Sebastião Feyo Gomes de Azevedo

O ARSENOBENSOL

Dissertação apresentada á Faculdade
de Medicina do Porto



162 FMP

PORTO
TYPOGRAPHIA A VAPOR DA EMPREZA GUEDES
244 — Rua Formosa — 248
—
1913

FACULDADE DE MEDICINA DO PORTO

DIRECTOR

Candido Augusto Correia de Pinho

PROFESSOR SECRETARIO

Alvaro Teixeira Bastos

CORPO DOCENTE

Professores Ordinarios e Extraordinarios

1.ª classe — Anatomia	Luiz de Freitas Viegas Joaquim Alberto Pires de Lima
2.ª classe — Phisiologia e Histologia	Antonio Placido da Costa José de Oliveira Lima
3.ª classe — Pharmacologia	Vaga
4.ª classe — Medicina legal e Anatomia Patologica	Augusto Henrique de Almeida Brandão Vaga
5.ª classe — Hygiene e Bacteriologia	João Lopes da Silva Martins Junior Alberto Pereira Pinto de Aguiar
6.ª classe — Obstetricia e Ginecologia	Candido Augusto Correia de Pinho Alvaro Teixeira Bastos
7.ª classe — Cirurgia	Roberto Belarmino do Rosario Frias Carlos Alberto de Lima Antonio Joaquim de Sousa Junior
8.ª classe — Medicina	José Dias de Almeida Junior José Alfredo Mendes de Magalhães Thiago Augusto de Almeida
Psichiatria	Antonio de Sousa Magalhães Lemos.

Professores jubilados

Pedro Augusto Dias

Maximiano Augusto de Oliveira Lemos.

A Faculdade não responde pelas doutrinas expendidas na dissertação e ennunciadas nas proposições.

(*Regulamento da Faculdade* de 23 de abril de 1840, artigo 155.º)

Summario

PAG.

Introducção 1

CAPITULO I

As ideias de Ehrlich sobre immunidade. Distribuição e acção dos antigeneos 5
Toxinas. Sua acção 7
Chimiotherapia 11
Arsenotherapia das trypanosomiases e spirilloses 19
Hypersensibilidade 22
Ictus immunisiatorius 24

CAPITULO II

PARTE I — Chimica do dioxydiamidoarsenobensol 29
PARTE II — Technica da applicação do arsenobensol 35
I — Technica das injecções sub-cutaneas e musculares 35
a) Technica geral 36
Preparação da injecção 39
b) Solutos alcalinos 40
Solutos acidos 42
c) Emulsões neutras 42
d) Critica das injecções sub-cutaneas e musculares 48
II — Technica da injecção intravenosa 51
a) Technica geral. Instrumentario 51
b) Preparação do soluto 56
c) Pratica da injecção 62
III — A via rectal 68

CAPITULO III

Destino do salvarsan no organismo

Sua excreção 71
O salvarsan e a excreção lactea 76

CAPITULO IV

Clinica

a) Acção do salvarsan sobre o *spirochaeta pallida* vista ao microscopico . 83
b) Os primeiros resultados clinicos 85
c) Acção sobre a syphilis I 86
d) » » » » II 90
e) » » » » III 93
f) » » » » maligna 97
g) » » » » de orgãos internos 98
h) » » » » do apparelho optico 98
i) » » » parasyphilis 108
j) » » » syphilis hereditaria 111

CAPITULO V

Phenomenos secundarios reaccionaes ao salvarsan

a) Reacções locaes ás injecções subcutaneas e intramusculares 115
b) Reacções geraes 118
c) Exanthemas 119
d) Phenomenos anaphylactoides 122
e) Acção sobre o apparelho circulatorio 128
f) » » » » digestivo 131
g) » » » » urinario 133
h) » » » » respiratorio 134
i) » do salvarsan sobre o systema nervoso. As neurorecidivas . . . 135
j) Mortes attribuidas ao salvarsan 153

CAPITULO VI

A cura da syphilis — Meios de verificação

a) Ausencia de recidivas 202
b) A reacção de Wassermann 219
c) O exame do liquido cephalo-rachideano 236
d) Reinfecções 240
Resultados até hoje obtidos 246
Reinfecções 273

CAPITULO VII

O Neosalvarsan. Os ultimos preparados arsenicaes

Chimica do neosalvarsan 285
Technica da applicação 286
a) Via sub-cutanea e muscular 286
b) » venosa 287
c) » intra-rachidiana 289
d) » ocular 291
Dóses 291
Contra-indicações 293
Acção sobre as manifestações syphiliticas 293
Os ultimos preparados arsenicaes 295

CAPITULO VIII

Observações pessoaes 301
Conclusões 323
Bibliographia 327
Abreviaturas 328
Proposições 367

Quando resolvi occupar-me com o estudo da substancia chimica que é objecto do presente trabalho, pensei em uma contribuição clinica a ajuntar ao numero sempre crescente das que vinham sendo feitas sobre o medicamento famoso e sensacional.

Cedo, porém, mudei de rumo pois que, por várias razões, julguei mais proveitosa outra direcção.

O numero das observações tornou-se rapidamente tão grande e variado que seria quasi inutilidade juntar-lhe mais algumas que se não salientassem por sua superior qualidade, o que tanto é dizer: completo e perfeito tratamento e observação por largos periodos de tempo.

Ora, cem casos de syphilis recentemente adquirida, tratados e observados como modernamente devem de sel-o, representam *pelo menos* quinhentas a seiscentas injecções, outras tantas reacções de Wassermann, um crescido numero de exames chimio-cyto-biologicos do liquido cephalo-rachideano e um periodo de observação continuada *nunca inferior* a um anno. Escusado será dizer que as nossas instituições hospitalares e laboratoriaes não estão por emquanto adaptadas a esta somma de trabalho e dispendio.

Se não fôra o meu instinctivo horror ao logar commum, seria esta occasião propicia para uma verrina altisonante contra os governos... Fugirei d'esse ridiculo. Como termo de comparação apenas, viria a proposito lembrar que Wechselmann, no fim

de tres annos de prática do salvarsan, contava para cima de quarenta mil injecções...

E ainda difficil é tambem poder continuar a observar um doente depois da sua sahida dos hospitaes: nunca mais se veem.

Não foram porém só as difficuldades materiaes que me fizeram mudar de orientação: ainda bem se não tinham extincto os eccos dos primeiros illimitados applausos ao remedio perfeito, realisação acabada do ideal da — *Therapia sterialisans magna* e já de alguns lados surgiam os primeiros protestos, rapidamente deslisando para as affirmativas pessimistas, desoladoras e — porque não dizel-o — mais chauvinistas do que scientificas de outros, para quem o cabalistico "606„ era um perigo que devia desapparecer dos formularios!

Entretanto, entre os que affirmavam cegamente e os que cegamente negavam — dous caminhos que direitos vão ter ao Erro — a Verdade devia de estar. Procuramol-a. Foi assim que nasceu este — inquerito.

Seria descabido encarecer as difficuldades de semelhante tarefa. Além de algumas puramente pessoaes, entre as quaes não menos avulta a necessidade em que me vi de adquirir os conhecimentos precisos da lingua allemã para poder lêr a litteratura innumera quasi que exclusivamente n'este idioma publicada, a diversidade e extensão enorme d'esta mesma producção difficultaram-me immenso o trabalho de investigação, porque pouco ha feito n'este sentido.

Parece-me portanto que algo de util é o meu trabalho — tentativa mais ou menos realisada de lançar um pouco de luz sobre a confusão que forçadamente nasce de interminaveis affirmações contrárias. Em Portugal então, mesmo no meio medico mais culto, como me tem sido dado observar, não se colloca no seu verdadeiro logar o medicamento em questão. Ha quem julgue mesmo o salvarsan uma das incontaveis «especialidades» cuja existen-

cia dura a da publicidade e *réclame* á sua volta feitas.

O meu trabalho tem pois, como fim principal, o assignalar ao salvarsan, como agente therapeutico, o logar que lhe é devido. Secundariamente, faz-se a sua historia, descripção e estudo clinico.

Em todo elle, me refiro só ao seu emprego e acção na syphilis. Primitivamente era meu desejo ajuntar um capitulo onde se estudaria seu uso em todas as outras doenças em que se tem utilisado ou experimentado, desde o impaludismo, framboesia e recorrente até á scarlatina. Iria isto alongar excessivamente o presente volume, motivo este tambem porque foram muito reduzidos os estudos sobre *O salvarsan e o olho* e *O salvarsan e a parasyphilis.*

A leitura d'este trabalho demanda paciencia. É por sua natureza fastidiosa a longa enumeração de opiniões sobre um mesmo ponto produzidas; poderá até por vezes parecer inutil o recolher affirmativas hoje mais ou menos desvalorisadas por outras posteriores. Exemplificando, alguem poderá julgar descabido o fallar-se agora da acção que o salvarsan exercia sobre a RW. quando empregado com as technicas de começo usadas. E comtudo, da observação do que succedia então e do que succede actualmente, um facto, e capital, resalta nitido: é que a reacção, positiva tanto mais cedo e com tanto mais frequencia quanto insufficiente é um tratamento. Póde parecer uma descoberta proudhommesca, olhando superficialmente: verdade é que d'ella decorre este axioma, simples como todos os axiomas. *Um tratamento tem de ser systematico, energico e continuado.*

E por ultimo, não é nunca demasiado o numero de testemunhos invocados: na fase actual da questão, não basta apenas *dizer* — preciso é *convencer.*

Com a descoberta do *spirochaeta pallida* por Schaudin uma nova era se abriu no vasto campo da syphililogia. Novas acquisições se vieram ajun-

tar ás que haviamos em pathologia syphilitica, de que resultou a modificação de muitas das nossas ideias consideradas classicas. A maior revolução operou-se na concepção do tratamento.

Signal é de pouco espirito scientifico e objectividade, a tendencia de certos syphilologos, negando hoje e repellindo a ideia do tratamento chronico-intermitente tal como fundamentalmente a eschematisou Fournier. Este homem, a quem toda a pathologia syphilitica deve, até á nova era, a maior somma de trabalho util, tem o merito de haver obtido esta certeza de importancia decisiva: é que o tratamento da syphilis, para poder considerar-se curador, tem de obter de qualquer modo a esterillisação *completa de todo* o organismo pois que é da disseminação geral effectuada a quando do periodo de invasão que tardiamente provirão as recidivas mais afastadas e diversas. D'aqui a sua concepção do tratamento.

Mas é hoje differente, por mais larga e segura, a base em que assentam as nossas ideias sobre a pathologia da syphilis e differentes são os nossos meios de analyse e acção. O conhecimento que temos da etiologia e pathogenia da infecção, a acquisição de meios delicados e seguros de diagnose e prognose, e por ultimo a obtenção de agentes therapeuticos de superior acção curativa, habilitam-nos a tratar de modo diverso do até hoje seguido, com mais efficacia e segurança.

E agora, que a Humanidade, que a Civilisação m'o perdoe! Perdoem-m'o as gentes santas, justas e perfeitas que combatem pelos grandes Ideaes e por todas as letras grandes. Que m'o perdoem ainda as almas boas sinceramente horrorisadas com as devastações sobre a immaculada Europa desencadeadas pelo Espirito do Mal, feito corpo nos filhos damnados da Germania, demonios das trevas espessas d'além Rheno que a espada justiceira do Archanjo subjugará...

Perdoem-mo tambem os finos ironistas da *Kultura*...

Mas—seja licito no momento o desagravo inoffensivo—n'esta questão de ligeira importancia social de que me venho occupando, quer-me parecer que algo devemos a essa nação *barbara*, vergonha do humano genero, patria d'esses Hunos do seculo XX que terão de desapparecer para salvação do Mundo. É que, desde Schaudin a Ehrlich, passando por Wassermann, poder-se-ha, se permittido fôr, dizer quasi monopolio allemão o que de novo e prático se tem feito em syphililogia.

No evoluir penosamente ascensional da Especie, a fulguração de uma Ideia, illumina por vezes o caminho a percorrer e a marcha accelera-se.

São preciosamente raras essas crystallisações do genio. Mas na sua fórma primitiva e embryonaria, encerram adormecidas as energias exuberantes que mais tarde desabrocharão em florescencias explendidas.

De um pensamento de Lavoisier sahiu a chimica moderna.

De algumas palavras de Robert Meyer a energetica.

Em uma suave noute, meditando, Newton pensou na attração universal.

E Darwin, estudando sempre, concebeu um dia a evolução.

E Ehrlich, estudando, meditando e pensando, tambem acha uma parcella dessa Verdade porque se anceia, um postulado, uma proposição quasi axiomatica. Comtudo, fixando o Principio de Distribuição, Paulo Ehrlich produz uma d'aquellas ideias-mães, ideia de cujo valor a ninguem mais é licito duvidar, não só pelo que de bom e util tem gerado, como pelo que fatalmente gerará, hoje se póde affirmar.

Quando Wassermann assegura que sem a concepção fundamental de Ehrlich, nunca por certo

lhe houvera sido possivel encontrar a reacção que traz o seu nome, do mesmo passo testemunha do valor euristico d'aquella ideação.

Modelo de sequencia logica, de unidade na variedade multipla das manifestações da sua acção scientifica, a vida de Paulo Ehrlich é a trajectoria luminosa do genio á volta da mesma concepção.

Estudava Ehrlich, em seguimento a Waldeyer, Heidenhain e Cohnheim a histologia do sangue quando as materias corantes derivadas da anilina foram introduzidas na industria.

Para ellas, desde então, a sua attenção e o seu interesse. Do seu comportamento para com os differentes elementos celulares, da sua distribuição no organismo, da relacionação d'estes factos para com a constituição chimica d'aquellas substancias, germina o pensamento de que *a distribuição de uma substancia qualquer no organismo, funcção é de sua constituição chimica.* Eis a scentelha, a luz, a sua Ideia-centro, o seu *Lebensgedanke,* segundo a formula lapidar de Wassermann.

Depois, quer estude a coloração vital, quer a acção de agentes chimicos na malaria, quer architecte a theoria das cadeias lateraes ou ataque o problema insolvido ainda do cancro, é sempre o mesmo pensamento que o dirige. E quando faz e construe a verdadeira chimiotherapia da syphilis, é ainda e sempre a mesma Ideia-mãe que fortifica e produz.

E ahi temos um exemplo frisante da barbarie allemã. Para mim, Ehrlich é a personificação clara da mente germanica.

É o homem são, normal, que se apodera de uma ideia, até nem sempre sua, e a raciociona e estuda em um encadeado logico onde o que se encontra de novo é a consequencia mecanica, fatal, do que se conseguira saber antes e em que todas as determinantes do accidente são pesadas, exgotadamente analysadas até ás ultimas consequencias, chegando por ultimo ao fim conscientemente procurado. A

antithese do genio latino, uma especie de anomalia da Natureza, meteorico, explosivo, do qual brota, de um só jacto, como que por geração expontanea, a synthese já feita. Como lá, a Luz faz-se, e mais offuscante talvez... simplesmente a deixam de quando em vez apagar-se! A instituição franceza que perpetua o nome immorredoiro de Pasteur, precisa do amparo do Estado. Ora na Allemanha, muito cervejeiro ha opulento e enriquecido á custa do mais alto genio francez!

O achado da substancia objecto do trabalho que vae lêr-se, não é nada de tão extraordinario que o genio latino não podesse ter encontrado e até com maior facilidade. A droga teria sahido de um dia para o outro, toda prompta, de um qualquer laboratorio.

Mas, guiado por uma ideia directora, pegar em um composto arsenical, *descoberto por um francez*, analysal-o, fixar-lhe a sua verdadeira fórmula chimica e depois decompol-o, reduzil-o, enxertal-o e d'elle fazer derivar quantos derivados possiveis, e fazel-o estudar, e classificar e catalogar para encontrar, no meio de innumeras substancias novas, tres ou quatro de real valor curativo, só o methodo, o systema, a pertinacia, a *Gründlichkeit* germanicas, só o intellecto ao mesmo tempo analytico e synthetico, só o *espirito organisado* do allemão.

Mas é uma inferioridade afinal, uma perda de energias inutil...

Apparencia! Em passadas epochas, talvez uma verdade. Em nosso tempo de technica e de laboratorio só a especialisação coordenada, a analyse-synthese, a organisação emfim, é que póde conduzir seguramente a qualquer progresso. *Festina lente.* E' o caminho unico.

Nos dias de sobresalto e anciedade que vão correndo em que a psyche individual e collectiva tão fundamente foi revolvida, que a nós os que temos olhos neutros, nos apparece como uma aberração da norma ou, mais propriamente, como um ver-

dadeiro pathos contagional, n'estes tempos de furia negativista desoladora em que se chega a vêr um homem da envergadura de William Ramsay proclamar que o anniquilamento da nação allemã, longe de retardar o progresso, nada mais faria do que libertar o mundo de uma «onda de mediocridade», n'estes dias, é de moda a discussão impertinente e ignara, sobre a quem a Humanidade mais deve: se ao espirito creador ou se ao que organisa.

E tal é a cegueira do espirito e do coração, que nem se vê como só do concurso simultaneo das duas forças póde resultar a perfeição. Que seria do espirito creador se não fôra a organisação que o coordena e faz produzir? Para quê a exhuberancia da productividade se não fôr sabiamente utilisada?

Mas se alguma superioridade existe, se bem que de modo algum a possa conceber independente, a mim me quer parecer que áquella ultima pertence, embora a muitos soe como blasphemia.

Wilhelm Ostwald, definindo o organisador, attribue-lhe as qualidades essenciaes do que inventa e mais as suas proprias. Assim deve de ser. Não será preciso demonstral-o.

O organisador tem afinal de *saber* utilisar o trabalho do que inventa ou cria. Não póde ser-lhe por completo alheio.

E se attentarmos na muda lição da Natureza, ver-se-ha confirmado o que dizemos.

A Vida, na sua alvorada indecisa, persiste mercê de seu maravilhoso poder creador. E subindo, e adaptando-se e evoluindo, differencia e depois coordena a sua lucta pelo ser. Organisa-se. A primeira antiga simbiose cellular que n'este mundo se fez, foi a primeira demonstração realisada das vantagens da organisação mesmo com sacrificio da liberdade do individuo.

A superioridade do homem sobre as especies mais suas proximas não está na maior perfeição dos seus orgãos, independentes executores das dividi-

das funcções, mas sim na maior perfeição do systema que as coordena. E, no corpo da psyche total humana, aquelles espiritos productores de novas ideias nada mais serão do que os orgãos de pensamento capazes de executar com mais ou menos perfeição um determinado trabalho; corresponderão á divisão das funcções. E os que d'esse trabalho se apropriam e o transformam em utilidade para o ser collectivo, serão os representantes da coordenação, os organisadores emfim, no sentido restricto em que a palavra hoje se emprega.

Ora, como a um tal espirito organisador, tão bem personificado pelo teutão, muito deve já a moderna sciencia e a moderna technica, e muito mais poderá ainda vir a dever, esperemos que, da hecatombe realisada e promettida e para desgraça da Humanidade civilisada, alguma cousa reste d'essa sua barbara feição psychica ...

INTRODUCÇÃO

Quem lançar uma vista de conjuncto pela historia da medicina desde a sua primeira edade até aos tempos actuaes não deixará de ser impressionado pela desproporção grande que existe entre os seus progressos nas ultimas decadas e os que até então fez.

A etiologia, a prophylaxia e o tratamento teem progredido mais nos ultimos quarenta annos do que no millenio que os precede.

Para me não alongar em exemplos illustrativos do que venho de affirmar, bastar-me-ha lembrar a descoberta dos agentes ethiologicos da diphteria, da tuberculose, da malaria, do cholera, da peste, da syphilis, dos resultados prophylaticos e curativos que de taes descobertas nasceram e que fizeram restringir extraordinariamente o campo de acção d'estes flagellos.

E se, considerando um pouco mais attentos, reflectirmos nas causas de tal successo, depressa chegaremos a um resultado: a medicina progrediu desde que ella se fez sciencia experimental.

Até ha pouco ainda, a medicina era uma sciencia toda empirica. Era um saber hereditario. A sua experiencia era a clinica. Era por assim dizer a funcção

de certas individualidades fortes que a interpretavam atravez do prisma da sua personalidade. Não era bem uma sciencia; era mais uma arte. E não era uma sciencia porque lhe faltava o que a define: a lei.

Na mathematica dois investigadores chegam sempre ao mesmo ponto, levados que sejam por caminhos bem diversos. A sua individualidade é coefficiente que não conta. E era o que não succedia na medicina da passada geração. D'ahi o seu insuccesso e o seu estacionamento.

E' sob a impulsão de Virchow, Koch e Pasteur que a medicina se constitue sciencia exacta e adquire os elementos precisos e indispensaveis para o seu progredir.

Virchow objectiva a concepção da doença e do processo morbido em suas consequencias. E' na cellula que se ha-de procurar a *ultima ratio* dos phenomenos doentios; é n'ella que se ha-de estudar a acção da causa e seus effeitos.

A Koch e a Pasteur deve a medicina a extensão que o principio de causalidade n'ella tomou, e por tal modo que hoje se póde fazer um diagnostico sem intervenção alguma do coefficiente subjectivo.

Uma vez senhores da causa nós podemos fazel-a incidir em objectos diversos d'aquelles em que a conheceramos: estamos a fazer experiencia.

Foi assim que a medicina adquiriu o conhecimento completo de tantas doenças e que ainda ha pouco, quasi que a seguir, se enriqueceu com a descoberta do agente causal da syphilis — o *Spirochaeta pallida* de Schaudin, — com a descoberta da sua passagem aos animaes (Roux e Metchnicoff) e por ultimo com o seu moderno tratamento chimiotherapico sob a influencia dos trabalhos de Ehrlich.

Quer dizer: em syphililogia, dez annos produziram mais do que meio millenio de clinica.

CAPITULO I

As ideias de Ehrlich sobre immunidade.

Distribuição e acção dos antigeneos.

Toxinas. Sua acção.

Chimiotherapia.

Arsenotherapia das trypanosomiases e spirilloses.

Hypersensibilidade.

Ictus immunisatorius.

As ideias de Ehrlich sobre immunidade.
Distribuição e acção dos antigeneos.

A obra de Ehrlich é um tão bello monumento de unidade e cohesão que é quasi impossivel estudar um dos immensos campos onde se tem exercido a acção do seu genio tão germanico, sem se ser obrigado a constantes referencias a outros.

E' impossivel comprehendel-o fallando chimiotherapia, sem se conhecer o que diz sobre immunidade. D'ahi a razão do meu primeiro capitulo talvez um pouco obscuro para o não iniciado nos estudos sobre immunidade de Paulo Ehrlich.

Tenho porém de ser resumido, o que só posso fazer á custa de uma grande condensação do assumpto.

De resto, não haverá por certo um unico medico formado n'esta ultima decada que não conheça familiarmente a theoria das cadeias lateraes que hoje domina a concepção do mecanismo da immunidade segundo Ehrlich. Por isso me julgo dispensado de ser mais detalhado.

A acção de um medicamento resulta de tres elementos: *constituição cellular*, *distribuição* e *pharmacodynamia*.

Por muito tempo — sobretudo emquanto a medicina foi puramente clinica — se esqueceu o elemento — *distribuição* — cuja ideia decorreu como uma necessidade logica do principio de causalidade, praticamente introduzido na medicina por Virchow, Koch, Pasteur,

etc., e de considerações especulativas sobre a coloração vital e cellular.

Em verdade, conhecida a causa e a séde de uma doença, occorre a pergunta: porque actua *alli* um determinado medicamento?

E que vem a ser então a *distribuição?*

Distribuição — *distributive Moment* — é a resultante da relação entre a constituição chimica cellular e a do agente chimico; é a resultante das propriedades da cellula e das do pharmacon postas em presença.

Pela definição se vê já que o ideal de um agente medicamentoso será aquelle de *distribuição em um sentido só.*

E' o caso das substancias curativas que o proprio organismo produz: *anticorpos.*

O estudo dos antigeneos e anticorpos serve admiravelmente para esclarecer as relações existentes entre constituição, distribuição e acção.

A caracteristica essencial dos anticorpos é a sua monotropia: são substancias bacteriotropicas, visto como são exclusivamente dirigidas contra as bacterias ou seus productos secretorios (toxinas).

Monotropia outro tanto é dizer especificidade.

Ora a causa d'esta especificidade apenas póde residir na existencia de uma relação chimica entre o agente infeccioso ou seus productos e o anticorpo respectivo.

O *antigeneo* — substancia capaz de provocar a formação de um anticorpo — é fundamentalmente differente das substancias toxicas ou pharmacodynamicas. São chimicamente desconhecidos.

Além d'isto, Ehrlich pensa que a encorporação do antigeneo é um phenomeno egualavel ao da assimilação. Emquanto que a localisação dos toxicos é condicionada por phenomenos chimicos simples, a dos antigeneos é-o por verdadeiras *syntheses.*

A hypothese fundamental explicativa da acção vem a ser pois a existencia de dois grupos de paren-

tesco chimico maximo cuja reacção condiciona a fixação.

E' o axioma da "*theoria das cadeias lateraes*„ de Ehrlich, uma das mais geniaes concepções do seculo que passou.

Toxinas. Sua acção.

As toxinas differençam-se entre si pelos phenomenos que produzem: a acção da toxina tetanica é differente da diphterica, etc. Mas, se bem que a natureza chimica das toxinas esteja ainda por conhecer, nada ha que se opponha a reconhecer-lhes a dependencia que existe em muitos toxicos de chimica conhecida, entre constituição chimica e acção.

Da mesma fórma que na série cocainica é o residuo benzoylico que representa o caracter anesthesiophoro ou da mesma fórma que em certos dissulfones é o grupo ethylico que encerra a propriedade somnifera, da mesma fórma Ehrlich concebe nas toxinas a existencia de um nucleo que encerra a propriedade toxica — *o grupo toxophoro*.

Mas a existencia do toxophoro não basta para explicar aquella diversidade de acção das toxinas.

A cobaia é extraordinariamente sensivel á toxina diphterica, emquanto que o coelho é relativamente incolume. A razão está na differente distribuição ou localisação da toxina.

Ehrlich attribue a propriedade de distribuição a um novo grupo da molecula toxina — *o grupo haptophoro*, cujo correspondente protoplasmico é o *receptor*.

Eis a theoria das cadeias lateraes. São estes os grupos de parentesco chimico maximo.

A relação entre o *receptor* e o *haptophoro* é a *distribuição*. A toxina só é fixada quando lhe appareça um receptor capaz de adaptar-se, de reagir sobre o seu haptophoro.

Mas para a toxina exercer acção pathologica

ainda outro elemento ha a considerar: não basta que haja receptores; preciso é que elles estejam em logares onde a acção toxinica possa exteriorisar-se, em orgãos sensiveis.

E que veem pois a ser as "*antitoxinas*„ no pensar de Ehrlich?

Nada mais que os receptores em circulação no sangue.

Quando injectamos um sôro antitoxico são os receptores da toxina correspondente que injectamos e que vão fixar a toxina nos proprios humores organicos. E estes receptores injectados, esta antitoxina, exactamente como na cellula, fixam a toxina, mas não a destroem.

Morgenroth chegou a isolar novamente uma toxina já fixada.

Não quer porém isto dizer que a uma toxina fixada por uma cellula organica possa neutralisar-se o effeito, ou por outra, ser fixada de novo por um sôro antitoxico posteriormente injectado. Não. E' justamente este facto que limita a therapeutica antitoxica. O sôro que se injecta não mais faz do que modificar as condições distribuitivas de um dado organismo no sentido de desviar a fixação da toxina da cellula para o sôro que circula conjunctamente com o sangue.

Temos pois na therapeutica antitoxica o ideal da therapeutica distribuitiva. As antitoxinas dirigem-se exclusivamente ao seu fim; não prejudicam o organismo. A organotropia é zero em relação á parasitotropia ou toxinotropia. Quando pois se falla de monotropia ou especificidade de antigeneos e anticorpos, outro tanto é dizer: relações chimicas *apenas* existentes entre o haptophoro e o receptor.

Ora o organismo não reage em um só sentido á acção das toxinas. De um modo geral, a um antigeneo elle responde com um anticorpo. A differença entre as antitoxinas e os outros anticorpos está em que a funcção da antitoxina é apenas de fixação. Os restan-

tes anticorpos tambem fixam mas para depois exercerem uma segunda acção, ou directa, como as *agglutininas* e *precipitinas*, ou indirecta, como as opsoninas que preparam a cellula para ser phagocytada.

Uma outra classe de anticorpos — *amboceptores* — tem ainda por fim fazer a cellula sensivel á acção de substancias normaes do sangue semelhantes ás toxinas — *complemento*.

N'este caso o resultado — uma acção toxinica — é obtido pela synergia de dois componentes cujo conjuncto é a *citotoxina*.

Debaixo do ponto de vista — constituição, distribuição e acção, ha a notar que, em verdade, a distincção dos grupos haptophros e toxophoro existe aqui mais nitida ainda visto como os elementos distribuitivo e acção estão representados por duas substancias differentes.

O amboceptor — estavel — a distribuição.

O complemento — labil — a acção.

O complemento não está em relação alguma directa com a cellula, mas sim indirecta, por meio do amboceptor. E' componente normal do sangue e não é influenciado quantitativa ou qualitativamente por qualquer artificio immunisatorio, que incorre apenas sobre a formação do amboceptor.

O amboceptor é monotropico, o que era previsto pela theoria e é confirmado pela pratica. A fixação succede com energia chimica maxima.

O complemento é, como já foi dito, de natureza semelhante á das toxinas. Teem um grupo haptophoro e um toxophoro a que Ehrlich chama "*zymotoxico*„. Estes dous grupos são instaveis na sua ligação.

Chama Ehrlich "*complementoide*„ ao complemento privado do seu grupo zymotoxico cuja existencia está provada experimentalmente.

Um ponto para que Ehrlich chama a attenção é o da natureza do momento distribuitivo do complemento. Emquanto que Bordet falla de uma *sensibili-*

sação da cellula pelo amboceptor que a torna apta a entrar em contacto directo com o complemento, Ehrlich oppõe-se a esta theoria vendo entre o amboceptor e o complemento uma relação directa.

Em todo o caso o comportamento distribuitivo do complemento para com o amboceptor não se effectua com energia chimica maxima. E' pelo contrario uma ligação labil, talvez de caracter reversivo. Na realidade, como em regra em um sangue normal existem amboceptores livres, se por ventura a energia attractiva do complemento para o amboceptor fosse maxima, aquelle seria immediatamente fixado, não havendo pois complemento disponivel, o que é contra a realidade dos factos.

A avidez maxima existe em verdade *quando o amboceptor fôr fixado pela cellula.*

Resumindo o que até aqui foi dito:

O facto sobre que assenta o mechanismo da immunidade *é o principio distribuitivo.* Os anticorpos teem em geral a propriedade de reagir com energia maxima sobre os antigeneos correspondentes. Esta fixação é a condição primordial para subsequentes phenomenos exteriorisando-se em differentes direcções.

E assim debaixo do nome generico de *haptinas* distinguem-se dous grupos de anticorpos:

I. As que incidem sobre a cellula:
1 — Agglutininas.
2 — Amboceptores.
3 — Opsoninas.

II. As que incidem sobre o conteudo ou segregados cellulares.
4 — Antitoxinas.
5 — Antiendotoxinas.
6 — Precipitinas.
7 — Antifermentos.

Estas as haptinas conhecidas, pois que, segundo o

pensar de Ehrlich, sendo o mechanismo da immunidade infinitamente complicado, outras haptinas ha ainda a conhecer.

Eis em poucas palavras as noções das theorias de Ehrlich que eu julgo indispensaveis para melhor entrar na comprehensão do mechanismo da chimiotherapia, consequencia logica d'aquellas ideias.

Chimiotherapia.

Já vimos no principio do precedente capitulo como da consideração da coloração vital nasceu para Ehrlich a necessidade do principio distribuitivo a intercalar entre os elementos — "constituição e acção„, até então distinguidos em therapeutica.

Esta ideia de distribuição de que é corollario a de fixação *(Verankerungsprinzip)* domina ha muito a immunidade; mas só ha pouco entrou em pharmacologia.

E' a Ehrlich que cabe a primasia em applicar á therapeutica o principio distribuitivo.

Já vimos como este principio é o fundamento da theoria das cadeiras lateraes tão importante para o mechanismo da immunidade e não menos em therapeutica.

Vimos tambem como os productos reaccionaes immunisantes — antitoxinas, substancias bacteriotropicas — são fixados pelas bacterias ou seus productos secretorios por meio de agrupados especificos. Esta fixação faz-se só nos alvos a que aquelles productos immunisantes são dirigidos e não no meio em que elles estão. Porquê? Porque são estrictamente especificos: são exclusivamente parasitotropicos e nada organotropicos. E' o ideal therapeutico.

Mas a aquisição dos anticorpos é apenas possivel em uma parte das doenças infecciosas. Em outra parte d'estas e sobretudo nas causadas por organismos altamente differenciados, a obtenção de uma immuni-

dade forte e perduravel é extraordinariamente difficil, senão impossivel.

N'estas doenças preciso é encontrar agentes chimicos que destruam matando, o parasita. E que isto é possivel demonstra-o o classico tratamento da malaria pelo quinino e o da syphilis pelo mercurio.

Chimiotherapia pura!

Mas esta tarefa da pesquiza de agentes chimicos apropriados é bem mais complicada que a da serotherapia. E' que ao lado da parasitotropia d'aquellas substancias ha a entrar em linha de conta com a sua organotropia que na maioria dos casos sobreleva aquella. Quer dizer: o pharmacologista para encontrar os agentes optimos tem de aprender a *acertar ao alvo* e a aprender, tacteando por meio de variações chimicas *(durch "chemische Variationen„ Zielen lernen)*.

E senão, veja-se um exemplo da complicação de semelhante tarefa.

O atoxyl, obtido ha já annos por Bechamp no tramento da anilina pelo acido arsenico, foi considerado por elle como um anilide do acido arsenico.

Estes anilides são porém substancias muito difficeis de variação chimica.

Mas Ehrlich, em conjuncção com Bertheim, mostrou que a constituição do atoxyl é muito outra e que n'elle o radical do acido arsenico se não prende instavelmente ao azoto mas sim firmemente ao nucleo benzol, concebendo o atoxyl como um amido-derivado do acido phenilarsinico, a que deu o nome de "acido arsanilico„.

Reconhecida a verdadeira constituição do atoxyl, campo largo se abria perante a possibilidade de um sem numero de compostos contendo todos um radical de arsenico organico. Póde-se introduzir no radical ammoniacal os mais variados compostos; podem unir-se com os mais differentes radicaes acidos; com os aldehydes; póde-se diazotal-os com os nitritos e d'estes compostos diazotados se póde adquirir um in-

findavel numero de substancias arsenicaes azotadas corantes; nos compostos *diaso* se póde tambem introduzir o chloro, o iodo, os radicaes cyanicos; póde ainda obter-se uma série de homologos do atoxyl submettendo á acção do acido arsenico em logar da anilina, outras anilinas aromaticas, methyl e dimethyanilina.

Por aqui se póde calcular já qual a complexidade dos estudos chimiotherapicos e quanto labor a descoberta de Ehrlich representa!

De todas estas variações chimicas resultou a observação de que a toxicidade dos compostos do acido arsanilico póde ser variada á vontade. Designando por 1 a toxidade do arsanilato de soda póde a toxidade de outros productos ser 20 vezes menor ou inversamente 60 a 70 vezes mais alta.

Para os differentes productos obtidos, Ehrlich constituiu uma escala de toxicidade variando de 0 a 1500.

Todas estas substancias foram provadas experimentalmente em animaes, sendo algumas interessantemente caracterisadas: assim umas produziam a "dança dos ratos„, outras, a ictericia com reacção biliar na urina e modificações hepaticas, outras, diarrheas profusas, outras ainda, perturbações renaes: quer dizer, substancias de caracter predominantemente organotropico.

Pela introducção de um grupo sulfurado no radical do acido arsanilico abaixa-se extraordinariamente a toxicidade d'estes productos mas do mesmo passo a parasitotropia, sendo por tal Ehrlich obrigado a procurar por outro lado.

Tratando o arsanilato de sodio pelo anhydrido acetico obteve o acido acetylarsanilico de parasitotropia muito superior á organotropia. Assim conseguiu substancias de parasitotropia tal que lhe suscitaram a ideia da "Therapia magna sterilisans„ quer dizer, a esterilisação completa de um organismo infeccionado com uma só intervenção medicamentosa.

Agora a interpretação.

Qual o modo de acção do acido arsanilico?

Sabidas são as propriedades curativas d'este corpo, principalmente pelo que se refere á sua acção sobre o parasita da doença do somno.

Ora as experiencias de Uhlenhuth e Levaditi provam que *in vitro*, o agente medicamentoso é sem effeito sobre o agente infeccioso.

Como explicar pois a acção curativa do atoxyl?

Só duas hypotheses: ou o agente therapeutico é modificado no organismo ou sollicita a formação de substancias trypanocidas.

Ehrlich em suas experiencias havia constatado que a acção do arsanil, nos ratos, por exemplo, não é sempre a mesma: emquanto que para a maioria a dóse tolerada era a de um soluto a $^1/_3$ %, outros havia supportando dóse dobrada e outros ainda para quem o soluto a $^1/_{40}$ era mortal.

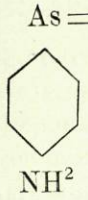
Ainda mais observou que a acção do medicamento está em relação intima com a resistencia constitucional ao arsanil. Assim, um rato que supporta bem um soluto a $^1/_{150}$, não mostra resultados therapeuticos superiores ao que foi tratado pelo soluto normal a $^1/_{300}$. E ainda, os animaes mais sensiveis ao arsanil são os que melhor resultado therapeutico deixam vêr.

Ehrlich concebe que o organismo deve por força modificar o agente medicamentoso em um sentido toxico quer para organismo quer para o parasita. E a *força reductora natural organica* foi a primeira explicação apresentada ao espirito de Ehrlich.

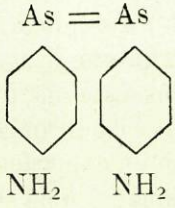
Ora os oxacidos do arsenico correspondem a dous typos: um em que o arsenico funcciona como pentavalente; é o acido arsenico; outro em que funcciona com trivalente: é o acido arsenioso. No arsanil o arsenico funcciona como pentavalente.

Ehrlich com Bertheim submetteu o arsanil á reducção e d'elle obteve dous productos de arsenico tri-

valente: o oxydo paramidophenylarsenico cuja constituição é



e d'este ainda o diamidoarsenobenzol cuja formula é



Estas substancias são totalmente differentes, em suas propriedades pharmacodynamicas, dos seus ascendentes chimicos. Da substancia relativamente pouco toxica resultaram productos de toxicidade muito mais elevada; assim o oxydo mata em solutos de $^1/_{12.000}$, o diamolecular a $^1/_{6000}$; mas do mesmo passo as propriedades trypanocidas augmentaram tambem extraordinariamente.

Assim o oxydo mata immediatamente os trypanosomas em solutos de $^1/_{100.000}$ e em meia hora em solutos de $^1/_{500.000}$.

Ora, devem ser estes productos de reducção os que desenvolvem no organismo as acções que ha pouco descrevi.

E mais devem ser as differenças individuaes reductoras que explicam a divergencia na intensidade da resposta á acção do medicamento.

D'isto naturalmente decorre que o verdadeiro sentido pharmacologico está em procurar dar ao orga-

nismo o medicamento preparado e prompto na fórma em que é finalmente utilizado e em que produz o maximo de effeitos, poupando ao organismo o trabalho de o modificar.

Mas Ehrlich, como bom pharmacologista experimental não se preoccupa só com o "quê„ e o "como„ mas tambem, e muito principalmente, com o "porquê„.

Porque é que o arsenico actua e porque exgota elle em certos casos a sua actividade?

A resposta só a encontrou Ehrlich por um caminho indirecto; a chave do enygma achou-a Ehrlich estudando os "trypanosomas resistentes„.

Como já é sabido, a explicação de certos agentes pathogeneos se subtrahirem á acção de determinados tratamentos chronicos está no facto da formação de raças *resistentes* a esse medicamento.

Ehrlich poude obter experimentalmente uma raça resistente á "fuchsina„, uma outra resistente ao "trypanrot„ e ainda uma outra resistente ao arsanil, substancias estas que se lhe haviam revelado como susceptiveis de actuar sobre o trypanosoma.

Esta resistencia é especifica, quer dizer: a raça resistente á fuchsina, é-o só para esta e não para o arsanil ou trypanrot.

E' um caracter adquirido hereditario, pois que a raça resistente ao arsanil de Ehrlich conta para cima de trezentas passagens sem nada ter perdido da sua resistencia.

E como se constitue esta resistencia?

Já vimos ha pouco como, da consideração de que o producto de reducção do arsanil mata directamente o trypanosoma em opposição ao arsanil mesmo, se deve concluir que o trypanosoma *fixa* apenas o *arsenico trivalente* ligado ao nucleo benzoico.

E não é só o producto de reducção do arsanil. Uma série de substancias de outro typo chimico, em que por exemplo o grupo amidado tenha sido substituido differentemente ou trocado por outros radicaes,

etc., póde egualmente ser fixada pelo trypanosoma depois de ter passado ao conveniente producto de reducção. Todas estas substancias reagem *in vitro* mais fortemente sobre o trypanosoma normal do que no firme.

Ora esta fixação não póde ser explicada por uma simples repartição do toxico entre o parasita e os liquidos humoraes. Ehrlich pensa que no corpo do trypanosoma existem determinados "*receptores*„ para o producto de reducção do arsanil independentemente das substituições das cadeias lateraes que se prendem ao nucleo benzoico.

Ehrlich julgava a principio que era precisamente o mecanismo de fixação que differençava os agentes medicamentosos das toxinas, visto como aquelles não eram fixados por *receptores*. Mas o estudo dos trypanosomas obrigou-o a deixar este modo de pensar e a conceber que para *determinados* agentes chimicos existem agrupados protoplasmaticos que os fixam.

Estes receptores são os "*chimio-receptores*„ que em geral se consideram de construcção menos complicada do que os toxino-receptores. Além d'isso, estão mais presos á cellula do que estes ultimos, o que explica como por meio de agentes chimicos se não possam obter anticorpos.

Admittida esta explicação para o mecanismo da acção chimica normal, vejamos agora que modificações se operaram no apparelho chimio-receptor do trypanosoma, quando este se torna resistente.

Será porque estes receptores desapparecem no decurso da immunisação? Não, porque *in vitro* o agente chimico mata um trypanosoma resistente. E' questão de concentração de soluto.

Ehrlich serviu-se da seguinte experiencia para chegar á solução desejada: dividiu a raça resistente ao arsanil, passando-a, de um lado, para um rato continuado a tratar pelo arsanil, e de outro, para um rato deixado normal. Depois de 150 passagens com-

parou estas duas raças no seu comportamento para com os derivados do atoxyl. O que *à priori* seria de esperar era que a raça arsanil deveria ter augmentado a sua resistencia, emquanto que a outra a teria diminuido. Foi o que não succedeu. Nenhuma das duas raças havia perdido ou obtido qualquer cousa.

A razão será esta: é que a raça resistente não é influenciada no seu crescimento no organismo do rato pelas mais altas dóses de arsanil, simplesmente porque em virtude de *diminuição da sua avidez* para o arsenical, — arseno-resistencia — o não fixa.

E esta diminuição de avidez dá-se sómente para o agente chimico em questão e seus proximos em classificação.

De maneira que a sua passagem por um animal tratado em nada differe da por um entregue ás condições normaes da sua existencia.

Este embotamento da affinidade attinge um certo limite além do qual será impossivel passar, por mais passagens e tratamentos que se façam. Naturalmente, esse grau é attingido progressivamente, podendo pois obter-se raças de resistencia differente; e são justamente estas raças meio resistentes que tornam difficil o tratamento das trypanosomiases humanas.

Na realidade, raças taes teem já sido apresentadas de differentes lados. Assim é que Plimmer observou um caso de doença do somno tratado longamente pelo atoxyl, cujo agente na experiencia animal se mostrou resistente áquelle meio medicamentoso.

Que se póde pois fazer therapeuticamente em face de um caso tal?

Sendo a resistencia afinal uma diminuição da affinidade, o remedio será procurar outras substancias de affinidade muito maior, capazes de agarrar-se a esse topo embotado — *"wie eine "Beisszange„ noch den Aviditätsstummel ergreifen und so die Verankerung and das Trypanosom bedingen können„*.

E Ehrlich com um paciente trabalho foi experi-

mentando successivamente, até obter a primeira substancia capaz de atacar não só as raças normaes como as resistentes. Essa primeira substancia já tinha o numero 418. E' um arsenical derivado do atoxyl e o seu poder spirillocida é em verdade elevado. Ratos tratados ao segundo dia de infecção, quer dizer, horas antes da morte, são curados por uma dóse que é apenas fracção da dóse letal. Resultado brilhante, capaz de sugerir a ideia grande de uma —*therapia magna sterillisans!*...

Arsenotherapia das trypanosomiases e spirilloses.

E' longa já a historia dos arsenicaes como agentes therapeuticos. Desde os acidos arsenioso e arsenico, passando pelos cacodylatos, até aos derivados do atoxyl, a lista das suas indicações é grande.

Ora todos estes compostos se podem chimicamente separar em dois grupos.

Como de todos é conhecido, o arsenico encontra-se na natureza debaixo de duas fórmas. E assim em sua combinação com o oxygenio póde dar logar á formação de duas especies differentes de compostos. De um lado o acido arsenico, do outro o arsenioso. O acido arsenico é facilmente soluvel na agua, em opposição ao ultimo. A sua toxicidade é diversa, pois que é muito maior a do acido arsenioso. Estas differenças de propriedades correspondem a uma differença de constituição chimica.

No acido arsenico, o arsenico funcciona como pentavalente com todas as suas valencias satisfeitas por outras tantas de oxygenio, ao passo que no acido arsenioso, funccionando como trivalente, só tres das suas valencias estão saturadas. Este, sendo oxydado, póde passar ao primeiro composto, o qual, por reducção, de novo volta ao ponto de partida.

Exemplo analogo, o do carbono em sua união com o mesmo oxygenio.

Ora já vimos como o atoxyl, corpo em que o arsenico funcciona como pentavalente, é sem effeito nos trypanosomas *in vitro*, e actua com energia *in vivo*.

Vimos egualmente como Ehrlich chegou á conclusão de que o atoxyl não actuava tal qual, mas sim um seu producto de reducção — reducção effectuada pelo proprio organismo — em que o arsenico é trivalente. Quer dizer: o arseno-receptor do protoplasma apenas tem affinidade para o arsenico trivalente.

Mas da anilina se póde obter uma série de compostos de arsenico trivalente, da qual apenas uma parte exteriorisará propriedades curativas.

Como explicar? E' ainda a raça resistente que fornece a Ehrlich a explicação.

Como é facil de prevêr, o apparecimento de uma raça resistente no decurso de um tratamento é um accidente desagradavel bastante, pois que impossibilita para sempre a continuação d'essa therapia.

Por isso Ehrlich procurou substancias capazes de actuar onde houvesse resistencia para o arsenico. E assim o seu laboratorio forneceu-lhe uma — a arsenophenylglycina — em condições taes. E' uma substancia que contém um radical *acetico* (acido).

Mas, tratando systematicamente pela arsenophenylglycina a raça arseno-resistente, conseguiu que ella o fôsse tambem para esta substancia. E assim obteve duas raças resistentes que elle designa por Raça I (arseno-resistente) e Raça II (arsenophenylglycino-resistente).

Ora, de analyses e investigações *in vitro*, Ehrlich tirou a certeza de que a affinidade chimica do arseno-receptor havia ficado a mesma para ambos os preparados. Por conseguinte a immunisação para a segunda substancia deve ter-se effectuado segundo uma outra via. Consequentes estudos mostraram que nos trypanosomas existe um outro receptor chimico, com affinidade para o radical acetico (acetico-receptor); e a immunisação da raça I contra a arsenophenylglycina,

que contém justamente um radical acetico, é explicada pelo embotamento do correspondente acetico-receptor.

Ehrlich, para melhor se convencer da existencia e natureza do acetico-receptor e da veracidade das suas conjecturas, preparou uma série de corpos arsenicaes todos contendo o radical acetico, e viu que em verdade todos se comportavam para a raça II como a arsenophenylglycina.

A conclusão é pois que esta substancia não é fixada sómente á custa do arsenico-receptor, mas sim tambem por intermedio do acetico-receptor.

D'esta fórma se chega a uma concepção sobre a acção medicamentosa de extraordinario alcance, a saber: *que os medicamentos podem ser fixados por differentes agrupamentos protoplasmicos.*

Ehrlich concebe que esta fixação multipla é successiva, emquanto suppõe a existencia de agrupados primordiaes que condicionam a primeira fixação e que elle designa por "*haptophoro primario*„ e de outros que por sua ordem serão "*haptophoros secundarios*„, etc.

No caso da raça I é o radical arsenical o haptophoro primario; no caso da raça II é o radical acetico. No caso de uma raça natural tratada pela arsenophenylglycina, será o radical arsenical o haptophoro primario e o radical acetico o secundario.

D'aqui se tira uma conclusão chimiotherapica: é que, quando quizermos instituir uma therapia especifica precisamos primeiro de procurar os receptores primarios, secundarios, etc., capazes de fixar determinados radicaes.

E assim se abrem novos horisontes á synthese de novos agentes therapeuticos.

Para os trypanosomas é o acetico-receptor um dos taes agrupamentos secundarios, para as spirilloses outros ha, entre elles o agrupado hydroxylico em

posição *para*, para o arsenico trivalente (arsenophenol).

Quando se introduzem n'este arsenophenol determinados agrupamentos, póde-se do mesmo passo diminuir a toxicidade do composto e augmentar-lhe a sua intensidade spirillocida. Exemplos d'estes agrupamentos são o iodo e mais ainda os grupos amidados.

Foi d'esta maneira que nasceu o preparado "606„, de nome dioxydiamidoarsenobenzol. N'este composto é o grupo amidophenol que se fixa nos spirillos e ainda em outros agentes infecciosos e que assim os expõe á acção do radical arsenicado.

E agora se vê como as raças resistentes vieram a dar-nos a explicação que desejavamos: o trypanosoma é capaz de fixar o arsenico, mas só quando funcciona como trivalente e nem mesmo todos os compostos d'este; é que é necessario que elles contenham algum dos radicaes para os quaes haja no corpo protoplasmico do trypanosoma o competente receptor. E' esta e só esta a razão porque nem todos os derivados arsenicaes da anilina se fixam no protoplasma trypanosomico.

Hypersensibilidade.

Um factor com que em therapeutica tém de contar-se e muito especialmente com estes preparados arsenicaes, é o phenomeno da hypersensibilidade.

Sabido é que para determinados organismos existem intolerancias especiaes para substancias mesmo até alimentares e que geralmente são inoffensiveis. Toda a gente conhece casos de urticaria, por exemplo, causadas pela ingestão de certos molluscos. Estes phenomenos mais frequentemente se encontram com as substancias do arsenal therapeutico, como sejam o iodo, a antipyrina, o mercurio, etc. Preciso é pois

contar com tal factor no emprego dos arsenicaes — que de per si são toxicos — na therapeutica humana.

E como da experiencia animal nada se póde concluir quando passamos á clinica, facil é de vêr o cuidado e o escrupulo necessarios para o emprego de uma nova substancia. O atoxyl conduziu em cerca de 2 a 3 % dos casos, a graves modificações do nervo optico que tiveram por resultado a amaurose. A arsenophenylglycina por seu lado póde produzir exanthemas febris de grande gravidade. D'onde mais uma vez se vê a alta complexidade que os estudos chimiotherapicos representam.

Foi justamente por temor d'estes phenomenos de hypersensibilidade que Ehrlich julgou necessario o uso do "606„ em um grande numero de casos (20.000) feito por clinicos competentes antes de ser entregue á pratica corrente, mandando fazer sempre um estudo cuidado dos doentes a injectar para assim diminuir na medida do possivel os accidentes que poderiam ser imputados ao salvarsan propriamente.

De resto, — raciocina Ehrlich — o chloroformio, substancia que tão facilmente póde causar a morte, é um medicamento que ninguem hesita em applicar, desde que se excluam determinados estados pathologicos. Se se chloroformisam cardiacos, a percentagem de mortalidade é muito mais elevada do que nos casos normaes em que é cerca de 1:2100. Mas nos hospitaes militares a mortalidade é ainda menor (1:5000) em razão da maior vitalidade.

Desta fórma Ehrlich desde o principio interdita os casos de graves perturbações do systhema nervoso central e do systhema circulatorio ao emprego do "606„. Quanto aos casos particulares e raros afinal de hypersensibilidade idiosyncrasica ao salvarsan, não é este o ponto proprio para tal discussão: adeante se tratará do assumpto.

Ictus immunisatorius.

Até aqui tem-se considerado apenas sobre as relações directas entre o agente therapeutico e o infeccioso.

Mas o organismo tambem contribue com a sua quota parte, mesmo quando se faz chimiotherapia, que theoricamente deveria excluir o concurso do meio em que ella se executa.

E' que, quando a dentro de um organismo um parasita é morto por um agente chimico, fica elle subjeito á acção dos fermentos organicos. Os seus productos de decomposição circulam: são antigeneos. Como taes, o organismo responde-lhe com a formação de anticorpos. A formação d'estes anticorpos depende de varios factores: 1.° do numero dos parasitas existentes; naturalmente, quanto maior fôr o seu numero, maior a quantidade do anticorpo produzida; 2.° da especie do medicamento; aquelles agentes que são de acção brusca e rapida como o é por exemplo o salvarsan, são os que mais sollicitam a formação dos ditos anticorpos, pois que o *ictus immunisatorius* é o mais violento.

Seria este auxilio do organismo precioso para a realisação completa d'aquelle ideal de uma "*therapia magna*„.

Mas ainda uma vez mais a alta organisação biologica d'estes parasitas oppõe as suas forças á realisação de um tal desideratum. Por circunstancias ainda desconhecidas parasitas ha que se subtrahem ás acções do medicamento e dos anticorpos, tornando-se resistentes a um e a outro.

Se designarmos a raça com que infeccionamos um determinado animal por A e que foi curado incompletamente, este animal tem, sim, anticorpos contra A, mas do mesmo passo uma nova especie de parasitas B resistente ao anticorpo de A. Repetindo a cura podemos conseguir um anticorpo de B, mas tambem uma

nova especie C. E em verdade esta possibilidade está demonstrada; simplesmente é muito differente para os diversos parasitas o poder de formação de novas variedades. Nas spirilloses das gallinhas parece que existe uma unica fórma ou especie de parasita, ou por outras palavras, este parece incapaz de dar origem a novas variedades e por isso mesmo a esterilisação é facil. Na febre recurrente do homem ou do animal parece o numero d'aquellas variedades limitado a duas ou trez. Por conseguinte seria o numero das recidivas condiccionado por ellas. Mas na doença do somno o numero d'estas variedades é muito grande, o que vae parallelamente com a difficuldade da cura. Razão é esta para em taes doenças se procurar o mais possivel tratal-as com uma só intervenção energica bastante para a cura.

Em algumas doenças do homem o salvarsan preenche completamente este fim ideal.

Assim, na febre recurrente, muito espalhada na Russia, Iversen (72) obteve em 90 % de casos injectados com uma pequena porção de salvarsan, por uma só vez, a cura completa. E nos 10 % restantes o decurso da doença mostrou-se excepcionalmente benigno. Da mesma fórma com a framboesia, uma doença bastante espalhada nos tropicos e difficil de combater pelos meios até aqui conhecidos. Segundo Strong, a affecção cura-se com uma só injecção; demais a mais trata-se aqui de uma doença cujo parasita se fixa nos tecidos em opposição ao da febre recurrente que é parasita do sangue.

Pelo que diz respeito á sua acção na syphilis humana ainda por emquanto se não poderá tirar uma conclusão absolutamente definida. Por agora julgo prematuras quaesquer palavras a este respeito porquanto ellas serão mais cabidas no final d'este trabalho.

CAPITULO II

PARTE I

O salvarsan — Sua chimica.

PARTE II

Technica da applicação do arsenobenzol.

I. Technica das injecções sub-cutaneas e musculares:

- ***a)*** **Technica geral.**
- ***b)*** **Preparação da injecção — Solutos alcalinos.**
- ***c)*** **Emulsões neutras.**
- ***d)*** **Critica d'estas technicas.**

II. Technica da injecção intravenosa.

- ***a)*** **Technica geral — Instrumentario.**
- ***b)*** **Preparação do soluto.**
- ***c)*** **Pratica da injecção.**

III. A via rectal.

PARTE I

Chimica do dioxydiamidoarsenobenzol

O arsenobenzol póde preparar-se partindo do atoxyl, mas é um caminho longo, este.

