



REVISTA DE CHIMICA PURA E APPLICADA



III Anno - n.º 3

1928



ÓRGÃO DA
Sociedade Portuguesa de Química e Física

FUNDADA EM 1905, PELOS PROFESSORES:

A. J. FERREIRA DA SILVA, ALBERTO DE AGUIAR e JOSÉ PEREIRA SALGADO

III SÉRIE—III ANO

N.º 3 — JULHO A SETEMBRO — 1928

COMISSÃO DA REDACÇÃO:

Prof.: Aquiles Machado, Alberto Aguiar, Egas Pinto Basto, José Pereira Salgado,
A. A. de Sousa Pinto, D. António Forjáz, Abílio Barreiro, Álvaro Machado
Engs.-assists.: Henrique Serrano, José Joaquim Ferreira da Silva
e Dr. Freitas Veloso.

EDITOR:

Prof. JOSÉ PEREIRA SALGADO

ADMINISTRADOR:

Prof. ABÍLIO BARREIRO

TIP. DA ENCICLOPÉDIA PORTUGUESA, LIMA
R. Cândido dos Reis, 47 e 49
PÓRTO

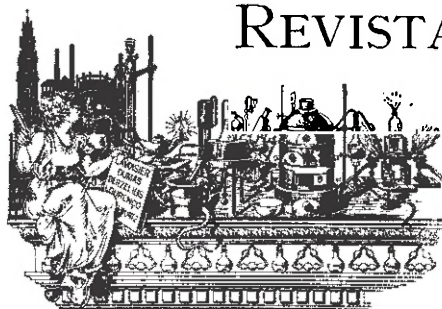
SUMÁRIO DO N.º 3

(JULHO A SETEMBRO de 1928)

ACHILLES MACHADO (Prof.) — Constituição da substância que se forma na acção do aldeído fórmico sôbre o sulfidrato de amónio	129
W. KOPACZEWSKI (Prof.) — Curso prático de fisico-química :	
Apresentação (Prof. ALBERTO DE AGUIAR)	134
L'état colloïdal et la vie (Prof. KOPACZEWSKI).	148
Trabalhos práticos do curso de Físico-Química (extracto) :	
A) Criometria (Dr. ELÍSIO MILHEIRO).	154
ELÍSIO MILHEIRO (Dr.) — O azoto aminado do sangue humano.	164
ARMANDO LAROZE (Dr.) — O manganésio nas águas do Pôrto.	181

REVISTA DAS REVISTAS :

Química toxicológica	184
Química farmacêutica	186
Boletim meteorológico do Observatório da Serra do Pilar.	189



REVISTA DE QUÍMICA PURA E APLICADA

III SÉRIE — III ANO — 1928
(VOL. XVIII DA COLEÇÃO).

Constituição da substância que se forma na acção do aldeído fórmico sobre o sulfidrato de amónio

PELO

Prof. Achilles Machado

O meu colega da Faculdade de Medicina de Lisboa, Prof. Sílvio Rebello Alves, chamou a minha atenção para o precipitado branco que se forma, quasi imediatamente, quando uma solução de aldeído fórmico é misturada com uma solução de sulfidrato de amónio.

Não encontrei na bibliografia que pude consultar qualquer indicação sobre a natureza deste precipitado e por isso tratei de determinar a sua composição, o seu peso molecular, a sua fórmula e a sua constituição.

Para obter o precipitado, em condições convenientes, é preciso que a solução do aldeído seja diluída (1:4) e é ainda necessário que os cristais, em agulhas, sejam rapidamente separados de um produto viscoso que se forma ao mesmo tempo.

Os cristais são muito solúveis no clorofórmio, a quente, donde reprecipitam pelo resfriamento. Também se dissolvem no fluoro-fórmio e, menos facilmente, no sulfureto de carbono e na benzina. São, também, solúveis no ácido acético.

Do soluto clorofórmico podem facilmente separar-se, por evaporação espontânea, cristais muito lípidos.

Composição.— A determinação da composição qualitativa e quantitativa da substância conduziu-nos à fórmula empírica $C_5N_2S_2H_{10}$.

Pêso molecular.— O pêso molecular da substância foi determinado pelo processo crioscópico, empregando o ácido acético como dissolvente e pelo método ebullioscópico, empregando como dissolvente o clorofórmio.

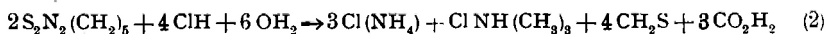
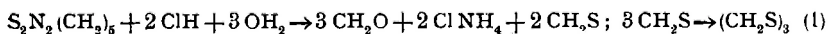
O valor obtido, por qualquer dos processos, conduz à fórmula molecular idêntica à fórmula empírica.

Empregando como dissolvente o sulfureto de carbono, obtivemos, pelo método ebullioscópico, um pêso molecular um tanto mais elevado, o que deve ser atribuído a que, num tal dissolvente, as moléculas estão, em parte, polimerizadas.

Propriedades.— a) *Destilação com ácido clorídrico.*— Aquecendo a substância com ácido clorídrico concentrado em um balão, em comunicação com um refrigerante de Liebig, obtivemos, no líquido condensado, uma quantidade considerável de aldeído fórmico.

No refrigerante depositou-se uma substância branca, cristalina, não azotada, facilmente solúvel no clorofórmio, a quente, recristalizando pelo arrefecimento; determinámos o seu pêso molecular e reconhecemos que esta substância é a tri-sulfometilena $(CH_2S)_3$.

No líquido do balão reconhecemos a presença do cloreto de amónio e pudemos também caracterizar, em pequena proporção, o cloreto de trimetilamónio:

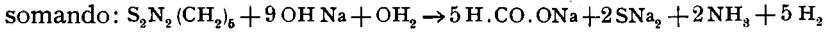
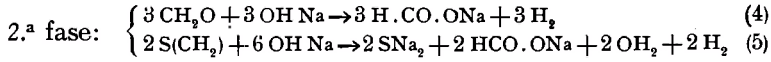
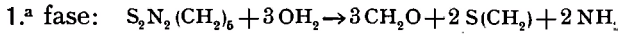


b) *Destilação com soda cáustica.*— Aquecendo a substância com soda cáustica, em um balão comunicando com um refrigerante de Liebig, cujo tubo de saída mergulhava em ácido sulfúrico diluído, reconhecemos, no líquido condensado, a presença do aldeído fórmico e do sulfato de amónio.

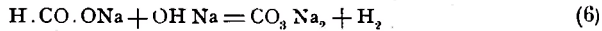
Quando o líquido do balão chegou a certa concentração, libertou-se uma grande quantidade de hidrogénio.

No resíduo da destilação encontrámos sulfureto, formiato e carbonato de sódio.

As equações seguintes permitem explicar a formação destas diversas substâncias:



Pela acção de um excesso da soda:

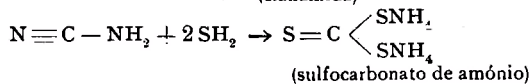
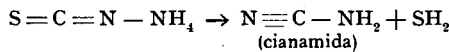


c) *Acção do calor.* — Quando se aquece moderadamente a substância num tubo de ensaio, observa-se sobre as paredes frias do tubo uma substância avermelhada, bastante solúvel na água, dando um soluto amarelo.

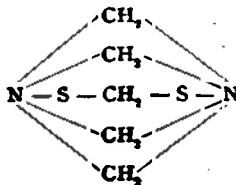
Reconhecemos que esta substância é o sulfocarbonato de amónio; são principalmente características as suas reacções com as soluções dos sais de chumbo e de cobre.

Com os solutos dos sais de chumbo, determina a formação de um precipitado vermelho; com os solutos muito diluídos dos sais de cobre, dá uma coloração vermelha; se o soluto cúprico é concentrado, obtém-se um precipitado acastanhado.

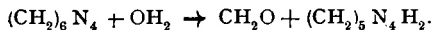
Na destilação seca do sulfocianato de amónio, forma-se, também, o sulfocarbonato:



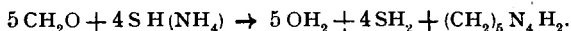
Constituição. — A maneira como a substância se forma, na acção directa do aldeído fórmico com o sulfidrato de amónio, conduziria à constituição:



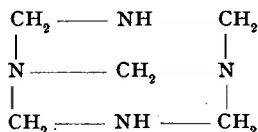
Como, geralmente, na acção do aldeído fórmico sôbre um sal de amónio, o ácido dêste sal é libertado, formando-se a urotropina (hexametilenatetramina), poderíamos admitir uma libertação de ácido sulfídrico, acompanhada de uma hidrólise da urotropina, dando, com perda de CH_2O , a pentametilenatetramina:



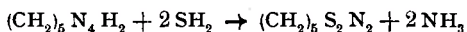
A reacção do aldeído fórmico com o sulfidrato de amónio seria então representada pela equação:



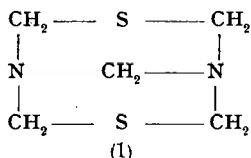
Para a pentametilenatetramina tem-se adoptado a estrutura:



Numa segunda fase, o ácido sulfídrico, reagindo sôbre a pentametilenatetramina, substituiria por S cada grupo NH e, efectivamente, é possível passar da pentametilenatetramina para a di-sulfo-pentametiladiazina, pela acção do ácido sulfídrico:



Assim seríamos conduzidos à estrutura da substância em estudo, que seria a *di-sulfo-pentametilenadiazina*

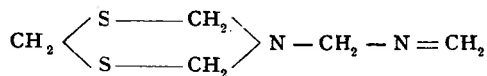


Depois de realizado o nosso trabalho, em que nos ocupámos alguns meses, tivemos conhecimento de um estudo feito pelo Sr. Delépine sôbre a substância de que se trata.

O Sr. Delépine determinou a composição da substância e estudou a acção do ácido clorídrico sôbre ela.

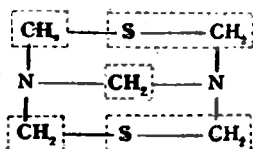
Não estudou a acção da soda cáustica nem a acção do calor,

Propõe a constituição:

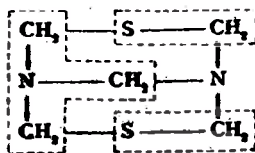


Parece-nos mais aceitável a estrutura representada no esquema (1).

Efectivamente, esta estrutura presta-se bem a mostrar como, pela acção do ácido clorídrico, se forma: $3 \text{CH}_2\text{O} + 2(\text{SCH}_2) + 2 \text{Cl}(\text{NH}_4)$ (equação 1):



Também se compreende a possível formação de cloreto de trimetilamónio, de cloreto de amónio e tri-sulfometilena (equação 2):



A formação de H.CO.ONa , de SNa_2 e de CO_3Na_2 resultaria da acção dos grupos CH_2O e SCH_2 (no estado nascente) sobre a soda (equações 4, 5 e 6).

Finalmente o esquema (1) mostra como, pela acção do calor, se forma o sulfocarbonato de amónio, como se forma a partir do sulfocianato de amónio.

Em ambos os casos, existe na molécula a cadeia $\text{S} - \text{C} - \text{N}$.

Curso prático de Físico-Química

Realizado no Laboratório de Química Fisiológica da Faculdade de Medicina do Pôrto, em Julho de 1927

Êste curso regido pelo Prof. W. Kopaczewski, doutor em Medicina e Ciências e professor no Instituto de Altos Estudos na Bélgica, consistiu em duas conferências gerais sôbre coloidologia médica, uma de abertura outra de encerramento, e de lições e trabalhos práticos intermediários sôbre as mais importantes aplicações e processos técnicos dêste fecundo método de estudo dos fenómenos biológicos.

O Prof. Kopaczewski admiravelmente apetrechado na técnica físico-química como o documentam as suas variadas e apreciadas publicações ⁽¹⁾, umas de ordem didáctica outras de aplicação e investigação, é um bio-físico-químico cheio de originalidade e fé científica, um trabalhador incansável e um apaixonado entusiasta pelas conquistas cada vez mais dilatadas da química molecular e atômica.

Um acaso feliz proporcionou-me o ensejo de travar com êle relações em 1926, em Vidago, onde tinha vindo estudar, a convite da respectiva Empresa, as características físico-químicas das preciosas águas daquela estância, empenhado em lhes definir e precisar a dinâmica da sua complicada e consagrada acção terapêutica e

(1) W. Kopaczewski — *Théorie et pratique des colloïdes, en Biologie & en Médecine* — Paris, 1923, 308 págs., 112 figs.

— *L'État colloïdal et l'Industrie*, en 2 volumes: premier — *Industrie des Colloïdes* — Paris, 1925, 327 págs., 32 figs. et 4 portraits hors-texte; second — *Applications industrielles des propriétés colloïdales* — Paris, 1927, 344 págs. et 68 figs.

— *Les ions d'hydrogene* (signification, mesure, application, données numériques) — Paris, 1926, IX-322 págs., 100 figs.

— *Pharmacodynamie des colloïdes* en 2 volumes — Paris, I-1923. II-1925.

— *La catalyse et ses applications* — Paris, 1925, 42 págs.

— *Introduction à l'étude des colloïdes* — Paris, 1925, 220 págs., 46 figs. et 2 portraits hors-texte.

— *Les phénomènes de choc par contact en pathologie et leur thérapeutique*. (Revue Méd., 1922).

— *Tension superficielle en Biologie* (Arch. intern. Pharmacodynamie, 1924).

— *Les colloïdes et les eaux minérales* (C. R.). 1924

— *L'eau vivante* (conferance) — Spa, 1924.

— *Les limites de la visibilité et le virus du cancer* (Bruxelles Médical). 1925.

— *Études sur les phénomènes electro-capillaires* (Arch. Med. experim.) 1926.

— *Die Affinitätsreihe und die biol. Wirksamkeit der Säures* (Zts. f. physik.-chim. Biologie. 1914), etc.

a individualização dos seus equilíbrios moleculares, tal como o fizera já para algumas das mais afamadas águas minerais, como a de Spa.

Ancioso por proporcionar aos meus discípulos e auxiliares do Curso de Química Fisiológica da Faculdade de Medicina um método de trabalho de tão brilhante futuro, exultei com o encontro, e, encantado com a vibratibilidade e comunicabilidade do sábio investigador, tomei a iniciativa, que o Conselho da Faculdade aprovou, de o convidar a vir reger no Porto um curso de Físico-Química, que embora resumido, abrangesse as noções dominantes sôbre as propriedades coligativas da matéria, nas suas principais aplicações à biologia.

Muito embora pelo natural entusiasmo que despertam as novas doutrinas ou aquisições e pela tendência à generalização que muitos espíritos mais teóricos do que práticos, possuem, por comodismo ou metodismo, aliado ao desconhecimento preciso dos fenómenos, a físico-química e nomeadamente o estado coloidal, venha sendo invocada, um pouco à *pêle-mêle*, na explicação dos fenómenos biológicos, ou outros, quasi levando a descrença aos espíritos insaciáveis de observação a quem não fascinam as por vezes bem architectadas explicações teóricas dos neo-scientistas, os factos evidenciam progressivamente o quanto o estudo da físico-química nos faz avançar na descoberta dos mistérios da vida, penetrando cada vez mais fundo nos meandros até hoje inacessíveis das células, dos protoplasmas e dos humores exo- ou endo-celulares.

A. Química, embora com seus métodos preciosíssimos e preciosos, vê quasi esgotados os seus recursos de análise; ela esclareceu e iluminou brilhantemente o problema da vida... mas que seriam dos seus mais delicados, íntimos e misteriosos fenómenos, da variabilidade quasi infinita da sua constituição complexa proteica e lipoproteica, dos fenómenos da absorção, da distribuição de materiais celulares, das fermentações, da nutrição, da reprodução, da morfologia e da morfogenia, das reacções vitais, como os complexos fenómenos da imunidade e da anafilaxia, dos choques coloidais, da terapêutica proteinica e de tantos e tão variados fenómenos do conflito vital, se não fôra o método fecundo da físico-química?

O Prof. Kropaczewski não se isolando, nem se entrincheirando no estudo dum único fenómeno físico-químico, antes compreendendo, e muito bem, que só o estudo das características moleculares e

atómicas, vistas através das suas muitas, embora intimamente relacionadas manifestações, nos poderá dar a chave do fugidivo mistério da vida, era por temperamento e convicção, pela prática contínua e variada da físico-química nas suas múltiplas aplicações e delicadas técnicas quem melhor podia arcar, vencendo-as, com as responsabilidades dum curso resumido mas tanto quanto possível completo no sentido das suas aplicações dominantes à biologia.

Nesse sentido foi elaborado o plano de lições e de trabalhos práticos conformo o seguinte programa :

I — (Conferência inaugural). *Estado coloidal da vida.*

LIÇÃO I — Estructura da matéria, moléculas e iões. Medida da concentração iónica, conductibilidade eléctrica. Aplicações.

TRABALHOS PRÁTICOS — a) *Criometria.* Medida do abaixamento do ponto de congelação da urina, do KCl, da sacarose e do oleato de sódio, calculos segundo Δ do peso molecular e da concentração das soluções.

b) *Conductibilidade eléctrica:* Método de Kohlrausch; montagem do aparelho completo; verificação duma caixa de resistências. Platinização dos electrodos; determinação da constante da célula; exactidão do método segundo os valores de a . Medida da conductibilidade do KCl, Mg Cl², Fe Cl³, Hg Cl², sabões, soro e urina. Variação da conductibilidade dos hidrosols com a diluição. Comparação dos resultados; conclusões, aplicações. Aparelho portátil de Kopaczewski.

LIÇÃO II — Os iões do hidrogénio. Significação. Aplicação.

TRABALHOS PRÁTICOS — a) *Hidroionometria colorimétrica.* Preparação dos reguladores (tampões) de Mc. Ilvain, de Clark e Lubs. Preparação dos indicadores de ensaio e de reguladores. Determinação de pH por meio dos comparadores: urina, soro, sabão e regulador de composição desconhecida. Observação crítica.

b) *Hidroionometria eléctrica.* Preparação do electrodo de calomelano, amalgamação, montagem. Preparação dos electrodos de hidrogénio. Montagem dum electrómetro capilar: verificação de electrodos preparados. Preparação de H e H²O puros.

LIÇÃO III — Propriedades capilares dos líquidos.

