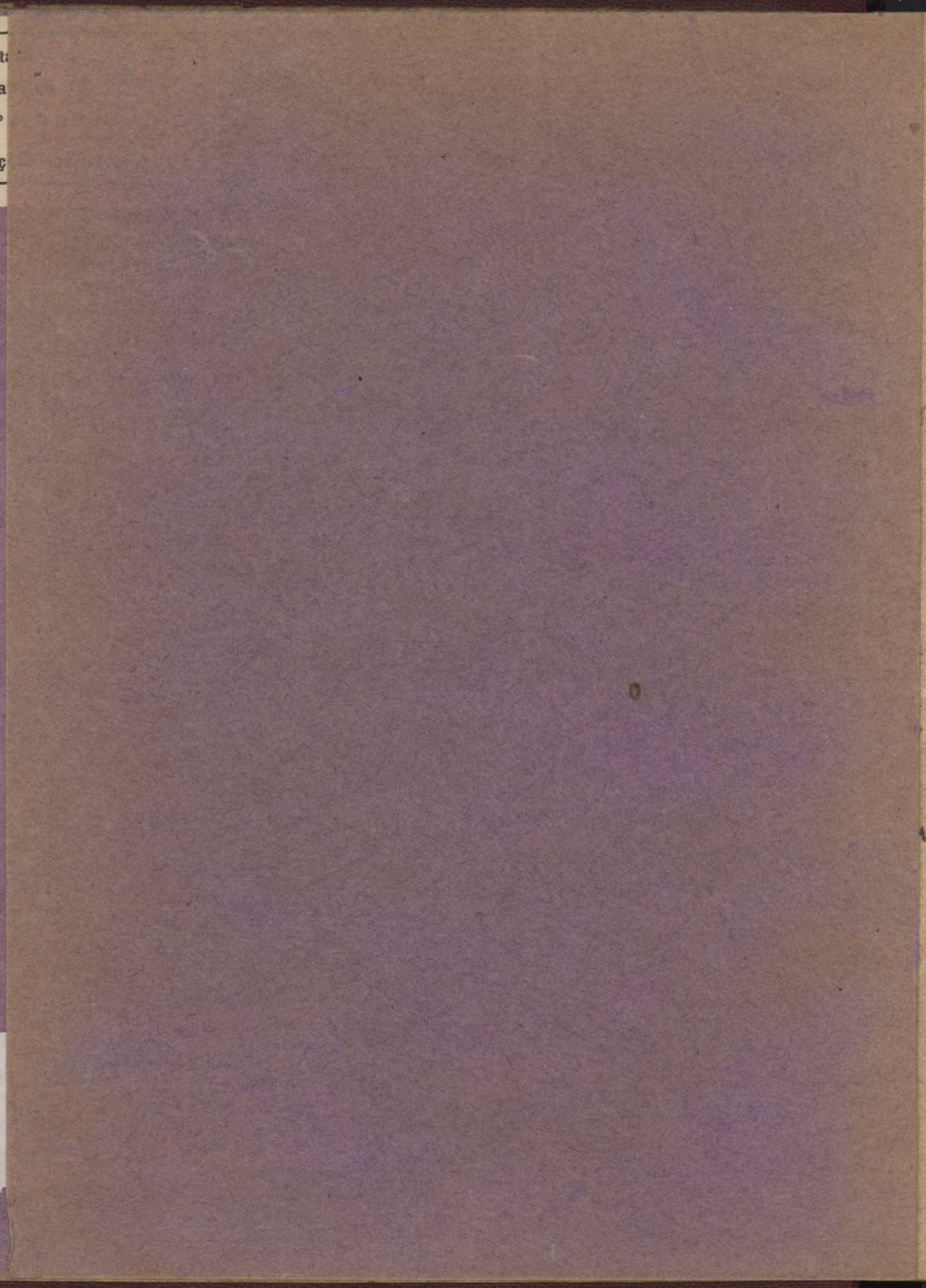
14

2

7669

98

t  
a  
s  
c



# ESCOLA SUPERIOR DE MEDICINA VETERINÁRIA

2536

SUBSÍDIOS PARA O ESTUDO DA

# HEXAMETILENATETRAMINA

E SUAS APLICAÇÕES  
EM CLÍNICA-VETERINÁRIA

TÉSE DE DOUTORAMENTO  
EM MEDICINA-VETERINÁRIA DE

ESCOLA SUPERIOR DE  
MEDICINA VETERINÁRIA

-8 JUL 1975

BIBLIOTECA  
N.º 2794

João Baptista da Silva Freire

ARRUMAÇÃO	Estante	1
	Prateleira	3
	N.º de Ordem	243
	Maço de verbetes N.º	

1923

Tipografia Corrêa & Rapozo, Limitada

210 — Rua Aures — 214

LISBOA



# ESCOLA SUPERIOR DE MEDICINA VETERINÁRIA

*Director -- Dr. João Viegas Paula Nogueira*  
*Secretário -- Dr. Teotónio Júlio Pimenta Rodrigues*

Anatomia descritiva comparada dos animais domésticos.	Dr. Silva Rosa.
Anatomia tipográfica. Embriologia e teratologia.	Dr. Manuel Marques.
Histologia normal e anatomia patológica.	Dr. Antunes Pinto.
Física biológica e médica. Microscopia.	Dr. Idalino Gondim.
Fisiologia geral e especial comparados.	Dr. » »
Química biológica e médica. Análise toxicológica.	Dr. » »
Bacteriologia geral. Higiene dos animais domésticos.	Dr. Reis Martins.
Patologia geral comparada. História da medicina.	Dr. » »
Farmacologia e terapêutica dos animais domésticos.	Dr. Godofredo Santos.
Estudo especial das plantas medicinais e forraginosas.	Dr. » »
Patologia externa. Obstetrícia. Podologia.	Dr. Manuel Marques
Propedêutica cirúrgica. Medicina operatória.	Dr. » »
Patologia interna.	Dr. Paula Nogueira.
Propedêutica médica.	Dr. Teixeira de Lencastre.
Zootécnia. Economia rural.	Dr. Miranda do Vale.
Exterior dos animais domésticos.	Dr. » » »
Patologia das doenças contagiosas. Polícia sanitária. Deontologia. Medicina legal.	Dr. Paula Nogueira.
Inspeção sanitária dos animais de talho.	Dr. Ildefonso Borges.
Zoologia e parasitologia.	Dr. » »
Patologia exótica. Higiene colonial.	Dr. Teixeira de Lencastre.
Clinica médica. Necrópsias.	Dr. » »
Clinica médica do Banco.	Dr. Manuel Marques.
Clinica cirúrgica	Dr. » »
Clinica cirúrgica do Banco.	Dr. Paula Nogueira.
Clinica das doenças contagiosas.	

## ASSISTENTES

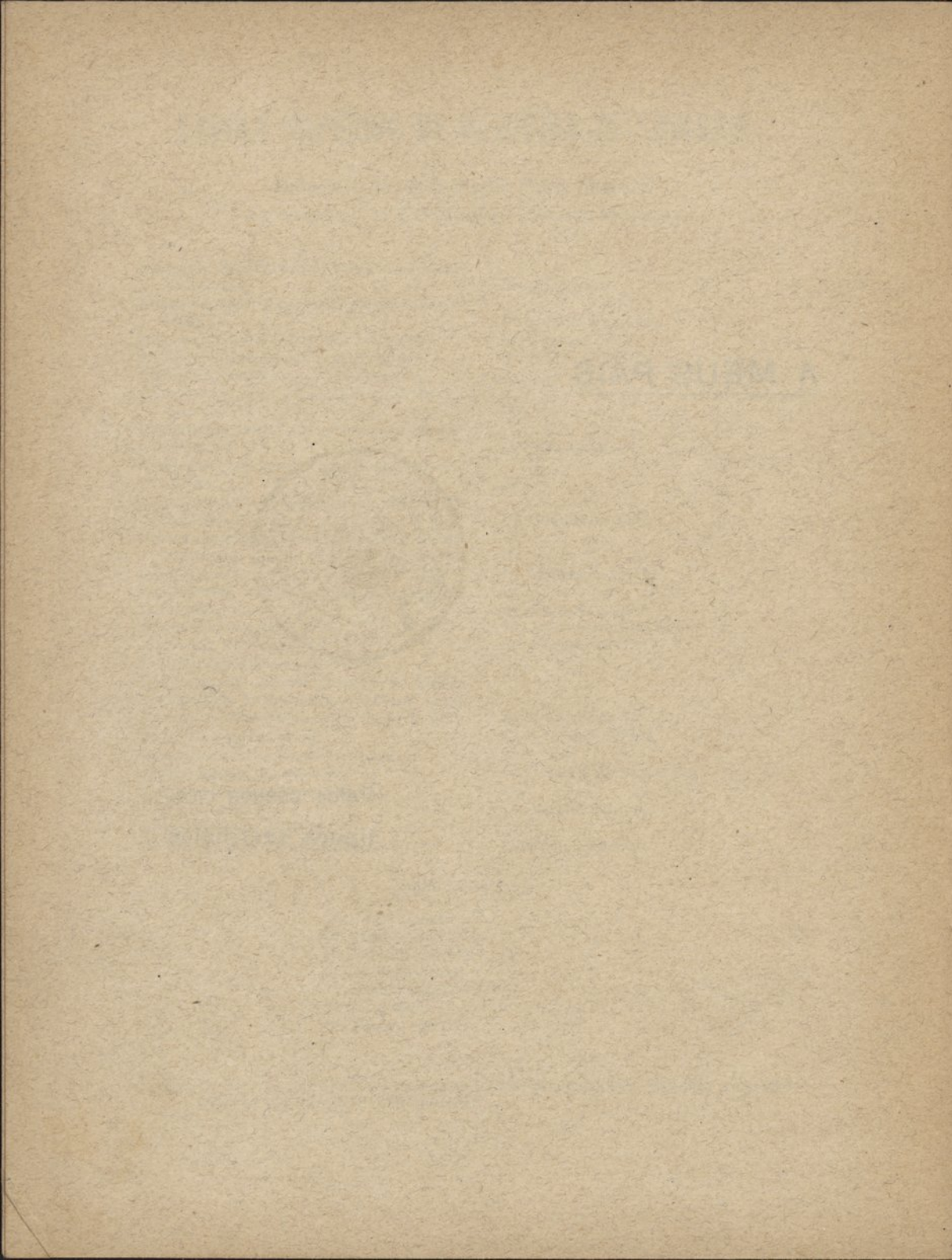
Dr. Abreu Lopes.  
Dr. Gualdino Vasques.  
Dr. João de Oliveira.  
Dr. Joaquim Pratas.  
Dr. Monteiro da Costa.  
Dr. Silva Brito.  
Dr. Velasco Martins.

A Escola não se responsabilisa, nem pelas doutrinas nem pelos trabalhos relatados nesta tése (artigo 60.º do Regulamento).

**A MEUS PAIS**

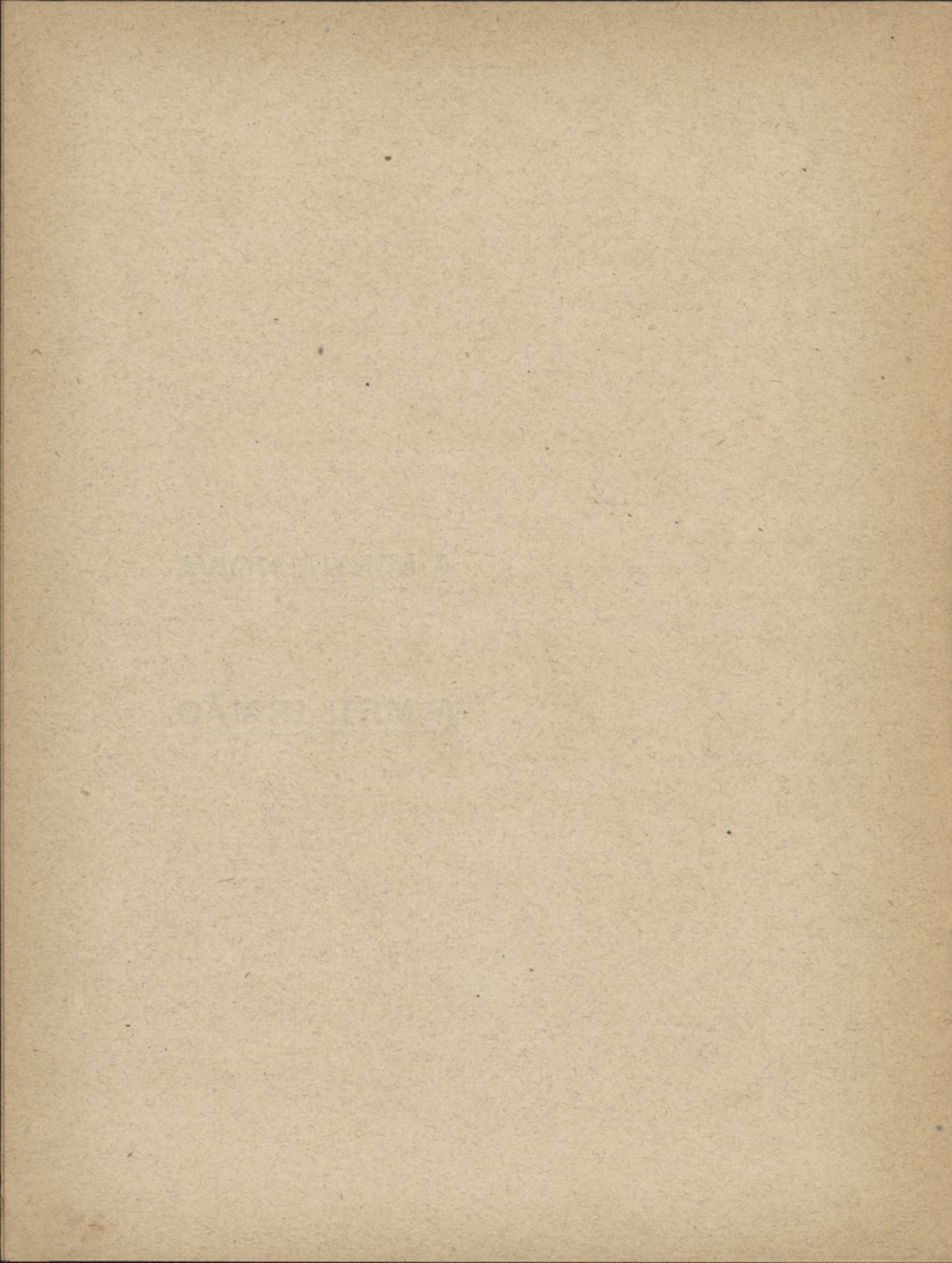


**Pelos vossos con-  
tínuos sacrificios**



À MINHA NOIVA

A MEU IRMÃO



Ao Ill.<sup>mo</sup> e Ex.<sup>mo</sup> Sr. Professor

**DR. ANTONIO AUGUSTO SANTOS**

Testemunho de gratidão



O trabalho que temos a honra de apresentar ao Douto Júri, como tese de doutoramento e complemento do nosso curso, foi-nos sugerido por uma comunicação de Panisset e Verge, dois ilustres veterinários franceses, à Sociéte de Biologie e publicada no boletim da mesma sociedade e para a qual nos chamou a atenção o sr. Professor Dr. Idalino Gondim.

Na verdade a urotropina, medicamento largamente empregado em medicina-humana, não tem tido até hoje, em medicina-veterinária uso corrente, quando dêle não haveria a tirar senão belissimos efeitos terapêuticos.

Propusemos-nos, depois de ter lido uma longa e dispersa bibliografia, fazer um estudo completo dêste medicamento e provar o seu vantajoso emprêgo.

Para isto havíamos dividido o nosso estudo em quatro capítulos, no primeiro dos quais seria feito o estudo quimico; no segundo, a acção fisiológica; no terceiro, a acção terapêutica; no quarto, as observações clinicas e respectivas conclusões.

Não sem custo, pois sempre tivemos a preocupação de nada afirmar sem que a nossa experimentação o confirmasse e a maior

das vezes isto só era obtido depois de um grande esforço (não por falta de boas vontades), conseguimos cumprir na íntegra o nosso programa apenas nos três primeiros capítulos.