O primeiro composto obtido por derivação do atoxyl é o acido p-oxyphenylarsinico que póde obter-se, quer pelo tratamento do atoxyl pelo acido azotoso, o que dá o acido p-diasophenylarsinico que por sua vez, por ebulição, dá o acido p-oxyphenylarsinico, quer pela introducção do acido arsenico no phenol.

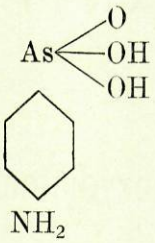
Tratado agora o acido p-oxyphenylarsinico pelo acido azotico, podem introduzir-se no primeiro, segundo determinadas circunstancias, um ou dous nitroradicaes. Obtem-se assim um composto nitrado que serve para a preparação do "606„.

Este composto vem a ser o acido meta-nitro-p-oxyphenylarsinico, no qual o grupo NO^2 se encontra em posição ortho para o hydroxylo. Póde conceber-se como um descendente de um orthonitrophenol. Por subsequentes reducções d'este corpo é que se chega ao dioxydiamidoarsenobenzol. Por reducção fraca origina-se o acido p-oxyamidophenylarsinico. E' uma substancia que fórma saes soluveis, é relativamente pouco toxica e contém ainda arsenico pentavalente. Por segunda reducção se obtem o acido oxydo p-ami-

dophenylarsinico que por terceira ainda, dá o dioxy-diamidoarsenobenzol.

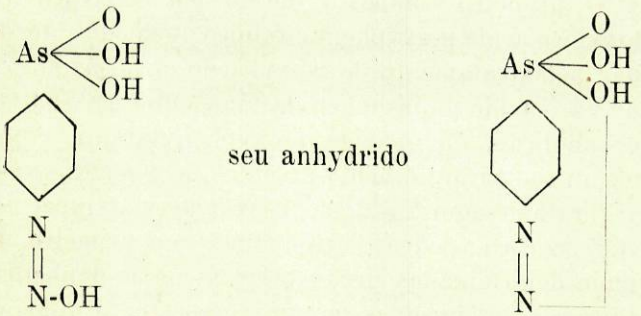
Reproduzindo aqui as formulas apresentadas por Ehrlich, se resume schematicamente o que venho de expôr:

I



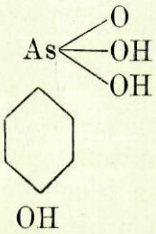
Acido paramidophenylarsinico.

II



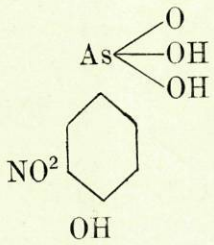
Acido diazophenylarsinico.

III



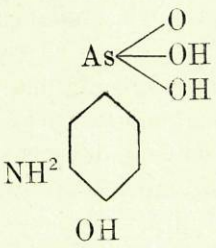
Acido paraoxyphenylarsinico.

IV



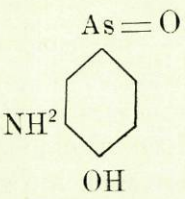
Acido meta-nitro-p-oxyphenylarsinico.

V



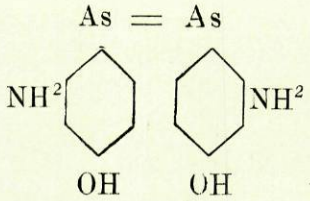
Acido metamido-p-oxyphenylarsinico.

VI



Oxydo metamido-p-oxyphenylarsinico.

VII



Dioxydiamidoarsenobenzol.

Como se vê, se bem que partindo do atoxyl, o arsenobenzol é sem duvida um derivado muitissimo afastado, afastamento este a que forçosamente deverá de corresponder uma mudança das suas propriedades fundamentaes, o que na realidade assim é.

Portanto não tem razão alguma de ser, chimicamente fallando, o argumento apresentado pelos que pensam que o arsenobenzol deve causar as amauroses observadas com o emprego do atoxyl em virtude do seu parentesco chimico.

Segundo a hypothese de Ehrlich, que de resto já vimos ser confirmada pelos factos, a funcção spirillocida pertence ao radical contendo o arsenico trivalente. Assim o composto da formula VI tambem possue uma forte acção spirillocida, mas do mesmo passo, a sua toxicidade é alta.

Pelo contrario, o composto correspondente á formula III, em que o arsenico é pentavalente, é em verdade pouco toxico, mas a dóse curativa toca a supportavel. Quer dizer, nenhuma d'estas duas substancias serve para o tratamento geral das spirilloses.

Um outro agrupado de importancia na funcção spirillocida é o hydroxylo em posição *para*. E' o caso do arsenophenol, que na verdade possue uma forte acção spirillocida, mas: 1.° é impossivel preparal-o puro; 2.° é muito toxico; 3.° oxyda-se facilmente,

sendo o seu producto de oxydação extraordinariamente inflamavel.

Ehrlich propoz-se pois modificar o arsenobenzol no sentido: 1.° de lhe diminuir a toxicidade; 2.° de lhe augmentar a spirillotropia; 3.° de lhe augmentar o poder de conservação.

Para isso dirigiu-se por um principio que elle diz seguir *intuitivamente* ha muito e que assim expressa: "as substituições *em cima* (no radical arsenical) augmentam a toxicidade, *em baixo* (no radical benzoico) diminuem-n'a„ — *oben (am Arsenrest) giften, unten (am Benzolrest) entgiften.*

Diz ainda Ehrlich: "*Ich habe eigentlich seit langen Iahren, gewissermassen instinktiv, immer die Vorstellung gehabt, dass bei therapeutische Wirksamen Benzolderivaten, welche zwei differente pharmakodynamische Substituenten enthalten, von denen einer salzbildend wirkt (OH, NH^2 — Gruppe), eine Erhöhung der Wirkung eintreten müsst, wenn ein dritter Substituent in Orthostellung zur salzbildenden Gruppe tritt*„. (a)

Esta maneira de vêr teve-a Ehrlich confirmada pela primeira vez com os dois corpos — „*trypanrot*„ e "*trypanblau*„.

Na realidade, aqui, como o estudo d'estas substancias mostrou, é a posição ortho do radical azotado para o grupo amidado que dá aos dois corpos a acção que possuem.

Além d'isto, em certas substancias, como por exemplo na parafuchsina, a introducção de radicaes halogenicos em posição ortho para o grupo NH^2, augmenta-lhes a acção.

(a) «Ha muitos annos que eu concebo, instinctivamente até certo ponto, que nos derivados benzoicos com acção therapeutica e com dois substituintes pharmacodynamicos differentes, dos quaes um actua formando saes (grupos OH, NH^2), se deveria obter uma maior intensidade de acção, quando se introduzir um terceiro substituinte em posição ortho para o grupo productor de saes».

E tambem se viu que entre os differentes substituintes em posição ortho, uns, como os grupos methylico e nitrico, diminuem a acção do acido arsanilico, outros, como os radicaes halogenicos, augmentam-n'a.

Mas Ehrlich deixou o estudo dos derivados halogenados, pois que a introducção do radical amidado em posição ortho para o grupo hydroxylico representava um maximo eutherapeutico.

Foi assim que chegou ao dioxydiamidoarsenobenzol.

PARTE II

Technica da applicação do arsenobenzol

I — Technica das injecções sub-cutaneas e musculares.

O preparado "*Ehrlich-Hata 606*„ apparece no mercado em ampolas fechadas á lampada, preparadas pela fabrica de *Meister Lucius & Brüning, Hoechst* $^{a}/_{M}$ sob o nome "*Salvarsan*„. A preparação é comprovada no "*Instituto biologico*„ da "*Georg-Speyer-Haus*„ da direcção superior de Ehrlich, antes de ser entregue á venda. Para evitar a facil oxydação de que o preparado é susceptivel, as ampolas são sujeitas á rarefacção e depois cheias com um gaz inerte.

O medicamento apresenta-se sob o aspecto de um pó amarello canario. Quando se afasta d'esta côr é porque soffreu alteração por oxydação, o que lhe augmenta extraordinariamente os seus effeitos toxicos. Não deve pois usar-se, e ainda menos o conteudo de ampolas ha muito abertas.

Cada ampola contém 0,6 de substancia, que é propriamente o "*dichlorhydrato de dioxydiamidoarsenobenzol*„. E' como tal soluvel na agua, principalmente a quente. Segundo Ehrlich, Alt, Schreiber e Hoppe a principio pensavam, não deveria empregar-

se sob esta fórma, porque poderiam produzir-se phenomenos de intoxicação. Todavia muito se teem usado as injecções sob a fórma acida, e eu mesmo muitas tenho feito n'estas condições sem a menor contrariedade.

Para evitar o emprego do sal tal qual vem nas ampolas, é que se usa em varias technicas a soda, transformando-o em um sal mono ou disodico, tambem facilmente alteravel, pelo que tem a preparação de ser feita sempre por occasião da injecção.

As technicas são hoje muitas, traduzindo esta multiplicidade o natural esforço de evitar a dôr que é intensa nas applicações sub-cutaneas, os phenomenos secundarios locaes e geraes que, felizmente, raras vezes attingem alto grau e por ultimo obter um effeito optimo medicamentoso.

a) TECHNICA GERAL

Pelo que diz respeito á technica geral, a primeira condição é manter em todo o decurso da preparação da solução a mais estricta asepsia. O medicamento é por si só irritante e necrosante; produz mesmo ás vezes, quando empregado por via sub-cutanea, suppurações de natureza exclusivamente chimica. E' preciso pois não lhe juntar a acção bacteriana.

Antes de se limar a ampola é conveniente passal-a por uma pelota embebida em ether e não pela lampada, pois que o calor altera o composto, como me succedeu uma vez, em que não tive outra razão que me explicasse a coloração acastanhada que o medicamento foi tomando e que me obrigou a rejeital-o.

E' obvio que todos os objectos devem ser fervidos e que a agua a empregar será de preferencia distillada e quente, o que augmenta o seu poder dissolvente, embora produza ao mesmo tempo a facilidade de oxydação. Na intravenosa, como adeante se verá,

a agua tem necessariamente de ser distillada e recente.

A injecção póde ser sub-cutanea, intramuscular ou intravenosa. Póde ainda o salvarsan ser introduzido no organismo por via rectal sob a fórma de suppositorios ou clysteres.

Para a injecção intramuscular escolhe-se de preferencia os gluteos. O doente deve conservar-se sobre o ventre, desinfectando-se a pelle com a tintura de iodo. A picada deve ser no quadrante externo. Junkermann aconselha, para evitar a proximidade do sciatico e assim diminuir a dôr, a que se pique á altura da linha de união das duas espinhas iliacas antero-superiores e o mais externamente possivel. Tambem assim ficam protegidos os vasos da região glutea.

Para as soluções claras servem as canulas ordinarias. Mas para as suspensões é precisa uma de forte calibre, porque de contrario a injecção não passa. Deve-se introduzir primeiro a canula e esperar para evitar a penetração possivel em um vaso, o que seria muito perigoso.

O embolo deve ser impellido muito lentamente para evitar lacerações que facilitariam a acção irritante do salvarsan.

Depois de feita a injecção a seringa póde ser retirada, fazendo-a aspirar uma bolha d'ar que em seguida se injectará para limpar a canula. Depois, comprimindo os tecidos sobre a canula, retira-se esta vivamente para evitar o arrastamento da injecção pelo trajecto da picada. Depois collodio.

Primitivamente, com as grandes porções de vehiculo, a injecção era distribuida pelas duas nadegas. Depois que o seu volume foi diminuindo progressivamente até 2 e 1 centimetros cubicos, fez-se em uma nadega só. O doente deve permanecer por algum tempo na mesma posição, fazendo-se-lhe uma massagem, o bastante para facilitar a absorpção.

Na injecção sub-cutanea, preconisada primeiro por Wechselmann, Lange, Michaëlis e Kromayer, a região preferida é a escapular. O doente deve estar sentado, fazendo-se a picada entre as duas espaduas e de cima para baixo. Antes de se adaptar a seringa deve-se verificar se a agulha se move livremente no tecido cellular sub-cutaneo.

Michaëlis aconselha uma massagem subsequente até que a eminencia cutanea, provocada pela injecção, desappareça. Ha quem se opponha a esta pratica com a razão de que se facilita a necrose.

A applicação de compressas humidas é de vantagem, quer para ajudar a absorpção, quer para diminuir a dôr.

Wechselmann injecta na região escapular; Michaëlis na região lateral do thorax, e mesmo na região dos peitoraes, o que hoje está abandonado; Blaschko escolhe o tecido sub-cutaneo das nadegas e reparte a injecção por differentes territorios em pequenas quantidades.

Pelo que concerne á dôr recommendou-se a principio o emprego preparatorio de um anesthesico. Alt servia-se da eusemina, cujo effeito é porém passageiro. O emprego de compressas quentes e em casos de grande esthesia do doente, o recurso de uma picada de morphina, podem ser de algum auxilio. Em todo o caso desde que se empregue um pequeno volume a superficie de irritação é menor e d'ahi supportavel a dôr.

Pelo que concerne aos cuidados posteriores á injecção limitam-se elles a guardar por algum tempo o repouso no leito, principalmente quando se trata de injecção venosa. Nos primeiros tempos exigia-se uma semana de cama para uma injecção sub-cutanea ou muscular! E' desnecessario; n'este caso — injecção sub-cutanea — o doente póde, se a dôr lh'o permittir, continuar immediatamente após a injecção a sua vida normal sem ir á cama e sem por isso soffrer

algo; tem-se comtudo notado que uma certa dependencia existe entre os accidentes imputados á acção secundaria do medicamento e a falta de observancia de algum repouso. Além d'isto o repouso favorece mais a absorpção. Por conseguinte, o dia da injecção e o immediato, deve o doente passal-os em descanço. Por excesso de precaução poder-se-ha mantel-o tambem a regimen lacteo e diuretico até ao segundo dia, principalmente com a injecção intravenosa.

Pelo que diz respeito a instrumentação as fabricas téem sido ferteis na confecção de seringas, agulhas, estojos, etc. Para a preparação da injecção segundo a sua technica, Wechselmann fez construir um estojo com o instrumentario preciso, que media meio metro e custava 100 marcos!

Eu sirvo-me hoje para as injecções sub-cutaneas e intramusculares de uma seringa com embolo metalico e topos moveis (ha vantagem em que assim seja, pois que serve para todas as technicas, como se verá), com duas canulas, uma larga e outra mais fina, de 4-5 centimetros, de um *godet* de vidro, de uma vareta e de uma pequena pipeta.

Para a injecção intravenosa é que ha alguns dispositivos de real utilidade que abaixo descreverei.

Preparação da injecção.

Hoje, a injecção intravenosa, desthronou quasi que por completo as injecções por via sub-cutanea ou muscular. Para ser mais completo o meu trabalho, resolvi comtudo descrever as principaes technicas propostas e experimentadas. Além do natural interesse em conhecer as "*étapes*„ porque passou a technica da administração do salvarsan, ha a acrescentar que em frequentes casos se tem de recorrer a uma via differente da venosa.

Estas as razões de ser d'este capitulo que a alguns poderá parecer obsoleto, mas que em realidade o não é.

b) SOLUTOS ALCALINOS

TECHNICA DE EHRLICH (primitiva)

Solução a 1:100 (intramuscular)

Dissolve-se com ajuda de uma vareta de vidro os 0,6 da substancia em 3 centimetros cubicos de glycol. A solução é facilitada ajuntando algumas gottas de agua. Accrescentam-se depois 12 c. c. de agua, agitando e depois de uma vez 10,3 c. c. de soda a $^1/_5$. Agitando sempre obtem-se um soluto claro que depois é completado até 60 c. c. com mais agua para assim ficar a $^1/_{100}$.

Este processo, que Ehrlich preconisava em carta dirigida a Alt quando lhe enviou as primeiras amostras do medicamento para elle experimentar na sua clinica de psychiatria em Uchtspringe, foi logo abandonado, pois que ninguem hoje injecta 60 grammas de vehiculo para 0,6 da substancia.

TECHNICA DE ALT (Münch. Med. Woch., n.° 34, 1910)

N'um tubo graduado de capacidade de 50 c. c. deita-se 0,3 de salvarsan em 10 c. de agua esteril e agita-se. Depois junta-se a soda normal esteril até ficar apenas um ligeiro resto da substancia por solver. Para 0,3 bastam de 2 a 2,3 c. c. do soluto. Ajunta-se em seguida a agua precisa para se completar 20 c. c.

Póde-se ajuntar a este soluto um anesthesico esterilisado (eusemina). Injectam-se então profundamente 10 c. c. em cada musculo gluteo.

Esta é a technica primitiva. Alt e com elle outros auctores, ainda hoje consideram a solução alcalina como a de effeitos mais rapidos e seguros, como o provaram as suas muitas experiencias em homens e animaes. Posteriormente aperfeiçoou a sua technica de modo a fazel-a mais rapida, com o minimo de dispendio de

soda e com o graduamento de concentração desejado. E' a seguinte:

Em uma proveta de 50 c. c. de rolha esmerillada e com algumas perolas de vidro de grandeza media (servem as usadas nos porta-pennas) deita-se a quantidade desejada de salvarsan e depois 10 c. c. de agua (póde-se ainda empregar menos, para assim ficar com uma pequena porção de vehiculo). Agitando energicamente, toda a substancia se dissolve com presteza. A este soluto se accrescentará approximadamente 0,5 c. c. de soda normal por cada decigramma de salvarsan, obtendo-se um precipitado gelatinoso; agita-se de novo energicamente durante $^1/_2$ minuto. Obtem-se então um soluto amarello-claro de alcalinidade fraca que póde ser diluido á vontade.

Como ha differenças de solubilidade de ampola para ampola poderá ser necessario accrescentar mais ou menos soda do que a indicada. E' isso objecto da attenção e cuidado do operador. E' um processo commodo e rapido. Em logar da solução completamente clara póde injectar-se o soluto turvo *(trübe Lösung)*, que é menos irritante.

Technica de Wechselmann

Os 6 decigrammas de salvarsan são dissolvidos em uma pequena quantidade de alcool methylico ou glycol. Accrescenta-se depois 10 c. c. de agua distillada e junta-se-lhe a soda decinormal precisa para o soluto que apenas fica ligeiramente turvo. Injecta-se d'esta maneira um monochlorhydrato.

Technica de Schreiber e Hoppe
(Berli. Klin. Woch., n.° 31, 1910)

Em uma proveta misturam-se os 0,6 decigrammas de salvarsan e 0,5 de alcool methylico. Logo que a substancia estiver humedecida ajuntam-se 10 c. c. de

agua esteril, agitando. Depois accrescenta-se soda até que fique só um pequeno resto de substancia por dissolver ou sejam cerca de 3,5 a 4 c. c. de soda normal. Completa-se depois até 60 c. c. com agua, ficando o soluto a $^1/_{00}$, de que se podem injectar 30 c. c. em cada nadega.

SOLUTOS ACIDOS

Technica de Iversen

Iversen faz um soluto aquoso de 0,5 a 2 % e injecta tal qual.

Technica de Taege (Annales de la P. C. de Bruxelles, 1911, p. 2180)

Deitam-se algumas gottas de glycerina pura esteril na quantidade de substancia a injectar e com uma vareta de vidro mistura-se bem com o pó até que este fique todo impregnado pela glycerina. Accrescenta-se em seguida agua fervente, 10 c. c., e injecta-se com uma agulha fina.

c) EMULSÕES NEUTRAS

Technica de Wechselmann (Deut. Med. Woch., n.° 30, 1910)

Wechselmann, depois de ter experimentado varios processos, fixou-se no que vou descrever, que teve grande voga mas que a perdeu, sendo o seu auctor o primeiro a dar o exemplo.

Deita-se em um pequeno almofariz a porção de salvarsan a injectar, dissolvendo-a com a ajuda de uma vareta em 1 a 2 c. c. de soda normal. Accrescentam-se algumas gottas de acido acetico, que precipita o medicamento. Junta-se 1 a 2 c. c. de agua,

distillada e depois neutralisa-se cuidadosamente, servindo-se alternadamente ou do acido acetico a $^{1}/_{100}$ ou de soda deci-normal, conforme a reacção aos dois papeis de tornesol (azul e rosa) fôr acida ou alcalina.

Como este grau de neutralisação é difficil de obter em uma tal suspensão, e de uma perfeita suspensão é que depende a maior ou menor dôr, Wechselmann por ultimo centrifugava e recolhia o centrifugado em sôro physiologico. Aspira-se esta suspensão com a seringa e injecta-se entre as espaduas sub-cutaneamente ou na região nadegueira intramuscularmente.

Technica de Michaëlis (Berl. Klin. Woch., 25 de Julho de 1910)

Independentemente de Wechselmann e quasi que ao mesmo tempo dava Michaëlis a seguinte technica:

Em uma proveta graduada, de capacidade 50 c. c., lançam-se 25 c. c. de agua fervida quente. Em seguida deita-se 0,6 de salvarsan, que se dissolve com a ajuda de uma vareta. Quando toda a substancia estiver dissolvida ajuntam-se 6 c. c. de soda normal e agita-se até que o precipitado obtido se haja de novo dissolvido. Deita-se em seguida tres gottas de um soluto alcoolico a $^{1}/_{100}$ de phenolphtaleina e depois, agitando sempre, acido acetico até que a phenolphtaleina haja descorado, quer dizer, até que a reacção seja neutra.

Para evitar seguramente a reacção acida, junta-se de novo soda normal até a phenolphtaleina corar levemente. Obtém-se assim uma suspensão amarellada que é injectada sub-cutaneamente nas costas.

Michaëlis modificou a seguir um pouco esta technica; antes de lançar o medicamento na agua, humedece-o com 1 c. c. de alcool ethylico, o que facilita a sua solução.

Technica de Spiethoff

(Modificação do processo de Michaëlis)

0,6 de salvarsan são lançados em um tubo centrifugador. Juntam-se alguns (2-4) c. c. de sôro physiologico e com vareta de vidro dissolvem-se, accrescentando mais algum sôro até 8 c. c. Depois 2 gottas de phtaleina e tres de soda concentrada. Formam-se logo alguns flocos avermelhados que com a agitação com a vareta vão augmentando e dividindo até se originar uma massa homogenea que se transforma em uma emulsão fina, continuando a agital-a e aquecendo-a em *banho-maria*. Accrescenta-se então mais algumas gottas de soda concentrada até de novo apparecer côr avermelhada e depois acido acetico até ao seu desapparecimento. Por precaução ainda se póde baixar o grau de acidez da emulsão junto do leito do doente por meio de algumas gottas de soda. O resto, que fica adherente á parede do vaso, é lavado e suspendido por 1 c. c. de agua esteril e injectado. D'esta maneira abaixa-se a quantidade do vehiculo a injectar até 9-10 c. c.

Technica de Blaschko (Berl. Klin. Woch., n.° 35, 1910)

Emprega 0,36 c. c. de soda a 20 % para 0,5 de salvarsan fundado na composição chimica d'esta com o dichlorhydrato.

Portanto, junta cuidadosamente a agua e a soda, obtendo logo a emulsão neutra. Em todo o caso accrescenta 1-2 gottas de acido acetico puro ou chlorhydrico. De agua emprega apenas 5 c. c. Obtém pois uma emulsão neutra suspensa em um soluto de chloreto de sodio a cerca de 1,3 % que, segundo o auctor, não é tão hypertonico que possa causar dôres.

Technica de Citron e Mulzer (Med. Klin. Woch., n.º 36, 1910)

Em uma seringa de capacidade de 15 c. c., que seja provida na extremidade do porte-agulha com um cone obturador, deita-se a quantidade precisa de salvarsan, que se humedece com algumas gottas de alcool. O embolo, claro, deve estar fóra da seringa. Junta-se 5 c. c. de agua distillada quente até ao traço, mette-se o embolo e agita-se energicamente. Obtém-se uma solução clara. Tira-se novamente o embolo e juntam-se gotta a gotta cerca de 40, de uma suspensão a 10 % de carbonato de calcio em sôro physiologico, agitando sempre. Tirando o cone obturador, deixam-se sahir de vez em quando as bolhas de acido carbonico formado. Obtém-se uma emulsão extraordinariamente fina, do aspecto d'uma gemada, cujo volume deve ficar entre 5 a 6,5 c. c. Recolloca-se o embolo e injecta-se com uma canula grossa. A suspensão de carbonato de calcio é esterilisada em autoclave.

EMULSÃO EM PARAFINA

Technica de Kromayer (Berl. Klin. Woch., n.º 37, 1910)

Uma determinada quantidade de Ehrlich-Hata, 3 gr. por exemplo, é junta com um pouco de parafina liquida em um *gobelet* de porcelana. Com uma vareta homogeneisa-se a emulsão, accrescentando sempre parafina liquida até 30 c. c. Cada centimetro cubico de emulsão contém pois 1 decigramma de 606. Deve manter-se em um frasco ao abrigo da luz, podendo conservar-se por bastantes dias sem decomposição. Antes de se usar tem de se homogeneisar, porque pelo repouso o pó assenta.

Outros auctores empregam tambem o oleo de

amendoas dôces, o azeite (Volk), o oleo de sesamo (Neisser), etc.

Uma outra preparação conservavel é a que Schindler (178) apresentou no mercado sob o nome commercial de *Joha* e que vem a ser uma mistura de iodipina e lanolina e de 40 % de salvarsan, contida em ampolas promptas para o emprego.

O auctor diz ter observado bons resultados, principalmente pelo que diz respeito á absorpção. Lesser contesta justamente esta qualidade; por mim, se bem que não tenha experimentado o preparado, julgo que este estará na verdade, porque, como adeante veremos, eu julgo que as emulsões ou suspensões fortemente concentradas difficultam a absorpção.

Henrich e Tatarsky (242) dizem bem de tal preparado.

Por ultimo, vou apresentar uma technica bastantes vezes por mim seguida e que se não é de todo original, tem comtudo algumas modificações que a tornam simples, pouco dolorosa e acima de tudo pratica.

Depois de ter experimentado varias formulas quiz tambem conhecer as suspensões oleosas, empregando a principio o oleo de ricino, depois o azeite e por ultimo o oleo de amendoas dôces. D'estes exclui logo o azeite, porque a suspensão é muito pouco homogenea. O oleo de ricino é muito espesso e como tal se perde grande quantidade de medicamento. Mais fluido é o oleo de amendoas dôces, que ainda assim, com o pó, empasta o bastante para ser quasi que impossivel aspirar o que fica agarrado ás paredes do *gobelet* em que se fez a preparação, a não ser que se augmente extraordinariamente a quantidade de vehiculo. Foi por estas razões que me lembrei do simples estratagema seguinte, que afinal pouco depois vi descripto na "Deut. Med. Woch.„ com pequena differença:

O instrumentario reduz-se ao mais simples: uma seringa de topos moveis, d'essas que andam no mercado como proprias para o "606„, e uma vareta de vidro. Depois de esterilisada a seringa, mette-se-lhe o embolo, tira-se-lhe o topo porta-agulha e passa-se por alcool *absoluto*, ou melhor ainda, aquece-se ligeiramente á lampada até ficar bem secca. Isto é o tempo mais importante para evitar dissabores como os que me aconteceram a mim até ter encontrado a razão explicativa. E' que, ficando as paredes da seringa com alguma agua, mesmo quando proveniente do alcool se não fôr absoluto, succede que, quando se deita o salvarsan dentro da seringa, aglutina com essa agua formando uma pasta gelatinosa que adhere ao vidro e se insinua entre este e o embolo quando o fazemos descer para injectar; é de tal fórma, que não ha forças que d'alli mais o arranquem, obrigando a desistir da injecção, que fica toda dentro da seringa! Uma vez me aconteceu ter de quebrar o corpo de vidro para tirar o embolo, ficando o doente por injectar. E' preciso, pois, que ella esteja bem secca.

Deito depois o salvarsan dentro da seringa mantida ao alto, servindo o embolo de fundo do cylindro, e em seguida 1 ou 2 c. c. de oleo de amendoas esteril, homogeneisando o mais possivel com uma vareta fina de vidro. Colloca-se o topo porta-agulhas e injecta-se. Como se vê, a technica não póde ser mais simples e a dôr é muito attenuada, attenta a pequena quantidade de vehiculo, o que, não operando dentro da propria seringa, seria impossivel, pois que se perderia a maior parte da dóse. E' muito supportavel a dôr. Não é maior do que a occasionada por algumas injecções mercuriaes, segundo o proprio testemunho de alguns doentes.

d) CRITICA DAS INJECÇÕES SUB-CUTANEAS E MUSCULARES

Como se está vendo, foram e são ainda numerosos os meios de introducção intra-cellular do salvarsan. Póde quasi dizer-se que cada auctor tem a sua technica ou modifica a dos outros. E' inutil alongar mais este capitulo, que hoje é mesmo pouco actual, porque as technicas apresentadas podem considerar-se formulas typos. Tudo o mais é d'ellas variante. Se bem que hoje quasi todas ellas hajam cedido o logar á injecção intravenosa de que me occuparei a seguir, ou pelo menos não sejam mais empregadas taes como originalmente descriptas — v. g. a reducção de volume vehicular — julguei-me no dever de reproduzil-as, como já atraz disse, não só pelo interesse historico que ha em mostrar a evolução que seguiu a technica da administração do salvarsan, como tambem, e mais, por julgar que a technica definitiva ainda não esta absolutamente estabelecida. Só o tempo nos ha-de dizer qual a formula a empregar e se se poderá ser unitario n'essa mesma formula. Creio que não está ainda resolvido se não haverá vantagem na applicação simultanea do salvarsan por via venosa e intramuscular, como durante muito tempo Ehrlich preconisou. Não é precisamente a mesma a acção do medicamento introduzido por uma ou outra via.

E se as technicas descriptas são defeituosas, uma simples modificação póde bem ser sufficiente para que esses defeitos desappareçam. O neosalvarsan, como depois veremos, póde ser e é, com muita vantagem, applicado por via sub-cutanea. De resto, muitas vezes se será obrigado a lançar mão da injecção subcutanea ou muscular.

Por muito facil e corrente que se tenha tornado a pratica da injecção intravenosa, ella nunca poderá ou deverá ser um methodo ambulante. E' a rigor um

processo exequivel só em pratica hospitalar. E ha-de haver sempre doentes que hesitarão deante da transfusão venosa. E mais ainda: em certas clinicas ruraes será difficil, senão muitas vezes impossivel, uma injecção intravenosa; ha-de por esse facto privar-se um syphilitico da acção efficaz do salvarsan? E, — levando as coisas mais ao extremo — em frente de um caso refractario ao tratamento mercurial como tantos ha, não deverá o clinico lançar mão da injecção sub-cutanea, impossibilitado casualmente da intravenosa?

Mas, dentro da pratica até hoje obtida, a que methodo se deve dar a preferencia? Que formula se escolherá?

Todas teem as suas vantagens e os seus defeitos. Começando pelas injecções acidas, que teem sido empregadas por bastantes clinicos, imputa-se-lhes o serem muito irritantes. Alèm d'isso, como o medicamento não é utilisado pelo organismo na sua fórma acida, tem de ser subjeito á reducção pelos humores alcalinos, o que retardará a acção curativa. Alt pensa que na sua fórma acida a toxicidade é maior, podendo influenciar a acção cardiaca. Tal não observei eu nas injecções acidas que tenho feito. Em todo o caso, pelo que diz respeito á dôr, eu, na minha pratica, não vi que ella fosse exaggerada ou superior a outro methodo, isto, claro está, desde que se concentre a solução e se injectem poucos c. c. (3-4). E' um meio simples, facil e que reduz o instrumentario. Na pratica os seus resultados são comparaveis a outros methodos.

Das injecções alcalinas outro tanto se poderá dizer pelo que respeita ao elemento dôr, sobretudo quando se empregavam grandes quantidades de vehiculo. A reacção mais tempestuosa á dôr que eu vi foi com uma injecção alcalina de cerca de 20 c. c. de volume. Houve uma infiltração notavel, empastamento e um tumor do tamanho de um ovo de gallinha, que

depois se reabsorveu sem ser necessaria a intervenção do bisturi (caso VII). Todavia estes phenomenos locaes em egualdade de circumstancias passam por ser menos intensos do que nas injecções acidas. E pelo que diz respeito á clinica, o methodo primitivo de Alt, um momento abandonado, voltou a estar em uso concentrando a solução a 10 c. c. e menos. E' um processo relativamente simples e de effeitos seguros. Desejando-se uma acção energica e rapida, penso que deve ser de preferencia o escolhido quando se haja de fazer injecções intramusculares.

As emulsões neutras ou acidas, apresentadas como o meio de applicação *indolor* do medicamento, se bem que na realidade em alguns casos o sejam, são comtudo possiveis de desmentidos e não tão raros são elles. No momento da applicação a dôr está ausente, é facto; mas vem passados 2, 3, 4 dias e prolonga-se. Além d'isso é a formula que maior contingente de necroses tem dado, sendo a primeira observada pelo proprio Wechselmann que com toda a probidade veio prestamente denunciar o seu methodo no congresso de Koenigsberg. Accresce tambem que as condições de absorpção são difficultadas pela fórma que o medicamento leva, embora de muitos lados se tenha affirmadô o contrario. E' difficil talvez uma opinião decisiva, attentas as tão variadas differenças individuaes. Em todo o caso, pelo que observei, parece-me estar na verdade affirmando serem bastante mais lentos os effeitos das emulsões.

Resumindo: havendo de se proceder por via subcutanea ou muscular, temos dois processos á escolha, que serão uma funcção das circumstancias no caso subjeito: querendo-se proceder com maior rapidez, tirando do medicamento o maximo effeito, não tendo em conta o elemento dôr, lançar-se-ha mão da formula alcalina segundo o methodo de Alt, reduzindo o volume ahi a 10 c. c., ou do soluto simples aquoso concentrado até 3-4 c. c.; desejando-se um effeito

prolongado, querendo-se poupar o doente á dôr, o meio que apresentei, de emulsão acida preparada a dentro da propria seringa, será o preferido.

II — Technica da injecção intravenosa.

a) TECHNICA GERAL — INSTRUMENTARIO

São numerosos já os apparelhos e dispositivos descriptos e recommendados para a injecção intravenosa, alguns com notavel complicação.

O mais simples (fig. I), o de Weintraud (119),

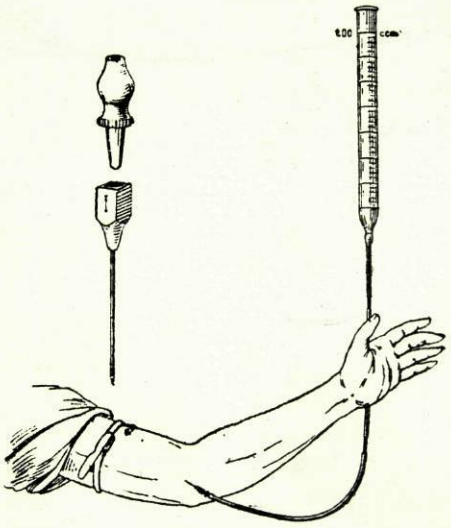


Fig. I

de Wiesbaden, reduz-se a um tubo graduado da capacidade de 250 c. c., afunilado na base, onde se ajusta um tubo de borracha; por sua vez este é munido na sua extremidade livre de uma oliva a que se fixa a agulha, depois de introduzida na veia.

Schreiber (16) emprega uma seringa vulgar de

10 c. c. (fig. II) ajustada a uma torneira de tres vias, com a qual de um lado aspira para a seringa o soluto que, depois de voltada a torneira, injecta na veia.

Assmy modifica um pouco o dispositivo de Weintraud. Serve-se de um supporte com duas buretas graduadas cujos tubos de borracha se vão juntar em

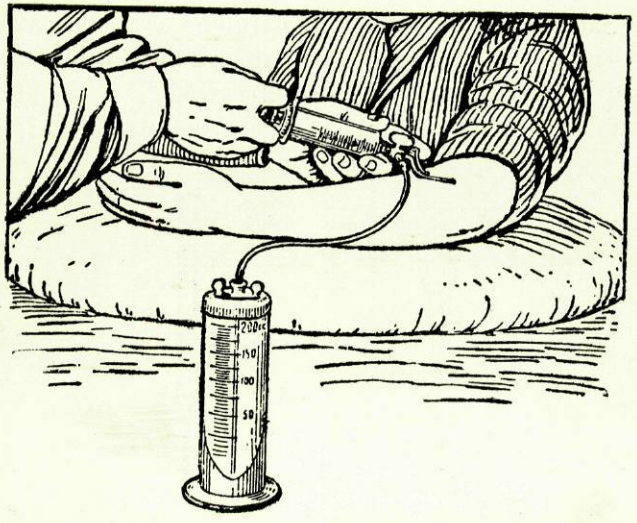


Fig. II

uma torneira de tres vias. D'esta sáe um terceiro tubo de borracha, que é interrompido a meio caminho por outro de vidro, tendo no seu topo final um cone, pelo qual se encaixa na agulha.

Wechselmann emprega um apparelho engenhoso que elle denomina "*Kugel-Wentil-Apparat*„ descripto na "Deut. Med. Woch.„ de 16 de Março de 1911 e de que eu me servi muitas vezes (fig. III). Parecendo complicado, é em verdade muito simples e de um funccionamento perfeito. Acho-o muito recommendavel pela facilidade e segurança como a injecção é

feita. A casa constructora é "*Edgar Hirsch & C.º, Lindower Strass 18-19 Berlin N. 39*„.

Compõe-se de um tubode vidro mergulhando em uma proveta graduada, no cimo do qual ha duas valvulas esmerilladas, conicas, que podem fechar-se por duas espheras de nickel. Entre as duas valvulas ha um ramo que se põe em communicação, por meio de um tubo de cautchouc, com uma seringa. Acima da valvula superior sáe segundo ramo, que ficará em communicação com a agulha.

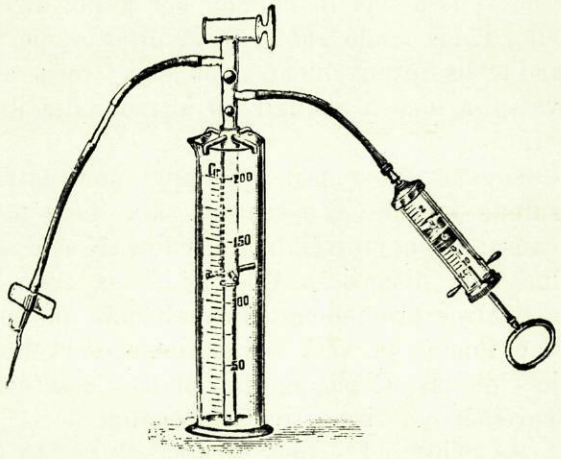


Fig. III

O funccionamento é simples. Por aspiração enche-se com sôro physiologico o apparelho, que permanecerá cheio em virtude da pressão athmospherica e que por tal não deixará mais entrar ar, e expelle-se, fazendo correr o liquido, o ar contido no tubo porta-agulha. Mergulha-se em seguida a extremidade livre do apparelho no frasco da proveta contendo o soluto, e ajusta-se a agulha, já introduzida na veia, com o tubo que lhe compete. Fazendo funccionar a seringa, injecta-se o liquido com impossibilidade de introduzir ar, visto como, se se aspira, elle se juntará na

seringa; se d'esta passa para o apparelho, juntar-se-ha na sua cupula, que é provida de uma torneira por onde se poderá fazer sahir. E se por improvavel accidente houvesse transposto esta parte do apparelho, ainda poderia ser visto passar no tubo de vidro que existe ao meio do de cautchouc. Tem ainda a vantagem de mais facil manuseamento que o de Schreiber, visto não ser preciso estar a abrir e fechar torneiras e tambem o de uma mais facil esterilisação.

Pelo que respeita a agulhas, cada praticante da injecção venosa tem inventado, por assim dizer, um modello, todos tendo em vista facilitar a operação e evitar-lhe os inconvenientes, ou seja: ferir a veia, atravessal-a, não a attingir ou abandonal-a durante a operação.

Uns esforçam-se principalmente por evitar que a agulha, durante a operação, saia do seu logar por causa de inevitaveis movimentos. N'este sentido dão-lhe uma disposição tal que possa fixar-se ao braço. Outros pretendem principalmente que penetre bem no lumen da veia sem a ferir; servem-se de agulhas duplas. Como agulha simples descreverei a de Schreiber e o dispositivo Hausmann.

A de Schreiber é uma agulha recta, de lumen largo bastante para deixar correr o sangue do braço, de bisel curto, tendo na extremidade que se junta com o tubo da seringa uma pequena placa curva que se adapta ao dedo do operador e que facilita a picada e a introdução na veia. A agulha, junta com um pequeno tubo de borracha, é fixada no acto da operação, por uma tira de adhesivo, ao braço.

O dispositivo de Hausmann consiste em uma peça intermediaria entre a agulha e o topo do tubo, por onde o liquido correrá. Esta peça tem por fim facilitar a reunião da agulha, depois de introduzida na veia, com o tubo de borracha, impedindo assim indirectamente a sahida da agulha do seu logar. E' uma

pequena placa chata, que os dois dedos seguram com commodidade, atravessada por um canal que se abre de um lado em um pequeno topo como o das seringas vulgares, a que a agulha se adaptará, e do outro é o proprio canal que se alarga conicamente servindo de receptor ao "en-bout„ do tubo de borracha. O todo em funcção formará um angulo um pouco obtuso. Não usei este dispositivo, mas julgo-o realmente de commodidade e facilitação.

Como typo de agulhas duplas descreverei a de Loeb (181) e a de Kuznitzky (191). A de Loeb consta de uma grossa agulha de platina de ponta aguda mas pouco longa. Dentro d'esta póde deslisar uma outra calibrada pelo lumen da primeira, muito mais comprida e sem ponta alguma. Comprehende-se desde já o mechanismo. Introduzida a primeira canula, logo que dê sangue, adapta-se-lhe a segunda, que deslisará e, visto que a segunda excede a primeira depois de os dois cones estarem justos, penetrará alta no lumen da veia sem a ferir. Claro que as agulhas e os seus cones se adaptam justamente, impedindo assim a sahida do sangue que se insinuaria por entre o espaço que resultasse do não calibramento.

Na de Kuznitzky o principio é o mesmo, mas as duas canulas estão ligadas por um dispositivo de mola pelo qual, premida ella, a agulha interna sobe na externa de modo a deixar a ponta d'esta livre para a picada; abandonada, a agulha externa emerge da interna subindo no lumen da veia.

Estas agulhas são na realidade de vántagem, mas teem o defeito de serem excessivamente grossas, occasionando uma picada larga e dolorosa. Na minha pratica utilisei uma agulha vulgar de calibre um pouco largo, a que encurtei o biselamento, pois que os ordinarios, sendo muito obliquos, podem causar que parte do lumen fique fóra da veia.

b) PREPARAÇÃO DO SOLUTO

Para a preparação de um soluto de Salvarsan que haja de ser injectado por via venosa, dois processos se podem seguir: o dos solutos alcalinos e o dos solutos acidos. As emulsões e suspensões estão, por sua natureza, postas de parte. Qual d'aquelles dois caminhos, pois, o que deve preferir-se?

Desde já devo dizer que a preparação acida deve de ser excluida por perigosa. Não ha duvida que alguns clinicos d'ella se serviram. Spiethoff (286) de Yena empregou-a na proporção de 0,1:40 e diz que os resultados são superiores aos da solução alcalina. Assim, diz serem as recidivas menos frequentes e a reacção de Wassermann virar mais frequentemente; que os phenomenos reaccionaes são mais violentos, mas de modo algum contraindicação ao seu emprego. Duhot (289), por seu lado, exprime-se da mesma fórma, e fazia no primeiro mez de cura quatro a cinco injecções de 0,4 cada, por este processo.

Mas Fraenkel e Grouven ("Abh. ü. Sal.„, p. 155) depois de algumas injecções assim haverem feito, tiveram nas suas mãos o primeiro caso mortal que explicaram como idyosyncrasia (0,4 diluidos em 15 (!) c. c. d'agua e injectados n'uma veia do cotovello).

Notthafft (180) contraditou a explicação, attribuindo antes a morte á acidez do soluto. Algum tempo depois, Miessner (221), em uma série de experiencias em animaes, pôde constatar que os injectados com 0,0005 por k. de salvarsan por via venosa, em soluto acido, succumbiam em frente de outros que supportaram 0,4 por k. em soluto alcalino. Além d'isso, observou em experiencias *in vivo* e *in vitro* que o soluto coagulava o sangue, precipitando mesmo o sôro desfibrinado. Observou ainda que as lesões principaes se encontravam nos pulmões, o que condiz com o quadro anatomo-clinico apresentado por Fraenckel e Grouven. Joseph (279) por seu lado confirma ple-

namente estes resultados. E', pois, o soluto alcalino que se deve empregar.

Uma outra questão muito debatida e ventilada ainda, é a da fórmula a dar ao vehiculo aquoso. Deve empregar-se o sôro physiologico? Deve antes empregar-se um soluto hypotonico? Deve preferir-se agua simples? E, por ultimo, deve esta ser chimica e bacteriologicamente pura?

O soluto de chloreto de sodio a $9{,}5/_{1000}$ foi o que primeiro naturalmente se applicou por razões obvias de apresentar-se. Não tardou porém muito que a questão se levantasse se não seria a hypertonia do soluto a razão dos phenomenos reaccionaes de intensidade diversa que os differentes clinicos iam observando. Na verdade, Marschalkó (227) raciocina e não sem razão que, visto ser o arsenobenzol empregado sob a fórma de dichlorhydrato e visto ainda ter de se empregar a soda para o dissolver para a injecção intravenosa, o soluto obtido seria de percentagem de chloreto de sodio superior a 0,9 % e portanto inadequado aos tecidos organicos. Desde então começou a empregar solutos de 0,5 a 0,4 % com resultado que elle classifica enthusiasticamente de — *éclatant, gevaltig*. A temperatura subiu só em alguns poucos doentes, dos quaes alguns com intercorrencias de grippe ou influenza, *outros com syphilis primaria ou secundario não tratada, quer dizer, com numerosos spirochaetas*. E o mesmo dos restantes symptomas.

Pouco depois Wehner (278) confirmava os resultados de Marschalkó e recommendava o emprego de um soluto a 0,5 %.

Quasi ao mesmo tempo, Mayer (255) em uma série de experiencias *in vitro* constatava que ao contrario do que pensava Marschalkó, o soluto de salvarsan em sôro physiologico não era de modo algum hypertonico em relação ao sangue e do mesmo passo observava que aquelle soluto abandonado a si, sem mistura de sangue, mostrava um precipitado passado

algum tempo e que este precipitado era tanto menos abundante quanto menor a concentração do soluto. D'esta fórma, confirmando em parte Marschalkó mas explicando-se differentemente, recommendava como concentração optima a de 0,5 %.

Qualquer que seja a pathogenia do caso, o que é interessante é que alguns mezes depois Marschalkó voltava á publicidade com um caso de reacção grave a seguir a uma injecção intravenosa segundo o seu processo e com a declaração de que depois de ter obtido optimos resultados, como referi, — para cima de 400 injecções — *de um determinado momento em deante* voltara a observar as conhecidas reacções. E de posse já dos trabalhos de Wechselmann, não encontrava para explicação do caso mais do que uma luxuriante flora bacteriana das aguas empregadas em resultado da modificação thermica metereologica (verão), explicação que me parece algo precaria. Galewsky (308) apresentou tambem um facto analogo, pois que os ultimos dias de Fevereiro de 1913 marcam uma divisão brusca entre a intensidade dos phenomenos reaccionaes. Simplesmente, tendo *mudado de fornecedor* de sôro physiologico, as suas injecções voltaram a correr com a costumada normalidade.

Como explicar, pois, aquellas reacções e mudanças subitas?

Neisser ("Deut. Archiv. f. K. Mediz.„ Bd. 68-69) pensa que, principalmente a febre, sêja devida á libertação de proteinas cadavericas dos *spirochaetas*, fundando-se na frequencia d'aquellas reacções na syphilis primaria e secundaria. Mas nos paralyticos geraes, nos ataxicos e mesmo nos não syphiliticos, ellas podem observar-se, por vezes. Poder-se-hia pensar ainda em uma propriedade especifica do salvarsan. Mas porque apparece ella com *muitissimo menos frequencia* nas injecções por via sub-cutanea ou muscular?

Ora a Wechselmann (252) depois de longo em-

prego da via venosa, tambem se havia tornado digno de attenção que as irregularidades de reacção estavam subjeitas a certa periodicidade, e sobretudo que, na sua clinica, as reacções nas secções de mulheres, eram differentes das de homens. A observação intencionada de dois homens qne injectados a 20 de Março tiveram uma temperatura maxima de 37,4 e de quatro que injectados a 21 do mesmo mez, *com o mesmo sôro*, soffreram fortes reacções, induziu-o a crêr serem estas devidas a modificações n'elle operadas. E' que a agua distillada, conservada como usualmente se faz sem o rigor *absoluto* da asepsia, não se isenta de contaminar-se. Wechselmann mostrou pela cultura e coloração a sobrevivencia de certos esporos thermostaveis de fungos depois da fervura da agua, ainda mesmo durante meia hora. Além d'isto, a falta de rigor na conservação da agua, torna-a accessivel ás poeiras athmosphericas, cheias de germens. Inquirindo, Wechselmann veio ao conhecimento de que nas mulheres a fervura se fazia mais rigorosamente do que nos homens. Dahi as differenças assignaladas.

Confirmando, trabalhos de Yakimoff (351) mostram que a toxicidade do salvarsan se levanta quando a este se juntam pequenas quantidades de endotoxinas (*B. coli*). O mesmo auctor, em subsequentes trabalhos (381), mostra que determinadas quantidades de endotoxinas injectadas a ratos não provocam phenomenos doentios. Mas contemporaneas com injecções de salvarsan ellas apparecem. A esta categoria pertencem os *B. pyocyaneus*, *B. aureus* e o *Pneumobacillus*, emquanto que o *B. subtilis* ou o *Tetragenus* são indifferentes.

Müller (361) examinou 20 amostras de agua distillada de pharmacia, cuidadosamente guardada. Na sua maioria encontrou 100 a 700.000 germens por c. c. Apenas 3 davam menos de 100.000; 2 déram mais de um milhão. Quer dizer: em 200

a 300 c. c. de agua infundida vão mais bacterias do que em 5 c. c. de uma cultura em caldo.

D'aqui resulta a necessidade absoluta do emprego de uma agua distillada bacteriologicamente pura, no rigor da palavra, e que os instrumentos empregados estejam absolutamente isentos de bacterias, para evitar o desde então chamado "*Wasserfehler*„.

Os resultados obtidos de então para cá não teem deixado de confirmar-se. O proprio Marschalkó depois de por um momento ter posto em duvida a razão do pensar e das observações de Wechselmann, chegou á conclusão de que um soluto a 5 % de sôro bacteriologicamente puro era o ideal realisado.

Para Neisser (l. c.) e para Brückler (399), porém, a febre nas injecções intravenosas não é só devida ás impurezas da agua, o que facilmente se póde evitar, mas tambem á acção do salvarsan sobre o agente da syphilis, libertando endotoxinas. Isto coaduna-se com a clinica, que mostra serem as reacções muito intensas em casos de syphilis recente e com algumas observações de exanthemas [Heuck (337)] e enanthemas, dias passados ao da injecção.

Para Berneaud (401) e para Obermüller (630) os phenomenos reaccionaes são devidos *exclusivamente* ao salvarsan, pois que clinicamente se assemelham á intoxicação do arsenico, concluindo que elles são especificos; os casos, porém, apresentados como provas não lhes dão razão. Além d'isso, ficam inexplicados muitos factos, como por exemplo a menor reacção ás injecções repetidas e a sua menor frequencia e intensidade nos casos de syphilis com poucos *spirochaetas*.

Mas não poderá, em parte ao menos, responsabilisar-se o proprio sôro e o salvarsan por alguns dos fenomenos observados?

Braun (341), o primeiro, segundo penso, fez á guisa de experiencia uma injecção intravenosa de salvarsan em agua distillada simples, e os phenomenos reaccionaes não foram mais nem menos do que

os até ahi observados. Mas estes deviam imputar-se, pelo que acabamos de vêr, ás aguas distilladas de bastantes dias de conservação (uma vez agua de 7 dias). Depois que começou a empregar agua distillada de fresco, os phenomenos, *embora presentes*, ficaram reduzidos a um minimo. Este modo de proceder é tanto mais para acatar-se, quanto da parte d'alguns clinicos se diz que as infusões de sôro physiologico são ás vezes seguidas de phenomenos tempestuosos, como ainda ha pouco li um caso [Evans (378)].

Arzt e Kerl (348) e muitos outros, não pensam assim. Para elles a injecção de sôro é apyretica, "mesmo quando se não esterilisa um sôro já anteriormente preparado„. A febre é originada ou no salvarsan ou em susceptibilidades proprias individuaes.

Ora eu mesmo posso contraditar tal affirmativa com um caso observado ha pouco na enfermaria a meu cargo. Uma mulher que, por inanição devida a doença do pyloro, era injectada com largas dóses de sôro, fazia temperaturas até 39°, sendo, de resto, absolutamente apyretica — temperatura média: 36,8. Em um outro caso de febre typhoide, as injecções de sôro provocavam oscillações thermicas que fizeram crêr em em uma gravidade da infecção que em verdade não existia. Assim, obrigado pelas queixas da doente a substituir as injecções sub-cutaneas por enemas, notei que a temperatura baixou immediatamente á normal. Resta apenas saber se estes phenomenos não eram devidos — á impureza do sôro e se não é aqui que está a razão explicativa das divergencias quanto ás propriedades thermogeneas do mesmo.

Por ultimo, Gustav Stümpke (375), em rigoroso e systhematico estudo, chegou ás conclusões seguintes, que me parecem poder ser tidas, pelo momento ao menos, como norma: a agua distillada *pura* em injecção intravenosa raramente provoca febre, mas se a esta mesma agua se juntar o salvarsan, tudo o mais conservado, a alta thermica é muito mais notavel e frequente.

Stümpke de modo algum se oppõe a Wechselmann quando attribue á acção intrinseca do medicamento propriedades thermogeneas. Concorda em que pela maior parte a reacção tempestuosa *post-injectionem* é devida ás impurezas da agua e ao proprio sôro; mas que tambem não poderemos ter a pretensão de enuclear do methodo toda e qualquer desvantagem que lhe possa limitar o emprego junto do doente, por quanto para tal conseguir deveriamos primeiro fazer supprimir o proprio salvarsan.

A agua distillada, pura e simples, deve ter portanto a preferencia, pois que, diminua ou não os phenomenos reaccionaes, é pelo menos uma facilitação na pratica da injecção intravenosa de si naturalmente complicada.

Para mim, a verdade, n'este caso como em tantos outros, é ecletica. Não póde imputar-se a uma só causa a razão dos phenomenos observados. Elles devem de attribuir-se: 1.°, ao "Wasserfehler„; 2.°, ás proteinas cadavericas do *spirochaeta;* 3.°, ao proprio salvarsan.

c) PRATICA DA INJECÇÃO

Posto isto, e resumindo, qual a pratica de uma injecção intravenosa?

Antes de mais nada direi que o methodo, pela sua relativa complexidade, não é de molde a poder empregar-se correntemente na clinica domiciliaria, a não ser com dispositivos especiaes que possam transportar a casa do doente, no devido rigor de asepsia, todos os objectos a empregar.

Pela minha parte declaro que regularmente uma injecção feita na enfermaria me levava em regra 2-3 horas, pois que tudo fazia por minhas proprias mãos.

Fazendo a injecção com o apparelho de Weckselmann, são necessarios os objectos seguintes:

Uma garrafa conica, de vidro de Bohemia, com

cerca de 500 c. c.. com altura de cerca de 20 c.; uma outra de egual feitio e da mesma ou menor capacidade; uma proveta graduada de rolha de esmeril com capacidade de 250 c. c. ou 150 pelo menos, tendo dentro 20 ou 30 perolas de vidro; uma pipeta graduada; um pequeno funil de vidro; um apparelho completo de Wechselmann. Como accessorios possivelmente substituiveis, um bico de Bunsen, tripé com rede metalica, uma pinça de madeira, etc., objectos que devem de ser correntes em qualquer laboratorio ou clinica.