TRABALHOS PRÁTICOS — a) *Tonometria.* Conta gotas de Duclaux. Estalagmómetro de Traube. Tonómetro de Kopaczewski. Determinação por meio destes aparelhos da tensão superficial do KCl saturado, sabão, urina, soro e éter puro. Comparação dos resultados.

b) *Viscosimetria.* Estudo do viscosimetro de Hess, de Ostwald e do viscodensimetro de Kopaczewski. Comparação dos resultados com solução de KCl, urina, soro, éter puro, cosimento de amido.

LIÇÃO IV — Estado coloidal da matéria. Propriedades ópticas e eléctricas dos coloides.

TRABALHOS PRÁTICOS — a) *Preparação e purificação dos coloides*. Dispersão eléctrica de Ag. Dispersão química pela redução dos sais de prata (taninos, hidrazina, hidroquinona) e por hidrólise dos sais de ferro. Condensação por ultrafiltração. Ultra-filtro de ocasião. Purificação por dialise; preparação. Preparação dum saco de colódio; dialisador analítico de Kopaczewski (montagem, funcionamento).

b) *Propriedades dos coloides*. Propriedades ópticas, ultramicroscopia, movimento browniano. Propriedades eléctricas. Transporte das micelas; aparelhos de Kopaczewski para estudo do transporte. Aparelho de Lutz. Electro-dialise e electro-osmose. Análise electro-capilar.

LIÇÃO V — Estado coloidal. Condições de equilíbrio. Floculação — Dispersão. Aplicações médicas nos estados patológicos.

TRABALHOS PRÁTICOS — a) *Caracteres da labilização coloidal*. Condições de equilíbrio dos coloides. Floculação dos coloides e seus caracteres: especificidade iónica; irregularidade, periodicidade.

b) *Apreciação do grau de floculação*. Determinação do grau de floculação. Nefelometria; aparelho de ocasião. Graduação dos nefelómetros e colorímetros. Aplicações clínicas. Conclusões críticas. Marcha fisico-química duma labilização.

LIÇÃO VI — A membrana. Aplicações.

TRABALHOS PRÁTICOS — a) *Preparação de gels*: de silica, amido, sabão e gelatina.

b) *Propriedades dos gels*. Tumefacção dos gels: gelatina, cautchú; papel dos factores físicos e químicos na tumefacção. Sinérese dos gels. Turgol electricidade.

II — (Conferência de encerramento). — *O estado coloidal e a medicina.*

Dêste programa publicamos as conferências originais do Prof. Kopaczewski e os extractos dos trabalhos práticos coordenados pelos seus discípulos, Drs. Elísio Milheiro, Afonso Guimarães, Oliveira Frias e Freitas Veloso, conforme a seguinte súmula:

I — *L'état colloïdal et la vie* — Prof. Kopaczewski

II — Trabalhos práticos — *Criometria* — Dr. Elísio Milheiro, 1.º Assistente de Química fisiológica. *Conductibilidade eléctrica* — Dr. Oliveira Frias, 2.º Assistente de Química fisiológica. *Hidroio-*

nometria colorimétrica — Dr. Elísio Milheiro. *Hidroionometria eléctrica*, — idem. *Tensão superficial* — Dr. Afonso Guimarães, 2.º Assistente de Fisiologia. *Viscosimetria* — idem. *Técnica coloidal* — Dr. M. Freitas Veloso, Assistente de Toxicologia na Faculdade de Farmácia.

III — *L'état colloïdal et la Médecine* — Prof. Kopaczewski.

Reünindo estas conferências e lições ⁽¹⁾, temos em vista não só patentear ao Prof. Kopaczewski que não fôram perdidos os seus esforços nem o meu intento, antes largamente aproveitados pelos seus discípulos, como o testemunham os extractos que se seguem, mas ao mesmo tempo enriquecer a já avultada biblioteca da fisico-química com um trabalho original, experimentado e útil para os que se pretendem iniciar na prática de tão valioso método de estudo dos fenómenos bio-físico-químicos.

ALBERTO AGUIAR

Prof. de Química Fisiológica e Patologia Geral
na Faculdade de Medicina do Porto

I — L'ÉTAT COLLOÏDAL ET LA VIE

(Leçon d'ouverture du cours pratique de Physico-chimie-médicale, faite à la Faculté de Médecine de Porto le 16 juillet 1927).

PAR LE

Prof. W. Kopaczewski

Parmi les innombrables termes grecs introduits dans les sciences biologiques, il y en a un dont l'usage devient de plus en plus fréquent — c'est le terme «colloïde», employé pour désigner un certain état de la matière, caractérisé par des propriétés particulièrement intéressantes pour la biologie.

Cet état de la matière a attiré l'attention d'un chimiste italien, Selmi, en 1843, de Baudrimont en France en 1844, puis de Graham en 1861. Le premier de ces auteurs a indiqué les véritables bases de cette science nouvelle; le second en a signalé l'importance éven-

(¹) Vêr no «Anuário da Faculdade de Medicina», vol. XIV, 1928 (anos lectivos de 1919-1920 a 1926-1927) pág. 446-450 a distribuição e horário deste curso, os alunos inscritos e as homenagens dispensadas ao Prof. Kopaczewski e a sua Esposa que o acompanhou, auxiliando-o.

tuelle dans les sciences médicales; le dernier a apporté un peu d'ordre dans la classification des faits constatés.

Mais, c'est au début de notre siècle que cette nouvelle branche du savoir humain commence à se développer d'une façon vraiment prodigieuse, de sorte qu'aujourd'hui le terme « colloïde » revient à chaque page des publications scientifiques consacrées à l'étude des phénomènes de la vie; dans l'industrie, les applications de ces données nouvelles commencent à donner des résultats surprenants (1).

Il convient, toutefois, de dire que le monde des médecins et des biologistes reste d'une façon générale, un peu sceptique en ce qui concerne cette orientation nouvelle des recherches, si l'on ne tient pas compte de quelques exceptions, plutôt regrettables pour l'avancement de cette science nouvelle: en effet, ces enthousiastes irraisonnés, sans avoir des notions solides en chimie et en physique, appliquent sans discernement des données encore insuffisamment établies, créant ainsi une confusion lamentable, et discréditant une fois de plus la physique et la chimie dans leurs applications biologiques.

Combien de fois la physico-chimie a été déjà appliquée à la médecine et à la biologie, et combien de fois aussi les résultats obtenus malgré des recherches innombrables, ont été peu encourageants, nuls ou contradictoires?

Que reste-t-il de tous les travaux sur *la cryométrie*, travaux poursuivis durant des années par v. Koranyi, Hamburger, Tangl, Bugarszky, Claude? La possibilité de diagnostiquer l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale, possibilité que l'on n'applique, pour ainsi dire, point.

Quelle signification possèdent aujourd'hui les recherches de Scheitlin, Muller-Opitz, Burton, Koehelmann, Martinet sur *la viscosité du sang*? Absolument aucune, car ces recherches, poursuivies à l'aide d'une méthode incorrecte, sans tenir compte du nombre des éléments figurés du sang, du rôle du CO² dans leur degré de turbulence, de l'importance de certaines matières médicamenteuses sur la viscosité du plasma, ont abouti à des résultats absolument opposés.

Il en est de même des recherches anciennes concernant *la ten-*

(1) Voir à ce sujet: W. Kopaczewski. L'état colloïdal & l'Industrie. 2 volumes. Paris, 1925-1927. Béranger, Editeur.

sion superficielle des humeurs et des tissus. Les travaux de Amann, Traube, Cluzet, Donnan et de bien d'autres, permettent aujourd'hui de découvrir la présence de sels biliaires dans les urines.

Il y a une vingtaine d'années, de nombreux chercheurs se sont occupés de la signification et du rôle de l'index réfractométrique; toutes ces expériences sans nombre ont permis la possibilité de doser les matières protéiques du sang avec une exactitude convenable.

Ainsi, les recherches entreprises en vue de déterminer la concentration moléculaire des liquides organiques convergent vers un résultat plutôt insignifiant, en comparaison avec la somme énorme de travail qui leur a été consacrée.

Le même résultat doit être enregistré par les travaux sur *la concentration ionique* de ces liquides: les travaux de Vila et autres aboutissent à des conclusions discordantes.

Le rôle des *radiations*, de plus en plus étudié, n'a pas été bien dépisté et les résultats pratiques sont douteux et incertains. Bien plus, l'application à la biologie et à la médecine de données concernant ce chapitre de la physique est à l'origine de la grande méfiance des biologistes pour la physique et la chimie: les désastres, provoqués après un certain temps, ordonnent l'extrême prudence dans leurs applications. Le mode d'action n'étant pas connu, ni même expérimentalement étudié, toutes ces applications revêtent un caractère purement empirique. Empirisme dangereux.

En résumé, la méfiance que témoigne le monde des biologistes et des médecins nous apparaît pleinement justifiée.

Est-ce à dire que tous ces travaux, dont les résultats sont si insignifiants aujourd'hui, n'ont aucune valeur? Non pas, et il se peut qu'un jour les données concordantes et obtenues à l'aide de techniques rigoureuses seront utilisées et acquerront une importance primordiale. Ainsi, par exemple, la concentration moléculaire établie soit par la cryométrie, soit par la réfractométrie, ou bien la concentration ionique globale, constatées par la conductibilité électrique sont aujourd'hui revalorisées. D'ores et déjà, les caractères essentiels de l'état colloïdal de la matière permettent de réunir, par un fil conducteur, les données concernant les propriétés capillaires et électriques, hier sans aucune signification, aujourd'hui éclairées d'un jour nouveau.

Pour bien rendre notre pensée résumons en quelques mots les caractères de l'état colloïdal.

* * *

On a voulu séparer nettement l'état colloïdal de la matière de l'état cristallisé; mais cette tentative, pas plus que les suivantes, tendant à dresser une barrière infranchissable entre les formes multiples que les substances peuvent revêtir dans des conditions déterminées, est restée stérile. Aujourd'hui ni l'aspect, ni la couleur, ni l'image macroscopique ou microscopique, ni les dimensions, ni la pression osmotique, ni le degré de diffusion ou de dialyse, ni l'affinité chimique, ni le pouvoir de conduire le courant électrique, pris en tant que facteurs isolés, ne nous permettent pas de ranger une substance déterminée dans la catégorie des colloïdes. On sait aujourd'hui que *toute matière dans certaines conditions déterminées peut changer d'état et prendre l'aspect colloïdal*; que, *avant d'arriver à cet état cette substance revêtira toute une série de formes transitoires*, représentant le passage ininterrompu d'une forme plus stable à une autre aussi stable. *L'état colloïdal constitue donc à son tour un état intermédiaire entre les autres états plus stables de la matière*; par conséquent, les propriétés des substances sous cette forme particulière, ont une allure transitoire; de même, les lois qui régissent les interréactions entre les colloïdes et autres formes de la matière sont intermédiaires entre les lois de la physique et de la chimie. *Le facteur dominant de ces propriétés est l'instabilité*; cette instabilité, *cette évolution continuelle, revêt, de plus, un caractère de périodicité*. Etant donné cette périodicité, *toute labilisation d'un colloïde, floculation, coagulation, dispersion, est réversible*.

Ces faits que beaucoup de biologistes ignorent avec une sereine austérité, ont une importance capitale pour l'étude expérimentale de la vie. A la lumière de ces notions, brièvement rappelées, il doit vous apparaître combien erronés sont les aphorismes dans le genre de celui qu'un certain auteur a répandu avec une réclame tapageuse — «la floculation, c'est la maladie et la mort». Or, l'état colloïdal étant une forme transitoire de la matière, l'évolution de cet état peut se poursuivre dans les deux sens, soit vers la floculation, c'est-à-dire vers la labilisation, soit vers la stabilisation, c'est-à-dire

vers la plus grande dispersion de la matière. L'aphorisme, toujours dangereux dans la science expérimentale, est ici enfantin. Les quelques caractères principaux qui définissent la matière sous sa forme colloïdale, permettent d'entrevoir l'importance de cet état dans la vie, en reliant aux conditions de l'équilibre des colloïdes tous les facteurs physico-chimiques que l'expérimentation des années précédentes a accumulés. Il semble incontestable, à l'état actuel de nos connaissances, que la matière vivante se présente sous la forme colloïdale et l'étude des colloïdes nous donnera peut-être la solution de certains problèmes biologiques primordiaux, ainsi que permettent de le conclure les résultats des plus intéressants qui s'accumulent rapidement au cours des années. Pour vous encourager à étudier les problèmes vitaux sous l'angle de l'état colloïdal de la matière, nous allons examiner quelques résultats de ces applications. Cet exposé sera une sorte de fenêtre d'exposition, ayant pour but de vous engager à entrer dans l'intérieur du magasin, au laboratoire de colloïdologie biologique.

* * *

Nous savons aujourd'hui que l'intervention des colloïdes est capable de modifier profondément la cristallisation de certains sels; c'est un fait d'expérience; elle change également l'aspect de tout phénomène de précipitation, de diffusion, etc. Grâce à cette intervention, on arrive à la production de figures morphologiques, ayant une analogie frappante avec certaines *formes* du monde animé. Parfois on obtient non seulement une **analogie des formes** mais aussi **des fonctions**. Certains parmi vous connaissent bien les tentatives premières de Boettger en 1865 pour fabriquer une cellule artificielle; un regain d'actualité a marqué cette question après les expériences de Moritz Traube. Les travaux inlassables de Garcia Diaz, Errera, Kuckuck, Felix et surtout ceux de Leduc ont accumulé un grand matériel de faits, d'où il ressort, avec évidence, que l'on peut artificiellement créer des formes, imitant à perfection les formes des êtres vivants.

Après avoir constaté que la précipitation chimique se poursuit au sein d'un milieu contenant un gel colloïdal d'une façon périodique, donnant lieu à la formation d'anneaux périodiques, phénomènes découverts à la même époque par Liesegang et Leduc, on

y trouve encore des analogies nettes avec certaines productions, observées dans le règne animal ou végétal: ce sont les anneaux annuels des troncs d'arbres, les stries périodiques des plantes, les formes des ailes des papillons, les calculs biliaires ou rénaux, etc.

Mais, certaines fonctions peuvent être également imitées: rappelez-vous l'imitation de la marche de l'amibe par une goutte de chloroforme posée sur une couche de gomme laque (Rhumbler), la reproduction de différentes «taxies» dans les expériences de Leduc, etc.

Toutes ces recherches ne sont qu'à leur début et, soulignons-le, ont été faites à l'époque où les connaissances sur les colloïdes *étaient* bien rudimentaires. Il y aura lieu de les reprendre, en utilisant les données récentes.

Ces données commencent à éclairer d'un jour nouveau une des questions dominantes de la biologie, base, peut être, de toute la science de la vie, notamment **la fonction membraneuse** et les conditions de sa perméabilité.

Jusqu'à ces dernières années, et certains auteurs classiques aujourd'hui encore, parlent et résument la fonction membraneuse en admettant l'existence d'une membrane autour de chaque cellule dont le caractère principal est son hémiperméabilité. Il convient de dire tout de suite que les applications de la physico-chimie des colloïdes ont apporté déjà à cette question une contribution notable.

Tout d'abord, un examen approfondi a permis de rayer du domaine expérimental la notion de l'hémiperméabilité; elle a apporté un peu de clarté dans la conception même de la membrane. Ce problème de la membrane, son existence, sa structure, sa nature domine toute la biologie; permettez-moi donc d'y insister d'une façon particulière.

La membrane existe-t-elle? Cette question a été posée récemment par certains biologistes et quelques-uns parmi eux n'ont point hésité d'y répondre négativement. Il nous semble que cette négation est par trop catégorique.

Nous savons que certaines cellules végétales possèdent une membrane de soutien de nature cellulosique; donc, dans ces conditions, l'existence de la membrane est incontestable. Mais, dans la majorité des cas les plus forts grossissements, des artifices variés ne permettent point de différencier la couche externe d'une cellule,

de sa masse totale. Cette impuissance de nos moyens d'investigation sur ce point, permet-elle d'affirmer qu'aucune différenciation n'existe au sein du protoplasme? Si l'on applique dans ce cas un raisonnement physique, on doit pourtant admettre que la même substance possède une différenciation, au contact de diverses phases. *A priori*, admettant même l'homogénéité parfaite du protoplasma, la phase externe qui se trouve au contact avec une phase différente, puisque chaque cellule conserve son individualité, doit ainsi avoir des propriétés différentes des couches sousjacentes, doit être physiquement différente; l'existence de la tension superficielle nous force d'admettre cette différenciation au sein d'une solution homogène au point de vue chimique. Appelons cette phase, cette couche limitante, couche externe, au lieu de membrane, pour réserver ce terme à des couches nettement et grossièrement différenciées, le fait n'existe pas moins et cette couche doit jouer un rôle de frontière entre les cellules de même espèce, mais individualisées.

En dehors de ces considérations physiques, un bon nombre d'arguments nous force d'admettre l'existence de cette couche limitante.

Nous savons que le protoplasma cellulaire est loin d'être homogène, qu'il est différencié à souhait: le microscope ou les artifices expérimentaux permettent d'y voir des formations, sur la nature desquelles nous sommes encore mal renseignés aujourd'hui, auxquelles on a donné des noms reflétant les propriétés particulières de ces différenciations (chromosomes, granulomes, vacuomes, etc.). Qui sait si la périphérie n'en constitue pas une différenciation morphologique de plus? Enfin, nous verrons, en parlant de la constitution du protoplasma, que la constitution chimique du protoplasma n'est point homogène. En effet, les expériences instituées à ce sujet semblent assez suggestives: Herlant à la suite de Cloves, Roberson, Bancroft et autres, présume que le protoplasma est constitué par un mélange de deux hydrosols visqueux, de protides et de lipides, chacun de ces deux hydrosols prend une prédominance à tour de rôle, sous l'influence des produits de la désassimilation vitale (CO_2 entre autres, certains ions — Ca en particulier, etc.): tantôt, c'est une dispersion des lipides dans les protides; tantôt, c'est le contraire; tantôt, selon l'expression imagée de Cloves, c'est une région lacustre, tantôt c'est un archipel. Evidemment, dans un cas ce sont des substances liposolubles qui peuvent pénétrer dans l'intérieur

du protoplasma, dans le cas contraire ce sont seulement les substances solubles ou dispersibles dans l'eau; dans le premier cas il faut un bateau, dans l'autre on peut parcourir la région à pied. Fourneau a réussi à préparer une membrane artificielle composée de lécithine et de cholestérine, d'huile de ricin et de collodion parfaitement perméable aux lipoides et peu perméable aux substances solubles dans l'eau.

