

ESTUDOS COMPARATIVOS PRELIMINARES SÔBRE A AÇÃO DO
CLORIDRATO DE TIAMINA (hidrossolúvel) E DO IODO BIS-
MUTATO DE TIAMINA (insolúvel em água).

YARO RIBEIRO GANDRA
ASSISTENTE

As formas hidrossolúveis de vitamina B₁, pela sua absorção rápida, constituem agentes terapêuticos de primeira ordem, quando se quer resultado imediato; mas, por outro lado, tais formas são rapidamente eliminadas do organismo. Sabendo ainda que a tiamina pode ser precipitada sob forma de certas combinações metálicas, insolúveis em água, ocorreu-nos a idéia de que com tais compostos se pudesse conseguir uma retenção mais duradoura da tiamina no organismo; a verificação experimental desta hipótese, é o objetivo do presente estudo.

Wachsmuth (1) estudou formas cristalinas de compostos duplos de tiamina e iodetos diversos (Ag, Pb, Sb, Sn, Hg e Bi). Dêsses, escolhemos para a presente investigação o iodo-bismutato de tiamina.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Animais — Usamos 21 pombos adultos. Preferimos, com a maioria dos autores ingleses, o uso de pombos, porque as crises beribéricas são, nestes, de mais fácil aparecimento e a sintomatologia é mais nítida.

Por circunstâncias do momento, não conseguimos obter a homogeneidade ideal no lote de pombos com que trabalhamos. Tal homogeneidade foi por nós julgada não imprescindível, dado o caráter de estudo preliminar da nossa investigação. Submetemô-los à dieta preparatória adiante transcrita, até começar o período experimental propriamente dito.

Método — Escolhemos o método curativo por nos parecer o mais apropriado ao material utilizado e a este tipo de experiência.

Dietas — Inúmeras são as dietas destinadas a produzir o beribéri em pombos; delas, a mais simples e conhecida é a do arroz polido. Essa dieta, entretanto, nos pareceu bastante incompleta para a manutenção dos animais, diante do período relativamente longo de experiência que prevíamos. Escolhemos, então, para os primeiros 12 dias, uma dieta adotada por Martini (*) e por nós modificada, que chamamos de dieta 14-A.

Esta dieta constou de:

Amido de arroz	66%
Caseína	16%
Agar-agar	8%
Manteiga	4%
Mistura salina de Osborne e Mendel	4%
Papel de filtro triturado	2%

(*) Cit. por Lorenzini (2) (pg. 167).

Todos os animais foram alimentados com esta dieta. Decorridos 12 dias passámos a ministrar aos animais, "ad libitum", a dieta 15-A. Esta dieta era constituída da seguinte forma:

Arroz polido, conservado em água corrente durante 6 horas, posteriormente dessecado e aquecido a 120°C durante 8 horas.....	98%
Caséina livre de tiamina.....	2%

Esta dieta fornecia, além disso, aos animais:

Óleo de fígado de bacalhau — 3 gotas por pombo, por dia.
Mistura salina de Osborne e Mendel — "ad libitum".

Grupos — O grupo I ou testemunho, com 3 animais, recebeu depois do período de adaptação uma dieta não carente de tiamina que diferia da dieta carente 15-A, pelo fato de ser o arroz lavado e aquecido desta última, substituído por quantidade equivalente de arroz com casca.

Os grupos II e III, respectivamente controle negativo com 5 animais e controle positivo com 13 animais, receberam a dieta 15-A até o aparecimento das crises de beribéri.

No grupo II, controle negativo, deixámos o beribéri progredir até levar os animais à morte.

O grupo III, controle positivo, foi dividido em dois subgrupos: IIIa com 6 animais e IIIb com 7 animais. Aos animais do subgrupo IIIa, quando apareceu a crise beribérica, ministrou-se a solução aquosa de cloridrato de tiamina; aos do subgrupo IIIb, nas mesmas circunstâncias, ministrou-se a substância de prova.

Substância de comparação: — Consistiu em uma solução aquosa de cloridrato de tiamina por nós preparada e controlada quimicamente e colorimetricamente.

Substância de prova: — Consistiu em uma suspensão de iodo-bismutato de tiamina, cuja integridade tiamínica foi por várias vezes verificada colorimetricamente. Usámos veículo oleoso porque, no veículo aquoso, os grânulos do iodo-bismutato de tiamina apresentavam uma velocidade de sedimentação muito grande, o que tornava difícil a retirada de uma suspensão homogênea para ser injetada.

Padronização das substâncias em estudo: — Para que fôsse possível a comparação dos resultados obtidos era necessário que trabalhássemos com quantidades dos dois sais, equivalentes em relação à tiamina. Para isso foi preciso dosar previamente o teor de tiamina em cada uma das substâncias, o que fizemos, utilizando o método de Prebluda e McCollum (3). Para o caso do iodo-bismutato de tiamina, procedemos à sua dissolução prévia em piridina, conforme sugestão que nos foi feita pelo Prof. Dorival Fonseca Ribeiro.

PARTE EXPERIMENTAL

Grupo I — Testemunho — A curva representativa do peso médio diário dos animais deste grupo apresentou uma queda inicial até o 25.º dia da experiência, após o qual tornou-se ascendente, para depois manter-se próxima do peso inicial com pequenas variações. Nas observações diárias dos animais, nenhum sinal de avitaminose foi encontrado até o término do período experimental.

Grupo II — Contrôle negativo — Todos os animais morreram, uns em crises agudas e outros em formas crônicas paralíticas.

Grupo III — Contrôle positivo — Todos os animais dêste grupo entraram progressivamente em crise beribérica. Nesse momento ministrámos a cada animal, para observar o efeito curativo, o cloridrato de tiamina (subgrupo IIIa) ou o iodo-bismutato de tiamina (subgrupo IIIb). A dose, por animal, de qualquer das duas substâncias, equivalia a 120 γ de tiamina e era ministrada por injeção intramuscular.