Como o meu apparelho não tivesse a proveta competente, servi-me, e até com certa vantagem, de uma das garrafas em que fervia a agua, com a seguinte modificação simples e commoda, attinente á estabilidade do apparelho dentro d'ella, quando da injecção: consiste em uma rolha de borracha de diametro medido pelo collo da garrafa empregada; essa rolha é vasada de maneira que a haste de sucção do apparelho deslise com attrito forte; na superficie conica da rolha haverá o cuidado de cavar uma cannelladura com o fim de restabelecer o equilibrio barometrico á superficie do soluto. D'esta fórma, depois de posta a rolha com o apparelho na garrafa, resultará um todo firme que muito facilitará a tarefa. Quando se tira a rolha sae com ella, e n'ella fixo, o apparelho cuja haste de sucção deverá tocar levemente o fundo da garrafa para se aproveitar o maximo de liquido. Algum fica sempre, visto como o topo da haste é em bisel e o fundo d'estas garrafas é largo bastante para que, mesmo com meio centimetro d'altura de liquido, o volume d'este venha a ser notavel. E' o inconveniente que ha, que em verdade não é grande.

Como vehiculo sirvo-me de agua distillada no proprio dia e de um soluto de *soda normal* convenientemente esterilisado.

Todos os objectos são rigorosamente fervidos em uma caldeira de esterilisação durante 20 minutos. O

ideal seria fervel-os já em agua distillada de fresco. Como, porém, tal não é pratico, costumo fervel-os em agua commum, passando-os a seguir pela agua distillada. Para isso, depois de retirados os objectos na cesta de rede da caldeira, tomo a garrafa onde fervo durante pelo menos um quarto de hora, cerca de 500 c. c. de agua distillada. Com parte d'esta agua passo em primeiro logar a proveta graduada com as perolas de vidro, agitando-a bem. Depois, deitando mais alguma agua em um copo ou qualquer recipiente esterillisado e tambem previamente bem passado por agua destillada, mergulho n'elle o apparelho e faço-o funccionar, ficando assim lavado e prompto a ser empregado.

Em seguida, emquanto em segunda garrafa fica em ebullição um soluto de sôro physiologico, a que depois da fervura se póde juntar mais alguma agua da distillada e fervida já, para lhe abaixar a concentração, deito na proveta graduada 150 c. c. d'agua simples deixando ficar na garrafa outros 150 c. c. Lanço em seguida o salvarsan dentro da proveta e agito até completa solução; servindo-me em seguida da pipeta, passada tambem pela agua distillada esteril, deito dentro da mesma proveta, para cada decigramma, cêrca de 0,7 c. c. do soluto normal de soda, o que equivale a 4,2 c. c. para 0,6 de salvarsan. Obtem-se a principio um precipitado que se redissolve quando o meio está sufficientemente alcalinisado. Por isso, eu não me reporto rigorosamente áquelles numeros, guiando-me de preferencia pelo effeito obtido: quer dizer, deito — *cuidadosamente* — soda até obter um soluto perfeitamente limpido depois de forte agitação.

Mayer (310) pretende que para se conseguir um soluto completamente alcalino é preciso duas vezes turvar e duas vezes aclarar o liquido, o que elle obtem pela acção successiva do alcalino e de um acido. A primeira solução seria uma monacida. Como quer que tal seja, parece-me, estribado na pratica, absolutamente inutil.

Juntando agora este soluto aos 150 c. c. existentes na garrafa fica prompta a solução.

O doente póde ficar no proprio leito. A mesa de operação, porém, presta-se melhor ao fim.

O local onde as injecções houverem de ser feitas, deve de ser desinfectado como para uma outra qualquer operação. No geral as veias empregadas são as do braço. Este deve ficar um pouco desviado do corpo, em pronação forçada e bem assente sobre uma almofada. Em seguida collocar-se-ha um laço elastico, ou simplesmente uma ligadura, na parte superior do braço, apertando até obter uma congestão sufficiente, sem comtudo deixar desapparecer o pulso radial. Um processo magnifico de obter uma bella saliencia das veias é o recommendado por Wechselmann (220): bater a pelle com a ponta de uma toalha, ou melhor ainda, a propria veia com o martello pleximetrico. As paredes venosas contrahem-se, salientando-se.

Fixando depois a pelle sobre a veia, introduz-se a agulha em direcção centripeta com a abertura da ponta olhando lateralmente. Póde tambem proceder-se — e a mim me tem parecido bem — picando primeiro a pelle e em seguida, deixando assentar esta, procurar a veia, o que facilita singularmente a operação. Então, sente-se com nitidez a sensação especial de atravessar a parede do vaso [Mayer (310)].

Como veias a escolher podem servir as da prega do cotovello, as do antebraço ou, como recommenda Wechselmann, a que do pollegar passa por sobre a styloide do radio, por causa da base firme em que assenta. Logo que a agulha penetrou, o sangue apparece na sua outra abertura. Se porém tal não acontecer da primeira picada, escolher-se-ha outra. Para convencimento de que a agulha está bem dentro d'ella, colloca-se o apparelho dentro da garrafa contendo sôro physiologico, adapta-se á agulha e faz-se correr o liquido, tendo préviamente desapertado o laço. Se um tumor se não fórma, é porque a agulha está bem col-

locada. Então um ajudante substitue a garrafa do sôro pela do soluto, sem se desligar o apparelho da agulha e sem fazer movimentos bruscos que possam fazer perder a boa posição. Alguns clinicos recommendam a fixação da agulha á pelle por meio de uma tira de adhesivo. Julgo preferivel que o operador que a introduziu a conserve durante a operação, que é de curta duração. Um signal aproveitavel, comprovativo de que a injecção está correndo bem, é o observado por Knauer (299): a juzante do local da picada sente-se, á palpação da veia, um fremito vibratorio.

Ha quem, no receio de não attingir a veia ou de a trespassar, julgue necessario descobril-a por uma pequena incisão. Parece-me absolutamente inutil.

Se, porventura, durante a operação, a agulha sáe do seu logar, o contacto de soluto alcalino com os tecidos provocará logo uma dôr intensa bastante para o doente nos advertir. Além d'isto apparece logo uma intumescencia. Em tal caso a injecção precisa de ser interrompida e o tumor formado deve ser punccionado o melhor possivel, jámais sendo na prega do cotovello, para evitar possiveis escaras que, se bem que excepcionaes, são contudo possiveis de uma temporaria interrupção dos movimentos.

Com o dispositivo de Wechselmann a duração da injecção póde ser abaixada até 2 minutos. Não o julgo conveniente nem necessario; 5-10 minutos, conforme o calibre da veia, é o tempo indispensavel.

Pelo que diz respeito á entrada de bolhas d'ar, lembrarei que o apparelho por mim empregado offerece a devida segurança. Em todo o caso, devo apressar-me em dizer que a passagem de bolhas isoladas, mesmo do tamanho de uma ervilha, por exemplo, é sem prejuizo algum. Esse ar é promptamente misturado á corrente circulatoria, que o vae depositar no parenchyma pulmonar onde passa para o lumen bronchico. Só a entrada de grandes quantidades é que deve temer-se; o que é difficil de conceber em uma

operação d'esta natureza, *principalmente* quando se não põe em pratica o processo de pôr a descoberto a veia.

Quanto á sua possivel thrombose ao nivel da picada não passa isto de um receio theorico, mesmo quando ella é picada por segunda vez no mesmo sitio. Hausmann (154) observou um caso, mas parece dever ser imputado á pouca assepsia, pois que da thrombose se obtiveram culturas de *diplococus*.

Klausner (399) falla de um outro com uma thrombose a distancia, em um paraplegico syphilitico, attribuindo-a á injecção intravenosa. A injecção correu bem e só 17 dias mais tarde é que o doente apresentou os symptomas de thrombose na coxa, tendo ella sido na prega do cotovello. Parece-me demasiada má vontade coordenar estes dois factos em um caso tal.

Quanto á temperatura a que o soluto deve estar, seria um assumpto de attenção, segundo considerações theoricas. A pratica mostra, porém, que uma temperatura entre 40° e 30° e mesmo abaixo, é sem a minima influencia no organismo. Póde perfeitamente fazer-se á temperatura corrente em uma sala — 18°.

Terminada a injecção (nos homens póde injectar-se até 250 c. c. do soluto $0,6/_{300}$; nas mulheres até 200 c. c. do mesmo), um ajudante substitue a garrafa pela do sôro, para ser lavada a agulha, e assim, á sua retirada, não impregnar o trajecto da pequena ferida com o soluto.

O doente deve ser transportado ao seu leito, onde permanecerá esse e outro dia, costumando eu mantel-os a dieta lactea no dia da injecção.

Querendo simplificar mais a operação ou não havendo o apparelho de Wechselmann, bastará então uma simples bureta graduada, cujo fundo é ligado por um tubo de borracha á agulha que puncciona.

Feita a picada, adaptar-se-ha á agulha o "en-bout„ do tubo de borracha, tendo previamente lançado al-

gum sôro physiologico na bureta. Alargando a pinça de tubo que deverá encontrar-se perto da sua extremidade, aquelle sôro correrá. Certificados de que a agulha se acha em boa posição, lançar-se-ha o soluto sobre o *resto do sôro,* que se deve deixar no fundo da bureta, fazendo-se então a injecção. Póde no fim deitar-se mais algum sôro para lavar a agulha, ou melhor ainda, deixar correr d'esta algum sangue.

E' a technica de que ultimamente mais me tenho servido.

III — A via rectal

A via rectal foi desde o começo da era do salvarsan preconisada por alguns auctores isoladamente e ainda hoje é um meio de excepção.

Sabouraud diz em "La Clinique„ (13-4-913):

"Se é o figado que armazena e transforma o salvarsan tornando-o toxico para o *spirochaeta,* não haverá melhor meio de absorpção que o intestinal, desde que todas as veias do intestino vão por fim ter á veia porta. Se assim é, nenhum caminho será mais indirecto e menos satisfactorio do que aquelle que não seja o rectal ou intravenoso (pre-hepatico), visto como então a droga seria necessariamente fixada em outro qualquer ponto antes de que a sua passagem pelo figado a haja activado.„

As considerações theoricas merecem attenção e o facto é que alguns clinicos dizem ter observado resultados satisfactorios com esta via.

Bagrow (380) recommenda a introducção dos suppositorios salvarsanisados com a fórmula seguinte: Salvarsan, 0,1 + oleo de amendoas dôces até emulsão + novocaina, 0,01 + manteiga de cacau Q. S.

Os suppositorios serão dados com o intervallo de 2-3 dias até á dóse de 0,6, 0,8.

Diz Bagrow que a reacção geral é muito pequena e que a acção medicamentosa começa logo do terceiro para o quarto dia.

CAPITULO III

Destino do salvarsan no organismo.
Sua excreção.
O salvarsan e a secreção lactea.

Destino do salvarsan no organismo.
Sua excreção.

Vimos como é possivel introduzir no organismo o novo preparado de Ehrlich. Seja-me licito agora fazer um pequeno salto e, antes de fallar da acção que dentro d'elle vae desenvolver, vejamos qual o caminhe que toma, onde se fixa e por quanto tempo e por onde sáe.

E' quasi obvio dizer que por qualquer caminho que entre é sempre aos tecidos lymphatico ou sanguineo que immediatamente vae parar e que, depois de por algum tempo se fixar em certos parenchymas, em primeiro logar dos quaes me apresso a nomear o hepatico, se elimina pelos emonctorios naturaes — urina, fezes e talvez tambem pelo leite.

Um dos primeiros trabalhos publicados — que começaram quasi todos por occupar-se da excreção do salvarsan — é o de Fischer e Hoppe — *Das Verhalten des Ehrlich-Hataschen Präparates im menschlichen Körper* — in *Abhandlungen über Salvarsan — Lehmann's Verlag — Munchen 1911.* Os seus resultados referem-se á excreção do arsenico introduzido por via sub-cutanea, muscular e intravenosa.

Foram examinadas as urinas de muitos paralyticos que haviam recebido a dóse de 0,3 por via subcutanea ou intramuscular. Os resultados foram sensivelmente eguaes. Em 12-14 dias a excreção estava terminada. A quantidade total excretada pela urina é que variou, apesar das dóses serem eguaes, de 0,02 a 0,07. Em contraposição, a excreção é rapida nos syphiliticos bem constituidos — apenas alguns doen-

tes excretavam arsenico ao 5.° dia. Todos sem excepção (25) ao 10.° dia estavam livres. Mais rapida é ainda a excreção quando se introduz o medicamento por via venosa; Em 2-3 dias está terminada.

Mas o arsenico não se elimina só pela urina: tambem pelas fezes. E aqui a eliminação é mais lenta, pois que em doentes injectados por via venosa, que ao 2.° e 3.° dia não revelavam mais arsenico na sua urina, continuaram a excretal-o até ao 6.° pelas fezes. Duas doentes que morreram por motivos differentes, 14 e 36 dias depois de injectadas, se bem que não eliminassem arsenico pelos emonctorios naturaes, revelaram-no no local da injecção. Do sangue parece desapparecer ao mesmo tempo que da urina e das fezes.

Animaes injectados com a suspensão neutra, revelaram ao 10.° dia, no sitio da injecção, cerca de 95 % da quantidade injectada. Egualmente um doente que 5 semanas depois de injectado com a mesma suspensão, d'ella retinha ainda por reabsorver cerca de 80 % da quantidade de arsenico.

Animaes injectados por via venosa apresentavam ao 4.° dia claros vestigios de arsenico no figado e medulla ossea, muitissimo menos nos rins. Ao 16.° dia não se encontrava mais. Tres mulheres em amamentação, injectadas 24 horas antes, não tinham arsenico no seu leite.

Greven, por outro lado, chega ás seguintes conclusões no seu trabalho "*Beginn und Dauer der Arsenausscheiduwg im Urin nach Anwendung des E.-H. Präparates*„, in *l. c., pag. 56:*

I — A eliminação do arsenico pela urina começa muito rapidamente; em um doente injectado intramuscularmente com 0,45, 25 minutos depois da operação. Em regra 30 a 60 minutos.

II — A duração da eliminação do arsenico estudada pelo "methodo biologico„, é mais longa do que geralmente se julga (14-18 dias).

III — Termina mais cedo quando se faz a injecção sub-cutanea do que quando se faz a intramuscular.

IV — A administração contemporanea do Hg parece alongar o tempo da eliminação.

V — Inversamente o emprego do iodo.

Pelo que diz respeito ainda á duração da eliminação, Arthur Bornstein (171) diz que da urina de 24 horas se obtem ainda o "espelho arsenical„ ao fim da terceira semana. Depois da setima, nunca. Em todo o caso, o arsenico fica depositado no organismo durante muito mais tempo. Assim, um pedaço de rim — cêrca de uma quarta parte — em um homem que morreu tres meses depois de uma injecção de 0,5 intramuscular, ainda deu o espelho.

Na injecção intravenosa, a grande maioria do arsenico vae depositar-se no figado, rins, baço e musculos. O mesmo succede com a injecção intramuscular ou sub-cutanea. O medicamento sae do local onde foi deposto, passa ao sangue e este encarrega-se de o ir armazenando nos orgãos acima ditos. Em um homem que morreu de doença intercorrente 14 dias depois de uma injecção intravenosa, verificou o que vem de dizer-se. Assim, o figado continha 6,5 mg. de As_2O_3, os rins 3,1 e o baço 1,8.

Teve tambem occasião de examinar a placenta de uma mulher gravida e o leite de uma ama. Placenta e leite continham arsenico.

Frenkel-Heiden e Navassart (268) consideram os periodos dados para a eliminação do arsenico como demasiado curtos. Com a via subcutanea e intramuscular, a urina contém arsenico pelo menos durante sete meses. Com a via intravenosa 24 dias. Pelas fezes elimina-se tambem tanto ou mais arsenico do que pela urina.

Ullmann (385) confirma estes resultados.

Burnaschow (493) diz que tres semanas após a injecção os orgãos conteem apenas vestigios de

arsenico. Tres meses depois termina a eliminação. Os principaes eliminadores são os rins e intestinos. 24 horas a seguir á introducção 9 % do arsenico encontram-se no sangue. E' depois depositado no figado, ossos e musculos, concordando assim com quasi todos os investigadores. O que é notavel é que no cerebro e nervos não se encontram senão quantidades pequenissimas, o que está em evidente opposição aos que clamam pela neurotropia do salvarsan (Ullmann, 586).

Schübel (705) diz que nos depositos *necrosados* se encontra o arsenico durante muitos meses; mas não assim nos orgãos depois da injecção intravenosa.

As divergencias que venho apresentando dos differentes auctores quanto á duração da eliminação, parece-me esclarecerem-se bem. Tudo depende da faculdade de absorpção e da reacção dos tecidos. Evidentemente que um musculo que reage fortemente á injecção, enkystando-a, ha-de fatalmente durante muito tempo deixar passar ao sangue o arsenico em pequenas quantidades. E' o que parece provado com o que Schübel publica. A este respeito é interessante um caso de Kyrle (711). Uma doente, injectada por via subcutanea com 0,4 de salvarsan, excretava arsenico ainda tres e meio annos depois. Evidentemente que esta eliminação havia de ser intermittente, talvez correspondendo-se com os periodos em que os tecidos onde a injecção fôra feita largavam de si pequenas porções do medicamento.

Gustav Stümpke e Paul Siegfried (316) estudaram especialmente a electividade dos differentes orgãos para o deposito do salvarsan. Os seus resultados são dignos de nota, porque o seu trabalho refere-se a um large periodo de observação e houve da sua parte um especial cuidado na escolha de um methodo chimico seguro bastante para a pesquiza do arsenico — *methodo de Gutzeit.*

De passagem, direi tambem que os auctores concordam com outros já citados pelo que diz respeito ao tempo mediante entre a injecção e o começo da eliminação — 10 minutos para a injecção intravenosa e 13 para a intramuscular ou sub-cutanea. A eliminação depois é irregular. Em geral a maior quantidade é excretada no 1.° dia. Ao 2.° dia póde cessar para depois reapparecer e assim successivamente, encontrando arsenico durante mezes mesmo com a injecção intravenosa (4 $^1/_2$ depois de 2 injecções). A maior parte do medicamento deposita-se no figado, encontrando-se ahi durante mezes, isto com qualquer via de applicação. Os outros orgãos parenchymatosos tambem o armazenam durante largo tempo, mas em muito menor quantidade. São interessantes os resultados differentes que ás vezes se obteem na urina e no rim — resultado positivo n'um e negativo na outra. Quando o rim não contém arsenico e a urina o contém, é porque o rim não o deixou depositar: passa directamente do sangue á urina. O rim mantém o seu papel physiologico, o que se oppõe a que se considere o rim como armazenador do salvarsan. Os pulmões e o coração conteem por vezes arsenico.

De todos estes trabalhos se podem considerar como definitivamente assentes os resultados seguintes:

I — E' o figado o grande armazenador do salvarsan, seja qual fôr a via de explicação do medicamento. Ha mesmo certas experiencias de Levaditi, de que eu tenho apenas conhecimento indirecto, tendentes a demonstrar que o salvarsan precisa primeiro de ser elaborado pelo figado para poder attingir o *spirochaeta*. Assim *in vitro* o *spirochaeta* perde rapidamente a sua vitalidade se á mistura que o contiver a elle e ao salvarsan se juntar uma pequena porção de substancia hepatica (proteina).

II — O rim, embora não pareça desempenhar o pa-

pel de armazenador do salvarsan, contém-no por vezes. Assim tambem o coração, os pulmões e os musculos. O systema nervoso ou não contém o arsenico, ou apenas pequenas porções, o que até certo ponto contraria a pretendida neurotropia do salvarsan.

III — A eliminação faz se principalmente pela urina, fezes e talvez pelo leite.

IV — Começa cedo — minutos depois da intervenção — e póde durar mezes, sendo intermittente. Em todo o caso a maior parte da dóse empregada sáe do organismo nos dois ou tres primeiros dias.

O salvarsan e a secreção lactea

Um outro emonctorio do salvarsan, segundo alguns pretendem, é a glandula lactogenea. São porém poucos os que tal affirmam e a mim me parece que a razão não está d'este lado. Em verdade, embora seja difficil negar um facto tão concreto como o apresentado por Bornstein, que diz ter sempre obtido o espelho de arsenico no leite de mulheres salvarsanisadas, verdade é tambem que as experiencias por elle mesmo levadas a effeito para demonstrar a acção directa do salvarsan eliminado pelo leite sobre a syphilis, foram negativas, como veremos.

Como porém d'esta vez o leite salvarsanisado ou não possa ser aproveitado como um meio de tratamento da syphilis infantil, ser-me-ha permittido que n'este capitulo, para evitar repetições, junte ao estudo da eliminação do salvarsan pelo leite, o da sua acção clinica na syphilis, por esta via applicado. Ora veja-se, antes mesmo de qualquer consideração mais sobre este interessante ponto, o seguinte caso publicado por Karl Taege na "*Munch. Med. Woch.* — 16-8-910„ — sob o titulo — *Erfolgreiche Behandlung eines syphilitischen Säuglings durch Behandlung seiner stillenden Mutter durch* "606„:

"Mãe syphilitica. Filho com bolhas de pemphigus

nas solas dos pés. Em tres dedos da mão direita, paronychia syphilitica, assim como em um da esquerda. Em 14 foi a mãe injectada com 0,3 de "606„ em soluto acido aquoso em ambos os gluteos. Em poucos dias desappareceram as manifestações da mãe. Até ao segundo dia depois da injecção da mãe, peioraram as manifestações do filho. Do terceiro dia em deante, rapida cura de todas as efflorescencias. Quando a mãe teve alta, augmentara o filho $1^{k},500$ e ia sem symptoma algum„.

O que é notavel é que em 100 gr. de leite, Taege não poude encontrar — com o Marsh — arsenico organico e nem mesmo vestigios de anorganico depois de tratar o leite pelo HC e $KClO^{3}$.

Como explicar?

Segundo communicação verbal de Ehrlich ao mesmo auctor, deve antes tratar-se de uma passagem ao leite de antitoxinas originadas no organismo materno pelas endotoxinas libertadas pela destruição em massa dos *spirochaetas* com o "606„.

A evolução posterior da syphilis do filho é que seguiu o seu curso como seria de esperer. Assim, um mez depois, apresentava elle um exanthema papuloso, catarro intestinal, rhinite especifica. A mãe não tem manifestações, mas a sua reacção é positiva. E' novamente injectada e as manifestações do filho desapparecem quasi e rapidamente. Dez dias depois voltaram porém.

Não se comprehenderão bem estes factos com aquella mesma hypothese de Ehrlich? Não é natural que estando a mãe por ultimo de posse de um pequeno numero de *spirochaetas,* não formasse as sufficientes antitoxinas que iriam curar o filho? Este foi depois injectado directamente, saindo curado dois mezes passados.

Um outro caso, de Duhot — *Unerwartete Resultat bei einem hereditär-syphilitischen Saügling nach Behandlung der Mutter mit "606„* — *Munch. Med.*

Woch., reproduz notavelmente o que acaba de lêr-se.

Claro que não deve contar-se com uma esterilisação completa do pequeno organismo infantil. Mas segundo Duhot, os resultados obtidos são muito apreciaveis debaixo do ponto de vista pratico. Em verdade o tratamento directo da criança heredo-syphilitica póde offerecer perigos, jámais com o "606„, pela destruição massiça da enorme quantidade de *spirochaetas* que os infesta. Ora a injecção preambular da mãe syphilitica fornece ao filho as necessarias antitoxinas que vão neutralisar justamente as toxinas que n'elle se libértem. Subsequentemente, poder-se-ha então fazer, sem receio, a injecção directa do filho.

Mas, em opposição á affirmativa d'estes dois auctores, que dizem não conter o leite qualquer vestigio de arsenico, Adele e Arthur Bornstein (276) declaram que tal não succede. Já atraz vimos que em um outro trabalho citado (171) Bornstein diz ter constatado o arsenico no leite de duas mulheres em amamentação. E' por conseguinte interessante retomar o estudo d'esta questão para resolver se a acção therapeutica é devida ás antitoxinas como querem Ehrlich, Plaut, Taege e Duhot, ou antes a uma acção directa do salvarsan.

Ora a prova definitiva seria dada pelo leite de uma mulher não syphilitica que fôsse injectada. Se são as antitoxinas que curam, então não deverá aquelle leite ter acção alguma. Como, porém, não encontrasse mulher que a tal se resolvesse, Bornstein empregou em uma creança syphilitica leite de cabra injectada com o salvarsan. A creança começou a ser amamentada com leite da mesma cabra antes de ser tratada, para lhe estabelecer a tolerancia. Em 5 de Maio foi a cabra injectada com 0,4 por via venosa, sendo-o novamente a 9 com 0,6 por via intramuscular e a 13 com 0,4 intravenosa.

A syphilis da creança permaneceu porém inin-

fluenciada, peiorando mesmo, o que não impede Bornstein de vêr ainda assim n'este caso uma deficiencia de dóse de salvarsan. Effectivamente elle diz que, emquanto lhe bastam 30-40 grammas de leite de mulher para obter um e dois espelhos, são-lhe necessarias 100-200 grammas de leite de cabra para obter o mesmo resultado.

A mim parece-me porém que a verdadeira explicação está na falta das antitoxinas que o organismo da cabra não podia produzir. Convenho em que pelos calculos de Bornstein a creança viesse a receber uma dóse total de apenas 0,01 de salvarsan. Em todo o caso era ella talvez sufficiente para pelo menos dar uma reacção de Herxheimer e mesmo até actuar por pouco que fôsse sobre o processo morbido.

Bornstein, como vimos, affirma que o leite de cabra continha salvarsan, e que os de mulher, por elle examinados, o continham tambem. Mas ou em tão pequena quantidade é que não chega a exercer acção clinica visivel, ou a sua eliminação é intercortada por grandes intermittencias que poderiam explicar os resultados negativos de Taege e Duhot. O que é irrespondivel, como o mostra o caso de Taege, é que a acção do leite salvarsanisado por intermedio da mãe está na razão directa do numero de *spirochaetas* n'ella existentes. D'onde me parece licita, e correspondendo á realidade dos factos, a explicação proposta por Ehrlich.

CAPITULO IV

CLINICA

---

a) **Acção do salvarsan sobre o «spirochaeta pallida» vista ao microscopio.**

b) **Os primeiros resultados clinicos.**

c) **Acção sobre a syphilis — I.**

d) **» » » » — II.**

e) **» » » » — III.**

f) **» » » » maligna.**

g) **» » » » dos orgãos internos.**

h) **Acção sobre a syphilis do apparelho optico.**

i) **Acção sobre a parasyphilis.**

j) **» » » syphilis hereditaria.**

a) **Acção do salvarsan sobre o «spirochaeta pallida» vista ao microscopio**

É de valor, sem duvida, o estudo do modo de comportamento do proprio *spirochaeta* para com o "606„ tal como o microscopio o revella. Esse capitulo é tanto mais interessante quanto esclarece objectivamente a acção especifica do medicamento. Não obstante, não tem sido explorado e aqui me limitarei a apresentar os resultados dos trabalhos que vieram ao meu conhecimento, principalmente os de Herxheimer e Reinke (60).

Escusado será, na altura em que se encontra a chimiotherapia arsenical da syphilis, insistir demasiado sobre o facto da acção directa do salvarsan sobre o *spirochaeta*; elle é fixado pelos chimio-receptores d'este.

Alguns auctores ha, porém, affirmando que a acção dos agentes chimiotherapicos é indirecta. Por exemplo: o salvarsan e o mercurio não actuam directamente sobre o *spirochaeta*; apenas solicitam do organismo a formação de anti-substancias especificas. Esta maneira de vêr fundamenta-se no facto seguinte: se se misturar *in vitro* o salvarsan ou o neosalvarsan com *spirochaetas*, notar-se-ha que estes não perderam os seus movimentos, examinados horas depois. Este facto, notado a primeira vez por Hata, é interpretado então por alguns auctores no sentido que disse.

Ora que assim não é, demonstra-o claramente a seguinte experiencia de que Ehrlich falla na sua communicação sobre Chimiotherapia ao XVII Con-

gresso de Medicina, em Londres (754). «Se, por exemplo, se suspende o *spirochaeta* da febre recurrente em misturas de sôro para elle indifferentes e que não lhe modifiquem a vitalidade e se se dividir esta suspensão em dois pequenos tubos a um dos quaes se junte uma pequena porção de salvarsan ou neosalvarsan e se, centrifugando e separando o liquido centrifugado, se lava repetidamente este com sôro, obtem-se um deposito de *spirochaetas* que á examinação microscopica em nada divergem: ambos elles teem a mesma mobilidade e fórma. Mas, se se injectarem estas duas amostras em ratos, ver-se-ha logo que os animaes injectados com o *spirochaeta* salvarsanisado não contraem a infecção, o que não succederá com os outros.» E' bem de vêr que a explicação só póde ser a da acção do salvarsan sobre o *spirochaeta* cuja vitalidade foi attingida por completo.

O que parece ser verdade é que o *spirochaeta* não fixa o salvarsan estando em meio onde não haja alguma proteina como, entre outros auctores, o affirmam Levaditi e Nierenstein (775). Este ultimo diz que os compostos arsenicaes não teem qualquer acção sobre os typanosomas *in vitro* mas que estes morrem se se juntar alguma proteina, o que apenas provaria que o salvarsan precisa primeiro de formar algum composto com ella para poder ser fixado então pelo *spirochaeta*. Por conseguinte, apenas haverá a modificar alguma cousa á concepção de Ehrlich sobre os chimioreceptores d'este ultimo, e não que o salvarsan não tenha sobre elle acção directa.

Mas o que por agora me occupa não é propriamente esta questão, mas sim esta outra, a saber: quaes as modificações microscopicas porque se traduz a acção do salvarsan sobre o *spirochaeta pallida*.

G. Herxheimer (60) emprehendeu esta tarefa estudando o resultado do salvarsan na syphilis congenita das creanças, escolhendo de preferencia esta

modalidade da doença pela superabundancia do *spirochaeta*, esperando assim melhor poder conseguir as phases differentes da aniquilação do protozoario; foram dous os casos estudados.

De multiplos córtes feitos no parenchima hepatico e pulmonar poude obter uma seriação de fórmas de involucção do *spirochaeta* assim encadeadas: immobilisação, agglutinação, perda da fórma caracteristica, degenerescencia granulosa e dissolução.

Estes resultados concordam com os de Wright e Richardson *(Public. of the Massachusetts G. Hosp. — Boston. 1909, vol. II, pag. 395)* e com os de Levaditi *(Annal. de l'Institut Pasteur. 1906, pag. 924)* que igualmente descrevem aquellas fórmas de involução.

b) Os primeiros resultados clinicos

A primeira communicação apparecida sobre os resultados clinicos da applicação do "606„ ao homem foi a do Prof. Dr. Conrad Alt, medico psychiatra do « *Landes-Heil und Pflegeanstalt* » em *Uchtspringe*, á Sociedade de Medicina de Magdeburg, em março de 1910 (*Abh. ü. Sal.* Lehmann's Ver. München pag. 67).

Alt, que havia recebido de Ehrlich a incumbencia de experimentar o novo preparado com a nota de que com elle lhe havia sido possivel « curar de uma só injecção a febre recorrente dos ratos », experimentou primeiro em cães, depois em dois collegas que expontaneamente se offereceram e por ultimo em 27 doentes com syphilis em actividade.

Sobre os resultados exprime-se como tendo-os obtido brilhantes, « *geradezu verblüffende* ».

Resumindo-se, n'essa communicação diz Alt: « o cancro mostra logo dias depois forte regressão, a esclerose diminue profundamente; as erupções maculo-papulosas de caracter humido e ulceroso seccam e descoram rapidamente, deixando apenas nodoas pigmentares; ulcerações labiaes curam em

breves dias; papulas largas no anus e vagina desappareceram nas mais das vezes rapidamente; só em alguns casos levaram até quatro semanas; uma enorme ulcera da côxa, tenaz, terciaria, curou em tres semanas e as anginas especificas de induto membranoso tão resistentes, foram as mais ligeiras na cura».

Como sempre succede, os primeiros enthusiasmos não tiveram limites e muitos houve que julgaram a «Therapia magna sterilisans» da syphilis um facto. E assim, nas primeiras communicações de Wechselmann (3, 4, 13), Neisser (1), Michaelis (7, 8), Treupel (9), Lesser (12), etc., não se viu escripto mais do que louvores.

A reacção não se fez tardar. E começando pela communicação celebre de Bohac e Sobotka (17), que veio lançar a desconfiança na apregoada inocuidade do medicamento — e na verdade, sem razão, d'esta vez — veio a chegar-se ao outro extremo, quer dizer, ás affirmações de Gaucher (*La medicine scientifique*, janeiro, 1911) que restringe o emprêgo do "606„ só aos casos em que o mercurio falha e d'estes só aos de ulcerações e ás de Hallopeau (400) que julga o "606„ um medicamento perigosissimo que é preciso banir da therapeutica — substituindo-o pela Hectina!...

Ora, como diz Max Vervorn algures no seu livro *Algemeine Physiologie*, parece que o espirito humano se compraz n'este movimento pendular ultrapassando várias vezes o ponto estatico da verdade.

Vejamos, pois, onde ella está.

c) Acção sobre a syphilis I

Poderá acaso parecer inutil a extensa lista de opiniões que vae seguir sobre os resultados clinicos obtidos pelo salvarsan sobre as manifestações da syphilis nos seus diversos periodos. Em um trabalho d'esta natureza, em que se procura pôr no seu

devido logar o arsenobensol, todas as opiniões devem ser admittidas. O inquerito tem de ser largo bastante para que as conclusões tenham algo de estavel e fixo. É preciso ouvir o que dizem partidarios e opponentes, pois que em sciencia, onde a subjectividade não devera existir, ha afinal que contar sempre com o coefficiente pessoal sempre individualista. Não devera ser. Mas é e é humano.

É preciso não perder de vista que o que vae lêr-se se refere principalmente aos primeiros tempos (1910-1912) da era do salvarsan. Por isso, os resultados obtidos, foram-no com imperfeitas technicas (dóse total insufficiente, vehiculos e vias de pequeno valor de reabsorpção, etc). Tanto melhor para a critica definitiva do que o salvarsan é capaz no tratamento das manifestações clinicas da syphilis e para a sua comparação com os meios especificos até hoje empregados. Vae vêr-se como a quasi totalidade dos auctores affirma o extraordinario poder cicatrisante e curativo do salvarsan.

E que assim deve de ser, o provam as multiplas observações microscopicas sobre o *spirochaeta* nas lesões. Elle desapparece com notavel rapidez. Herxheimer (18) viu que em nenhum dos seus casos o *spirochaeta*, sufficientemente investigado ao *ultra* antes e depois da injecção, deixou de desapparecer em um praso maximo de 48 horas. Isaac (26) e Iunkermann (39) dão o praso de 24-48 horas para o seu desapparecimento do cancro e dos condylomas. Galewski (121) falla em um dia apenas. Joannides (197) dá 12-72 horas. Sieskind, Screiber, Spiethoff, Scholtz exprimem-se de egual maneira. Hoffmann (27) confirma tambem em parte estes resultados, mas casos teve em que o *spirochaeta* ficou com a sua completa vitalidade durante mais de 8 dias. Outro tanto diz Oppenheim (63). Grouven (72) viu o *spirochaeta* durante 2 mezes em uma papula da face.

Ora hoje póde affirmar-se com Ehrlich, que sempre que o *spirochaeta* não haja desapparecido

das lesões abertas em 24-48 horas, é ou porque a dóse foi pequena ou principalmente porque o salvarsan não chegou até lá. Não é ao medicamento que a culpa cabe.

Alt e Schreiber *(Abh. ü. S. p. 75)* observaram, dias depois da injecção, rapida cura da superficie ulcerada com parallela desapparição da esclerose. Wechselmann injectou um doente com cancro erosivo do penis a 18 de junho. A 22 do mesmo mez estava cicatrisado e com uma induração do tamanho de uma ervilha. Herxheimer (18) diz que as manifestações syphiliticas retrocedem rapidamente, tanto as secundarias e terciarias como o proprio cancro. A induração ganglionar é mais resistente se bem que em um doente ella desapparecesse rapidamente e sem vestigio; em outro com 0,4 nada havia diminuido 4 semanas depois. Em mais quatro doentes permaneceram as indurações ganglionares no mesmo estado nas primeiras trez semanas. Herxheimer diz ainda que a induração do cancro desapparece sem tratamento pelo Hg. *Em média precisa o cancro de 8-14 dias para curar.* Isaac (26) diz que a acção curativa em todas as manifestações syphiliticas é admiravel e mais rapida que a do Hg.

Fraenkel e Grouven (38 bis) pensam que a acção principal do salvarsan é na syphilis terciaria, sendo o cancro muito menos influenciavel pelo medicamento.

Miekley (72) diz que o cancro é extraordinariamente bem subjugado pelo salvarsan. Em poucos dias cicatrisa. A induração é mais resistente. Remi (79) viu um cancro cicatrisado 24 horas após uma injecção de 0,6. Zieler (84) diz tambem que ás vezes observou cancros perderem a sua dureza dentro de 24 horas, se bem que a subsequente cura leve mais tempo. Pick (91) julga no entanto que o cancro deve ser extirpado. Galewski (121) diz que desapparecendo os *spirochaetas* da superficie do cancro no espaço de um dia, tambem a cicatrisação começa logo, fazendo progressos rapidos. Wälsch (122) teve

occasião de observar o seguinte facto que é mais interessante: de trez manifestações primarias que injectou, duas curaram no espaço de trez para quatro dias. A outra — extragenital — em um diabetico em estado grave, fôra tratado em vão pelo mercurio durante seis semanas. Estava epithelisada oito dias após a injecção do arsenobensol. Kromayer (129) em 20 *ulcera dura* injectadas viu que todas cicatrisaram ficando em sete induração. Os casos de escleroses largas zombam do arsenobensol como do mercurio, o que explicam defficiencias de circulação. Heuck e Jaffé (190) exprimem-se do seguinte modo: «casos de cancro com erosão superficial epidermisaram sempre no espaço de 2 para 3 dias e toda a dureza havia desapparecido entre 5 e 14 dias.» N'estes casos alguns havia com infecção multipla, entre elles um com 17. Joannides (197) diz que o cancro toma no prazo de 24 horas o aspecto de uma ferida limpa d'onde os *spirochaetas* desapparecem entre 12-72 horas. Viu dois cancros indurados curarem completamente: um em 5 e outro em 6 dias, desapparecendo tambem por completo a induração; doses 0,4-0,5. Dohi e Tanaka (334) dizem que da sua observação clinica podem affirmar que a cicatrisação de todas as syphilides, inclusivé a esclerose inicial, é muito mais rapida do que com o mercurio.

Da exposição dos resultados publicados pelos differentes clinicos que venho de citar, se póde tirar como conclusão que o salvarsan é um medicamento de acção superior á do mercurio na cicatrisação e epidermisação do accidente primario da syphilis. Póde-se dar como média de tempo necessario para a sua cura — uma semana, dependendo principalmente, como fica visto, da extensão da infiltração.

As minhas observações estão em concordancia com o que venho de citar, se bem que em alguns casos, em que a cura parece ter sido lenta, se deve imputar isso mais á fórma de applicação que ao medicamento mesmo.

d) **Acção sobre a syphilis II**

Póde bem dizer-se que o maior poder curativo do salvarsan se manifesta na syphilis secundaria.

Foram os resultados brilhantissimos obtidos no tratamento d'este periodo da syphilis que mais contribuiram para aquela areola de sobrenatural que por algum tempo rodeiou a droga maravilhosa! Vira-se curar em algumas horas aquellas placas mucosas que por vezes zombavam durante mezes dos tratamentos antigos! Vejamos.

Spatz (6) observou a cura de exanthemas e papulas humidas em prasos de 5 a 10 dias. Treupel (9) diz que «a cura dos exanthemas, papulas, ulceras, e processos mucosos mesmo com uma unica injecção, é tão rapida que ninguem se póde subtrahir á impressão do extraordinario effeito therapeutico do medicamento». Wechselmann (13), referindo-se ás placas mucosas como prova testemunha classica, diz que ellas curam em 24-48 horas, mesmo em fumadores, sem qualquer outro cuidado mais. O mesmo das ulcerações erosivas da cavidade buccal assim como das das partes genitaes. «Leucoderma colli» cura em poucos dias, desapparecendo tambem as cicatrizes brancas, o que nunca vira. As papulas cutaneas duras são de mais difficil influencia. Herxheimer (18) dá a média de 8 a 10 dias para a cura das manifestações syphiliticas secundarias em geral. Em alguns casos de papulas hypertrophicas permaneceu alguns dias mais uma pequena infiltração desapparecendo depois. De resto, os exanthemas papulosos, maculosos ou pustulosos comportam-se egualmente pelo que diz respeito á rapidez da cura. Zeissl (20) tambem se refere á extraordinaria acção do salvarsan sobre os processos secundarios em geral. Isaac (26) diz tambem que o effeito do medicamento na syphilis secundaria é superior ao do mercurio. Hoffmann (27) concorda por sua vez na rapida acção da droga sobre a syphilis secundaria, mas diz que em alguns casos de

forte exanthema papuloso a regressão foi tão lenta que se viu obrigado a acabal-a por uma cura mercurial. Fraenkel e Grouven (38 bis) acham que não é a syphilis secundaria a mais influenciavel, mas sim a terciaria maligna. Miekley (72) compara a acção do "606„ sobre as anginas especificas á do sôro antidiphterico pois que os indutos membranosos fundem no mesmo dia ou no immediato. Em todo o caso fica ainda uma certa hyperplasia com côr livida da superficie, de tal maneira que a angina se póde dar como curada 8 dias passados á injecção. Placas e manifestações mucosas curam rapidas sem tratamento algum local. A roseola, pelo contrario, cede mais lentamente, tomando um tom azul acinzentado, pelo que ainda é visivel semanas passadas á injecção. As syphilides papulosas, resistentes ao tratamento classico, principalmente as pequenas, cedem rapidamente, deixando, como a roseola, placas pigmentares. Da mesma maneira feliz são tratadas as syphilides pustulosas, crustosas e escamosas. As periostides secundarias são egualmente dissipadas em pouco tempo. A cephalea desapparece de egual maneira á de longos dias de uso de iodeto. Lymphaticos enfartados retrocedem, pelo contrario, mais lentamente.

Stern (72), ao lado de casos semelhantes aos apontados, apresenta tambem alguns que elle classifica como tendo sido relapsos á acção do medicamento. Assim, tres casos de exhantema que não desappareceu apesar do "606„ em um caso papulas no pescoço que recidivaram e um de accidente primario com exhantema grande que no decimo oitavo dia da injecção e depois da cura do cancro e erupção, apresentava novas papulas na coxa e placas na lingua e labios.

Estes factos nada provam contra a acção energica do "606„ sobre os accidentes secundarios, pois que foram afinal por elle subjugados. Apenas que *houve recidivas* e isso será objecto d'outro capitulo.

Zieler (84) dá a média de 5 a 6 dias para

o desapparecimento dos exhantemas da pelle e mucosas. Os exhantemas papulosos mostram a principio rapida resolução, mas depois caminham mais lentamente. De um modo geral póde dizer-se que quanto mais novos são e, portanto, quanto menor o infiltrado especifico, mais rapida é a cura.

Wälsch (123) viu curar pelo "606„ exhantemas que haviam zombado do mercurio. Michaëlis (125) concorda nas suas observações com a generalidade dos auctores. Viu porém casos em que a acção foi incompleta. Kromayer (129) viu, pelo contrario, curados todos os seus casos de roseola e syphilides papulosas, não obstante em alguns casos a involução ser lenta. Jadassohn (136), ao lado das suas multiplas observações concordantes com o que se tem visto, conta um caso em que 4 semanas a seguir a uma injecção de 0,6 segundo o methodo de Mulzer e Citron, permaneciam ainda inalteradas uma erupção roseolica e placas mucosas bocaes. Heuck e Jaffé (190) dizem que as manifestações secundarias se comportam irregularmente. O exhanthema maculoso precisa de 3-7 dias para curar, e apenas algum ou outro 10-14. Exhanthemas papulosos curam mais lentamente, 1, 2 e mesmo 3 a 4 semanas. Os auctores não observaram differença alguma pelo que concerne á rapidez da cura entre os casos tratados só com o salvarsan e os que fizeram tratamento mixto. Joannides (197) diz que as manifestações secundarias, com excepção das « placas mucosas » — algumas desappareceram em 12 horas — levam mais tempo a curar que o cancro.

Tambem d'esta longa exposição vemos confirmado o que disse a respeito do cancro. O salvarsan é o cicatrisante ideal das lesões humidas e abertas e em geral de todas as que não sejam acompanhadas de infiltração. Quando mais não fôsse, só por este unico titulo o salvarsan teria direito a ser considerado como um precioso agente therapeutico. Pense-se por um momento em quantos milhares de contagios poderão ser evitados pelo

facto da cicatrisação rapida das manifestações secundarias abertas das mucosas onde o *spirochaeta* pullula sempre em plena vitalidade! Na Allemanha numerosos syphilologos ha que preconisam o tratamento obrigatorio pelo salvarsan com os olhos postos n'este fito. E penso eu que tal deve succeder, pois que o encurtamento do periodo infectante da syphilis é o melhor meio de combater a sua disseminação.

A accentuada resistencia das infiltrações em resolver-se é, quanto a mim, o grande momento dificultador da cura da doença e ao mesmo tempo talvez a mais importante causa das recidivas. Por agora, basta notar o facto cuja discussão caberá a outro capitulo.

c) Acção sobre a syphilis III

É n'este periodo da syphilis que apparecem as suas fórmas mais renitentes, zombando por vezes de todos os tratamentos applicados sob todas as maneiras até hoje empregadas. Nas multiplas e variadas lesões do terciarismo, o medicamento de Ehrlich exerce brilhantemente a sua acção. Ouçamos Wechselmann descrevendo o seguinte caso seu:

Um doente fez uma infecção; quatro semanas depois, erupção; em quatro mezes recebe 35 injecções de salycilato de mercurio e calomelanos; tem ha dois mezes, dôres articulares em ambos os joelhos; em maio de 1910 — um anno depois de injectado — entra na clinica de Wechselmann. «Paciente está esqueletico, pelle de pallidez cadaverica, a face angustiada, mais parecida á de um morto.» Na face e corpo encontram-se crostas do tamanho de moedas de 10 pfennys e maiores ulceras e ao lado cicatrises de outras. Do nariz, cuja septo está perfurado e com o vomer prestes a destacar-se, sae um cheiro de putrefacção cadaverica. Dores fortes á deglutição. O doente tinha de alimentar-se á sonda e com clysteres. Pulso pequeno, pouco tenso, 120. Com injecções

de iodipina peiorou, a ponto de se julgar proximo da morte. Em 21 de maio, Wechselmann injectou 0,4. Não houve subida thermica e as dôres foram regulares. O estado geral começou desde logo a melhorar notavelmente. Em 26 não havia mais cheiro nas fossas nasaes. As ulceras estavam ou curadas ou proximas d'isso em 30. A 7 de junho o doente deglutia normalmente e podia passeiar. O peso subiu de 41k,5 em 21 de maio a 49 a 22 de junho».

Kromayer (31) em dois casos de ulcerações da côxa muito extensas e de gommas subcutaneas com ossos destacados d'entro d'ellas, viu uma rapida cicatrisação e epidermisação «*In bisher unbekannter Weise wird die Epithelisierung gefördert*». Para Iversen (72) são os processos ulcerosos, gommas e feridas gommosas os que melhor são actuados. Glück (72) communica que em trez casos de gommas laryngeas, uma unica injecção de arsenobensol foi verdadeiramente salvadora. Spiethoff (194) falla de um caso de syphilis III nasal, onde 24 horas depois de uma injecção de 0,6, a secreção cessou por completo. Ao segundo dia a ulcera havia fechado ficando apenas uma pequena infiltração.

Herxheimer (18) tratou 9 casos de manifestações syphiliticas tardias (syphilides tuberosas e gommosas); uma periostite da abobada craneana desappareceu em 6 dias, uma gomma da amygdala esquerda tambem em 6 dias com 0,3, gommas multiplas da abobada palatina em 10 dias com 0,45, uma gomma do scroto esquerdo, ulcerada, do tamanho do punho, retrocedeu notavelmente em 24 horas com 0,5, uma gomma que destruia a abobada palatina (dura e molle) e que resistira durante 7 annos ao Hg e Ik, curou tão rapidamente, que em uma semana poude o doente de novo comer substancias solidas e trez semanas depois apenas havia ligeiros restos. Wechselmann (13) obteve em 4 dias a cura clinica de uma syphilis cerebral e testicular. Meirowsky (72) falla da cura rapida de grandes ulceras terciarias das abobadas, palatina e craneana.

Walters designa a influencia do «Ehrlich-Hata» sobre a syphilis terciaria como pasmosa, *verblüffend*. As gommas ulcerosas curam em pouquissimo tempo. Os processos osseos mostram, depois de uma reacção muito intensa de começo, cura constante. Zeissl (64) diz que as gommas das mucosas da bocca, lingua e pharynge, das partes molles palatinas e as ulceras perforativas da abobada, limpam e cicatrisam com a maior rapidez, podendo os doentes pouco tempo depois começar logo a comer. Uma syphilis maligna da pelle curou rapidamente com o "606„ tendo resistido longamente e sem resultado algum ás injecções mercuriaes insoluveis. Uma periostite de annos já, da extremidade do radio, diminuiu apreciavelmente em 4 dias e as dores desappareceram por completo. Ehrlich mesmo falla de um doente com uma gomma das amygdalas tratada em vão durante dois mezes que foi injectado ás 2 horas de um determinado dia e que 5 horas mais tarde poude comer, sem dores, um pedaço de pão.

A mim tambem me foi dado vêr em uma enfermaria particular do Hospital de Santo Antonio um caso analogo. Era uma doente com syphilis na pharynge que lhe causava dôres insupportaveis á deglutição. Foi injectada um dia á tarde e no seguinte pela manhã a deglutição poude fazer-se sem dôr alguma. As feridas limparam e começaram desde logo a cicatrisação.

Miekley (72) tambem viu resultados excellentes na syphilis III e diz «quanto mais graves forem os casos tanto melhores são os resultados». Heuck e Jaffé (190) citam um caso de syphilis terciaria em que o retrocesso das manifestações foi rapido — cutaneas, mucosas e periosteas. Dores osteocopas e cephalalgias intensas desappareceram em poucas horas. Uma syphilide lupoide ulcero-serpiginosa cobrindo toda a cara curou com 0,3 em 14 dias e não recidivou durante 6 mezes. Ulceras gommosas de notavel tamanho curaram em 14 dias, uma ulcera gommosa phagedenica profunda, estava fe-

chadà em 3 ½ semanas. Uma destruição gommosa das gengivas do m. inferior curou em 5 semanas; uma fórma profunda da lingua e outra ulcerosa do scroto levaram 12 dias. Um figado syphilitico volumoso, diminuiu notavelmente em 7 dias. Uma uveite especifica melhorou em 8 dias e estava por completo curada quando dois mezes depois o doente foi revisto. De 2 pacientes com ozena syphilitica, 1 melhorou muito, sem comtudo curar, o que aconteceu depois com o emprego de I K. No outro com ulcera gommosa das fossas nasaes curou quasi por completo com uma injecção só. Um caso desesperado de syphilis congenita tardia (15 annos) com completa destruição das fossas nasaes até á base do craneo, protrusão de um olho, meningite emminente, cephalalgias insupportaveis, que haviam resistido ao I K em altas dóses e a injecções de calomelanos, melhorou rapida e extraordinariamente com 0,3 desapparecendo logo as dores. As melhoras mais se accentuaram—duravam ainda á data da publicação—com segunda injecção. Uma menina de 12 annos com ulcerações gommosas do ante-braço e perna (hereditaria) curou com duas injecções intramasculares de 0,15 cada. Joannides (197) diz que os symptomas III—periostites, gommas, etc.—retrocedem, em opposição aos secundarios, com grande rapidez, o que elle esclarece por talvez serem poucos os *spirochaetas* a destruir (?). O mesmo com a syphilis hereditaria.

Será inutil e fastidioso prolongar mais.

Apenas chamo a attenção para os resultados por mim obtidos, que não enumero aqui porque vão descriptos no capitulo das minhas observações pessoaes. Todos elles concordam n'este facto: é que uma simples injecção de salvarsan é capaz de fazer o que não puderam ás vezes os mais energicos tratamentos mercuriaes. Mas nem só estes são os casos em que o salvarsan opéra com energia. De modo geral todas as manifestações terciarias são promptamente reduzidas por elle.

f) Acção sobre a syphilis maligna

Para a syphilis maligna vale da mesma fórma o que vem de dizer-se sobre a acção do arsenobenzol na syphilis terciaria.

Segundo Grouven, Hoffmann, Ledermann, Juliusberg e muitos e muitos outros auctores, a syphilis maligna é muito bem actuada. Dörz viu em dous casos d'estes, em um dos quaes a prognose era fatal, excellentes resultados pelo que diz respeito á cura dos symptomas e melhora do estado geral. Pick observou, em dous casos de syphilis maligna, onde o mercurio e iodo haviam falhado, desapparecerem por completo os symptomas logo dias depois da injecção.

Grouven e Fränkel (72) verificaram os resultados maravilhosos do salvarsan em um caso de extensas formações ulcerosas da perna que se epidermisaram no mais curto espaço de tempo. Brändle e Clingestein *(Bisherige Erfahrungen mit Erlich 606 Med. Klin. n.º 34, 1910)* alcançaram os seus melhores resultados justamente na syphilis maligna.

Segundo o inquerito de Sieskind *(Zusammenfassender Bericht über 375 mit dem E-H. Präparate behandelte Fälle in «Münch. Med. Woch.» n.º 39, 1910)* são justamente as manifestações da syphilis maligna e da syphilis precoce, quer dizer, os casos que valem geralmente como os mais graves, o campo onde o "606„ melhor mostra a sua vigorosa acção.

Meirowsky, pelo contrario, não verificou a menor acção therapeutica em um caso d'estes injectado com 0,4 por via venosa. Gennerich e com elle muitos outros auctores, logo no começo da era, observaram recidivas nestas fórmas da syphilis. Este facto, porém, nada tira ao que vimos expondo, pois, por agora, me limito a mostrar qual a acção do arsenobenzol sobre as «manifestações da syphilis» e não sobre a «syphilis» propriamente. Este estudo e o das recidivas farão objecto de capitulos posteriores. Fischer diz tambem ter observado peioras

em um caso de syphilis maligna attribuiveis ao medicamento. Este caso não supportava egualmente a medicação iodo-hydrargirica, facto que possivelmente dará tambem a explicação da inefficacia do tratamento arsenical (insufficiencia renal?).

g) **Acção sobre a syphilis de orgãos internos**

Tambem aqui a quasi totalidade dos auctores falla dos optimos resultados obtidos com a nova medicação arsenical. Apenas alguns testimunhos, para mais não alongar este capitulo.

Lesser (12) falla de um doente com syphilis pulmonar grave que foi tratado e curado pelo arsenobenzol. Michaelis (7) observou claras melhoras pelo salvarsan em casos de nephrite chronica amyloide assim como nas fórmas agudas da nephrite syphilitica. Scholtz viu em dois syphiliticos com nephrite, um curar e o outro melhorar notavelmente.

Meirowsky (72) falla sobre um caso tambem de nephrite syphilitica que foi bem actuado, posto que temporariamente. Um caso de Walter, de diabetis sobre base syphilitica, foi tambem melhorado. Segundo Duhot (66) as localisações gommosas internas da syphilis são atacadas pelo salvarsan da mesma fórma e com a mesma intensidade que as externas.

Géronne tratou uma syphilis hepatica com bom resultado. Gennerich (65) viu melhorar de um dia para o outro uma syphilis intestinal de 6 mezes em estado desolador.

Wechselmann (13) falla de uma syphilis ulcerosa grave do intestino grosso curada pelo salvarsan; uma ictericia, já de ha muito tempo, desappareceu em 10 dias.

h) **Acção sobre a syphilis do apparelho optico**

A primeira objecção e a maior reluctancia que alguns clinicos oppozeram ao emprego e generali-

sação do salvarsan foram a possivel lesão do nervo optico, firmados na experiencia infeliz do atoxyl de que o salvarsan era um derivado, embora, como se viu, de constituição chimica differentissima.

Estão na memoria de toda a gente os males irremediaveis que o atoxyl, a principio tão festejado, causou e ainda ha pouco eu li um caso de Hirschfeld em que um doente injectado com a dóse total de 6 gr. por causa de psoriasis, rapidamente adoeceu com amblyopia a que se seguiu quasi completa cegueira. Os nervos opticos mostravam uma tão grande e rapida destruição que os auctores chegaram á conclusão de que o atoxyl devia de ser banido por completo do arsenal therapeutico.