Nous nous croyons autorisé de supposer que *chaque cellule s'entoure d'une couche, physiquement, tout au moins, différente des couches sousjacentes; cette couche limitante constitue la barrière entre les cellules identiques mais conservant chacune leur individualité; cette couche doit exister ne fut-ce que grâce à la loi réglant la différenciation d'une couche homogène au contact de deux phases diverses.* Une autre question, concernant la membrane, l'hémiperméabilité cellulaire a reçu ces temps derniers une solution nette. On doit s'étonner par quelle singulière aberration cette conception de l'hémiperméabilité a pu persister pendant si longtemps et être transmise, sans réflexe de bons sens, d'un auteur à l'autre.

Comment peut-on concevoir une cellule vivante, donc une cellule qui doit se nourrir, qui doit également éliminer, perméable uniquement à l'eau; on se demande alors, comment les produits nécessaires à la vie de la cellule tels que les sels, peuvent pénétrer dans l'intérieur, et aussi, comment les déchets de la vie cellulaire peuvent être éliminés? Avec la conception de la membrane hémiperméable on arrive à dire que la cellule est imperméable à tout ce dont elle a besoin et aussi à tout ce qu'elle doit éliminer. Une série de faits démontre l'insuffisance de la pression osmotique pour concevoir la fonction de la membrane. Hamburger a constaté que sur 60 % de la totalité d'eau contenue dans les globules rouges, 50 % seulement représente les solutions salines diverses; parfois, la concentration des sels à l'intérieur de la cellule est plus forte qu'à l'extérieur, et, malgré cela, la pression osmotique n'accuse pas de différences. Hedin a démontré que des sels divers en concentration isotonique ne sont nullement isoosmotiques, partant, équimoléculaires. Les travaux de de Vries ont prouvé que toutes les membranes se laissent traverser par la glycérine, par l'urée, d'autres par l'azotate de soude, les bases organiques, etc. En soumettant les conceptions fondées sur la pression osmotique comme *primum*

movens de la fonction membraneuse, Wessberghe suppose que les faits connus sont en opposition avec toutes les théories exclusivement osmotiques... et que chaque tissu et chaque sorte de cellules s'imbibe et se déshydrate d'une façon qui lui est particulière. Plus récemment, Herlant a donné une démonstration intéressante de l'existence des variations périodiques de la perméabilité membraneuse. En expérimentant avec l'oeuf de l'oursin il a pu constater que la vie cellulaire est réglée par des variations périodiques de la perméabilité de la couche limitante, sans, en apparence tout au moins, l'intervention d'aucun facteur extérieur. Il semble donc que la vie de la cellule est constituée par trois stades de perméabilité : 1.^e une période de perméabilité physiologique et de sensibilité maximale à l'action des substances solubles dans l'eau; 2.^e période de l'hémi-perméabilité et de la sensibilité à l'action des substances liposolubles et 3.^e une période de transition préparant le retour à la perméabilité physiologique.

Quoi qu'il en soit, la notion aberrante de l'hémi-perméabilité a définitivement disparu du répertoire des faits expérimentaux.

La question de la **structure du protoplasma** vivant a été abordée par plusieurs expérimentateurs, en appliquant les données récentes accumulées par la colloïdologie et par la physico-chimie.

La nature du protoplasma. On a beaucoup discuté sur la question si le protoplasma est solide ou liquide? Mais, depuis les travaux de Lehmann sur l'existence de cristaux liquides et de liquides cristallisés, ceux de Spring sur la propriété des liquides cristallins de pouvoir couler, le terme «solide» et «liquide» n'est pas rigoureux et il est préférable de parler plutôt de l'état «cristallisé» et de l'état «amorphe», ainsi que cela a été proposé par Tamman. Max Schultze, après avoir identifié la substance nue des Infusoires et des Rhizopodes («sarcode» de Dujardin), avec celle du protoplasma des cellules végétales, a reconnu en même temps la nature liquide de cette dernière. Les recherches ultérieures de Cienkowski, basées sur les observations concernant la plasmolyse, ont corroboré cette supposition. Les histologistes ont de temps à autre soutenu que le protoplasma est à l'état de gel solide ou tout au moins demi-solide; ces voix n'ont pas trouvé d'écho chez les physiologistes qui ont expérimenté sur la substance vivante et non sur une matière morte, fixée. Les recherches modernes ont apporté à l'appui de la con-

sistance liquide du protoplasma vivant plusieurs autres contributions importantes. D'après Rhumbler, le mouvement, la nutrition, l'excrétion, la pulsation des vacuoles, et même, la formation de concrétions solides chez les Protozoaires, s'expliquent très simplement par des lois physico-chimiques concernant les liquides et notamment par la tension superficielle. Il semble donc bien que le protoplasma vivant est liquide; les faits suivants plaident en faveur de cette affirmation :

- 1 La tendance de prendre la forme sphérique;
- 2 La forme sphérique des vacuoles;
- 3 Les phénomènes de confluence du protoplasma;
- 4 Les pseudopodes des amibes;
- 5 Mouvements des corpuscules à l'intérieur du protoplasma;
- 6 L'existence des courants dans le protoplasma.

Cette fluidité du protoplasma vivant est remplacée par un état de gel au moment de la mort, ou dans des états pathologiques. La propriété du protoplasma vivant de passer d'un état à l'autre ne peut être expliquée que par son degré de dispersion, celui de l'état colloïdal de la matière. En effet, il est très rare que le protoplasma soit optiquement vide: on y constate des granulations solides ou liquides, visibles soit directement, soit après une coloration préalable; il semble donc que la matière cellulaire tient en outre en suspension une phase solide. Mais la composition chimique de cette matière nous force d'admettre que, à côté de cette suspension, existe un complexe colloïdal. La présence de matières solides liquides ou gazeuses dans le protoplasma vivant a suscité l'idée que la structure du protoplasma, étudiée dans le passé sur un matériel mort par les histologistes, doit être cherchée dans la présence d'un support solide (Fromann, Flemming, Altmann) ou gazeux (Bütschli). Toutefois, les recherches récentes ont démontré que la structure du protoplasma varie fréquemment, et on est enclin à supposer aujourd'hui que la matière vivante est polymorphe (Reincke, Fischer, Ruzicka, Giersberg, et autres). Pour Berthold, le protoplasma est une émulsion très compliquée, dont la consistance varie très fréquemment.

Si les phases solide, liquide ou gazeuse, dispersées très grossièrement, peuvent être aperçues au microscope ou à l'ultramicroscope, ce qui du reste, prête souvent à des confusions regrettables avec des colloïdes, il n'en est pas de même pour des micelles colloï-

dales; les recherches multiples ont démontré que la matière vivante est "optiquement vide" (Aggazzotti, Mayer et Schaeffer), Cette constatation permet de supposer que les colloïdes de la matière vivante sont des colloïdes hydrophiles, car eux seuls ne présentent pas d'hétérogénéité optique. La présence de ces colloïdes hydrophiles dans le protoplasma explique le fait d'une plus grande stabilité de ses suspensions et de ses colloïdes suspensoides: chaque particule est dans ce cas entourée d'une couche de colloïdes émulsoides qui la protègent, jusqu'à un certain point, contre l'effet coagulant ou floculant des électrolytes. La viscosité très forte du protoplasma, égale d'après les mesures récentes de Heilbronn pour les Plasmodium à 16-18 ($H^2O = 1$), ne se rencontre que dans les colloïdes émulsoides.

Ayant ainsi rappelé les résultats des applications récentes de la colloïdologie concernant l'existence et la nature de la membrane et du protoplasma, essayons d'étudier la fonction membraneuse.

Considérons comme modèle physico-chimique une membrane de cellulose ou de tout autre gel colloïdal.

Cette membrane, étant donné la structure des gels, est constituée d'une multitude de canalicules capillaires; il est évident que le passage d'un liquide à travers une membrane dépendra tout d'abord de la *pression* exercée sur ce liquide: le liquide traversera d'autant plus facilement la membrane que la pression sera forte. En dehors de la pression, d'autres facteurs physiques vont intervenir dans le passage à travers la membrane et, parfois, à un titre prépondérant. Ainsi un liquide *dense, visqueux* aura plus de difficultés de passer à travers la membrane poreuse, qu'un liquide léger et de viscosité faible; la *tension superficielle* du liquide, la *pression osmotique*, et la *réaction* du milieu excerceront également un rôle plus ou moins important. Notons en plus le rôle, dans les phénomènes transmembraneux, de la nature électrique des ions, de l'osmose électrique, régie par les faits d'électrisation par contact, étudiées par Helmholtz, et tout particulièrement par Perrin; et, enfin, l'importance de l'équilibre de Donnan dans la détermination non seulement de l'intensité de passage du liquide ionisé à travers les membranes, mais aussi sur le sens de ce passage.

Les choses se compliquent davantage encore, si le liquide qui doit traverser une membrane est un colloïde. En dehors des facteurs

énumérés, le *degré de dispersion* de ce colloïde, se présentera comme le facteur principal; en effet, vous ne pouvez pas faire traverser à un colloïde à grosses particules, à grosses micelles, une membrane dont les canalicules capillaires sont d'une grandeur inférieure à ces micelles.

Nous avons parlé jusqu'à présent, uniquement des qualités du liquide qui doit traverser notre membrane, donc traverser un gel colloïdal. Mais ce gel est aussi instable que les hydrosols colloïdaux.

Par conséquent, tous les facteurs qui porteraient atteinte à la stabilité du gel colloïdal modifieront la perméabilité à travers de ce gel.

Parmi ces facteurs, nous rappelons l'importance primordiale de la tension superficielle et de la concentration en ions H: le plus faible écart du point isoélectrique du gel provoque immédiatement une modification du degré de *gonflement et, ipso facto*, une modification du degré de la perméabilité. En dehors de cet ion d'autres ions, selon leur signe et l'intensité de leur charge, peuvent provoquer des actions analogues, ainsi que nous allons le relater, en parlant de la narcose.

Les phénomènes *d'adsorption* peuvent intervenir dans la pénétration à travers une couche de gel colloïdal: il peut se produire à l'endroit de contact du liquide et du gel une fixation de certains ions; ici le phénomène sera sous la dépendance des charges électriques du gel et des substances, dissoutes ou dispersées dans le liquide en contact avec ce gel. Cette absorption peut aboutir à la formation d'une barrière, totalement imperméable et amener ainsi à la mort de la cellule, ou, dans notre cas — d'un substratum inanimé — peut empêcher complètement la pénétration à travers ce gel de toute substance, sauf l'eau; ce serait une véritable membrane hémiperméable et c'est ainsi du reste que ces membranes ont été fabriquées par Traube et par Pfeffer.

Notons enfin que toutes les modifications d'un gel colloïdal peuvent être parfaitement réversibles: nous retrouvons ainsi le modèle physico-chimique des observations biologiques de Herlant, dont nous avons déjà parlé.

Rhuland a essayé d'examiner le parallélisme entre la perméabilité de la membrane et un gel colloïdal, et il a constaté une analogie nette. Nous sommes en train avec nos collaborateurs de sou-

mettre ce parallélisme à un examen approfondi, en nous entourant de toutes les garanties, permettant d'éviter des conclusions erronées; notamment, en étudiant tout d'abord et à fond le phénomène sur un substratum physico-chimique simple — la pénétration des matières colorantes dans la cellulose ou dans les capillaires en verre.

Mais, d'ores et déjà, le problème de la perméabilité membraneuse semble moins compliqué, malgré son apparente complexité et un examen attentif permet de découvrir le fil de liaison entre les actions diverses que nous avons énumérées.

Ainsi, le facteur osmotique intervient dans l'apparition des champs de diffusion, dont le rôle a été signalé par Leduc; l'importance du potentiel électrique joue un rôle, aussi bien dans le phénomène d'électrisation par contact que dans l'équilibre de Donnan. Or, les variations du potentiel électrique sont liées à celles de la tension superficielle.

D'Arsonval a établi en 1884 que chaque modification de la tension superficielle provoque une modification de potentiel: Michaelis a remarqué que des rapports étroits unissent cette constante capillaire et la concentration en ions H^+ ; d'autre part, la tension superficielle intervient dans les phénomènes de gonflement, d'après les recherches de Knoevenagel; Battelli & Stefanini identifient ce facteur avec la pression osmotique. Voici donc le problème de la fonction membraneuse singulièrement simplifié; elle devient un phénomène électro-capillaire, ce qui n'exclue nullement, dans notre pensée, l'intervention des autres facteurs.

En ce qui concerne par exemple l'origine des forces électriques, les travaux des physiciens ont apporté à ce sujet des constatations remarquablement intéressantes: Zwaardemaker a démontré que la dispersion énergétique d'une veine liquide s'accompagne de production de l'électricité; or, nous avons pu constater un phénomène analogue au cours du gonflement d'un gel et nous l'avons appelé — turgo-électricité. Si l'on ajoute que le gonflement s'accompagne en outre de production de chaleur, qu'il développe une pression parfois énorme, nous retrouvons les trois facteurs qui peuvent intervenir dans les réactions dues au contact d'un gel avec un liquide d'une nature déterminée.

En résumé, le phénomène de la perméabilité de la membrane semble se ramener aux phénomènes électrocapillaires; le jour où ces

phénomènes seront mieux connus, nous sommes en droit d'espérer une solution rapide du problème de la perméabilité cellulaire.

* * *

C'est pour cette raison que la question de la narcose ne peut pas être résolue dans l'état actuel de nos connaissances, malgré les quelques éclaircissements qu'elle a subis récemment.

Meyer et Overton subordonnaient les propriétés anesthésiques des substances à leur solubilité dans les lipides formant la membrane cellulaire; mais, ainsi que nous l'avons vu cette conception de la membrane est aujourd'hui totalement périmée; Battelli & Stern ont souligné le parallélisme entre la floculation et l'oxydation des tissus pendant l'anesthésie; à la suite de la constatation de suppression du courant d'action durant la narcose, Höber a démontré que le cylindraxe nerveux gonfle sous l'influence des narcotiques. Les observations de Höber ont été confirmées par plusieurs auteurs et par Lapique & Legendre, en particulier. Ces auteurs ont établi que le cylindraxe nerveux présente dans la narcose des boursoufflures, obstruant la lumière du nerf; Shryver a constaté une corrélation entre le phénomène de gélification et l'action des anesthésiques; Traube & Kohler ont élargi ces expériences et sont arrivés à la conclusion qu'entre le gonflement des gels et les propriétés anesthésiques doivent exister des relations des plus étroites. Les auteurs se sont, en outre, posé la question par quoi les modifications dans le gonflement peuvent être provoquées? Traube et puis Czapek soulignent que la tension superficielle joue dans la narcose un rôle de premier plan.

Les remarquables recherches de d'Arsonval ont fixé les relations entre cette force capillaire et la production des courants d'action et de repos dans les muscles et les nerfs; puis Traube a démontré que les substances anesthésiques abaissent en général, la tension superficielle de l'eau et du sang, durant la narcose. Les conclusions de Traube ayant été attaquées par quelques auteurs, nous avons entrepris en 1920 des recherches sur la narcose, en nous plaçant sur le terrain colloïdal. Nous avons montré que tous les anesthésiques, hypnotiques et analgésiques connus, 1° diminuent la tension superficielle de l'eau, 2° en pénétrant dans le sang y provoquent également une diminution de la tension superficielle.

et 3° un parallélisme semble exister entre les doses narcotiques et le degré d'abaissement de la tension superficielle.

Mais des exceptions ont été constatées, quant à la tension superficielle de certains narcotiques tels que la morphine, les sels de magnésium, les bromures et les iodures alcalins. En rapprochant ces exceptions des résultats d'Hoerber, de Lopicque et Legendre, d'après lesquels on observe le gonflement du cylindrax nerveux durant la narcose, il était intéressant de savoir si, dans les cas où l'abaissement de la tension superficielle n'intervient point, il ne s'agit pas de modifications du degré de gonflement. Nous avons établi l'absence de parallélisme entre la tension superficielle des substances narcotiques et le degré de gonflement de la gélatine, ce qui est en contradiction avec les résultats publiés par Knoevenagel.

Une autre constatation était particulièrement intéressante: les sels de magnésium doués, comme on le sait depuis les travaux de Meltzer, d'une pouvoir narcotique, ainsi que les iodures, dont les propriétés narcotiques ont été soupçonnées par Binz et puis étudiées par Logeais, — augmentent, dans des conditions notables, le gonflement de la gélatine.

Cette étude rapide de la question de la narcose nous oblige à changer l'orientation des recherches et la face du problème.

La tension superficielle n'est point le seul facteur qui règle le phénomène de la narcose; des exceptions nombreuses, en témoignent la réalité.

L'importance du gonflement des gels permet d'expliquer le mécanisme de la narcose par les sels de magnésium, les bromures et les iodures alcalins, ainsi que par la morphine. Les expériences sur le gonflement de la gélatine semblent le prouver.

Mais les mêmes expériences démontrent que l'influence des substances diverses sur le processus de gonflement varie d'un colloïde à l'autre. Il est donc impossible de tirer de ces expériences une conclusion à propos des gels du cylindrax nerveux. De cette façon s'expliquent les discordances observées, d'un côté, par Ramon y Cajal qui a remarqué la déshydratation des nerfs par le chloroforme, tandis que Lopicque et Legendre ont constaté leur gonflement; et, de l'autre côté, entre ces auteurs et nos expériences à propos du gonflement du nerf et de la gélatine dans la morphine.

Il est aussi à prévoir que d'autres facteurs peuvent encore in-

tervenir et, entre eux, les phénomènes de l'osmose électrique dans le processus de la perméabilité cellulaire, et de floculation ou de coagulation des colloïdes à l'intérieur des cellules, une fois la couche frontière de la cellule franchie. Les recherches de Heilbrunn tendent à nous orienter vers cette possibilité.

En effet, il ne faut pas perdre de vue que, par la nature même de la cellule, deux sortes de phénomènes peuvent entrer en jeu, concernant :

1. la pénétration des substances étrangères.
2. les modifications produites par elles à l'intérieur de la cellule.