No subgrupo IIIa pudemos evidenciar a ação terapêutica do cloridrato de tiamina: os sintomas da polineurite desapareciam no prazo de algumas horas após a injeção.

No subgrupo IIIb, o iodo-bismutato de tiamina mostrou também ação terapêutica, pois os animais acometidos de crise forte de polineurite restabeleciam-se poucas horas depois da injeção.

Quanto à duração do efeito das duas substâncias, cuja comparação era o motivo principal da nossa investigação, temos a relatar o seguinte: os animais do subgrupo IIIa, tratados com o cloridrato de tiamina, tiveram suas crises beribéricas subsequentes num prazo que variou de 6 a 18 dias, com a média 13 dias. (v. quadro I).

Quanto aos do grupo IIIb, tratados com o iodo-bismutato de tiamina, as suas crises subsequentes sobrevieram no prazo de 2 a 17 dias com a média de 10,0 dias. (v. quadro II).

QUADRO I

Duração em dias do efeito terapêutico de uma injeção intramuscular correspondendo a 120 γ de tiamina, sob forma de cloridrato de tiamina.

6

11

12

12

13

13

13

14

14

15

15

18

Média 13,0 dias

QUADRO II

Duração em dias do efeito terapêutico de uma injeção intramuscular de iodo-bismutato de tiamina, correspondendo a 120 γ de tiamina

2

4

5

6

7

8

9

10

11

11

11

12

12

12

12

13

13

16

17

Média 10,0 dias

Comparando os prazos médios de superveniência das crises com uma ou outra das substâncias vemos que, no caso do iodo-bismutato de tiamina, esse prazo foi menor que no do cloridrato de tiamina, respectivamente 10,0 e 13,0 dias.

Temos, entretanto, uma ressalva a fazer. É que no caso do iodo-bismutato de tiamina trabalhamos, no início, com suspensões cuja idade não pudemos comprovar. Num segundo período das observações tivemos o cuidado de empregar sempre suspensões recém-preparadas. Se analisarmos apenas os resultados obtidos com estas últimas suspensões veremos que os prazos das seguintes crises variaram de 11 a 17 dias com u'a média de 13,5 dias. (v. quadro III).

QUADRO III

Duração em dias do efeito terapêutico de uma injeção intramuscular de suspensão recém-preparada de iodo-bismutato de tiamina, correspondendo a 120 γ de tiamina

11

12

12

13

16

17

Média 13,5 dias

Comparando estes resultados como os do cloridrato de tiamina vemos que não são inferiores.

Uma outra forma de estabelecer a comparação que desejávamos, foi por nós imaginada da seguinte maneira: pombos que vinham recebendo, por ocasião das repetidas crises beribéricas, doses curativas de cloridrato de tiamina, passaram a receber, nas crises seguintes, doses equivalentes de iodo-bismutato de tiamina.

Comparando-se as médias dos prazos observados entre a ministração da substância curativa e o advento de uma nova crise verificou-se o que consta no quadro IV.

QUADRO IV

Pombo N.º	Média em dias dos efeitos de uma injeção intramuscular correspondente a 120 γ de tiamina sob forma de:	
	Cloridrato de tiamina	Iodo-bismutato de tiamina, solução recém-preparada
1.....	11,7	13,3
2.....	14,3	14,00
10.....	12,3	13,0

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Empregamos a “estatística t” e verificamos que a diferença entre as duas médias não foi significativa, ou seja, que, em mais de 5% dos casos, uma diferença tão grande ou maior que a observada pode aparecer, por simples obra do acaso, em amostras de tal tamanho. Entretanto, dentro das restrições de um trabalho preliminar, achamos lícito admitir que:

- a) a tiamina, sob forma de iodo-bismutato, não perdeu o seu efeito terapêutico específico.
- b) a duração do efeito terapêutico da suspensão oleosa de iodo-bismutato de tiamina, quando recentemente preparada, nos pareceu, nestes ensaios, igual ou mesmo superior à da solução aquosa de tiamina.

A repetição destes ensaios em animais padronizados e em maior escala será objeto de trabalho nosso posterior.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — Wachsmuth, H. Some crystalline double compounds of vitamin B₁ and iodine. *Natuurw. Tijdschr.* 25: 186-192 (1943); *Chem. Zentr.* II, 1980. 1943.
Rev. in *C. A.* 38: 5866, 1944.
- 2 — Lorenzini, G. et. al. — Vitaminas e síndromes de avitaminoses — Trad. do italiano. Livraria Humberto Ghiggine, São Paulo, 1944.
- 3 — Tastaldi, H. — Determinação fotométrica da tiamina pela reação de Prebluda — *McCullum.* — *O Hospital*, 23; 545-551, 1943.

SUMÁRIO

Foram feitas experimentações preliminares em pombos sobre uma forma insolúvel de vitamina B₁, e iodo-bismutato de tiamina.

A tiamina, sob esta forma, não perdeu o seu efeito terapêutico.

A duração do efeito terapêutico da suspensão oleosa de iodo-bismutato de tiamina, quando recentemente preparada, foi ligeiramente superior à da solução aquosa de cloridrato de tiamina.

Estas experimentações serão continuadas.

SUMMARY

Preliminary experiments were made on pigeons with an insoluble form of vitamin B₁, the iodo-bismuthate of thiamine.

Thiamine in this form did not lose its specific therapeutic effect.

The duration of therapeutic effect of the oil suspension of iodo-bismuthate of thiamine, when freshly prepared, was slightly greater than that of the aqueous solution of thiamine hydrochloride.

These experiments will be continued.