A estatistica de Igersheimer (107) dá 37 casos de amaurose causados pelo atoxyl. Segundo a investigação *post-mortem* de Nonne, Hirschfeld-Köster, (222) é no chiasma que as fibras do nervo visual se apresentam degeneradas no mais alto grau, degenerescencia de natureza parenchymatosa. Experiencias feitas em animaes em várias condições, mostraram sempre uma localisação destructiva do atoxyl no nervo optico — Hirschfeld-Köster (222) —. Por analyses chimicas chegou-se á conclusão de que a maior parte do atoxyl circula no sangue sem se decompôr, sendo assim excretado. Ha porém possibilidade de algumas das suas moleculas se separarem sob a fórma de arsenico inorganico muito mais toxico mas que ainda não é fixado pelas cellulas. Mas o atoxyl *fixado* tambem póde soffrer esta decomposição tornando-se então lesivo.

Ora, nas experiencias de Ehrlich em animaes, não se notou tal affinidade nem taes phenomenos de decomposição com o novo producto "606„; pois que, visto haver uma serie de derivados arsenicaes que nos ratos provocam perturbações de coordenação attribuiveis á degenerescencia do nervo vestibular e do optico, tal se não deu com o arsenobenzol. Em todo o caso, o receio era tanto que o proprio Ehrlich recommendou que todos os doentes fôssem

subjeitos a um exame ophtalmoscopico antes de serem injectados e que aquelles que apresentassem lesões fôssem excluidos do tratamento.

Logo no começo, porém, Grösz (41) limitou um pouco estas exclusões pois que, visto o salvarsan ser empregado só em uma ou duas dóses em opposição áquelles preparados arsenicaes que o eram repetidamente durante largos periodos de tempo, a acção do medicamento seria forçosamente muito diversa. E se bem que pensando que o salvarsan não devia de ser empregado na atrophia simples do nervo optico, *que, á semelhança do mercurio,* poderia prejudicar, era de opinião que nas lesões especificas se devia lançar mão do medicamento, o que de resto a sua clinica havia mostrado ser justo. O arsenobenzol era um medicamento «extraordinariamente activo» na syphilis ocular.

Mais tarde o mesmo Grösz (130), estando de posse de mais larga experiencia (40 casos), voltava a affirmar a inocuidade do medicamento para o nervo optico e que mesmo a atrophia não era de modo algum contra-indicação, como a principio suppunha.

Wicherkiewicz (43), esse, começou de tratar justamente atrophias opticas, inflammações do nervo optico, xerosis parenchymatosa com optimos resultados. Grösz (94) ainda obtinha bons resultados sem prejuizo algum em 18 casos de irite e keratite parenchymatosa syphilitica. Hirsch (143 bis) diz optimamente de um caso de profundas modificações das paredes vasculares de toda a retina com uma unica injecção.

Mas o primeiro trabalho digno de verdadeira attenção é o de Wechselmann e Seeligsohn (117) constante de 280 casos que foram sufficientemente estudados debaixo do ponto de vista optico tanto antes como depois da injecção. Estes 250 casos repartiam-se pelos differentes estadios da syphilis, sendo alguns indemnes de qualquer lesão especifica ou não do fundo olho, e os restantes apresen-

tando differentes modalidades pathologicas: perturbações dos reflexos, chorioidites peripherica e centraes syphiliticas recentes, iridocyclites papulosas recentes, atrophias progressivas ou completas do optico, keratites parenchymatosas, etc.

Pois bem! Em nenhum d'estes se notou depois da injecção perturbação ou prejuizo algum. As pupillas, insensiveis antes, insensiveis ficaram depois; as paralysias dos musculos do olho antigas permaneceram no mesmo estado; os casos de irite foram muito bem influenciados, entre elles um de iridocyclite que zombara do tratamento mercurial intenso; os casos de chorioidite syphilitica foram egualmente bem succedidos, pois que as opacidades do crystallino diminuiram com o competente augmento de nitidez visual; pelo que diz respeito ás keratites parenchymatosas, uma melhorou rapidamente mas na segunda, que era grave, a injecção não poude impedir que o segundo olho fôsse tambem attingido, resultado frequente com o mercurio.

Os casos antes injectados com outros preparados arsenicaes, em que seria de temer uma hypersensibilidade, não soffreram cousa alguma.

Um caso de congestão papillar regressiva mostrou notavel melhoria após a injecção. Em 8 casos de atrophia adiantada do nervo optico, se bem que não houvesse, como era de esperar, melhoras algumas, não houve tambem peioras. Em casos de atrophia ainda incipiente, Wechselmann pensa poder dizer com segurança, pelo menos, que a injecção se póde fazer sem temor algum, ao contrario do que succede com o mercurio, que, segundo Grosz (111), é prejudicial em taes casos.

Flemming (219), em 165 casos de syphilis, dos quaes 68 com affecções especificas dos olhos, não observou lesão alguma pelo medicamento no olho normal ou doente. Na keratite parenchymatosa profunda os resultados foram pequenos. Na irite tanto recente como antiga os resultados foram bons. Na

neurite e congestão papillar algumas curas. Endarterites da retina, chorioidite, atrophias do optico, paralysias dos musculos, perturbações pupillares ficaram na mesma. Para o auctor algumas differenças pupillares, assim como os casos publicados de neurite e paralysias musculares observados após a injecção não são de fórma alguma intoxicação pelo arsenico, mas sim verdadeiras reacções de Herxheimer. Gebb (226) exprime-se surprehendido pelos bellos resultados obtidos no tratamento da irite — mesmo casos dos mais graves onde o mercurio falhára — e neurite optica syphilitica, resultados que colloca muito acima dos obtidos pelo mercurio. Schanz (230), em alguns casos que observou de neurite optica, concebe que se tratava de puras recidivas syphiliticas visto como por 2.ª injecção de salvarsan ellas foram promptamente curadas.

Hermann Davids (232), em um trabalho em que submette á analyse os mais importantes casos conhecidos como attingidos pela acção toxica do salvarsan sobre o optico, chega á conclusão de que em nenhuns ha bases sufficientes para se assentar na toxicidade do medicamento e que pelo contrario ha rasões positivas em opposição: quer dizer, a cura pelo mesmo salvarsan d'essas lesões e o facto do Salvarsan se empregar sem inconveniente em casos de neurites e atrophias do optico. Em todo o caso concorda com a possibilidade da neurotropia do salvarsan e acha imprescindivel o exame ophtalmoscopico antes da injecção, demais a mais tendo em vista os resultados de Fehrs (236) e os d'elle proprio que, em 2 % dos casos investigados, encontrou antes das injecções neurites, congestões, etc., sem perturbação alguma subjectiva.

N'esse mesmo trabalho descreve Davids um caso que me parece sobremaneira illustrativo: a seguir a uma injecção intramuscular, 2 dias depois, a par de uma forte reacção de Herxheimer, installa-se uma irite que adeante começou a regressar sem novo tratamento e que mais tarde peiorou para de-

finitivamente curar por 2.ª injecção. Não me parece desrazoavel a explicação: as primeiras dóses — minimas, claro — de salvarsan, que do local da injecção passaram á corrente circulatoria, não fizeram mais do que excitar o *spirochaeta* que se espalhara pelo organismo, inclusivé na irite, d'onde reacção de Herxheimer. A novas porções do medicamento entradas na corrente a maior parte dos *spirochaetas* succumbiu, ficando todavia alguns (peiora da irite) que só a 2.ª injecção conseguiu eliminar. O mesmo de um caso de Makroki (274).

Seidel (311) em 12 casos de syphilis occular observou bons resultados nos recentes, ás vezes «surprehendentes»; nos antigos não. Dolganoff (328) diz que o salvarsan não prejudica em nada o olho são ou doente. Pelo que respeita á sua acção curativa em casos especificos, diz o seguinte: irite, iridocyclite, paralysias recentes, são bem influenciadas; assim tambem neurite descendente e atrophia embora ainda então não podesse ser lavrada sentença definitiva. Opacidades, miosis, mydriasis antigas ficam na mesma.

Panos e Chronis (428) observaram 6 mezes depois de uma injecção de salvarsan uma neurite optica syphilitica. Em um 2.º caso de irite syphilitica e neurite optica do lado esquerdo, uma primeira injecção de salvarsan curava quasi completamente aquellas lesões. Mas 2 mezes mais tarde apparecia do lado direito uma iridocyclite que melhorou notavelmente após 2.ª injecção. Os auctores expliram factos taes como uma pura insufficiencia curativa do salvarsan na primeira dóse.

Agora o reverso da medalha.

A primeira communicação sobre a pretendida acção tóxica do salvarsan sobre o optico e mais alguns outros nervos craneanos foi a do celebre syphiligrapho viennez, Finger (130 bis). São 3 os seus casos.

Caso I — 8 semanas após cancro 0,45 salvarsan. Cura. 2 mezes mais tarde perturbação occular constante de: paresia direita do elevador da palpebra superior e recto interno, neurite optica incipiente á esquerda. Mais 0,45 salvarsan. Depois Hg. Não curou, antes neurite optica á direita.

Caso II — Já durante muito tempo tratado com enesol e arsacetina. 3 mezes após 0,4 salvarsan, anisokoria, reação pupillar tarda, limitação do campo visual, atrophia optica incipiente.

Caso III — 0,45 salvarsan. Melhoras R-Wa. negativa, 3 mezes depois chorioidite peripherica com opacidade do crystallino.

Finger salienta a rapida entrada em scena das affecções, e pensa ou em acção directa do salvarsan ou em acção combinada, salvarsan + syphilis. Acha que as neurites observadas são pela sua gravidade para differençar bem das muitas vezes encontradas pelos ophtalmologistas na syphilis secundaria.

Em um trabalho de Reissert (309) encontro ainda os seguintes 14 casos:

Caso I — Von Kowalewski. — Infecção recente. Salvarsan em maio. Cura. Em julho, dôres de cabeça, começando a vista a enevoar-se. De ambos os lados papilla hyperhemica e oedematisada. Veias dilatadas, sinuosas, arterias estreitadas. Hg. em 3 semanas; cura, ficando apenas uma ligeira pallidez papillar temporal. Kowalewski concebe uma meningite que se propagou ao longo do optico.

Casos II e III — Rille (143). Cancro primario amygadaleano 0,45 salvarsan. Cura. Depois diminuição d'audição e mais tarde paresia facial direita, neurite optica, congestão papillar.

Em outro caso tratava-se de infecção primaria no labio. Cura com 0,45 salvarsan. $2\,^1/_2$ mezes depois paresia facial e trochlear direita e neurite optica. Só a neurite retrocedeu pelo Hg.

Rille julga que o retrocesso rapido da congestão pelo Hg. prova a acção nociva do salvarsan.

Caso IV — Blaschko. — Roseola, 0,4 salvarsan em julho. Em novembro neurite optica, congestão papillar e atrophia optica incipiente.

Caso V — Stern (146). 8 semanas após 0,5 salvarsan, amblyopia, paresia do obliquo superior e abductor do olho esquerdo, limitação do campo visual para o verde e vermelho. Exame ophtalmoscopico normal. Wa-R — negativa 2 vezes. Arsenico nas urinas.

Caso VI — Fischer (296). Congestão ligeira papillar e differença pupillar. Fischer pensa em *traumatismo* pelo salvarsan.

Caso VII — Favento. — 2 mezes depois de 0,55 salvarsan, neuroretinite com chorioidite peripherica.

Casos VIII e IX (Géronne e Guttmann). — Affecção primaria em julho. 0,8 e 05, salvarsan. 3 mezes depois neurite optica.

Mais 0,4 salvarsan. Melhoras. Mais tarde novamente neurite optica. Vista sempre boa.

Em outro caso 0,7 e 0,5 salvarsan. Cura. 2 mezes depois neurite optica esquerda com fortes dôres cerebraes e medullares. Vista normal. Mais 0,4 salvarsan. Cura *completa da neurite.*

Caso X — (Hoffmann). 2 mezes após 0,6, neurite optica com perturbações visuaes e dôres de pressão. *Com Hg e IK melhorou.*

Caso XI (Hesse). — Irite syphilitica. Cura com 0,45 salvarsan 3 semanas depois, neurite optica grave com diminuição de visão. A retina apresenta estrias brancas centraes irregularmente dispostas. Á direita abaixo da macula um pequeno territorio de chorioidite. Algumas melhoras com o tratamento mas por fim turvação da cornea, a região da macula marmoreada, bordos papillares apagados, conservando-se este estado.

Caso XII (Tobias). — Infecção no labio ha 10 annos. Por causa de irritação (?) no local do cancro, 0,4 salvarsan. 10 dias depois diminuição de visão á esquerda. Na macula pequenas concreções pigmentares cinzentas que se perdem para a peripheria. Alguns dias depois na retina numerosos foccos, redondos, vermelhos, rodeados por uma orla pigmentar. Optico anemiado. Tobias pensa em recidiva syphilitica chamada pelo salvarsan sendo aquelles foccos verdadeiros syphilomas.

Casos XIII e XIV (Schanz). — 1.º 0,5 e 0,25 salvarsan. 2 mezes depois neurite optica intensa esquerda. Chorioidite. Diminuição de visão. Mais 0,55. Melhoras, mas no local da chorioidite hemorrhagias retineanas e do crystallino. De novo 0,4. 8 dias depois nenhuma perturbação mais subjectivamente. Objectivamente formações cinzentas da papilla para o crystallino, algumas turvações de crystallino e um resto de chorioidite.

No 2.º caso, roseola; papulas, 0,5. Melhoras. 4 mezes depois neurite optica e diminuição de visão. Mais 0,6. Cura. Algumas opacidades de crystallino permaneceram. Schanz é de opinião de que se trata de recidivas syphiliticas occasionadas por acção insufficiente da 1.ª injecção.

Marcel Falta (248) publica dois casos: o primeiro de uma mulher com uma neuro-retinite que, subjectivamente, datava de havia *5 mezes.* Com 0,4 salvarsan o resultado foi nullo e *com o mercurio apenas apreciavel.* O segundo, é de uma neuro-chorioretinite em que uma injecção de salvarsan não sustou a marcha da doença, o que só o mercurio conseguiu até um certo ponto. Falta é de opinião que para um fundo de olho são o salvarsan é innoffensivo, mas não assim para um doente. N'estes dois

casos elle vê como que uma acção traumatica do salvarsan.

Cohen (411) observou a seguir a uma injecção intramuscular uma neurite optica, e a seguir a uma intravenosa uma neuro-retinite, que chegou a quasi completa cegueira e que mais tarde se passou ao segundo olho, posto que com menos intensidade. E o auctor pensa que se não tratava de qualquer manifestação syphilitica pois que nenhum dos antigos meios foi capaz de suster a marcha da doença. Tambem 2 casos de irite syphilitica foram peiorados pelo salvarsan.

Fejér (429) falla de 3 casos: 2 de papillite e 1 de iridochorioidite com opacidades do crystallino a seguir a injecção de salvarsan. Como nunca observara em qualquer periodo da syphilis processos de tal natureza e gravidade nos olhos, Fejér conclue por pensar que de qualquer fórma aquellas inflammações foram influenciadas ou causadas pelo salvarsan.

Como se vê, eu systhematisei o estudo da acção do salvarsan sobre o apparelho optico, em duas partes: a primeira, a que se refere á sua acção sobre propriamente as manifestações syphiliticas oculares, póde bem ser respondida pela affirmativa — o salvarsan cura-as com um brio de acção superior ao do mercurio; a segunda refere-se ás pretendidas lesões do mesmo salvarsan sobre o orgão.

Para encurtar razões e para me não repetir, pois que este mesmo assumpto tem de ser novamente tratado no estudo das neurorecidivas, ser-me-ha permittido adiantar-me e desde já affirmar que o salvarsan não é o causador dos phenomenos observados. Quando muito, poderá ter trazido uma nova *modalidade* ás manifestações da syphilis pela sua differente maneira de actuar. O que se observa são *puras manifestações syphiliticas*, como o provam, entre outros factos, a sua possivel cura por *novas injecções do mesmo salvarsan*, o seu não apparecimento *em outros casos que não sejam syphilis* e onde

o salvarsan foi applicado tambem, o serem quasi exclusivas da syphilis secundaria, etc.

Conheço um caso de Reissert (309) que é verdadeiramente demonstrativo. Um doente injectado em julho de 1910, fez tempo depois uma injecção de 0,4 salvarsan, segundo Wechselmann. Em setembro erupção papulosa; novamente 0,5. Algum tempo depois *dores occipitaes e cerebraes caminhando para a frente e localisando-se sobre o olho direito.* Dias passados, o doente, que tinha o fundo do olho normal quando da primeira injecção, apresenta uma neurite *direita.* Uma cura mercurial melhorou apenas subjectivamente o doente que sahiu, continuando a fazer varios tratamentos, que não conseguiram sustar a marcha da doença, ficando quasi amaurotico. Eis um caso que bem podia considerar-se uma lesão do salvarsan. Simplesmente, depois de algum tempo assim ter permanecido, o doente veiu pouco depois a succumbir a um processo *gommoso grave de meningite da convexidade.* Tratava-se de uma syphilis grave refractaria a qualquer tratamento.

E que nos dias agora uma estatistica colligida por Steindorff (257)?

São de importancia as suas conclusões porque as tira de 700 casos de syphilis ocular tratados pelo salvarsan e publicados até á data. Pois bem, de entre aquelles 700 casos não ha *um só em que com segurança* se possa apontar o salvarsan como causador de quaesquer prejuizos. E a grandissima maioria dos ditos 700 casos reagiu promptamente ao salvarsan, curando.

Que deve pois concluir-se d'este longo estudo?

Que o salvarsan não prejudica nem tem affinidades electivas para o nervo optico, porque:

I — Muitos casos de lesões oculares, onde o salvarsan poderia ser julgado causador, curam por segunda injecção.

II — Porque a maior parte das lesões syphiliti-

cas accessiveis ao tratamento mercurial o são tambem e ás vezes mais promptamente ao salvarsan.

III—É este um argumento da maxima importancia e que ainda não vi bastante evidenciado. Dos muitos casos publicados que tenho lido sobre o emprego do salvarsan, com mais ou menos resultado em doenças outras que não a syphilis, nunca vi mencionada a mais ligeira perturbação ocular.

IV—Porque as lesões observadas o são sempre em casos de syphilis secundaria ou primaria em que são frequentes as recidivas. E não conheço um unico caso observado na chamada syphilis latente, embora a affirmativa aqui não tivesse valor algum demonstrativo.

i) **Acção sobre a parasyphilis**

A concepção de «parasyphilis» introduzida por Fournier em 1894, não tem mais razão de existir, a não ser fundamentalmente modificada. Os trabalhos anathomo-pathologicos de Stargardt *(Zeit. f. Psychic. n.° 69—1912)*, os resultados das reacções de Wasserman e Nonne, os estudos sobre a citologia do liquido e por ultimo a descoberta do *spirochaeta pallida* no cerebro dos paralyticos geraes feita por Noguchi e confirmada logo por Tomasksewski, Levaditi, Marie, etc., tudo concorre para considerar a parasyphilis como syphilis actual.

Para Mac Intosh (759), cujo modo de vêr é geralmente acceite, a lesão nervosa parasyphilitica é directamente comparavel ás lesões syphiliticas parenchymatosas dos orgãos internos, por exemplo: á inflammação diffusa syphilitica do testiculo, caso em que ninguem falla de «parasyphilis» do testiculo. Para elle a paralysia é uma «encephalite diffusa syphilitica» e o tabes uma «myelite diffusa das columnas posteriores».

Quanto á sua pathogenia o auctor inglez explica-se assim: a invasão syphilitica do systhema nervoso faz-se logo no começo da infecção. Esta inva-

são póde ser perivascular ou mesmo parenchymatosa. Um insufficiente tratamento deixará latentes alguns *spirochaetas*. No periodo III os tecidos apresentam-se «hyperallergicos» (von Pirquet), por conseguinte reagindo energicamente a menores quantidades do virus. No caso de tecidos delicados, como o nervoso, esta reacção significa destruição.

A «syphilis cerebro-espinal» será então uma alteração dos tecidos hyperallergicos lympho-vasculares das meninges e vasos e a «parasyphilis» será uma reacção hyperallergica terciaria dos tecidos nervosos e dos intersticiaes (neuroglia).

Posto isto, quaes os resultados do salvarsan n'esta fórma da syphilis?

Tambem aqui foram postas infundadas esperanças logo de começo, esperanças que fatalmente deviam de produzir desillusões maiores. Houve quem quizesse vêr curas espantosas da parasyphilis com *uma* injecção, a injecção maravilhosa da «Therapia magna sterillisans»!... É claro que tal não devera nunca esperar-se de semelhante fórma da syphilis, a mais grave, no dizer de Spietthoff. Em todo o caso, mesmo com uma simples injecção foram observadas de onde a onde innegaveis melhoras.

Assim, Treupel (59) e (256), Oppenheim (126), Marcus (177), Vogt (269), Minor (270), Kalb (287) e muitos outros observaram com mais ou menos frequencia resultados bons que se traduziam por diminuição ou desapparecimento das dores lancinantes do tabes, melhora da marcha, modificações favoraveis da palavra e do estado psychico nos paralyticos, remissões mais prolongadas e completas, etc., etc.

Assmann (293) estudou as modificações do *liquido* operadas pela nova therapeutica, fundado no facto de tanto o tabes como a paralysia se acompanharem regularmente de lesões das meninges. Como era de prever, o salvarsan empregado como até essa occasião, não podia exercer acção capaz de traduzir-se por melhoras na estado anormal do liquido.

Em todo o caso encontrou por vezes uma RW virada ou uma lymphocytose desvanecida.

Mais tarde os resultados começam a ser mais visiveis; Collins e Armour (495), Leredde (536), Donath (553), Ravaut (715), Campbell (720), Iwaschensoff (751), Raecke (644) etc., com technicas mais perfeitas e sobretudo com dóses totaes muitissimo mais elevadas conseguem o que difficil e raramente se conseguira com o mercurio: melhora do estado geral, augmento de peso (casos de 20-30 kilos), desapparecimento de paresias e ataxias, marcha e escripta normalisada, restabelecimento da potencia sexual, diminuição da lymphocytose, viragem mais frequente da RW, normalisação mais ou menos duradoura de estado psychico.

A este respeito são notaveis os resultados de Runge (736) que emprega dóses totaes de 10 e mais grammas de salvarsan em injecções de 5 ou melhor de 8 em 8 dias e que escolheu para criterio objectivo dos resultados do seu modo de proceder —a remissão.

Nos registos de 555 doentes tratados na sua clinica com os antigos tratamentos classicos de 1901 a 1912, encontrou remissões com mais de 2 mezes de duração em cêrca de 12 % dos casos (limite por excesso). Com o salvarsan empregado em dóses superiores a 1 gramma, aquelle numero passa logo a 60 %; e considerando apenas os casos com mais de 3 grammas, a percentagem ainda sobe a 74 %. D'estas remissões algumas teem já uma duração de 2 annos. Alguns casos ficaram estacionarios até á data da publicação (1 já com 3 annos.) A frequencia das remissões e a sua duração augmentam na rasão inversa da edade da doença, d'onde a indicação de intervir energicamente no seu começo.

Mas se bem que sejam estes resultados já muito para apreciar, julgo eu que não será este o verdadeiro caminho a seguir para o tratamento d'estas fórmas da doença, mas sim o que Swift e Ellis (665)

propuzeram, isto é, a injecção intrarachideana de sôro do proprio doente previamente injectado por via venosa com o salvarsan. É a unica maneira de poder fazer chegar o salvarsan a contacto com os foccos de *spirochaetas* alojados na espessura do parenchyma nervoso, vista a impermeabilidade da barreira meningea. Charles Ballance (772) propõe tambem a puncção do ventriculo lateral atravez do corpo calloso.

Os resultados obtidos ainda não podem definir-se em absoluto; o methodo é recente de mais para isso. Os auctores dizem ter observado por vezes uma modificação constante do liquido que se tornou normal. Em outros casos, porém, os resultados foram passageiros. Eskuchen (729) diz tambem só ter obtido resultados de natureza subjectiva. Mapother (769) diz quasi o mesmo. Campbell (773) falla de resultados surprehendentes com a via ventricular. Gordon e Spencer (774) de varios casos assim tratados dizem que já hoje póde tirar-se a conclusão de que as dôres lancinantes do tabes podem á certa ser juguladas. Mc. Donagh (771), repetindo a operação 8 vezes, obteve approximar o liquido do normal. Teve alguns casos de tabes com notaveis melhoras.

Stewart (770) tambem se exprime identicamente.

Como se vê, se já é muito o obtido, ainda não é tudo. A technica definitiva não está encontrada. A dóse que se introduz no canal rachidiano é afinal pequenissima. E' preciso eleval-a.

Não estará o futuro tratamento da paralysia e do tabes — no começo, claro está — em encontrar a modificação necessaria do salvarsan que o torne supportado no canal, podendo lá ser directamente introduzido?

j) **Acção sobre a syphilis hereditaria**

Wechselmann (in *Die Behandlung der Syphilis mit Dioxydiamido arsenoberol*, Oscar Coblentz 1911)

foi o primeiro que apresentou os resultados do tratamento de um recem-nascido com syphilides pemphigoides que elle tratou e curou com o salvarsan. Tambem curou dois outros com «Pemphygus neonatorum».

Michaelis apresentou na Sociedade de Medicina de Berlim uma creança com syphilis hereditaria — um exanthema maculo-papuloso com infiltração nas palmas das mãos e solas dos pés — e que foi injectado com 0,06. Os symptomas desappareceram em 8 dias. Apenas ficou uma corysa. Pich communica tambem os rapidos resultados obtidos no tratamento de uma syphilis cutanea maculosa hereditaria, papulas da fronte, dàs palmas e plantas. Na clinica de Lesser foram tratados varios casos de syphilis hereditaria de creança (Pemphygus neonatorum, pseudo-paralysia de Parrott (braço), syphilides papulosas, corysa, etc.) Injecção intra-glutea de 0,03-0,05. Os symptomas foram muito rapidamente curados. Para Spiethoff, Fränkel e Grouven, Pick, Junkermann, Kalb, o arsenobenzol mostra n'esta fórma da syphilis, muitas vezes, resultados magnificos.

Em contraposição a estas observações, um inquerito da «Medizinische Klinik» a medicos differentes, diz que na syphilis hereditaria é comparativamente diminuto o numero de casos em que o arsenobenzol dá bons resultados.

CAPITULO V

PHENOMENOS SECUNDARIOS REACCIONAES AO SALVARSAN

---

a) **Reacções locaes ás injecções sub-cutaneas e intramusculares.**
b) **Reacções geraes.**
c) **Exanthemas.**
d) **Phenomenos anaphylactoides.**
e) **Acção sobre o apparelho circulatorio.**
f) **» » » » digestivo.**
g) **» » » » urinario.**
h) **» » » » respiratorio.**
i) **» » » systema nervoso.**
j) **Mortes attribuidas ao salvarsan.**

É muito vasto e complexo o estudo que vou encetar, pois que n'elle se abrange tudo o que, com razão ou sem ella, se tem lançado á conta da toxicidade do salvarsan, desde a dôr que provoca quando em contacto com os tecidos, até a mortes por elle occasionadas ou pelo menos a elle attribuidas, passando pelo debatido capitulo das neurorecidivas e phenomenos anaphylactoides.

Para methodisação do assumpto, exporei primeiro as perturbações de ordem local que, evidentemente, se dão apenas na prática das injecções sub-cutaneas e musculares, passando em seguida aos phenomenos de ordem mais geral, distribuidos topographicamente pelos differentes apparelhos ou orgãos. Em capitulos especiaes se fallará dos phenomenos anaphylactoides, para depois se entrar na descripção, apreciação e analyse das neurorecidivas, a que se seguirá o estudo das mortes causadas ou attribuidas ao salvarsan.

a) Reacções locaes ás injecções sub-cutaneas e intramusculares

A primeira manifestação local a seguir a uma injecção intramuscular ou sub-cutanea é a dôr. Já vimos como este phenomeno depende quer do modo de vehicular o medicamento, quer, e principalmente quanto a mim, da quantidade do vehiculo empregado.

Em segundo logar e mais tarde, apparece o em-

pastamento, acompanhado ás vezes de vermelhidão da pelle, doloroso á pressão. Estes phenomenos dependem tambem grandemente de susceptibilidades individuaes, havendo em egualdade de circumstancias as mais differentes reacções.

Na injecção alcalina as dôres começam logo após a injecção, para depois abrandarem algumas horas passadas. Em geral, no dia immediato, a dôr augmenta. Esta dôr, que ás vezes se póde localisar no coccyx (Spatz), impede em regra os movimentos. Nas injecções intramusculares neutras a dôr começa no dia immediato para attingir o seu apogeu do 2.º para o 3.º.

Por vezes, aquelle empastamento entra de fluctuar formando-se em abcesso contendo puz aseptico que póde ser reabsorvido ou abrir espontaneo, evoluindo sem febre e sem accidentes quaesquer geraes. Póde tambem haver formação de escaras que teem chegado a attingir os planos osseos — Wechselmann (116).

Vae já longe o periodo em que se observavam essas largas eliminações de tecidos necrosados. Eram frequentes essas desagradaveis consequencias da injecção que não só desanimavam o doente, como principalmente o subtrahiam á acção do medicamento que se eliminava com os tecidos por elle anniquilados. Não vale a pena enumerar os que vieram ao meu conhecimento, o que nada diz para o julgamento da substancia em questão. Apenas 2 casos typos, um aberto expontaneamente, outro por intervenção. Foram observados com o emprego das suspensões que mostram uma certa tendencia á necrose, devido talvez ao largo tempo que estão em contacto com os tecidos pela sua lentidão em serem por estes absorvidas. Mas tambem se observaram com as outras differentes technicas.

Em um caso de Geyer (243), que servirá de exemplo, toda a pelle das costas entre as espaduas formava abcesso vermelho, arroxeado na base, abrindo-se depois na extensão de uma palma da

mão, esvasiando pus cuja analyse chimica revelou ser fortemente arsenicado. Uma semana depois ainda se eliminava do fundo uma rolha de tecidos necrosados correspondente ao trajecto seguido pela canula. Este abcesso era acompanhado de pequenas oscillações thermias não influenciando porém grandemente o estado geral. Braatz (257-bis) tambem apresentou um caso de uma fistula no local da injecção. Como ella não apresentasse tendencia a curar, resolveu-se a abrir, encontrando uma enorme necrose entremeada de tecido são.

Quanto á razão de ser d'estas reacções, deve principalmente attribuir-se ao proprio salvarsan e em parte tambem a alguns dos vehiculos usados. Assim, Martins (162) affirma que, tanto na injecção intramuscular como na sub-cutanea, qualquer que seja a fórmula ou dóse, os tecidos em contacto com o medicamento soffrem necrose e que mezes depois da injecção ainda estes tecidos são arsenicados. Löhe (178-bis) diz tambem que mesmo 52 dias depois de uma injecção, seja ella do 0,01 ou de 0,6 de salvarsan pelo Alt, existe sempre mais ou menos necrose.

Histologicamente revelam-se estas lesões por hemorrhagias no local da injecção e em volta necrose com thrombose d'alguns vasos. Hedinger (253-bis), em um caso de um paciente que morreu dias depois de uma injecção intramuscular por cirrhose atrophica do figado, encontrou microscopicamente, ao lado de hemorrhagias, necroses extensas dos musculos estriados, grandes quantidades de leucocytos em todos os graus de necrose e na visinhança das necroses e hemorrhagias dos musculos estriados, alguns feixes com degenerescencia. No tecido conjunctivo intramuscular alguns leucocytos, cellulas epitheliaes e *plasmazellen*. Modificações semelhantes são as descriptas por Chiari (255-bis).

Na injecção de pequenas quantidades de liquido é de regra apenas a formação de um nodulo que póde durar semanas e mezes.

Como perturbações mais distantes, mas em relação directa com o local da injecção ha, por exemplo, casos de paralysias do membro inferior. Rindfleisch (259) cita um caso de paralysia do sciatico com reacção de degenerescencia depois de uma injecção sub-cutanea que, 8 mezes passados, não estava ainda completamente curada. A paciente havia recebido 3 cm^3 no limite do terço superior e médio da linha Nélaton-Roser. Como a affecção correu apyretica, conclue Rindfleisch que aquella degenerescencia foi medicamentosa. Walterhoffer (184) apresenta tambem um caso de paralysia do peroneo que o auctor considera como uma acção neurotoxica. Wechselmann (246) porém, contesta taes affirmativas, pois que semelhantes paralysias muitas vezes teem sido descriptas justamente como manifestação secundaria da syphilis, como se deve ter dado n'aquelles casos.

Eis, em rapida revista, as reacções locaes observadas com as injecções sub-cutaneas ou intramusculares. Claro que, com a injecção venosa, os fenomenos locaes se limitam á necrose dos tecidos no caso apenas da sahida da agulha do seu logar na veia. D'elles se fallou quando descrevemos a sua technica. D'aqui em diante porém, o que vai lêr-se refere-se indistinctamente a resultados obtidos com qualquer modo de introducção do salvarsan.

b) **Reacções geraes**

Entrando agora a apreciar as complicações de ordem geral attribuidas ao salvarsan, não é descabida uma ligeira referencia, hoje quasi de interesse historico, á primeira communicação sobre o assumpto apparecida. Refiro-me á communicação notavel de Bohac e Sobotka (17), que tanto barulho fez. Aquelles auctores, com uma injecção do 0,65, viram desenrolar-se symptomas alarmantes, intensas dôres irradiantes, nauseas, vomitos, febre, retensão d'urina durante 24 horas, urina depois albuminosa, aboli-

ção dos reflexos rotulianos e do tendão d'Achilles. Em um outro 2.º caso com 0,5, anuria obstinada e tenesmo intestinal, abolição dos mesmos reflexos. Em outro 3.º caso com 0,3, tambem tenesmo, anuria durante 24 horas e depois 900, 800 e 630 cc. por dia, todos os reflexos diminuidos. Ehrlich (21) respondia immediatamente que os tubos por elles usados eram do mesmo lote de que outros auctores se haviam servido tambem em Praga, sem nenhum d'elles haver notado qualquer coisa de identico. E accrescentava, em conformidade com Alt e Sellei, que aquelles phenomenos deviam ser imputados ao alcool methylico empregado ou a uma possivel decomposição do medicamento por erro technico.

Novamente porém, Bohac e Sobotka (42) respondiam que tal não era possivel pois que o alcool methylico era já antes empregado largamente sem causar semelhantes phenomenos. Em todo o caso fica sempre em suspensão a possibilidade de um alcool impuro.

Mas, posteriormente, Eitner *(Abh. ü S. p. 272)* apresenta um caso singularmente interessante e explicativo. Os symptomas eram exactamente os mesmos já descriptos. Mas o medicamento empregado era do resto de duas outras ampolas, uma aberta havia 14 dias e outra 3. Quer dizer: o preparado havia-se oxydado, o que a experiencia em coelhos confirmou. Por ultimo, Bohac e Sobotka (153) voltaram á publicidade com mais observações e mais estudo e com o pleno assentimento á explicação proposta por Ehrlich, a saber: que taes casos eram imputados á decomposição do medicamento.

c) Exanthemas

Complicações relativamente frequentes, se bem que a mim me não tenha sido dado observar um exemplar, são as cutaneas de typo exanthematico. Wechselmann descreve os exanthemas por elle observados como uma entidade morbida perfeita-

mente caracteristica e typica. No local da injecção, diz elle, forma-se do 7.º para o 10.º dia uma placa vermelha em que ás vezes póde apparecer uma pequena escara e pequenas vesiculas purulentas sobre a placa erythematosa mãe, fazendo lembrar a zona arsenical. A temperatura sobe então (41°) e a erupção começa. A maior parte das vezes é morbillosa, outras escarlatiniforme, sendo as conjunctivas attingidas tambem. Esta erupção começa quasi sempre distanciada da placa primeira, nas costas e extremidades, symetricamente. Juntamente symptomas gastricos, diarrhea, sêde, vomitos, lingua saburrosa. O pulso é em geral bom. Outras vezes a febre sobe alta sem a erupção se fazer. Apparecem então anginas estreptococicas erosivas ou pultaceas.

Para Wechselmann, como disse, estas erupções, que apparecem cerca de em 1 % dos casos, são typicas, pois que existe um periodo de incubação de 8 a 10 dias, depois do qual se faz a erupção, quando toda a parte principal do medicamento se excretou ou que pelo menos se rodeou de uma capsula inflammatoria que apenas permitte a reabsorpção de quantidades minimas. De resto, assemelha tambem o processo ao observado e descripto por von Pirquet e Schick sob o nome de *doença do sôro.*

Em todo o caso o quadro não decorre sempre tão typicamente. Em alguns casos o exanthema apparece no dia immediato á injecção para subsistir apenas durante 24 horas — Gilbert (204). Para Alt *(Abh. ü S. p. 71)* a percentagem é maior, 10 a 15 % dos casos injectados. Tambem os exanthemas por elle observados appareceram as mais das vezes poucos dias depois da injecção, e só raramente entre o 7.º e o 10.º dia. Alt observou tambem uma recidiva do exanthema 8 dias depois do primeiro sem ter feito segunda injecção.

Arning *(Deut. Med. Woch. 1911 p. 1676)* apresentou um caso de secundarismo com erythema acompanhado de phenomenos geraes graves. Depois de curado, foi feita uma injecção de 0,001 para

tactear a sensibilidade cutanea, reagindo mesmo assim fortemente. Sellei (179) observou um exanthema ao terceiro dia, outro no fim só de 3 semanas, etc., etc.

Mas estas erupções não se observam só nas injecções intramusculares ou sub-cutaneas; tambem nas intravenosas. Assim, Heuck (337) descreve exanthemas tardios depois de injecções intravenosas que elle esclarece não como reacção anaphylactoide mas sim como reacção medicamentosa, partindo da opinião de que o salvarsan deve depositar-se em determinados orgãos, *verbi gratia*, no figado.

Egualmente teem sido observados alguns casos de urticaria (Herxheimer, Glück). Lier (562) observou dous a seguir a injecções intravenosas. Em um durou ella 18 mezes, recidivando e sem ser influenciada por qualquer tratamento. O que é mais interessante é que pequenas injecções de neosalvarsan provocaram tambem sempre uma «poussée» de urticaria.

Grön (460) observou um erythema extenso, uma semana depois de uma injecção de 0,7 salvarsan. A seguir desquamação e depois nova «poussée». Desappareceu só no fim de 7 semanas, ficando a maior parte da superficie do corpo com uma pigmentação cinzenta-escura.

Uma outra reacção cutanea, esta em verdade indirecta, é a de Herxheimer. Onde houver uma lesão cutanea ou ulcerosa erosiva, é quasi regular observar-se no dia immediato uma irritação grande da superficie da lesão. Este phenomeno comprehende-se ou como excitação dos *spirochaetas* por dóse insufficiente para os anniquilar ou mais provavelmente por libertação de endotoxinas que irão actuar em orgãos sensibilisados — Kalb (165), Wechselmann (*in «Die Beh. der Syph. mit Dioxydia». Oskar Coblentez*). — Esta reacção, constante hystologicamente de oedema, hyperemia e accumulação de leucocytes nucleares neutrophilos (Friboes 382),

é muito mais intensa e precoce com o salvarsan do que com o mercurio.

Resta-me agora fallar da «zona». Os primeiros casos que eu vi publicados foram os de Bethmann (45). No seu trabalho o auctor, depois de discutir os prós e os contras da existencia individual da entidade pathologica «*zona herpetica arsenical*», historia dous casos dos quaes o 1.º apresentou uma extensa zona thoracica durante 4 dias, depois de uma injecção sub-cutanea segundo Wechselmann. O 2.º fez a zona dias depois da 2.ª injecção sub-cutanea nos gluteos. Formou-se uma fita ao nivel da 3.ª e 4.ª costella direita. Pela clinica da affecção e pela sequencia ás injecções, Bethmann julga que se tratava bem de zona arsenical. Mas seria o arsenico o unico agente em causa? Não entraria a syphilis tambem, ao menos como agente provocador, sabido que o secundarismo é relativamente fertil em zonas herpeticas, e attendendo a que ambos os doentes estavam no periodo secundario? O auctor é ecletico attribuindo comtudo á syphilis um papel unicamente predispositivo importante; é tambem para notar a frequencia da herpes simples na applicação do arsenico. E justamente, depois da applicação do salvarsan a frequencia de casos taes tem redobrado.

Mayer (183) tambem observou 9 dias depois de uma injecção intravenosa uma zona herpetica da metade direita das nadegas.

d) **Phenomenos anaphylactoides**

Uma outra complicação que póde surgir com o emprego repetido do salvarsan são os phenomenos «*anaphylactoides*».

Iwaschenzow, Hoffmann, Jaffé e Leven, descrevem estes phenomenos da seguinte fórma: determinados doentes obteem, em geral depois da terceira injecção, uma hypersensibilidade ao medicamento que se traduz clinicamente por congestão dos vasos

da face, tensão na cabeça, tosse, vomitos, sensação de oppressão, dôres lombares e nas barrigas das pernas, pulso apressado. Estes symptomas podem ir successivamente augmentando de gravidade até impossibilitarem o tratamento pelo salvarsan. A sua principal caracteristica é a dyspnêa com hyperemia da cabeça e a tosse que póde ser convulsa, coqueluchoide.

Este complexo symptomatico, que ás vezes assume certa gravidade, é — o que é bem notavel — facilmente esquecido pelos doentes, e isto facilita o seu estudo systhematico, podendo repetir-se as injecções. Tendo-se encontrado um doente com esta susceptibilidade, póde analysar-se á vontade um ataque, convidando-o a exprimir o que fôr sentindo. Assim, logo depois de haverem recebido 0,02 de salvarsan, já elles accusam mal-estar na região estomacal e ligeira sensação de tensão na cabeça. N'esta occasião já o pulso é ou mais rapido ou mais lento. Continuando lentamente a injecção, o ataque completa-se em fórma ligeira, mas com as suas caracteristicas. As pupillas podem dilatar-se e perder momentaneamente a reacção á luz.

Se n'estes casos se trata de uma verdadeira anaphylaxia, é duvidoso; é mais natural que se trate antes de uma excitação do centro vaso-motor, possivelmente reflexa. Estes signaes de hypersensibilidade apenas se observam com as injecções intravenosas e não com as intramusculares ou subcutaneas, em diversidade do que succede com os exanthemas medicamentosos, o que naturalmente suscita desde logo a *correlação entre elles e a injecção intravenosa*.

Poderá então pensar-se em um reflexo do *N. depressor*. Cyon e Ludwig — *Die Nerven des Herzens, Berlim 1907* — attribuem ao *N. depressor* uma dupla acção reflexa, uma sobre o centro nervoso vascular e outra sobre o centro do vago. O mechanismo do depressor seria uma valvula de segurança, protegendo o coração de qualquer perigosa dilatação que

porventura uma demasiada accumulação de sangue lhe produziria. Em caso de necessidade este dispositivo provocará um abaixamento de tensão por meio de diminuição do numero das pulsações cardiacas e dilatação das pequenas arterias em todo o corpo. «Este nervo sensivel do coração—diz Cyon—adverte por assim dizer o cerebro dos perigos que elle corre e abre as eclusas que lhe permittirão esvasiar-se sem obstaculo, promovendo uma momentanea paralysia dos centros nervosos vasculares». Os nervos depressores não se encontram normalmente em estado de excitação tonica, visto como a sua acção physiologica é apenas casual. Por isso, a sua secção não traz qualquer modificação apreciavel na tensão sanguinea.

Tem-se já tambem emittido a opinião de que este reflexo seja obtido pela excitação de um centro de dilatação na medulla alongada. Em favor d'este reflexo do *depressor* falla a circumstancia observada dos ataques de tosse. Ao lado do *N. depressor* corre o *N. laryngeo superior.*

Wechselmann (472), para vêr se a simples accumulação de liquido no coração direito póde occasionar este reflexo, injectou muitas vezes 100-200 cm^3 de soluto physiologico por via venosa em individuos com hypersensibilidade ao salvarsan. Da mesma fórma que Iwaschensow, não obteve ataque algum. Não teve mesmo qualquer outra reacção. Juntando porém pequenas quantidades de salvarsan—0,015—os ataques appareceram. E como se sabe que o *N. depressor* é differentemente actuado por diversas drogas chimicas, organicas e mineraes, forçoso é concluir que o salvarsan é o agente d'aquelles phenomenos anaphylactoides. E mais interessante é que estes phenomenos não são causados pelo arsenico como tal, mas apenas por este seu composto—salvarsan.

Assim, o mesmo individuo, hypersensivel ao salvarsan, supporta bem subsequentes injecções de neosalvarsan.

A hypersensibilidade só apparece em regra depois da terceira injecção (Iwanschenzow, Wechselmann); uma vez estabelecida, subsiste durante mezes.

Parece que esta sensibilidade não existe para o neosalvarsan. Wechselmann falla de um caso sensibilisado pelo salvarsan e que supportou depois cinco injecções de neosalvarsan sem qualquer reacção.

E' muito interessante a differença proporcional d'estes casos nos individuos apenas com a syphilis ordinaria e os de localisação nervosa. Wechselmann em 19:000 injecções apenas encontrou 9 individuos com reacção anaphylactoide. Iwanschenzow encontrou-a 14 vezes á 4.ª injecção em 37 doentes dos nervos.

Dos 9 casos de Wechselmann, 8 tinham seguramente syphilis cerebral — apoplexia (2), meningite precoce (3), pseudo paralysia e epilepsia (1), meningite basal antiga (2). — Todos elles mostravam uma facil excitação dos vaso-motores da pelle; eram todos extraordinariamente sensiveis ao cheiro do ether; a maior parte das injecções tinham de ser feitas com as janellas abertas. Wechselmann observou tambem duas vezes o complexo symptomatico descripto por Leven, que lembra o «*oedema de Quinck*»: um entumescimento rapido dos labios e palpebras.

Ainda são do meu conhecimento os seguintes casos a que vou referir-me, e que mais ou menos se podem considerar anaphylactoides. Ravaut e Weissenbach (235) observaram em um rapaz de 17 annos as seguintes perturbações directamente a seguir a uma injecção intravenosa de 0,45: sensação de constricção e de angustia, dyspnea que subiu quasi até ao perigo de asphyxia, expectoração mucosa, formigueiros nos membros, manchas vermelhas por todo o corpo. Passados alguns minutos desappareceram estes symptomas. Durante dous dias houve dôres abdominaes e vomitos. Não houve por certo erro de technica, pois que no mesmo dia

foram injectados outros pacientes que nada soffreram. Seria um caso anaphylactoide? A anaphylaxia está ligada ás substancias albuminoides, mas, dizem os auctores, o doente havia recebido nas ultimas semanas antes da injecção intravenosa, duas intramusculares de 0,7 cada e uma intravenosa de 0,45. Embora os symptomas lembrem o syndroma anaphylactoide creio que não será precisa aqui a concepção da anaphylaxia para os explicar: foram devidos talvez a um começo de intoxicação, havendo naturalmente o doente accumulado aquellas enormes dóses de salvarsan. Eichler (580) viu tambem um caso que mais deve explicar-se como de intoxicação do que como anaphylaxia: forte enterocatarrho, vomitos incessantes, erupção cutanea escarlatiniforme, nephrite aguda grave, febre elevada e phenomenos cerebraes. O doente fizera uma semana antes uma outra injecção de 0,4 sem a menor reacção.

Otto Brückler (519) porém, confirma as observações já mencionadas de phenomenos anaphylactoides. A descripção que faz dos ataques que observou concorda com a que já vimos feita. Em um dos seus casos, a dyspnêa e a tosse foram particularmente intensas, respirando o doente com o auxilio de todos os musculos em tensão exagerada. O pulso ainda contava 100 á tarde d'esse dia, apparecendo albumina nas urinas durante dous dias. Em uma mulher foram por sua vez intensamente fortes as dôres lombares, dôres mais violentas que as de parto, como ella depois explicava. Os ataques tiveram uma duração maxima de 15 minutos. Os doentes sentiam-se sem qualquer perturbação subjectiva, passados elles.

Brückler trata de maneira chronico-intermittente: em intervallos regulares de ½ ou 1 semana injecta 0,4 salvarsan chegando a fazer 15 injecções. Iwaschenzow, pelo contrario, apenas faz injecções de 0,2-0,3 em intervallos de 14 dias, tres, quatro e sete vezes.

Brückler observou 9 ataques anaphylactoides em 100 casos, ao passo que Iwaschenzow viu 15 em 62 e Wechselmann 9 em 19:000 injecções, como já se viu.

Os seus casos pertenciam a todos os differentes estadios da syphilis, mas em nenhum d'elles havia signaes clinicos de que o systhema nervoso estivesse attingido. Como porém o liquido rachidiano não foi examinado, não é possivel affirmar que elle não estivesse alterado. Em todo o caso estão estes resultados em certa opposição com o observado por Iwaschenzow e Wechselmann, que veem na primeira localisação da syphilis no systhema nervoso a causa predisponente essencial para o ataque anaphylactoide.

Ainda mais as suas observações divergem n'isto das dos precedentes auctores: emquanto que estes querem vêr a terceira ou quarta injecção como aquella em que sempre o ataque apparece, Brückler diz tel-o observado:

1 vez na terceira.
1 » » quarta (paciente que meio anno antes fizera quatro injecções de salvarsan).
1 vez na setima.
2 vezes na oitava.
2 » » nona.
2 » » decima injecção.

Brückler, concedendo que o seu material não é tão propicio para estabelecer normas — prática ambulante — como o de Iwaschenzow, pensa poder affirmar que não é o grande intervallo e as pequenas dóses a razão do apparecimento do syndroma que nos occupa.

Quanto á explicação do seu mecanismo, Brückler julga inquestionavel a theoria nervosa: trata-se de uma excitação do centro vaso-dilatador. A explicação d'esta excitação dada por Wechselmann — excitação do centro vaso-dilatador por intermedio

do *N. depressor* do coração — dá conta de quasi todos os symptomas observados, principalmente da hyperemia e tosse. Mas como explicar d'este modo as dôres lombares e em outros pontos do organismo?

Tambem Brückler concorda com os outros auctores que dirigem a sua attenção para este assumpto, que não é ao *quantum* de agua, nem ao chloreto de sodio, nem ás proteinas da agua não convenientemente distillada, mas sim ao salvarsan só que se deve de imputar a culpa de estes phenomenos. E nem ainda ao arsenico mas sim ao salvarsan tal qual.

Mas porque se observam estas reacções só com as injecções repetidas? Diz Wechselmann: porque o nervo attingido se vae successivamente tornando hypersensivel. E é assim que tudo fica explicado — mudando-se as palavras!...

As experiencias que n'este sentido teem sido feitas — *Zieler, Mun. Med. Woch 1912 n.º 8 e Volck — Archiv für Der. und Syph. Bd. 109* — nada dizem. Apenas se sabe que a hypersensibilidade salvarsanica não é transmittida passivamente.

Todos estes phenomenos são passageiros, não necessitam de qualquer intervenção e não deixam perturbação ou lesão alguma. Em todo o caso o estado do doente é por vezes tão grave, que se é forçado a pôr de lado o salvarsan. É então — provisoriamente ao menos — ao neosalvarsan que tem de recorrer-se.

e) Acção sobre o apparelho circulatorio

Antes de mencionar os phenomenos de ordem puramente circulatoria, deve fallar-se primeiramente da febre como o mais constante e frequente dos symptomas observados, não só depois da injecção intravenosa, ao que já me referi, mas tambem nas injecções intra-muscular e sub-cutanea. Começa, em geral, no dia seguinte ou mesmo ao terceiro de-

pois da injecção e é mais tardia com a injecção subcutanea, costumando ser n'esta menos alta do que na intravenosa.

Esta febre é muito mais frequente, como se viu já, nos casos de syphilis recente, facto que parece encerrar em si a explicação da sua genese: seria uma febre provocada pela destruição em massa dos *spirochaetas,* tanto mais que ella não existe nos não syphiliticos injectados (Neisser). Como este symptoma tem já sido sufficientemente discutido, abstenho-me de mais considerar sobre elle.

Acompanhando a febre, póde observar-se acceleração do pulso, tachycardia e elevação ou abaixamento da pressão sanguinea. Em uma communicação de Martius *(Mun. Med. Woch. n.° 20 1911)* li eu que de todos os casos de morte pelo "606„ até então publicados, 7 podiam ser imputaveis á acção do medicamento sobre o systema circulatorio, dos quaes em 4 se não podia observar clinicamente qualquer anterior modificação pathologica. Embora tenha de se pôr de quarentena tal affirmativa, pois que raramente se investiga a fundo um doente para ser injectado — tal como quem chloroformisa — e que por conseguinte muito bem podiam aquelles doentes estar attingidos, o que é certo é que as lesões avançadas são uma contra-indicação. Em todo o caso, considerando a encephalite hemorrhagica como uma resposta do apparelho circulatorio á acção do salvarsan, já a asserção de Martius é mais fundamentada — Vidè capitulo V: — *Mortes attribuidas ao salvarsan.*

Fuchs (674) apresenta o seguinte interessante caso:

Doente com syphilis II tardia, coração normal. Recebe no espaço de 4 semanas 2,3 de salvarsan, intravenoso e intramuscular. Depois da ultima injecção (0,6) appareceu symptomas typicos de um *blocco cardiaco* — bradycardia, dissociação da acção cardiaca, differença de frequencia da radical e da jugular. Estes phenomenos desappareceram depois de uma semana com um tratamento especifico suave.

Fuchs imagina um ninho de *spirochaetas* localisado no feixe de His, que foi atacado e destruido pela ultima injecção. As endotoxinas libertadas conduziram ás lesões dos tecidos subjacentes que exteriorisaram aquelles symptomas.

Schwartzmann (589) viu dous doentes com coração normal terem, immediatamente a uma injecção intravenosa, collapso, bradycardia, abaixamento da tensão, suores. Uma injecção de cafeina foi sufficiente para em poucos minutos tudo haver passado. Schwartzmann considera estes phenomenos como uma perturbação da circulação por acção vagotonica. Excitação do vagus, d'onde a perturbação cardiaca.

Hoffmann observou depois de uma injecção de 0,3 uma ligeira dilatação para a direita e um ruido systolico (?).

Wechselmann não julga que o salvarsan prejudique o apparelho circulatorio. Tendo encarregado a um especialista — Nicolai — a investigação clinica de uma serie de injectados, obteve d'elle o seguinte: em casos de ligeiras perturbações cardiacas não poude constatar que ellas fossem de algum modo influenciadas pela injecção; em 5 doentes com pressão alta observou um abaixamento de 2-3 cm. de Hg. depois da injecção. Wechselmann, a seguir, abalançou-se a injectar 2 casos de dilatação d'aorta e um pequeno aneurysena, bem como um velho de 85 annos, de arterias fortemente esclerosadas, com magnifico resultado. Deixa por ultimo como contra-indicação, só aquelles musculos que estiverem muito fracos, dormentes (tabeticos) e as estenoses por temor do abaixamento de tensão.

O que da litteratura medica se póde inferir acêrca da acção do salvarsan sobre o apparelho circulatorio é, como se vê, vago e indefinido. Á parte as alterações fazendo parte de syndromas como a febre, os phenomenos anaphylactoides, etc., nada de positivo se póde imputar-lhe. Apenas que as lesões avançadas são uma contra-indicação ao em-

prego do medicamento, o que de resto bem se comprehende, e que a syphilis do apparelho circulatorio é perfeitamente passivel do tratamento pelo "606„.

f) **Acção sobre o apparelho digestivo**

Por ordem de frequencia seguem-se as reacções do lado do apparelho digestivo que teem sido olhadas ou como intoxicação arsenical, sabendo-se como o salvarsan se elimina modificado pelo tracto intestinal, ou como reacção ás proteinas das bacterias da agua distillada, ou ainda como integrantes do cortejo symptomatico provocado pela libertação das endotoxinas do *spirochaeta.* São phenomenos de irritabilidade estomacal e intestinal, vomitos, sêde, diarrhea com tenesmo, phenomenos estes nunca alarmantes e facilmente passaveis.

Mais raras são as reacções do lado hepatico que teem sido observadas sob a fórma de ictericias e imputadas ao salvarsan.

Sabido como o figado é o primeiro armazenador e modificador do salvarsan, não será difficil de comprehender que, qualquer perturbação ligeira que seja do seu funccionalismo physiologico, seja sufficiente para occasionar uma ictericia, solicitado agora pela acção chimica do agente levado até lá pela corrente circulatoria.