En ce qui concerne le premier stade, tous les facteurs réglant la perméabilité de la couche frontière de la cellule (tension superficielle, degré de dispersion, gonflement, etc.) y jouent un rôle.

Dans la phase succédant à cette pénétration, des phénomènes de coagulation, de floculation et d'adsorption sélective peuvent entrer alors en action. L'abaissement de la tension superficielle du milieu humoral, le gonflement du cylindraxe nerveux, la coagulation du protoplasme des oeufs des oursins ont été vus.

Depuis, le rôle du gonflement dans le phénomène de la narcose a été confirmé par Wassilieff en 1922 et par Kochmann en 1923 ; il convient, toutefois, de signaler que ce dernier auteur considère l'action des anesthésiques comme déshydratante, synérétique donc contraire au gonflement ; mais le nombre de cas étudiés par Kochmann est très restreint, et de plus, nous l'avons bien vu, un seul facteur est insuffisant pour rendre compte d'un fait biologique aussi complexe que la narcose. Quoi qu'il en soit, l'orientation physicochimique a enregistré des faits intéressants.

Plusieurs autres tentatives d'explication physicochimique des phénomènes vitaux ont été faites ; entre autres celle du problème de la sécrétion en général, de l'**excitation nerveuse**, de la **contraction cardiaque**. Mais, ces tentatives, tout en étant des plus intéressantes, ne reposent pas sur un matériel de faits expérimentaux suffisamment nombreux et méthodiquement irréprochables.

Si l'on se souvient que tous ces résultats ont été obtenus depuis le début de ce siècle, qu'ils aient pu être admis malgré les conceptions anciennes enracinées, nous sommes en droit de supposer qu'une application consciente et rigoureuse des données établies par la physicochimie peut donner la solution de quelques problèmes restés mystérieux.

II — TRABALHOS PRÁTICOS DO CURSO DE FÍSICO-QUÍMICA

(Coordenados pelos Drs. Elísio Milheiro, Afonso Guimarães, Oliveira Frias e Freitas Veloso).

A) Criometria

Servimo-nos dum crioscópio simples e do aparelho de Claude e Balthazard. No crioscópio simples a refrigeração fez-se por meio duma mistura de gelo e sal marinho; no de Claude e Balthazard pela evaporação rápida de éter ordinário.

Tanto com um como com o outro destes aparelhos, a solução a examinar era lançada num tubo de ensaio e este tubo introduzido dentro doutro mais largo que mergulhava na substância refrigerante; nestas condições a solução estava isolada da substância refrigerante por uma camada de ar, disposição esta que tinha por fim fazer com que a primeira não arrefecesse bruscamente. Durante o arrefecimento agitavamos a solução brandamente com um agitador metálico para uniformizar a sua temperatura.

Escolha e verificação do termómetro. — Escolhemos um termómetro de zero fixo graduado em centésimos de grau (como convém nas determinações crioscópicas) e com uma escala que ia de -3° a $+1^{\circ}$.

Antes de procedermos a qualquer determinação verificámos a sua exactidão com um líquido de ponto crioscópico conhecido. Para isso fizemos uma solução muito exacta de cloreto de sódio puríssimo a 1 $\frac{0}{10}$. O ponto crioscópico duma solução nestas condições foi determinado rigorosamente por vários autores e fixado em $-0^{\circ},589$.

Lançamos um pouco dessa solução no tubo do crioscópio, depois de o termos lavado repetidas vezes com ela, introduzimos-lhe o termómetro também lavado com o mesmo líquido e aguardamos o abaixamento da temperatura agitando o líquido branda e uniformemente.

A temperatura desceu lentamente até cerca de -1° e a certa altura começou a subir rapidamente e fixou-se a $-0^{\circ},545$. Como o verdadeiro ponto crioscópico da solução é de $-0^{\circ},589$ e não o encontrado, concluímos que o termómetro dava uma temperatura

errada, para mais, de $+0,044$ (praticamente $0,045$, porque a sua graduação era em centésimos de grau e os milésimos só se podiam obter por aproximação). Esta diferença foi tomada em conta para correcção das determinações ulteriores.

Determinação do ponto crioscópico dalgumas soluções

Clorêto de potássio. — Fizemos uma solução decimolecular de clorêto de potássio e determinamos-lhe o ponto crioscópico. Êste era, feita a correcção termométrica, de $-0,345$.

Clorêto de magnésio. — Uma solução de clorêto de magnésio a 1% congelou a $-0,54$.

Perclorêto de ferro. — Com uma solução decimolecular de perclorêto de ferro verificamos que não havia constância na temperatura da substância congelada. Tomando nota da temperatura no momento da congelação, notámos que ela ia baixando, embora sofrendo oscilações num e noutro sentido. Assim, obtivemos:

No momento da congelação	$-0,89$	25 minutos depois	$-1,00$
5 minutos depois	$-0,91$	30 » »	$-1,34$
10 » »	$-0,89$	35 » »	$-1,15$
15 » »	$-0,87$	40 » »	$-1,44$
20 » »	$-1,02$		

Êste facto é devido aos fenómenos de hidratação e desidratação que se passam nas soluções de perclorêto de ferro.

Oleato de sódio. — Com uma solução de oleato de sódio a 1% notamos a mesma variabilidade de temperatura, com a diferença que neste caso a temperatura aumentava sem oscilações. Eis as temperaturas observadas:

No momento da congelação	$+0,015$	15 minutos depois	$+0,038$
5 minutos depois	$+0,02$	20 » »	$+0,050$
10 » »	$+0,032$		

Nas dispersões coloidais não se deve falar em moléculas, mas sim em *micelas*, que são agregados de moléculas. Ora uma dispersão de oleato de sódio, que é já um coloide quási típico, não se apresenta no estado de divisão molecular e, portanto, não obedece às leis da pressão osmótica, as quais estão relacionadas com a concentração molecular, como veremos mais adiante.

Isto mostra como é erróneo falar na *determinação da concentração molecular duma dispersão coloidal*.

Aplicações

A criometria tem a sua aplicação principal na determinação da pressão osmótica e, portanto, da concentração molecular das soluções. Com efeito, o abaixamento crioscópico (diferença entre o ponto crioscópico da solução e o ponto de congelação do dissolvente) é proporcional ao número de moléculas-grama dissolvidas num determinado volume de dissolvente. Êste abaixamento pode exprimir-se pela seguinte fórmula :

$$\Delta = K \times \frac{\text{número de moléculas-grama dissolvidas}}{\text{volume da solução}}$$

Se tomarmos para unidade de concentração a solução normal (uma molécula-grama por litro), o abaixamento crioscópico de tal solução será $\Delta = K \times 1 = K$, em que K é uma constante para cada dissolvente, chamada por isso *constante crioscópica*, e que se pode definir : *o abaixamento do ponto de congelação dum soluto normal, relativamente ao ponto de congelação do dissolvente*.

O valor de K para a água é de 1,85.

Determinado o ponto crioscópico duma solução aquosa, a sua concentração em moléculas-grama por litro, será :

$$x = \frac{\Delta}{1,85}$$

Mas esta fórmula só nos dá valores exactos para soluções de cristaloides não electrólitos e *que não sofram transformações químicas durante a operação*. Nenhuma das substâncias examinadas estava nessas condições.

Clorêto de potássio — Aplicando a fórmula $x = \frac{\Delta}{1,85}$ ao abaixamento crioscópico observado com o clorêto de potássio, vem-nos como concentração molecular $x = \frac{0,345}{1,85} = 0,186$. Ora a solução era M/10, ou 0,1 de molécula-grama por litro, e não 0,186. A diferença é devida ao facto de o sal, por ser um electrólito, estar em parte dissociado e na parte dissociada cada ião funcionar como uma molécula.

Entrando em linha de conta com os dois valores, o teórico e o verdadeiro, podemos calcular a fracção que foi dissociada e a que ficou por dissociar. Como o clorêto de potássio se dissocia em dois iões, a parte dissociada terá sobre o abaixamento crioscópico uma influência dupla da teórica.

$$\begin{aligned}x + y &= 0,1 \\x + 2y &= 0,186\end{aligned}$$

Resolvendo estas equações, vem-nos

$$\begin{aligned}x &= 0,014 \quad (\text{parte não dissociada}) \\y &= 0,086 \quad (\text{parte dissociada})\end{aligned}$$

Portanto, o clorêto de potássio em solução deci-molecular dissocia-se çá proporção de 0,086/0,1 ou 86 %.

Clorêto de magnésio — Da mesma maneira que a de clorêto de potássio, a solução de clorêto de magnésio provocou um abaixamento maior do que o teórico. Com efeito, sendo o pêso molecular do clorêto de magnésio igual a 95, uma solução dêste sal a 1 % será 10/95 da normal, e deveria ter o seu ponto de congelação a $-1,85 \times \frac{10}{95} = -0,1947$. Ora o ponto de congelação encontrado foi de $-0,54$, que corresponde a uma solução a $0,54/1,85 = 54/185$ da normal.

Como para o clorêto de potássio, e atendendo a que o clorêto de magnésio se dissocia em 3 iões, podemos calcular a parte dissociada:

$$\begin{aligned}x + y &= \frac{10}{95} & x + 3y &= \frac{54}{185} \\x &= 0,012 \quad (\text{parte não dissociada}) \\y &= 0,0933 \quad (\text{parte dissociada})\end{aligned}$$

A dissociação foi, portanto, na proporção de 0,0933 para 10/95, ou de 88,6 %. (Neste cálculo não tomamos em consideração a possibilidade duma hidratação dos iões Mg).

A criometria aplica-se à preparação de soluções isotónicas, quando a substância a dissolver não fugir às leis da pressão osmótica.

Assim, sabendo nós que o soro sanguíneo tem um ponto de congelação compreendido entre $-0,55$ e $-0,56$ (em média $-0,555$) e sabendo que a concentração de uma molécula-grama por litro faz baixar o ponto de congelação duma solução aquosa a $1,85$ graus abaixo de zero, vemos que a pressão osmótica do soro corresponde à duma solução a $\frac{0,555}{1,85} = 0,3$ moléculas-grama por litro; portanto, uma solução isotónica com o soro sanguíneo deve uma concentração de $0,3$ moléculas-grama por litro, mas *só no caso de a substância dissolvida ser um cristalóide não electrólito*.

Pode aplicar-se ainda à identificação de vinhos, à marcha duma diálise, etc., mas para estes casos a condutibilidade eléctrica é um método mais exacto e mais rápido.

Mesmo no que respeita propriamente à determinação da pressão osmótica, a criometria é um processo muito menos sensível que a determinação directa. Uma solução normal tem uma pressão osmótica de $22,32$ atmosferas e provoca um abaixamento crioscópico de $1,85$ graus apenas; um centésimo de grau corresponde, portanto, a mais de 9 cm. de mercúrio e a cerca de 125 cm. de água.

ELÍSIO MILHEIRO

1.º Assistente de Química fisiológica

O manganésio nas águas de consumo

PELO

Dr. Armando Laroze

Assistente da Faculdade de Farmácia do Pôrto

Foi somente nestes últimos anos que o manganésio começou a figurar entre os elementos a que devemos prestar a nossa atenção nas análises das águas destinadas a usos domésticos, industriais, etc., e, dum modo geral, das águas de abastecimento das cidades. Pode dizer-se que êle entrou bruscamente na preocupação dos hidrologistas e dos higienistas, mercê dum acidente ocorrido em Breslau há pouco mais de 20 anos. Foi em 28 de Março de 1906 que a água dessa cidade até então límpida começou a apresentar-se primeiro opalescente, depois turva, de côr acastanhada e de cheiro e

gosto desagradáveis. Os estudos cuidadosos que se fizeram então, mostraram que essa água se tinha tornado rica em ferro e manganésio, mas que, enquanto o primeiro era quasi totalmente retido nas instalações de arejamento e filtração, o manganésio passava em grande parte através desses filtros e numa quantidade que num dia chegou a 79 mgr. por litro (expressos em sulfato de manganésio). É fácil calcular o efeito causado não só pela péssima qualidade dessa água, como pelo perigo eminente para toda a canalização ameaçada de se obliterar por completo pela deposição desse metal. Porisso ficou conhecido este facto na história da hidrologia, por «calamidade das águas de Breslau».

Multiplicaram-se então os trabalhos no sentido de aperfeiçoar os processos de investigação e doseamento desse metal e mais ainda dos meios de depuração, que podemos designar à maneira alemã de «desmanganização» (*Entmanganum*).

Parece-nos que entre nós não se presta ainda a atenção devida ao manganésio, nas águas de abastecimento, sobretudo se olharmos a que noutros países e especialmente na Alemanha (como tivemos ocasião de observar recentemente no Instituto de Higiene de Leipzig), a pesquisa e doseamento deste metal é obrigatória nas análises de tais águas.

Indicaremos num próximo artigo os resultados encontrados em análises de águas do Porto e limitamo-nos por agora a indicar os processos que empregamos e as razões porque os preferimos aos demais.

A importância que a quantidade de manganésio tem para o aproveitamento, ou não, duma água resulta em primeiro lugar do facto, de que falamos, deste metal ser susceptível de depositar, por oxidação ao ar e hidrólise, hidróxidos de manganésio. Esta transformação faz-se mais lentamente do que com os sais de ferro, visto que os sais manganosos são, em geral, mais fixos do que os ferrosos e por esta razão é também a depuração por arejamento da água mais difícil. Escapando assim mais facilmente para as canalizações vai formar-se mais longe, em certos pontos, depósitos que se vão avolumando podendo facilmente ocasionar uma obstrução.

O manganésio torna também a água imprópria para certos fins industriais, como sejam: fabricação de amido, de papel, tingimentos, etc.; mas há uma aplicação mais comum da água para a

qual este elemento é pernicioso — a lavagem da roupa, à qual ele comunica um tom escuro que a adição de cloreto de cal, longe de desvanecer, aviva ainda mais. Lührig e Becker (Chem. Z. 1908, pág. 532) mostraram que quantidades, mesmo pequenas, de manganésio produzem já algum efeito e que concentrações superiores a 0,5 mgr. por litro tornam a água absolutamente imprópria para esse fim.

Também o manganésio, em dose um pouco elevada, influi no paladar e prejudica certos preparados culinários (chá, café, etc.). Tem, portanto, este elemento, os mesmos inconvenientes do ferro.

Toma-se, em geral, como limite máximo que uma água de consumo pode conter, a concentração de 0,1 mgr. de manganésio por litro. Gärtner propôs que esse limite seja apenas de 0,05 mgr.

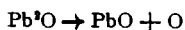
Investigação do manganésio

Para a investigação do manganésio pareceu-me preferível, pela sua simplicidade e sensibilidade, o processo de Waltner Crum (Ann. der Chem. u. Pharm. T. 35, pág. 219 — 1845) segundo a técnica indicada por Klut (Mitt. d. Königl. Prüfungsanst. f. Wasserversorgung 1909 — 12 — 184). O processo mais recente, e um quasi nada mais sensível, de Tillmans e Mildner é bastante mais complicado. Por outro lado a sensibilidade do primeiro é já suficiente para a análise de águas de abastecimento, visto que a reacção é ainda nítida, como tivemos ocasião de confirmar, com concentrações de 0,05 mgr. por litro.

Prática do ensaio

Num pequeno balão introduzir 25 c.c. da água a analisar e 10 c.c. de solução a 25 % de ácido nítrico puro. Levar à ebulição, retirar o bico de aquecimento e deixar 2 minutos em repouso para arrefecer um pouco. Adicionar então cerca de 0,5 gr. de bióxido de chumbo puro e levar à ebulição durante 2 a 5 minutos. Deixar então depositar completamente o bióxido que se encontra em suspensão e observar o líquido límpido, que sobrenada, contra um fundo branco. Achamos preferível, para esse exame, colocar-se o observador de costas para a janela e olhar o líquido contra um papel branco que fica assim bem iluminado.

A presença do manganésio reconhece-se então pela coloração violeta avermelhada, mais ou menos intensa, que é devida à formação de permanganato à custa do manganésio existente na água. O peróxido de chumbo actua como oxidante:



É sempre conveniente fazer ao mesmo tempo um ensaio a branco, com água destilada, para verificar a pureza dos reagentes empregados e poder reconhecer melhor, por comparação, a coloração formada.

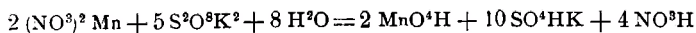
Além de manganésio é preciso verificar que o peróxido de chumbo não contenha matérias orgânicas, que reduzam o permanganato formado, acontecendo nesse caso que numa segunda fervura do conteúdo do balão, se intensifica a côr, por regeneração do permanganato.

Doseamento do manganésio

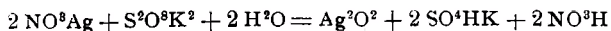
Para este doseamento, e visto que, não se tratando de análises de águas minerais, é desnecessário levar muito longe o nosso rigor, podemos-nos servir, como nestes casos se faz também para o ferro, de processos simples e práticos que nos deem uma avaliação aproximada. Entre estes preferimos a modificação do processo de Marshall, proposta por Tillmanns e Mildner.

Consiste na transformação do manganésio em permanganato pela acção dum persulfato alcalino, em meio ácido, conjugada com a do nitrato de prata, que actua como catalizador, e no doseamento colorimétrico do permanganato formado, por comparação com um soluto de soda cáustica adicionado de fenolftaleína. Marshall e Bertrand faziam a comparação com solutos padrões de permanganato, o que, sendo mais complicado, pode originar erros muito grosseiros visto que é difícil consêrvá-lo em solutos tam diluídos, ao passo que o padrão da fenolftaleína é muito estável.

A oxidação do permanganato faz-se segundo a equação:



A acção catalítica do nitrato de prata é assim interpretada:



É este óxido de prata que transforma os sais manganosos em permanganato, regenerando-se o nitrato de prata (¹).

Solutos necessários:

Soda cáustica N/4

Ácido azótico a 25 %

Persulfato de potássio a 10 %

Nitrato de prata a 5 %

Soluto alcoólico de fenolftaleína, que se prepara dissolvendo 50 mgr. de fenolftaleína pura em álcool a 90°, até completar 100 c.c. Desta solução mãe tomar 10 c.c. perfazendo-se 1000 c.c. com álcool a 50°.