Porém o último capítulo não corresponde ao nosso desejo, por duas razões importantes. A primeira a falta de doentes, concorrendo às enfermarias da nossa Escola, em estados mórbidos que nos interessassem, mas esta razão não seria de pêsso, pois poderíamos para mais tarde deixar o último trabalho do nosso curso, se a segunda não fôsse imperante!

Queremo-nos referir às razões de ordem económica, neste momento ameaçados de um grande perigo, com propostas financeiras simplesmente fantásticas, tão horrorosas são.

Não passa isto sem o nosso maior protesto e oxalá que, os que nos hão-de seguir, consigam ver afastado êste perigo material, para quem termina um curso, aliás de si já dispendioso.

Lastimando, estamos convictos que todas as falhas dêste trabalho, naturais nos que principiam, ser-nos hão reveladas por quem nos lêr e pelo ilustre Júri, que nos há-de julgar.

O Senhor Professor, Dr. Idalino R. Gondim, desculpar-nos há que patenteemos publicamente, quanto lhe somos gratos e se o presente trabalho não corresponde ao entusiasmo com que nos indicou e aos conselhos que nos deu, veja nisso, sómente a nossa pouca prática em laborações científicas.

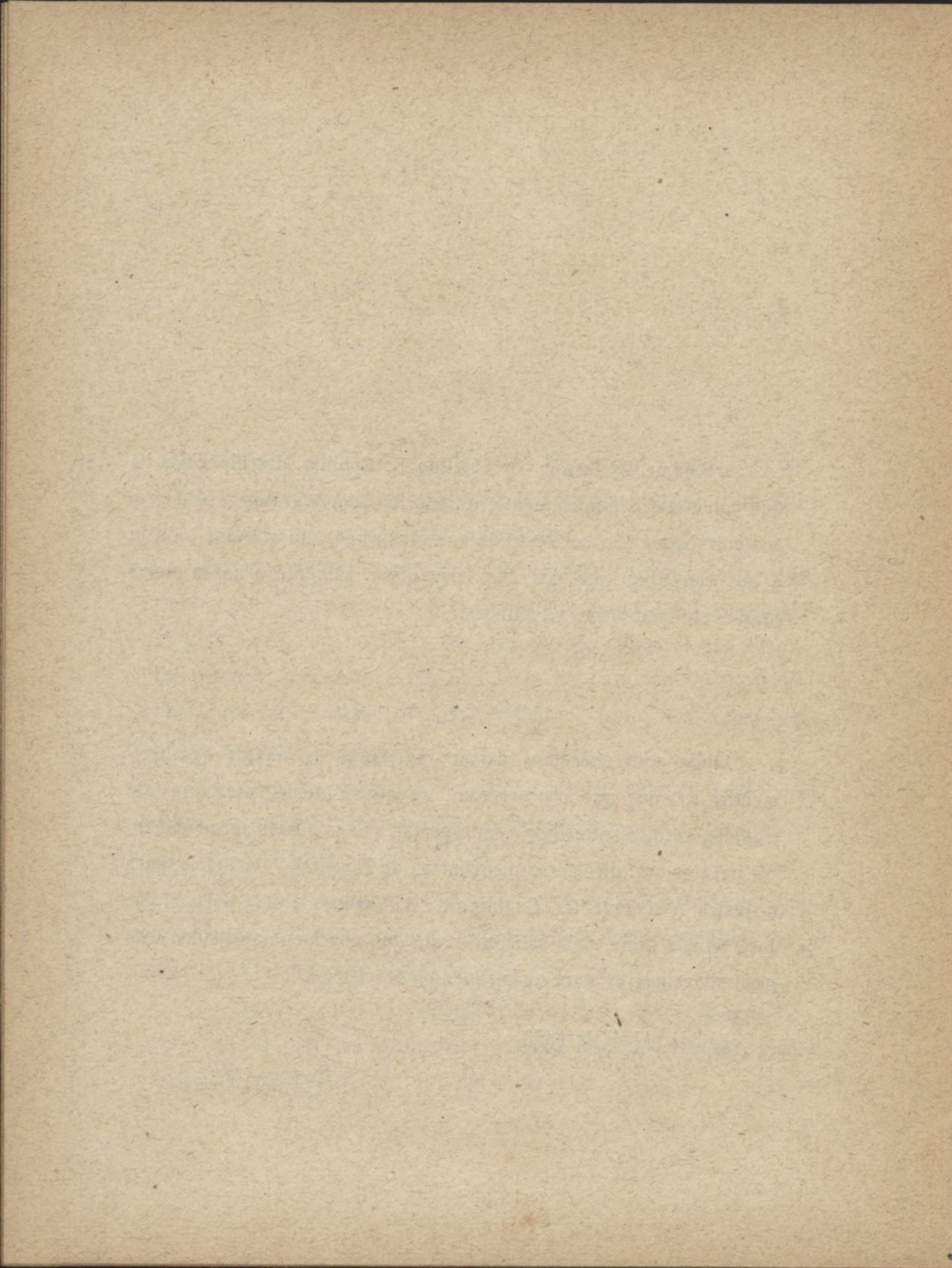
\*

\*        \*

Ainda aqui queremos deixar registados os nossos agradecimentos a todos que concorreram, de algum modo, para que êste trabalho resultasse melhor e em especial, vão os nossos agradecimentos para os srs. directores das clínicas do Hospital Veterinário, para o ilustre Assistente Dr. Gualdino A. B. Vasques e para o Ex.<sup>mo</sup> Sr. José Santos Lima, pela solicitude com que nos atendia, quando dêle necessitávamos os seus conhecimentos de alemão.

Lisboa, Abril de 1923.

*João Freire.*



## CAPITULO I

# A HEXAMETILENATETRAMINA

---

**SINÓNÍMIA:** Hexametilenatetramina, hidrotetrazinadimetilénica, hexametilena, hexamina, urotropina, uroformina, formina, urometina e aminoformio.

## HISTÓRIA

A hexametilenatetramina foi descoberta por Butlerow, em 1860, químico polaco, aluno de Wurtz, que a obteve fazendo passar o amoníaco sôbre um polimero do aldéido fórmico.

Descreve-nos êle o cloridrato e o cloroplatinado da hexametilenatetramina assim obtidos.

Pôsto de parte o estudo da formina, torna-se êle objecto de novos trabalhos, em 1884, com Tollens, que faz conhecer diversos processos vantajosos da preparação do aldéido gerador.

A preparação industrial do aldéido fórmico por Trillat, facilita mais ainda a obtenção desta base e assim na mesma época foi ela estudada, em França por aquele químico conjuntamente com Fayollat, Brochet e Cambier Dèlèpine e na Alemanha por Duden e Scharff.

O mérito da introdução desta substância na terapêutica, surge sómente em 1894, com os trabalhos de Trillat e Bardet.

Deram-lhe êstes ilustres franceses o nome de *formina*, nome com que foi registada e explorada a hexametenatetramina.

Bem depressa porém é posta de parte e o esforço daqueles dois sábios é esquecido.

Entretanto os alemães, reconhecendo o grande valor da descoberta, retomam os estudos da formina e Nicolaier e os seus alunos baptizam-na com o nome de *urotropina*. Lançada de novo no mundo médico a formina, com outro título, os alemães conseguem, com aquele espirito comercial que lhes é particular, vencer tôdas as dificuldades e com espanto nosso e recente dos franceses, a formina aparece na farmacopêa francesa (1920) com o nome de *Urotropinum!*

De 1897 até hoje as comunicações sôbre a uroformina sucedem-se, fazendo todas ressaltar as vantagens dêste medicamento, quer confirmando as acções terapêuticas, quer indicando-lhe novos efeitos e, na série de numerosos trabalhos que tivemos ocasião de consultar sôbre este assunto, é o nome alemão que sempre se nos depara.

Em resumo diz o Dr. Helme, «...o que nos mostra a história da hexametenatetramina? Sómente isto: é que nós a estudamos e baptizamos de Formina, nós fizemos os primeiros ensaios, demos as melhores explicações do seu papel no organismo e tudo isto está muito bem debaixo do ponto de vista científico. Mas debaixo do ponto de vista prático, são os alemães que ultrapassam o nosso esforço...».

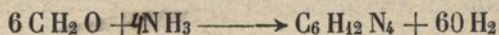
Os recentes trabalhos franceses sôbre a hexametenatetramina, procuram, num esforço patriótico muito louvavel, dar á urotropina,

o seu primeiro nome ou ainda o de *uroformina*. Não levados pelo espírito de influência que os trabalhos scientificos francezes, teem sôbre todos nós, mas partidários, como não poderíamos deixar de ser, de a Cesar o que é de Cesar, nós empregaremos no decorrer do nosso trabalho invariavelmente os dois nomes comerciais francezes, da hexametenatetramina.

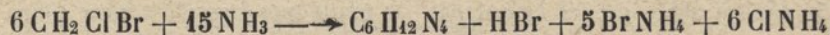
## PREPARAÇÃO

Composto imensamente estudado, natural é que sejam fartas as communicações acêrca do seu modo de formação e preparação industrial, como veremos no decorrer dêste capitulo.

A formina é uma amina derivada do mais simples dos aldéidos, o aldéido fórmico

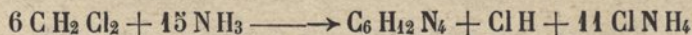


Dèlépine obteve-a pela acção a frio do clorobrometo de metilena sôbre uma solução de amoníaco, no alcool metílico



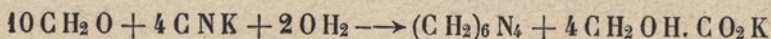
A reacção efectua-se muito lentamente a frio e termina ao fim de duas horas, quando à temperatura de 100°.

O cloreto de metilena atua menos energicamente e dá logar a uma reacção da mesma ordem

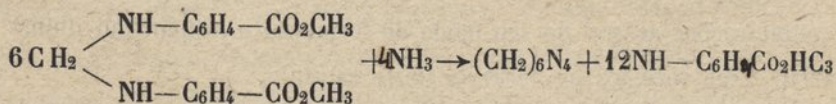


sendo preciso manter à temperatura de 100° durante 8 horas.

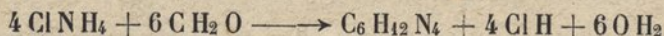
A uroformina forma-se ainda quando um corpo azotado, susceptível de dar origem a um derivado amoniacal, se encontra em presença da formina, ou melhor ainda, se o amoniaco atua sôbre certos derivados metilénicos. É assim que o cianeto de potássio reagindo com o formol, dá o glicolato de potássio, acompanhado de uroformina



Um outro exemplo da formação da formina, é-nos dado pela acção do amoniaco, em solução alcoólica, à temperatura de 100°, sôbre o éter metílico do ácido difenilmetilenadaminadicarbónico



A hexametilenatetramina, pode ainda obter-se fazendo reagir o formol sôbre um sal amoniacal em solução neutra ou alcalina



Como se vê, a formação da formina acompanha-se da libertação do radical ácido do sal amoniacal, de modo que fazendo actuar sôbre uma solução neutra contendo um sal amoniacal, uma solução de formol igualmente neutralizada, pode-se titular acidimetricamente o ácido pôsto em liberdade e deduzir a quantidade de amoniaco que com êle estava combinado, o que constitui um processo muito rápido de dosagem do amoniaco, É neste principio que se funda o processo de Rochèse para a determinação do amoniaco urinário.

Um outro modo de formação desta amina, consiste em fazer

passar num tubo aquécido ao rubro uma corrente de hidrogénio, carregada de vapores de trimetilamina; nesta reacção forma-se ao mesmo tempo uma mistura de amoniaco, ácido cianídrico e carbono pertencente à série metana.

Submetendo o peróxido de hexaoximetilena à acção de vapores amoniacaes, Legler obteve igualmente a uroformina.

\*

\*

\*

O processo de preparação da hexametenatetramina por Tollens, consistia em fazer reagir o amoniaco sôbre uma solução de formol bruto a 30-40°, ou a 100° em vaso fechado, empregando 11 partes de formol a 30 0/0, para 2 partes de amoniaco, com a densidade de 0,96.

Wohl prepara este mesmo composto, fazendo passar vapores de aldéido fórmico, no amoniaco concentrado, os quais são arrastados por uma corrente de vapor de água e provêm da decomposição do dimetilformol pelo ácido sulfúrico a 50 0/0.

A solução de uroformina é destilada a 100°, afim de desembaraçar-se do aldéido não decomposto; evapora-se depois juntando-se de momento a momento amoniaco e recupera-se o residuo, pelo alcool.

Um novo método de preparação da uroformina, é indicado por W. Herzog (1920). Este autor aconselha tratar o carbonato de amoniaco do comércio, por uma solução de formol a 40 0/0.

Desenvolve-se assim, anidrido carbónico e uroformina. Evapo-

ra-se a solução a sêco em banho Maria, sob pressão reduzida e o residuo é cristalizado no alcool absoluto, obtendo-se aproximadamente 66 0/0, visto ser necessário empregar um excesso de carbonato de amoníaco, correspondente a um excesso de 10 0/0 da quantidade teórica.

### PROPRIEDADES FÍSICAS, QUÍMICAS E FÓRMULA DE CONSTITUIÇÃO DA UROFORMINA

A hexametilenatetramina, apresenta-se com a forma de um pó cristalino, incolor, brilhante e inodoro de sabor primeiramente açucarado e depois ligeiramente amargo.

Tem uma solubilidade variável conforme o solvente empregado, sendo muito na água (81,9 3 0/0), menos no clorofórmio (8,9 09 0/0) e muito pouco no alcool (3,9 22 0/0), na acetona, benzina e éter. A solubilidade na água não parece aumentar sensivelmente com a temperatura porque, uma solução quente não deposita senão poucos ou nenhuns cristais em resfriando.

A solução de uroformina na água, que se faz com despreendimento de calor, dá um licor de reacção alcalina no turnesol, que se não conserva mais de uma semana. Pela presença de uma pequena quantidade de ácido na solução, a alteração é mais rápida ainda, salvo determinadas condições, que mais longe veremos.

Cristalisa no alcool no sistema hexagonal em pseudo-dodecaedros romboïdais.

Aquécida não se funde; volatiliza-se decompondo-se nos seus elementos quando se aquece progressivamente, e quando este é feito bruscamente, dá um residuo negro persistente, mas que desaparece pela continuação do aquecimento.

A solução aquosa aquécida, sob pressão reduzida, dissocia-se parcialmente regenerando-se o amoniaco e o aldéido fórmico.

É muito higroscópica.

A uroformina não é estável senão em presença dos álcalis; a ebulição com uma solução medianamente concentrada de potassa, não a altera.

Os ácidos diluidos (sulfúrico, clorídrico, azótico, etc.) decompõem a uroformina, em formol, amoniaco, vestígios de metilamina e anidrido carbónico, sobretudo quando a quente.

Aquecendo em vaso fechado a hexametenatetramina a 120°, com um ácido, obtem-se metilamina, anidrido carbónico e vestígios de cloridrato de amoniaco, quando o ácido empregado fór, por exemplo, o clorídrico, porque o aldéido fórmico em excesso, reage com o ácido, dando aqueles dois elementos.

Algumas gotas duma solução de bromo, formam um precipitado amarelo-alaranjado nas soluções de uroformina, o que permite pesquisar esta base, nas urinas dos animais a que se tenha administrado este medicamento.

O iodo reage igualmente com facilidade, formando com a uroformina, um precipitado amarelo acastanhado. No primeiro caso forma-se o bibrometo de hexametenatetramina; no segundo, compostos acusando um número intermediário de iodo entre os dois de-

rivados  $C_6H_{12}N_4I_2$  e  $C_6H_{12}N_4I_4$ , conforme as proporções de iodo e de uroformina em presença.

Juntando a uma solução de formina, reagente de Tanret, vê-se formar lentamente um precipitado granuloso e cristalino.