São poucos os casos que conheço da litteratura e d'esses mesmo alguns dão margem a que possa duvidar-se da dependencia do syndroma para com o salvarsan. Klausner (236) viu ictericia em 4 casos. Faltavam por completo os symptomas gastro-intestinaes e as feses eram de colloração normal. Trata-se, na opinião de Klausner, de uma icteria hepatogenea. N'um d'estes casos, a coloração icterica appareceu apenas 14 dias depois da injecção.

Hoffmann (297) tratou um rapaz de 15 annos, heredo-syphilitico, com duas injecções de 0,3 em 6 dias. *Dois mezes* depois appareceu um catarrho gastro intestinal, febre, ictericia e os signaes da atro-

phia aguda do figado, a que o doente brevemente sucumbiu. Segundo o exame microscopico, Hoffmann diz tratar-se de uma acção directa do salvarsan. Não conheço o caso nas minudencias. Mas o facto da existencia da heredo-syphilis deixa-me livre a hypothese de um figado anomalo. Será licito pensar que da sua insufficiencia tenha provindo a sua propria anniquilação? E, por outro lado, não é excessivo o espaço de dois mezes entre a injecção e o apparecimento dos primeiros symptomas, que constaram de um *catarrho gastro-intestinal?*

Vogt (601) falla tambem de um rapaz de 9 annos que logo no 1.º anno da sua existencia fez tratamento anti-syphilitico por causa de uma erupção cutanea. Mais tarde, por causa de rigidez pupilar de um lado e pela ausencia do reflexo patellar, foi subjeito a uma energica cura por fricções. Como não houvesse melhoras e a reacção de Wassermann ficasse positiva, recebeu 0,2 de salvarsan por via rectal. Oito dias depois voltou a creança á clinica com uma forte ictericia que durou mais de 4 semanas. Houve augmento notavel e regular do figado, albuminuria intensa, cylindruria e vomitos. O baço parecia não augmentado de volume. As fezes não acholicas, nem houve febre. Esta syptomatologia deixa excluir com verosimilhança uma ictericia infecciosa ou syphilitica. Como no outro caso já descripto, talvez haja aqui uma hypersensibilidade individual.

Frieboes (664) descreve o caso de um homem de 21 annos com infecção de 3 annos. Logo a seguir 15 injecções de salicylato de Hg. Tres mezes depois recidiva na glande; 6 semanas de fricções. Desde então nem tratamento nem manifestações; abril de 1913, reacção de Wassermann +. Em 8 de maio, 0,4 intravenoso, em 25, novamente 0,4. Ambas muito bem supportadas. Em 23, 0,4. Não havia albumina. Uma hora depois, no comboio, vomitos, dôres de cabeça, sensação de calor, mal-estar, perda de appetite. No dia seguinte logo, coloração amarella da

pelle. Não houve depois nenhuma perturbação gastro-intestinal. Apenas em 28 um pouco de diarrhea. Além de algum cansaço geral, sentia-se de resto bem. Não havia dôr na região hepatica. O figado augmentado de volume. Gmelin +. Fezes acholicas. Pulso 86, de tensão normal. Frieboes pensa tambem poder excluir qualquer outra causa que não seja uma acção toxica do salvarsan.

Causadas ou não pelo salvarsan, são raros os casos de perturbações hepaticas. O que me parece mais provavel é que o salvarsan é inoffensivo para um figado *perfeitamente* normal. Comprova-o o sem numero de injectados que nada soffrem do lado d'este orgão. Mas, sendo elle o seu principal elaborador e armazenador, natural é que qualquer desvio da sua physiologia se faça traduzir clinicamente com a applicação do "606„.

g) **Acção sobre o apparelho urinario**

Pelo que diz respeito ao apparelho urinario são as opiniões um tanto desencontradas. Para Wechselmann o "606„ é bem superior ao mercurio no tratamento de lesões especificas renaes, principalmente com albuminuria que depressa desapparece, e, de passagem, direi que é este hoje o sentir geral.

Não obstante Weiler cita, em 500 casos, 2 de nephrite a seguir a uma injecção de "606„. A syphilis era respectivamente de 21 e 2 ½ mezes. As nephrites começaram no injectado muscularmente da 3.ª para a 4.ª semana; no intravenoso ao 4.º dia. N'este desappareceu rapidamente, mas no primeiro durava ainda passado meio anno.

Mas porque não serão estas lesões especificas, afinal? Com que razão se affirma que uma determinada nephrite é devida ao salvarsan e não a uma localisação syphilitica? Não havia nephrites syphiliticas antes de começar a sua existencia o salvarsan?

Mohr tambem apresenta 3 casos; 2 de pura nephrite, com injecção intramuscular, e outro como manifestação aguda de um principio de intoxicação arsenical, com injecção intravenosa, tendo curado.

Livermore (547) viu um caso de anuria passageira a seguir a uma injecção. Era um doente que se tratara *durante 6 mezes* continuados com mercurio por causa de um cancro, a que um mez depois se haviam seguido as manifestações secundarias. Os rins estavam perfeitos (?). O doente fez uma injecção de 0,55 intravenoso. Uma hora depois vomitos, diarrhea e anuria. No dia seguinte porém, o catheter poude extrahir pequenas porções de urina que continha grande quantidade de albumina. Os symptomas uremicos mantiveram-se ainda durante algum tempo para tudo voltar á normalidade.

Deve notar-se n'este caso o longo periodo que o doente esteve subjeito á medicação mercurial. Ora ha quem pense que uma tal prática não deixa de lesar o orgão renal. Entre outros, Wechselmann diz mesmo que o emprego anterior ou simultaneo do mercurio é a causa e razão de muitos dos accidentes ao salvarsan attribuidos. Embora esta opinião não tenha ainda recebido a plena sancção dos factos, não deixa ella de ser tentadora em frente d'este caso.

Schlesinger diz que na maior parte dos casos se observa uma albuminuria ligeira, transitoria e tambem cylindruria sem albumina.

O que porém é facto pela clinica averiguado, é que as lesões especificas renaes que não estejam em grande adiantamento, são passiveis da medicação de que me occupo com bom resultado e não são por isso contra-indicação.

h) Acção sobre o apparelho respiratorio

Do lado do apparelho respiratorio, á parte os symptomas fazendo parte do syndroma anaphyla-

ctoide attribuido ao salvarsan, pouco ou nada tem sido observado.

Apenas alguns casos de infarctus pneumonico por embolos destacados do local da injecção (Finger, Duhot), o que são verdadeiras raridades.

i) **Acção do salvarsan sobre o systema nervoso**
As neurorecidivas

Resta-nos agora fallar das perturbações causadas pelo salvarsan no systema nervoso. E' um dos capitulos mais controvertidos na historia do "606„ já porque os arsenicaes são medicamentos de manifesta neurotropia, já porque não estão ainda de modo algum esquecidos os resultados desastrosos do seu ascendente — o atoxyl.

Algum tempo depois das communicações de Bohâc, Finger — de Vienna — apresentava 7 casos de syphilis recente com perturbações opticas, oculomotoras e acusticas, alguns dos quaes foram já descriptos, casos que, segundo a sua maneira de vêr, eram imputaveis ou á acção neurotoxica do medicamento ou á combinação do medicamento + syphilis, visto como appareceram 2 a 3 mezes depois da injecção com reacção de Wassermann negativa — o que não se conforma bem com a sua segunda concepção — e sem manifestações quaesquer de syphilis; accrescentava ainda que taes phenomenos são muito raros na syphilis recente com o tratamento mercurial e que são de uma modalidade clinica diversa do que até áquella occasião se houvera visto.

Debaixo sempre da impressão da neurotropia manifesta do atoxyl, estes casos de Finger começaram de ser geralmente acceites como lesão toxica do salvarsan sobre o optico. Claro que não faltou logo quem clamasse ancioso pela suppressão pura e simples do salvarsan das paginas dos formularios. O "606„ de designação até «cabalistica», como certo auctor francez bem conhecido e mal humorado o adjectiva, começando logo por embirrar

com o titulo numerico, bem revela a sua filiação no atoxyl. Elle ataca o optico. Elle dá neurites. Bem cedo se verão as atrophias e as amauroses.

Não se viram. Antes, pelo contrario, este facto desconcertante: algumas das lesões, *de natureza chimica*, pelo salvarsan provocadas, curaram com novas injecções do mesmo salvarsan!

Forçoso era procurar outra explicação. Lançou-se mão da segunda hypothese de Finger: o salvarsan *traumatisa* o nervo, depois virá lá fixar-se o *spirochaeta*. Estava constituida esta nova entidade morbida — a *neurorecidiva*, entidade que tem evidentemente em determinado sentido inteira realidade objectiva: que a syphilis póde recidivar em qualquer nervo, não é nada de novo. Mas a *neurorecidiva* no sentido primitivo, isto é — recidiva preparada pela acção traumatisante do arsenobensol, creio poder hoje affirmar ser uma pura ideação.

Mas que vem a ser então a *neurorecidiva* no seu verdadeiro sentido? E' a localisação do *spirochaeta* em um nervo — de preferencia o acustico, o optico e o facial — condiccionada pela acção prévia traumatisante do arsenobenzol — substancia neurotropica.

Sigamos porém o curso da questão e vejamos numerosos casos, apreciando-os.

Em frente das affirmações de Finger se apresentou depressa Benario com outros dados, talvez mais comprovantes. Benario percorreu todos os registos de um mez da sua clinica e d'essas poude aproveitar 9 casos de syphilis recente (2-24 mezes) tratados com mercurio e um sem tratamento, tendo apresentado manifestações syphiliticas opticas e acusticas (surdez, paralysias acustico-faciaes, diplopias, ptosis, etc.) 1 a 4 mezes depois do ultimo tratamento. Pois d'estes 9 casos, 7 foram curados pelo salvarsan, um melhorado e só um outro ficou na mesma!

De resto, os otologistas estão em desaccordo com os syphilologos pelo que diz respeito á fre-

quencia das manifestações syphiliticas precoces nos districtos do acustico. Assim, Jansen — de Berlim — *(Abh. u. S. p. 313)* diz que «dentro do primeiro meio anno e mesmo até dos primeiros 3 mezes as manifestações syphiliticas no labyrintho não são de modo algum raras». É que, muitos dos casos que na litteratura medica figuram como sendo «de excitação cerebral» são pelos otologistas olhados como puras manifestações syphiliticas auditivas.

Benario cita ainda as estatisticas de Becker do anno de 1907 que dão em 200 syphiliticos primarios 6 % de neurites opticas, das quaes alguns casos logo a seguir (semanas) á infecção. Boas tambem em 468 doentes encontrou 18 casos — 3,8 % — de irite e iridocyclite.

Algum tempo depois, na «83.ª Reunião dos Medicos e Naturalistas allemães» em Karlsruhe *(83 Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte, Karlsruhe) (320 bis)*, Benario apresentava nova estatistica pela qual se vê que a 194 recidivas com o tratamento pelo salvarsan correspondem 122 com o mercurio.

Não obstante as estatisticas de Benario, Finger continuou sustentando que o salvarsan provoca o apparecimento de *recidivas*, entre ellas a arterite cerebral. Depois (374), accrescenta que 94 % dos 210 casos de neurorecidivas de Benario appareceram nos primeiros 4 mezes depois da injecção — o que lhe parece caracteristico e o que para mim pouco significa em frente do facto muito mais notavel d'aquellas neurorecidivas serem todas *em syphiliticos recentes* — e que 37 dos 210 doentes ficaram ou por curar ou morreram, o que prova a seriedade de taes recidivas. E ainda diz que a estatistica de Benario é atacavel porque muitos clinicos não examinam bastante os seus doentes, perdendo-se assim muitos casos. Veremos como os factos bem interpretados lhe não dão rasão.

Entretanto, logo no mesmo congresso, Kren apresentou resultados que differem grandemente

dos de Finger, pois que, dos seus 435 doentes, só 6 apresentaram neurorecidivas manifestas. Sänger tambem declarou que muitas neurorecidivas observava já antes do salvarsan. Zeissl (330) tambem partilha a opinião de que manifestações precoces de syphilis nervosa foram sempre observadas e que não lhe parecem mais frequentes desde o salvarsan. Nos seus 279 doentes nunca viu um prejuizo por elle causado no systema nervoso.

Por este caminho, a discussão continuou sem que os dados estatisticos lançassem qualquer luz sobre a questão. Aos que vinham declarar que tambem com o mercurio havia neurorecidivas e talvez com a mesma frequencia, respondiam outros que não eram agora estas semelhantes áquellas e que traziam nos seus symptomas a marca da origem: a neurotropia toxica do salvarsan.

Mas, como dizia um saudoso professor, as estatisticas dizem sempre o que a gente quer e nem sempre são exactas. Ehrlich conta o caso de um medico que foi obrigado a adiar de um domingo para segunda-feira immediata uma injecção de arsenobensol, por motivos pessoaes. Pois quando n'essa segunda-feira reviu o seu doente, estava elle fazendo uma paralysia facial que por certo teria sido imputada ao salvarsan se a injecção houvesse sido feita. Não seriam ellas pois que derramariam a luz precisa sobre estes accidentes.

Havia de ser á observação e analyse cuidada e intelligente dos proprios casos que a explicação deveria desde logo buscar-se.

Wechselmann (42) de resto, havia muito já notára que estas recidivas, a que depois se chamou neurorecidivas, eram essencialmente caracterisadas por se darem em districtos muito limitados. E Ehrlich (320 bis) propunha que estas recidivas não mais eram do que manifestações syphiliticas, devendo considerar-se certos phenomenos que logo se seguem á injecção como verdadeiras reacções de Herxheimer. Se esta reacção se realisa em nervos

que atravessam canaes osseos apertados, ainda a compressão virá a ajudar aos effeitos d'aquella sobre o regular funccionalismo do nervo. Vêr-se-ha como hoje se deve de admittir como verdadeira esta explicação.

Continuemos porém a nossa excursão pela litteratura medica.

Vollert (529) falla de 3 casos de affecções graves do optico. Todos elles receberam *uma* injecção de "606„ e em todos o retrocesso foi lento. Vollert diz que fórmas tão graves da congestão papillar, como neurorecidiva syphilitica, eram incontestavelmente menos vistas pelos ophtalmatologistas antes do emprego do salvarsan.

Benario (537) responde logo que aquellas lesões só podem ser imputadas ao insufficiente tratamento feito por Vollert. No periodo secundario recente, de fórma alguma póde admittir-se uma unica injecção de salvarsan como Vollert fez. Além d'isso nota ainda que as neurites opticas, ao contrario do que affirma Vollert, apresentam uma frequencia de cêrca de 2,2 % já antes do emprego do salvarsan, frequencia ainda maior entrando em conta com os casos sem qualquer perturbação subjectiva.

Fischer e Zernick (296) fallam dos dous seguintes casos: I—Doente que se encontra no *terceiro anno* da infecção. Faz uma injecção de 0,3. *Onze semanas depois,* excretando ainda arsenico e tendo reacção de Wassermann negativa, a doente faz uma polyneurite. Com o tratamento mercurial *houve grande melhora* mas não completa cura. II—Neuroretinite em uma mulher infectada havia pelos menos *anno e meio.* A affecção occular notou-se *quatro semanas* depois de uma injecção de salvarsan. Apesar de tratamento intensivo mercurial, a doente ficou quasi cega.

Goldmann (409) cita um caso de um homem, forte, *infectado havia 6 mezes;* 7-8 semanas depois de duas injecções de 0,3 cada, com 7 dias de intervallo, appareceu surdez com symptomas vestibula-

res e paralysia dupla do facial. Apesar do tratamento antisyphilitico e diaphoretico, apenas a paralysia do facial retrocedeu um pouco.

Interessantes e explicativos porém, são os seguintes casos typicos descriptos por Assmann (293), não só por serem justamente caracteristicos, como, e principalmente, por serem subjeitos a uma analyse e estudo muito detalhados:

Caso I — Mulher, 25 annos. Infecção em dezembro de 1909. Logo no fim d'este mez fortes cephalalgias durante 14 dias e a seguir erupção secundaria. Até 1911 curas mercuriaes, retrocedendo em parte a erupção. Em junho de 1911 exanthema maculo-papuloso e angina especifica. Em julho 4 injecções de salicylato de Hg.; não houve cephalalgias. Em 20 de agosto 0,6 de salvarsan intramuscular. Quatro semanas depois vomitos e fortes cephalalgias, emmagrecimento. Em 18 de outubro: nodoas pigmentares lenticulares por todo o corpo. Emaciamento, 38°. Pulso, 60. Fortes cephalalgias. Stupor ligeiro. Rigidez da nuca. Kernig +. Neurite optica ligeira bilateral. Á direita paralysia facial total.

20 de outubro — I punção lombar:

Nonne	Cellulas	Nissl	W. L.	W. S.
+++	350	25	—	+

Liquido torvo amarellado, sob pressão alta. Pelo repouso formação de um coagulo denso de fibrina onde não havia *spirochaetas*. Os elementos figurados são representados por cellulas redondas e eosinophilas. Depois da punção a rigidez diminue, mas não as cephalalgias.

31 de outubro — II punção lombar:

Nonne	Cellulas	Nissl	W. S.
+++	150	18	—

Punctato como acima. Em 5 de novembro não havia modificação alguma do estado geral, que é grave. Vomitos repetidos. 0,2 salvarsan intravenoso. Uma hora depois vomitos, recrudescencia das cephalalgias, arrepios, 38,7°. P. 104. Em 6 de novembro diminuição das dores de cabeça. Em 7, notavel melhoria geral. Em 8, o Kernig e a rigidez da nuca desappareceram, bem como as cephalalgias. Em 17, a paralysia está diminuida. Em 23, 0,5 salvarsan intramuscular. Á tarde, um vomito. Em 25, tudo normal, mesmo o fundo do olho.

Em 5 de dezembro — III punção lombar:

Nonne	Cellulas	Nissl	W. S.
+	54	6	+

Caso II — Homem, 29 annos. Cancro duro e molle. 1 de dezembro de 1911. 0,6 salvarsan no gluteo direito. 23 de janeiro, 0,4 salvarsan intravenoso. Não houve phenomenos secundarios. Em meados de fevereiro fortes cephalalgias. Em 2 de março, dous ataques epileptiformes com contracções clonicas começando na perna direita e estendendo-se a todo o corpo, com diminuição da consciencia. Nos dias immediatos muitos ataques semelhantes, sem perda de conhecimento. Ao mesmo tempo apparece surdez, zumbidos no ouvido e sensação de vertigem. Em 7 de março o estado auditivo era: poder de audição fortemente diminuido de ambos os lados, mais á direita, conducção ossea fortemente diminuida tambem. Zumbidos. Vertigem vestibular. Diagnose: doença do ouvido interno estando attingidos os apparelhos de audição e de equilibrio. Alguns dias depois — paralysia facial periferica do lado esquerdo. Em 13 de março o estado era: sensorium livre. Não ha rigidez da nuca, nem vomitos. P. 60 80, cephalalgias e vertigens. As pupillas mostram de ambos os lados bordos um pouco apagados. Paralysia facial periferica esquerda. Paresia dos musculos da barriga da perna e dos extensores. Paralysia total do peroneo direito com reacção electrica conservada. Nenhuma perturbação de sensibilidade, mesmo na região do peroneo. Romberg — Reflexo pupillar, normal. Reflexos tendinosos das pernas vivos. Clonus do pé maior á direita. Reflexo cutaneo maior á esquerda. Vertingens. Perturbações auditivas. 20 de março: durante 8 dias de observação, sem qualquer therapeutica, retrocesso notavel de todos os symptomas, principalmente da paralysia facial e da paresia muscular dos membros inferiores.

I punção lombar:

Nonne	Cellulas	Nissl	W. L.	W. S.
+++	2:050	11	—	—

Liquor amarello, torvo; coagulo. Não foi feito tratamento pelo salvarsan por que as melhoras espontaneas observadas não permittiriam qualquer conclusão. 120 grammas de pomada mercurial e JK. Em 30 de março estado auditivo: voz segredada á direita 25 e á esquerda 50 centimetros. Poder de audição diminuido para todos os diapasões, assim como a conducção ossea. O apparelho vestibular é insensivel á excitação calorica e rotativa. As perturbações de equilibrio são menores agora. Em 4 de abril desappareceram todas as perturbações da motilidade. As cephalalgias e vertigens quasi. Fundo do olho, normal. Em 11, o doente sente-se bem.

II punção lombar:

Nonne	Cellulas	Nissl	W. L.	W. S.
+++	1:770	3	+	+

Liquor torvo; coagulo.

Em 27 — III punção lombar:

Nonne	Cellulas	Nissl	W. L.	W. S.
fraca +	125	5	+ ?	+

Em 12 de maio sae em estado normal.

Caso III — Homem, 42 annos. Em 8 de novembro, cancro duro do penis e exanthema syphilitico multiforme. 0,7 salvarsan intragluteo. Em 21, 0,4 da mesma fórma. Em 10 de fevereiro de 1911 o doente queixa-se de peso na cabeça e diminuição de audição e visão. Em ambos os lados congestão papillar. Doença do ouvido interno. Recebe 4 injecções de oxycianeto de mercurio a 0,1. JK. Em 16, 0,2 salvarsan intravenoso; cura por fricções (12 grammas). A principio, melhoras notaveis de todos os symptomas, especialmente augmento de visão. Desde meados de março porém, peiorou: vertigens, cephalalgias, zumbidos auditivos, diminuição de visão. Em 7 de abril, exanthema maculo-papuloso nas pernas, efflorescencias pemphigoides nas solas dos pés. *Iritis luetica recens sinistra*. Sensorium livre. Não ha rigidez da nuca, nem Kernig. Neurite optica bilateral. Congestão menor que em fevereiro. Diminuição notavel da audição. Perturbações do equilibrio. Não ha perturbações da sensibilidade ou motilidade.

11 de abril — I punção lombar:

Nonne	Cellulas	Nissl	W. L.	W. S.
+	17	13	+	+

Theraphentica: fricções (120 gr.) JK. Desapparecimento rapido do exanthema. Retrocesso da irite. Lentas melhoras das vertigens, da vista e ouvido.

23 de maio — II punção lombar:

Nonne	Cellulas	Nissl	W. L.	W. S.
+	8	6	+	+

1 de junho. Sae melhorado. Apenas os apparelhos visual e auditivo se não acham em estado completamente normal.

Caso IV — Mulher, 39 annos. Verão de 1910. Infecção syphilitica. Em 15 de novembro entra com papulas nas partes genitaes e notavel roseola. W. R. in S. +. Faz duas injecções de atoxylato de Hg. Em 24 de novembro a roseola é mais forte. 0,5 salvarsan intra-muscular. Fins de novembro, forte neurite optica direita e, desde meados de fevereiro, á esquerda tambem. Nova injecção de oxycianeto de Hg. a 0,1 e JK.

15 de março — I punção lombar:

Nonne	Cellulas	Nissl	W. L.
—	6	3	—

O resultado é quasi o de um liquido normal, exceptuando o conteúdo cellular.

Considerando estes quatro casos que, segundo a concepção corrente, se deverão alcunhar de — *neurorecidivas* — deve-se, em primeiro logar, separar o ultimo porque lhe falta, em opposição aos outros trez, o liquido cephalo-rachidiano perturbado. Quanto a saber se se trata aqui de uma manifestação syphilitica ou de uma lesão arsenical, deve considerar-se já que a neurite que elle fez é differente do que se observa com o atoxyl, que causa uma atrophia simples. A neurite observada concorda com a fórma commum da neurite syphilitica. O resultado negativo do liquido cerebro-rachidiano nada diz contra a natureza syphilitica d'esta neurite, pois que é absolutamente concebivel a existencia de pequenas localisações de *spirochaetas* acantonados sómente no optico, por exemplo. Além d'isso, a punção foi feita quando do declinio da doença.

Mas observemos os tres primeiros casos. Elles mostram os seguintes caracteristicos:

I — Notaveis modificações pathologicas do liquido cephalo-rachidiano, só attribuiveis á syphilis, tendo em vista o conjuncto symptomatico total.

II — No caso I, notavel acção do salvarsan sobre o processo cerebral grave, que se manifestou por uma *phase preliminar de excitação*, seguida do rapido declinio de todos os symptomas. Nos casos II e III não foi feita therapeutica exclusiva pelo salvarsan.

Estes dous *momentos* — modificação typica do liquido e acção do salvarsan — comprovam forçadamente que estas neurorecidivas são — *manifestações syphiliticas*. Faltaria apenas a prova maior: o *spirochaeta*. Apesar de Assmann o haver procurado por todos os processos no coagulo, não foi elle encontrado.

Se está assegurada a diagnose de syphilis n'estas manifestações, é licito perguntar se nos restantes casos por outros auctores apresentados como sendo lesões arsenicaes, se não poderá collocar a mesma etiqueta.

Póde-se objectar logo de principio que n'estes casos os signaes clinicos de *meningite* são claros, o que nem sempre succede em outros publicados. Entretanto, só o caso I offerece esta evidencia nas manifestações meningeas. Mas no II nunca houve signaes de excitação meningea, e, depois do desapparecimento das convulsões jacksonicas e da paresia da perna, offerecia elle o quadro completo do typo «*lesão pelo salvarsan*», isto é, perturbações isoladas do ouvido interno e paralysia facial.

O liquido, mesmo n'esta occasião, não deixa duvida alguma na diagnose — meningite syphilitica, posto que as manifestações clinicas sejam muito ligeiras. Não póde mesmo deixar de notar-se uma certa desproporção entre os symptomas clinicos insignificantes e o estado fortemente alterado do liquido; é o que de resto se observa nas manifestações nervosas secundarias da syphilis.

O III, é um caso tão typico de lesão isolada do acustico e optico depois do salvarsan, não complicado por qualquer outra localisação do processo syphilitico, que quasi se sente a necessidade de applicar as conclusões aqui tiradas a todos os outros casos descriptos na litteratura. Assmann compara-lhes os casos publicados por Géronne e Gutmann (*Ber. Klin. Woch.* 1911 n.º 11) e por Schmidt (*Mun. Med. Woch.* 1911 n.º 16) em que tambem o liquido foi examinado com semelhantes resultados.

Uma outra questão, e essa muito mais importante e difficil, é a de resolver se o salvarsan é o agente provocador da localisação syphilitica.

O numero muitissimo maior de neurorecidivas observadas depois do salvarsan, em opposição ao pequeno numero das observadas com o Hg., parece á primeira vista militar em favor da affirmativa.

Mas uma primeira objecção se póde desde logo fazer e é a de que, como já mencionei, a attenção está agora muito mais álerta para tudo quanto possa succeder com o novo medicamento. Depois, a observação da acção de excitação sobre os processos syphiliticos pelo salvarsan, sejam estes processos anteriores ou posteriores a uma injecção do mesmo salvarsan, indica a continuidade de um processo já existente e formado.

Mas o mais notavel é que todos estes casos de neurorecidivas são observados quasi exclusivamente no estadio II da syphilis. Os casos de que fallamos confirmam isto. Em opposição a estes 4 casos de Assmann, no mesmo Hospital, Fabry, em 60 casos de syphilis III, não viu uma unica neurorecidiva. E não póde deixar de ligar-se a este facto, este outro, de na syphilis II cerca de 40 % de todos os casos mostrarem muitas vezes enormes lymphocytoses, sem qualquer manifestação clinica nervosa.

De todas estas considerações se póde concluir que as chamadas *neurorecidivas* nada mais são do que manifestações syphiliticas, fazendo o salvarsan o papel de excitador de lesões latentes. Comprehende-se bem, como pensa Ehrlich, que certos nervos que passam por canaes osseos estreitos (optico, acustico, facial) possam revelar clinicamente o augmento de pressão a que forem subjeitos pelo facto do oedema inflamatorio das suas bainhas meningeas.

E não deixarei este assumpto sem mostrar o seguinte caso, no mesmo trabalho publicado por Assmann e que é por demais elucidativo:

Caso — Homem, 40 annos. Meningite basal syphilitica. Infecção havia dous mezes, logo tratada com injecções de Hg. Desde 4 semanas cephalalgias, debilidade, palavra arrastada. Quando entrou, o sensorium estava ligeiramente perturbado. Fundo do olho normal. Paresia do facial bilateral e do abductor direito. Poder de audição fortemente diminuido. Perturbações de equilibrio. O restante systema nervoso sem qualquer particularidade. Com uma cura pelo Hg. e pelo atoxylato de Hg., o estado auditivo e o estado geral melhoraram. Mais tarde ainda ataques passageiros de cephalalgias e vertigens. A paresia do facial e do abductor permanece. Duas punções lombares no principio e fim do tratamento dão:

I punção —	Nonne	Cellulas	Nissl	W. L.	W. S.
	+	260	9		—
II »	+	270		—	+

Liquido um pouco turvo, não havia coagulo, cellulas redondas e 20 % de leucocytos polynucleares.

Junho de 1911. Depois de anno e meio ainda ha estrabismo convergente (paresia do abductor) e diminuição de audição (ouvido interno). Não ha perturbação de equilibrio. A paresia do facial diminuiu muito. O estado geral é normal. O comportamento da reacção de Wassermann no sangue é notavel: é exactamente o que se tem visto succeder com o salvarsan.

Este caso, pela sua notavel concordancia com o que se observa nas manifestações nervosas attribuidas ao salvarsan, mostra ou que esta maneira de vêr é errada ou que tambem o mercurio tem uma acção neutropica.

Mas continuemos ainda a nossa já adiantada excursão n'este districto das *neurorecidivas* e vejamos se é ou não confirmada esta maneira de vêr por quem a este assumpto se tem dedicado.

Zaloziecki e Frühwal (513) examinaram o liquido cerebro-rachideano de um grande numero de casos de neurorecidivas. Em todos elles eram manifestos os signaes de meningite. Mas em nenhum d'elles se encontraram modificações do liquido que fôssem imputaveis ao salvarsan. De resto, mesmo nos syphiliticos II sem manifestações nervosas clinicas se encontram de vez em quando signaes de «meningite latente syphilitica». Por conseguinte, tambem para elles as neurorecidivas são manifesta-

ções especificas nos vasos cerebraes e nas meninges, causadas por *spirochaetas* preexistentes no systema nervoso central. Se o salvarsan realisa comtudo qualquer perturbação preambular pela sua neurotropia, é o que os auctores deixam ainda em suspenso.

Scholtz (389), encarando a questão por um outro lado, diz ter tido em 375 casos tratados pelo salvarsan e pelo mercurio, 8 *neurorecidivas*. Quatro doentes haviam sido sufficientemente tratados, os outros quatro porém, insufficientemente. Comparados estes numeros com os obtidos com outros modos de tratar (ou só salvarsan, ou só mercurio ou os dous em dóses insufficientes) os resultados são altamente favoraveis para o seu *modus faciendi*.

Emquanto que, em 120 doentes tratados insufficientemente, segundo o seu processo, havia tido 7 recidivas e 5 irites, em 150 bem tratados tinha 4 neuro-recidivas e nenhuma irite.

Mas este numero, que é ainda alto, corresponde afinal ao que apresenta a syphilis em seu curso natural e sem tratamento ou com tratamento mercurial.

O «acustico», que é de preferencia attingido no tratamento salvarsanico, não o é menos com os outros tratamentos ou sem elles. Scholtz observou em 3 annos, 6 casos de doenças do labyrintho na syphilis I.

Mas, para Scholtz, as *neurorecidivas* são tambem puras recidivas syphiliticas. A especie d'estas, a frequencia das doenças dos nervos em isolado, corresponde ao que se estava habituado a vêr, embora o seu numero *em absoluto* seja agora maior. Além d'isto, estas affecções observam-se com o salvarsan *quando empregado contra a syphilis,* mas *nunca* quando contra a malaria, a doença do somno, a framboesia, etc.

E, por ultimo, aquellas recidivas curam com o Hg. e especialmente com nova dóse de salvarsan, desde que seja applicado rapidamente. Todos os seus casos assim curaram.

Como explicar pois a desegualdade observada quando se trata insufficiente ou sufficientemente?

Finger, Fischer, Buschke e Mucha pensam que as neurorecidivas são de natureza traumatica, como já foi dito. O salvarsan irrita o nervo, e d'ahi a localisação do *spirochaeta.*

Mas isto é uma hypothese por facto algum confirmada nem pela experiencia em animaes injectados com altas dóses e que lesão alguma histologica apresentavam, nem pela clinica que nunca observou phenomenos de irritação nervosa, onde não houvesse meningite.

Ehrlich e com elle Benario, Géronne, Guttmann, Neisser e muitissimos outros auctores, pensam que o *spirochaeta logo por occasião da sua primeira generalisação* se póde localisar não só nas meninges como mesmo nos proprios nervos e nos tecidos em volta. Vêr-se-ha no capitulo VI como determinadas experiencias e observações o demonstram.

Ora, em verdade, a clinica observa frequentemente ligeiros signaes de irritação nervosa por occasião do estado de erupção. Em rasão do mau meio de cultura que o systema nervoso representa, estes *spirochaetas* não progridem em seu desenvolvimento.

Depois de uma injecção de salvarsan quasi todos os *spirochaetas* desapparecem. Apenas n'algum ou outro local alguns ficam capazes de multiplicação. E é precisamente no systema nervoso que taes «cantos» existem. Em circumstancias normaes, quer dizer, quando a syphilis segue o seu curso natural ou é tratada pelo Hg., os *spirochaetas* pullulam e sobrelevam na pelle e mucosas, estabelecendo concorrencia aos localisados no systema nervoso. Géronne e Gutmann (*Berl. Klin. Woch,* 1911, n.º 11) pensam que os primeiros subtrahem de qualquer fórma as substancias necessarias aos outros. Scholtz pensa antes em uma relativa immunidade do organismo.

Os *spirochaetas* com séde na pelle ou mucosas,

em rasão de encontrarem meio mais favoravel, multiplicam-se e desenvolvem-se mais que os dos nervos. Aquelles provocam do organismo a resposta immunisatoria que por seu turno mais difficulta as condições de viabilidade aos ultimos.

Agora, facilmente se imagina que, depois de uma injecção de salvarsan, a destruição rapida e immediata dos *spirochaetas-cutaneos* — digamos — liberta da concorrencia os do systema nervoso que podem assim desenvolver-se e occasionar a manifestação syphilitica sob a fórma de neurorecidiva.

Mas ha ainda um outro momento a juntar a este; é que o poder e modo reaccional do organismo para com a syphilis varia notavelmente no decurso d'esta. No seu primeiro estadio o organismo reage com a formação de um tecido duro—é a infiltração e o cancro. No estadio secundario é a infiltração ligeira que predomina—roseola, placas. Se n'este estadio algum *spirochaeta* com séde em um nervo se multiplica, o organismo reagirá levemente como costuma no estado secundario da syphilis. D'ahi nenhuns ou ligeiros signaes clinicos. Se porém, depois de uma esterilisação quasi completa do organismo pelo salvarsan, alguns *spirochaetas* ficam em um dado nervo, capazes de reproducção, o organismo reagirá como se fôsse invadido agora, quer dizer, reagirá como costuma no primeiro periodo da syphilis. Os signaes clinicos serão naturalmente muito mais intensos e, portanto, observaveis. Isto concorda com o facto seguinte observado: se depois de uma injecção pelo "606„ algum *spirochaeta* fica na pelle ou mucosas, o organismo reage de maneira semelhante á do periodo I. E a evolução das recidivas, depois do salvarsan, tambem prova uma mais energica reacção organica, visto como é muito mais prompta e rapida do que a observada nos casos tratados pelo Hg. ou sem tratamento.

Quanto a mim ainda se póde invocar um outro terceiro momento que geralmente não tenho visto

nomeado e que me parece provavel. É sabido que as condições de permeabilidade do systema nervoso não são grandes e que os medicamentos difficilmente passam a barreira meningea. Tambem sabido é que uma dóse insufficiente de salvarsan em logar de destruir o *spirochaeta*, o excita na sua vitalidade. Conjugando estes dous factos, porque não admittir que, em quanto a dóse de salvarsan circulando no organismo chegue bem para a destruição immediata dos *spirochaetas* com séde na pelle, mucosas, etc., não seja sufficiente e antes pelo contrario provoque a multiplicação de um determinado numero dos que foram alojar-se no systema nervoso?

Parece-me que o facto de as neurorecidivas curarem com nova applicação de "606„ e tanto melhor quanto mais rapida, e tambem o facto das recidivas haverem rareado immenso á medida que melhor se trata, comprovam a minha maneira de vêr.

Para Werther (738) as neurorecidivas pelo salvarsan não differem em qualidade das pelo Hg., mas apenas em quantidade. Parece-lhe não poder negar-se — inutil repetir objecções que poderia fazer a esta asserção — que depois da era do salvarsan ellas são em maior numero, embora divirjam os dados dos diversos auctores. Neisser diz não as ter visto. Gennerich não mais as observou nos seus ultimos 500 casos; antes, duas vezes em outros 500 casos. Werther, embora não rigorosamente, computa em 30 as neurorecidivas por elle observadas em 3:000 casos.

Como as explica?

Fundamentalmente o facto póde esclarecer-se pela razão de o salvarsan ser mais um desinfectante do sangue que dos tecidos.

D'aqui uma modificação na maneira de evolução da doença. Agora observam-se menos exanthemas geraes como recidivas; apenas recidivas localisadas, embora d'estas, como ponto de partida, se possa secundariamente desenvolver uma recidiva generalisada. Ora estas recidivas locaes tão bem se

podem desenvolver na pelle como no systema nervoso central. O *spirochaeta* tem affinidade para elle. De maneira que não é á *neurotropia* do salvarsan a responsabilidade, o que Ehrlich de resto á saciedade demonstrou — com effeito, ratos e coelhos injectados com dóses colossaes de salvarsan nunca apresentaram a mais ligeira modificação do systema nervoso, nem tão pouco hemorrhagias cerebraes.

Werther explica a causa occasional da neurorecidiva de maneira semelhante á de Scholtz.

Quando uma localisação syphilitica II no cerebro se desenvolve em gomma, dá-se um caso semelhante ao vulgarmente observado na pelle. Uma localisação cutanea desenvolver-se-ha tanto mais quanto menos concorrencia tiver. O mesmo no cerebro.

Além d'isto, provavel é que as localisações cutaneas façam ainda concorrencia ás cerebraes. Por conseguinte, os *spirochaetas* deixados sós pelo salvarsan no systema nervoso, desenvolver-se-hão livremente occasionando as lesões que dão a neurorecidiva.

Werther assignala tambem a outra caracteristica das neurorecidivas: curarem rapidamente pelo mesmo salvarsan, posto que infelizmente nem sempre. As do optico e trochlear teem prognose favoravel, o que já não succede com as do acustico. Talvez seja explicavel pela disposição anatomica d'este nervo: o salvarsan e o Hg. difficilmente chegariam aos pontos doentes encerrados no canal osseo.

Como therapeutica portanto, não póde haver duvida que o caminho a seguir em frente de uma neurorecidiva, é tratar e tratar mais intensamente. E, se a neurorecidiva costuma apparecer 6-8 semanas depois de terminada a primeira cura, é que não devemos então deixar n'este periodo que uma pausa tão longa medeie entre dois tratamentos. Não deixar tempo ao *spirochaeta* de se refazer! O tratamento deve ser chronico n'esta epocha. E assim, na

syphilis II, para prophilaxia das neurorecidivas devem observar-se, segundo Werther, as regras seguintes:

I — Nunca injectar salvarsan uma vez só.

II — Não empregar o salvarsan só.

III — Tratar primeiro com mercurio durante 14 dias para evitar as reacções cerebraes, depois seguir com o salvarsan uma vez por semana durante 3-4 e assim continuar até que a reação de Wassermann seja constantemente negativa. Depois fazer uma injecção provocadora para segurança.

Na syphilis I, pelo contrario, Werther emprega de começo o salvarsan — 3 vezes 0,6 — pois que n'esta occasião é necessaria a acção de um forte spirochaeticida sem haver o receio das reacções cerebraes; do que eu discordo, porque á luz do que hoje se póde considerar assente, estas dóses são violentas, para não fallar mesmo da possibilidade ainda de uma neurorecidiva, vista á precoce invasão do systema nervoso pelo *spirochaeta*.

Para Gennerich (483) tambem a causa das neurorecidivas está em um insufficiente tratamento especifico. Por elle é destruido com effeito o maior numero dos *spirochaetas*, mas alguns ficam em pontos escusos do organismo onde o mercurio ou o salvarsan difficilmente chegarão. Esses darão origem a um accidente semelhante ao primario. Por conseguinte, para evitar as neurorecidivas preciso é não fazer tratamentos insufficientes ou intermittentes, principalmente no stadio II, que é o mais temivel debaixo d'este ponto de vista. Se porventura uma neurorecidiva existe não deve de fórma alguma perder-se tempo precioso com o Hg. Quanto mais rapidamente fôr dado o salvarsan, tanto melhor se evitarão as pêrdas irreparaveis dos nervos.

Jendralski (488) tambem considera as neurorecidivas puras manifestações syphiliticas que teem de tratar-se especificamente e com a maior intensidade.

Da mesma fórma se exprime Dreyfus (548). É

o tratamento insufficiente a causa primordial da neurorecidiva. Não ha mesmo qualquer acção toxica prévia do salvarsan. Para as evitar, não ha senão um tratamento intenso combinado e adequado ao caso especial. O que é então importante é a analyse do liquido cerebro-rachideano. Deve ter-se como fito a obtenção n'elle de uma reacção de Wassermann duradoiramente negativa, normalisando-lhe todas as suas propriedades.

Inutil é prolongar mais o inquerito aos muitos auctores—a grande maioria—para quem as chamadas «neurorecidivas» não passam de manifestações syphiliticas. Julgo isto assente. A observação e analyse levada a fundo dos muitos casos publicados, levam-nos a esta certeza. Verdade é que estas manifestações se evidenceiam de qualquer fórma de entre as que se estava habituado a vêr; nada deverá isto surprehender: um novo medicamento dotado de propriedades therapeuticas tão differentes do mercurio, natural é que crie novas condições á evolução da doença. Foi o que simplesmente succedeu.

Mas o conhecimento exacto da natureza d'estes accidentes, deu-nos a certeza de evitar aquelles que possivelmente fôrem evitaveis, que são todos os que um tratamento inadequado pelo salvarsan provocará. Os outros, os que estiverem na dependencia da natural evolução da doença, poderão por acaso manifestar-se *apezar* do salvarsan.

j) Mortes attribuidas ao salvarsan

São muitos ou são poucos os casos de morte attribuidos ao salvarsan, conforme o ponto de vista sob que olharmos a questão. São muitos em absoluto — 274 segundo a estatistica de Mentberger (710) — jámais tendo em linha de conta a muito louvada pequena organotropia toxica do "606„; são poucos, pouquissimos se se considerarem as dezenas ou melhor, centenas de milhares de casos injectados.

Se se estabelece a percentagem para 100:000 d'estes ultimos, numero perfeitamente arbitrario mas que eu tenho a certeza de ser *grosso modo* bem um submultiplo do verdadeiro, obteremos 2,74 por mil. *

Este simples numero já de si é eloquente bastante. Dando de barato que aquellas 274 mortes fossem realmente causadas pelo salvarsan, o que depressa se verá, está bem longe da realidade, seriam por ventura argumento ou rasão bastante, não direi já para supprimir, mas mesmo limitar o largo emprego do arsenobensol? Dever-se-hia por ventura privar 977 doentes dos enormes e insubstituiveis beneficios da nova medicação, por causa de tres possiveis casos de morte?

Primum non nocere. Mas muitas fórmas ha de prejudicar. Não fazer a um doente aquillo de que elle precisa para a sua cura, maneira é esta de prejudicar. A infelicidade de um ou dous não seria ou deveria ser obstaculo á felicidade do resto do milhar...

Mas vae ver-se mesmo como estes trez casos hypotheticos não devem em rigor ser considerados, por não terem em verdade inteira realidade objectiva, ou melhor, ver-se-ha como podem ser quasi na totalidade afastados e evitados.

Seguindo sempre o methodo adoptado, vou passar em revista os casos de que fiz conhecimento nas publicações medicas, para d'elles por fim se poder tirar as conclusões devidas. De alguns, de que não possuo os relatos originaes, pouca luz posso obter. Em todo o caso refiro-os tambem para ser o mais completo possivel; outros, que melhor podem ser analysados, os explicarão.

Fraenkel e Grouven (*Ab. ü. S.* p. 155) injectaram a um doente de 23 annos, syphilitico, com per-

---

* Depois de escriptas as linhas acima, li eu em um trabalho de Darier apresentado á « *Soci. de dermat. et Syphi.* » em 7 de novembro de 1912, que o consumo mundial correspondia a 500:000 injecções de neosalvarsan e 3.000:000 d'injecções de salvarsan.

turbações fortes da linguagem, cegueira verbal, *0,4 de salvarsan dissolvidos em 15 cent. cubicos de agua na veia do cotovello.* O doente morreu: — pois que as injecções acidas concentradas são toxicas.

Ehlers *(Ab. ü. S.* p. 275), communicou um caso de um syphilitico de 40 annos, insufficientemente tratado, com insultos apopleticos, demente paralytico desde 1908. Em julho de 1910 novos insultos apopletiformes. O seu estado exprime-o bem o auctor: era um doente que podia «vegetar», «*vegetieren, spazieren, Zeitungen lesen und verschiedenes daraus verstehen*». Em agosto de 910 recebeu 0,50 segundo Wechselmann. Tempo depois começavam e caracterisavam-se symptomas de intoxicação *exclusivamente* do lado do systema nervoso. Morreu 5 dias depois da injecção, por paralysia do coração. Como morreu este doente? Como teria morrido talvez a seguir a um tratamento mercurial intenso. O seu systema nervoso estava tão abatido e provavelmente tão infestado pelo *spirochaeta* que não resistiu, nem á reacção, nem ao «shock». Jorgensen (225) tambem apresentou um caso de um syphilitico de 40 annos, infecção de 12, que havia 2 annos vinha fazendo uma syphilis cerebral grave, insultos apopleticos repetidos, perturbações psychichas, etc.; 0,5 segundo Wechselmann na região escapular; depois da injecção começaram a apparecer progressivamente: palidez, crises de suores, tremor, contracções fibrillares, albuminuria, glycosuria, prostração forte. A autopsia deu apenas uma ligeira modificação parenchymatosa dos orgãos, principalmente nos rins. No local da injecção havia ainda salvarsan por absorver.

Spiethoff conta um outro caso de uma mulher de 28 annos, anemica, extraordinariamente emaciada —*äusserst unterernährten*— com syphilis terciaria laryngea, já anteriormente tratada, por symptomas semelhantes, com o atoxyl. *0,5* em soluto monacido ao meio-dia do dia 26 de novembro de 1910. Até ás 10 horas nenhum symptoma notavel a não ser a

dôr, pelo que lhe fizeram uma picada de 0,01 de morphina. Ás 5 horas da manhã do dia seguinte foi encontrada morta na cama. A autopsia deu: syphilis terciaria da larynge com forte estrictura de esclerose; gommas cicatrisadas do figado. Hypoplasia do coração e da aorta. Não havia quaesquer signaes de intoxicação arsenical.

A proposito d'este caso, o proprio Ehrlich veiu á publicidade, explicando-o como causado pelo «shock». E convem dizer que de todos os casos até então publicados, é o unico attribuivel ao salvarsan em final das contas, porquanto a doente teria vivido mais algum tempo se não fôsse a injecção.

Wechselmann (*Die Beh. d. Syph m. Dioxy.* p. 11) observou trez casos de morte em creanças recemnascidas com pemphigo syphilitico. Estes casos foram os primeiros observados por Wechselmann quando da sua iniciação ao tratamento pelo arsenobensol. Por isso elle os escolheu taes que, averiguadamente haviam de morrer, quer com tratamento, quer sem elle. Pois apezar d'isto, os seus pequenos doentes só bastantes dias depois da injecção é que morreram, naturalmente não podendo resistir á quantidade enorme de endotoxinas libertadas por uma dóse exaggerada de salvarsan. Tanto assim que nunca mais observou casos semelhantes, desde que começou a empregar dóses menores. O mesmo de dois casos de Herxheimer (*in «Die Therapie der Syphilis»*, p. 85. Paul Mulzer—Julius Springer's Verlag—Berlin.)

Iversen communicou um caso de uma mulher com febre recorrente, que morreu após uma injecção de 0,3 com nephrite e exanthema hemorrhagico. A autopsia revelou arterio-sclerose generalisada, myocardite e outras já existentes lesões grosseiras de orgãos importantes.

Hoffmann (297), fez em um rapaz de 15 annos com *syphilis-hereditaria,* duas injecções de 0,3 no espaço de 6 dias. *Dois mezes* depois gastro-enterite febril, ictericia e morte no meio de symptomas de

uma atrophia aguda do figado. A autopsia revelou que o figado havia sido lesado pelo salvarsan, segundo affirma Hoffmann. Ora este caso, de que já se fallou em outro logar, parece-me pouco demonstrativo porque acho tempo demasido — dois mezes — para o salvarsan provocar uma atrophia aguda, jámais se nos lembrarmos que uma das injecções foi intravenosa, que por conseguinte o salvarsan circulou desde logo no sangue e que d'esta fórma desde logo deveria ter provocado o apparecimento de qualquer symptoma. Mas, dando de barato que o salvarsan tivesse em algum modo prejudicado o figado, que bases tem Hoffmann para excluir uma insufficiencia hepatica como a verdadeira e ultima causa da morte, em um rapaz que era *syphilitico-hereditario?*

Mais interessante e demonstrativo é o caso de Kannengiesser (301). Homem alentado, de 29 annos, syphilis de 10 mezes e já com *perturbações do facial e do acustico.* Recebe 0,5 intravenoso. *16 dias depois* insulto grave epileptico, coma e morte. Á autopsia encontrou-se: pneumonia lobular dupla, atrophia, degeneração gordurosa do coração, degeneração gordurosa dos rins e figado, *leptomeningite chronica extensa e encephalite hemorrhagica aguda.* É a primeira vez que nos apparece citada a — *encephalite hemorrhagica.* Fixemos apenas isto, por agora, mas fixemos tambem as concomitantes lesões não só do figado como, e principalmente, as syphiliticas cerebraes.

Almkwist (303) apresenta um caso em que 2 dias depois de uma injecção intravenosa de 0,6 o doente morreu no meio de symptomas cerebraes graves. A autopsia porém não revelou o *mais ligeiro signal caracteristico* da intoxicação arsenical. O cerebro é que apresentava *hemorrhagias disseminadas e numerosas.* Não sei em que periodo estava a syphilis.

Hoffmann, de Düsseldorf (388) cita tambem o seguinte caso: Homem de 42 annos. Syphilis de

5 ½. Sempre novas recidivas, apesar do mais energico tratamento. Symptomas de uma myelite transversa desde algum tempo; 0,5 salvarsan intravenoso. 12 horas depois, hemiplegia esquerda que augmentou, morrendo o doente ao 9.º dia por fraqueza cardiaca e com febre. A autopsia revelou lesões extensas da *intima de todas as arterias cerebraes* e um pouco de *amollecimento na capsula interna do tamanho de uma avelã.*

George Dorner (Lancet n.º 4.587 — 1911) injectou 0,6 a um tabetico em estado grave, morrendo.

Ravaut et Cain (*Journal Medical Français*, outubro, 1911) apresentam os 2 seguintes casos: I — Homem de 40 annos. Cancro do labio inferior (1910). *Albuminuria entre 15 e 18 gr.* Mercurio (oleo cinzento, briodeto, cyaneto intravenoso) hectina — sem effeito. 0,5 salvarsan intravenoso em *5 de janeiro* de 1911. Bem supportada. A *9 do mesmo mez* segunda injecção intramuscular. Accidentes uremicos e morte. II — Homem de 32 annos, syphilis de 10. Tabes. Doente muito enfraquecido. Alcoolico. Alguma albumina. A 13 de março, 0,60 de salvarsan intravenoso. Bem supportada, melhorando muito. Alguns symptomas desappareceram (entre elles os oculares). A 20 de março, mais 0,6 intravenoso. Quatro dias depois o doente apresenta-se com convulsões generalisadas, coma e morre. Autopsia: odema agudo e congestão pulmonar. *Figado sclero-gommoso com alterações profundas das cellulas hepaticas.* Esclerose conjunctivo-vascular do rim com hyperemia. Supra-renaes hypoplasicas, adenomatosas, congestionadas, foccos hemorrhagicos. Cerebro e medulla com as lesões caracteristicas do tabes e da syphilis.

Guillain e Ravaut (*Semaine Medicale* n.º 45 de 1910) apresentam um caso de *hemiplegia do periodo secundario* que terminou pela morte, um dia depois de lhe haverem injectado 0,45 de salvarsan. Á autopsia não havia *hemorrhagia,* mas um focco de amolecimento do segmento posterior da capsula interna

interessando o putamen do nucleo lenticular. A unica conclusão que os auctores se julgam no direito de tirar é que o doente morreu por hemiplegia *apezar* do "606„ e não por causa d'elle.

Jaquet (*Semaine Medicale* n.° 42-1910) viu morrer-lhe um doente bastantes dias depois de uma injecção, com vomitos abundantes e *escuros*. Á autopsia encontrou-se uma dilatação de estomago com ulcera. Parece-me pois que nem deverá apresentar-se este caso como de morte pelo salvarsan.

Tucker (Lancet — 14 de outubro de 1911) injectou 0,60 de salvarsan intravenoso a um homem de 30 annos, saudavel, com *syphilis primaria*. Uma semana antes da injecção tinha apparecido erupção e a urina continha *alguma albumina* mas não cylindros. O doente reagiu, como é de uso, á injecção, mas no dia seguinte a funcção urinaria supprimiu-se e o doente morreu á meia noite. *Não se fez autopsia*. Em um 2.° caso, Tucker observou tambem uma nephrite aguda em um doente apparentemente normal, mas com antecedentes alcoolicos. O doente não morreu.

Hallopeau (Lancet — 4 de novembro de 1911) apresenta um caso que foi injectado por um clinico que diz ter seguido á risca todas as regras prescriptas. Homem robusto, de 35 annos, com syphilis em 1902. Alcoolismo que abandonara havia dous annos. Várias manifestações secundarias recidivantes. Hg. e *hectina* sem resultado. Em julho de 1911, 1.ª injecção de 0,30 intravenosa. Bem supportada. Seis dias depois mais 0,4. Poucos minutos passados, seccura na garganta, congestão da face e angustia, symptomas que breve desappareceram. O doente á tarde *passeiou* bem disposto. De noite nauseas, vomitos. Na seguinte noite a mesma coisa e de dia angustia, convulsões. Temperatura. Pulso normal, forte. Congestão da face, espasmos clonicos e tonicos, temperatura subiu mais. Á noite coma e morte em convulsões. De autopsia nada se diz.

Fischer (302) communicou tambem um caso de

morte a seguir a uma injecção de salvarsan, cuja autopsia revelou uma encephalite hemorrhagica. Fischer pensa que em individuos syphiliticos *especialmente dispostos* se póde dar uma certa *tumefação cerebral* a seguir a uma injecção que, curando as mais das vezes, póde comtudo chegar á encephalite hemorrhagica, matando. É um phenomeno sobretudo observavel nas injecções repetidas e, diz, talvez de natureza anaphylactoide. Mas, diz ainda mais, estados semelhantes teem sido observados e descriptos com o mercurio.

Gaucher (501), communica 7 casos de morte; *é por certo o auctor que mais casos de morte tem apresentado.* D'estes, apenas posso dar alguns detalhes de tres. O primeiro, é um homem de 25 annos com syphilis de 2. Saudavel. Morreu ao oitavo dia depois da ultima injecção de uma serie de trez a 0,30. O segundo, é um homem de 53 annos, com syphilis de 18. Ha trez annos teve uma hemiplegia, quasi curada a quando da injecção. Morreu dois dias depois de injectado nas duas espaduas com 0,3 em cada. O terceiro, é uma mulher de 25 annos, no setimo mez de gravidez e no sexto da infecção. Morreu trez dias depois de uma injecção intravenosa de 0,50. A morte foi identica nos trez: sensação de pressão na cabeça, dores nos membros, convulsões, coma.

Não conheço detalhadamente estes casos. E' interessante notar que no primeiro parece ter havido exaggero na dóse. O segundo era um *hemiplegico* ainda não absolutamente curado a quem introduzem a dóse de 0,6. O terceiro — *uma gravida*, em pleno *secundarismo*, com uma dóse em injecção intravenosa de 0,5, excessivamente forte mesmo para um homem n'aquelle periodo da syphilis.