Prática do ensaio

Começa-se por eliminar completamente os cloretos da água que, ao contrário do que acontece no processo indicado para a investigação do manganésio, perturbam o ensaio. Para isso verifica-se num certo volume de água quantos c. c. de nitrato de prata N/10 são necessários para a sua precipitação completa, servindo-nos do cromato de potássio como indicador. Toma-se numa proveta graduada esse volume de água, adiciona-se o volume de nitrato de prata determinado no ensaio anterior, mais 0,2 c.c., e completa-se um certo volume (que pode ser o da água tomado, mais um décimo) com água destilada. Deixa-se repousar algum tempo e filtra-se.

Do líquido filtrado tomam-se 10 c. c. num tubo de ensaio, adicionam-se-lhe 15 gotas do soluto de ácido azótico e introduz-se o tubo num banho-maria fervente. Após 5 minutos, adicionam-se 5 gotas do soluto de persulfato de potássio e 2 gotas do de nitrato de prata, deixando-se ainda uns minutos no banho-maria; tira-se e deixa-se em seguida arrefecer.

Num outro tubo de ensaio, com o mesmo diâmetro, introduzem-se 5 c. c. de água destilada, 4 gotas de soda cáustica N/4 e

(¹) Sobre a teoria das reacções que se passam neste ensaio, veja-se: Bertrand, *Bull. de la Soc. de Chim. de France*, 4^{me} Serie 9, pag. 361 — 1911.

com uma pipeta graduada em centésimos de c. c., faz-se entrar gota a gota o soluto de fenolftaleína, até obter uma coloração que, vista no sentido do eixo do tubo, seja quasi tam intensa como no outro tubo. Adiciona-se água destilada até igualdade de níveis em ambos os tubos.

Podemos então comparar as colorações, transversalmente ou verticalmente, contra um fundo branco. Igualam-se então essas colorações, adicionando mais soluto de fenolftaleína e agitando. Para maior exactidão na leitura do volume gasto, deve aplicar-se à pipeta, por meio dum pequeno tubo de borracha, um curto tubo de vidro com a extremidade capilar. Pode usar-se também, com vantagem, uma micro-bureta.

Cada c. c. de fenolftaleína produz, nestas condições, uma coloração que corresponde, no outro tubo, a uma concentração em permanganato alcalino de 1 mgr. de manganésio por litro.

Esta correspondência foi por nós confirmada, pela média de vários ensaios, feitos em solutos de sais de manganésio de título conhecido.

A sensibilidade desta reacção, é igual à precedente; o doseamento, porém, só começa a poder fazer-se, com quantidades superiores a 0,1 mgr. por litro. Por outro lado, e como tivemos ocasião de observar, a concentração não deve ser superior a cerca de 2 mgr. por litro, visto que os tons da fenolftaleína com o alcali e do permanganato, começam a divergir duma certa concentração em deante, tornando-se o do permanganato mais acarminado e o da fenolftaleína mais avioletado, de modo que os resultados perdem muito em rigor. Caso isso aconteça, é fácil diluir convenientemente a água a analisar de modo que a concentração fique incluída entre esses limites.

Do mesmo modo podemos levar a applicação do método, até quantidades menores, concentrando por evaporação essa água.

No cálculo que, como se vê, é extremamente simples, temos que entrar com essas correcções, assim como com a diluição feita no principio do ensaio, para obter a precipitação dos cloretos.

O azoto aminado do sangue humano

II — O azoto aminado no sangue normal

POR

Elisio Milheiro

1.º Assistente da Faculdade de Medicina do Pôrto

A — TÉCNICA QUE EMPREGAMOS ⁽¹⁾

Reagentes — Ácido tricloracético a 25 0/0.
 Fenolftaleína — sol. alcoólico a 1 0/0.
 Formol a 20 0/0 (formol do comércio diluído a 1/2).
 Soda cáustica a 5 ou 10 0/0 (não carbonatada).
 Soda cáustica N/50 (não carbonatada).
 Ácido clorídrico N/50.

Método operativo — Por punção venosa colhe-se para uma proveta de 50 cm. uma quantidade de sangue compreendida entre 20 e 25 centímetros cúbicos e trata-se imediatamente por um volume igual de ácido tricloracético a 25 0/0. (No caso de se não poder fazer o tratamento imediatamente, torna-se o sangue incoagulável lançando previamente na proveta 2 centig. de oxalato de potássio e agitando para o sal se dissolver. É preciso verificar que o oxalato não contenha amoníaco). Agita-se bem para tornar a mistura homogénea e filtra-se por filtro sêco.

Tomam-se 20 c.c. do filtrado (correspondentes a 10 c.c. de sangue) e lançam-se num copo de filtração. Deitam-se-lhe umas 5 ou 6 gotas de fenolftaleína e em seguida neutraliza-se o líquido com soda a 5 ou 10 0/0, até coloração intensa, mas sem atingir o máximo de intensidade ⁽²⁾. Se a soda fôr em excesso descora-se o líquido com umas gotas de ácido clorídrico diluído e acerta-se a coloração com soda N/50.

⁽¹⁾ A justificação desta técnica foi feita no capítulo anterior (*Rev. Quím. P. e Ap.* — 1928, pág. 85 a 101).

⁽²⁾ Os autores que fazem a desalbuminação pelo ácido tricloracético aconselham a sua eliminação por uma ebulição prolongada. Nestas condições, o ácido tem de ser pouco concentrado, para não hidrolisar os polipeptídeos do sangue. Não conhecemos a necessidade desta fastidiosa operação porque, tendo comparado os resultados obtidos nos mesmos sangues por essa técnica e pela nossa, não encontramos entre êles diferença alguma.

Em outro copo do mesmo tamanho, que servirá de testemunha, lança-se uma quantidade de água destilada sensivelmente igual à do primeiro copo, o mesmo número de gotas de fenolftaleína e soda $N/50$ até uma coloração persistente igual à do líquido a analisar.

Deitam-se então no copo testemunha 10 cm.^3 de formol a 20% , previamente neutralizado em presença da fenolftaleína até à coloração dos líquidos dos copos ⁽¹⁾; a intensidade de coloração do líquido não se deve modificar pela adição de formol ⁽²⁾.

Deitam-se em seguida 10 cm.^3 do mesmo formol no copo que tem o líquido a analisar e titula-se a acidez resultante com soda $N/50$. A cada centímetro desta soda correspondem 28 centimiligramas de azoto aminado nos 10 c.c. de sangue, ou 28 miligramas por litro; a cada décimo de centímetro cúbico corresponderão 2,8 miligramas, portanto.

Como um décimo de centímetro cúbico dá, em média, duas gotas, pode fazer-se a determinação com um erro menor que um miligrama por litro.

B — EXPERIÊNCIAS REALIZADAS E RESULTADOS OBTIDOS

Para as determinações do azoto aminado no sangue humano normal, servimo-nos de alunos da Faculdade de Medicina, de alguns colegas e amigos e de doentes internados no Hospital da Misericórdia.

Os investigadores que têm trabalhado sobre o azoto aminado do sangue têm-se utilizado quasi todos de sangue de animais e muito poucos de sangue humano. Mas os poucos que têm trabalhado no sangue humano apresentam geralmente só uns três ou quatro casos normais e firmam-se nos resultados desses três ou quatro casos para estabelecerem as quantidades normais e procurar as variações patológicas.

Não nos surpreende nada o facto de apresentarem tão reduzido número de casos normais nem lhes negamos a boa vontade que por certo tiveram em levar mais longe esse número. É que, pelo menos para nós, é muito menos

⁽¹⁾ Para neutralizar o formol deve-se empregar a fenolftaleína numa concentração aproximadamente igual à que se emprega no líquido a analisar (15 a 20 gotas a 1% em 100 c.c. de formol).

⁽²⁾ Quando houver mudança, leva-se à intensidade anterior com soda ou ácido clorídrico $N/50$, conforme o caso, e toma-se nota da quantidade gasta, que servirá de correcção à quantidade de soda empregada na titulação: se fôr soda, a correcção faz-se por subtracção; se fôr ácido é por adição.

custoso realizar um trabalho dêste género do que convencer uma pessoa a prestar-lhe o seu concurso. Os animais não reclamam, os doentes estão por tudo, mas com as outras pessoas o caso é muito diferente. À parte raras e honrosas excepções, passe o lugar comum, quando nos dirigimos a alguém para nos auxiliar num trabalho dêste género, êsse alguém encolhe os ombros desdenhosamente, repuxa ao lado a commissura esquerda dos lábios (quando é *canhoto* da bôca), esboça um sorriso de pessoa superior e por vezes, numa linguagem também de pessoa superior, pergunta: «Para que está você com essas coisas?»

De minimis non curat praetor, diziam os latinos, e certa gente, interpretando a palavra *minimis* como o seu entupido bestunto o permite, entende que essa qualidade é suficiente e sobretudo necessária para caracterizar um homem superior e vê nela uma escada para ascender acima da vulgaridade sem preocupações de maior.

Mas deixemos estas coisas e vamos ao que importa.

Escolhemos os indivíduos segundo o seguinte critério:

- 1.º — Indivíduos novos — Nos casos apresentados, as idades estão compreendidas entre 16 e 32 anos.
- 2.º — Com um pêso que não se afastasse muito do pêso médio.
— Os seus pesos vão de 52 a 78 quilos.
- 3.º — Que fôsem saudáveis ou, pelo menos, que não padecessem de doenças perturbadoras da nutrição.— Aqueles a quem colhemos sangue eram todos normais e saudáveis, excepto os indivíduos que estayam internados no Hospital. Mas êstes casos eram todos de doenças puramente cirúrgicas (fracturas, luxações, etc.), que supomos não terem influência sôbre a quantidade de azoto aminado do sangue, por não terem repercussão conhecida sôbre o metabolismo proteico.

Em nenhum dos casos apresentados empregamos o oxalato com o fim de tornar o sangue incoagulável; o tratamento pelo ácido tricloracético foi sempre feito imediatamente depois da colheita, antes de se dar a coagulação. As análises foram tôdas completadas dentro do espaço máximo de uma hora a partir do momento da colheita.

O azoto aminado do sangue no estado normal foi estudado nestas três condições, cujos resultados apresentamos sucessivamente.

- 1.º — Quantidade de azoto aminado do sangue fora dos períodos de absorção intestinal (em jejum).

2.º — Influência duma dieta hipoazotada sobre a quantidade de azoto aminado do sangue.

3.º — Azoto aminado do sangue depois das refeições e antes da absorção intestinal.

1.º — *O azoto aminado do sangue fora dos períodos de absorção intestinal.*

Com o fim de evitar o mais possível a influência que a absorção intestinal pudesse ter sobre a quantidade de azoto aminado do sangue e a influência também possível dos períodos de trabalho mais intenso, as colheitas para êste caso foram feitas logo de manhã, em jejum. O espaço decorrido entre a última refeição e a colheita foi sempre de 12 horas para cima nos casos apresentados.

Os resultados encontrados estão resumidos no quadro I. Nesse

QUADRO I

Azoto aminado do sangue normal, fora do período de absorção intestinal

N.º de ordem	NOMES	Idade	Peso	Tempo de jejum	Azoto aminado em mgr. por litro de sangue
1	A. P. C. M.	19	60	12	53,2
2	J. M. O.	16	52	13	53,2
3	J. A. L. M.	26	55	13	56
4	A. S. P.	27	78	15	92,4
5	E. M. F.	32	65	14	70
6	D. R. G.	19	59	13	56
7	M. F. M.	18	60	14	44,8
8	A. L. O.	20	52	14	47,6
9	J. B. G. A.	22	67	13	70
10	J. A. T. C. T.	19	65	13	70
11	M. L. N.	21	61	13	64,4
12	A. P. R.	28	62	13	58,8
13	J. A. N. M.	19	52	13	56
14	A. C. P. P. L.	21	55	14	43,4
15	A. A. D.	21	67	14	61,6
16	M. S. S. M.	19	63	14	58,8
17	H. S. A.	23	67	14	58,8
18	A. J. P. C.	19	64	13	44,8
19	J. F. S.	22	64	14	42
Mínimo.		16	52	12	42
Máximo.		32	78	15	92,4
Média		21,6	61,5	13,5	58

quadro apresentamos também a idade e o pêso de cada um dos indivíduos, assim como o tempo em horas que medeou entre o fim da última refeição e o momento da colheita do sangue.

Pela inspecção do quadro vê-se que as quantidades de azoto aminado variam alguma coisa, mas não muito, estando os números extremos encontrados mais ou menos na razão de 1 para 2, pois são 42 miligramas no caso n.º 19 e 92,4 no n.º 4. A média dos 19 casos é de 58 miligramas por litro.

O caso 4, porém, afasta-se muito dos números obtidos nos outros, que vão apenas até 70 mgr. Por ser uma diferença tão acentuada em relação aos outros, supomos que deve ter-se dado qualquer facto que modificou o resultado; tratando-se de quantidades tão pequenas, basta uma pequena falta, uma lavagem menos perfeita do vaso onde se faz a determinação, para que a diferença resultante seja muito sensível. Acresce ainda o facto de que voltamos a analisar sangue do mesmo indivíduo passado algum tempo e encontramos o número 47,6. É verdade que as condições fisiológicas do indivíduo eram diferentes no momento da colheita de sangue para esta última análise (foi depois duma refeição), motivo por que não inscrevemos este resultado no quadro I em vez do primeiro, mas não nos parece que a grande diferença observada seja devida única e exclusivamente a uma influência digestiva.

A não tomarmos em consideração o resultado obtido no caso 4, as médias dos 18 restantes casos do quadro I passam a ser as seguintes:

QUADRO 1-A

	Idade	Pêso	Azoto aminado
Mínimo	16	52	42
Máximo	32	67	70
Média	21,3	60,5	56,1

Como se vê nas médias apresentadas no último quadro, a média das idades dos indivíduos que forneceram sangue para estas análises é de 21,3 anos. Ora, se separarmos para um lado os indivíduos com mais idade que a média (casos n.ºs 3, 5, 9, 12, 17 e 19)

e para o outro os de menos idade, vemos que nos mais idosos a média do azoto aminado é de 59,3 miligramas por litro, ao passo que nos mais novos é apenas de 54,5 miligramas. Parece, portanto, que a quantidade de azoto aminado aumenta com a idade.

Outra causa de variação que nos parece haver além desta, é o peso do indivíduo. Os indivíduos de peso superior a 60,5 quilos, peso médio dos 18 casos (casos n.ºs 5, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 18 e 19), apresentam uma média de azoto aminado de 59,9 miligramas por litro, ao passo que nos de menor peso a média é só de 51,3. Se quisermos pôr de parte a influência da idade e considerarmos só os indivíduos de 19 anos, a idade que está representada por maior número de casos, vemos que os 3 de peso superior à média de 60,5 quilos (casos n.ºs 10, 16 e 18) apresentam como média 57,9 miligramas de azoto, ao passo que nos de peso inferior a média é apenas de 55,1.

2.º — *Influência duma dieta hipo-azotada sobre a quantidade de azoto aminado do sangue.*

Sendo os ácidos aminados os constituintes da molécula proteica, parece provável que uma dieta hipo-azotada tenha repercussão sobre a quantidade de ácidos aminados do sangue. É o que se verifica.

Nesse sentido só nos foi possível fazer uma experiência. É que as experiências deste género, com tempo de dieta que pareça suficiente, obrigam os indivíduos a elas sujeitos a um regimen que modifica muito o seu regimen habitual, e daí a dificuldade em a realizar.

Na experiência que fizemos, o indivíduo esteve durante dois dias em dieta hidrocarbonada e gorda, não com produtos puros, mas com alimentos em que a percentagem de azotados é mínima (batatas, arroz, pão de fécula e gorduras vegetais). Além disso, a colheita do sangue foi feita só no dia imediato ao último da dieta, em jejum e 18 horas depois da última refeição hipo-azotada. Como se vê, com todos estes cuidados a influência da alimentação azotada deve ter desaparecido por completo ou quasi por completo.

Como quantidade de azoto aminado encontramos 50,4 miligramas por litros de sangue.

É uma quantidade, sensivelmente inferior à média dos 19 ca-

so já apresentados, muito embora seja ainda superior ao mínimo encontrado nos mesmos casos. Mas há ainda a seguinte circunstância a favor duma diminuição do azoto aminado durante a dieta hipo-azotada: É que o indivíduo sujeito a esta experiência é o mesmo que figura no quadro I com o número 5 e que, em regimen alimentar normal e 14 horas depois da última refeição, apresentava 70 miligramas por litro. Houve, portanto uma diminuição muito sensível, pois que a quantidade depois da dieta representa 72 % da que tinha sido encontrada com uma alimentação vulgar.

3.º — *O azoto aminado do sangue depois das refeições.*

É factó assente que a quantidade de azoto aminado do sangue não é a mesma antes e depois da absorção dos produtos da digestão. Depois da absorção intestinal, dizem os investigadores que têm trabalhado a êsse respeito, essa quantidade aumenta em virtude da passagem ao meio interno de ácidos aminados provenientes da digestão dos proteicos.

Mas durante a digestão e antes da absorção se dar nota-se, pelo contrário, uma diminuição, se compararmos a quantidade encontrada nessa altura com a que existia antes da refeição. A causa desta diminuição procuraremos explicá-la no trabalho seguinte, em que trataremos da eliminação do azoto aminado. Contudo, diremos desde já que essa diminuição se verifica antes da absorção intestinal, porque aparece cêrca de duas horas depois duma refeição mixta vulgar.

Fizemos a dosagem do azoto aminado depois das refeições em 6 sangues diferentes, obtendo os resultados que apresentamos no quadro II.

Como se vê, a média apresentada no referido quadro é de 47,1 miligramas por litro, portanto inferior à que encontramos em jejum que era, como vimos, de 56,1 miligramas por litro. Acresce ainda a seguinte circunstância: em nenhum dos sangues analisados depois das refeições encontramos quantidades superiores à média em jejum.