Umás gotas do reagente iodo-iodado (1), sôbre uma solução de uroformina, forma um precipitado. Examinando, ao microscópico, uma gota dêste liquido, vêem-se mover nêle uma multidão de pequenos pontos cinzentos que se transformam em cristais à medida que o liquido se torna limpido; êstes, que são cristais de hexametenatetramina tetraiodada, têm umas vezes a forma duma fôlha de feto; outras, a forma de estrelas de 3 braços; outras ainda, são rectangulos mais ou menos alongados, negros, isolados, ou sobrepondo-se formando cruz.

As primeiras formas correspondem a soluções muito concentradas; as segundas, às soluções médias de uroformina; as terceiras, a concentrações fracas (Denigès).

Uma solução sulfúrica de uroformina dá colorações violeta, com a morfina, codeina, gaiacol e creosota; vermelha, com a santonina, mentol, eucaliptol, terpina e ácido salicilico a quente.

A uroformina forma com a água oxigenada a hexametilena peróxido de hidrogénio, a qual em presença de um ácido fraco forma

(1) *Reagente iodo-iodado:*

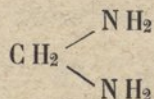
<i>Iodo</i> .....	6 gramas
<i>Iodeto de potássio</i> .....	8 gramas
<i>Agua distilada</i> .....	q. b. p. 150 cc.

o triperóxido de hexametenadiamina, cujas propriedades explosivas são superiores à do fulminato de mercúrio. A solução aquosa de formina a 1/20, precipita em branco pelo tanino, sublimado e nitrato de prata, mas neste, o precipitado torna a dissolver-se, em excesso de uroformina.

O pêsso molecular da uroformina é de 140, o que corresponde à fórmula  $C_6 H_{12} N_4$ . Na realidade os trabalhos de Dèlépine, Tollens e Monchatos resultam concordantes com a fórmula em  $C_6$ .

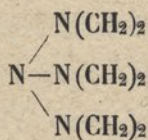
O exame da fórmula bruta da hexametenatetramina mostra que, a acção dos seus dois componentes, não conduz à diamina correspondente, isto é, ao composto no qual o oxigénio bivalente seria substituído por dois agrupamentos aminogéneos monovalentes.

Na verdade, todas as tentativas feitas para obter o corpo da fórmula,

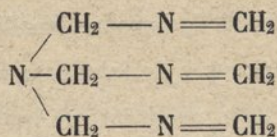


resultam negativas, obtendo-se sempre a uroformina.

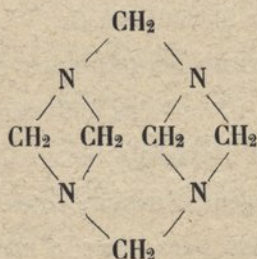
Os dez grupos (6 de  $CH_2$  e 4 de N) reunidos dois a dois para o desenvolvimento da fórmula de constituição da uroformina, prestam-se a um número elevado de combinações, bastando citarmos que, no decorrer dos trabalhos que consultamos, tivemos ocasião de encontrar as fórmulas de constituição seguintes:



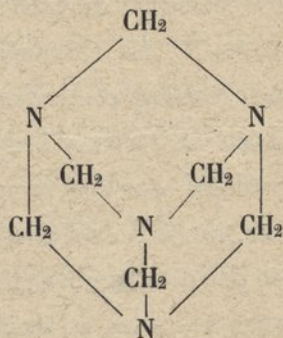
Formula de Butlerow.



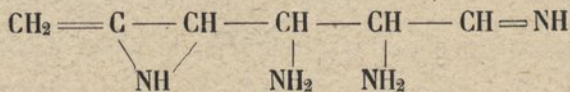
Formula Losekann, Cambier e Brochet.



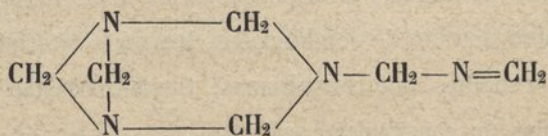
Formula de Van't Hoff e Delépine.



Formula de Duden e Scharff.



Formula de G. Cohn.



Segunda formula de Delépine.

Não sendo o nosso trabalho de ordem puramente química, não entraremos em considerações sobre as hipóteses que militam em favor de uma, ou doutra, das fórmulas citadas.

\*

\*

\*

Como já tivemos ocasião de dizer a hexametileno-tetramina é o derivado aminado de formol, o mais simples dos aldéidos e o primeiro termo da série dos aldéidos dos alifáticos.

Em razão mesmo da simplicidade da sua molécula, o formol possui propriedades bem especiais que se não encontram nos homólogos das séries (a. etílica, a. propílica, etc.). Resulta, portanto, que o seu derivado aminado, a hexametileno-tetramina, tem uma maneira de se comportar particular, que se não encontra em nenhum dos outros derivados aminados dos aldéidos.

*E' em química orgânica, um corpo único no seu género.*

Possui a formina uma extraordinária facilidade em entrar em combinação o que é devido, em parte, à estrutura muito especial da sua molécula, que pode ser considerada polivalente, a qual graças ás funções aminadas, se comporta como uma base; por outro lado, aos seus constituintes que, unidos por ligações frágeis, podem ser fácilmente regenerados por dissociação, ou por acção dos ácidos em condições determinadas.

E' por estas razões que a uroformina tem dado origem a uma

verdadeira multidão de corpos, uns de interessê puramente químico, outros com applicações terapêuticas que passaremos rápidamentee a inumerar (1).

**Derivados halogenados**—A uroformina tem uma grande aptidão, para reagir sôbre os halogêneos como um corpo não saturado, tendo já tido occasião de nos referirmos a alguns. Assim, em certas condições no meio duma solução aquosa de bromo, obtem-se o tetrabrometo, corpo instável, que perde dois átomos de Br, para dar o bibrometo de formina, reacção esta tão fácil, que permite caracterisar esta base e pesquisá-la nas preparações farmacêuticas, ou em líquidos em que se suspeita a sua presença, como na urina.

O iodo reage também com facilidade, dando o diiodeto e o tetraiodeto de hexametilénatetramina.

O primeiro é um pó amarelo-esverdeado, pouco solúvel no alcool, insolúvel no éter e que possui propriedades bactericidas. E' utilizado em pequena cirurgia, na oftalmologia sob diferentes formas farmacêuticas.

Misturado em partes iguais com o talco, é aconselhado como antiséptico interno, sob o nome de *novoiodina*.

O derivado tetraiodado é um produto vermelho claro, quasi insolúvel na água, mas solúvel no alcool, acetona e cloróformio.

Utilisado como sucedâneo do iodeto de potássio, decompõe-se no intestino em iodo e uroformina, sendo conhecido em terapêutica pelo nome de *Sionina*.

---

(1) No estudo que fizemos sôbre os compostos de uroformina, fomos orientados pelo soberbo trabalho do Dr. G. Beytout, intitulado *Uroformine*.

Os halogéneos podem substituir-se mutuamente obtendo-se, entre outros, um derivado dibromado e diiodado de formina, conhecido por *Crisofórmio*, pó amarelo, insolúvel, que em medicina-veterinária tem sido empregado em substituição do iodofórmio (Dorvault).

**Combinações de uroformina com moléculas de derivados halogenados**—A hexametenatetramina possui ainda a propriedade de dar lugar facilmente à produção de combinações moleculares com o iodofórmio, cloral, etc., mas estas combinações são pouco estáveis e regeneram os seus componentes, sobre a influência do reagente (Eighengrun, Meister, Lucius e Bruning).

Tem-se designado pelo nome de *Iodoformina* o composto que se pode obter com uma solução de uroformina a 1/14, no alcool absoluto e de uma solução alcoólica de iodofórmio.

É um pó branco, inodoro, contendo 75 % de iodofórmio, insolúvel na água, constituindo um produto antiséptico participando das propriedades dos dois componentes e não apresentando o cheiro desagradável do iodofórmio, que é um obstáculo ao seu útil emprêgo corrente.

A combinação com o cloral é muito solúvel na água e alcool. O bromal comporta-se da mesma maneira que o cloral.

**Sais derivados dos ácidos minerais**—A uroformina, pode ser considerada como uma base monoácida fraca, porque a formação de um grande número de sais simples, corresponde com efeito, a esta concepção.

Mas devido à presença de 4 átomos de azoto, na sua molécula, formam-se um grande número de sais onde esta basicidade falta.

Tivemos ocasião de referir que os ácidos atuam sobre a formi-

na decompondo-a, mas esta decomposição não se realiza, sempre que se empregue o ácido com precaução e a frio, propriedade esta notável da uroformina e que se não encontra em nenhuma outra combinação amoniaca! dos aldéidos.

Nestas condições tem-se obtido o bromhidrato, o clorhidrato, o iodhiadrato, etc. Estes sais de uroformina fixam com facilidade uma molécula de halogéneo.

Podem também obter-se sais ácidos, com os ácidos monobásicos e bibásicos, como vários nitratos, sulfatos e fosfatos.

O ácido bórico fornece também combinações notáveis com a hexametilnatetramina, sendo o triborato de  $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$ , aplicado em terapêutica, com o nome de *Borovertina*, como desinfectante da bexiga.

**Sais duplos de formina, com os metais alcalinos ou alcalino-terrosos, metais pesados e sais instáveis**—A hexamina em virtude das suas grandes afinidades químicas, é capaz de dar sais duplos, com os sais mais variados, qualquer que seja a natureza do ácido e qualquer que seja a natureza e valência do metal.

E' assim que tem sido preconizado com fins químicos, uma série de combinações da uroformina com os sais alcalinos ou alcalino-terrosos e com os sais de metais pesados, principalmente com os sais de prata, platina, ouro e bismuto.

A sua aptidão de reagir é tão grande, que ela tem sido utilizada em química para fixar os sais metálicos instáveis, pela formação de um sal duplo, como sucede, por exemplo, com o nitrito de magnésio e nitrito de manganés, muito instáveis e que combinados à formina se tornam estáveis.

Podem ainda citar-se, neste grupo, os permanganatos duplos que se obtêm em combinação com a uroformina.

**Combinações mercuriais da uroformina** — As combinações mercuriais da uroformina, apresentam um grande interesse farmacológico.

Balzer afirma que a uroformina tem uma acção anti-sifilítica própria, em razão das suas *quatro funções aminadas* e que este medicamento seria portanto um adjuvante precioso no emprêgo dos sais mercuriais.

Ousamos perfilhar a mesma opinião, porque a observação tem mostrado, que os compostos que têm funções aminadas, são os que possuem uma actividade maior, sendo este agrupamento aminado mesmo considerado indispensável por Pomaret e utros quimioterapeutas (Douris e Beyton).

E' porém incontestável que o tratamento da sífilis pelo mercúrio ou pelo iodomercúrio, tem dado excelentes resultados e para muitos médicos são elles ainda os medicamentos anti-sifilíticos por excelência, razões estas que nos levam a partilhar a opinião de Balzer.

Apontaremos como combinações principais de mercúrio com a uroformina, o iodomercurato de hexametenatetramina ( $C_6H_{12}N_4HgI_2$ ) composto químico definido na constituição do qual entram três medicamentos anti-sifilíticos: iodo, mercúrio e uroformina; o sulfato duplo de mercúrio e uroformina, que a água transforma em subsulfato; o cianeto duplo de mercúrio e formina, que possui também grandes propriedades anti-sifilíticas, não só em razão da uroformina, como também do cianeto de mercúrio, conhecido pelo nome de óleo cinzento; o cloromercurato de formina, etc.

**Sais de uroformina, derivados dos ácidos organicos** — As

combinações da hexametilenatetramina, que possui fraca basicidade, com os ácidos orgânicos, que possuem também uma fraca acidez, são combinações pouco estáveis e que facilmente se decompõem. Têm sido preparados formiatos, citratos, oxalatos, tartratos, benzoatos, quinatos, canforatos, etc.

Entre os sais desta base, derivados de ácidos orgânicos e propostos para um emprêgo terapêutico, tem-se recorrido sobretudo às combinações derivadas do ácido cítrico, mas pela dificuldade de ter um citrato de formina bem estável, empregam-se sais, nos quais a acidez do ácido cítrico não é senão parcialmente saturada.

Assim emprega-se o citrato de uroformina e de sódio, conhecido pelo nome de *Formurol*; o dilitiocitrato de hexametilenatetramina denominado *Urescina*; o anidrometilenacitrato de formina, conhecido pelo nome de *Helmitol*, *Formanol* ou *Neurotropina*; o citrosilicato de  $(C H_2)_6 N_4$  ou *Silina*.

Todos estes compostos têm as mesmas propriedades terapêuticas da uroformina.

Citaremos ainda o quinato de hexametilenatetramina ou *Quinofórmio*, proposto por Bardet para combater o reumatismo e afecções calculosas; o canforato de uroformina, conhecido por *Anfotropina*, utilizado como desinfectante nas doenças do aparelho urinário, pela propriedade que possui o canforato de desenvolver formol em solução neutra ou mesmo ligeiramente alcalina.

O ácido canfórico, tem ainda propriedades antisépticas que dever-se-hão juntar aquelas do formaldéido.

**Combinações da uroformina e dos sais de sódio dos ácidos**

**orgânicos**—Têm-se proposto também combinações de formina com os sais de sódio dos ácidos orgânicos. Apontaremos a:

*Cistopurina* = uroformina + acetato de sódio

*Cristazol* = » + benzoato » »

*Mirmalido* = » + formiato » »

possuindo todos estes compostos as propriedades medicamentosas inerentes aos seus componentes.

**Combinações da uroformina, com os compostos fenólicos**—As combinações monofenólicas não têm ainda muitas aplicações terapêuticas.

Com os monofenóis, a hexametilnatetramina, comporta-se como bibásica, dando muitas vezes combinações em que entram duas moléculas de fenol para uma molécula desta base.

Tiffeneau e Bouchereau apontam que a causticidade do fenol desaparece sempre que se combina este com a uroformina, não sendo em nada modificado o núcleo fenólico.

O fenol é um cáustico enérgico; o difenato da uroformina pode colocar-se sobre as mucosas sem que produza causticidade.

A toxicidade do difenato é duas vezes inferior, teóricamente, à do fenol.

O fenol produz hipotermia, quando administrado hipodermicamente na dose de 35 centigrs. por quilograma de animal, enquanto a mesma dose de difenato de uroformina não produz nenhuma perturbação.

A solução aquosa de difenato de formina, mesmo concentrada, não coagula, senão fracamente as substâncias albuminóides e esta

propriedade é mesmo perdida quando a solução é feita em sôro fisiológico.

A acção antiséptica do difenato, estabelecida comparativamente sôbre as principais espécies bactericas, mostra que êste tem uma acção duas vezes mais forte que a do fenol.

Tiffeneau e Bouchereau afirmam que êste superior poder antiséptico é devido à uroformina que, nas muitas experiências dos mesmos autores, se mostrou um regular antiséptico.

As combinações da formina com o gaiacol, conhecidas por *Hexamecol* têm sido empregadas como antisépticos para polvilhar as feridas ou em fricções, nas dores consecutivas da pleurisia.

Das combinações de uroformina com os polifenóis, merece unicamente, menção o dioxibenzol-hexametilenatetramina, conhecido pelo nome industrial de *Hetralina* e empregada para combater a cistite gonorreica aguda ou crónica com ou sem gonocócos (Ledermann).

As combinações de uroformina com os ácidos fenólicos e de uso terapêutico, são algumas.

Citaremos a *Saliformina*, que é o salicilato de uroformina empregado como antiséptico das vias urinárias; o *Hexal* ou sulfosalicilato de uroformina, que possui, as mesmas propriedades da saliformina; a *Galhoformina*, derivado do ácido gálico; a *Tanopina* ou *Tanon*, empregada como antiséptico urinário, adstringente e preconizado contra as enterites. E' o tanato de hexametilenatetramina.

## ENSÁIO (1)

A hexametenatetramina deve dissolver-se sem coloração no ácido sulfúrico; a solução aquosa, ao vigéssimo, acidulada pelo ácido azótico deve ficar límpida; se precipita pela adição de azotato de bário: ácido sulfúrico; dando turvação com a azotato de prata: ácido clorídrico.