Hirsch (509), tem dois casos: I — Homem novo. Accidente I. 0,5 de salvarsan intravenoso. Doze dias depois repete a injecção. Febre, diarrhea, vomitos, ictericia, augmento de volume do figado, contracções musculares dos membros. Depois de dois

ataques epileptiformes, pupillas dilatadas, morte. II—Rapariga de 23 annos. Syphilis recente. + 0,3 de salvarsan intravenoso. A seguir, seis vezes 0,1 de salicylato de Hg. Cinco semanas passadas: 0,4 de salvarsan intravenoso. Por ultimo, setima injecção de salicylato. Dois *mezes e meio mais tarde* perda de sentidos, convulsões, ictericia, morte. Ehrlich esclarece este caso, em carta dirigida a Hirsch, como uma recidiva syphilitica. No emtanto, para Hirsch é uma intoxicação tardia pelo salvarsan.

Hammer (510)—Homem. Cancro syphilitico. 0,6 intravenoso. Seis mezes depois, por causa de syphilis II, outra vez 0,6 e muitas fricções. Oito mezes mais tarde, terceira dóse de 0,6 e fricções durante tres semanas e por ultimo 0,6. Em tres dias, contracções, vomitos, somnolencia, albuminuria, morte. Autopsia: hemorrhagias cerebraes punctiformes; leptomningite chronica. Endarterite chronica. Endocardite chronica. Hyperplasia do coração.

Busse e Merian (552). Rapariga de 18 annos. Syphilis recente II. 30 dias de fricções, a seguir 0,6 de neosalvarsan intravenoso, e 14 dias mais tarde segunda vez 0,6. Dous dias depois, coloração icterica das escleroticas, tremor a que se seguem contracções tonico-clonicas, inconsciencia, dyspnêa forte, cyanose, 40,1. Morte. Autopsia: quadro da intoxicação arsenical typica, segundo o auctor; *innumeras hemorrhagias*, thromboses e amollecimentos no cerebro e medulla; degenerescencia forte do musculo cardiaco e da substancia renal; hemorrhagias e necroses em começo no baço. Os auctores nada nos dizem do figado e intestinos.

Jordan (626). Homem forte, 35 annos. Infecção em 1904. Hg. Em 1911, injecções de sublimado e a seguir 0,55 de salvarsan intravenoso. Logo depois arrepios, vomitos, temperatura. Alguns dias mais tarde encontra-se bem. Este tratamento havia sido feito apenas por causa de perturbações cardiacas subjectivas e por causa da reacção de Wassermann ser positiva. Em 1912 injecções de salicylato de Hg.

De janeiro a fevereiro de 1911, 30 fricções. Em 2 de março, 0,55 de salvarsan intravenoso. Á tarde, vomitos, diarrhea, arrepios, 39°,5. A 3 e 4, 38°,5. A 5, 35°,2, ataque epileptiforme forte, coma. A 6, 36°,5, novo ataque, pulso irregular, Cheyne-Stock, morte. Não houve autopsia.

Grön (633). Rapariga de 20 annos. 2 injecções intravenosas de 0,4 de salvarsan com o intervallo de 10 dias. Morreu ao 5.° dia, depois da ultima injecção. Symptomas cerebraes intensos. Autopsia: encephalite hemorrhagica.

Krol (653). Tabetico, syphilis de 19 annos. Nunca se tratara pelo Hg. Fez 6 injecções de salvarsan durante um anno, bem supportadas. 21 dias depois da ultima—7.ª—morreu com phenomenos cerebraes, fraqueza cardiaca, degenerescencia do musculo recto. O figado, baço, rins e urina continham diminutas porções de arsenico. Comtudo, Krol dá o seu caso como—intoxicação tardia pelo salvarsan.

Kohrs (707). Homem robusto de 26 annos. Orgãos normaes. Balanite. W. R. +. Cura por fricções, 5 grammas. 14 dias depois, 0,6 de salvarsan intravenoso. 3 dias mais tarde vomitos, diarrhea, soluços, inconsciencia, convulsões. Morre ao 2.° dia. Autopsia—Encephalite hemorrhagica aguda. Rim e figado muito congestionados. Kohrs attribue, e com rasão, o seu caso á dóse forte, pois que todos os casos até então observados foram com dóses elevadas.

Neumayer (730). Homem de 25 annos. 1910, syphilis II. Protoiodeto. 1911, recidiva, Ioha 0,6 intramuscular. Protoiodeto. 17 de janeiro de 1914, neosalvarsan intravenoso = 1 gramma (!!) de salvarsan segundo Duhot. 30 de janeiro, morte. Não ha autopsia. Embora haja um intervallo grande entre a injecção e a morte, não póde haver duvida de que a dóse é brutal para uma só vez.

Carl Klieneberger (521) cita o seguinte caso que é interessante. Klieneberger diz que, em opposição ao que pensa Ehrlich, o salvarsan póde intoxicar

produzindo a morte por encephalite hemorrhagica, independentemente de qualquer erro de technica ou de qualquer lesão anterior organica. No seu caso — uma rapariga de 25 annos com syphilis *recente* — não havia signaes alguns clinicos de alteração do systhema nervoso nem dos orgãos internos. O liquido era normal (?) durante a encephalite. *Post mortem* apenas se observaram lesões toxicas agudas. O tratamento antianaphylactico, recommendado n'estes casos por considerações theoricas, não deu resultado algum. Klieneberger accentua entretanto que no seu caso, como em quasi todos os outros, a encephalite se deu a seguir á segunda injecção, sendo a primeira bem supportada. Eis o caso:

Mulher de 25 annos. *Gravida. Ulcera genital.* Exanthema maculo-papuloso. W R. +. Parotidite.

Cura por fricções. Cada 7.° dia 0,1 de salicy. de Hg. intragluteo. Em 29 de Março 0,2 salvarsan intramuscular. A 3 de Abril 1,2 — um gramma e dous decigrammas!! — de salvarsan intravenoso. T-38,2, urticaria. De resto, mais symptomas alguns. A cura por fricções é interrompida por causa de estomatite. A 22 de maio, 0,6 de salvarsan intravenoso. No dia seguinte tumefacção da parotida. Ligeira apathia. Apyrexia. A 24 a parotida augmenta de volume, stupor, contracturas tonico-clonicas.

Tratamento segundo Stroganoff (morphina-chloral). A 25, coma profundo, 37,5, respiração estertorosa, Cheyne-Stokes, Babinski; punção lombar (pressão baixa, liquido claro, 25 lycocytos por cm., albumina ligeira, Nonne) Morte. A autopsia revelou pequenas hemorrhagias cerebraes multiplas, principalmente em volta dos capillares.

Scholtz (645) refere 2 casos de morte pelo neosalvarsan. As dóses foram notavelmente mais elevadas do que as hoje empregadas. A incitamento de Schreiber, Scholtz injectou em 3 dias successivos no 1.° caso uma dóse total de neosalvarsan correspondente a 1 gr. 50 de salvarsan. No 2.°, a dóse correspondia a 1 gr. de salvarsan, o que não differe da sua dóse habitual. Eis os casos:

Caso I — E. B. de 22 annos. Infecção em fevereiro de 1912. Forte. Orgãos e urina normaes. Cancro. Polyadenites, placas. *Fortes dores de cabeça. Spirochaetas* +. Reacção de Wassermann +++. 25 de abril, 0,6 de neosalvarsan. Dia 26, 0,9. Injecções sem reacção. Dia 27, dores de cabeça melhores. Fricções mercuriaes, 35. 10 de junho. Sente-se bem. As dores de cabeça desappareceram. Exame clinico, normal. Reacção de Wassermann, negativa. 0,9 de neosalvarsan. Dia 11, 0,6. Dia 12, 0,8. Injecções sem reacção alguma. *No mesmo dia 12, á tarde, o doente pediu para ir para casa de um amigo*. Sentiu-se um pouco mal. Talvez uso de alcool. *No dia immediato* seguiu para sua casa — duas e meia horas de viagem. Já n'esta viagem, excitação que augmentou em casa a ponto de precisar de entrar no Hospital Militar. Esta excitação augmentava ao mais ligeiro ruido. Morphina e veronal. Dia 14, á tarde — um ataque epileptiforme. Uma hora depois cessação completa da respiração. Pelos meios therapeuticos adequados ainda se manteve 17 horas. Puncção lombar: liquido claro, sob pressão forte. Reacção de Wassermann — no sôro e *liquor*. Dia 15, de manhã: urina com albumina, assucar, globulos de sangue, cilindros hyalinos e granulosos. Á tarde, morte. Autopsia: oedema cerebral; pequenos pontos hemorrhagicos; uma hemorrhagia tambem na fronte. Histologia — oedema, forte alargamento dos vasos cerebraes; hemorrhagias ou thromboses, não havia. Rins — extraordinario augmento nos vasos e capillares; ligeira tumefacção turva do epithelio. Figado — normal. A investigação chimica e biologica — *Penicillium brevicaule* — não revelou a presença do arsenico, nem nos orgãos, nem no sangue ou urina. Apenas o processo biologico revelou a existencia de diminutas porções no figado e rins, mas não no cerebro. Mercurio foi encontrado na urina e no cerebro.

A causa da morte, diz Scholtz, foi evidentemente o oedema cerebral provocado pela acção toxica do medicamento, pois que n'este caso nem a reacção de Herxheimer, póde ser invocada, não sabendo eu bem porquê.

Um «erro de agua» — *Wasserfehler* — não póde tambem ser invocado. Tão pouco uma decomposição do salvarsan — da mesma solução foi injectado outro doente.

Qual pois a rasão da morte? Como explicar que outros doentes nas mesmas condições, ao mesmo tempo injectados, não hajam soffrido o mais ligeiro abalo? E porque é que só 36 horas depois da ultima injecção é que os symptomas de intoxicação appareceram?

Scholtz pensa que talvez o organismo em determinados casos, não excrete rapidamente o medicamento, que assim fica subjeito á acção organica que o transforma em productos toxicos. O caso actual tinha os rins normaes. Mas, como Scholtz ao tempo se ocupasse com a questão da eliminação do salvarsan, o certo é que no sangue tirado do doente, 18 horas depois da terceira injecção, ainda havia salvarsan — amidogruppo — quando, em regra, d'elle desapparece ao fim de tres e quatro horas. Não póde tambem deixar de levar-se em linha de conta, n'este caso, a disposição cerebral — o doente havia feito uma queda de cavallo, com commoção. Desde então para cá o seu psychismo havia-se alterado. Por occasião da invasão da syphilis o doente fez uma *meningite ligeira* que a autopsia revelou, embora curada. O doente tinha depositado mercurio no seu cerebro. O doente havia feito uma longa viagem em caminho de ferro, facto que Scholtz não valorisa mas que me parece de importancia.

Caso II — E. W., de 23 annos, costureira. Setembro de 1912, infecção. Affecção primaria no labio superior junto á commissura, apparecida em dezembro Entrou na clinica a 26 de janeiro de 1913 ainda com restos de cancro com *spirochaetas* numerosos. Reacção de Wassermann + + +. Exame clinico, normal. Foi primeiro tratada pelo mercurio — capsulas de «*mergal*» e «*contraluesina*». Ulcus curada, reacção de Wassermann + +. 7 de março, 0,5 de neosalvarsan. Dia 8, 0,6. Dia 10, 0,5, sem reacção. A seguir cura de fricções a 5 gr.. 9 de abril, 0,5 de salvarsan. Dia 10, 0,6. Dia 11, 0,5. Sem reacção. Dia 12, pela manhã, a doente sae sentindo-se perfeitamente bem. A 13, mal-estar. Cephalalgias. Quando almoçava, cae por terra de repente, batendo com os braços e pernas, sem sentidos. Coma. Á investigação, movimento de defeza, sensibilidade á dôr, não paralysias. Coração normal. Pulso 92, forte, regular. Pupillas dilatadas, reagindo lentamente á luz, reflexos patellar e Achilles exaggerados. Contracções expontaneas de braços e dedos ; estes em flexão espasmodica. Temperatura normal. Therapeutica sem effeito. Ás 8 da tarde, vomitos, 39,2. Pulso 140, regular, forte. Morte. Não foi permittida a autopsia nem a analyse do sangue.

No caso de intoxicação a que Scholtz se refere, trata-se de um paciente com affecção primaria e re-

acção de Wassermann +. 3 injecções de neosalvarsan correspondendo a 1 gr. 50 de salvarsan, todas bem supportadas. A seguir, cura mercurial. Por ultimo, novo tratamento pelo neosalvarsan. A primeira injecção de 0,5 foi bem supportada. No dia immediato nova injecção. Mas logo no meio, o doente sente-se de repente mal e, posto que interrompida, soffre um ataque de convulsões. *Mãos e dedos em flexão* espasmodica. Paresthesias (formigueiros, sensação de mão morta). Sensação consciente de contractura dolorosa. Alguns minutos passados eguaes phenomenos nos pés. Depois de um quarto de hora, tudo havia desapparecido. Pulso, um pouco pequeno mas regular. Trez dias mais tarde voltava a casa bem, onde ficou, sem que de resto lhe apparecesse qualquer manifestação.

Scholtz julga esta contracção tonica das mãos em flexão, caracteristica da intoxicação pelo salvarsan ou neosalvarsan.

Marschalkó e Vesprezmi (477).—Homem de 38 annos. Infecção havia 20 dias. Então uma cura com injecções de sublimado durante 6 semanas. Até hoje não recidivou. Mas como a reacção feita na clinica fôsse +, resolveu-se a uma cura pelo salvarsan. Injecção de 0,53 em 220 cm. de sôro. *A agua não era distillada recentemente.* Duas horas depois, mal-estar e vomitos que passado algum tempo desappareceram. O doente que já n'essa manhã fizera de sua casa até á cidade, onde se injectou, *uma viagem em caminho de ferro de cêrca de 4 horas, voltou de tarde a fazel-a,* contra a vontade do medico. Chegado, sentiu arrepios, vomitos, 40°; nos dois dias seguintes aggravamento d'estes symptomas. Entrou em uma clinica com o «*status presens*» seguinte: Inconsciente, 36°,5, pupillas contrahidas, reflexo á luz fraco, hyperesthesia, reflexos augmentados, Babinski + de ambos os lados, signal de Trousseau e de Kernig, extremidades dormentes, d'onde a onde movimentos. Depois appareceram convulsões epileptiformes que duraram da ½ ás 8 da tarde,

37°,2. No dia seguinte mais ataques. Punção lombar: liquido claro, albumina, alguns lymphocytos e leucocytos. Á tarde 39. Morte (cinco dias depois da injecção).

Marschalkó viu o doente *in extremis*. Mas conhecedor já de bastantes casos de morte publicados, não hesitou em classifical-o como — *encephalite hemorrhagica*. Autopsia: no cerebro bastantes pontos hemorrhagicos, por vezes grandes mas que se conhece serem por confluencia. As hemorrhagias são symetricas. O resto dos orgãos — normal. Histologicamente encontram-se tambem hemorrhagias. Substancia cerebral impregnada egualmente de corpusculos do sangue. Ligeiro oedema. Não signaes de formação purulenta ou amollecimento. Alguns capillares mostram thromboses hyalinas, tambem sem amollecimento algum no territorio correspondente. Os mais grossos estão congestionados. Em resumo: estase, thrombose capillar, hemorrhagias sem inflammação, e sem vestigio algum de necrose, suppuração ou amollecimento.

Enthusiastas e admiradores da medicação de Ehrlich, como já tivemos occasião de vêr, mas adversarios da hypothese do «erro de agua» *como causa de morte*, os auctores julgam que este complexo symptomatico deve ser attribuido á toxicidade do salvarsan. As experiencias que n'este sentido emprehenderam dão-lhe razão, dizem os auctores. Em primeiro logar experimentaram em coelhos, injectados com o soluto de salvarsan preparado como de costume. Injecção intravenosa em dóses mortaes. Os resultados são como seguem:

I — A «*dosis tolerata*» de Hata — 0,1 por kilogramma — é exaggerada.

Desde já me apresso a notar que pouca importancia tem isto, pois que a dóse curativa é muitissimo inferior áquella: oscilla entre 0,015 e 0,01 por kilogramma. Quer dizer, a relação $^{C}/_{T}$ está entre $^{1}/_{7}$ e $^{1}/_{10}$, o que largamente dá margem a variar as dóses.

II—Todos os animaes injectados com dóses por pouco que fosse mais altas, morreram.

III—Os animaes que morreram 2-2 ½ dias depois da injecção—0,11-0,12 por kilogramma—apresentaram um quadro symptomatico semelhante ao observado no homem—(stupor, convulsões). A autopsia macro e microscopica é identica tambem nos seus resultados—hemorrhagias, stase, thrombose hyalina, hemorrhagias sem inflammação. Outros orgãos—normaes. Logo é licita, segundo Marschalkó, a conclusão de que aquelles symptomas no homem são devidos a uma intoxicação pelo salvarsan, embora, accrescento eu, estas experiencias contradigam até certo ponto as de Ehrlich, citadas a pags. 151.

A segunda parte das suas experiencias refere-se ao ponto controvertido da influencia que as bacterias da agua terão no augmento da toxicidade do salvarsan, ou por outra: existe ou não um «erro de agua» capaz de causar a morte? Já vimos como Marschalkó era um adepto da theoria proposta por Wechselmann e tanto mais quanto, depois do emprêgo da agua recentemente distillada, na sua clinica os accidentes toxicos tinham desapparecido. Algumas vezes porém, foi surprehendido por reacções que de maneira alguma esperava, apesar de todas as precauções e mesmo em casos de syphilis que não estava no periodo de erupção, o que depressa o fez convencer que aquelles phenomenos de intoxicação nem sempre são independentes do proprio salvarsan. Jakimoff no Instituto de Ehrlich demonstrou que a toxidade do salvarsan é *dobrada* quando o animal é injectado ao mesmo tempo com quantidades minimas do endo-toxina do *coli* e muitissimo mais ainda quando os animaes são previamente injectados com o trypanosoma. Marschalkó objecta porém que estas são bacterias pathogeneas. Na experiencia devem ser empregadas apenas as bacterias normalmente existentes na agua. Com este fim, foram reunidas amostras de aguas distilladas

vindas de 10 pharmacias differentes sem prevenção. Tres eram quasi estereis; as restantes eram impuras. Foi escolhida a mais (230:000 por cm.). Nas experiencias empregou-se ou a agua assim mesmo ou culturas com 2 ½ dias. Depois de fervida, era com ella preparado o soluto de salvarsan e injectado nas veias da orelha. Os resultados são:

I—Nem a agua nem a emulsão da sua cultura em caldo, empregadas sem o salvarsan, causaram qualquer acção toxica; nem mesmo febre.

II—Com a agua ou emulsão + salvarsan os resultados foram:

a) Todos os animaes que receberam menos de 0,08 por kilo de salvarsan, nada soffreram.

b) Dos que receberam aquella dóse morreram todos: 2 depois de algumas horas, 1 depois de alguns dias. Os animaes de «contrôle» viveram.

Como se vê, os resultados d'este auctor, que foram para elle, diz, uma verdadeira desillusão, não confirmam a theoria de Wechselmann. Concede porém, que se deve continuar com a prática da redistillação da agua porque a *observação clinica a consagrou.* Pensa não haver relação de causa o effeito entre as bacterias banaes da agua distillada e os accidentes toxicos observados; mas diz tambem logo a seguir que a explicação verdadeira falta ainda para o indiscutivel facto de que aquelles accidentes rarearam depois do processo indicado por Wechselmann.

Aquelle caso de morte apenas significa para Marschalkó que o salvarsan, sendo como é um tão potente meio therapeutico, não póde de fórma alguma ser indifferente para o organismo, o que é afinal absolutamente verdade. Temos de ser cuidadosos no seu doseamento. A culpa dos accidentes observados cabe em grande parte á ancia impossivel da *Sterilisatio magna.* Se não se obtinha, é porque as dóses eram insufficientes e subiram-se. Esqueceu-se tambem que havia uma grande differença entre injectar 0,6 por via muscular ou injectar os

mesmos por via venosa. É preciso reduzir-se a dóse quando se injecta por esta, principalmente na primeira injecção. A dóse fixada de 0,01 por kilo no homem é alta. Marschalkó emprega desde o principio a dóse de 0,005 e entre 2:000 casos não tem um unico de morte e apenas um com manifestações de intoxicação. E não haja receio de que uma dóse forte vale mais do que dóses fracas repetidas. A sua clinica lh'o demonstra. Tem 21 casos observados de 6-18 mezes. Foram tratados quando a R. W. era ainda negativa e apenas com o cancro (*spirochaeta* +). Tres fizeram *uma* unica injecção de salvarsan, seis fizeram salvarsan + Hg., os outros mais de uma injecção. Dóse maxima 0,3 e 0,4. Todos teem ainda hoje a R. W. negativa e nenhum recidivou. Ainda a proposito de aquelle caso de morte, Marschalkó não esquece — e deveria-o ter accentuado logo no começo — de salientar o facto das viagens que o doente fez. Ehrlich tambem considera a viagem em caminho de ferro, depois de uma injecção, como um traumatismo grave. Este caso fornece mais uma prova. É necessario o repouso absoluto no dia da injecção.

Temos já visto o bastante talvez para se poder tirar alguma conclusão. Mas todos os casos de morte até agora descriptos são em *individuos syphiliticos*. O salvarsan tem sido empregado innumeras vezes nas mais variadas doenças, sem que nunca se haja observado qualquer caso fatal. Isto deixa licita a hypothese da imprescindibilidade da syphilis para que o salvarsan possa occasionar a morte.

Mas, na litteratura medica existe um caso — Lube (735) — que vou expôr detalhadamente, em que é provavel, embora não certo, que não houvesse syphilis. É unico, como disse, e por isso tanto mais notavel. Deve pois ser descripto, em homenagem á verdade, antes de se tirar qualquer conclusão.

Notarei, antes de mais nada, que este caso se

desvia singularmente no seu quadro anatomo-clinico, do que é costume observar-se na intoxicação pelo arsenobensol. Aqui predominam os symptomas cerebraes, condicionados pela encephalite hemorrhagica. No nosso caso é o apparelho digestivo o attingido.

Lube declara tambem que na sua clinica observou os ataques epileptiformes, descriptos por outros auctores. São casos que correspondem, no seu pensar, a uma intoxicação rapida pelo arsenico, a uma asphyxia arsenical, cuja razão de ser está talvez em uma paralysia do systema nervoso central. Mas a fórma vulgar da intoxicação arsenical, em que predominam os symptomas gastro-entericos —dôres violentas abdominaes, vomitos, diarrhea sanguinolenta, ictericia, gastro-enterite hemorrhagica grave, degenerescencia gordurosa do figado— e em que faltam os cerebraes, é *extremamente rara* no emprego do salvarsan.

Lube apenas encontra na litteratura os casos seguintes com alguma semelhança ao seu:

Legrand *(Soc. d'Anat. path. de Bruxelles*, 4-1-912), viu morrer uma mulher syphilitica que recebera seis injecções de calomelanos e uma intravenosa de 0,4 de salvarsan, com os symptomas de um typho. Autopsia: nephrite aguda, congestão e oedema pulmonares, enterite ulcerosa do colon. É difficil de discernir qual a parte que os dous medicamentos tomaram na formação d'aquellas lesões.

Luque-Morata *(Rev. Espan derm. syphil. n.° 48*, 1911) falla de um homem, com cancro do prepucio, tratado pelo Hg. mas difficilmente supportado. A seguir a uma injecção de 0,4 de salvarsan, vomitos, diarrhêa, suores. Os vomitos eram esverdeados e com pequenas porções de sangue. Cyanose e pulso filiforme. Temperatura normal. Quatro semanas depois, tendo diminuido os vomitos e a diarrhêa, sobreveiu anuria e morte. Não se fez autopsia.

Hoffmann *(Mün. Med. Wooh.* n.° 33-1911). E' o caso citado a pag. 156, de indice bibliographico (297). Era uma irite classificada a principio de tuberculose. Como porém a reacção de Wassermann fôsse +, o diagnostico passou para syphilis. Emquanto fazia uma cura por fricções, a irite passou para o outro olho. Então, a 21-2-912, salvarsan 0,3 intravenoso; á tarde, 38 e mais symptoma algum. A 27, 0,3 de salvarsan intramuscular. Nenhuma reacção. A irite só retrocedeu com o emprego do calor. A 8 de abril — 7 e 6 semanas respectivamente depois da 1.ª e 2.ª injecções — estava o

doente para sair como curado, quando se manifestaram symptomas de um catarrho gastro-intestinal com febre. A 13, ictericia que durou até ao dia da morte, 5-5. N'estes dias, mal-estar, vomitos, anorexia. Nos ultimos tres dias, sensorium absolutamente perturbado. Autopsia: coloração icterica de todos os orgãos, ascite regular. Atrophia amarella aguda do figado. O resto dos orgãos, normal. Hoffmann interpreta: intoxicação arsenical, morte causada pela acção *commum* do salvarsan e syphilis sobre o figado.

Severin e Heinrichdorf (*Zschr. f. Klin. med., B-76 H-2*) referem dous casos de morte com ictericia, mas um d'elles é posto em duvida como causado pelo salvarsan. O primeiro é o de um syphilitico de 30 annos que fez 3 injecções de 0,6 de salvarsan em dous mezes, das quaes as duas primeiras com o intervallo de 3 dias e a ultima 48 dias. Fez depois tambem uma injecção de 0,05 de mercurio metallico em azeite. Horas depois da 3.ª injecção, coloração icterica das escleroticas e no dia seguinte ictericia generalisada que evolucionou segundo o quadro da atrophia aguda do figado. O figado mostrava uma percentagem forte de arsenico, o baço um pouco menos. Diagnose anatomo-pathologica: atrophia amarella chronica do figado, com augmento do tecido conjunctivo; hemorrhagias no endo e epicardio; hemorrhagias nos lobulos inferiores pulmonares, no estomago e intestino. Rim icterico grave; hypersplenomegalia chronica.

No segundo caso passaram *sete mezes* depois da ultima injecção de salvarsan até que se manifestaram os signaes de ictericia. Mulher de 29 annos repetidamente tratada com Hg. Em dous mezes fez: 2 injecções intravenosas e 2 intramusculares de salvarsan; dóse total — 1 gr. 95. Sete mezes depois da ultima, ictericia que terminou por atrophia amarella aguda com ascite. Morte. O figado continha apenas vestigios de arsenico. Diagnose anatoma-pathologica: atrophia amarella chronica do figado; hemorrhagia no endocardio do ventriculo esquerdo; hydrothorax duplo e oedema pulmonar; atelectasia de compressão do lobulo inferior direito; ictericia de ambos os rins; hemorrhagias na cavidade abdominal e na mucosa do duodeno.

Em todos estes casos são as perturbações hepaticas que predominam; as do lado do estomago e intestinos são secundarias. Ha ainda na litteratura, como já se viu, outros casos em que se falla de symptomas hepaticos, mas não acompanhados por quaesquer outros gastro-intestinaes.

O caso de Lube é como segue:

Mulher, 54 annos; entrada a 13-8-913.

A paciente queixa-se de perturbações cardiacas — dyspnêa de esforço, palpitações. Nunca teve rheumatismo. *De nove filhos,*

teve cinco abortos—os ultimos. Venereo negado. *Status presens:* em regular estado de nutrição, 55 k. Pallida. Pulmões normaes. Coração: macissez — 4 cm. á direita e 13 á esquerda linha mediana. Radriographia: coração augmentado de volume. Auscultação: ruido systolico e diastolico na ponta; ruido diastolico claro e systolico dôce no foco aortico. Pulso irregular, desegual. Hyperhepatia não sensivel á pressão. Baço não se attinge. Urina: albumina e assucar, negativas. W. R. — *negativa.* Systema nervoso — normal. Therapia: repouso, digilatis, iodeto K. Melhorou muito. Pulso regular, hyperhepathia retrocedeu.

Se bem que fosse negada a existencia da syphilis e a reacção de Wassermann fosse negativa, Lube julgou-se no dever de um tratamento cuidadoso pelo salvarsan, escudando-se na ausencia do rheumatismo articular agudo e n'aquelles cinco abortos, tanto mais quanto o estado geral era bom agora.

A 11 de setembro, 0,2 de salvarsan intravenoso (alcal.); sem reacção. A 16, 0,3 de salvarsan; sem reacção. A 19, 0,3 de salvarsan, idem. A 26, á tarde, de repente, fortes dôres no ventre, diarrhea profusa, sanguinolenta. Vomitos. Não houve dôres de cabeça, nem convulsões. *Sensorium* perfeito. Coração regular, 37,4. A 27, a temperatura sobe. Aggravam-se os symptomas. Abdomen fortemente distendido e sensivel. Cheiro gangrenoso das fezes. Foi diagnosticada uma embolia da arteria mesaraica, pensando não só n'aquella lesão aortica descripta, como julgando impossivel uma intoxicação pelo salvarsan, pois que o quadro symptomatologico differia do vulgarmente descripto. A operação porém não confirmou este diagnostico. No dia seguinte á operação, appareceu a ictericia. Albumina na urina, pigmentos biliares, cylindros granulosos. N'esse dia, morte. O diagnostico era agora: aortite syphilitica com insufficiencia aortica e intoxicação arsenical. Autopsia: coloração icterica geral; gases intestinaes; na pelve, cêrca de 300 cm. de liquido tôrvo, com mau cheiro. Liquido sanguinolento em ambas as pleuras. Hypertrophia cardiaca. Ventriculo direito muito dilatado. Espessamento dos bordos da mitral com incrustações. Valvulas aorticas duras, esclerosadas, soldadas. Hypertrophia muscular do ventriculo esquerdo. Tyroide hypertrophiada fortemente em ambos os lobulos. O esquerdo calcificado; o direito tem um nodulo adenomatoso do tamanho de uma noz. A polpa do baço é de côr vermelho-escuro com manchas mais descoradas. As capsulas suprarenaes parecem normaes. Na superficie dos rins em dois logares, cicatrizes antigas de infarcto renal. O estomago, depois de aberto, mostra *uma ulceração de 3 cm. de diametro,* abrindo-se para a retro-cavidade do epiplon. Bordos visivelmente debruados pela mucosa. Por cima d'esta ulceração ha ligeiras cicatrizes da mucosa. Figado molle, amarello, icterico. Na vesicula, oito calculos pigmentares. A mucosa tem duas cicatrizes estrelladas. No intestino massas sanguinolentas. Mucosa vermelho carregado, hemorrhagica, com pequenos pontos amarellados, ictericos. N'alguns pontos necrose. Imbibição pelos pigmen-

tos biliares. A mucosa do colon está fortemente injectada. Em um ponto uma ulceração quasi atravessando toda a parede. *Cerebro normal.* Apenas no nucleo caudado existe um kisto cheio de liquido hyalino, cujas paredes são formadas por tecido cerebral pigmentado de amarello. Exame microscopico — Rins: degenerescencia gordurosa do epithelio. Massas granulosas e alguns globulos do sangue no lumen dos canaes urineferos. Não ha necrose. Figado: á parte uma infiltração gordurosa centroacinar, não ha nada de anormal.

Da symptomatologia, da autopsia e do exame chimico do cerebro, figado e rins, Lube diagnostica com certeza (?) uma intoxicação arsenical aguda. Foram os symptomas gastro-intestinaes que predominaram; e só quasi proximo á morte é que appareceram os hepaticos. Tanto clinica como anatomicamente é o quadro typico da intoxicação arsenical.

E' interessante a percentagem em arsenico dos differentes orgãos. Os rins apresentavam a maior parte. O figado muito menos. No cerebro apenas uma porção diminuta. A percentagem nos rins é 12 vezes maior que no figado e 21 vezes maior que no cerebro.

Como explicar este caso? As causas, ás vezes invocadas como responsaveis na morte pelo salvarsan, diz Lube, não existem aqui. Não ha a combinação da syphilis com o salvarsan (?). Não ha a combinação do salvarsan + Hg. Não ha traumatismo algum. Não é provavel que a combinação digital + salvarsan seja responsavel da morte. A combinação de salvarsan + JK tambem não deve ser invocada. Em todo o caso, continua, não devem passar sem reparo as modificações pathologicas da thyroide. Em vida nunca ella se queixara de qualquer perturbação que podesse attribuir-se aquellas lesões. Não se sabe porém, se o orgão estava apto a supportar qualquer solicitação a mais. Não se póde dizer se o iodo não terá occasionado qualquer perturbação, posto que fosse bem tolerado. Poderia depois a decomposição do salvarsan no organismo não ser perfeita e prejudical-o. São hypotheses a encarar.

O apparelho gastro-intestinal da doente parecia antes normal. Não se queixava. O orgão doente, o coração, não foi lesado pelo salvarsan. Lube tambem lembra que, segundo muitos auctores, o salvarsan é primeiro deposto no figado, d'onde passa para o resto do organismo, lentamente, e depois de haver soffrido certas modificações chimicas. Se estas modificações forem perturbadas, o salvarsan passa ao organismo em fórma para elle deleteria. O que é certo é que em muitos casos de morte pelo salvarsan se tem encontrado lesões do figado.

Seria aqui o coração responsavel pela insufficiencia hepatica? Em todo o caso, á data da applicação do salvarsan, o coração estava bem compensado e a congestão do figado havia desapparecido.

O que a Lube parece mais provavel é que n'este caso se trata de uma susceptibilidade individual para o arsenico. O facto de aqui predominarem os symptomas abdominaes, ao invez do que vulgarmente se observa em que são os cerebraes — encephalite hemorrhagica — explica-o Lube por n'estes ultimos haver a *lesão primordial do cerebro pela syphilis.*

Neisser (742), a proposito d'esta communicação, emitte certas duvidas. Diz elle: está absolutamente provado que esta morte foi causada pelo salvarsan? O caso é unico. Ainda se não viu outro assim. A duvida é licita. E como póde ser que uma injecção feita havia sete dias fosse a causa da perfuração do estomago, de onde a morte proveiu? notando-se que a dóse total de 0,8 foi dividida por tres vezes? Em segundo logar: póde com certeza excluir-se a syphilis?

Em qualquer hypothese, querendo explicar o caso como de morte pelo salvarsan, ter-se-ha de considerar a dóse total de 0,8 em 7 dias como muito alta. Póde ter havido accumulação. Mas a dóse de 0,8 é bem supportada na grande maioria dos casos. Neisser e, como Neisser, muitos outros, entre os

quaes já citei por várias vezes, Duhot, Schreiber etc., empregaram-na muitas vezes; mas facto é que com estas dóses altas os accidentes são mais frequentes.

Brugel (742), director da clinica onde Lube observou o seu caso, responde a Neisser observando-lhe mais uma vez:—que os symptomas clinicos bem como a autopsia offerecem o quadro typico da intoxicação arsenical; que nos orgãos abdominaes havia arsenico; que a perfuração deve ser considerada como um phenomeno terminal das lesões graves do tracto gastro-intestinal; que a morte proveiu das perturbações hepaticas, nephriticas e intestinaes; e que deve excluir-se a hypothese de uma syphilis não só porque a reacção de Wassermann era negativa, mas porque não havia signaes anatomicos d'ella.

A dóse de 0,8 em 7 dias não póde ser considerada como alta. Muito maiores se empregam e empregaram. Por emquanto, acrescenta Brugel, o caso não póde ser satisfatoriamente explicado a não ser por uma particular idiosyncrasia.

Como nota, accrescentarei que Fischer (Frankfurt $^{a}/_{M}$) annunciava na *Semana Medica Allemã* um artigo contradizendo o de Lube. Infelizmente, até á data em que escrevo, ainda não appareceu.

Eis o notavel caso de Lube. Que nos diz elle? Dá-nos porventura a chave da explicação da morte pelo "606„?

Eu já disse que é unico, por emquanto, na litteratura medica. Poderia ser o argumento irrespondivel contra os que affirmam que não é o salvarsan o causador das mortes observadas, mas sim a mesma syphilis por elle tratada.

Simplesmente, por uma ironia singular, quasi tenho vontade de dizer reveladora, este caso unico afasta-se do complexo symptomatico que precede e caracterisa — a morte pelo salvarsan.

Lube dá o seu caso como uma intoxicação arsenical typica. Busse e Merian (pag. 161) tambem

chamam ao seu (uma morte por *encephalite hemorrhagia)* uma typica intoxicação arsenical. Quem tem rasão?

His *(von Mering's Innere Medizin,* 7.ª edit., pag. 1:163), descreve approximadamente assim a intoxicação arsenical:

«A intoxicação aguda dá-se ás vezes em poucas horas, a sub-aguda em 3-14 dias; ambas *se assemelham ao cholera:* vomitos, diarrhêa, com tenesmo, contracturas, cyanose, collapso. Na fórma sub-aguda ha manifestações cutaneas (pustulas, eczemas) mucosas e symptomas nervosos graves (vertigens, syncopes, contracturas, paralysias). Durando muito, observa-se ás vezes ictericia.

Anatomicamente ha *gastro-enterite grave ulcerosa* com hyperemia, perda do epithelio do intestino grosso, mas nenhuma acção directa cauterisante. Hemorrhagias das serosas e mucosas, e ás vezes, quando a intoxicação foi muito duradoura, degenerescencia gordurosa do coração e das grandes glandulas.»

Delafield e Prudden (in *Handbook of Pathological Anatomy,* 17.ª edit., p. 354) descrevem as seguintes caracteristicas *post-mortem* á intoxicação arsenical:

«A bocca, pharynge e oesophago podem estar inflammadas, mas mais frequentemente não. Póde encontrar-se arsenico no estomago (enkystado por vezes). Póde toda a sua superficie interna estar inflammada ou haver nodoas de inflammação ou congestão profunda. Ulceração, perforação e gangrena são raras. Extravasados sanguineos na mucosa ou sub-mucosa. Póde haver gastrite aguda, *mesmo que o arsenico seja introduzido por outra via.* Todo o intestino póde estar inflammado e congestionado; em alguns casos ha tumefacção dos nodulos lymphaticos, das placas de Peyer e nodos mesentericos. Inflammação da bexiga e peritoneo e *congestão e oedema do cerebro* teem sido observados, mas *não são frequentes, nem de fórma alguma caracteristicos.*»

Dieulafoy oppõe na intoxicação aguda a fórma gastro-intestinal á fórma nervosa caracterisada por cephalalgias, vertigens, hyperesthesia, delirio, convulsões, paralysias e morte ás vezes em syncope.

Na intoxicação sub-aguda ha perturbações digestivas e nervosas; as digestivas constam de vomitos augmentando depois de cada nova ingestão, de salivação e amargor na bocca; as nervosas, sobretudo de paralysias, apparecendo de ordinario no fim de algumas semanas, paralysias que, segundo Raymond, interessam de preferencia os musculos pequenos das extremidades (pés e mãos) seguidas de atrophias musculares predominando nos extensores. As *lesões* são *sobretudo* do *apparelho digestivo.*

Parece por isso que tanta razão teria Lube como Busse e Merian, se pensarmos sómente nas manifestações clinicas. Os que morreram, mostraram as mais das vezes vomitos, diarrhea, colicas e contracturas e convulsões. Mas o *substractum* anatomico da intoxicação arsenical são as lesões do lado do apparelho gastro-intestinal e possiveis degenerescencias de outros orgãos, quando a intoxicação fôr longa; e o *substractum* anatomico do que propriamente se chama *morte pelo salvarsan,* é positivamente a encephalite hemorrhagica. Assim, dos casos por mim descriptos, apresentam-na os de Almkwist, Fischer, Grön, Kannengiesser, Marschalkó, Scholtz, Klieneberger, Kohrs e Busse e Merian, sem haver por outro lado qualquer lesão do estomago ou intestinos. Almkwist diz mesmo ter encontrado á autopsia uma encephalite hemorrhagica, *sem o mais ligeiro signal da intoxicação arsenical.*

Por conseguinte, o caso de Lube não póde de modo algum servir para a critica da intoxicação arsenobensolica. Mesmo, de todos os casos recolhidos por Lube em que, de resto, foram predominantes os symptomas hepaticos e não os gastro-intestinaes, só o primeiro, o de Severin, é que melhor póde ser relacionado com o salvarsan. Nos outros restantes, é preciso um certo esforço de vontade

para n'elles vêr uma lesão pelo arsenobensol ou pelo menos muito bem póde ella ser posta em duvida. É, além d'isto, um muito suspeitoso caso, o de Lube: a doente tinha feito havia pouco um figado cardiaco, a doente não póde de fórma alguma ser julgada indemne de syphilis em razão dos seus cinco ultimos abortos, a doente era uma cardiaca, a doente não tinha integros os seus rins, a doente tinha uma hypertrophia forte da thyroide, a doente tinha na vesicula calculos pigmentares e por ultimo, ao invez da regra, eram os rins que continham a maior percentagem arsenical.

O caso de Lube não nos esclarece, nem póde pelo momento ser esclarecido. Temos pois de tirar dos outros as nossas conclusões sem d'elle tomarmos conta por agora.

Os casos que descrevo e todos os que teem sido descriptos, podem dividir-se em duas classes:

I—Aquelles que por seu estado excepcionalmente grave eram uma contra-indicação e que não deviam ser injectados—o que Ehrlich nunca se cançou de accentuar desde o começo—; aquelles que não podem de fórma alguma ser imputados ao "606„ e por ultimo aquelles onde houve um grosseiro erro de technica.

Ainda n'este grupo poderiam incluir-se alguns casos de morte cuja existencia mesmo *à priori* se póde garantir. Bem se sabe, porque é facto pela clinica e pela experiencia afinal já assente, que o salvarsan não é toxico nas dóses therapeuticas. Seria quasi paradoxo que o fôsse 100 vezes, digamos, e o não fôsse em alguns milhões de outras, empregado nas mesmas condições. Mas tambem sabemos que o organismo *modifica* e *transforma* o salvarsan; por conseguinte, é perfeitamente concebivel que determinados desvios pathologicos de alguns orgãos, v. g. do figado, occasionem modificações ou decomposições do mesmo salvarsan dotadas de alto poder toxico.

Ainda mais é concebivel uma accumulação do salvarsan no organismo em rasão de deficiencias de eliminação. São estas, hypotheses perfeitamente racionaes e defensaveis. Poderiam ser a explicação de alguns casos que differem em seu decurso do que habitualmente se vê na «morte pelo salvarsan» e que são alcunhados com a designação vaga de «intolerancia» e «idiosyncrasia», palavras que nada mais dizem do que a nossa ignorancia. São hypotheses que carecem da confirmação experimental e do estudo sufficiente ainda não feito. Mas estes casos entrariam portanto nas contra-indicações e por isso ficam bem n'este I grupo.

II — Aquelles — e é este o grupo mais importante — em que nenhuma d'estas causas póde em rigor ser indicada e que offerecem em geral o quadro da *encephalite hemorrhagica.*

Que tenham morrido muitos doentes em que, como nos casos de Ehlers, Spiethoff, Fraenkel e Grouven, etc., houve ou um erro de technica ou em que o estado geral estava tão gravemente compromettido, não deve de surprehender. O salvarsan é um agente poderoso cuja applicação, por qualquer rasão que seja, póde provocar uma reacção energica do organismo. Se este está notavelmente enfraquecido não será de estranhar que o «shock» o faça perecer.

Mas, mesmo n'este grupo, muitos casos ha que se não devem levar á conta do salvarsan porque mesmo sem elle, por certo teriam tido o mesmo desenlace.

Demos tambem como assente que em muito excepcionaes casos a morte póde sobrevir com o emprego do salvarsan atoxico para o organismo normal, mas podendo tornar-se toxico para um anormal, sem pelo momento poder determinar a especie d'esta anormalidade (modificações de seus poderes de eliminação, de reducção, de oxydação, etc.).

Temos pois de haver-nos pricipalmente com o II grupo.

Dando por estabelecido que é a *encephalite hemorrhagica* ou a *apoplexia serosa* dos auctores francezes, a lesão encontrada nas autopsias dos casos de «morte pelo "606„», pergunta-se: é ou não o salvarsan o seu causador?

Poderia citar numerosos auctores para quem o salvarsan é absolutamente atoxico nas dóses therapeuticas e que, portanto, negam a possibilidade de elle causar mortes.

Wechselmann (615) é um convencido da inocuidade do salvarsan mesmo em altas dóses. E' sabido como elle trata a syphilis com o salvarsan só. E assim, para elle, as mortes attribuidas ao "606„ são causadas por insufficiencia renal originada principalmente pelo mercurio, hypothese que me parece bastante exclusivista e contrariada por algum caso onde o mercurio não desempenhou papel algum.

Pinkus (568) não considera os casos de encephalite a seguir ás injecções de salvarsan como uma sequencia de intoxicação salvarsanica ou de productos derivados por oxydação. Para elle são antes phenomenos reaccionaes no sentido do de Herxheimer. E tanto assim é, que semelhantes casos podem ser evitados por um tratamento especifico excepcionalmente forte com o salvarsan e mercurio ou ainda por pequenas dóses de salvarsan, intervalladas com curas iodo-mercuriaes intensas.

Leredde, Emery pensam quasi como este ultimo auctor.

Mas em frente d'estes, outros tantos poderia citar sustentando opinião contraria. Não é por esta fórma que qualquer luz poderá ser feita. Vejamos e raciocinemos.

A encephalite não póde ou não deve de modo algum ser attribuida *exclusivamente* ao salvarsan: se assim fôsse, entre tantos milhares de injecções feitas em individuos *não syphiliticos*, alguma deveria ter sido observada. Não conheço um exemplo.

O caso de Lube não a revelou. As proprias experiencias de Marschalkó e Vesprézmi, a que atraz me referi, não podem infirmar este facto. Temos pois, segundo creio, um primeiro factor collaborador e necessario para a morte pelo "606„: *a syphilis, talvez lesando primordialmente o cerebro.*

Pela estatistica de Benario, a que cedo vou referir-me, se vê que em 72 casos de morte, 50 pertencem á syphilis I-II. D'onde se póde inferir já um segundo factor influente: a existencia de *syphilis recente,* em plena actividade.

Pela mesma estatistica se vê ainda que, emquanto ao anno de 1910-11 correspondem 46 casos de morte, cáem apenas 2 ao de 1913. D'onde obrigadamente se tirará ainda um terceiro factor: *erros de technica,* empregando esta palavra no seu sentido geral.

Se são erros de technica não é então o salvarsan por si o culpado; são faltas que devem de evitar-se: vejamos quaes são e como se podem e devem afastar.

*

* *

No sentido preciso do termo, ás dóses habituaes, o salvarsan não é *toxico*, pelo menos para o systema nervoso.

Anatomicamente não se vê qualquer lesão destructiva sobre qualquer elemento nervoso; nem no homem nem nos animaes; ainda ha pouco vimos as experiencias de Marschalkó confirmando esta asserção.

Viu-se já tambem como as experiencias de Ehrlich mostram que a physiologia nervosa não é modificada por elle: o atoxyl provoca perturbações do equilibrio nos ratos (dança dos ratos) e o salvarsan em dóses mortaes não occasiona quaesquer phenomenos comparaveis.

Viu-se tambem, do estudo das neurorecidivas, que não ha afinidade alguma para qualquer nervo,

como se pretendeu. Uma outra prova de que o salvarsan não *lesa*, está no facto de os doentes que escapam ás crises graves cerebraes, se reconstituirem promptamente sem ficar com qualquer perturbação, como muito bem o nota Milian.

Quer dizer: temos de procurar algures a explicação da genese da encephalite hemorrhagica.

Pensa Milian (*Bull. de la Soci. de Der. et Syphi.*, pag. 436, 1913) que ella não provém de qualquer alteração das cellulas nervosas mas sim de *perturbações physicas* (congestão e oedema). Estes accidentes são de natureza puramente vascular, de ordem mechanica. De resto, o arsenico, em dóse toxica, provoca uma depressão arterial profunda. O sal acido é um vaso-dilator poderoso, provocando frequentemente *poussées* congestivas. O sal sodico, isto é, aquelle que se obtém depois do tratamento do soluto acido pela soda, é-o muitissimo menos. E aqui temos pois um primeiro erro technico que deve evitar-se: é preciso *alcalinisar perfeitamente* o soluto.

Para Milian não só os accidentes mortaes, mas ainda muitos outros observaveis com o salvarsan, devem attribuir-se ao seu poder vaso-dilator.

É por este mechanismo que explica as *crises nitritoides*, assim por elle designadas pela semelhança com o que se observa, em ponto pequeno, depois da inhalação do nitrito de amylo: angustia, congestão da face, labios entumescidos e violaceos, lingua enorme, conjunctivas injectadas, expectoração sanginolenta — quer dizer: pouco mais ou menos o quadro dos «phenomenos anaplylactoides» * dos auctores allemães. Por este mesmo mechanismo

---

* Talvez uma e outra entidade possam ser identificadas entre si. Os auctores allemães fallam porém de hypersensibilidade obtida *só com injecções repetidas;* a descripção nosologica difere tambem um pouco, e por ultimo affirmam, como Brückler, que não é *o arsenico* o responsavel, mas sim o *salvarsan* tal qual. Não admittem a mesma hypersensibilidade para o neosalvarsan.

explica certas cephaleas, certas diarrheas e a encephalite.

Por conseguinte, seriam intolerantes, segundo o seu modo de pensar, todos os que tivessem tonus vascular insufficiente, seja por insufficiencia do systema nervoso sympathico, seja, de preferencia por insufficiencia das glandulas hypertensivas, o que a clinica parece confirmar.

Effectivamente o emprego preventivo da adrenalina faz diminuir ou mesmo prevenir, segundo o affirma Milian, os phenomenos reaccionaes ao salvarsan. Além d'isso é tambem o agente curador da apoplexia serosa *.

Se bem que em verdade a theoria seja seductora, penso eu que ella não dá interprefação cabal a todos os factos. Julgo que muito de verdade encerra em si; mas como complemento de uma outra theoria, mais geral e verdadeira: a da reacção de Herxheimer. São duas hypotheses que teem vindo a ser oppostas mas que afinal, em meu entender, se completam talvez.

Que o vaso-dilatação existe, e que por ella se explicam sufficientemente alguns phenomenos observados, é um facto. Que a ella sómente sejam imputaveis todos os phenomenos morbidos ao salvarsan attribuidos, é o que me não parece ser a verdade. E se não vejamos:

Os arsenicaes são vaso-dilatores. Bem está. Mas temos então de convir que o salvarsan tem uma acção vaso-dilatadora *electiva para a circulação* cerebral, em certos casos que ficam inexplicados. Póde objectar-se: ahi estão as crises nitritoides com a sua congestão da face, os phenomenos anaphy-

---

* Segundo Milian, a dóse minima é de 1 milligramma, podendo subir-se a 2. Preventivamente injecta 10 minutos antes da infusão venosa, $^1/_2$ milligramma sub-cutaneo e 1 intramuscular. A injecção venosa ficará só para os casos graves declarados. Póde ainda continuar a dar-se durante 3-4 dias, por ingestão, 6 granulos de $^1/_4$ de milligramma, como prevenção de phenomenos tardios.

lactoides com a sua dyspnea, as autopsias de pulmões congestionados. Ao que eu responderei: mesmo assim não se póde deixar de considerar a electividade, porque é justamente no cerebro que as lesões são por assim dizer constantes e mais notaveis. Da leitura dos casos por mim colleccionados resalta nitida a predominancia dos symptomas de origem cerebral, quando não o seu exclusivismo. A dyspnêa «anaphylactoide» nunca a vi descripta em qualquer caso de morte.

Por outro lado, como póde a acção vaso-dilatadora do salvarsan explicar a predominancia dos casos de morte na syphilis I-II em detrimento das outras fórmas?

Mais ainda: como se comprehende bem que em uma primeira e seguintes injecções o salvarsan não seja vaso-dilatador, para esta propriedade apparecer ás vezes em uma quarta injecção?

E como se comprehende que a vaso-dilatação, em certos casos, se não manifeste logo a quando da introducção do medicamento, para apparecer 3 ou 4 dias depois?

Estes dois ultimos argumentos que Milian emprega contra a theoria da reacção de Herxheimer, como causa dos accidentes mortaes e a favor da sua, penso eu que se voltam afinal contra esta ultima.

Ha ainda este facto: a maior parte dos clinicos, segundo tenho visto, não empregam a adrenalina —sobretudo na Allemanha— e as mortes e os accidentes teem rareado. Como se comprehende então a relação de causa a effeito?

A theoria do Herxheimer não póde ser admittida, se attribuirmos á reacção a significação estreita primitiva. Tudo depende, porém, da concepção que d'ella se faça. Segundo a descripção original de Herxheimer ella apparece em doentes com erupções secundarias e submettidos a um tratamento mercurial activo; 15 ou 24 horas depois do primeiro tratamento o numero das nodoas póde augmentar, tu-

mefazendo-se, a erupção conflue, torna-se de um vermelho vivo; 36 ou 48 horas depois o exanthema volta ao primitivo estado. Póde ás vezes haver temperatura, 38°. Herxheimer tambem nota que por vezes a reacção póde ser profunda. Nunca a viu passada a primeira injecção assim como na syphilis localisada, primaria ou terciaria.

Ora esta concepção tem de ser hoje muito alargada. O novo medicamento creou novas modalidades á evolução da doença. A reacção tem sido vista ao nivel de qualquer lesão syphilitica, local ou geral, e é muito mais frequente agora. Assim, mostra-se muitas vezes nos doentes attingidos de meningite chronica por uma exacerbação das dores de cabeça; da mesma fórma nos tabeticos com dôres fulgurantes; e — o que é muito mais importante — tem sido vista nos cancros e gomas, que se tumefazem 24 horas depois da 1.ª injecção e *algumas vezes mesmo depois das seguintes* — note-se bem.

Por ultimo a reacção é muito mais intensa com o salvarsan do que com o mercurio, o que se explica pelo mais forte poder spirilocida do primeiro. E consta esta reacção de *oedema e hyperemia* com accumulação de leucocytos nucleares neutrophilos (pag. 121).

Por tudo isto se póde hoje talvez com certeza affirmar que a encephalite hemorrhagica — congestão e oedema do cerebro — nada mais é que uma reacção de Herxheimer. Parece-me que esta hypothese dá bem a sufficiente explicação de todos os casos etiquetados — encephalite hemorrhagica pelo salvarsan.

Ella dá explicação cabal para a *electividade vaso-dilatadora* do salvarsan: é que, sempre que haja *spirochaetas* cerebraes a sua destruição macissa provocará congestão e oedema que, pela natureza do local onde se produzem, occasionarão possivelmente a morte.

Ella dá admiravelmente conta da maior incidencia dos casos de morte na syphilis I-II.

Ella dá a razão de os phenomenos pathologicos

apparecerem por vezes só a uma quarta ou quinta injecção, embora seja isto a excepção. Poderá imaginar-se, por exemplo, uma deficiencia possivel de irrigação circulatoria que durante algum tempo tenha protegido determinados territorios infectados pelo *spirochaeta*, da acção salvarsanica. Pois qual é em ultima analyse a razão de um tratamento chronico anti-syphilitico? Não é porventura a necessidade de attingir por fim o *spirochaeta* que se acantonou em ponto onde o especifico difficilmente chegará? O proprio facto, atraz notado, da reacção cutanea ter sido vista por vezes só depois de já feitas algumas injecções, não está comprovando a veracidade d'esta hypothese?

Ella dá a razão de os symptomas clinicos apparecerem occasionalmente só 3-4 dias depois de uma injecção. Elles appareceriam quando a reacção se desse; quer dizer: quando o *spirochaeta* fôsse attingido ou ainda mais provavelmente quando o *spirochaeta* se dissolvesse, d'elle se libertando as endotoxinas provocadoras da resposta organica, phenomenos estes que nunca se darão com a rapidez com que se fará uma vaso-dilatação provocada pela introducção na corrente circulatoria de um agente chimico com esta propriedade.

Ella explica porque é que, mesmo sem o emprego generalisado da adrenalina, os accidentes mortaes teem rareado. E' porque se tem sabido evital-a. Para isto é começar por dóses fracas. Na syphilis recente deve começar-se por 0,2. Se por ventura a RW. ainda é negativa, ha auctores que preconisam doses fortes *d'emblée*. A 2.ª injecção poderá ser, com uma semana de intervallo, a 0,40, subindo nas immediatas, dada a hypothese de não haver reacção notavel organica. Claro que isto nada mais é do que um schema a adaptar ao caso subjeito. Para Leredde, a reacção thermica é o regulador, por n'ella vêr uma reacção de Herxheimer; por conseguinte a dóse nunca será elevada emquanto a temperatura subir depois da injecção.