Três dos sangues que analisamos durante o período digestivo pertenciam a indivíduos que também tinham fornecido sangue em jejum. São os três últimos do quadro II, que correspondem respec-

QUADRO II

**Azotato aminado do sangue normal após as refeições
e antes da absorção intestinal**

N.º de ordem	NOMES	Idade	Pêso	Tempo depois da refeição	Azoto aminado em mgr. por litro de sangue
1	A. C. P.	23	51	5	44,8
2	C. M. P.	21	53	3,30	50,4
3	A. M. C.	21	80	3,30	39,2
4	A. S. P.	27	78	4	47,5
5	E. M. F.	32	65	4	56
6	J. A. T. C. T.	19	65	2,30	44,8
	Mínimo				39,2
	Máximo				56
	Média				47,1
	Média em jejum.				56,1

tivamente aos n.ºs 4, 5 e 10 do quadro I. Apresentamos conjuntamente as quantidades encontradas nesses casos antes e depois das refeições, para ser mais fácil o confronto. O número de cada caso é o que lhe corresponde no quadro II.

	Caso 4	Caso 5	Caso 6
Antes da refeição	92,4	70	70
Uma hora depois da refeição		70	
Duas horas e meia depois da refeição.			44,8
Três horas e meia depois da refeição.	47,6		
Quatro horas depois da refeição		56	

Tanto estes indivíduos como os restantes do quadro II tinham tido refeições mixtas vulgares.

Há, como se vê, uma baixa muito sensível. No caso 4 a quantidade encontrada foi pouco mais de metade da que tinha sido encontrada em jejum. É bom notar, porém, que esse caso é o que vem com o mesmo número no quadro I e que nós desprezamos para as médias dêsse quadro por nos lembrarmos que poderia ter havido um engano na análise respectiva. Mas os restantes casos assinalam uma baixa muito sensível, embora não tão acentuada como a do n.º 4, e mesmo que tenha havido engano na primeira análise dêste caso, não fica invalidado o resultado da segunda análise, que figura no quadro II e que é menor que a média normal.

A baixa menos sensível nos três casos é a que diz respeito ao n.º 5, mas este caso, como se vê no quadro II, é o que deu maior quantidade durante a digestão.

No indivíduo referente ao mesmo caso (n.º 5) fizemos as três análises indicadas no mesmo dia, não encontrando diferença alguma entre os resultados obtidos uma hora depois da refeição e em jejum. A baixa do azoto aminado não é, portanto, consequência da ingestão de alimentos nem da digestão gástrica; com efeito, uma hora depois da refeição, a digestão gástrica devia estar em franca actividade e, portanto, teria já provocado a baixa do azoto aminado do sangue se fôsse ela a sua causadora.

Nesse mesmo caso já tínhamos num dia anterior doseado o azoto aminado do sangue em jejum (análise feita para o quadro I) e tínhamos encontrado, como mais tarde, 70 miligramas por litro. Este facto mostra, não só que a técnica que seguimos é bastante rigorosa, mas também que a quantidade de azoto aminado do sangue é duma notável constância, quando nas mesmas condições fisiológicas e fora de influências vindas do exterior.

C — CONSIDERAÇÕES GERAIS

1.º — *Comparação dos números obtidos por outros autores e por nós.*

Muito poucos investigadores têm trabalhado sobre os ácidos aminados do sangue humano. Na sua grande maior parte fazem experiências com sangue de outros animais, por isso ser mais fácil de conseguir.

Os números encontrados nos diferentes mamíferos são pouco diferentes dos encontrados no sangue humano; assim, esses animais prestam-se bem a que das experiências com êles realizadas se tirem conclusões aplicáveis ao homem, sobretudo no que diz respeito às variações observadas nos diferentes estados fisiológicos.

No quadro III apresentamos, por ordem cronológica, os resultados obtidos por diversos autores em sangues de mamíferos e aves diferentes.

Há um facto que se nota logo ao examinar os números apresentados nesse quadro: o azoto aminado é mais abundante no san-

QUADRO III

Azoto aminado encontrado no sangue
de diferentes vertebrados

Autores	Animais estudados	Azoto aminado em mgr. por litro de sangue		
		Mínimo	Máximo	Média
Van Slyke e Meyer ⁽¹⁾	cão	31	54	
Delaunay ⁽²⁾	mamíferos vários	50	72	
Costantino ⁽³⁾	cão porco	98	109	
»	perú (um caso)			204
Bock ⁽⁴⁾	boi	61,7	70,4	65,8
»	vitela	62,9	76	68,4
»	carneiro	68,4	81,9	76,3
»	galinha	178,1	237,8	209,9
»	pato	202,2	229,8	213,2
»	perú (um caso)			200
»	ganso	169,7	211,8	186
Okada e Hayashi ⁽⁵⁾	cão	63,3	87,9	73,1
»	coelho	72,2	106	92

gue das aves do que no dos mamíferos. Mesmo se quisermos afastar as diferenças que podem resultar das diferentes técnicas empregadas e tomarmos em consideração só os resultados obtidos pelo mesmo autor, vemos que os números encontrados por Bock nas diferentes aves que estudou são cerca de três vezes mais elevados que os encontrados nos mamíferos pelo mesmo autor. Êste facto já tinha sido notado por Costantino, cujos resultados também vêm apontados no mesmo quadro. Muito embora não consideremos rigorosa a técnica empregada por Costantino (mais adiante diremos porquê) o facto é que as diferenças encontradas por êle entre os mamíferos e as aves devem ser tomadas em consideração, aten-

⁽¹⁾ Van Slyke e Meyer — The amino-acid content of blood. Preliminary experiences on protein assimilation — *J. Biol. Chem.*, t. 12 (1912) pág. 399 a 410.

⁽²⁾ Delaunay — Sur l'azote restant du plasma de quelques vertébrés — *C. R. Soc. Biol.* t. 74 (1913) pág. 641 a 642.

⁽³⁾ Costantino — Recherches sur les amino-acides et sur l'azote non protéique du sang — *Arch. Ital de Biol.* t. 60 (1913) pág. 435 a 442.

⁽⁴⁾ Bock — The amino-acid nitrogen content of blood of various species — *J. Biol. Chem.* — t. 29 (1917) pág. 191 a 198.

⁽⁵⁾ Okada e Hayashi — Studies on the amino-acid nitrogen content of the blood — *J. Biol. Chem.* t. 51 (1922) pág. 121 a 135.

dendo a que a técnica foi a mesma num e noutro caso e ainda porque Bock, que empregou uma técnica mais rigorosa, encontrou as mesmas diferenças. A respeito destas diferenças, e atendendo a que nas aves os glóbulos rubros têm núcleo, Costantino aventou a hipótese de as células com núcleo fixarem ácidos aminados em maior quantidade. Pelo menos no que respeita aos elementos figurados do sangue, assim deve ser, porque Okada e Hayashi ⁽¹⁾ verificaram que a quantidade de azoto aminado sanguíneo no homem está aumentada nos casos de doenças que trazem aumento de leucocitos, sendo o aumento de azoto aminado tanto mais acentuado quanto maior fôr o número desses elementos; ora os leucocitos têm núcleo, como todos sabem.

Quanto aos resultados encontrados por outros autores no sangue humano apresentamos no quadro IV aqueles de que temos conhecimento.

QUADRO IV

Azoto aminado encontrado no sangue humano

Autores	N.º de casos	Azoto aminado em mgr. por litro de sangue		
		Mínimo	Máximo	Média
Gorchkoff, Grigorieff e Koutoursky ⁽¹⁾	3	120	130	126,6
Slosse ⁽²⁾	7	47	99	67
Folin e Berglund ⁽³⁾	12	57	78	64
Desqueiroux ⁽⁴⁾	3	49	61	55,4
Grene, Sandiford e Ross ⁽⁵⁾	20	52	72	63,7
Milheiro	18	43	70	56,1

⁽¹⁾ Okada e Hayashi — *loc. cit.*

⁽²⁾ Gorchkoff, Grigorieff e Koutoursky — Contribution à l'étude des amino-acides du sang de l'homme, dans certaines conditions physiologiques et pathologiques — *C. R. Soc. Biol.* — t. 76 (1914) pág. 454 a 457.

⁽³⁾ Slosse — Considérations sur la présence des amino-acides dans le sang — *Arch. Int. de Phys.* — t. 18 (1921) — pág. 242 a 249.

⁽⁴⁾ Folin e Berglund — The retention and distribution of amino-acids with especial reference to the urea formation — *J. Biol. Chem.* — t. 51 (1922) pág. 395 a 418.

⁽⁵⁾ Desqueiroux — Recherches cliniques sur l'amino-acidémie — *An. Méd.* — t. 13 (1923) pág. 20 a 38.

⁽⁶⁾ Grene, Sandiford e Ross — The amino-acid content of the blood in normal and pathological conditions — *J. Biol. Chem.* — t. 58 (1923-1924) pág. 845 a 857.

A não ser os Gorchkoff e seus colaboradores, os restantes estão mais ou menos em harmonia com os nossos. Analisemos porém, o seu trabalho.

Gorchkoff e seus colaboradores fizeram a precipitação dos proteicos pelo bicloreto de mercúrio em meio clorídrico, e esta maneira de proceder, muito provavelmente porque hidrolisa parte dos proteicos, aumenta o azoto aminado. Não temos experiências pessoais nesse sentido, mas, se no quadro III compararmos os números obtidos nos mamíferos por Costantino com os obtidos pelos restantes autores, vemos que os destes últimos são todos menores que os obtidos pelo primeiro. Ora Costantino empregou para a precipitação dos proteicos os mesmos reagentes que Gorchkoff (bicloreto de mercúrio em ácido clorídrico, estando este último, no final do tratamento, a cerca de 7%) sendo, dentre os autores do quadro III, o único que empregou tal processo. Conjugando estes factos, vemos que os números obtidos por Gorchkoff e seus colaboradores devem estar muito acima do normal.

Os resultados obtidos pelos restantes autores mencionados no quadro IV aproximam-se muito dos nossos. Os que mais se afastam são os de Slosse e de Folin e Berglund. Convém dizer que Slosse utilizou no seu trabalho o método de Van Slyke e Meyer sem fazer as necessárias correções. Como já dissemos no capítulo anterior ⁽¹⁾, neste método liberta-se também azoto ureico. Dizem os seus autores ⁽²⁾ que com a técnica por eles aconselhada, e que deve ser executada em 2 a 4 minutos, a ureia liberta cerca de 3% do seu azoto, o que representa, mesmo nos casos de uremia normal (0,3 a 0,5 gr. de ureia por litro), 5 a 7 miligramas de azoto por litro de sangue; por esse motivo, aconselham a que se faça uma correção nesse sentido, fazendo uma segunda leitura passado outro tanto tempo. Mas Slosse despreza esse facto, não fazendo correção alguma; diz mesmo que isso não tem importância, não se lembrando que tal erro, mesmo nos casos de uremia normal, representa cerca de 10% da quantidade de azoto aminado. Além disso, este mesmo autor não operou em sangues de indivíduos em jejum,

⁽¹⁾ *Rev. Quím. P. e Ap.* — 1928, pág. 86.

⁽²⁾ Van Slyke e Meyer — The amino acid nitrogen of the blood. Preliminary experiences on protein assimilation. *J. Biol. Chem.* — t. 12 (1912) pág. 399 a 410.

estando os seus resultados, por esse motivo, provavelmente modificados por efeito da digestão ou da absorção intestinal,

Os resultados de Folin e Berglund, conquanto ainda afastados dos nossos, já se aproximam um pouco mais. Estes autores tiveram o cuidado de operar em jejum, portanto fora da influência da digestão e da absorção. Os seus resultados, porém, ainda estão sujeitos a crítica. Os autores não dizem qual a técnica que empregaram, mas muito provavelmente foi a da autoria do primeiro, em que a dosagem se faz por colorimetria ⁽¹⁾. Não sabemos até que grau vai a sensibilidade desse método, mas duma maneira geral os métodos colorimétricos são pouco sensíveis, ao passo que o método de Van Slyke e o de Sørensen, empregados geralmente, são duma grande sensibilidade (com a técnica que seguimos, desde que tomemos todas as precauções indicadas por nós, a determinação faz-se com um erro máximo de um miligrama de azoto por litro de sangue). Mais adiante falaremos em outros resultados obtidos com o método de Folin.

Os números encontrados por Desqueiroux são os que mais se aproximam dos nossos; a sua média, com efeito, é muito próxima da que encontramos. A diferença entre os seus e os nossos resultados está principalmente nos números extremos, que nas nossas experiências estão mais afastados do que nas desse autor; isso não admira porque Desqueiroux operou apenas em 3 casos normais, ao passo que nós operamos em 18, do que resulta uma maior possibilidade de encontrarmos números mais afastados da média. Os números encontrados por Desqueiroux, merecem-nos mais confiança do que os que foram encontrados pelos outros autores, em razão da técnica que seguiu. Este autor fez a determinação do azoto aminado pelo formol, depois de precipitação dos proteicos pelo metafosfato de sódio em ácido sulfúrico a cerca de 1%, portanto em meio pouco ácido e pouco sujeito à possibilidade duma hidrólise dos proteicos, que deve ter-se dado nas experiências de Costantino e nas de Gorchkoff e seus colaboradores. Não queremos dizer com isto que concordamos em absoluto com a técnica de Desqueiroux no que respeita a outros azotados que êle doseou, mas na parte que respeita propriamente ao azoto aminado, de nada ou quasi nada podemos discordar.

(1) V. capítulo anterior — *Rev. Quím. P. e Ap.*, 1928, pág. 88.

Quanto aos resultados obtidos por Grene, Sandiford e Ross, são levemente superiores aos nossos, aproximando-se dos de Folin e Berglund. Era de esperar que assim sucedesse, porque Grene e seus colaboradores empregaram o método de Folin, que já dissemos ter sido provavelmente o empregado por Folin e Berglund. Sendo assim, podemos empregar aqui as mesmas palavras que empregamos ao apreciar os resultados obtidos por estes últimos autores. Além disso, Grene e seus colaboradores dizem que em alguns dos sangues analisados fizeram duas determinações a título de confronto, uma pelo método de Folin e outra pelo do Van Slyke; os resultados obtidos por este último método eram inferiores aos obtidos pelo primeiro, sendo a diferença em média de 5 miligramas por litro. Ora subtraindo essa quantidade à média encontrada por esses autores, fica-nos o número 58,7, que se aproxima muito do nosso.

2.º — *Apreciação dos resultados.*

Pelo que se vê, a quantidade de azoto aminado do sangue, embora variando dum para outro indivíduo, apresenta variações duma latitude relativamente pequena. É verdade que os números médios obtidos pelos diversos autores são um pouco diferentes, mas isso é sem dúvida alguma devido à diferença de técnica; porém, para o mesmo autor os números encontrados afastam-se muito pouco uns dos outros.

Mas, se a quantidade de azoto aminado varia dum para outro indivíduo, no mesmo indivíduo parece ser em quantidade constante ou muito pouco variável, desde que as condições fisiológicas sejam as mesmas. No indivíduo que aparece no quadro I com o número 5 fizemos a análise em jejum (como em todos os outros do mesmo quadro) e encontramos 70 miligramas por litro. Mais tarde, quando quisemos estudar a influência da digestão, fizemos ao mesmo indivíduo três análises no mesmo dia: uma em jejum, outra uma hora depois da primeira refeição e a terceira quatro horas depois dessa mesma refeição. Nas duas primeiras das três análises feitas no mesmo dia encontramos da mesma forma o número 70. É verdade que a última das três análises de resultados iguais já foi feita com o indivíduo em condições fisiológicas diferentes; mas a igualdade

de resultados nas duas primeiras, que foram feitas, como já dissemos, em dias diferentes, mostra que, pelo menos nesse indivíduo (foi o único em que fizemos mais duma análise nas mesmas circunstâncias), a quantidade de azoto aminado do sangue é duma notável constância quando sejam idênticas as condições fisiológicas. A igualdade de resultados obtidos no mesmo indivíduo em jejum e uma hora depois duma refeição, mostra-nos que uma hora não é período de tempo suficiente para se dar a diminuição de azoto aminado do sangue que se verifica depois das refeições.

Como vimos ao compararmos os resultados encontrados nos diferentes indivíduos em que fizemos análises em jejum, a média do azoto é maior nos mais idosos e nos de pêso mais elevado. É possível que na realidade o azoto aminado do sangue vá aumentando com a idade, ou por uma diminuição de actividade dos órgãos uropoiéticos, ou por uma maior dificuldade de eliminação pelo rim. Por enquanto não temos elementos suficientes para poder dizer qual a causa, nem mesmo nos abalançamos a considerar o aumento como coisa assente, em virtude das pequenas diferenças de idade dos indivíduos que serviram para êste estudo. Estudaremos melhor o assunto e a seu tempo mostraremos os resultados obtidos.

Quanto às diferenças em relação com o pêso, nada encontramos que as justifique. Uma variação com a idade ainda é explicável, porque, a ser verdadeira, seria uma das muitas modificações que se vão operando no organismo à medida que a idade avança; com o pêso, concordamos que aumente a quantidade absoluta de azoto aminado, como aumenta a de todas as substâncias do organismo, mas não sabemos como explicar o aumento relativo. Talvez que essa maior quantidade nos indivíduos mais pesados seja resultado dum acaso, tanto mais que, tirada a possível influência da idade e comparados os resultados só entre indivíduos com o mesmo número de anos, a diferença encontrada é muito pequena (nos indivíduos de 19 anos a média nos 3 de menor pêso é de 55,1 e nos 3 restantes de 57,9).

Pelo que respeita à influência dum regimen hipo-azotado, ficou nitidamente demonstrado que tal regimen provoca uma diminuição do azoto aminado do sangue. É verdade que só pudemos fazer uma experiência nesse sentido, mas, em vista da constância observada nas mesmas condições fisiológicas, não se pode duvidar de que tal

influência exista. Acresce ainda a seguinte circunstância: É que o indivíduo que foi sujeito a essa experiência é o mesmo do número 5 do quadro I, de que ainda há pouco falamos, e em que encontramos em três análises o mesmo número de 70 miligramas. (Já vários investigadores notaram o abaixamento do azoto aminado do sangue depois duma dieta hipoazotada ou dum jejum prolongado).