A mesma solução aquosa não deve dar nem turvação, nem coloração, quando se trata pelo hidrogénio sulfurado: metais pesados ou pelo iodomercurato de potássio em solução alcalina (reagente de Nessler): sais amoniacaes.

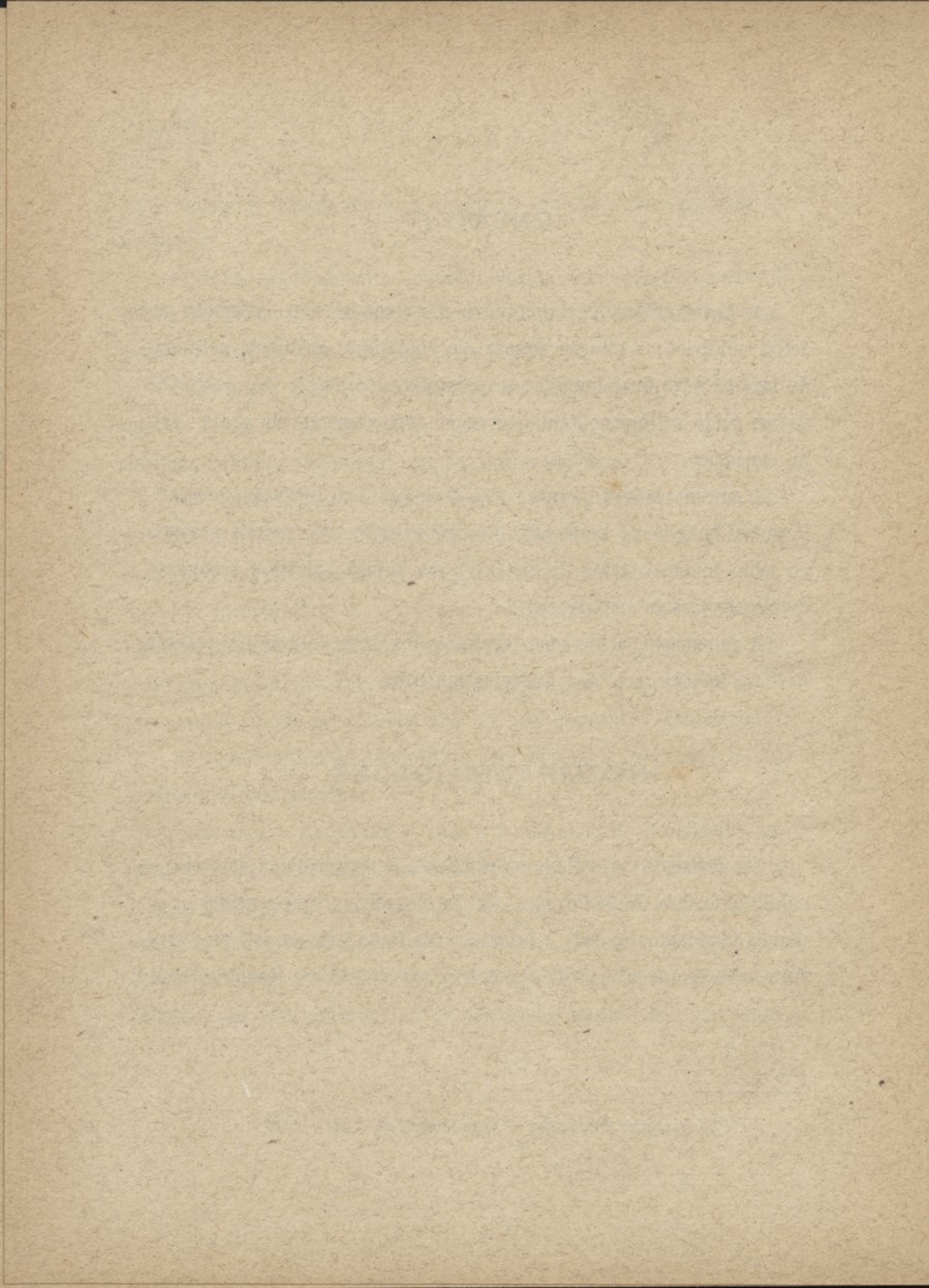
Á calcinação, a hexametenatetramina deve deixar um residuo nulo ou inferior a 1 ‰: matérias mineraes.

## INCOMPATIBILIDADES

Os benzoatos e salicilatos alcalinos, a antipirina, a aspirina, o salol, o fosfato de sódio, etc., são incompativeis com a uroformina, dando rápidamente, sob a influencia da humidade do ar, uma mistura pastosa que não tarda a tomar o aspecto de um liquido oleoso.

---

(1) *Pharmacopée Française = Supplement du Codex 1920.*



## CAPITULO II

# ACÇÃO FISIOLÓGICA (1)

---

## VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

A uroformina pertence ao grupo de medicamentos com acção terapêutica interna e externa.

Na verdade ela tem uma acção tópica, em virtude do seu poder antiséptico e uma acção interna sobre o organismo, para o que pode ser administrada principalmente por quatro vias.

Deixando a acção tópica, para mais adiante falarmos, dela com o devido desenvolvimento, passaremos a estudar o seu modo de administração por *via digestiva*.

Por via enteral a uroformina pode ser administrada em doses relativamente elevadas sem que sintoma algum de intolerância se manifeste (v. *Toxicidade*).

E' porém notório que os sucos gástrico e entérico têm acção sobre ela decompondo-a nos seus constituintes, razão esta porque a

---

(1) Todos os trabalhos práticos foram executados no laboratório de Fisiologia, sobre a direcção do illustre professor Sr. Dr. Gondim.

uroformina deverá ser administrada por via digestiva, sob duas condições.

Quando se queira obter um efeito *in loco* sobre o estômago, ou qualquer dos segmentos do intestino, deverá ser administrada de preferência na ocasião da refeição momentos antes ou depois.

Quando pelo contrário se deseja obter uma acção sobre qualquer órgão ou aparelho, que não seja o digestivo, será a uroformina administrada fóra das horas da refeição, para que aqueles sucos não a decomponham e ela entre na corrente sanguínea, em natureza.

A *via subcutânea* parece mais eficaz, mas tem contra a via digestiva o inconveniente de provocar reacções locais por vezes muito intensas e sempre dolorosas, tendo-se visto formar abcessos ao nível do logar da injeção.

Este inconveniente é porém pôsto de parte na condição única de empregar uma solução aquosa de uroformina que não exceda 5 0/0.

Panniset e Verge conseguiram todavia injectar no tecido subcutâneo soluções aquosas a 20 0/0, tendo como único resultado, ao fim de 5 dias, um ligeiro edema e uma sensibilidade anormal nos pontos da injeção.

Num animal em que injectámos uma solução na mesma percentagem, não verificámos reacção nenhuma geral ou local, mesmo nuna observação de tempo superior ao apontado por aqueles autores.

A *via intramuscular* é extremamente dolorosa quando as soluções são muito concentradas, provocando de parte do animal reacções tais, que por vezes se torna impossivel levar a injeção até ao fim.

Hiperálgia, prúrido, úivos, manifesta o cão quando se administra em injeccão intra-muscular soluções aquosas de formina a 10 %.

A *via endovenosa*, tem sôbre todas as outras, a superior vantagem de não dar lugar a nenhuma espécie de acidentes.

Loeper e Grosdidier foram os que primeiro estudaram a administração da formina por via endovenosa, introduzindo nas veias de um coelho, doses elevadas dêste medicamento correspondentes a 5 decigramas por quilograma de animal, sem determinar outra manifestação, que não fôsse uma diurese abundante.

A solução aquosa deve ser preparada a frio, sendo preferível usar como veículo, o sôro fisiológico esterilizado.

Em virtude da solução aquosa de uroformina se decompor a uma temperatura superior a 100° ela deve ser tindalisada e a injeccão deve ser dada lentamente, sobretudo se a sua titulação é elevada.

Evitar-se há, assim, tôda a irritação possível do vaso.

Usando todos êstes cuidados a administração por via endovenosa, é um modo de administração prático e superior a qualquer outro.

Após a injeccão nunca observámos nenhuma perturbação do estado geral; nunca verificámos elevação de temperatura, antes pelo contrário nos febris a temperatura baixava depois da injeccão (v. *observações*).

A tensão arterial e o pulso nunca se modificavam e momentos após a injeccão o animal urinava.

Como reacções locais nunca observámos qualquer, por mais insignificante que fôsse.

Alguns autores têm ainda estudado a administração da formina por *via rectal*.

E' um processo pouco prático e na nossa opinião escusado, quando a administração por *via endovenosa* se nos mostra de tão superior efeito.

## EFEITOS FISIOLÓGICOS

Qualquer que seja a *via de administração* porque a formina fôr administrada, ela produz, a par da sua acção antiséptica no organismo, uma série de efeitos que passaremos a referir, tendo todavia já em conta que êste efeito antiséptico é notavelmente aumentado quando ela é introduzida por *via endovenosa*, pois desta maneira ela não sofre nenhuma modificação qualitativa ou quantitativa, como por exemplo sofreria quando administrada por *via digestiva*, devido à acção dos fermentos digestivos, ou devido a uma absorpção lenta e incompleta.

Uma vez no organismo ela produz, passando pelo rim, uma diurese abundante, sem que em nada seja modificada a pressão sanguínea.

E' um diurético directo.

Nota-se muitas vezes a par com a poliúria, um acréscimo da eliminação azotada, úrica e cloretada, mas o coeficiente azotorico mantem-se invariável.

Não determina leucocitose, mas por vezes um abaixamento da percentagem dos leucócitos.

Verifica-se muitas vezes um aumento ligeiro de eosinófilos sem que haja polinucleose.

Acção equivalente não se nota no entanto sôbre os elementos citológicos do sangue, havendo porém autores, que afirmam dar-se um ligeiro aumento das hematias.

Não possui a uroformina acção nenhuma sôbre o coração, isto é, não modifica em nada o ritmo cardíaco e a pressão arterial não sofre também variação apreciável, o que por nós foi verificado no coelho e no cão.

A uroformina não produz sôbre o aparelho respiratório efeito algum, não se modificando em nada portanto, o ritmo e a frequência das trocas respiratórias. A uroformina tem uma acção antipirética lenta, mas progressiva sôbre o organismo não determinando nem depressão nem reacção sudoral.

As variações da uroformina sôbre a nutrição geral são insignificantes, parecendo entretanto ter uma acção apreciável sôbre o metabolismo dos proteicos, acção que é não só directa, mas também indirecta.

Assim, ela forma com o ácido úrico, sais solúveis, uratos, que são facilmente eliminados e atua directamente limitando a formação daquele ácido.

Na verdade *in vitro* a uroformina dissolve o ácido úrico e os uratos (Bardet).

Tem-se observado que, quando se administra formina (Windell) em casos que existe fosfatúria esta desaparece ou diminui consideravelmente, facto que não pode deixar de ser atribuído senão a uma acção sôbre o metabolismo geral.

## VIAS DE ELIMINAÇÃO

Quer seja em natureza, quer seja sob a forma de amoníaco e formilina, a uroformina elimina-se pela pele, pela saliva, pelas vias aéreas superiores, pelos brônquios, pelas vias biliares e pelas vias urinárias.

Estudaremos esta eliminação não pela ordem exposta, mas pela ordem em que ela foi estudada, começando assim pelas *vias urinárias*:

A eliminação pelos rins faz-se rapidamente qualquer que seja a modo de administração da uroformina, mas esta rapidez é notavelmente aumentada quando ela fôr administrada por via endovenosa.

Administrando uroformina por qualquer das vias de administração por nós estudadas, pode facilmente concluir-se a rapidez da eliminação usando o processo do professor Denigès, que consiste no seguinte: determina-se a quantidade de uroformina contida numa amostra de urina cuja concentração é superior à concentração limite, diluindo esta urina até não se formarem cristais sôbre a influência do reagente iodo-iodado.

Seja  $M$  a massa de urina contendo uma quantidade  $x$  de uroformina que nós desejamos determinar. A concentração  $C$  ser-nos há dada pelo quociente da massa do dissolvente pela massa do dissolvido

$$C = \frac{M - x}{x}$$

mas como  $x$  é uma quantidade pequena será

$$C = \frac{M}{x}$$

Seja agora  $K$  a concentração limite e  $M'$  a quantidade de água necessária a juntar para que a formação de cristais se não dê, teremos

$$K = \frac{M + M'}{x}$$

donde

$$x = \frac{M + M'}{K}$$

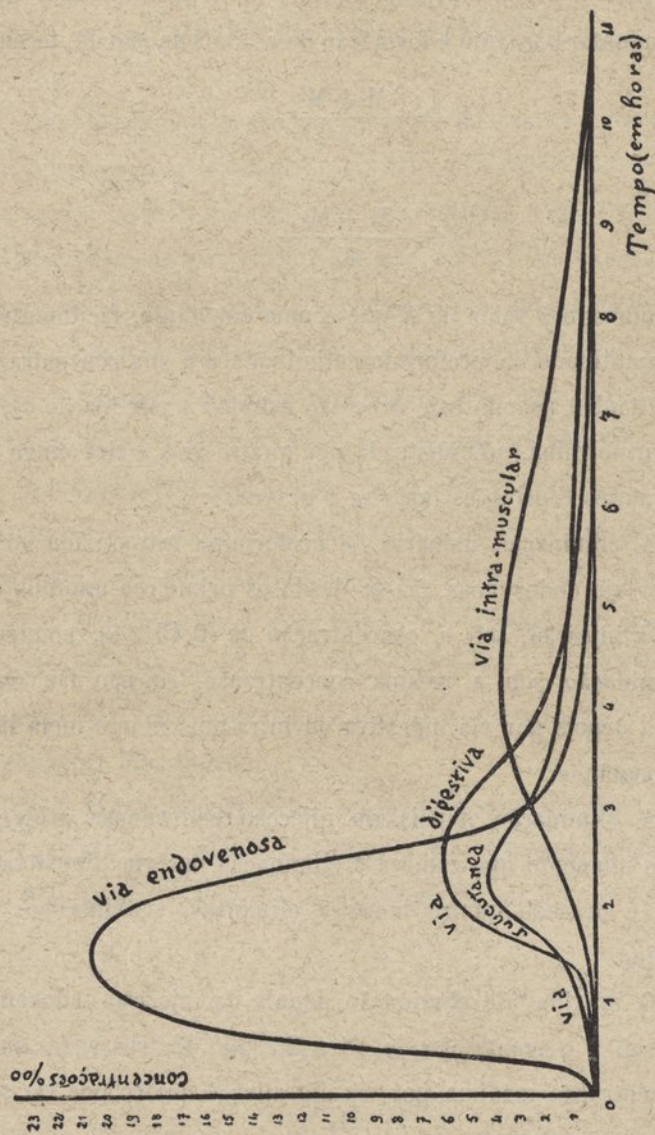
Determinando o valor de  $K$  que é uma constante, fácilmente se calcula a quantidade de uroformina eliminada e a sua concentração.

O Dr. Caubet usando este processo estudou a eliminação de um grama de uroformina, administrada por quatro vias e tira entre outras as seguintes conclusões (veja-se a gravura):

1.º—A eliminação urinária de uroformina introduzida no organismo por via endovenosa faz-se desde os primeiros minutos que se seguem à injeção, sob a concentração de 0,15 ‰, enquanto que a eliminação sob a mesma concentração, se não faz senão hora e meia depois por via digestiva ou intra-muscular e meia hora por via subcutânea.

2.º—A eliminação depois da injeção endovenosa atinge o máximo, no momento que começa a eliminação por via digestiva ou subcutânea e precede quatro horas a eliminação máxima por via intramuscular.

3.º—O máximo de eliminação depois da injeção endovenosa efectua-se sob a concentração de 15 a 20 ‰. É três vezes superior à concentração máxima por via digestiva e quatro por via subcutânea e intramuscular.



Curvas representativas da eliminação urinária de 1 gr. de uroformina conforme a via de introdução (Caubet)

4.º—A eliminação, depois da administração por via endovenosa termina ao fim da sexta para a sétima hora, enquanto que dura 24 horas e mais quando se utiliza outra qualquer via.