A theoria da reacção de Herxheimer como causa de morte, adapta-se perfeitamente ao facto hoje assegurado, de que a invasão do systema nervoso central pelo *spirochaeta*, é muito mais precoce e sobretudo muito mais geral do que em regra se suppunha. Provam-no as lymphocytoses rachideanas constatadas, lymphocytoses que por muitos observadores foram dadas como «lesão pelo "606„» (para no seu *dossier* de tudo haver) como o affirmava, entre outros, Lévy-Bing (*Soc. Der et Syph.* p. 98—1912). Simplesmente, estas lymphocytoses nunca se observam quando o salvarsan é dado, por exemplo, a doentes com cancro, mas com a infecção não generalisada (RW. ainda negativa).

A mesma theoria se coaduna tambem com a observação da maior frequencia dos casos de morte em individuos apresentando symptomas com quaesquer outros signaes de lesões nervosas.

Em conclusão: o salvarsan, ás dóses therapeuticas, tem uma organotropia praticamente nulla, o que justifica o seu emprego geral, quasi sem restricções.

Mas em casos *especiaes* e anormaes o seu emprego póde causar a morte ou pelo facto da propria doença ou pelas circumstancias occasionaes do doente. Assim, uma localisação nervosa do *spirochaeta* póde ser a origem de reacções organicas mortaes, comparaveis ás que se dão com as injecções de dóses fortes de tuberculina em individuos tuberculosos. Para as evitar é necessario começar com dóses fracas (0,20) progressivas e espaçadas (5-7 dias—Leredde).

Ha certos casos porém em que este mecanismo não póde ser invocado e que são *muitissimo* mais raros. Serão, por exemplo, aquelles—que em verdade existem—em que o salvarsan é *sempre* mal supportado, mesmo em dóses minimas. São os intolerantes; são os que não *eliminam* normalmente o

salvarsan ou anormalmente o *modificam*. Para estes, cujo numero, repito, felizmente é a minoria, o estudo do seu condicionalismo não está feito ainda; mas é sobre o mecanismo da eliminação e modificação salvarsanica que deverá de incidir.

Ainda podem dar-se casos de morte em individuos em condições taes de decadencia que não possam supportar o «shock» da injecção. São os contraindicados ao salvarsan, notando-se que, mesmo aqui, procedendo com a devida prudencia, elle se póde empregar, como o demonstram o sem numero de injecções já feitas em paralyticos geraes no ultimo periodo, em casos de aneurysmas da aorta, de nephrites graves, etc.

Na maioria d'estes casos de morte observam-se phenomenos geraes de congestão e oedema que, originados ou na acção vaso-dilatora do medicamento ou em reacções do typo Herxheimer, podem talvez ser jugulados por um agente therapeutico antagonista d'aquella acção, como por exemplo, a adrenalina. Assim considerada, a adrenalina seria apenas o meio curador dos phenomenos do vaso-dilatação *qualquer que seja a sua origem.*

Póde admittir-se que em determinados casos se sommam as duas causas para o mesmo fim: á vaso-dilatação produzida pelo medicamento, póde juntar-se a produzida pela congestão originada por uma reacção de Herxheimer.

Tem ainda de levar-se em conta, na genese dos accidentes mortaes, um certo numero de circumstancias que, pela observação de sua frequencia, poderão ser consideradas como tendo desempenhado um papel, entre outras uma certa commoção cerebral resultante de viagens longas, em caminho de ferro por exemplo, logo a seguir á injecção, e tambem o já citado «*Wasserfehler*», etc., factos estes que por si indicam qual o caminho a seguir.

Mas vejamos ainda mais. Apreciemos mais uma vez os 274 casos de morte do livro de Mentberger.

O Dr. J. Benario, em uma critica (746) a que subjeita esta obra, reduz singularmente aquelle numero. Mentberger divide os seus 274 casos — entre os quaes 41, dados como não syphiliticos — em tres grupos. No primeiro, apparecem os casos em que o salvarsan é por si só e exclusivamente a causa da morte. No segundo, os que até certo ponto estão em relação indirecta com o salvarsan. No terceiro, estão aquelles em que o salvarsan é tambem a causa, mas onde foi empregado apesar de determinadas contra-indicações.

Claro que o grupo mais importante é o primeiro e o dos não syphiliticos. Ora vejamos: o numero dos «intoxicados» immediatamente pelo salvarsan é de 87, segundo Mentberger, que logo para começo se engana ao contar. São 86. D'estes tem de se descontar 10, sendo 8 que são contados duas vezes, 1 que provavelmente o é tambem e 1 (o numero 176) que não existiu. A explicação d'esta contagem dupla está em parte no seguinte facto: Ehrlich publicou a principio alguns casos só com as iniciaes. Estes foram depois publicados por sua vez por differentes auctores. Um mais attento estudo de taes casos logo mostraria a sua perfeita identidade.

Teem ainda de tirar-se 3 casos, porque é impossivel admittir uma relação de causa a effeito dada a distancia de tempo, são elles: I — Caso 50. Mulher de 23 annos. Syphilis II. 0,3 de salvarsan intravenoso combinado com Hg. 36 dias depois 0,4. 2 ½ mezes depois perda de sentidos, ictericia, convulsões, coma, morte. Não autopsia. É o caso atraz descripto de Hirsch (509). II — Caso 254 Mulher. Infectada havia 4 annos pelo marido. Hg. + IK muitas vezes. Agora apenas dores de cabeça, nervosismo. 0,45 de neosalvarsan. Logo a seguir á injecção as dores de cabeça tornam-se quasi insupportaveis. *Dois mezes* mais tarde, de repente,

não póde sair da cama, nem mover o braço direito. Hemiplegia direita. No decurso de dous mezes immediatos retrocede esta lentamente. Outra vez Hg. As dôres de cabeça reapparecem mais fortes, de noute hemiplegia esquerda, movimentos epileptiformes, subida de temperatura, coma, morte *(seis mezes depois da injecção)*. III — Caso 191. Homem de 43 annos. Paralysia geral. Melhora com muitas injecções de salvarsan, saindo da casa de saude. Novo periodo de excitação. Nova melhora pelo salvarsan. Dez semanas depois da ultima injecção, convulsões, perda de sentidos, morrendo 36 horas depois.

Por ultimo, deve excluir-se o caso 22 onde não fôra empregado o salvarsan, mas o preparado de Mouneyrat. Ficam 72. Dividem-se assim:

			Tratados com salvarsan	Tratados com neosalv.
50	Syphilis I . . .	12	10	2
	» II rec. .	26	20	6
	» II lat. .	12	10	2
	» III . . .	8	7	1
22	Syphilis cerebral .	4	3	1
	Tabes, paralysia .	6	5	1
	Syphilis heredit. .	2	0	2
	Não syphiliticos .	2	2	0

D'este quadro se vê immediatamente que o maior numero pertence á syphilis II. N'elles estão incluidos 5 de syphilis I, mas já com reacção de Wassermann +, por conseguinte generalisada.

Ora sabe-se hoje, diz Benario em concordancia com o que acabamos de expôr, quão cedo as meninges são affectadas pela syphilis. A conclusão therapeutica que d'aqui decorre é que nunca se deve de tratar a syphilis II recente, a principio, com as dóses maximas de salvarsan, como aconteceu com quasi todos aquelles casos. A destruição em massa dos *spirochaetas* no cerebro póde então conduzir a reacções perigosas para a vida do caso subjeito. N'estas con-

dições, a dóse maxima é de 0,2 de salvarsan. Ehrlich, Neisser, Wechselmann ainda aconselham dóses inferiores. Alguns auctores ainda preconisam um tratamento prévio pelo Hg., entre elles Werther, como já vimos.

Ora dos 50 casos de syphilis I e II:

15	receberam	0,6	de	salvarsan.
8	»	0,5	»	»
7	»	0,4	»	»
4	»	0,75	»	neosalvarsan.
3	»	0,6	»	»
1	»	0,5	»	»
38				

É altamente provavel que estes 38 doentes não teriam morrido hoje. Além d'isso, 7 d'estes 38, foram segunda vez injectados com dóses eguaes e maiores em espaços de 2, 3, 4 e 5 dias.

Em um caso (146) tratava-se de uma gravida onde, em 6 dias, se injectou 0,2 e 1, gr. 2! Foram bem supportados! Mas quando, 6 semanas mais tarde, lhe fizeram nova injecção de 0,6, morreu. A doente ainda tinha uma forte stomatite mercurial e mais uma parotidite. É o caso atraz descripto.

Em 11 dos 50 ha ainda um intervallo demasiado curto entre as duas injecções, posto que não houvesse dóse exaggerada, e dous casos (35 e 257), são prostitutas alcoolicas, 2 outros (9 e 240), são alcoolicos notorios, e um (24), foi tratado por um curandeiro. No 6.º (256), trata-se de um cancro cephalico, naturalmente com abundantes *spirochaetas* no cerebro, e no 7.º (58) encontrou-se uma inflammação de meninges. N'outro caso (78) havia contra-indicação. Era um diabetico grave. Em outro (17) houve uma longa viagem em caminho de ferro apoz a injecção. Em um outro (39) parece que o soluto era hyperalcalino.

N'estes 50 casos se póde pois invocar uma

causa, que com certeza desempenhou um papel importante, senão decisivo, na morte. Effectivamente é natural que hoje se não dessem, em razão do conhecimento mais perfeito das contra-indicações e da technica.

Considerem-se agora os outros 22 casos restantes.—O caso 101 é dado pelo proprio medico que o apresentou como não tendo relação com o salvarsan. Ao caso 77 foi o salvarsan injectado como recurso heroico. No caso 146, o medico assistente recusou-se a fazer o emprego do salvarsan por estar contra-indicado. O doente procurou um outro medico que lhe fizesse a injecção. Os restantes 19 foram injectados com dóses iniciaes de 0,4 a 0,8, o que hoje, em casos identicos, se não faria. Além da dóse, ha a notar outros momentos, que hoje se devem de considerar como erros de technica. Assim, nos casos 42 e 122 injectou-se nas veias um soluto acido; nos casos 238 e 239 as dóses já de si altas, foram repetidas em intervallos demasiado curtos; em outros houve tambem o *Wasserfehler*. Se bem que de muitos lados tenha sido negada a existencia e veracidade d'este facto, como temos visto, o que não póde de fórma alguma sofismar-se é que, como tambem foi dito já, onde se emprega agua redistillada recente, os accidentes tempestuosos diminuem ou faltam por completo, e, sempre que se use agua distillada vulgar, esses accidentes dão-se e fortemente. Isto é ainda comprovado pela existencia de *grupos de casos* subjeitos ao mesmo erro de agua—*Gruppen-Wasserfehler*. Em uma serie de pacientes injectados com a mesma agua, todos elles soffrem gravemente, podendo um ou outro morrer. Assim, o caso 12 pertence a um d'estes grupos. É o proprio auctor—Milian—quem o diz, além de affirmar que se tratava de um caso que não devia ser injectado. Tambem os casos 31 e 32 estão n'estas condições.

Ha ainda o caso 192—typho exanthematico—em que a injecção sem duvida foi feita com o sal-

varsan já oxydado (oxydo paramido-phenylarsenico, corpo toxico, segundo Ehrlich).

No caso 3 trata-se de um homem de 50 annos que morreu com um ataque em uma «retraite», 24 horas depois de ser injectado com 0,3 de salvarsan. Não é natural pensar-se, pelas circumstancias, em uma apoplexia?

Ficam ainda os seguintes casos: o caso 251, um paralytico geral com duas dóses de 0,3 de neosalvarsan em uma semana; o caso 188, uma mulher com lesões do palato, succumbindo depois de 0,25 e 0,3 de salvarsan; caso 245, syphilis hereditaria, sem mais indicação alguma; caso 204, uma mulher com febre recorrente cuja autopsia deu: bronchite, broncho-pneumonia, nephrite, myocardite, esclerose cerebral, figado gorduroso. D'estes casos, a não ser o ultimo, são pouco esclarecidas as circumstancias em que se deu a morte. Assim, de todos aquelles 72 casos de morte que Mentberger apresenta como devidos directamente ao "606„ apenas ficam 11 em que se póde allegar que só o salvarsan foi a causa. São os: 3, 7, 21, 23, 27, 34, 48, 151, 168, 188 e 257; apesar de que, como se disse ha a notar em alguns circumstancias que podem ter influido grandemente. Veja-se a que fica reduzido o primitivo numero!

Que a grande maioria ou quasi totalidade d'estes casos se não daria hoje, nada melhor o prova do que a seguinte pequena mas illustrativa tabella; os casos de morte distribuem-se assim:

	1910-11	1912	1913
Salvarsan	46	10	2
Neosalvarsan. . .	—	13	1

Nada mais convincente e ao mesmo tempo demonstrativo, de que os numeros de Mentberger não podem correr mundo. Para mim não ha argumentos que possam contraditar esta pequena tabella eloquente.

De resto, continua Benario, Mentberger reune e publica os seus casos sem critica alguma e por vezes em contradicção com os casos originais.

Antes da estatistica de Mentberger, outras havia como as de Dreyfus — *Étude critique des cas de mort attribuês au salvarsan* — Genéve, 1912 — a de Tomasczewski — *Derm. Zeitsch.* B-20. 1913 H. 4 e 5 — a de Miskdjian — *La mort par le "606"* — Paris, 1913 — a de Wechselmann — *Pathogenese der Salvarsantodesfälle* — e a de Jamin — *Le salvarsan et ses accidents.* Ora, dos 86 ou melhor 72 casos de Mentberger, Dreyfus já cita 28 e Miskdjian 57.

Dos 28, Dreyfus dá 23 como não causados pelo salvarsan; 4 deixa em suspenso e apenas em um julga ser elle a causa.

Miskdjian — um discipulo de Gaucher — tambem exclue alguns dos omittidos por Dreyfus, com elle concordando.

Os casos por Dreyfus attribuidos ao salvarsan são os 6, 21 e 23; para Miskdjian são os 7, 17, 19, 31, 34, 46, 48, 159, 168, 233, 234, 235, 238 e 239.

Receberam dóses acima de 0,3:

Syphilis I	casos	21, 48, 159, 168
» II rec . .	»	46, 233, 234, 235
» latente . .	»	6, 17, 34
» maligna . .	»	7
» III	»	23, 31, 239
Tabes e paraly. . . .	»	19
Syphilis heredit. . .	»	238

E ainda: os casos 23, 34, 46 e 235 eram gravidas; o 17 fez duas longas viagens; os casos 19 e 238 fizeram pequenos intervallos entre as injecções; no 31 — com meningite e gomma do figado — houve «erro de agua»; no 6, pensa Dreyfus que talvez se tratasse de embolia pulmonar; o 233 é uma paciente fraca com uma myelite depois de uma dóse alta de neosalvarsan.

Passemos agora em revista os 41 casos que no

livro de Mentberger são dados como — mortes pelo salvarsan em individuos *não syphiliticos*.

Aqui a falta de espirito critico é ainda maior. Alguns dos casos citados são mesmo dados pelos auctores como não tendo relação com o salvarsan.

Por exemplo:

Caso 223. O auctor nota: «O unico caso de morte que observei, *seguramente* não é imputavel ao salvarsan. Foi um paciente quasi moribundo, com cirrhose hepatica grave e degenerescencia cardiaca, no qual o emprego do salvarsan foi o ultimo esforço therapeutico.

Caso 212. «A injecção foi dada como «ultimatum refugium.»

Caso 211. «Não attribuo de modo algum ao "606„ a morte da doente.»

O caso 227 não existe. O 215 não foi encontrado por Benario. Em 7 casos havia syphilis ou anamnesticamente ou com reacção de Wassermann +.

Mentberger traduz «Lues negatur» por «nunca teve syphilis.»

Ha doentes, que pelo seu estado fariam prevêr uma morte proxima.

Assim, os casos 224, 225 e 226 são carcinomas; os 213 e 221 são tumores cerebraes que morreram semanas, alguns, mezes depois da injecção. Entre as doenças com que os doentes morreram figuram: variola, doença de Leishman, peste, lepra e anemia perniciosa.

Ha uma epidemia de peste com 100 % de mortalidade. Schreyer diz que, n'ella viu um doente em estado grave, que foi injectado com o salvarsan, que estava sem febre 24 horas depois e que tanto havia melhorado que por si se poude levantar comer, beber e caminhar até. É uma audacia, continua, fallar n'estas condições, em mortes causadas pelo "606„.

Quando uma doente de 53 annos, que tem um pemphigo foliaceo morre, tendo feito tres injecções de 0,1, não deve fallar-se de morte pelo "606„.

Não podem correr mundo os numeros de Mentberger. De casos de morte em individuos não syphiliticos apenas se póde invocar verdadeiramente o de Lube, por mim atraz descripto. Dos outros se póde affirmar que hoje em grande parte se não teriam dado.

CAPITULO VI

A CURA DA SYPHILIS

Meios de verificação.

a) **Ausencia de recidivas.**
b) **A reacção de Wassermann.**
c) **O exame do liquido cephalo-rachidiano.**
d) **Reinfecções.**

Resultados até hoje obtidos.

Eis-nos chegados á questão fundamental. *Cura-se* hoje a syphilis?

Já ha annos, Fournier, em uma pequena brochura intitulada «*Eu guérit-on?*» respondia affirmativamente forte da sua enorme prática. Hoje, quando mais não seja pelo simples facto da existencia de mais e mais poderosos agentes especificos, creio que se deve de affirmar mais peremptoriamente aquella possibilidade.

Mas a syphilis é doença que póde durar a vida de quem a adquiriu; a syphilis é doença que póde estar latente clinicamente durante dezenas de annos, para reapparecer por vezes sob fórmas sem remedio. O mesmo Fournier, em brochura complementar da primeira intitulada «*Pour en guérir*», falla de 3 casos que apresentaram o terciarismo respectivamente, 50, 54 e 55 annos depois da invasão.

Se assim é, como se póde pois fallar em *cura* da syphilis quando o salvarsan entrou no arsenal therapeutico em 1910, jámais tendo em conta que os primeiros tempos foram gastos com as naturaes hesitações a procurar o «modus operandi» optimo?

E que diremos se nos lembramos de que não só com o mercurio, praticado ha 400 annos, mas tambem com o proprio salvarsan se hesita e diverge quanto ao escema da sua applicação?

Póde talvez affirmar-se que hoje é a syphilis a doença cujo estudo mais progressos tem feito n'esta ultima decada; desde a descoberta do seu agente etiologico até ao conhecimento do mechanismo das lesões que produz, o caminho andado é immenso. E se Ehrlich nos dotou com um medicamento de

maravilhoso poder curativo, Wassermann deu-nos na reacção que traz o seu nome um precioso meio de pesquizar e descobrir com rigorosa certeza a evolução e actividade recondita da doença. Ao mesmo tempo, o estudo aturado que de todos os lados vem sendo feito sobre o liquido cephalorachideano, muito tem contribuido para depistar occultas localisações do agente causal da syphilis, justamente n'um districto do organismo onde a acção therapeutica encontra quasi insuperaveis barreiras.

Se por um lado, pois, augmentaram os nossos meios de ataque, tambem egualmente se tornaram mais numerosos os nossos meios de «contrôle». Quaes são elles?

Evidentemente, o primeiro d'elles todos é o *exame clinico;* a ausencia de symptomas durante um determinado periodo é a primeira condição, a condição imprescindivel para se concluir a respeito da cura da syphilis.

Em segundo logar, temos a *reacção de Wassermann* a que se juntará a *reactivação* de cujo valor e significado mais detalhadamente se ha-de fallar.

Em terceiro logar o *exame laboratorial do liquido cephalo-rachideano.*

Em quarto e ultimo logar as — *reinfecções.*

a) Ausencia de recidivas

A ausencia de manifestações visiveis e constataveis é, claramente, a condição *sine qua* para se avaliar do resultado de um tratamento. Mas, se nos fôramos a guiar por este unico criterio, nada ou quasi nada poderiamos pelo momento inferir, porque os periodos decorridos são pequenos de mais para a longa latencia possivel da syphilis. Se é facto que ella em regra recidiva depois do apparecimento do cancro dentro dos primeiros mezes, não é menos exacto tambem que as excepções são numerosas e frequentes.

Hoje porém, considerando como *recidiva* toda

e qualquer manifestação da syphilis, seja ella um exanthema, uma lymphocitose rachideana ou uma reacção de Wassermann +, penso eu que não será necessario esperar uma vida inteira para se poder dizer com mais ou menos probabilidade que uma determinada syphilis foi curada.

Ha auctores — a maioria talvez — que consideram um periodo variando de *um a dous annos de ininterrupta normalidade* constatada por todos os meios clinicos e laboratoriaes ao nosso dispôr, como uma garantia e *quasi certeza* da esterilisação de um dado caso. Outros porém, como por exemplo Karl Stern, que escolherei como representante do extremo pessimismo, julgam semelhantes periodos absolutamente insufficientes, fundando-se em factos anteriores que hoje afinal nos não podem illucidar.

Vejamos em que argumentos se baseiam.

A monographia de Karl Stern, intitulada *Ueber ungewöhnliche lange Latenz der Syphilis und über die Prognose der Erkrankung* (701), póde bem ser considerada como o somatorio das rasões e argumentos contra o que alguns consideram enthusiasmos ligeiros e precipitações na critica da cura da syphilis.

É um trabalho bastante longo e um pouco confuso, originado na affirmativa de Scholtz, de que na syphilis I ou II recente se *póde considerar curado um caso que, depois de um tratamento completo e energico, se manteve durante um anno ininterrupto sem qualquer manifestação constatavel por todos os meios hoje ao nosso dispôr.*

Resumidamente parece-me que sou fiel á ideia do auctor no que vou escrever, reservando-me para no fim expôr as observações de que é passivel este trabalho e todos os seus similares.

A observação recente de trez casos da sua clinica levaram-no a uma investigação na litteratura e a fazer estudos sobre a prognose da syphilis, tal como se póde deprehender da experiencia até hoje adquirida. Esses trez casos differiam de tudo o que até hoje se está habituado a vêr na clinica syphili-

tica, diz Stern, embora para elle seja ha muito um axioma que na syphilis tudo é possivel.

Eis os casos.

Caso I — Em 14-3-913 entra na clinica um doente com diagnose «eczema da mão». Ha um anno em tratamento sem resultado. Casado. Muitos filhos, todos saudaveis. Esposa saudavel. No dia seguinte, Stern, ao vêl-o, põe o diagnostico — syphilis, papulas, diagnostico que o doente nega, allegando o seu casamento de ha 20 annos sem uma unica manifestação durante este periodo e os seus filhos saudaveis.

Mais tarde, porém, confessa ter tido *havia 25 annos* um cancro e ter feito uma cura de 6 semanas de fricções. Desde então para cá, manifestação alguma. Reacção de Wassermann + + +. Therapia Hg. + Salvarsan +. Neosalvarsan. Cura das manifestações, reacção de Wassermann +.

Naturalmente n'este caso, ou um eczema prévio condicionou a localisação syphilitica, ou então foi a inversa, o que é mais provavel, pois que o eczema desappareceu tambem com as papulas syphiliticas sob a influencia do tratamento.

Ora o interesse do caso está no apparecimento, 25 annos depois do cancro, de um accidente secundario, como são as papulas. Hoje pensa-se que no terciarismo, em virtude de modificação dos tecidos, estes reagem com a formação da gomma.

Quanto á reacção de Wassermann, Stern julga que este caso é de molde a provar que ella é um signal de syphilis activa, ao encontro da opinião de alguns auctores com Delbanco á frente.

Caso II — 60 annos. Soffre do couro cabelludo. Prurido. Desquamação. Espessamento. Efflorescencias semelhantes ás papulas da syphilis II. Á pergunta se havia tido syphilis responde rindo que era casado havia 28 annos, tendo filhos todos saudaveis, mas a reacção de Wassermann era +. Espantado com os progressos do diagnostico, sempre depois foi confessando que havia tido o cancro havia 23 annos e que se tinha tratado com muitas curas por fricções.

Caso III — Paciente com rhinophyma, á primeira vista, junto de cujos bordos porém, havia pequenas cicatrizes esbranquiçadas, lisas. Ligeira infiltração. Reacção de Wassermann + + +. Paciente confirma que havia 15 annos fôra infectado. Curou rapidamente pelo neosalvarsan.

Stern ainda mais duas vezes observou d'estes casos de *infiltração secundaria* em syphilis já muito antiga. Em ambos elles o neosalvarsan operou rapidamente, mas a reacção de Wassermann *era* e *ficou* positiva. Ambos elles tambem eram casados havia annos, com filhos saudaveis, e sem *manifestações algumas secundarias* até áquella data.

Para Stern, estes casos são de molde a dar pouco credito á antiga divisão clinica da syphilis em tres periodos, pois que, como se viu, aqui appareceram manifestações absolutamente de caracter secundario em syphilis que devera estar no seu terceiro periodo e tambem observação tem sido feita de processos gommosos coetaneos com o accidente primario.

Stern concede que a natureza da manifestação evidentemente depende da natureza da reacção dos tecidos, que, segundo a concepção classica, varia com o andar do tempo. No começo, quando os tecidos reagem com energia, ha a formação de esclerose. Depois o poder reaccional diminue e ha apenas a infiltração ligeira—papulas, roseola. Por ultimo, em annos adiantados, os tecidos perdem ainda do seu poder de reacção, tendendo para a necrose—gomma.

Mas, para elle, esta divisão tem um valor puramente doutrinario. Em qualquer tempo de latencia, os tecidos podem reagir ou com a infiltração ou com processos ulcerativos. Fournier já ha muito que insiste em que a roseola póde apparecer *dez annos* mesmo apoz a infecção. Em conclusão: temos de modificar as nossas ideias acêrca da prognose da syphilis: a invasão geral do organismo póde dar-se em periodos tardios.

O mesmo succedeu com o que se pensava da esterilidade dos processos gommosos; logo apoz a descoberta do *spirochaeta* se viu que a gomma os contém e que podem ser inoculados positivamente. Assim, tambem mudamos a nossa maneira de conceber a parasyphilis depois das descobertas de Noguchi e Tomasksewski.

O *spirochaeta* póde estar latente longos e largos annos, sem occasionar symptomas, sem se transmittir congenitalmente mesmo.

Mas o ponto principal a que Stern quer chegar, é saber quando é permissivel fallar da «cura» da syphilis pela ausencia de symptomas.

Desde a era do salvarsan é vulgar o criterio de se considerar «curada» uma syphilis que se manteve durante um periodo mais ou menos longo segundo os differentes auctores, livre de manifestações.

Referindo-se a um trabalho de Scholtz e Riebes, de que eu ao deante longamento fallarei, Stern levanta a affirmação por elles feita de que «na syphilis recente, e isto tanto com o tratamento mercurial como com o salvarsanico, as recidivas *sorologicas ou clinicas* apparecem *em regra* nos primeiros 6, o mais tardar 9 mezes *». Uma ausencia d'ellas durante este periodo, deveria ser, segundo Scholtz, razão bastante para se fallar de «cura».

Sem fallar da sua prática pessoal que não concorda com tal modo de vêr, Stern procura na litteratura resposta a estas perguntas:

I—Que se sabe a respeito da frequencia em geral das recidivas na syphilis, entendendo-se por «recidiva» o apparecimento de manifestações clinicamente observaveis, cutaneas ou mucosas?

II—Com que frequencia recidiva uma syphilis quando não é e quando é bem tratada, entendendo por isto uma syphilis que teve pelo menos um tratamento energico mercurial?

Stern deu-se ao trabalho de percorrer toda a litteratura ao seu alcance desde 1810. É este trabalho que resumidamente vae vêr-se.

---

* «..... *dass bei frischer Syphilis sowohl nach Quecksilberbehandlung, wie nach Salvarsanbehandlung in der Regel nach drei bis sechs, spätestens nach neun Monaten Klinische oder serologische Rezidive aufzutreten pflegen, sofern eine Heilung durch die Kur nicht eingetreten ist.*»

I

As estatisticas de observações prolongadas de syphiliticos pelo mesmo medico são raras. Uma interessante é a de Caspary (Königsberg), onde se diz que os syphiliticos tratados — uma fricção mercurial — não recidivam em 10 %, ao passo que os restantes veem de novo ao medico no decurso de dezenas de annos. Mas estatisticas d'estas são, como disse, muito raras, jámais nos ultimos tempos em que a especialisação medica tomou as proporções que tem.

Para arranjar material sufficiente para este estudo, é preciso recuar até ao passado anterior ao tratamento chronico-intermittente. Quem é partidario d'esta fórma de tratar, naturalmente que vê menos recidivas, pois que trata prophylaticamente. Mas as prostitutas offerecem um bom campo de observação, pois que a ella estão subjeitas durante muito tempo e são, na maioria dos casos, tratadas symptomaticamente. Os casos III tambem se prestam para este estudo. Muitos ha em que o *accidente III* é o primeiro observado pelo doente. E como os accidentes II são claros, forçoso é concluir, diz Stern, que, tratando-se jámais de um doente intelligente em quem se póde acreditar, que esses accidentes não existiram. Assim tambem com o tabes e paralysia geral. A syphilis é a sua causa. E se em muitos casos ella é anamnesticamente negada, é porque o doente d'ella não deu conta, porque não teve os signaes secundarios.

Postos estes preliminares, Stern continua:

Um primeiro facto a fixar é que uma notavel percentagem da syphilis não apresenta manifestações secundarias. Fournier diz que 40 % de todos os casos decorre sem exanthema. O mesmo dizem as estatisticas, do começo do seculo passado, dos Lazaretos militares inglezes. Em 4:767 casos de *cancro*, subjeitos a uma observação de tres annos,

sem qualquer fórma de tratamento a não ser o local, foram constatadas 167 vezes manifestações secundarias. Evidentemente que n'aquelles 4:767 casos, muitos hão-de estar incluidos que não terão sido de natureza syphilitica, se bem que nos relatorios d'esses cirurgiões se encontre uma tão precisa e rigorosa descripção do cancro que bem auctorisa a pensar que elles eram excellentes em diagnostico. Mas tirado que seja mesmo um numero grande, a percentagem dos accidentes II fica ainda assim pequena.

O clinico viennez cheio de experiencia, V. Siegmund, tambem diz «mais de um terço—39 %—dos doentes cura duradouramente mesmo sem tratamento». Pondo de parte o «duradouramente», ha a aproveitar que um notavel numero de doentes não apresenta manifestações II visiveis.

Ora se assim é, nos nossos casos etiquetados com a nota de «successo» quanto ao tratamento, devemos subtrahir-lhe a *natural* percentagem em que a syphilis por si mesmo «cura».

Póde pois affirmar-se que em pelo menos 30 a 40 % dos casos de syphilis, não se observam as manifestações II cutaneas e mucosas e que ficam—note-se isto bem—*limitadas aos orgão internos.*

Que esta localisação nos orgãos internos não é uma hypothese, é o que a experiencia mostra. Assim, Gussmann diz que nos casos em que a primeira erupção clinica é abafada por um tratamento energico, póde todavia mais tarde dar-se a invasão do organismo pelo *spirochaeta.* O *spirochaeta* póde alojar-se em qualquer ponto do arganismo durante mais ou menos tempo sem causar qualquer manifestação clinica. Nos fetos syphiliticos, por exemplo, podem observar-se massas enormes de *spirochaetas* em orgãos que não apresentam a menor alteração hystologica. E diz mais ainda Gussmann: «do grande numero de inoculações de differentes orgãos que foram positivas, não só logo a seguir á infecção como mais ou menos tarde, se conclue que, logo de co-

meço, se dá uma generalisação do virus, com preferencia para este ou aquelle orgão, verdade é, mas em todo o caso uma generalisação que representa uma verdadeira sementeira d'onde se desenvolverão futuramente as differentes recidivas. Que taes *spirochaetas* podem ficar latentes por 30-40 annos, provam-no aquellas recidivas tardias que vão apparecer nos mesmos pontos onde antes havia sido uma manifestação.»

Por conseguinte, diz Stern, seria falso concluir que, por não haver uma manifestação secundaria, a syphilis tenha ficado na primeira.

A concepção de que em determinados casos póde haver uma «invasão» dos *spirochaetas*, sem haver «*infecção*», quer dizer phenomenos secundarios visiveis, clinicos, póde fundamentar-se na investigação experimental.

Clinicamente, os pequenos macacos anthropoides, ao inverso dos grandes, quando infectados, fazem o seu accidente I e possivelmente outras modificações locaes, mas não fazem a doença constitucional. Neisser diz que á primeira vista se deve estabelecer uma differença entre a syphilis dos macacos grandes, que generalisa, e a dos pequenos, que é local. Qualquer coisa que estivesse na relação da variola para a vaccina e que fez ter a esperança de obter a immunisação dos macacos superiores com a pseudo-vaccina dos inferiores. *A experiencia demonstrou porém que tambem estes ultimos soffrem a generalisação com todas as suas sequencias typicas.*

O homem póde ficar *doente* pela localisação dos *spirochaetas* nos seus differentes orgãos, ao passo que o macaco inferior não. São «portadores» de *spirochaetas*. Estão, segundo a expressão de Jadassohn, «invadidos» mas não «infectados» e são segundo a fórmula lapidar de Lang, — «*patische Pallidawirte mit apatische Lokalisationen*» — Neisser tambem pensa que haja «homens portadores de *spirochaetas*» n'este sentido. São os que, annos e annos sem uma manifestação, de repente a fazem, ás vezes da peior especie.

Para a questão ainda é de importancia a seguinte citação do mesmo Neisser, a saber: «está provado que a inoculação dos orgãos póde dar-se em uma occasião em que o accidente I ainda não está por completo formado, ás vezes mesmo sem elle se formar nunca.»

A hypothese portanto de que certos individuos são temporariamente apenas «portadores de *spirochaetas*» e que mais tarde «adoecerão», explica aquelles casos de syphilis III sem accidentes secundarios, assim como aquelles outros de tabes e paralysia sem syphilis clinicamente constatavel ás estatisticas.

Continuemos com estas.

Spark de S. Petersburg tambem diz que 50 % dos syphiliticos não faz recidivas.

Fournier, em 4:000 casos de syphilis III, observou apenas em 34,8 % manifestações cutaneas e em 5 %, mucosas. O terciarismo era de *orgãos internos* em 83,4 % de todos os seus casos, quer dizer, em logares onde a observação do doente o não podia constatar.

A seguir Stern diz, a proposito dos casos de syphilis que só a autopsia revela, que, assim como o dermatologista vê o seu material a maior parte das vezes só quando ha manifestações cutaneas, tambem as manifestações internas por sua vez só são observadas pelo clinico interno ou pelo anatomo-pathologista. Vejamos, pois, casos em que a syphilis só foi revelada pela autopsia.

Rasch em 3:165 autopsias encontrou 98 casos de aneurysma aortico; em 16—57 %—podia diagnosticar com segurança syphilis; em 77—25 %—era provavel, em 5 existia mesarterite fazendo suppor syphilis.

Philipps, de 1873-1892, em 4,92 % de todas as autopsias, podia retirar provas de syphilis passada.

Lenz, em 3:318 cadaveres encontrou 38 de aortite syphilitica segura e 18 provaveis. Dos homens

autopsiados acima dos 30 annos, 4,8 % tinham tido seguramente syphilis e 1,6 % provavel.

Kleinschmidt (Elberfeld), em 2:503 casos de morte de associados de Companhias de Seguros encontrou em 88 + 190, dados ou presumpções de syphilis = 10,5 %.

Depois d'estes numeros não se errará certamente computando entre todas as autopsias feitas, em 5-10 % o numero de casos com signaes de syphilis apenas observavel *post-mortem*. E ainda ficam de fóra os casos em que uma reacção de Wassermann + é o unico symptoma de syphilis, diz Stern.

Por conseguinte, quando se affirma que 50 % dos casos de syphilis não teem phenomenos secundarios, ou recidivam, não quer isto dizer que d'ella estão livres, mas apenas que os seus symptomas não são visiveis, concepção confirmada ainda mais por Vianny quando diz que em 100 mulheres hospitalisadas com affecções typicas III, em 52 % dos casos não podia ser constatado o menor antecedente syphilitico.

Lançando agora uma vista d'olhos pelas estatisticas proprias do terciarismo, Stern encontra muitos mais argumentos comprovativos do seu modo de vêr.

Lenz em pacientes com manifestações terciarias, em 3,4 %-5 % dos casos (homens e mulheres) não encontrou anamnese ou qualquer ponto de referencia a uma syphilis anterior. 83,7 % dos homens e 86,9 % das mulheres não havia feito tratamento algum.

Haslund em 5:636 doentes tinha 616 = 10,9 % com syphilis III. D'estes, 188 = 30,6 % não accusavam anamnesticamente a syphilis.

Perls encontra dentre 605 casos syphilis III, da clinica de Neisser, 261 = 40,15 % com anamnese negativa.

Lassar, encontra tambem 30 % de casos nas mesmas condições.

Sommando, são 1:621 casos com terciarismo,

dos quaes 566 = 34 % sem anamnese alguma de syphilis.

Este resultado ainda é confirmado por numeros de Neisser—Marschalkó, com percentagens de 47,2 % nos homens e 60,3 % em mulheres; pelos de Weber, e pelos de Neumann que diz que de 731 doentes com terciarismo, *dous terços* nunca haviam sido tratados por não terem tido manifestação alguma.

Ora desde a infecção—tanto quanto poude apurar-se—até ao terciarismo tinham decorrido:

Em	44	casos	. . . .	2	annos
»	113	»	. . . .	3-5	»
»	91	»	. . . .	5-10	»
»	52	»	. . . .	10-15	»
»	28	»	. . . .	15-20	»
»	4	»	. . . .	20-25	»
»	3	»	. . . .	30-40	»

Por aqui se vê quanto tempo a infecção póde estar latente.

Resumindo: 34 % dos casos de syphilis terciaria não fazem secundarismo; passam directamente do periodo I ao III. Portanto estes 34 % teem de ser postos de parte na critica a fazer ao valor de um tratamento inferido da frequencia das «recidivas», e veem mais uma vez confirmar que uma notavel percentagem de todos os casos de syphilis não as fazem.

Notavel é ainda o numero dos syphiliticos que fazem localisações internas sem recidivas cutaneas. As estatisticas referentes ao tabes e paralysia são as mais conhecidas.

Erb encontra 9 % de tabes com syphilis negada. Com syphilis certa, 62 % tiveram accidentes secundarios, 29 % apenas cancro.

Guthmann encontra 64,9 % de casos de tabes sem syphilis constatavel. Ora hoje podemos affirmar, com a nossa experiencia sorologica e com os trabalhos de Noguchi, que o simples facto de um caso

ser dado como tabetico ou paralytico, implica a asserção de que elle se syphilisou, podendo mesmo o seu tabes ou paralysia ser a primeira manifestação syphilitica clinicamente constatavel.

Por tudo o que vem a demonstrar-se, se póde concluir que a syphilis em pelo menos metade dos casos decorre como «doença interna», quer dizer em que, depois de um accidente primario, mais ou menos visivel e que em certos casos póde passar completamente despercebido, se desenvolvem immediatamente manifestações terciarias ou de orgãos internos. Ou por outra: o medico vê approximadamente metade dos casos da syphilis. Falta-nos ainda uma verdadeira estatistica das infecções pela syphilis. Hoje é que tal nos será possivel pela investigação sorologica systhematica das diversas classes sociaes, pondo em reserva ainda o facto de nem sempre a reacção de Wassermann querer dizer *ausencia de syphilis*, mas apenas *ausencia de syphilis activa*.

II

Uma importante questão agora, é a de saber que importancia desempenha o tratamento nos outros 50 % de casos que recidivam. A especie de tratamento influe claramente em muito.

Neumann, de 7:371 doentes tratados, reviu 1:043 com e 117 sem recidivas. D'estes, 3:748 foram tratados com fricções — «inquestionavelmente o melhor e mais energico modo de tratar», diz Neumann — d'elles, 682 com e 63 sem recidiva. Caso mais antigo — 17 annos.

De interesse é tambem o saber-se a localisação no tempo, das recidivas:

Em	472	casos	recidiva	no	I anno
»	105	»	»	»	II »
»	26	»	»	»	III »
»	81	»	»	depois do	III »

Das recidivas, 102 eram fórmas III, as restantes manifestações cutaneas e mucosas.

Sobre a frequencia das recidivas em relação ao numero total dos doentes, não se póde precisar muito, pois que dos 7:371 não appareceram de novo cêrca de 6:000. De entre os que voltaram a ser vistos, claro que as recidivas são mais frequentes, pois que os que appareceram o fizeram justamente por causa d'ellas. Mas repartindo ainda assim o numero total correspondentemente aos que voltaram, obteriamos 6:643 com recidiva e 717 sem ella, o que equivale a dizer que:—depois de *um* tratamento mercurial com fricções, 11 % dos casos não recidivam. Este numero concorda com o de Von Caspary que, com observação de muito tempo, declara haver 10 % de casos não recidivando depois de uma serie de fricções mercuriaes. Calculando-se apenas para os reapparecidos, obtem-se tambem 10-11 % de não recidivas.

Lewin, em 6:000 doentes tratados com injecções de sublimado, encontrou só 40-45 % de recidivas. Muito differentes porém são as seguintes estatisticas.

Lesser dá a percentagem apenas de 9 % de recidivas depois de uma cura energica por fricções.

Linden, com injecções de calomelanos combinadas com fricções, dá 39 % de recidivas no seu material particular e 25 % apenas na policlinica, resultado, quanto a mim, um pouco paradoxal.

Scholtz, em 649 doentes de 1879-1896, observou recidivas em 131, quer dizer apenas em 20, 2 %.

D'estas tres ultimas estatisticas, em material que foi submettido a uma boa observação, tira-se a percentagem média de 22 % de recidivas, depois de um tratamento energico pelo Hg.

Ora, como atraz vimos, a syphilis, em pelo menos metade dos casos, não apresenta manifestações secundarias. Por conseguinte, quando dizemos que 22 % *dos casos* recidivam, fallamos em realidade apenas de *metade* dos casos syphilisados, portanto aquella percentagem viria para 11 %.

Mas pondo mesmo em numeros redondos 20 % de recidivas depois de um tratamento energico, quanto maior não é o restante numero! Logo, é muito pequeno o numero das recidivas no primeiro ou nos annos proximos a seguir a uma syphilis recente tratada energicamente.

Como dar, pois, valor á ausencia de recidivas durante um anno como criterio do valor de um tratamento?

De toda esta longa exposição conclue Stern:

I — Apresentam-se trez casos em que o periodo de latencia da syphilis é enorme.

II — Prova-se que 50 % dos syphiliticos não mostram accidentes secundarios no sentido clinico da palavra.

III — Que dos restantes 50 % uma importante parte faz accidentes III (34 % de todos os casos de terciarismos), mas não os II *.

IV — Que uma notavel parte dos casos de paralysia e tabes não tem na sua anamnese manifestações secundarias, que uma parte das autopsias (4-6 %) revela signaes certos de syphilis que só por ellas poude ser conhecida.

V — Que um tratamento mercurial energico parece sufficiente para fazer abaixar o numero das recidivas a cêrca de 15 %.

VI — Que a ausencia de «recidivas» nada diz, pois, ácerca da «cura» da syphilis.

Para fechar, Stern chega á seguinte sentença: «conforme ninguem tem o direito de se julgar um bemaventurado antes do seu fim, bom será tambem que nós outros, os medicos, nunca asseguremos a um syphilitico a sua cura absoluta antes da sua morte», o que eu modificarei para — antes da sua autopsia...

Como se vê, a argumentação é longa e não me

---

* Parece que d'esta fórma ficam 26 % que apresentam manifestações II; por conseguinte, a percentagem anterior estaria errada. O auctor não se exprime bem.

parece que valesse muito a pena tanto trabalho. Supponho satisfará os mais exigentes e cautos na prognose da syphilis; não se póde ir mais além do que Stern vae. Pena é que o auctor não tivesse exposto quaes as condições a seu vêr a que deve de satisfazer um syphilitico para poder casar-se, por exemplo. Não sei o que pensa a este respeito. Mas do que acaba de lêr-se é licito concluir-se que só depois de morto...

Uma primeira objecção que póde fazer-se a este trabalho em geral, é que elle é fundado em estatisticas heterogeneas, de tempos differentes, de muito differentes auctores e tiradas debaixo de muito differentes pontos de vista, talvez nem sempre rigorosos.

Por exemplo, quando se diz que uma certa percentagem das autopsias revela signaes certos de syphilis não constatavel antes da morte, podemos ter bem a segurança de que isto assim seja? Como se póde formar uma estatistica solida n'estes casos? Então, pelo facto de um doente não ter manifestações clinicas syphiliticas por occasião da sua morte e depois revelar signaes de syphilis á autopsia, segue-se que *nunca* as haja tido?

Depois, como poder fazer estatisticas seguras fundando-as a maior parte das vezes nas declarações do doente? Pois não estão os proprios casos de Stern a provar a sua inutilidade? Não negaram elles a sua syphilisação? Não foi só depois da segurança do diagnostico sorologico que o caso II confessou ter tido o cancro?

Todos nós sabemos a reluctancia com que se faz a confissão de uma doença «secreta». E mesmo quando se investigam as manifestações em separado, não é natural que ao doente tenha passado despercebida uma roseola ligeira a que elle chamou em seu tempo «uma fugagem», uma cephalalgia a que não ligou importancia?

De resto, algumas das estatisticas são antiguadas e natural é que algumas das manifestações hoje

com segurança attribuidas á syphilis, hajam sido desaproveitadas por se desconhecer a relação de causa a effeito.

Mas a objecção fundamental, a que destroe pela base o edificio é a reacção de Wassermann.

Começando pelos trez casos apresentados por Stern: sim, certamente, o periodo de latencia foi enorme. Mas quem nos diz o que foi a reacção de Wassermann nos 20 annos que decorreram entre o accidente I e o II?

Não valia a pena tanto trabalho para destruir a asserção de Scholtz. De resto, Scholtz não diz só que «um anno livre de *recidivas clinicas,* é garantia provavel de cura para a syphilis; diz sim — recidivas clinicas e *sorologicas;* o que elle diz muito claramente, é que a clinica mostra e ensina que na quasi totalidade dos casos, a syphilis recente e não curada se manifesta *sob qualquer fórma* e sempre durante os 6-12 primeiros mezes da sua existencia.

Ora não me parece que Stern haja demonstrado com os seus numeros e estatisticas que uma reacção de Wassermann permanentemente negativa não seja um elemento de prognose.

Por conseguinte, como affirmar que 50 % dos casos de syphilis não recidivam, dando-se á palavra recidiva o sentido largo, quer dizer, incluindo a recidiva sorologica? Que nos dizem as velhas estatisticas a este respeito? Aquelles casos, a que Stern se referiu, meramente «portadores de *spirochaetas*», não reagirão positivamente? Pois não teem elles em si o elemento primordial para uma reacção de Wassermann + ?

O facto de se fallar hoje ainda, quando se quer avaliar do resultado de um tratamento, em um anno ou cousa parecida livre de manifestações *clinicas,* é apenas para salvaguarda d'aquelles muito e muito raros casos em que se podesse dar o paradoxo de uma reacção de Wassermann *sempre* negativa durante largo tempo com manifestações florescentes, que eu não conheço. De resto, sendo,

claramente, a ausencia de manifestações a condição primeira, poder-nos-hiamos apenas referir ás manifestações sorologicas precursoras e companheiras forçadas das clinicas. O elemento primordial é a reacção de Wassermann. A recidiva clinica é factor secundario.

Eu não affirmarei, nem ninguem affirma por emquanto de modo *absoluto*, que um anno com reacção de Wassermann negativa e sem recidivas clinicas, signifique forçadamente a cura da syphilis. O que affirmo é que ha muitas probabilidades que assim seja, o que vae sendo confirmado á medida que o tempo vae decorrendo. Os doentes que obedeceram áquellas condições teem-se até hoje conservado indemnes depois de uma observação que já vae em alguns até 3 ½ annos *.

Mas encaremos ainda o problema pelo prisma por que era visto no tempo anterior ás recentes descobertas em syphililogia.

Bem se sabe que o tratamento classico da syphilis — Fournier-Neisser — não é uma garantia formal de cura. A comproval-o lá estão as reacções positivas ás vezes observadas e as proprias estatisticas de Fournier que o reconhecem. (*Pour en guerir* — Fournier, Delagrave Paris 1907). É por isso que elle recommenda as «curas supplementares» do 5.º ao 10.º anno.

Mas pelo facto de haver algumas raras excepções que zombam do tratamento approvado pela experiencia, porventura não agimos nós na nossa clinica como se considerassemos «curado» um individuo que fez quatro annos de tratamento e que esteve *os dous ultimos sem manifestações*? Não lhe damos por ventura o nosso consentimento medico para casar?

---

* Scholtz diz « .. *sind wir durch unsere weiteren Erfahrungen immer mehr bestärkt worden und halten uns daher für berechtigt, von einer bedingten Heilung der Syphilis in den betreffenden Fällen zu sprechen* ».

E então hoje, armados que somos com meios de diagnose e tratamento muito mais delicados, seguros e energicos, não deveremos julgar curado um caso ha um ou dous annos sem manifestações e com reacção de Wassermann *sempre* negativa, como muitos que já hoje existem?

E pergunto eu áquelles que exigem *mais tempo* para se pronunciarem definitivamente: acaso d'aqui a outros dous ou tres annos ou mesmo dez ou vinte estaremos nós mais seguros no nosso «veredictum» a não ser o termos a nosso favor uma «diminuição de probabilidades»? Não se tem visto accidentes syphiliticos separados por 20, 30, 40 annos?

A não ser que, na ancia de attingir a «Verdade» esperemos mais uma vez que o doente morra para poder assegurar com auctoridade certa e sapiente que se devia considerar curado.

O nosso magro feixe de «Certezas» evolve-se afinal em um systema de mais ou menos probabilidades, e mal vae a quem quizer attingir o Absoluto que o não encontrará...

Ha ainda quem diga que o decurso da syphilis é modificado pelo salvarsan; seria uma nova «especie», que justamente se differençaria por um deslocamento no futuro das manifestações terciarias...

Mas aquellas «neurorecidivas» que entravam em scena justamente mais cedo do que antigamente? E como provar o que ha-de succeder? Não será profecia e escolastica demasiada?

Mas, poder-se-ha objectar, não será argumentar aereamente, fazer depender a prognose da syphilis das novas acquisições scientificas sem ter previamente assente o seu valor verdadeiro? O que é uma reacção de Wassermann? que nos diz? que significa?

b) A reacção de Wassermann

O que a reacção é não o saberei eu, nem ninguem por emquanto, dizer. São muitas as hypotheses, mas nenhuma é a certeza.

O Dr. Rocha Pereira (783), no seu trabalho intitulado *Reacção de Wassermann*, passa em revista e critica cinco theorias. A primeira, a de Wassermann, faz da reacção uma acção entre antigeneo e anticorpo. Ha depois a theoria de Bruck (acção de auto-anticorpos contra albumino-lipoides) e a de Citron (auto-anticorpos contra toxolipoides). Ha a theoria da destruição fermentativa do complemento de Manvaring; ha a da intoxicação do complemento de Kiss; e ha por ultimo a hypothese que vê na reacção um phenomeno de precipitação colloidal entre o extracto e o sôro syphilitico, theoria que, segundo o Dr. Rocha Pereira, é a que modernamente obtem mais adhesões. Mas seja a reacção de Wassermann um phenomeno de immunidade como o pretende Arning ou um phenomeno physico-chimico, o que se póde considerar assente é que ella é praticamente especifica. Á parte os seus resultados positivos em determinados estados pathologicos perfeitamente definidos e facilmente constataveis, ella apparece apenas na syphilis.

Mas a inversa já não é da mesma fórma verdadeira. Assim os resultados variam, segundo os differentes auctores, na syphilis I, de 30 a 100 %; na II, de 71 a 100 %; na III, de 33,7 a 100 %; na latente, de 13 a 83,30 %. Não é possivel por emquanto dar uma explicação cabal do afastamento observado em todas estas percentagens; mas em todo o caso preciso é notar que a reacção de Wassermann é operação de technica difficil e sobretudo muito delicada, o que seria uma frequente origem de erro. O que é verdade é que ella attinge o seu maximo de frequencia (hoje póde considerar-se constante) no periodo de generalisação para diminuir com a edade da doença.

Por conseguinte, o seu valor diagnostico (resultados positivos) não póde ser posto em duvida. Mas que representa ella para a prognose da syphilis? É uma questão prática de largo alcance, muito debatida e onde as opposições são as mais vivas. A

maior parte dos auctores allemães: Neisser, Citron, Brück, Bering, Lesser, Jacobsthal, Ehrlich, etc., consideram uma reacção + como um signal *certo* de syphilis *activa*, prompta a poder manifestar-se clinicamente. Adhiro a este modo de vêr por me parecer o mais logico e o mais consentaneo com o estado actual dos nossos conhecimentos n'este assumpto.

Outros, pelo contrario, como por exemplo Delbanco, affirmam que uma reacção + póde indicar apenas que o organismo foi uma vez syphilisado, sem o estar obrigadamente em um determinado momento. Fundam-se sobretudo no averiguado facto de por vezes a reacção ser absolutamente inalteravel pelos mais energicos tratamentos e em alguns casos observados em que, apesar da reacção +, uma vida inteira decorreu sem o apparecimento de qualquer manifestação (Citron viu RW +, 40 e 50 annos depois do cancro, sem n'este intervallo ter havido qualquer manifestação).

Outros, mais ecleticos, mas illogicos quanto a mim, admittem uma solução intermediaria.

Gougerot (784), que diz acceitar a hypothese da RW + signal de syphilis activa, accrescenta: «*mais cette régle est elle absolue? Ne doit-on pas penser que dans certains cas la réaction de W.-N.-B. n'est qu'une réaction d'immunité? Certaines réactions sériques, l'agglutination de Widal, peuvent en effet persister de longues années aprés la guerison de la fiévre typhoide, l'organisme continuant à sécréter des agglutinines* *. *N'en peut-il être de même de la RW (et de la*

---

* Ora hoje, depois dos trabalhos de Drigalski, Frosch, Forster, Conradi e muitos outros, estes resultados positivos da reacção de Widal devem ser olhados como a traducção de uma *infecção chronica* pelo Ebbert, das vias biliares principalmente. Diz Conradi: «*Bei älteren Personen, deren Typhuserkrankung jahrelang Zurückliegt, darf daher der positive Ausfall der Gruber—Widalsche Reaktion als ein Verdachtsmoment für das Vorliegen chronischer Typhus infektionen angesehen werden*».— Ueber Typhusbazillenträger, Deut. med Woch. p. 68 — 1913.

production des anticorps en général)? l'organisme imprégné ne peut-il continuer á sécréter des anticorps, bien que les spirochaetes *aient été complétement détruits?*»

Esta theoria só seria admissivel identificando a reacção com os phenomenos de immunidade e ainda assim mesmo questionavel. E, de resto, não ha porventura recidivas separadas por periodos de dezenas de annos?

Fiel ao processo até agora seguido, vou passar mais uma vez em revista o que mais geralmente se pensa da RW. como meio diagnostico e prognostico, para mais seguramente podermos tirar conclusões, e ver-se-ha como não devemos dar razão aos representantes d'estas duas ultimas maneiras de vêr.

Neisser logo no começo da sua communicação á «82 *Versamlung Deutscher Naturforscher und Aerzte*» (72), diz, com toda a certeza e convicção, que a reacção de Wassermann indica a presença de *spirochaetas* em actividade no organismo.

Ehrlich, no mesmo congresso, tambem assim pensa e exprime-se de modo com que em verdade me parece dever concordar-se. Emquanto que, diz elle, a maioria dos clinicos experimentadores observam uma viragem a negativa da reacção com o novo tratamento, alguns mesmo em 90 % dos casos, outros ha que só muito poucas vezes tal observaram. Mas, para elle o comportamento da reacção é decisivo. Um caso que depois de uma injecção mantém a sua reacção, não está curado. Se a reacção desapparece, ainda ha duas possibilidades: póde tratar-se de uma verdadeira cura *(therapia sterilisans magna);* em verdade muitos casos ha já observados onde tal facto parece ter-se dado, isto sem me referir mesmo aos de reinoculação, porque alguns conheço eu da litteratura onde difficil será não a admittir. Mas póde tratar-se apenas de uma passageira phase negativa que Ehrlich explica da maneira seguinte: o numero dos *spiro-*

chaetas é muito diminuido pela injecção e o resto que fica não é sufficiente para a provocar. Só quando estes augmentarem de novo — o que depende da quantidade dos sobreviventes, da quantidade e especie dos anticorpos formados e da intensidade do damno causado por aquelles mesmos *spirochaetas* sobrevientes — é que a reacção volta de novo a positiva.