O facto de ainda aparecer azoto aminado no sangue depois duma dieta hipo-azotada, muito embora a sua quantidade seja menor, prova que êsse azoto, ou pelo menos uma fracção dêle, faz parte integrante da composição do sangue e não existe lá apenas de passagem, como sucede com a ureia e outras substâncias. Sendo assim, o azoto aminado do sangue deve ter um papel a representar. Todos os químicos biólogos são de opinião que o seu principal papel é o que diz respeito à reconstituição dos proteicos dos diferentes tecidos, mas outros, embora concordem com essa opinião, supõem que uma parte, a que chamam *detritos do azoto aminado*, é destinada pura e simplesmente a ser eliminada; fundam-se êles, ao dar esta explicação, no facto de na urina aparecer sempre azoto aminado, mesmo depois duma dieta hipo-azotada ou dum jejum prolongado. Sôbre êste assunto mostraremos a nossa opinião no trabalho seguinte, em que trataremos da eliminação do azoto aminado.

Falta-nos ainda falar sôbre a diminuição observada depois das refeições. Todos aqueles que têm doseado o azoto aminado do sangue antes e depois da absorção intestinal, têm encontrado uma maior quantidade no segundo caso. Nenhum, porém, pelo menos que nós saibamos, notou ainda a diminuição que se dá antes da absorção se efectuar. Essa diminuição supomos que é devida a uma mais intensa elaboração de amoníaco no rim, porque, por estudos que já fizemos nesse sentido, supomos que o amoníaco urinário provém do azoto aminado do sangue, sendo essa transformação efectuada na passagem através do rim. No próximo trabalho trataremos mais desenvolvidamente dêste assunto.

CONCLUSÕES

- 1.^a — A quantidade de azoto aminado do sangue humano no mesmo indivíduo, fora de influências vindas do exterior, é duma notável constância.

- 2.^a — A quantidade de azoto aminado do sangue humano normal e em jejum oscila, para os diferentes indivíduos, entre 42 e 70 miligramas por litro, sendo a sua média de 56,1 miligramas.
- 3.^a — A quantidade de azoto aminado do sangue humano diminui sensivelmente sob a influência duma dieta hipo-azotada, ficando, contudo, muito longe de desaparecer.
- 4.^a — A quantidade de azoto aminado do sangue humano diminui sensivelmente algum tempo depois das refeições, mas antes da absorção intestinal.

L'AZOTE AMINÉ DU SANG HUMAIN

II — *L'azote aminé dans le sang normal*

A — Technique — Traiter 20 à 25 cc. de sang, encore fluide, par un volume égal d'acide trichloracétique à 25 %; agiter et filtrer. Verser 20 cc. du filtré (10 cc. de sang) dans un verre, ajouter 5 gouttes de phénolphtaléine à 1 %, neutraliser avec de la soude d'abord à 5 ou 10 %, puis N/50 (pas carbonatée) jusqu'à coloration intense. Dans un verre témoin verser un volume égal d'eau distillée, 5 gouttes de phénolphtaléine et soude N/50 jusqu'à même coloration, sans pâlir. Ajouter au témoin 5 cc. de formol à 20 % neutralisé jusqu'à la même coloration, laquelle ne doit pas être modifiée par cette addition; autrement, la corriger avec OHNa ou ClH N/50, dont la quantité sera prise en note. Verser même quantité de formol dans le liquide à analyser, neutraliser avec OHNa N/50 jusqu'à coloration antérieure et additionner ou retrancher la quantité de ClH ou de OHNa de correction du témoin. Pour 1 cc. de soude il a 28 mgr. de N aminé par litre.

B — 19 expériences à jeûn dans le tableau page 167; on y indique l'âge et le poids de chaque individu, le temps, en heures, écoulé après le dernier repas et l'azote aminé en mgr. par litre. Au-dessous, on a les minimum, maximum et moyennes de tous ces chiffres; ces valeurs sont corrigées (à cause de l'expérience 4, dont le résultat est douteux) dans le tableau de la page 168.

Le régime hipo-azoté fait baisser l'azote aminé du sang. Le sujet 5 page 167 (qui avait à jeûn 70 mgr.), n'avait que 50,4 mgr. après 2 jours de régime hipo-azoté; la prise de sang a été aussi faite à jeûn.

On dit que l'azote aminé du sang augmente après les repas, mais il augmente *seulement après l'absorption*; après les repas et avant l'absorption, au contraire, il diminue. À page 171 on voit les résultats de 6 expériences réalisées 2,30 à 5 heures après un repas mixte; au-dessous, le minimum, le maximum, la moyenne et la moyenne trouvée à jeûn. (Les sujets 5 et 6 sont respectivement les 5 et 10 de la page 167). Une heure après les repas on ne trouve pas encore cette diminution.

C — La page 173 porte les résultats trouvés chez quelques vertébrés. Page 174, nous présentons les résultats trouvés dans le sang humain normal. Ce sont ceux de Desgeiroux qui se rapprochent le plus des nôtres. Les autres sont appréciés comme suit: Gorchkoff a obtenu des chiffres élevés peut-être à cause du procédé de désalbumination (très acide); Slosse, ayant opéré par la méthode de Van Slyke, n'a pas fait la correction

pour l'urée, laquelle libère 3 % de son azote (5 à 7 mgr. par litre chez les normaux); Grene a employé la méthode de Folin et avoue que les valeurs obtenues sont supérieures à celles obtenues par la méthode de Van Slyke (en moyenne 5 mgr. par litre); Folin et Berglund ont employé peut-être (ils n'en disent rien) la méthode du premier de ces auteurs, la même qui a été employée par Grene.

Conclusions — En l'absence de toute influence venue de l'extérieur, digestive ou autre, la teneur du sang en azote aminé chez le même individu est d'une constance remarquable. L'azote aminé du sang humain normal, à jeûn, est de 42 à 70 milligrammes par litre, la moyenne étant de 56,1 milligrammes. La quantité d'azote aminé du sang humain diminue d'une manière sensible sous un régime hipo-azoté. La quantité d'azote aminé du sang humain diminue d'une manière sensible quelque temps après les repas, toutefois avant l'absorption.

O manganésio nas águas do Pôrto

PELO

Dr. Armando Laroze

Assistente da Faculdade de Farmácia do Pôrto

Indicamos no artigo anterior (pág. 158), os processos que empregamos para a pesquisa e doseamento do manganésio nas águas. Aos cuidados a ter nesses ensaios devemos acrescentar as seguintes particularidades:

Dos solutos necessários para o doseamento pelo processo de Tillmans e Mildner, há a lembrar que um deles é bastante alterável e que porisso deve ser recentemente preparado — o de persulfato alcalino.

Outro cuidado a ter é com o facto do manganésio se oxidar e depositar com o tempo sendo portanto preciso, nas amostras de águas não recentemente colhidas, dissolve-lo antes de se proceder ao seu doseamento o que se consegue facilmente alterando a ordem de adição dos reagentes. Antes da junção do nitrato de prata, necessário para precipitar os cloretos da água, junte-se o ácido nítrico, que se deveria adicionar em seguida, tendo o cuidado de agitar bem a água, antes de medir a porção necessária para o ensaio.

Um dos inconvenientes que resultam da presença desse metal nas águas é, como já vimos, o torna-las impróprias para a lavagem das roupas, inconveniente que apresentam também as ricas em ferro. Eis, por exemplo, três amostras de águas de poços respectivamente da R. da Torrinha n.º 65, Trav. da Carvalhosa n.º 6 e

R. da Carvalhosa n.º 65 nas quais a prática corrobora o que acabamos de expôr:

Dureza total (graus franceses)	Cloretos (em Cl Na) mgr. ‰	Nitritos	Nitratos	Amoniac	Mat. org. (meio ácido) mgr. de 0 ‰	Ferro mgr. ‰	Manganésio mgr. ‰
1 — 17,5	111,1	o	abundantes	o	3,4	0,8	vest.
2 — 25	210,6	abundantes	muito ab.	o	6,1	o	vest.
3 — 31	331,9	vest. leves	muito ab.	vestígios	3,2	o	0,45

Destas três águas só a n.º 2, que não tem uma quantidade apreciável de ferro ou de manganésio (a-pesar-de ser muito inquinada), é utilizada pelos seus proprietários para a lavagem da roupa, tendo sido as outras duas absolutamente rejeitadas como impróprias para esse fim.

Na página seguinte estão registados os resultados encontrados em outras análises.

Os que obtivemos para o manganésio estão assim anotados:

Entre 0,05 mgr. de manganésio por litro (limite de sensibilidade do processo de investigação de Crum) e 0,1 mgr., designamos por vestígios muito leves até vestígios; desta concentração para cima procedeu-se a um doseamento pelo processo de Tillmans e Mildner.

Devemos esclarecer que os resultados anotados nêsse quadro com um zero não significam sempre a ausência completa do elemento investigado, mas simplesmente, que se obteve uma reacção negativa no exame feito sôbre uma fracção pequena da água analisada, o que é suficiente para o estudo que propozemos fazer dessas águas.

Num trabalho ulterior que documentaremos com análises de águas de outras origens, poderemos discutir com mais segurança sôbre as causas diversas do aparecimento do manganésio nas águas do Pôrto e arredores. Nas que analisamos, a presença desse metal deve ser principalmente devida à inquinação, tanto de origem animal como vegetal, sabido como é, depois dos trabalhos de Bertrand, de Leclerc, de Maumené, de Clarence, de Minot etc., que êste metal se encontra largamente espalhado nos organismos vegetais e animais.

Em face dos resultados obtidos podemos concluir que, sendo o manganésio mais freqüente nas águas muito inquinadas, não há contudo um paralelismo tal entre a intensidade de inquinação e a

concentração em manganésio que permita prever, pelo resultado das demais determinações, a riqueza duma água nêsse elemento.

Nas análises de águas que se pretendam utilizar para a lavagem de roupas assim como para outros fins, de que falamos no artigo anterior, para os quais êste elemento é pernicioso, a pesquisa e doseamento do manganésio é para aconselhar, tanto mais que, sendo tam prejudicial como o ferro, aparece nas nossas águas (nas doses em que as condenam) com muita mais freqüência do que êste metal.

OBSERVAÇÕES

		Manganésio (em Mn) miligr. % ₁₀₀	Nitritos	Amoniaco	Nitratos	C. metos (em Cl Na) em gr. % ₁₀₀	Dureza total em graus franceses	Ferro
1	Fonte—L. de Passos, Aldoar	o	o	o	vest.	58	4	o
2	Pântano junto a esta fonte .	o	o	o	vest. leves	87	7	o
3	Fonte—Monte Cativo	vest.	o	o	pouco ab.	87	9	o
4	Regato—Fonte da Moura. .	o	pouco ab.	o	pouco ab.	146	7	o
5	Pôço—C. Est. Vasconcelos	o	vest. m. lev.	o	um tant. ab.	117	9	o
6	Fonte—R. D. de Bragança .	vest. leves	o	o	abundantes	87	12	o
7	Pôço—Trav. de Passos, 28 .	o	o	o	pouco ab.	175	11	o
8	Pôço—Trav. da Areosa . . .	o	o	o	um tant. ab.	175	10	o
9	Mina—Fábrica Bessa Leite.	o	o	o	abundantes	175	10	o
10	Regato—Prelada, Carvalhido	o	abundantes	o	vest.	204	9	o
11	Mina—Tutoria da Infância .	vest. leves	o	o	abundantes	87	14	o
12	Fonte—R. da Boavista . . .	vest.	o	o	abundantes	175	12	o
13	Fonte—Pr. I. D. Henrique.	0,29	vest. leves	o	abundantes	175	13	o
14	Fonte—R. Burgães	0,25	pouco ab.	vest.	muito ab.	204	15	o
15	Fonte—Águas Férreas . . .	o	vest. leves	o	muito ab.	321	19	o
16	Fonte—R. Cedofeita	vest. leves	um tant. ab.	o	abundantes	234	28	o
17	Fonte—Cadeia.	vest. m. lev.	vest. leves	o	abundantes	204	19	o
18	Fonte—R. do Triunfo . . .	vest. leves	vest. leves	o	muito ab.	204	22	o
19	Fonte—R. Santa Catarina .	0,22	vest. leves	o	muito ab.	263	27	o
20	Fonte—R. das Virtudes . .	vest.	pouco ab.	o	abundantes	204	20	o
21	Fonte—R. das Carvalheiras	0,5	vest. leves	vest. lev.	muito ab.	204	24	o
22	Fonte—Ag. Férreas (antiga)	o	muito ab.	vest. lev.	muito ab.	292	18	o
23	Pôço—Rot. da Boavista, 14	0,6	abundantes	o	muito ab.	321	30	o
24	Fonte—L. Alberto Pimentel	vest. m. lev.	abundantes	o	abundantes	438	29	o
25	Fonte—R. Az. Albuquerque	0,6	muito ab.	o	muito ab.	292	33	o
26	Pôço—R. Montalegre, 98. .	0,65	pouco ab.	o	muito ab.	380	20	o
27	Pôço—R. das Musas, 196 .	1,0	abundantes	o	muito ab.	468	25	o
28	Pôço—R. Vila Estrêla n.º I	o	vest. leves	o	muito ab.	351	43	o
29	Pôço—R. das Flores	0,85	abundantes	vest.	muito ab.	438	36	o
30	Pôço—R. 5 de Outub., Leça	vest. leves	um tant. ab.	o	muito ab.	526	38	o

Revista das Revistas

QUÍMICA TOXICOLÓGICA

E. Kohn-Abrest — Analyse toxicologique de l'air. Diffusion des fumées et expériences à la Tour Eiffel (*Chimie et Industrie*, 1928, XIX, 979-988 e XX, 30T-35T).

Exposição dos métodos empregados e dos resultados obtidos no estudo, sob o ponto de vista toxicológico, da viciação química do ar da cidade de Paris. Das experiências realizadas conclui o autor que «ao contrário do que se poderia julgar, o ar, na vizinhança do solo, não contém mais fumos do que nas regiões elevadas. Parece mesmo que a viciação geral da atmosfera aumenta com a altitude, quer pelo aparecimento, nas camadas superiores, de pequenas quantidades de óxido de carbono, quer pelo aumento muito nítido do dióxido de carbono (a 288 metros). No entanto, em valor absoluto, os números encontrados somente revelam para o conjunto do aglomerado parisiense, debaixo do ponto de vista químico, uma viciação atmosférica muito pequena. Contudo mostram que nas regiões elevadas da cidade não se encontraria uma atmosfera mais pura do que em certas partes baixas, encontrando-se ainda a 300 metros uma «abóboda de fumos». Dessas experiências, sob o ponto de vista da higiene das cidades, se pode tirar a conclusão de que é conveniente multiplicar os espaços livres e os *squares* e evitar a construção de arranha-céus, onde aliás o ar não teria maiores garantias de pureza do que na vizinhança do solo».

L. de Iankovich — Les empoisonnements morbides par l'aspirine (*Ann. méd. lég., Criminol et Pol. Scient.*, 1928, VIII, 7-10).

O ácido acetilsalicílico é, na Hungria, o tóxico da moda como meio de suicídio. A dose mortal e de cerca 20 gramas.

P. Provent — À propos d'un cas supposé d'empoisonnement par la strychnine (*Ann. méd. lég., Criminol et Pol. Scient.*, 1928, VIII, 11-19).

Considerações acerca de um suposto caso de envenenamento pela estricnina.

Balthazard et V. Sava — Le sang dans l'intoxication sulphyrique (*Ann. méd. lég., Criminol. et Pol. Scient.*, 1928, VIII, 1-3).

Na intoxicação pelo hidrogénio sulfurado o sangue nunca apresenta o espectro de absorção da sulfo-hemoglobina. O hidrogénio sulfurado actua como tóxico dos centros nervosos e não como veneno hemático.

R. J. Mckay and D. E. Ackermann. — Determination of Sulfur dioxide in small Amounts in the Atmosphere (*Ind. a. Eng. Chem.*, 1928, XX, 538-542).

Ligeira modificação do método proposto pela *Selby Smelter Comission*, para a determinação de pequenas quantidades de anidrido sulfuroso no ar. Prepara-se uma solução fraca de amido e de iodeto de potássio e junta-se-lhe iodo até que a solução

fique ligeiramente corada de azul. Esta solução é dividida em duas partes iguais e cada porção é introduzida respectivamente em dois grandes frascos previamente lavados e isentos de anidrido sulfuroso. Em um dos frascos faz-se um vácuo conveniente que é em seguida aberto na atmosfera a examinar. Agitam-se depois os dois frascos ao mesmo tempo e comparam-se as côres da solução de amido. A côr da solução de amido, contida no frasco que recebeu o ar a analisar, é igualada à do frasco testemunha mediante adição de solução de iodo padrão. A concentração do anidrido sulfuroso é deduzida da quantidade de iodo gasto e do volume de ar colhido.

Raymond-Hamet — Le réactif de Wasicky et son utilisation pour l'identification des alcaloides (*Bull. Scienc. Pharmacol.*, 1926, XXXIII, 447-456 e 518-525).

Estudo da acção, quer a frio, quer a quente do reagente de *Wasicky* sobre os seguintes alcaloides: ergotina, ergotina, ergotamina, ergotamina, arecolina, veratrina, abadina, colchicina, piperina, onufarina, delphinina, aconitina, hidrastina, hidrastininas, berberina, bebeerina, papaverina, narcotina, narceína, morfina, apomorfina, codeína, tebaína, criptopina, eritrofleína, anagrina, esparteína, citisina, eserina, cocaína, tropococaína, pilocarpina, carpaína, pseudo-peletierina, metilpeletierina, conina, gelsemina, estriquina, brucina, ibogaína, aspidospermina, quebrachina, quebrachanina, equitamina, nicotina, atropina, hiosciamina, tropanol, ácido trópico racémico, ácido trópico levogiro, atropamina, ácido trópico, escopolamina, cinchonina, cinchonidina, quinina, quinidina, cupreína, ioimbina, ácido ioimboico, corinantina, emetina, lobelina, cafeína, teobromina, tiramina, hordenina, efredina. O reagente de *Wasicky* dá com os referidos alcaloides colorações características, podendo ser utilizado para os distinguir. [O reagente de *Wasicky* (*The Pharmac. Journ. and Pharmacist*, 1917, LXXXIII, 88) prepara-se dissolvendo dois grammas de para-aminodimetilbenzaldeído em 6 grammas de ácido sulfúrico concentrado e juntando à dissolução obtida 0,4 gr. de água destilada].