*Eliminação pelas vias biliares.*—A uroformina elimina-se não só pelos canaliculos biliares, mas ainda pela própria vesícula e sob a forma de uroformina em natureza. Grigaut descorando a bilis de um animal a que havia administrado uroformina, e juntando-lhe floroglucina e potassa (Reacção de Jorissen para pesquisa do aldéido fórmico) nunca obtinha a coloração rosada, senão quando acidulava e aquécia essa bilis.

Crowe, em 1908, abriu o duodeno de um cão, e introduzia sondas no canal de Coledoc e de Wirsung, para recolher a bilis e suco pancreático. Depois injectou uroformina por via endovenosa e pelos reagentes vulgares punha em evidência a sua eliminação por estas vias em natureza e quando procedia à ligação do canal cístico a reacção na vesícula biliar era mais forte ainda.

Eichler, repetindo as experiências de Crowe, verificou que a bilis resistia por muito mais tempo à putrefacção, facto este que não podia deixar de ser senão devido à presença da uroformina nela.

Para fazer o estudo da eliminação da uroformina pelas vias biliares o Dr. Caubet procede da seguinte maneira.

Toma três tubos de ensaio contendo:

*Tubo A*—10 cc de bilis recolhida depois da injecção endovenosa de 1 grama de uroformina.

*Tubo B*—10 cc de bilis recolhida depois da ingestão de 1 grama de uroformina, e ao fim do mesmo tempo.

*Tubo C*—10 cc de bilis pura (tubo testemunha).

Junta nos três tubos um número de gotas suficiente da solução a 1/20, para obter a formação, em cada um deles, dos primeiros cristais de hexametilena tetraiodada e os resultados foram os seguintes:

	Bilis recolhida ao fim de					Número de gotas necessárias para a formação de cristais
	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas	5 horas	
Tubo A	III	I	III	V	V	
Tubo B	VI	V	III	IV	V	
Tubo T	VI	VI	VI	VI	VI	

Dêste quadro facilmente se conclui:

1.º—Que depois de duas horas a eliminação biliar tem o seu máximo depois da injeção endovenosa.

2.º—Que este máximo não é atingido senão depois de três horas, quando a absorção é feita por via digestiva.

3.º—Que o máximo com a via endovenosa parece corresponder a uma concentração tres vezes mais elevada que com a via enteral (I gôta para III gôtas). Evidentemente que este processo não é rigoroso e muito menos o é para determinar a medida quantitativa da concentração. Todavia consegue-se tirar dêle não só aquelas conclusões, como ainda que a uroformina introduzida por via endovenosa, atravessa o organismo rapidamente, rapidez esta da máxima importância, visto a acção anti-séptica da uroformina estar dependente do seu grau de concentração.

*Eliminação pela pele:* A pele como é sabido é via de eliminação de numerosas substâncias introduzidas no organismo.

A uroformina elimina-se também por ela, onde pode ser decomposta em formalina e amoníaco.

Sachs observou a presença de aldéido fórmico, nas vesículas do eritema exsudativo multiforme e bolhoso, dos doentes a que tinha administrado uroformina, bem como nas crostas daqueles atacados de impétigo contagioso.

*Eliminação pela saliva:* A saliva é também uma via de eliminação da formina muito embora em pequena quantidade.

Sachs e Hanzlick nas experiências a que procederam encontraram aldéido fórmico na saliva dos doentes a que haviam administrado uroformina.

*Eliminação pelas vias aéreas superiores e brônquios:* A uroformina encontra-se com facilidade nas mucosidades brônquicas, quando se administra a portadores de bronquites êste medicamento, pon-do tal facto em relêvo a sua eliminação pelos bronquios. (Zack e Vandershof).

As vias aéreas superiores, dão saída igualmente a êste medicamento (Miller) onde a sua acção antiséptica se faz sentir.

As nossas experiências, indicam-nos que a uroformina se não elimina por estas vias sôbre a forma dos seus componentes, pois obrigando um cão a respirar por duas válvulas Müller contendo água destilada, por aquela onde se fazia a expiração não foi possível pôr em evidência o aldéido fórmico ou o amoníaco, mesmo pelos processos mais delicados de técnica química.

Provado está também, que a uroformina passa no líquido céfalo raquidiano, onde em contacto com êle à temperatura 37<sup>o</sup>-38<sup>o</sup>, deixa desenvolver aldéido fórmico e amoniaco.

Na verdade Crowe verificou que a uroformina tomada em altas doses por via enteral passa no líquido céfalo-raquidiano, pois cães e coelhos a quem havia administrado êste medicamento resistiam muito mais tempo à infecção meningocócica do que aqueles que a não tinham tomado.

A's mesmas conclusões chegaram Flexner e Clark pelas suas experiências sôbre animais, nos quais a transmissão experimental da potimiélite não era umas vezes conseguida, outras o periodo de incubação era longamente prolongado, quando lhes administrava uroformina.

## TOXICIDADE

Pode afirmar-se que a uroformina é muito pouco tóxica para os animais e as manifestações de intolerância que são apontadas são elas devidas a indiosincrasias individuais para êste medicamento.

Mas se o organismo do homem suporta bem grandes doses de uroformina, o dos animais melhor resiste ainda, pois já tivemos ocasião de citar as experiências de Loeper e Grosdidier sôbre o coelho, o qual suportava, por via endovenosa 0,9<sup>25</sup> por quilogramas de pêso vivo, sem que manifestação alguma de intolerância se produzisse.

O professor Marie e o Dr. Bèhague numa comunicação feita à Academia de Medicina de Paris, apontam o facto de dois soldados

franceses, prisioneiros na Alemanha ingerirem 120 gramas de uroformina por dia, cada um, tendo por resultado apenas uma hematúria ao fim de 48 horas, que passava pouco depois de a deixarem de tomar.

Panisset e Verge, apontam entre outros exemplos, o facto de terem administrado 20 gramas de uroformina a um cão de 12 quilogramas, por via endovenosa e os únicos sintomas que colheram foi uma ligeira parésia do animal, que bem depressa se dissipava.

Os mesmos autores por via digestiva administraram quasi dois gramas de uroformina por quilograma vivo a um cão, sem que sintoma alguma de intolerância o animal tenha manifestado.

As nossas observações levam-nos também à conclusão que a formina possui um fraco poder tóxico pois nenhum caso de hematúria, tenesmo vesical ou qualquer outro sintoma de intolerância manifestou o animal sobre que procedemos à experimentação.

Manguira, procura demonstrar que é devida à acção nefasta do formol sobre a mucosa vesical que aparecem as hematúrias, mas não nos parece de aceitar tal modo de ver, desde que tenhamos visto administrá-la em doses elevadas, sem que fenómeno algum de intolerância se manifeste muito embora a uroformina tenha sido encontrada nas urinas destes, sob a forma dos constituintes dela.

Devemos apontar entretanto aqui, que alguns médicos têm notado fenómenos de intolerância mesmo em doses mínimas.

Hilbert viu produzir-se em seguida à administração de uma dose pequena de formina uma erupção sobre o corpo do individuo medicamentado, prurido, epifora e cefálgia. Um segundo ensaio sô-

bre o mesmo indivíduo foi seguido dos mesmos fenómenos, que desapareceram ao fim de 8 horas.

Trata-se evidentemente aqui de fenómenos de intoxicação provenientes, ou de uma indiosincrasia do doente para êste medicamento, ou então da impureza do produto empregado.

A uroformina pura é perfeitamente tolerada sobretudo quando ingerida com grandes quantidades de água, dissolução que aumenta de resto, a sua difusão no organismo.

### CAPITULO III

# ACÇÃO TERAPÊUTICA

---

## CONSIDERAÇÕES SÔBRE ANTISÉPSIA EM GERAL

Os medicamentos podem-se classificar, segundo Meyer em *organotrópicos* e *etiотrópicos*. Os primeiros são aqueles que pela sua acção conseguem modificar mais ou menos profundamente as funções dos órgãos: os segundos são os que atuam directamente sôbre a causa morbígena, sem modificar essencialmente as funções orgânicas.

A uroformina pode ser incluída nos medicamentos etiотrópicos porque a sua acção terapêutica é essencialmente devida à acção anti-séptica que ela é capaz de desenvolver.

A acção antiséptica é sempre uma acção muito complexa que se realisa por modos diversos conforme o antiséptico considerado.

A célula bacterica, como toda a célula viva, é constituída por uma mistura assaz complexa de colóides, principalmente proteicos e lipóides, imbedidos por uma solução salina. Esta mistura de estructura especial, chamada protoplasma, é dotada de uma actividade

particular que constitui um carácter essencial da matéria viva, no seio da qual se realisam as funções próprias da célula.

Toda a modificação da constituição do protoplasma conduz a uma lesão celular mais ou menos grave; basta modificar a concentração salina para se determinarem fenómenos de plasmólise, mas o protoplasma é particularmente sensível às modificações que podem sofrer os colóides, porque a função vital depende não só da constituição química daquelas substâncias, mas também da sua estrutura especial.

Efectivamente quando um colóide passa do estado *sol* ao estado *gel*, o que representa a sua morte, a composição química não sofre modificação aparente, mas a estrutura fisica resulta profundamente alterada.

Os agentes capazes de determinarem tais modificações, constituirão bons antisépticos e na verdade a observação tem mostrado que os ácidos, os álcalis cáusticos e os sais de metais pesados, são tanto mais fortemente antisépticos, quanto mais profundas são as alterações que determinam nos albuminóides protoplasmáticos. Quando o antiséptico atua sobre os lipóides, observa-se facto idêntico e o mesmo se observa ainda quando a acção antiséptica é realizada por corpos que possuem propriedades oxidantes enérgicas, de modo que se pode concluir que a acção de um antiséptico é uma consequência directa das suas afinidades fisico-químicas para os componentes da célula bacterica.

Mas para que aquelas afinidades possam entrar em jôgo, torna-se indispensável um contacto íntimo entre o antiséptico e o proto-

plasma bacterico, o que depende não só das propriedades deste mas também da constituição da parte periférica ou estrato limitante do protoplasma e do ambiente químico em que se realiza o fenómeno.

O estrato limitante por vezes é permeável à água e às substâncias solúveis nos lipóides e pouco permeável aos sais, o que lhe permite resistir à plasmólise, outras vezes é facilmente permeável aos sais, pondo assim em evidência um poder electivo que pode conferir ao protoplasma bacterico uma protecção mais ou menos eficaz, que se torna bem patente na membrana do esporo, a qual graças a esta, não é danificado pelas soluções salinas concentradas, nem pela água destilada, nem pelo alcool forte, parecendo que a maior resistência do esporo à acção dos antisépticos, é precisamente devida á fraca permeabilidade da sua membrana aos mesmos, principalmente aos solúveis nos lipóides, como o fenol, que ao contrario penetram facilmente nas formas bactericas vegetativas.

A fraca permeabilidade do estrato limitante pode determinar que o antiséptico chegue ao interior da célula em diluição extrema permitindo ao protoplasma modificá-lo em um produto de transformação não tóxico. É o que succede com o iodo, tóxico enérgico para o protoplasma, e que as algas conseguem armazenar em quantidade notável, sob uma forma não tóxica.

Succede porém que por vezes o produto de transformação, se bem que menos nocivo do que o antiséptico primitivo, é ainda venenoso para a célula bacterica e a acumulação determina a intoxicação gradual. Estes factos só se observam quando o antiséptico é

aplicado em grande diluição, pelo que se torna necessário entrar em consideração com o factor concentração.

A velocidade de penetração do antiséptico na célula bacterica, depende principalmente da sua solubilidade no estrato limitante rico em lipóides. Quando um antiséptico é solúvel no lipóides a sua penetração faz-se sem resistência, quasi de um modo passivo; é o que succede com um grande número de autisépticos orgânicos (fenois, cresóis, etc.) e com alguns inorgânicos (sublimado, iodo e o ácido ósmico). Quando o antiséptico só é solúvel na água, a sua penetração torna-se difficil e só o é possível depois da destruição do estrato limitante; é o que succede, de um modo geral, com as soluções de fortes electrólitos.

Succede também que o antiséptico pode ser simultâneamente solúvel na água e nos lipóides, realizando assim as melhores condições para determinar uma forte acção antiséptica, porque pela solubilidade na água pode ser levado fácilmente ao contacto da célula bacterica e atravessar fácilmente a sua membrana pela solubilidade nos lipóides.

Um outro factor que intrevem na penetração do antiséptico é a polarisação da célula.

Segundo os trabalhos de Girard, Mestrezat e Li-Shou-Houa, tôda a célula viva se polariza e esta polarização pode favorecer ou contrariar a penetração dos iões, conforme o seu sinal eléctrico. Das experiências destes autores pode-se presumir que a orientação da polarização celular pode ser inversa ao campo electrostático de difusão, o que impede a difusão dos iões na proporção quimica equivalente.

Estas experiências podem explicar certos fenómenos de absorção selectiva da célula.

A acção de certos antisépticos, como os metais pesados, os ácidos e álcalis cáusticos é devida a reacções iónicas, que têm lugar entre o agente empregado e as proteínas bactericas e assim a intensidade da acção de um destes agentes antisépticos será tanto maior, quanto maior fôr o seu grau de ionisação. É o que se observa comparando, por exemplo, a acção antiséptica do cloreto e do cianeto mercúricos em soluções de igual concentração.

Como a solução de cloreto é a mais fortemente dissociada e é a que contem maior número de iões — Hg livres, é exactamente a ela que corresponde a mais elevada acção antiséptica.

Se porém compararmos a acção do cloreto com a do sulfato mercúrico, em solução de igual concentração, observa-se que, embora o sulfato se encontre mais fortemente dissociado, a acção antiséptica mais enérgica encontra-se na solução de cloreto mercúrico, porque a ionisação deste sal é enormemente auxiliada pela sua solubilidade nos lipóides, o que se não realiza no sulfato mercúrico.

Para os ácidos a acção tóxica está estreitamente dependente do seu grau de ionisação, e em geral a acção antiséptica está em relação com a concentração de iões — H; no entanto os ácidos orgânicos, como o ácido acético, o ácido fórmico, etc., apresentam um poder antiséptico superior ao que corresponde o seu grau de dissociação.

Para os álcalis cáusticos observa-se também que o seu poder bactericida está dependente da concentração em iões — OH livres, com excepção do hidróxido de amónio, que possui uma acção anti-

séptica muito mais intensa do que a que se poderia deduzir da sua concentração em — OH.

A ionisação de um sal, de um ácido ou de um álcali, pode ser diminuída pela adição de um outro electrólito, que possua um ião comum. Por exemplo, a adição de cloreto de sódio a uma solução de sublimado, diminui o grau de dissociação d'este, fazendo com que parte do iões — Hg livres na solução sejam reconduzidos ao estado de moléculas indivisas, o que faz com que paralelamente diminua o seu poder antiséptico.

Este facto põe bem em evidência a importância do ambiente químico e quando a acção de um antiséptico d'este género tem que se realizar num líquido orgânico onde existam substâncias como as albuminas, as afinidades dos iões metálicos são desviadas e neutralizadas por aquelas substâncias a ponto de diminuírem grandemente a acção do antiséptico sobre a célula bacterica. Uma experiência de Behring sobre o bacilo do carbúnculo, mostra que esta bactéria é morta em meio aquoso, por uma solução de sublimado a 1/500.000; em caldo de cultura é necessário uma concentração de 1/40.000 e no soro sanguíneo, para igual tempo de contacto, é preciso elevar a concentração a 1/2.000.

Os outros antisépticos inorgânicos actuam por meio de reacções químicas diversas. É assim que o cloro, o peróxido de hidrogénio, etc., actuam pondo em liberdade oxigénio nascente, que vai oxidar a matéria viva; outros actuam por desidratação, como a cal, etc.

A acção dos antisépticos orgânicos é por emquanto bem mais obscura e talvez bem mais complexa ainda, porque torna-se neces-

sário considerar não só a acção antiséptica mas também o grau dessa acção, visto certos antisépticos não determinarem a morte da célula bacterica, conseguindo apenas impedir a sua proliferação ou a formação de esporos, outras vezes a bactéria perde apenas a sua mobilidade ou a sua virulência, etc., e, como faz notar Fourneau, para bem se conhecer a acção dos antisépticos será necessário em primeiro lugar conhecer exactamente a natureza química do conteúdo da célula, as reacções que aí se passam, os fenómenos físicos que intervêm e depois como se comportam os elementos celulares em relação ás substâncias estranhas com as quais elas são postas em contacto.

Sabe-se porém que os fenóis, os cresóis, e outros fracamente ionisáveis não actuam pelos iões livres, mas sim pelas moléculas indivisas e caso curioso, que é corroborado pelas experiências de Spiro e Brunus, a adição de um electrólito a estes corpos eleva-lhes consideravelmente a sua acção antiséptica, porque lhes aumenta a solubilidade no meio celular.

Mas os antisépticos de que temos tratado, são antisépticos gerais que matam não só o protoplasma da célula bacterica, mas o protoplasma de toda a célula viva e em geral mesmo a célula dos animais é mais sensível à sua acção do que a célula bacterica que possui quasi sempre um estrato periférico mais diferenciado, que pelas suas propriedades especiais impede a penetração fácil do antiséptico, conferindo portanto ao corpo celular uma protecção, que se não encontra na célula dos animais.

Por isso, com estes antisépticos só é possível fazer antisepsia

externa ou ainda antisepsia das feridas, mas quando se pretende destruir as bactérias que existem no sangue ou na intimidade dos tecidos, quando se pretende realizar a antisepsia interna, o uso destes é impraticavel porque vão matar a célula animal antes de matarem a célula bacterica.

Mesmo quando se pretende injectar num organismo um anti-séptico deste género, encontra-se logo um grande obstáculo, oposto pelos liquidos orgânicos, que vão neutralisar toda a acção do anti-séptico antes deste alcançar a célula bacterica. É o que succedeu com as injeções endovenosas de sublimado, experimentadas em várias doenças contagiosas.

As experiências realizadas por Bechhold e Erlich com o tetrabromocresol e o hexabromo-dioxidifenilcarbinol, substâncias dotadas de extraordinário poder anti-séptico *in vitro* e de fraca toxicidade para os animais, o que permite injectar quantidades elevadas, mostraram que embora se injectasse doses 100 vezes superiores à necessária para impedir o desenvolvimento das bactérias *in vitro*, não se conseguia atingir as bactérias nos tecidos animais.

Para que um anti-séptico possa realizar a antisepsia interna torna-se necessário que possua uma afinidade especial, uma acção bacteriotrópica mais elevada que a acção que desenvolve para com as células do organismo, ou acção organotrópica e além disso deverá possuir a propriedade de actuar tão bem ou ainda melhor nos liquidos orgânicos, do que em meio puramente aquoso.

As diferentes espécies microbianas não apresentam uma igual sensibilidade para um mesmo anti-séptico. A maior sensibilidade de

certas espécies põem em evidência uma maior acção electiva, uma maior afinidade bacteriotrópica.

Com a coloração vital dos tecidos animais, Erlich, põe em evidência a acção electiva de certas substâncias para determinados elementos celulares. É assim que o azul de metilena injectado no organismo se vai fixar sôbre as células nervosas; o vermelho neutro sôbre as granações celulares; o vermelho de pirrol sôbre a células de Leydig, etc. Estas experiências mostram que o protoplasma das diferentes células reage diversamente em face de uma mesma substância, para a qual mostram uma afinidade maior ou menor, afinidade esta que diferencia os protoplasmas e torna possível distingui-los uns dos outros.

Foram estes factos que conduziram Erlich às suas famosas e férteis experiencias de antisepsia interna ou quimioterapia das doenças produzidas por protozoários, conseguindo, com auxilio dos recursos que oferece a química, modificar a substância que era reconhecida activa para os micro-organismos, aumentando ao máximo a parasitotropia e diminuindo ao mínimo a organotropia, de modo que a dose curativa seja inferior à dose tóxica para o animal.

Actualmente conhece-se algumas substâncias dotadas de uma acção antiséptica absolutamente especifica, sendo os melhores exemplos dados justamente pelos que actuam sôbre o protozoários, como o quinino no paludismo, a emetina na disenteria amibiana, certos compostos do arsénico, do antimónio e do bismuto nas espiriloses, espiroquetoses e nas tripanosomias.

## PODER ANTISÉPTICO DA UROFORMINA (1)

Entre os vários processos para determinar o poder antiséptico de uma substância, preferimos o preconizado por Carrel e Dehelly.

Para estes autores a morte das bactérias por acção do corpo antiséptico, é consequência de uma reacção íntima entre este e as proteínas e outras substâncias das bactérias.

É possível que assim seja para as infecções exteriores e para os antisépticos empregados em cirurgia.

Aceitando este principio como verdadeiro, com as restrições que acima fizemos, determinámos o poder antiséptico da uroformina para o bacilo de Eberth e para a bacteridia virulenta do carbúnculo hemático.

Antes de descrever a técnica e as nossas conclusões, passaremos em revista os trabalhos feitos neste sentido.

Os trabalhos de Dupuy de Freuille e Paychère levam estes autores à conclusão que a uroformina possui tôdas as qualidades, exigidas a um bom antiséptico.

Paychère mostrou que a solução de uroformina a 1 0/0 semeada com estreptococos, não dá lugar a nenhuma cultura sôbre gelose em caixa de Pétri.

Dorlencourt fixou o poder antiséptico da uroformina na dose de

---

(1) *Trabalhos práticos executados no laboratório de Bacteriologia da nossa Escola, sôbre a direcção do illustre assistente, Sr. Dr. Vasques.*

0,3 %. "...No caldo a uroformina pára todo o desenvolvimento da cultura estreptocócica. Tôdas as vezes, depois da estada durante 24 horas num caldo contendo 0,3 % de uroformina, o estreptococos transplantado sôbre um outro caldo novo puro, não se desenvolve. São necessárias 86 horas de estada num tal caldo, para que o estreptococos passado para o novo caldo apresente um desenvolvimento embora fraco".

"Depois da estada durante 24 horas, num caldo contendo 1,25 % de uroformina o estreptococos é destruído e transplantado não se desenvolve nunca...".

Caubet indica-nos que a acção antiséptica da uroformina manifesta-se com concentrações relativamente elevadas, cuja percentagem anda á roda de 10 ‰.

A técnica seguida por nós é a preconizada por Daufresne.

Preparámos diluições em sôro fisiológico esterilizado de uroformina a 1:80 — 1:100 — 1:150 — 1:200; em séries de tubos de cultura misturaram-se 5 c. c. das soluções feitas com 5 c. c. de sôro sanguineo tinalizado. Adicionam-se a cada um destes tubos uma parcela da cultura a experimentar desenvolvida em meio sólido.

Deixa-se permanecer em contacto a cultura com as misturas, antiséptico + sôro, durante três horas agitando freqüentes vezes.

Decorrido este lapso de tempo, semeiam-se tubos de caldo peptonizado com umas gotas provenientes da série cultura + antiséptico + sôro.

Leva-se à estufa a 37°, durante 24 hora e observa-se.

Dos nossos trabalhos chegámos às seguintes conclusões:

Para o bacilo de Eberth não houve desenvolvimento na diluição a 1/80; fraco a 1<sup>o</sup>/o; franco nos títulos inferiores. Para a bacteridia carbunculosa o desenvolvimento foi franco em tôdas as diluições.

\*

\*           \*

Pela sua solubilidade na água e nos lipóides a uroformina é um dos medicamentos mais difusíveis no organismo.

Decorridos alguns momentos após a injeccção endovenosa, a uroformina espalha-se por todo o organismo com grande rapidez, penetrando mesmo no liquido céfalo-raquidiano e no humor aquoso do olho (Zack). Estas propriedades são essenciais para um bom antiseptico interno, mas a elas deve estar associada uma toxicidade bacterica elevada, para que o agente terapêutico seja bastante activo. Ora é exactamente esta toxidade especifica elevada, que falta na uroformina.

Esta substância sendo formada pela união de dois corpos bastante tóxicos — formol e amoniaco — não apresenta uma toxicidade comparável à dos seus componentes, antes pelo contrário, esta toxicidade encontra-se consideravelmente diminuida na resultante daquela união, a hexametenatetramina!

Considerando a sua fórmula de constituição verifica-se que as funções químicas que este corpo possui, e às quais deve a sua actividade, são a função amina e a função metilena.

A função amina parece ser indispensável a todo o bom agente terapêutico interno, e parece ser devido a ela, que os corpos que a contêm, possuem uma maior afinidade para a matéria viva.

Efectivamente em quasi todos os agentes terapêuticos internos ela encontra-se representada; por exemplo todos os arseniacais empregados para combater a sífilis, desde o atoxil até ao neosalvarsan, contêm esta função.

Os trabalhos de Fournau mostram que a introdução da função amina num corpo, pode fazer baixar consideravelmente a sua toxicidade. É por estas razões que esta função é considerada como *euterapêutica* (Pomaret).

Na maior parte dos agentes possuindo uma acção electiva ou mesmo local, sobre o sistema nervoso periférico, a função amina parece desempenhar um papel preponderante.

Segundo Erlich seria devido a esta função que se realizaria a fixação dos diversos agentes terapêuticos sobre a substância nervosa e a eliminação daquela função determinaria o desaparecimento das propriedades farmacodinâmicas destas substâncias.

Efectivamente os trabalhos de Tiffeneau, sobre os midriáticos e os mióticos, põem em evidência a acção euterapêutica desta função, notando-se que a função amina secundária, é menos favorável que a terciária.

Mas Pomaret a respeito dos arsenoterápias diz que o papel básico da função amina, não parece conferir aos arsénos uma afinidade especial para o tecido nervoso, pois que os numerosos trabalhos realizados têm mostrado que existe uma quimiotáxia negativa entre

os arsenos e os lipóides cerebrais, o que é confirmado pela fracção acção destes medicamentos na neuro-sífilis.

## EFEITOS TERAPÊUTICOS

Uma vez demonstrada a acção antiséptica da uroformina cabe neste momento descrever os seus efeitos terapêuticos.

Do conjunto de documentos que podemos recolher da literatura médica sobre este assunto, imediatamente se verifica que a uroformina, principalmente nos últimos anos, tem sido objecto de aturados estudos, usando-a como medicamento em diversos estados mórbidos de diferentes órgãos e aparelhos, por vezes com efeitos terapêuticos apreciáveis.

Obedecendo ao nosso programa, é neste momento que cabe transcrever para aqui, o que sobre tal há escrito e tão disperso está.

**Acção terapêutica sobre o aparelho digestivo** — Sobre determinados estados patológicos do aparelho digestivo e seus órgãos anexos, tem a formina larguíssimo e útil emprêgo. Os alemães aconselham-na no tratamento da estomatite catarral e como profilática da estomatite ulcerosa (mercurial) em virtude deste medicamento se decompor pela acção da saliva e o aldéido fórmico exercer a sua acção antiséptica.

Nobel, Ritter e tantos outros, aconselham a uroformina no tratamento de gengivite e tártaro dentário, devendo o colutório ser conservado na bôca por uns momentos, para que a sua acção melhor se produza.

Aproveitando a acção do suco gástrico sobre a formina, bem como a acção anti-fermentativa desta, Zack aconselha-a, pelos bons resultados das suas experiências, na desinfecção do estômago, nos casos de estenose do piloro.

Loebisch afirma ser a uroformina um excelente desinfectante intestinal sobrepondo muito por esta acção os medicamentos de efeitos análogos, como o cresol, ácido fénico, naftol, timol, etc., chegando o autor mesmo a afirmar que, desde que o regime alimentar seja normal, diminuiria, ou mesmo desapareceria, a indicanúria, pelo uso quotidiano de uroformina.

Os alemães também muito recentemente aconselham este medicamento como desinfectante intestinal nas formas digestivas da esgana.

A uroformina mostra-se particularmente eficaz no tratamento do tifo abdominal e em tôdas as afecções biliares.

O Sr. Dr. Aurélio Queiroz, no seu trabalho *A urotropina no tratamento da febre tifóide*, mostra-nos quanto vantajoso foi o emprêgo dêste medicamento, tirando da sua observação própria várias conclusões, das quais nos parece interessante frisar as seguintes, que resumiremos.

A urotropina dispensa a balneoterapia, parece abreviar a evolução da doença e coloca os doentes ao abrigo das complicações frequentes da febre tifóide.

Também Richardson a indica no tratamento do tifo, principalmente para evitar as complicações do lado do aparelho urinário, terminando assim as suas indicações: «...ela pode com efeito não

só impedir o desenvolvimento da cistite tífica mas ainda destruir o poder infectante da urina do doente e tornar impossível a propagação da doença, pelas roupas, objectos da cama, etc., quando conspurcadas».

Aos convalescentes de tifo não se deve nunca deixar de dar uroformina, porque a urina deles é asséptica depois da administração deste medicamento (Schneider) diminuindo assim os perigos da propagação do bacilo de Eberth.

A uroformina deu bons resultados no tratamento do tifo exantemático, pois exerce uma acção sedativa e antitérmica superior a qualquer outro medicamento (M. Glatard).

Chauffard estudando a eliminação da uroformina pelas vias biliares, aconselha-a também no tifo abdominal e nas afecções biliares agudas, considerando ao mesmo tempo, a uroformina o antiséptico interno mais activo e o mais susceptível de difusão.

Na verdade a uroformina tem dado excelentes resultados nas colecistites, nas ictericias catarrais, nas ictericias infecciosas, na litíase biliar, etc. (Limichin, Caubet, Chauffard, Castaigne, etc.).

Castaigne utiliza a uroformina com grande successo nos casos de angio-colecistite aguda.

A uroformina é aconselhada com o fim de esterilização pré-operatória, das viscúculas biliares e nas operações sobre o figado.

**Acção sobre as afecções do aparelho respiratório** — A uroformina ao eliminar-se, quer pelas vias aéreas superiores, quer pelos brônquios, produz como é natural a sua acção antiséptica.

Foi baseando-se nestes factos, que Miler a aconselha nas afec-

ções das vias aéreas superiores, depois de em bastantes casos clínicos nunca ter obtido senão óptimos resultados.

Vandershof, administrando uroformina a doentes portadores de corizas persistentes, conseguia não só abortá-las, como ainda prevenir complicações e impedir a extensão do processo mórbido às cavidades acessórias das narinas e segundo uma comunicação de Royet, a hexametilenatetramina, desdobrando-se no organismo e desenvolvendo amoníaco, actuaria, sobretudo quando tomada com líquidos quentes, como sucedânea do cloreto de amónio, acetato de amónio, etc., prestando assim, relevantes efeitos no tratamento da coriza, da faringite aguda, laringite, traquite e para combater o sintoma tosse.

Que a uroformina tem uma acção terapêutica notável sobre estas afecções, não pode ser pôsto em dúvida, tantos o afirmam, mas que este efeito é devido ao seu desdobramento no organismo como quer Royet, é que nos parece pura fantasia, pelas razões ao longo deste trabalho já expostas.

Aproveitando a eliminação pelos brônquios, tem a formina sido aconselhada para combater as bronquites crónicas e agudas tendo Vandershof tirado as seguintes conclusões das suas observações. Na bronquite aguda esta medicação é superior a todos os tratamentos usuais e na bronquite crónica o successo é igualmente vantajoso desde que se não tenham dado alterações anatómicas profundas nos brônquios.

Pela mesma ocasião que Vandershof, Zack, aconselha este medicamento nos processos ulcerosos do pulmão, gangrena pulmonar, tuberculose pulmonar e bronco-ectasias.

Administrando uroformina como profilática da pneumonia croupal e contra o empiema pneumocócico, Shatuck, não tirou resultados senão positivos, nunca observando nos doentes assim tratados outras intercorrências, que êle atribui a acção antiséptica dêste medicamento.

Loeper e Grosdidier empregaram a formina nas bronco-pneumonias, afecções gripais, pneumonias, pleurisias sero-fibrinosas e tiram as seguintes conclusões das suas observações que resumiremos.