P. Malaquin — Réaction de Malaquin pour la caractérisation de la strychnine (*Bull. Scienc. Pharmacol.*, 1927, XXXIV, 689/690).

A solução aquosa de estriquina, acidificada por ácido clorídrico, é hidrogenada em tubo de ensaio, durante cinco minutos, por adição de cerca de dois grammas de zinco puro; filtra-se e ao filtrado junta-se uma gota da solução aquosa a 1/50 de ácido nítrico. Em um tubo de ensaio bem seco, contendo um volume de ácido sulfúrico puro e concentrado igual ao do filtrado resultante da hidrogenação da estriquina, deita-se este com cautela sobre o ácido de modo que os dois líquidos se não misturem. Na linha de separação dos dois líquidos, havendo estriquina, forma-se um anel róseo que, com o tempo aumenta de espessura até ocupar todo o volume do líquido. A reacção é instantânea agitando com precaução o tubo. Com quantidades ínfimas de estriquina é preciso concentrar a solução hidrogenada, antes de adicionar o ácido nítrico diluído e proceder ao exame em fundo branco. Segundo Malaquin a reacção é característica da estriquina. A côr obtida, variável de intensidade consoante o teor em estriquina, não se altera pelo calor nem com o tempo e desaparece por adição de algumas gotas de solução a 10 % de sulfocianato de potássio. Permite reconhecer *com absoluta certeza alguns millesimos de miligrama do alcaloide*, no dizer do autor.

P. Guiges. — Note sur une réaction de la cocaïne (*Bull. Scienc. Pharmacol.* 1928, XXXV, 292-293).

A reacção proposta por Guerbet (*C. R. Acad. Sciences*, 1920, CLXXI, 40-41) para a identificação da cocaína nem sempre tem bom êxito. Para que ela não falhe é preciso empregar *ácido nítrico fumante e uma solução de cloreto estanoso levemente ácida* (solução extemporânea de cloreto estanoso puro do comércio ou uma solução recente, conservada em presença de estanho com algumas gôtas de ácido clorídrico).

R. Danet. — Une nouvelle série de sels doubles d'alcaloïdes, les iodozincates. (*Journ. Pharm. et Chimie.* 1928, VII (8), 548-550).

Os iodozincatos de quinina e de codeína (os únicos preparados por enquanto) obtêm-se misturando soluções quentes de iodeto de zinco e de iodidrato do alcaloide, aciduladas por ácido iodídrico e deixando resfriar lentamente em garrafas «Thermos».

G. Denigès. — Identification de l'Yohimbine par micro-cristallographie. (*Bull. d. trav. d. l. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1928, LXVI année 123-127).

Dissolver em uma gotícula de ácido clorídrico a 10 0/0 um pouco (0,001-0,002 grs.) de ioimbina em uma lâmina porta-objectos. Aquecer a pequena chama de modo que a ponta desta fique ao nível do centro da gotícula; logo que se forme um liserado à periferia da preparação deixar evaporar ao ar. O exame microscópico denota a presença de lâminas rômbricas, isoladas ou agrupadas, de cloridrato de ioimbina. Desfazer o residuo assim obtido em um pouco de água e adicionar um vestigio de amoniaco de modo a obter a dissolução do residuo; aquecer perifêricamente e circularmente a gôta obtida, cessando o aquecimento logo que apareça um liserado branco na periferia do residuo; deixar evaporar ao ar. O exame microscópico revela os cristais de ioimbina. Para identificar a ioimbina salificada, dissolver 1-2 décimos de miligrama em uma gôta de água amoniacal; evaporar por aquecimento *circular*, como se disse, e observar o agrupamento em agulhas dos cristais de ioimbina; dissolver o residuo em ácido clorídrico a 1/10, evaporar por aquecimento *central* e observar ao microscópio as lâminas rômbricas do cloridrato de ioimbina. Em qualquer dos casos, o residuo de ioimbina livre ou de cloridrato de ioimbina é adicionado de uma gotícula de nitrato de prata amoniacal e de uma pequena quantidade de lixívia de soda; a preparação toma coloração castanha e ao microscópio observam-se cristais acastanhados, agrupados em forma de ouriços.

Freitas Veloso.

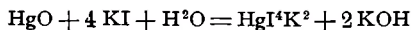
QUÍMICA FARMACÊUTICA

M. Golse — Application de la reaction de Nessler à la caractérisation rapide de l'oxycyanure de mercure et à sa recherche dans le cyanure mercúrique (*Bull. Soc. de Pharm. de Bordeaux*, 66.e Année. T. IV, pág. 209. 1928).

Tomar 2 c.c. duma solução a 1 0/0 da substância a ensaiar, juntar 1 c.c. de sol. de iodeto de potássio a 5 0/0, 1 c.c. de amoniaco e 1 c.c. de lixívia de soda.

Por agitação forma-se o precipitado característico da reacção de Nessler para o amoníaco. O cianeto mercúrico não dá a mesma reacção porque, na formação do iodo-mercurato de potássio, se liberta a quantidade de cianeto de potássio suficiente para solubilizar o precipitado $N^4Hg^9I^6$, que o amoníaco origina com o reagente de Nessler.

No caso do oxicianeto parte do mercúrio dá a reacção



e a porção de iodeto duplo assim formado é já susceptível de precipitar pelo amoníaco,

Beumer — Modificações da colessterina pelos raios ultravioletas. (*Klin. Wochenschr.* v, 1926, 1962, segundo *Journ. Pharm. e Ch.* T. VIII, 16 de Julho de 1928).

A colessterina irradiada em presença do oxigénio muda rapidamente de côr, passando a amarelo, depois ao castanho, para dar finalmente uma massa com o aspecto do alcatrão. Neste último estado está privada de propriedades antiraquíticas; mas a substância intermediária, menos corada, possui, sob êste ponto de vista, uma actividade nítida.

Deixando, a colessterina irradiada, de ser precipitável pela digitonina poder-se-ia ser levado a concluir que a colessterina dá origem dêsse modo ao mesmo princípio anti-raquítico do óleo de fígado de bacalhau que também não é precipitável pela digitonina.

O A. mostrou que isto é um erro visto que a colessterina irradiada numa atmosfera de azoto, se côra igualmente e adquire propriedades antiraquíticas sem deixar de ser precipitável, quantitativamente, pela digitonina.

Não parece haver, portanto, identidade entre a colessterina oxidada e o princípio antiraquítico do óleo de fígado de bacalhau.

J. Bougault e Mil. e B. Leroy — Dosage du camphre synthétique dans ses préparations pharmaceutiques. (*Journ. Pharm. et Ch.* T. VIII, 16 de Julho de 1928, pág. 49).

A próxima introdução da cânfora sintética no Codex, ao lado da do Japão, ventila o problema do seu doseamento que até aqui se baseava no poder rotatório da cânfora natural.

Não se podendo pesar a cânfora extraída dos seus preparados, por ser muito volátil, os A.A. discutem qual a combinação da cânfora que melhor se prestaria para êsse fim; e pondo de parte o processo, que se baseava na formação da semicarbazona que tem o grave defeito de dar resultados erróneos quando existam certas impurezas da cânfora sintética (o canfêno $C^{10}H^{16}$, o borneol $C^{10}H^{18}O$ e o isofenchno $C^{10}H^{16}O$ isómero da cânfora) propuseram a transformação da cânfora em canforóxima. Este produto é muito pouco volátil à temperatura ordinária. Sendo solúvel em solutos alcalinos é precipitado pela neutralização dêsses solutos. O éter dissolve êsse precipitado e pela evaporação expontânea liberta a canforóxima que se pesa.

A transformação da cânfora nessa óxima faz-se num tubo de ensaio, que se fecha à lâmpada, pela acção a 100° (a banho-maria) do cloridrato de hidroxilamina e da soda.

Sobre detalhes de técnica, assim como a applicação do método aos diversos preparados farmacêuticos da cânfora veja-se o original.

O metafero, composto orgânico do mercúrio. — (*The Prescriber*, t. XXI, pág. 155; 4-1927 segundo o *Journ. de Ph. et de Ch.* de 16 de Setembro de 1928).

O estudo dos compostos orgânicos do mercúrio mostrou que o seu poder antiséptico era muito aumentado pela introdução, na sua molécula, dum radical nitrado.

Partindo dêste princípio preparou-se primeiro o mercuriofero, derivado do nitrofero, depois o metafero que é o 4 nitro-3, 5 diacetoxi-mercuri-2 cresol. É um pó castanho amarelado, contendo 60 % de Hg, ins. em água, mas dissolvendo-se bem na soda diluída.

Nas concentrações suficientes para produzir uma acção germicida, a sol. de metafero não ataca os tecidos humanos, nem o pano, nem os metais; é tam pouco irritante que pode ser aplicada, sem inconveniente, nos olhos, sobre as mucosas e sobre as feridas; não precipita as proteínas.

Entre as suas numerosas aplicações, uma das mais interessantes consiste no tratamento das afecções do nariz: rinites, sinusites, etc.; utiliza-se para isso uma sol. a 1 p. 5000. O metafero encontra-se no comércio sob a forma de sol. a 1 p. 500 que basta diluir para preparar as soluções de uso corrente cujo título varia de 1 p. 1000 a 1 p. 10.000.

A. Laroze.

Boletim Meteorológico do Observatório da Serra do Pilar

(ANEXO À FACULDADE DE CIÊNCIAS DO PÓRTO)

RESUMO DAS OBSERVAÇÕES METEOROLÓGICAS
DOS MESES DE —
JULHO — AGOSTO — SETEMBRO
1928

Situação geográfica do Observatório:

Longitude W Greenwich	80° 36' 8"
Latitude Norte	41° 8' 13"
Altitude (tina barométrica)	100m

Horas das observações directas:

Para os serviços do Boletim Internacional: às 7^{h.}, 13^{h.} e 18^{h.}
Para os serviços do Observatório: às 9^{h.}, 12^{h.}, 15^{h.} e 21^{h.}
(Tempo médio de Greenwich)

Notas diversas:

As pressões estão expressas em milibares (1 mb = 0,75 m/m) e unicamente reduzidas a 00.

As temperaturas média, máxima e mínima são determinadas por termómetros colocados num abrigo inglês à altura de 1,5^m acima do solo. Os termómetros de relva estão expostos à acção dos raios solares.

As velocidades média e máxima do vento são determinadas por um anemómetro do tipo Robinson, utilizando-se um anemómetro Steffens de pressão para determinar a rajada máxima e o respectivo rumo.

As leituras da chuva e evaporação indicadas são feitas todos os dias às 9 horas da manhã e referem-se às 24 horas antecedentes.

Tomam-se como *valores normais dos elementos* as médias das observações de 30 anos (1890-1920); para o número de horas de sol descoberto êste período é de 20 anos e para a evaporação de 15 anos.

Os sinais + e - que affectam os *desvios dos normais* indicam quanto a observação do respectivo mês é *maior* ou *menor* que o valor da *média normal*.

GAIA — (PÓRTO) — PORTUGAL.

Alvaro R. Machado
Director interino

Resumo dos elementos meteorológicos de JULHO de 1928

PRESSÃO ATMOSFÉRICA, em mb:

— média: 1005,8 — máx: 1011,0 no dia 6 — mín: 999,9 no dia 4
desv. das norm.: — 1,6 — 2,4 — 0,6

TEMPERATURA, em gr. C:

— média: 21,8 — máx: 38,5 no dia 25 — mín: 12,9 nos dias 4 e 6
desv. das norm.: + 1,7 + 6,2 + 0,9
 — term.s de relva — máx: 64,6 no dia 25 — mín: 10,6 no dia 1
 — term. ao sol — máx: 49,5 no dia 25
 — irrad. solar — máx: 69,0 no dia 25
desv. das norm.: + 7,6

HUMIDADE DA ATMOSFERA, em %:

— méd. às 15 h: 60,4 — mín. às 15 h: 24 — méd. 71,8 — mín: 20 no dia 21

TENSÃO DO VAPOR, em m/m:

— méd. às 15 h: 13,4 — mín. às 15 h: 9,2 — méd: 13,4 — mín: 7,3 no dia 10

VENTO, intensidade e direção:

— direções predominantes: WNW, 21,9% de freqüência—ESE, 20,1% de freq.
 — rajada máx: 80 Km/h no dia 7 — pressão corresp.: 36 Kg/m² — rumo NW.
 — velocid. máx: 43 Km/h no dia 6 — velocid. méd: 13,7 Km/h
desv. das norm.: — 15,5 — 0,9
pred. normal — WNW. 13,8 %

NEBULOSIDADE, de 1 a 10:

— méd. às 15 h: 3,4 — méd. diurna: 3,3
desv. das norm.: — 0,2

SOL DESCOBERTO, em horas:

— n.º de h: 334,2 — % do máx. possível: 73 — insol. máx: 15,0 h. no dia 10
desv. das norm.: + 21,2 + 4,9

EVAPORAÇÃO, em m/m:

— total: 335,8 — máx. em 24 horas: 23,7 de 24 a 25
desv. das norm.: + 79,4

CHUVA, em m/m:

— total: 5,8 — máx. em 24 horas: 5,8 de 28 a 29
desv. das norm.: — 13,4

ESTADO GERAL DO TEMPO — número de dias de:

— céu limpo: 15 — céu nublado: 11 — céu coberto: 5 — nevoeiro: 15 — chuva: 1
 — vento forte: 3 — vento tempest.: 0 — geada: 0 — saraiva: 0 — trovoadas: 1

Resumo dos elementos meteorológicos do mês de AGOSTO de 1928

PRESSÃO ATMOSFÉRICA, em mb:

— média: 1005,0 — máx.: 1011,1 no dia 29 — mín.: 996,3 no dia 3
desv. das norm. — 2,5 — 2,2 — 3,9

TEMPERATURA, em gr. C:

— média: 18,9 — máx.: 31,2 no dia 17 — mín.: 9,8 no dia 30
desv. das norm. — 0,4 + 0,1 — 2,0
 — term.s de relva — máx.: 64,7 no dia 17 — mín.: 7,4 nos dias 16 e 30
 — term. ao sol — máx.: 35,9 no dia 17
 — irrad. solar — máx.: 64,5 no dia 17
desv. das norm. + 3,4

HUMIDADE DA ATMOSFERA, em %:

— méd. às 15 h: 61,8 — mín. às 15 h: 32 — méd.: 78,9 — mín.: 26 no dia 31

TENSÃO DO VAPOR, em m/m:

— méd. às 15 h: 12,7 — mín. às 15 h: 7,4 — méd.: 12,3 — mín.: 7,4 no dia 30

VENTO, intensidade e direcção:

— direcções predom.: ESE, 22,6 % de frequência — NNW, 17,0 % de freq.
 — rajada máx.: 94 Km/h. no dia 15 — pressão corresp.: 49,5 Kg/m² — rumo NNW
 — velocid. máx.: 48 Km/h. no dia 26 — velocid. méd.: 13,8 Km/h.
desv. das norm. — 8,5 + 0,1
predominância normal: — %

NEBULOSIDADE, de 1 a 10:

— méd. às 15 h: 2,5 — média diurna: 3,9
desv. das norm. + 0,5

SOL DESCOBERTO, em horas:

— n.º de horas: 312,7 — % do máx. possível: 73 — insol. máx.: 12,5 h. no dia 15
desv. das norm. + 14,5 + 3

EVAPORAÇÃO, em m/m:

— total: 242,0 — máx. em 24 horas: 14,8 de 17 a 18
desv. das norm. — 2,7

CHUVA, em m/m:

— total: 46,1 — máx. em 24 horas: 26,6 de 2 a 3
desv. das norm. + 21,9

ESTADO GERAL DO TEMPO, número de dias de:

— céu limpo: 11 — céu nublado: 17 — céu coberto: 3 — nevoeiro: 12 — chuva: 8
 — vento forte: 6 — vento tempest.: 0 — geada: 0 — saraiva: 0 — trovoadas: 1

Resumo dos elementos meteorológicos do mês de SETEMBRO de 1928**PRESSÃO ATMOSFÉRICA, em mb :**

— média: 1003,3 — máx., 1010,9 no dia 5 — mín: 989,5 no dia 16
desv. das norm.: — 3,7 — 3,9 — 9,4

TEMPERATURA, em gr. c:

— média: 17,8 — máx: 33,8 no dia 17 — mín: 10,9 no dia 20
desv. das norm.: — 1,2 + 3,4 + 0,6
 — term.s de relva — máx: 60,1 no dia 11 — mín: 7,4 no dia 8
 — term. ao sol — máx: 36,0 no dia 17
 — irrad. solar — máx: 62,4 no dia 17
desv. das norm.: + 4,8

HUMIDADE DA ATMOSFERA, em %:

— méd. às 15 h: 64,1 — mín às 15 h: 26,0 — méd: 79,4 — mín 19 no dia 17

TENSÃO DO VAPOR, em m/m:

— méd. às 15 h: 12,5 — mín. às 15 h: 7,1 — méd.: 12,5 — mín.: 6,7 no dia 16

VENTO, intensidade e direcção:

— direcções predominantes: ESE. 31,1 % de freq. — WNW. 14,5 % de freq.
 — rajada máx.: 91 km/h, no dia 27 — pressão corresp. 46 kg/m² — rumo SSW
 — velocid. máx.: 45 km/h, no dia 28 — veloc. méd. 14,9 km/h.
desv. das norm.: — 8,8 + 1,1
predominância normal: ESE. 15,4 %

NEBULOSIDADE, de 1 a 10:

— méd. às 15 h.: 5,0 : média diurna: 5,8
desv. das norm.: + 1,3

SOL DESCOBERTO, em horas:

— n.º de horas: 221,5 — % do máx. possível: 58,8 — insol. máx: 11,7 h. no dia 10
desv. das norm.: — 24,4 — 6,7

EVAPORAÇÃO, em m/m:

— total: 208,5 — max. em 24 horas: 13,5 de 15 a 16.
desv. das norm.: — 23,2

CHUVA, em m/m:

— total: 113,3 — máx. em 24 horas: 39,0 de 24 a 25.
desv. das norm.: + 49,3

ESTADO GERAL DO TEMPO, número de dias de:

— céu limpo: 4 — céu nublado 17 — céu coberto 9 — nevoeiro 8 — chuva 9
 — Vento forte: 2 — vento tempest.: 0 — geada: 0 — Saraiva: 0 — trovoadas: 3