Nas bronco-pneumonias e pneumonias, a uroformina diminui os enómenos de ordem tóxica geral, abaixa a temperatura, reduz o número de recaídas e as complicações metapneumónicas. Nas afecções gripais dá excelentes resultados e nas pleurisias sero-fibrinosas de natureza tuberculosa, a temperatura baixa progressivamente e a cura obtem-se ao fim de 10 a 12 injecções endovenosas de uroformina.

Na tuberculose pulmonar Loeper e Wagner, afirmam ter tido melhoras em alguns casos. A febre, que se elevava ao fim de uma hora depois da administração por via endovenosa, baixa, outro tanto sucedendo ao número de bacilos nas secreções brônquicas e urinárias. Os resultados são variáveis segundo a extensão e a gravidade do processo tuberculoso e a uroformina não é senão uma medicação adjuvante e paliativa.

**Acção terapêutica sôbre o aparelho urinário**— É no grupo das doenças do aparelho urinário, que se encontram indicações mais seguras dos bons efeitos quimioterapêuticos da uroformina, achando-se a sua aplicação indicada em quasi tôdas as infecções urinárias, sobretudo nas afecções supurativas não tuberculosas.

Foi Bardet quem primeiro demonstrou os bons efeitos terapêu-

ticos da uroformina, pelas conclusões a que chegou nas suas experiências *in vitro*, sôbre o ácido úrico e os uratos, tornando-os solúveis.

A uroformina na verdade tem indicação segura na diátese úrica (Labré), porque tornando o ácido úrico solúvel, determina assim a sua fácil eliminação.

Pretende Labré explicar a eliminação do ácido úrico e uratos pelo desdobramento a dentro do organismo da uroformina, combinando-se depois o aldéido fórmico, com êstes, para dar o diformaldéidico, substância extramente solúvel.

Não nos parece de aceitar êste modo de ver de Labré, mas antes será mais racional admitir que a uroformina, só ao contactar com o ácido úrico e os uratos, produz uma reacção química que determina a sua decomposição e a combinação do aldéido fórmico com ácido úrico e uratos, naquela substância.

Na cistite, a uroformina atua como verdadeiro específico (Carper) e na piélite, na pielo-nefrite, na uretrite, na cistite gonorreica, na tuberculose vesical, etc., tem a formina uma indicação oportuna, em virtude do seu poder desinfectante.

Êste medicamento é também muito precioso na intoxicação urinária, que aparece no decorrer das supurações persistentes dos bassinets e da bexiga, nos individuos idosos, em que as urinas fortemente purulentas tornam-se imediatamente limpidas, depois do tratamento pela formina.

A nefrite crónica hipertensiva foi tratada por Fenton, com excellentes resultados, pela formina, no que foi contestado por Kuskowsky.

Os resultados negativos a que chegou êste médico russo, attribue

êle à dose elevada que sempre empregou, pois sempre notou manifestações de intolerância.

Na verdade, nesta modalidade clinica de nefrite crónica, não tem a uroformina indicação tão segura como a tem na nefrite hidropígena, como adjuvante da teobromina (Castaigne).

A uroformina é aconselhada por Ghernoviz, como profilática da nefrite conseqüência da escarlatina, porque as propriedades desinfectantes dêste produto, anulando a actividade das bactérias, opõe-se à produção de alterações anatómicas do rim.

A fosfatúria pode igualmente ser combatida com sucesso pela formina (Windell).

**Ação terapêutica sôbre o sistema nervoso** — Ao tratarmos da eliminação da uroformina, tivemos ocasião de afirmar que determinadas infecções do sistema nervoso tornavam-se impossíveis, depois da administração dêste medicamento.

É por esta razão que a uroformina foi experimentada no tratamento da meningite e ainda nos casos que a infecção delas fôsse de recear como intercorrência de lesões do crâneo, de ótite média, de fistulas do canal espinal, de punções lombares etc. (Crowe).

Na verdade a uroformina tomada em doses relativamente elevadas, parece ter uma acção notável como desinfectante do sistema nervoso central.

Netter considera a uroformina como um dos agentes medicamentosos mais difusíveis, susceptível de actuar directamente sôbre os centros nervosos, pela sua acção anti-parasitária muito activa e aconselhando-a por isso no tratamento da encefalite letárgica.

Stockmayer considera o tratamento da meningite pela uroformina como vantajoso, concomitantemente como o emprêgo de fermentos metálicos e de sôro anti-meningocócico.

Na poliomiélite êste medicamento tem efeitos seguros e van Caneghem, constatou que ela administrada na dose de 1 decigrama por quilograma vivo, no homem era um obstáculo ao desenvolvimento das bactérias no liquido cérebro-espinhal.

Nas suas pesquisas sôbre animais, diz-nos êle, não é senão profilática, porque se o processo mórbido é já avançado, não se pode tirar nenhum efeito desta modificação.

E assim deve ser, pois uma vez que os centros nervosos são lesados profundamente a uroformina nenhum papel tem na sua regeneração anatômica.

Últimamente tem-se utilizado a formina no tratamento do síndrome parquinsoniano post-encefálico, mas os trabalhos a êste respeito são muito recentes para que se possa ajuizar sôbre o valor dos seus efeitos (Lévy).

Baseando-se nos resultados obtidos em medicina-humana com o emprêgo da formina sôbre as afecções do encéfalo e da medula, Panisset e Verge, após uma série de trabalhos, aconselham o seu emprêgo nas localizações nervosas da esgana, como sejam as paralisias, parésias, meningo-encefalites, meningo-miélites, paralisia rítmica, etc., no tratamento da paraplégia de cães adultos e ainda na cura de certas afecções nervosas ou paraplégicas dos equideos e bovinos.

A uroformina é aconselhada como profilática sempre que uma

infecção das meninges seja de recear e deverá ser administrada quando se tenha de operar sobre o crâneo.

**Acção tópica** = Dupuy de Freuille e Paychère empregando soluções de uroformina a 4 % como penso húmido nas feridas de guerra, tiraram magníficos resultados.

Pesquisando a urina destes feridos encontraram nela esta base e tendo-a administrado por via digestiva puderam constatar a sua presença no pús das feridas.

Nunca notaram estes clínicos intoxicação mesmo depois de um emprêgo prolongado, nem irritação das feridas, quando a titulação formina aumentava (10 %).

O uso da solução da formina é superior nos seus efeitos ao liquido de Dakin, dizem estes autores, devido ao seu grande poder antiséptico, porque sendo absorvida pelos tecidos e não exercendo acção irritante, tonifica-os e ao entrar na circulação aumenta a resistência do organismo contra a infecção e facilita a eliminação das tóxicas pelo figado e pelo rim.

\*

\*

\*

A uroformina está contra-indicada na albuminúria abundante, seja qual fôr a sua origem, na hiperémia renal e na esclerose do rim.

## POSOLOGIA

Já tivemos ocasião de poder afirmar que o organismo dos animais, principalmente o do cão, suportam bem melhor a uroformina que o do homem.

Panisset e Verge depois de uma série de trabalhos, concluem que a dose de uroformina a administrar aos caninos por via endovenosa, varia com o pêso dos animais e indicam-nos, para aqueles cujo pêso fôr inferior a 10 quilogramas, 1 grama de uroformina dissolvido em 5 c. c. de sôro fisiológico esterilizado e nos de pêso superior, a dose elevar-se há ao dôbro, outro tanto sucedendo ao veículo.

Quem consultar o gráfico de eliminação inserto na página 40, verificará facilmente que a dose de 1 grama, administrada por via endovenosa a um homem de pêso médio, atinge o seu máximo de concentração ao eliminar-se ao fim de uma hora e que esta concentração anda à roda de 15 a 20 ‰, titulação esta suficiente para que uma cultura estreptocócica se não desenvolva (Dorlencourt). É portanto lógico admitir que a posologia indicada por Panisset e Verge, dez e vinte vezes mais considerável (0,1 a 0,2 por quilograma de pêso vivo) do que a dose indicada nos formulários de medicina humana (0,01 por quilograma de pêso vivo), é elevada, mas tendo em conta que o organismo do cão suporta bem e melhor a uroformina, do que o do homem, o emprêgo daquela dose não

traz senão conveniências, porque a concentração da eliminação tornando-se mais elevada, a sua acção antiséptica torna-se mais superior também.

Tomando-se por base esta dóse, fácilmente se determina a posologia, quando se queira usar outra via de administração.

## CAPÍTULO IV

# OBSERVAÇÕES

---

### I

**Resenha:** Cadela, Lulu, Branca.

**História progressa:** Há um mês aproximadamente que apresenta inaptência, manifestações cutâneas e corrimento ocular.

11-1-923 — **Observação:** Anoréxia; corrimento ocular mucopurulento; mioclônias e parésia do tærço posterior. Temperatura 38,4.

Em 12-I — A mesma sintomatologia anterior com elevação da temperatura à tarde (39°). Administra-se a primeira injeção endovenosa de um soluto de uroformina a 20 0/0, em sêro fisiológico esterilizado.

Em 13-I — O animal está pior, sendo mais acentuada a parésia. Apresenta diarreia sanguinolenta. A temperatura sôbe à tarde para 39°,3.

Em 15-I — O animal está pior. Mantem-se a diarreia e a paralisia é manifesta. Temperatura 37°,8 e 38°.

Nos dias que se seguem até 20, a temperatura mantem-se entre 38° e 38°,2, mas o estado do animal é cada vez mais grave, acentuando-se a paralisia a ponto do animal já se não levantar apesar

da administração quotidiana das injeções endovenosas de uroformina. O animal não se alimenta desde 19 e apesar de ter tomado uma poção contra a diarreia, esta continúa.

Em 21-I—Morre.

## II

**Resenha:** Cão inteiro, Galgo, 1 ano, Preto malhado.

**História progressa:** Há bastante tempo que se encontra doente, apresentando contracções clónicas e fraqueza do bípode posterior.

**Diagnóstico:** Monquilho.

Em 30-I-923—**Observação:** O animal apresenta-se triste e com anoréxia; ligeira conjuntivite purulenta; pulso hipertenso e frequente; respiração normal; parésia acentuada dos membros posteriores com mioclónias no esquerdo. Temperatura, 39°. Administra-se a primeira injeção endovenosa de uroformina.

Em 31-I—O animal está na mesma; a parésia e a anoréxia é mais manifesta. Temperatura 38°,6 - 38°,8.

Em 1-II—Paralisia completa dos membros posteriores, com a mioclónia do posterior esquerdo menos acentuada do que, quando foi iniciado o tratamento. Temperatura 39° - 39°,5. Após a injeção endovenosa de uroformina o animal levanta-se dos membros posteriores tentando dar uns passos, para imediatamente cair. Dôr à palpção renal. Temperaturas 39°,5 - 39°.

Em 2-II—Como o dono tenha desistido do seu tratamento e o estado seja mais grave é proposta a occisão.

## III

**Resenha:** Cão inteiro, Lulu, 3 anos, Branco.

**História progressa:** Teve esgana em pequeno, apresentando-se agora triste, sem comer e sem andar desde há dias.

**Diagnóstico:** Paralisia rítmica.

Em 31-I-923 — **Observação:** Apresenta-se paraplégico e com mioclônias dos membros posteriores, designadamente no direito e na face; há incontinência e diarreia. Conjuntivite muco-purulenta. Temperatura 39°,3.

Em 1-II — Dá-se a primeira injeção endovenosa. A sintomatologia é a mesma.

Em 2-II — Morreu durante a madrugada.

## IV

**Resenha:** Cadela, Galga, 1 ano, Preta, ventrilavada e calçada do posterior esquerdo.

**História progressa:** Apresenta fraqueza locomotora do membro posterior direito e contracções clónicas do mesmo membro.

**Diagnóstico:** Esgana.

Em 30-I-923 — **Observação:** O estado geral do animal é bom; conjuntivas normais; respiração normal; parésia muito ligeira do membro posterior direito com mioclônias. Administra-se por via endovenosa uroformina.

Em 1-II — O animal encontra-se alegre; come com apetite. O seu estado é o mesmo.

Em 2-II— Apresenta a mesma sintomatologia anterior, com excepção das mioclónias que desapareceram.

Em 4-II— A parésia do membro posterior desapareceu.

Em 5-II— O animal é exercitado obrigando-se a correr, sem que nada manifeste. Continúa-se o mesmo tratamento até que em 8 tem alta por estar curado.

## V

**Resenha:** Cadela, Galga, Preta malhada.

**História progressa:** Há um mês aproximadamente que apresenta dificuldade na locomoção e contracções clónicas.

Em 21-II-923 — **Observação:** O animal apresenta a conjuntiva normal; taquicardia e hipertensão; come com apetite; parésia do tórço posterior com mioclónias acentuadas do posterior esquerdo. Temperatura 38°,2.

Em 22-II— Após a injeccção endovenosa de uroformina o animal manifestou uma certa reacção.

Em 23-II— A paralisia é mais acentuada arrastando por completo o membro posterior esquerdo. O animal que procurava dar uns passos, deixou desde hoje de o fazer.

Em 25-II— O animal está completamente paralisado do tórço posterior. O tratamento é suspenso.

Em 2-III— Começa-se de novo o tratamento, apresentando o animal a mesma sintomatologia anterior.

Em 5-III— Continua-se o tratamento sem que o animal apre-

sente o mais pequeno alívio, pelo que em 6 é aconselhada a sua occisão. A temperatura foi sempre normal.

## VI

**Resenha:** Cadela, Perdigueira, Branca malhada de amarelo e branco.

**História progressa:** Ao saltar um portão feriu-se no membro posterior direito.

**Diagnóstico:** Ferida.

Em 10-I-923 — **Observação:** Ferida interessando apenas o tegumento externo na região da soldra do membro posterior direito, com uma extensão de 10 centímetros.

Desde esta data fez-se a aplicação quotidiana de um penso húmido de uma solução de uroformina a 5 0/0, em sôro fisiológico esterilizado.

Em 13-I — A ferida apresenta um bom aspecto, indo em via de cicatrização.

Em 17-I — O animal, tendo arrancado o penso, apresenta a ferida ligeiramente infectada.

Em 18-I — A infecção atenua-se e muito embora a granulação da ferida se faça rápidamentee, esta apresenta algumas granulações moles.

Em 20-I — A ferida é cauterizada com nitrato de prata, tendo-se continuado a aplicação do penso húmido de uroformina agora a 10 0/0.

Em 23-I — A ferida está cicatrizada. A temperatura, que nos primeiros dias andou à roda de 39°, mantém-se depois entre 38°,1 e 38°,5.

## VII

**Resenha:** Cão castrado, Fox, Branco malhado de amarelo.

**História progressa:** Está desde a véspera triste, não come. Manifesta dôr quando anda. Tem urinado pouco e quando o faz esta tem uma côr escura. Tem tido prisão de ventre.

**Diagnóstico:** Nefrite aguda.

Em 3 - III - 923 — Manda-se recolher urinas para análise e começar no dia seguinte a administrar, conjuntamente com o regimen absolutamente láctico, duas vezes ao dia uroformina (2 grs.). Temperatura 39°,3.

Em 5 - III — A análise de urina indicou albuminúria (globulina, 2 grs. por litro). O animal está um pouco melhor. Aconselha-se o mesmo tratamento, dieta e aplicação de um purgante salino. Temperatura 38°,5.

Em 6 - III — Está melhor. Continúa o mesmo tratamento.

Em 10 - III — Está curado.

## VIII

**Resenha:** Cão castrado, Fox, 3 anos, Branco malhado.

**História progressa:** Há dias que anda triste, tremendo muito parece com frio. Vomita amarelo, recusando a comida. Bebe muito.

**Diagnóstico:** Ictericia.

Em 29 - III - 923 — **Observação:** Conjuntiva sub-ictérica; bradicardia (80 puls.); dôr á apalpação do estômago, intestino e figado.

Temperatura 36°,9. Institui-se o regimen hidrico, calomelanos e bicarbonato de sódio.

Em 30 - III — O mesmo estado anterior, aparecendo-lhe as conjuntivas mais ictericas. Receita-se uma poção de uroformina (2 grs.) e de tintura de boldo (1 gr.), Temperatura 36°,5 e 36°,8.

Em 31 - III — Não está melhor aparecendo-lhe o ventre pigmentado de amarelo. Teve durante a noite uma grande hemorragia. Continúa vomitando, inclusivé a poção. Temperatura 36°,5 e 36°,6.

Em 1 - IV — Administra-se a primeira injeção endovenosa de um soluto de uroformina a 5 0/0, sendo o estado do animal o mesmo. Temperatura 36°,6 e 36°,9; pulso, 86.

Em 2 - IV — O animal está um pouco melhor tendo-lhe subido a temperatura (37° - 37°,2). O número de pulsações mantêm-se o mesmo. Nova injeção a 10 0/0. Substitui-se a alimentação hidrica pela láctica.

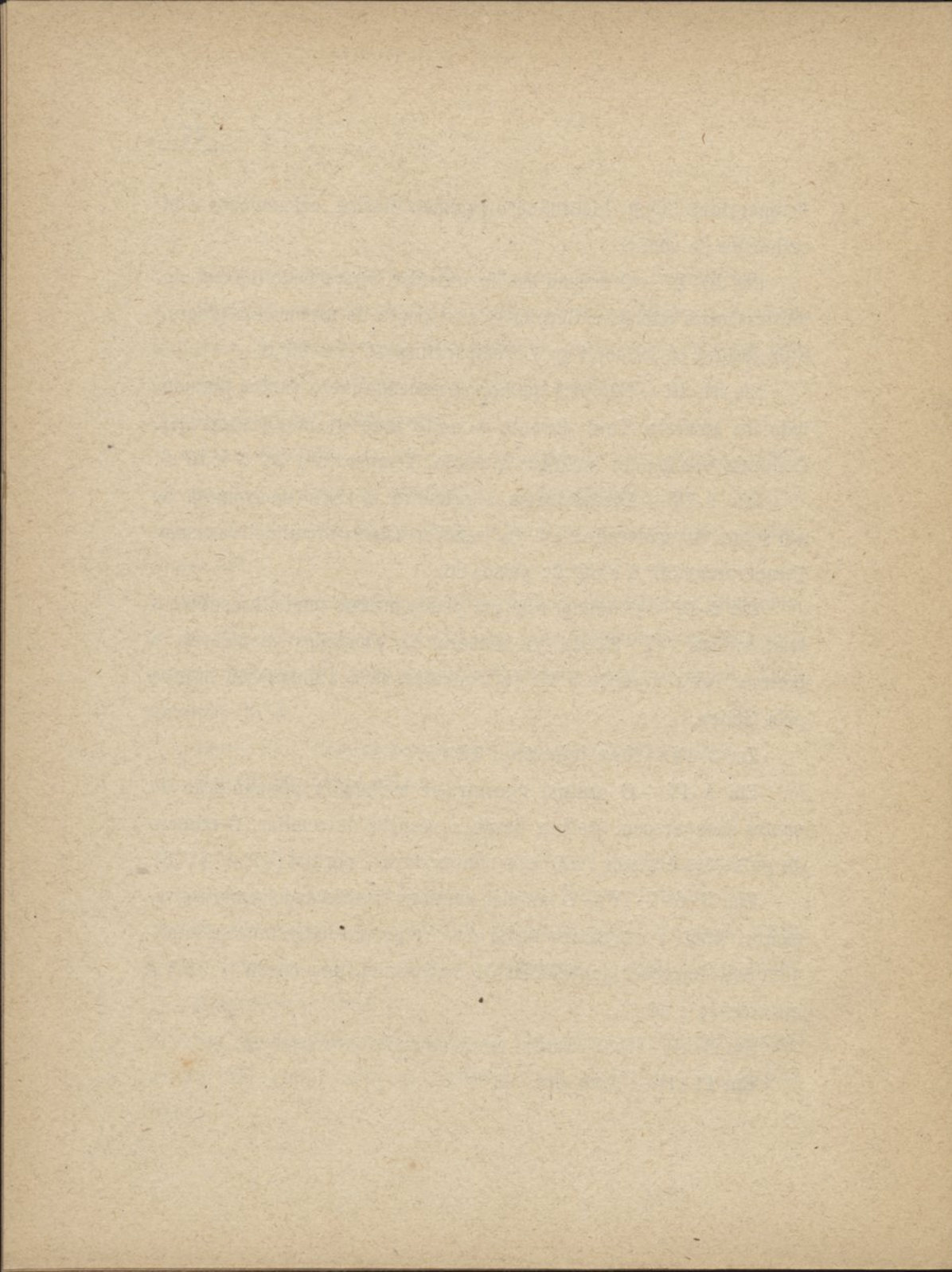
Em 3 - IV -- Nova injeção a 15 0/0.

Em 4 - IV — O animal encontra-se melhor. A pigmentação do ventre desapareceu. Deixou desde a véspera de vomitar. O número de pulsações é maior (100) e a temperatura é normal (37°,5 - 37°,8).

Em 5 - 6 - 7 - IV — O animal continua melhorando progressivamente, tendo a conjuntiva quási de côr normal. Continúa-se administrando injeções quotidianas de uroformina, que desde o dia 4 é em solução a 20 0/0.

Em 9 - IV — Está curado, tendo-se dado nova injeção.

Em 11 - IV — Tem alta.



## CONCLUSÕES

A hexametenatetramina, ao contrário do que alguns autores afirmam, não se desdobra no organismo nos seus constituintes, senão em condições especiais.

---

A hexametenatetramina, dever-se há administrar por via endovenosa por ser esta, não só a que melhor a suporta, mas ainda porque ao eliminar-se pelas principais vias da sua excreção (biliar e urinária), fá-lo, pouco depois de ter sido administrada, o que significa uma acção rápida e mais completa, em concentrações tais que o seu poder antiséptico se encontra ainda elevado.

---

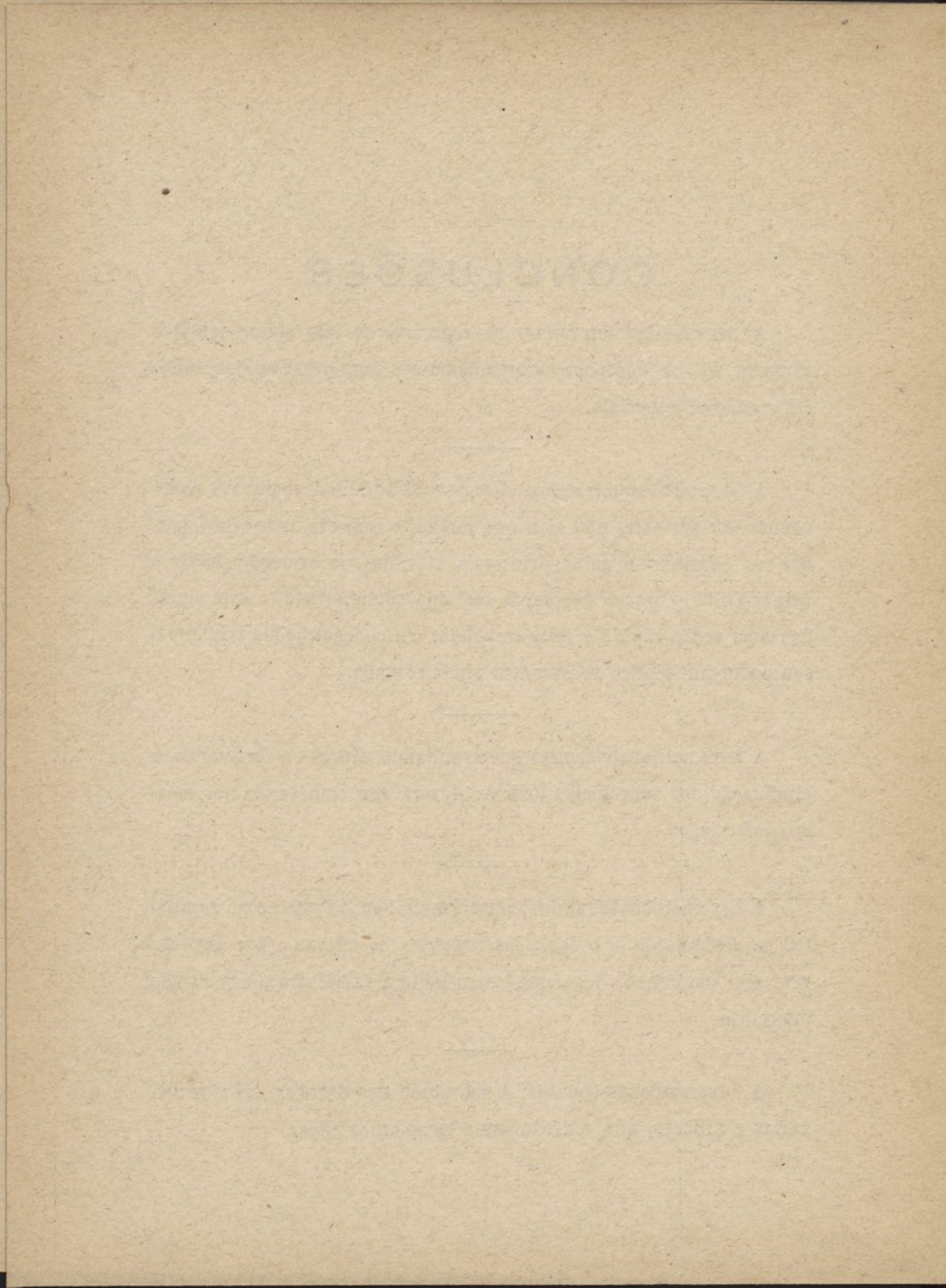
A hexametenatetramina, determinando diurese e facilitando a eliminação das substâncias tóxicas, deverá ser empregada nos estados infecciosos.

---

A hexametenatetramina, pouco mais tem do que acção profilática no tratamunto das localisões nervosas da esgana e por isso deverá ser empregada logo que se suspeite a existência dêste estado infeccioso.

---

A hexametenatetramina, é sobretudo nas doenças das vias urinárias e biliares, que constitui uma terapêutica eficaz.



## BIBLIOGRAFIA

---

- Aurélio Queiroz** — A urotropina no tratamento da febre tifóide 1922.
- Balzer** — Bulletin médical, 1919.
- Bardet** — Nouveaux remèdes, 1894.
- Baumel** — L'Urotropine en injections hypodermiques dans le traitement de la fièvre typhoïde.
- Bechhold** — Citado por Meyer e Garnier.
- Behering** — Citado por Meyer Gottlieb.
- Beytout** — L'uroformine, 1922.
- Bouchereau** — L'Hexaméthylène-tetramine avec les Phénols, 1921.
- Brochet** — Citado por Beytout.
- Brutlerow** — Citado por Beytout.
- Cambier** — Citado por Beytout.
- Camidge** — L'Urotropine comme antiseptique urinaire, 1901.
- Caneghem** — Deutsche Medizinische wochenschrift, 1912.
- Carper** — Citado por Flexner.
- Carrel e Dehelly** — Le Traitement des plaies infectées, 1917.
- Castaigne** — Maladies du Foie et des voies Biliares — Les Maladies du Reins — Journal Médical Français, 1913.
- Gaubet** — Les injections intra-veineuses d'urotropine, 1917.
- Chauffard** — Semaine Médical, 1911 — Presse Médical, 1907 — Leçons sur la Lithiase Biliare.
- Crolas e Moreau** — Précis de Pharmacie Chimique, 1920.
- Crowe** — Johns Hospit. Bulletin, 1908 — Journal of the American Medical Association, 1909.

- Daufresne** — Citado pela Revue Veterinaire, Fev. 1923.
- Délépine** — Citado por Beytout.
- Denigés** — Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux, 1908.
- Désesquelle** — Revue Moderne de Pharmacie, 1920.
- Dorlencourt** — Presse Médical, 1918.
- Dorvault** — L'Officine, 1915.
- Douris e Beyton** — Presse Médical, 1913.
- Duden** — Citado por Beytout.
- Dupuy Freuille e Paychère** — Presse Médical, 1918.
- Ehrmann** — Citado por Caneghem
- Eichler** — Citado por Limichin.
- Erlich** — Citado por Garnier.
- Fayollat** — Citado por Beytout.
- Fenton** — Citado por Ibrahim.
- Ferrand** — L'Action de l'Acide Formique sur l'Hexaméthylene-Tetramine, 1922.
- Forneau** — Préparations des Medicaments Organiques 1921.
- Garnier** — Thérapentique des Maladies Infeccieuses, 1913.
- Ghernoviz** — Formulario, 1922.
- Girard** — Comptes Rendues de la Société de Biologie, 1922.
- Glatard** — Bulletin Général de Therapeutique, 1919.
- Grigaut** — Citado por Limichin.
- Hanzlick** — Journal of the American Medical Association, 1910.
- Helme** — Progrès Médical, 1921.
- Hilbert** — München Medizinische Wochenschrift, 1910.
- Hutyrá e Marek** — Patologia Speciale e Terapia.
- Ibrahim** — Medizinisch Klinik, 1910.
- Klippel** — Fièvre Typhoide et Fièvres Paratyphoides, 1923.
- Kurkowsky** — Citado pela Revue Thérapentique.
- Labré** — La Diathèse Urique.
- Ledermann** — Citado por Beytout.

- Levy** — Société de Biologie, 1913.
- Limichin** — L'Uroformine, 1921.
- Li-Shou-Houa** — Comptes Rendues de la Société de Biologie, 1922.
- Loebisch** — Comptes Rendues de la Société de Biologie, 1922.
- Loeper e Grosdier** — Progrès Médical, 1918.
- Loeper e Wagner** — Progrès Medical, 1918.
- Lyon e Loiseaux** — Formulaire Therapeutique, 1921.
- Malan** — Gazzetta degli Ospedali e della Cliniche, 1912.
- Manguira** — Citado por Nobel.
- Manquat** — Traité Elementaire de Thérapeutique — Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie, 1920.
- Marie e Behague** — Bulletin de l'Academie de Médecine, 1920.
- Marpann** — Süddentsche Apothekerzeitung, 1903.
- Martinet (A)** — Thérapeutique clinique, 1920.
- Mayer** — Medical Record, 1902.
- Mestrezat** — Comptes Rendues de la Société de Biologie, 1922.
- Meyer e Gottlieb** — Farmacologia Spirimentale, 1915.
- Miller** — Journal of the American Medical Association, 1911.
- Monchatos** — Citado por Beytout.
- Monteiro** — Gazeta Clinica de S. Paulo, 1920.
- Netter** — Bulletin de l'Academie de Médecine, 1920 — Bulletin de la Société de Medecine des Hôpitaux, 1919 — Presse Médical, 1920.
- Nicolaïer** — Citado por Beytout.
- Nobel e Ritter** — Deutsch Wochenchrist, 1911.
- Odillon Martin** — Nouveau Formulaire Magistral.
- Pomaret** — Considerations Bioquimiques sur les Arsénothérapies de la Shyphilis, 1920.
- Panniset e Verge** — Revue Générale de Médecine Veterinaire, 1922 — Bulletin de la Société de Biologie, 1922.
- Renon e Richet** — Presse Médical, 1922.

- Richardson** — Citado por Caubet.
- Royet** — Nouveaux Remèdes, 1907.
- Sachs** — Wiener Klinische Wochenschrift, 1912.
- Scharff** — Citado por Beytout.
- Schneider** — Citado por Sachs.
- Schatuck** — Citado por Miller.
- Spiro e Brunus** — Citado por Meyer e Gottlieb.
- Tiffeneau** — Revue Général des Sciences, 1922.
- Tiffeneau e Bouchereau** — Diphenate d'Uroformine, 1921.
- Trillat** — Nouveaux Remèdes, 1894.
- Tollens** -- Citado por Beytout.
- Vandershof** — Journal of the American Medical Association, 1912
- Vindevogel** — De l'Urotropine, 1902.
- W. Herzog** — Citado por Sachs.
- Weil** — Bulletin Général de Thérapeutique, 1919-1920.
- Whol** — Citado por Beytout.
- Windell** — Journal of the American Medical Association, 1911.
- Zack** — Wiener Klinische Wochenschrift, 1912-1916.