Como se vê, para Ehrlich é a reacção de Wassermann um verdadeiro symptoma syphilitico que póde apresentar-se desacompanhado de manifestações externas. Em meu fraco entender, julgo tambem que Ehrlich tem razão pelo que diz respeito ao valor da reacção no tratamento pelo "606„. Uma RW + é uma indicação para um tratamento prolongado e energico bastante. Uma RW — é apenas uma indicação para repetidos exames, para uma attenta vigilancia.

Tambem Jacobsthal (643), em communição de 25 do II e 11 do III á «*Aerztlicher Verein*» de Hamburgo, dá o maximo valor á reacção, d'ella fazendo depender o tratamento. Effectivamente tudo isto resulta em favor de tal modo de ver. I — Ha um parallelismo evidente entre a intensidade da reacção e a intensidade do tratamento. II — E a experiencia mostra a acção do tratamento intensivo da syphilis sobre o seu decurso total. III — Gennerich obteve, graças ao emprego de dóses fortes de Hg. e salvarsan, a permanencia em negativo da reacção de Wassermann. IV — Os trabalhos de Boas mostraram que, na latencia, uma reacção de Wassermann + é um signal precursor da manifestação clinica, o que corrobora a opinião dos que, como Neisser. V — Veem na reação de Wassermann uma «manifestação syphilitica».

Dos opponentes a este modo de vêr se deve pelo menos exigir que *provem* o *contrario*.

O facto de antigos syphiliticos sem manifestação clinica reagirem persistentemente positivo não póde ser prova, pois que bem se conhece como é

grande o numero dos syphiliticos sem manifestações e que o anotomo-pathologista muito bem póde classificar á autopsia como «syphiliticos em actividade». E assim Jacobsthal põe uma prognose reservada aos reagindo insistentemente positivo. Attribue ao comportamento da reacção de Wassermann o maximo valor nas considerações do medico solicitado a dar o seu consenso ao syphilitico que pretende casar, sem comtudo d'ella o fazer depender em absoluto.

Na discussão que se seguiu, Jacobsthal foi contraditado por Much que vê incoherencia nas conclusões, pois que, se a reacção tem o valor prognostico que o conferente lhe attribue, não póde dar-se o consentimento medico para o casamento a um syphilitico em taes condições.

Hahn tambem não dá tão grande valor ao Wassermann, escudado em cinco observações suas, em que, apesar de manifestações cutaneas secundarias e claras, a reacção — em um caso até repetida seis vezes e isto antes de qualquer tratamento — foi sempre negativa.

Schottmüller, pelo contrario, tambem pensa que a reacção de Wassermann + o mesmo é que syphilis florescente. O doente deve de ser tratado até que a sua reacção passe a negativo definitivamente. Os casos que 10-15 annos após a infecção reajam positivamente devem de ser considerados como candidatos ao tabes, á paralysia geral, á calcificação das arterias; são para tratar com o maior cuidado.

Delbanco, se bem que apreciando largamente o valor da reacção e os trabalhos referidos de Gennerich, pensa que a reacção do syphilitico latente nada mais é do que a prova de que o organismo esteve ou está em contacto com o virus syphilitico. Parece-lhe que esta hypothese é mais consentanea com o estado incerto do nosso conhecimento a respeito da natureza da reacção de Wassermann. Que egualmente é mais consentanea com a antiga prática clinica, sem levar aos extremos pessimistas

da concepção de Jacobsthal, Gennerich, Schottmüller e Ehrlich.

Em todo o caso e de passagem, seja-me licito notar que não comprehendo bem este auctor. É certo que não li o trabalho original d'elle onde apresenta a sua maneira de vêr a respeito do valor e essencia da reacção de Wassermann. Reporto-me apenas ao relato onde de passagem falla «na sua hypothese» e onde textualmente se diz: «... *dass die positive Reaktion nichts mehr und nichts weniger besagt, als dass der Körper mit dem Luesgift in Berührung war bzw. ist*». Ora, se a reacção diz que o organismo esteve ou *está* em contacto com a syphilis, como se comprehende que não seja uma manifestação mais ou menos directa da syphilis?

Hinrich, pelo contrario, vê tambem na reacção a prova de que no organismo existem *spirochaetas* virulentos. Kellner, fundado na especificidade da reacção, especificidade provada pelos seus trabalhos n'este sentido dirigidos, vae ainda mais além: a reacção é o unico signal *certo* da syphilis; o casamento deve de ser prohibido ao syphilitico de reacção de Wassermann +.

Como de toda esta discussão se vê, os partidarios de Jacobsthal-Ehrlich estão em maioria. Vejamos mais.

Julius Citron (671), cuja auctoridade em sorologia é incontestavel, tambem tem em grande valor a reacção de Wassermann como meio diagnostico e prognostico. Para elle, theoricamente, a reacção de Wassermann é uma pura reacção de antigeneo para anticorpo, sem que tenha de se considerar exclusivamente como antigeneo a substancia do *spirochaeta*. Devem-se differençar até os anticorpos fixadores de complemento dirigidos contra o *spirochaeta* e seus directos productos de involução, dos contra o protoplasma organico heterologado. Estes ultimos anticorpos — reaginas — são indubitavelmente os mais importantes. A reacção deve de considerar-se como especifica. No organismo hygido não apparece.

Apenas em certos estados cacheticos póde haver uma ligeira fixação de complemento. Na syphilis terciaria não tratada e na paralysia geral é sempre positiva; no tabes, principalmente no intensamento tratado, é negativa em 40 % approximadamente. Tanto o chamado periodo latente precoce como o tardio, são designações sem razão de ser. Casos são de syphilis activa. São casos com processos internos, principalmente meningeos e aorticos.

Em todos os casos de syphilis, o tratamento tem nitida influencia sobre a reacção e tanto mais rapida quanto mais recente fôr a infecção. Como a reacção de Wassermann é um signal de syphilis +, o tratamento só deve de cessar quando a reacção fôr negativa. Para « contrôle » se deve ainda realisar a reacção de Wassermann no liquido cerebro-rachideano. Pelo comportamento da reacção, Citron julga que o Hg. por via gastrica é sem acção, que das injecções apenas os calomelanos e o oleo cinzento contam e que o methodo mais energico é o das fricções combinado com o salvarsan. No tabes o salvarsan é superior ao Hg.

Müller, na mesma reunião, enfileira ao lado de Citron na sua maneira de vêr e faz depender a direcção do tratamento da reacção. Assim, na syphilis I e II é de regra e deve sempre obter-se a viragem da reacção de Wassermann. Na syphilis III é isso bem mais difficil. Em todo o caso, muitas vezes se obtém aquelle resultado, em regra passado algum tempo depois de terminada a cura. A experiencia diz-lhe que quando a seguir a dois tratamentos intensivos a reacção não vira, é que esperança deve perder-se de o obter. De um modo geral a syphilis III deve de ser tratada « por excesso ».

Em opposição flagrante a estes dois auctores estão Grosz e Volk (685). Para elles a reacção não é em sua essencia uma reacção ao protoplasma vivo do *spirochaeta* mas sim a uma modificação dos tecidos por uma infecção existente ou

passada. É por conseguinte injusto fazer depender exclusivamente da reacção o tratamento. São frequentes os casos, sobretudo os terciarios, em que, apesar do mais minucioso e aturado tratamento, a reacção permanece. Nada mais insensato do que submetter pacientes taes a infindaveis curas, prejudicando-os talvez.

A estes dois auctores póde juntar-se Carl Stern (635) que, embora partidario da RW. accidente syphilitico, se exprime de maneira quasi paradoxal. Para elle ha mais que razões para se olhar com todo o cuidado o resultado da reacção de Wassermann, pois que uma notavel percentagem de syphilis passa a reagir negativo *sem tratamento algum*. Além d'isso, um tambem não pequeno numero de casos de syphilis II, sobretudo com manifestações extensas, reage negativo. E mais: depois de um tratamento pelo salvarsan a reacção de Wassermann póde passar e *ficar* em negativo apesar de novas manifestações, e termina assim: «bem possivel é e segundo muitas experiencias provavel, que os casos de RW. negativa persistente, sejam de prognose peior do que os de RW. positiva». Sem querer vêr na natureza da reacção um phenomeno de immunidade, como Arning e outros, para si ella é um signal de que o organismo se esforça por reagir a um virus *(Gift)* n'elle existente. A prognose não seria pois tão má para os casos positivos, pois que, se bem que *spirochaetas* ainda existam no organismo, elle ainda tem em si fôrças bastantes de reacção. E assim revendo o seu material de estudo, Stern verifica que os casos com recidivas e reacção de Wassermann + evolucionam mais felizmente do que os de reacção de Wassermann — duradoura.

Hoffmann de Bonn *(Dauer der Kontagiosität der Syphilis und Ehekonsens im Lichte der neuen Forschung.* — Deut. Med. Woch., pag. 14-1913) assignala á reacção de Wassermann tambem o valor de um symptoma condiccionado pela presença do

spirochaeta em estado de actividade. Mas o que a reacção não diz é se o *spirochaeta* está acantonado em ponto qualquer indifferente para o organismo ou se n'um orgão primordial. Ainda menos póde dizer a respeito da contagiosidade do caso concernente, pois que casos ha virulentos reagindo negativamente e outros ha longos annos silenciosos de qualquer manifestação e com reacção forte. Por conseguinte, a reacção é um signal de syphilis, mas nem sempre quer dizer em actividade que possa prejudicar o doente ou os seus. E' esta a maneira de vêr que me parece mais logica.

Lesser (700), o auctorisado syphiligrapho berlinense, tambem dá á reacção de Wassermann um valor decisivo, e mais ainda, julga que a determinação da intensidade da reacção é um excellente meio de verificar o andamento de um tratamento e de seus resultados finaes. Assim, recommenda que antes de se começar qualquer cura a reacção se faça, determinando-lhe a intensidade, regulando depois o tratamento pelas variações d'aquella reacção, o que evita a medicação inutilmente prolongada além do que é necessario.

Não só estão em forte maioria, os que veem na reacção um verdadeiro accidente; julgo mesmo que os argumentos apresentados não são de modo algum contraditados pelos dos seus opponentes. Temos pois bem o direito de interpretar um resultado *positivo* de uma reacção como a prova da existencia de uma syphilis activa que demanda tratamento.

E se o resultado é negativo?

Evidentemente: *uma* reacção negativa, sendo um elemento de boa prognose, não póde de fórma alguma ser a sua base unica.

Começando pela syphilis I e abstraindo mesmo o periodo anterior á generalisação em que costuma ser negativa, alguns casos se teem observado em que a reacção não acompanha o desenvolvimento de manifestações externas. O mesmo, se bem que

com muitissimo menor frequencia, na II. Bruck e Blaschko citam casos de syphilis III com manifestações cutaneas abertas, em que a reacção de Wassermann bem feita e executada até tres vezes, foi sempre negativa.

Embora se possa admittir que estes casos diminuirão de futuro á medida que a technica mais seja aperfeiçoada e sensibilisada, forçoso é actualmente contar com elles, não podendo pois concluir-se qualquer cousa de definido de *um* resultado negativo, jámais em um individuo anteriormente syphilisado.

E se a reacção é *persistentemente* negativa?

Penso que esta pergunta não póde ainda ser em absoluto respondida em qualquer sentido, porque faltam, pelo menos de meu conhecimento, os estudos necessarios propriamente a este fim dirigidos e sobretudo falta talvez ainda o tempo indispensavel de observação.

A maior parte dos auctores allemães consideram não obstante, uma reacção sempre negativa como um signal de *latencia* verdadeira e mesmo até como segurança prognostica absoluta.

Parece-me algo haver de verdade n'esta maneira de pensar. Tudo depende do *numero* de reacções e do *periodo de tempo* necessario para se poder concluir. Em um caso de syphilis recente, ha todas as probabilidades de que não volte a positiva uma reacção que se manteve *sempre* negativa durante os primeiros 12-24 mezes da doença. É talvez um circulo vicioso, mas ha-de ser-me permittido demonstrar esta asserção pelos outros dados que teem de ser afinal verificados tambem pela propria reacção. Refiro-me aos já muitos numerosos casos na litteratura publicados, como os de Leredde, Milian, Scholtz, Werther, etc., em que, a uma reacção de Wassermann sempre negativa durante aquelle periodo, correspondeu uma absoluta ausencia de manifestações, um liquido cephalo-rachideano normal e a confirmação d'estes resultados sempre

augmentada pelo transcurso do tempo (em alguns casos já perto de 4 annos).

Embora tenha procurado tanto quanto me foi possivel, apenas encontrei na litteratura a meu dispôr os seguintes casos de Ravaut e Joltrain, por estes auctores apresentados na discussão de uma communicação de Leredde (785), casos em que, depois de um longo periodo de reacção de Wassermann negativa, manifestações appareceram. No caso de Ravaut trata-se de um doente infectado em 1910. Cancro. Tres injecções intramusculares de 0,30. O cancro cicatrisa e não ha, segundo parece, manifestações II. Diz Ravaut que viu o seu doente várias vezes em 911, 912 e 913. Não teve accidentes e a reacção de Wassermann, que não se fez antes do tratamento, foi sempre negativa. Em 1913 o doente apresenta sobre a glande e prepucio syphilides papulosas muito nitidas, sobre o scrotum syphilides ulcerosas cancriformes e placas hypertrophicas no anus.

Outro caso na mesma occasião apresentado não póde ser invocado para a questão que nos occupa, porque o doente nunca chegara a normalisar o seu liquido.

O caso de Joltrain é como segue: um estudante de medicina é injectado com o salvarsan depois do 10.º dia de um cancro duro, com 0,40 + 0,50 + 0,60 + 0,60. Não accidentes II, e a reacção de Wassermann praticada regularmente de dous em dous mezes é sempre negativa; em outubro de 1913 apparecem *cephalalgias nocturnas;* uma punção lombar dá uma lymphocytose intensa e a reacção de Wassermann é + no liquido e sangue.

Joltrain tambem falla de um segundo caso que não vale a pena mencionar porque a *recidiva* consta do seguinte: o auctor soube por acaso que o seu doente se havia casado e que a sua mulher já fizera dous abortos.....

O caso de Ravaut é talvez questionavel. O auctor *nada nos diz* da reacção de Wassermann

durante a nova recidiva. O auctor não procurou o *spirochaeta* nas lesões, nem me parece que tenha investigado a fundo se porventura não terá havido uma reinfecção.

No caso de Joltrain ha uma falta que o faz pôr absolutamente de parte para a nossa questão: é que o liquido cephalo-rachideano do doente, que fez uma *recidiva meningea,* nunca foi examinado durante aquelles tres annos. Provavel é que o resultado do Wassermann fôsse outro do obtido no sangue.

Mesmo assim, repito que são raros semelhantes casos e que por conseguinte não podem infirmar o que venho dizendo.

Uma reacção de Wassermann repetidamente negativa é um signal talvez seguro da cura da syphilis. O que é preciso nunca perder de vista, é que no organismo ha uma especie de separação entre os centros nervosos e o resto dos outros orgãos e que por conseguinte a reacção deve de ser praticada no sangue e no liquido.

Sendo assim, teriamos na reacção de Wassermann um precioso meio de dirigir o nosso proceder no tratamento do syphilitico, evitando-lhe possivelmente lesões que o emprego prolongado de um medicamento produziria.

Na Allemanha, fieis á concepção que geralmente fazem da reacção, a maior parte dos syphiligraphos assim pensa e assim procede.

Mas em França, a influencia de Fournier e sua escola, oppõe, em nome da experiencia clinica anterior, reluctancia a este modo de agir.

Audry (de Toulouse) (778) representa bem esta corrente. Para elle se bem que a reacção não seja *especifica,* na prática deve de utilisar-se como se o fôsse. Mas deve d'aqui concluir-se que ella seja uma directriz no tratamento?

Embora reconheça e acate a auctoridade de certos syphiligraphos que assim pensam, á frente dos quaes Neisser, diz Audry que o estado actual dos nossos conhecimentos não permitte tal.

Primeiro ponto: a ausencia da reação dispensa tratamento?

Evidentemente: se com uma reacção de Wassermann negativa, coincidem manifestações clinicas, não ha discussão possivel. Entretanto isto é uma rara excepção. Se não ha symptomas... Audry pensa que se deve de tratar. E' a velha questão do tratamento «opportunista» ou «chronico», diz elle. Mas como a observação clinica mostra a melhor evolução longinqua dos que foram mais longamente tratados, conclue que tambem agora se deve continuar a tratar da mesma fórma.

Parece-me que o auctor labora aqui n'uma confusão lamentavel. Que tem a observação de «então» com a de agora? Quem nos diz que esses doentes insufficientemente tratados e que mais tarde mostraram manifestações syphiliticas, quem nos diz que elles não tinham uma reacção de Wassermann +? Como pois querer tirar a mesma conclusão de pontos de vista tão differentes?

Mas passemos a outra hypothese: syphilis recente, latente, uma syphilis cujas manifestações clinicas tenham desapparecido por completo ou pelo tratamento ou expontaneamente, mas com RW +: nada mais temos que fazer, é tratar o doente. Por conseguinte, a reacção nada nos veiu dizer de novo, diz Audry.

Mas escreve logo a seguir: «*mais on doit se demander s'il n'est pas saje de déterminer l'intensité du traitement d'apres la sero-réaction. A cette periode il est saje de repondre par l'affirmative. A ce moment, la réaction de Wassermann a la valeur d'un accident syphilitique: ou doit donc la traiter com me telle*».

Como se comprehende que seja «n'este momento» um verdadeiro accidente syphilitico e não o seja sempre? E se é um accidente — o verdadeiro, o fundamental, o que persiste quando todos os outros desapparecem, o que precede quando ainda nenhum outro appareceu — porque havemos de tratar

inutilmente, prolongadamente, quando elle falta, sem afinal termos uma base segura para assim proceder?

Mas passemos ainda ao ultimo caso: syphilis antiga e latente:

Deve-se procurar a reacção? Diz Audry — sim. Se o resultado fôr negativo? Tratar. Porquê? O auctor não o diz.

Se fôr positivo? Tratar energicamente. Até ao desapparecimento da reacção? Evidentemente nem sempre.

Com o auctor concordo n'este ponto, porquanto demais é sabido que a reacção póde resistir obstinadamente. Parece-me até que seria este o unico argumento que o auctor poderia invocar para defender o seu ponto de vista, vendo n'uma reacção n'estas condições, não um symptoma syphilitico mas apenas um signal de uma syphilis passada.

Como explicar pois uma reacção d'estas? E como deveremos comportar-nos em frente de semelhantes casos?

São tudo hypotheses o que possa aventar-se, pelo menos emquanto o mechanismo intimo da reacção não haja sido sufficientemente esclarecido.

Mas não poderá admittir-se o enkystamento, digamos, do *spirochaeta* em determinados pontos do organismo? no systema nervoso central, nas meninges? Ahi o *spirochaeta* encontrar-se-hia ao abrigo da acção medicamentosa, sabendo-se como é diminuta a permeabilidade de fóra para dentro da barreira meningea, mas capaz de produzir as substancias necessarias para a reacção. E ainda precisamos de nunca perder de vista o *facto experimental* de Ehrlich: a resistencia adquirida do *spirochaeta* para os medicamentos a elle dirigidos. Assim se explicaria a ininfluencia do tratamento sobre a reacção de Wassermann. Não devemos pois tratar ininterruptamente estes doentes. O «modus faciendi» está, segundo penso, em não *os perder de vista*. Seria n'estas condições da maxima vantagem a determinação quantitativa da intensidade da re-

acção. Á mais ligeira ascenção, redobrar a energia do tratamento empregando todos os meios conhecidos.

E qual o futuro d'estes doentes? Serão os condemnados ao tabes e á paralysia, como alguns auctores pretendem? Não penso tão pessimistamente. Desde que um doente foi convenientemente tratado e desde que elle se não *esqueça* da sua condição, julgo que a prognose não deva de ser tão sombria. Quero lembrar aqui um outro facto da pathologia e emittir uma hypothese que nos poderá ajudar a comprehender este.

É hoje geralmente admittido que a infecção pelo bacillo de Koch se realisa logo nos primeiros tempos da vida. Essa infecção póde ficar latente toda a vida, sem que o infectado algum dia o conheça, a não ser por uma reacção positiva com uma prova pela tuberculina. Mas se as suas condições de existencia fôram deprimentes para o seu organismo, independente mesmo de qualquer outra nova infecção, póde desenvolver da primeira uma tuberculose de qualquer fórma.

Porque não admittir uma explicação analoga para os factos de que me venho occupando?

De tudo quanto se vem dizendo, se póde concluir que a RW. feita no sangue e liquido, é a melhor e mais segura directriz para o caminho a seguir no tratamento da syphilis.

Dado um caso de syphilis I, deve elle ser tratado com todos os meios ao nosso alcance e com a maxima energia durante o tempo sufficiente (periodo que adeante se discutirá e fixará nas suas linhas geraes).

Se depois disto a RW. (liquido e sangue) fôr negativa, será inutil e talvez prejudicar o doente continuar a tratal-o.

Se a normalidade se mantem, escusado será repetir a inopportunidade de novo tratamento, pois que quanto mais tempo passado, maiores as probabilidades de não recidiva.

Uma viragem da reacção a positivo, é indicação para novo e energico tratamento, que deverá antes ser por excesso, porque preciso é não esquecer que a reacção vira por vezes facilmente, para com a mesma facilidade tempo depois voltar ao primitivo estado.

Dado um caso de syphilis antiga com RW. negativa, não deverá ser tratado; apenas vigiado, repetindo frequentemente a reacção.

Se esta é positiva, ha indicação a um tratamento energico, esforçando-nos por fazer mudar aquelle resultado em negativo. Mas, tendo em linha de conta a difficuldade por vezes absoluta de o obter, não se deverá intoxicar o doente inutilmente. Lançar-se-ha mão de tratamentos chronico-intermitentes preventivos, repetidos duas ou tres vezes por anno, nunca o doente perdendo de vista a sua condição.

Emfim, eu penso que os futuros syphiliticos, depois de feito o conveniente primeiro tratamento, poderão adoptar o calendario de Fournier, substituindo os tratamentos por exames completos do seu estado geral, do seu sangue e do seu liquido.

Mas ha ainda um outro facto que eu não quero deixar aqui sem referencia e vem a ser — a *reacção provocada.*

Tem-se observado que, em determinadas circumstancias, um doente livre de manifestações clinicas e com reacção de Wassermann negativa, depois de injectado com uma pequena dóse de salvarsan (dóse abaixo da normal), passa a mostrar uma reacção de Wassermann +. Este facto tem, quanto a mim, dupla importancia.

Primeiro: é um excellente meio de corrigir a natural precipitação com que ás vezes se poderá assegurar sufficientemente tratado um doente sem manifestações clinicas e sorologicas; é uma indicação a novo tratamento e a mais cuidadosa observação.

Segundo: e é este um ponto que n'este capitulo

muito nos interessa: parece-me vêr n'isto mais uma prova de que a reacção de Wassermann é um verdadeiro accidente syphilitico. Pois como explicar que a introducção de uma dóse de salvarsan — um spirochaetotropo — vá liberar as substancias productoras da reacção? E se nos lembrarmos de que uma dóse insufficiente de salvarsan, em logar de destruir o *spirochaeta* o vae ás vezes exaltar na sua vitalidade, encontramos explicação bastante para o caso. Não fazemos mais com o nosso proceder do que ou despertar um certo numero de *spirochaetas* relegados para qualquer canto do organismo, originando a sua multiplicação, ou destruil-os. É, em todo o caso, um accidente syphilitico. D'ahi a reacção.

Tudo nos mostra, como temos visto, a importancia extraordinaria da reacção de Wassermann na syphilis: quer como meio diagnostico quer como prognostico. A prática laboratorial deve de esforçar-se — e esforça-se — por obter os meios mais seguros e mais delicados para encontrar, ainda no mais infimo grau de intensidade, este verdadeiro accidente da syphilis.

c) O exame do liquido cephalo-rachideano

Pouco tenho agora a dizer sobre o exame laboratorial do liquido.

Partindo do facto estabelecido de que o liquido póde revelar signaes de syphilis activa, que por outra fórma passaria absolutamente despercebida, facil é inferir a importancia que áquelle exame advem.

Sabe-se hoje como é precoce e frequente a invasão do systema nervoso pelo *spirochaeta*. Sabe-se como essa invasão se traduz laboratorialmente; é por conseguinte indispensavel que a seguir a um tratamento feito com visos de esterilisação, se faça a punção lombar e competente exame do punctato, ao lado da reacção de Wassermann no sangue. Só

então se poderá tirar qualquer conclusão. Esta prática ainda não entrou no uso corrente e póde encontrar certa reluctancia da parte do doente. Penso, porém, que é indispensavel.

O estudo do liquido deve ser feito um mez depois da reactivação nos doentes que sejam tratados desde o começo da infecção. Deve ser estudado:

I — Debaixo do ponto de vista dos seus caracteres physicos (hypertensão, ausencia de transparencia).

II — Debaixo do ponto de vista chimico: albumina, globulina, reacção de Nonne.

III — Debaixo do ponto de vista citologico: determinação dos elementos morphologicos e sua numeração na cellula de Nageotte.

IV — Debaixo do ponto de vista sorologico: reacção de Wassermann doseada quantitativamente e reactivada.

A hypertensão e turvação do liquido, elementos importantes de diagnose, nada nos dizem todavia sobre a natureza do processo morbido e sua prognose: apenas que se está em frente de um caso pathologico.

Muito mais importante é já o exame chimico, principalmente, para o nosso caso, a determinação da albumina e globulina. A albumina, determinada pelo Esbach ou pelo calor, é componente normal do liquido até 1 %; mas na meningite, paralysia syphilis cerebral, póde ir até 10 %.

Resultados ainda de mais valor são os obtidos com a determinação da globulina, segundo Nonne-Apelt (reacção de Nonne). Obtem-se esta reacção misturando em partes eguaes o liquido e uma solução saturada de sulfato de ammonio; depois de tres minutos, observa-se o resultado: I — Turvação; II — Opalescencia; III — Opalescencia fraca; IV — Vestigios de opalescencia, que vale como negativo. São as quatro — *Phases de Nonne.*

Não deve haver sangue no liquido e não se

deve levar em conta uma ligeira turvação sempre obtida pelo aquecimento do filtrado. A reacção tem importancia notavel na differenciação diagnostica entre as manifestações syphiliticas organicas nervosas centraes e as puramente funccionaes, como seja a neurasthenia cerebral dos syphiliticos.

O cyto-diagnostico dá indicações de primeira ordem, não só pelo que se refere á diagnose como tambem á prognose. Em verdade, não só as meningites chronicas bem caracterisadas do periodo II-III da syphilis se traduzem por uma fórma cytologica; certas meningites latentes, absolutamente silenciosas, se teem diagnosticado com o auxilio d'este meio laboratorial.

Jeanselme divide em 5 classes as reacções meningeas que se podem encontrar no periodo II da syphilis.

I classe: lymphocytose nulla ou physiologica. N'estas condições é menos de recear um ataque da syphilis; mas as punções devem ser repetidas para se poder descobrir em começo qualquer insidiosa meningite.

II classe: lymphocytose de alarme (2-4 elementos por millimetro cubico).

Esta lymphocytose não é necessariamente precursora de meningopathias graves que, se não attingem «d'emblée» a sua intensidade maxima, se denunciam pelo menos por uma reacção leucocytaria violenta.

III classe: lymphocytoses fracas (4-7 elementos). É uma verdadeira meningite.

IV classe: lymphocytose média (7-15 elementos). Ha habitualmente *plasmazellen*, mas raros. A meningite é já n'estes casos grave e difficil de influenciar pelo tratamento.

V classe: lymphocytoses enormes (mais de 30 elementos por millimetro cubico). São as que passam ao estado chronico, apesar de todos os tratamentos.

Por aqui se vê já, o quanto o cytodiagnostico

do liquido cerebro-rachideano tem de importancia e como é necessario cotejar um tratamento com seus resultados.

Sobre a importancia da reacção de Wassermann feita no liquido, quasi é desnecessario insistir. A sua frequencia tem sido computada variamente pelos differentes observadores, mas as investigações mais recentes com methodos mais delicados *(Hauptmann's Auswertungs-Methode)* dão 95 a 100 % de resultados positivos tanto no tabes como paralysia.

Por conseguinte, provavel é que, com melhores technicas, as excepções rareiam mais ainda. Na syphilis cerebro-espinal a divergencia é maior pelo que concerne á reacção. Plaut e outros auctores affirmam que n'esta fórma da syphilis, quer seja affectado o cerebro ou a medulla, quer o processo seja chronico ou agudo, quer a lesão seja uma gomma, uma endarterite, meningo-encephalite ou meningo-myelite, a reacção é uniformemente negativa. Nos raros casos (6 %) em que é positiva, ella é fraca, contrastando com a sua intensidade no sôro. Mas investigações recentes n'este assumpto, como as de Head, Mc. Intosh e Fildes, dão pelo contrario cêrca de 87 % de casos positivos, quando a medulla fôr attingida.

A reacção não apparece nos syphiliticos que não façam localisação nervosa.

Já por aqui se póde fazer ideia de como os nossos meios de investigação das localisações nervosas do syphilitico foram recentemente augmentados e como hoje é possivel descobrir lesões mininas que outr'ora passavam perfeitamente despercebidas; por este mesmo caminho nos é agora possivel avaliar com rigor da efficacia de um tratamento. Na Allemanha, dá-se um valor absoluto na diagnose e prognose da syphilis nervosa ás chamadas—*quatro reacções:* I—Wassermann-sangue; II—Wassermann-liquido; III—Pleocytose; IV—Phase I de Nonne.

d) **Reinfecções**

A reinfecção seria a prova provada da cura da syphilis. Infelizmente, porém, os casos apresentados como nova acquisição da syphilis, são por muitos redondamente negados, esclarecendo-os ou como puras *recidivas,* ou como verdadeiras *superinfecções.* Entretanto, outros auctores, como Cramer (363) e Mentberger (692), acham que a questão é difficil de solução, pois que em verdade se tem de cahir em um circulo vicioso: para se resolver se sim ou não ha uma reinfecção, preciso é provar que a anterior syphilis estava curada, e para se saber se esta syphilis estava curada, é preciso lançar mão dos meios que deviam ser demonstrados.

Carl Stern (635), sempre pessimista extremado na sua concepção das cousas da syphilis, acha que a maior parte dos casos publicados revelam simplesmente a mais lamentavel falta de conhecimento do que ha feito sobre o assumpto, no que a meu vêr em parte tem razão, pois que em verdade muitos casos teem vindo á publicidade como de reinfecção e que manifestamente o não foram.

Stern diz que ha muito demonstrou não haver novas infecções na syphilis. O que ha são superinfecções de um organismo doente ainda. Quem está familiarisado com o estudo experimental da syphilis, sabe que um animal em estado de primeira latencia (secundarismo) é capaz de nova infecção: ha uma verdadeira sobreposição. Com o homem tambem assim succede.

Um syphilitico *hereditario,* com signaes ainda de lesões terciarias (gommosas), poude fazer um cancro com *spirochaetas,* roseola e todos os demais accidentes secundarios, de maneira que, no mesmo doente e na mesma occasião, coexistiram lesões III e I. Este doente foi observado por Stern alguns annos depois de o ter visto pela primeira vez. Tinha RW—, posto que com *cicatrizes* e *restos* de ulcerações. De maneira que o doente, apesar de

duas infecções das quaes a *primeira* não estava seguramente curada, fazia reacção negativa. Deve notar-se que estes exames sorologicos foram feitos em 1909 e é sabido que aos primeiros resultados da reacção não póde dar-se confiança absoluta.

E, como prova maxima de suas razões, apresenta Stern o caso seguinte, que me parece mais a dar a quem com elle não concorda.

Doente infectado havia 3 annos. No seu primeiro tratamento, o cancro foi extirpado e com RW. ainda negativa foi submettido a varias injecções de salvarsan combinadas com calomelanos e fricções mercuriaes. Quando sahiu tinha RW—. Não tinha ganglios infartados nem qualquer outro symptoma. E assim ficou durante *tres* annos. Agora tem (note-se bem) um coito suspeito. Dez dias depois entra na clinica com um bem *typico* cancro onde havia numerosos *spirochaetas*. Nova infecção, pensou. Mas como a reacção de Wassermann feita logo no dia de entrada fôsse +, ahi fica por terra tudo o que se possa dizer de novas infecções e da cura da syphilis!!

Que o doente depois de um tratamento energico—um doente intelligente, diz Stern—tenha permanecido tres annos sem observar em si qualquer symptoma e com a reacção de Wassermann negativa, nada d'isso vale, só porque agora a reacção era positiva logo dez dias depois da nova infecção! Stern falla com esta certeza, fundando-se na seguinte tremenda razão: por ser uma raridade excepcional a reacção tão prompta.

E porque não ha-de haver aqui uma *raridade excepcional?* E não será permissivel a hypothese de que um organismo que atravessou uma primeira infecção, seja mais prompto em reagir a uma segunda? Não será agora a reacção mais precoce? Parece-me que a minha maneira de vêr é sustentavel, e noto que em alguns casos de reinfecção descriptos o facto se dá em realidade.

Se a reacção, feita *antes* do coito suspeito e do

apparecimento d'aquella manifestação fôsse +, então sim. Seria permittido fallar-se com a certeza absoluta de Stern. De outra maneira, não. Jámais admittindo, como logo de principio admitte, que é uma *raridade*. Ser raro sempre é afinal—ser. E depois funda-se na opinião de Bruck. Mas Bruck diz muito claramente que a reacção é positiva, *em regra*, só depois da quinta semana.

Para reforçar a sua opinião, Stern diz que o accidente I tem de ser considerado como puramente local. Não ha generalisação, logo não póde haver reacção. Mas—vicissitude das cousas humanas!—quando, um pouco mais tarde, fôr preciso fallar de maneira quasi opposta, Stern lança então mão dos *seus conhecimentos da litteratura* e invoca a opinião de Gussmann e de Neisser para mostrar que em certos casos a generalisação se póde dar logo que a infecção se faz, sem mesmo o accidente primario ter despontado. É conveniente citar, para se vêr a razão com que fallo e porque ao mesmo tempo se prova que, podendo por vezes dar-se uma generalisação precoce, nada deve admirar que precoce possa ser tambem a RW.

«*Aus der grossen Zahl von Organverimpfgungen, die einerseits schon im unmittelbarem Anschluss an die Infection und Primäraffektbildung... möglich waren, geht hervor, dass eine universell Dissemminierung und Deponierung des Giftes in den verschiedenen Organen... schon beim ersten Generalisierungsschube stattfindet*» (Gussmann, citado por Carl Stern no artigo de indice bibliographico 701.°).

E mais adiante:

«*Jedenfalls ist erwiesen, dass Organverinpfung schon möglich ist zu einer Zeit, in der der Primäraffekt noch nicht ausgebildet, ja in vielen Fällen noch nicht einmal angedeutet ist*» (Neisser, in «*Beiträge zur Pathologie und Therapie der Syphilis*», pag. 96, citado por Carl Stern no artigo acima).

De maneira que Stern, do simples facto—aliás comprehensivel como se vê—da reacção ser posi-

tiva cedo, conclue *com certeza* que não se trata de uma nova infecção, mas sim de uma «modificação ulcerativa com *spirochaetas* em um syphilitico latente: «*eine ulzerative spirochätenhaltige Veränderung bei einem latent Syphilitischen*». Parece que o pensamento de Stern, por estas palavras traduzido, é o de que se trata de uma «super-infecção».

Para explicar o caso e arredar o espectro da cura da syphilis, temos—como não podia deixar de ser—hypotheses.

A reacção organica a qualquer nova intrusão do *spirochaeta*, é differente com o andar do tempo. Se o paciente se encontra ainda no estadio II, origina-se no local da «nova infecção» uma affecção semelhando clinicamente o cancro. O organismo reage localmente com a formação de tecidos que são histologicamente por completo semelhantes aos da primeira infecção. Ainda não se operou «modificação» alguma dos tecidos, na phrase de Neisser. Esta modificação dos tecidos só se dá no decorrer dos annos (devemos entretanto lembrar-nos que o caso por elle apontado tinha já *trez* annos); e da seguinte maneira: a uma nova inoculação de *spirochaetas* durante o periodo III, em certas circumstancias, o organismo reage, não com a formação do accidente I, mas com uma ulcera gommosa. Só quando todo e qualquer virus da primeira infecção haja desapparecido por completo do organismo, é que este póde reagir com um novo *cancro*. E depois: «a circumstancia justamente de n'estes pseudo-casos de reinfecção se formar um tão typico accidente I, prova que elles ainda não estão curados, que se encontram no estado de latencia».

E então se estivessem curados como reagiriam?... Confesso que não comprehendo.

De resto esta hypothese que, de um modo geral, se ajusta á evolução da syphilis, é em outra occasião posta em duvida pelo mesmo Carl Stern, director da clinica de pelle de Düsseldorf e uma auctoridade na Allemanha! É ainda no mesmo tra-

balho de numero 701 da minha bibliographia. Diz elle a pag. 328: «melhor é que deixemos cahir a antiquada divisão da syphilis em trez estadios; pois que, productos que pertencem anatomicamente ao III stadio, podem apparecer nos primeiros tempos da infecção, mesmo coetaneos com o cancro e viceversa. Devemos habituar-nos ao facto de que, em «qualquer época de latencia», tanto podem apparecer infiltrações duras como processos ulcerativos».

Sendo assim, que valor dar á primeira hypothese como explicação e até demonstração do que Stern quer provar? E para que architectar tão complicados e periclitantes edificios, se a nossa razão muito bem póde ficar satisfeita como uma explicação que de resto se vae ajustando aos factos clinicos, á medida que os annos vão correndo? Porque não admittir em determinados individuos a possibilidade de uma esterilisação absoluta da syphilis no seu primeiro estadio por meio de um energico tratamento?

Ha muito que eu faço para mim a hypothese seguinte, derivada por semelhança: conforme ha pessoas com um poder reaccional de infiltração tecidular muito accentuado — creaturas para quem toda e qualquer injecção sub-cutanea, por exemplo, é logo seguida da formação de um nodulo—assim tambem serão em frente de um organismo pathogeneo; reagiriam logo, encapsulando-o com um tecido de esclerose. Esses seriam de difficil cura. Mas nem toda a gente assim é. Veja-se como são frequentes os casos que supportam bem todo e qualquer sal mercurial em injecção sub-cutanea ou muscular, sem a mais ligeira reacção. Seriam *grosso modo* da mesma maneira reaccional para com um parasita qualquer. E não serão estes então mais facilmente accessiveis a um agente chimico? Não poderão curar-se mais facilmente? Não se poderá admittir n'elles a possibilidade da esterilisação?

Facto é que individuos com RW. negativa e apparentemente curados, podem ser portadores de

spirochaetas com vitalidade. Está isso demonstrado pela experiencia laboratorial.

Wechselmann e Georg Arnheim (734) dão como provado que, em *logares onde houve manifestações clinicas syphiliticas* e depois de haverem curado clinicamente (?), póde ainda o *spirochaeta* ficar com vitalidade (Pasini, Katzenstein), dando ás vezes resultados positivos na inoculação em animaes (Sandmann, Hoffmann). Uma parte da questão das recidivas encontra aqui a sua explicação. Como prototypo — o cancro «redux».

Fritz e Fischl, de Vienna, estudam trez d'estes casos muito typicos. O primeiro é um caso com cancro prepucial que *curou* com 35 injecções de salycilato de mercurio e quinze fricções. Tempo depois, com RW —, appareceram condylomas anaes. D'ahi em deante várias injecções de neosalvarsan e fricções. Os condylomas desappareceram em parte, pois que ainda havia induração. Extirpados, revelaram pelo Levaditi *spirochaetas* que deram inoculação positiva. O segundo, é um homem com esclerose prepucial de tres semanas. RW —. Recebe injecções intravenosas de salvarsan e fricções. RW +. Neosalvarsan. Fricções. Extirpação da esclerose pigmentada. *Spirochaetas* +. Inoculação +. E o terceiro é tambem uma esclerose junta ao meato. Angina especifica. *Spirochaetas* +. RW +. Neosalvarsan várias vezes e fricções. N'esta occasião a RW —. Extirpação da esclerose cicatricial. *Spirochaetas* +. Inoculação á data da publicação ainda não havia dado resultado.

Mas estes casos nada provam, porque apenas demonstram que o *spirochaeta póde subsistir nas infiltrações,* o que se coaduna com a hypothese por mim lançada ha pouco. Além d'isso, o simples facto da existencia d'estas infiltrações deve ser considerado como uma *manifestação clinica* de syphilis activa, por conseguinte de maneira alguma podendo considerar-se «curada». Serão a explicação do *cancro-redux,* da recidiva *in situ;* serão a explicação de

muitos casos de *pseudo-reinfecção*. Outros ha porém em que o cancro apparece longe, muito longe dos pontos onde houvera infiltrações, tendo estas por completo desapparecido.

Emfim, o numero de publicações de casos de reinfecção tem augmentado extraordinariamente desde que se trata a syphilis com a energia actual. Se muitos teem de ser postos em duvida, outros ha em que é difficil pôr de parte a ideia de nova infecção, dadas as condições do seu apparecimento, como da sua publicação se verá adeante.

RESULTADOS

Postas em ordem as nossas ideias ácêrca dos meios hoje existentes para se apreciar o resultado de uma determinada fórma de tratar a syphilis, vejamos agora o que se tem obtido com a nova fórma de tratar, passando uma rapida revista pela litteratura sobre o assumpto publicada.

Claro que não voltarei a referir-me aos resultados clinicos no sentido preciso da palavra. Esses resultados, por serem os immediatamente constata veis a seguir á introducção do arsenobensol só ou em combinação com o Hg., foram tambem descriptos no capitulo seguinte ao que trata da technica da applicação. Mas a cicatrisação de uma manifestação cutanea ou visceral, não é a cura da syphilis, e só d'essa se trata no momento.

Rasão é esta por que agora se fallará de resultados principalmente laboratoriaes, se bem que, nos casos com tempo de observação sufficiente, se falle tambem da ausencia de recidivas clinicas.

A seguir a este estudo, descreverei os casos de reinfecção de que tive conhecimento, acompanhando-os da critica que as suas condições especiaes me suggerirem.

A primeira referencia por mim vista quanto ao comportamento da RW. foi a de Treupel (9). Em 9 casos por elle injectados, com dóses variando de

0,25 a 0,5 por via muscular e de uma só vez, viu elle duas vezes a reacção passar a negativa respectivamente trinta e quarenta dias após. Em um caso, doze dias depois, houve enfraquecimento na intensidade da reacção. Nos restantes casos, permaneceu positiva.

Wechselmann (18) tambem logo nas primeiras communicações se refere á viragem da reacção, como por exemplo em um caso de uma creança que poucos dias mais tarde a havia por completo perdido mas que 8 dias após a ultima analyse de novo passava a positivo. Tambem se refere já ao facto interessante de uma reacção negativa antes do tratamento passar a positiva depois d'elle, o que explica pela destruição de *spirochaetas* em latencia, que assim fornecem as substancias necessarias á reacção.

Herxheimer (18) tambem se refere a este mesmo phenomeno. E assim, em 4 casos de syphilis I com RW—, 4, 6, 9 e 28 dias após passava a +. 2 casos de syphilis I com RW+ passaram a —, 7 e 20 dias depois. Em 5 casos de syphilis II, uma a duas semanas depois a reacção era negativa. Em 4 outros casos do mesmo periodo, passou em 1-1 ½ semanas de negativa a positiva. Em mais 15 casos de egual periodo, a reacção permaneceu o que era. 2 casos de syphilis maligna ficaram positivos. 2 de syphilis III não soffreram modificação alguma pelo tratamento na sua reacção. De 5 casos de syphilis latente, dos quaes tres reagindo positivamente, viraram todos 3 a negativo em 1 a 2 semanas. As reacções eram feitas semanalmente durante a permanencia dos doentes sob observação. Injecções subcutaneas unicas, entre as omoplatas, suspensão. Dóses: de 0,3 a 0,5.

Hoje apenas interesse historico se póde assignalar a estes resultados dos primeiros experimentadores, e por isso seria fastidiosa e inutil a sua longa enumeração. Em todo o caso não devem ficar sem alguma referencia os resultados obtidos com as te-

chnicas primitivas, defeituosas as mais das vezes, resultados que incontestavelmente mostram a poderosa acção do salvarsan.

Por esta rasão citarei as communicações de Wechselmann (42), Miekley (72), Karl Stern (72), Volck e Lipschütz (72), Zieler (84), Plaut (115), Rumpel (127), Scholtz, Salzberger u. Beck (131 bis), Jadassohn (136), Thomaz von Marschalkó (179), Heuck u. Jaffé (190), etc. N'estes trabalhos ha divergencias fortes quanto ao valor do arsenobensol apreciado pela RW.; Stern, Plaut e Zieler são pessimistas e não se declaram satisfeitos com o que obtiveram, pois que em muitos casos a reacção permaneceu ou voltou a positiva. Outros porém, como Wechselmann, Scholtz, Jadassohn e Heuch u. Jaffé testemunham de mais satisfactorias consequencias, que de resto melhoram á medida que mais se ia conhecendo a technica de applicação. Entre estes primeiros resultados, um ou outro ha que se póde considerar com todo o optimismo. Já mesmo em dezembro de 1910, Ehrlich (143) dizia que, segundo as estatisticas de Géronne, os casos que depois de uma primeira injecção reagiram +, passam em 78 % a —, depois da segunda». Segundo outras communicações a elle pessoalmente feitas, aquelle numero subiria mesmo a 90 %, sendo os restantes 10 % arsenoresistentes, segundo o seu modo de vêr.

Estes resultados não foram confirmados pela observação posterior; mas, em contraposição, póde citar-se o obtido por Jadassohn que, empregando apenas injecções intramusculares, obteve em varios casos de syphilis recente a permanencia em negativo da reacção durante um periodo maximo de observação de um anno. Logo porém que se começou com a prática das injecções intravenosas repetidas, os resultados são incomparavelmente melhores, como vamos vêr.

Gutmann (217) com tres injecções intravenosas, em casos de syphilis I com a reacção de Wassermann já + e em casos de syphilis II, conseguiu

sempre fazer virar a reacção a negativo. Mas não já assim com a syphilis III.

Hoffmann e Jaffé (262) dizem ter uma série de casos de syphilis I, onde, por meio de injecções repetidas intravenosas de "606„ tendo préviamente feito a excisão do cancro, não só conseguiram mantel-os isentos de quaesquer manifestações clinicas, como tambem com uma reacção permanentemente negativa. Observações de um anno. Em casos de syphilis III, obtiveram tambem a viragem a negativo, mas só por meio de um energico tratamento combinado—injecções repetidas de salvarsan, 10-12 injecções de salicylato de Hg. ou 30-36 fricções.

Dohi e Tanaka (334), em communicação sobre os resultados por elles obtidos com o tratamento pelo "606„ durante um anno de observação, dizem sobre o comportamento da reacção de Wassermann que só em regra depois de repetidas injecções póde passar a negativa e mesmo assim com possibilidade de recidiva. Os auctores servem-se da via venosa e muscular, mas o numero das injecções é, em regra, pequeno. Por via venosa, nunca fizeram mais de uma e por via muscular 3; em um caso de syphilis maligna 4 injecções, caso que, 2 mezes após a ultima injecção, ainda reagia positivo. Dóses em geral pequenas: 0,005 a 0,04 por k., em injecção intramuscular e 0,002 a 0,013 em intravenosa.

Magnus Möller (368) exprime-se como segue ácêrca dos resultados por elle obtidos em um periodo maximo de observação de um anno: Na sua clinica havia, á data, 156 casos de syphilis tratados unicamente pelo salvarsan. D'estes, 24 casos haviam sido injectados por via sub-cutanea, os 132 restantes exclusivamente por via venosa, representando estes casos em conjuncto 341 injecções. A dóse variou de 0,35 a 0,70 por injecção. Pelo que diz respeito á reacção de Wassermann, nota o seguinte: 12 casos de syphilis I reagiam negativo á primeira prova sorologica. Em 8 casos permaneceu negativa em tempo de observação de 1 a 12 mezes. Os res-

tantes 4 passaram apezar do tratamento a positivo, mas um voltou de novo a negativo. De 107 casos de syphilis I e II com reacção de Wassermann + á data do 1.º tratamento, 74 permaneceram no mesmo estado durante o tempo de observação, 32 passaram a negativo dos quaes, 17, ao segundo mez.

Olhando as suas estatisticas por outro lado vê-se que: de 35 casos tratados durante dois mezes 12 passaram a negativo; de 12 tratados tres mezes, quatro; de 13 tratados 4 mezes, nove. Quer dizer: á medida que augmentava o numero das injecções e diminuia o intervallo entre ellas, melhores resultados sorologicos.

Mas dos seus casos ainda se póde tirar uma melhor conclusão, se se fizer uma separação entre os *fracamente* e os *fortemente* tratados, separação tanto mais justa quanto no primeiro grupo se incluirão aquelles que em espaços de 2 a 4 mezes receberam 1 a 2 injecções e no segundo se incluirão os que no mesmo espaço de tempo receberam 2, 3 e mais (até 6) injecções. E assim se veria augmentar de 10 % o numero de viragens da reacção de Wassermann.

Gustav Stümpke (590), com uma experiencia de 2 ½ annos, diz o seguinte: O tratamento em geral seguiu as étapes por que passou a technica desde o começo da era: quer dizer, a principio injecções intramusculares de salvarsan só, depois salvarsan e injecções intravenosas e mercurio.

De 337 pacientes de syphilis II, III e latente, com RW+, 182 viraram a reacção a negativa, da seguinte fórma:

I (182 casos)

Tratados só com salvarsan	63
» com salvarsan + Hg.	59
» » » + Hg. energicamente	60

Nos restantes 155 casos ficou + a reacção:

II (155 casos)

Com salvarsam só	62
» » + Hg.	62
» » + Hg. energicamente	31

D'esta segunda tabella se veem os resultados superiores da cura pelo salvarsan com o Hg. em dóses intensivas. O grande numero de casos refractarios, esclarece-se porém por dous modos. Primeiramente, os casos de syphilis III e latente com infecção affastada de muitos annos, são mais frequentes na segunda tabella.

Tabella I (182 casos)

Syphilis II	58 + 53 + 53 = 164
» III	3 + 2 + 5 = 10
» latente	2 + 4 + 2 = 8
	63 + 59 + 60 = 182

Tabella II (155 casos)

Syphilis II	52 + 53 + 18 = 123
» III	7 + 5 + 8 = 20
» latente	3 + 4 + 5 = 12
	62 + 62 + 31 = 155

Em segundo logar, a relação da syphilis II recente para a antiga é muito desfavoravel para o grupo I.

Tabella I (182 casos)

Syphilis II no total	58 + 53 + 53 = 164
» I-II	33 + 29 + 26 = 88
» II	25 + 24 + 27 = 76

Assim, syphilis I-II = 88, syphilis II = 76.

Tabella II (155 casos)

Syphilis II no total	52 + 53 + 18 = 123
» I-II	12 + 29 + 6 = 53
» II	34 + 24 + 12 = 70

Assim, syphilis I-II = 53, syphilis II = 70.

Estes dois pontos de vista sobresahem especialmente nos casos tratados com a energia da tabella II, onde, de 31 casos, 13 pertencem á syphilis terciaria e latente, 12 á syphilis II já antiga e apenas 6 á syphilis I-II.

Os resultados d'este auctor teem um aspecto interessante e que vale a pena mencionar: comparando os resultados do tratamento simples com os do combinado, mostra-se que os do primeiro methodo não são muito para depreciar: de 125, a reacção de Wassermann mudou a negativa em 62 casos e de 212 com tratamento combinado virou a reacção de Wassermann em 119.

Os casos tratados só com salvarsan comportaram-se como segue, pelo que concerne ao modo de applicação do medicamento:

	Grupo I (RW—)	Grupo II (RW+)
1 injecção intravenosa		1
2 injecções intravenosas . . .	31	40
1 injecção intramuscular . . .		3
2 injecções intramusculares . .	3	14
1 injecção intravenosa + 1 intramuscular	14	29

Quer dizer: d'aqui se tiraria a conclusão de que o modo de applicação intravenoso-intramuscular é o que melhores resultados dá, methodo que muito tempo esteve em voga. Recidivas foram observadas 16 vezes em 182 casos: 9 depois de tratamento simples; 7 depois de tratamento combinado.

O auctor observou um caso de reinfecção.

Pelo que concerne á syphilis I não generalisada (*spirochaeta* +, reacção de Wassermann —), de 51 casos, não foi possivel impedir a generalisação em 16, e nos restantes 35 conseguiu mantel-a negativa durante dous e mais mezes, sem manifestação alguma, claro está. D'estes 35 casos, 16 haviam sido tratados sómente pelo salvarsan, o que muito depõe a seu favor.

Stümpke tira as seguintes conclusões do seu trabalho:

I—A medicação salvarsan-mercurio tem a superioridade sobre qualquer dos dous tratamentos em separado.

II—Em todo o caso, a medicação pelo salvarsan só, dá excellentes resultados, sobretudo nos casos de syphilis primaria.

III—E isto muito notavelmente com o emprêgo da via muscular, o que leva a inferir que este caminho não deve de ser abandonado, antes procurar attingir o modo ideal de operar por esta fórma. *

IV—Recidivas observaram-se quer com o salvarsan só, quer em combinação com o Hg.

V—A reacção de Wassermann é o elemento primordial na critica do effeito curador de qualquer medicação especifica.

Arthur Smitt (481), com uma experiencia de 293 casos tratados com 448 injecções intravenosas no decurso de anno e meio, diz o que segue, quanto á reacção de Wassermann e cura da syphilis no periodo I:

Não póde dar-se um valor absoluto ao comportamento da reacção de Wassermann, visto como frequentes vezes, no espaço de uma semana, ella póde variar de negativa a positiva e vice-versa;

---

* Nem todos os auctores assim pensam. Shiga, em estudo especial (540), diz que a reacção vira em 69 % dos casos injetados por via venosa, emquanto que apenas em 35 % nos por via subcutanea ou muscular.

póde, além d'isto, dar-se o caso de uma reacção de Wassermann negativa acompanhar lesões florescentes mucosas, por exemplo. O auctor só se julga no direito de utilisar a reacção para o prognostico, quando, durante um largo periodo, ella se mostra negativa, sem manifestações clinicas e havendo desapparecido as indurações ganglionares.

Quatro casos de syphilis I que se lhe apresentaram com um tempo de infecção não superior a 8 semanas, foram tratados durante 4-8 semanas com 1-3 injecções intravenosas, 3 ao mesmo tempo com «Joha» e um tambem com oleo cinzento. Todos elles, durante 1 a 1 ½ anno, se conservaram de RW. negativa e sem manifestações clinicas. Outros dous casos de syphilis I porem, apesar de um tratamento de 2 a 6 injecções intravenosas em 2-6 semanas, mostraram 4-8 mezes depois do tratamento uma RW. sempre positiva, posto que desacompanhada de manifestações.

Duhot (288), que injecta 0,4-0,6 em soluto alcalino durante 4-5 semanas uma vez em cada, logo no começo da infecção, cita 60 casos que durante mais de um anno se mantiveram sem manifestação alguma clinica ou sorologica. Duhot affirma que, embora não sempre, em grande parte dos casos é possivel obter aquelle resultado.

Arning (315) trata a syphilis incipiente com os dous medicamentos. Logo que a diagnose é certa (*spirochaeta* +) começa um tratamento mercurial por fricções. A seguir, uma injecção intramuscular de 0,6 em soluto acido o mais concentrado possivel. Uma semana depois uma injecção intravenosa de 0,3-0,6 de salvarsan. Arning tratára já n'esta occasião mais de 1:500 casos. Mas o seu material, constante principalmente de gente maritima, é fluctuante demais para poder ser revisto. De 500 casos de syphilis I, apenas 71 poderam ser observados. Todos elles se mantiveram indemnes de recidivas clinicas e sorologicas (durante que tempo?). Para Arning são estes, resultados nunca por elle obtidos

pelo mercurio só. E se aquelles 71 casos, sem excepção, não fizeram recidiva alguma, não deverá admittir-se que tambem aos restantes não tenha assim acontecido na sua maioria? Pelo menos na sua antiga prática, a maior parte dos doentes voltavam á clinica para novos tratamentos, o que agora não succede.

Hecht (321) trata todos os casos I com RW. ainda negativa, da seguinte maneira: sempre que possivel, excisão do cancro; ás vezes tambem extracção dos ganglios infartados inguinaes. Uma injecção intravenosa de 0,4-0,6 de salvarsam. Injecções de calomelanos: meia seringa da emulsão a 10 % em oleo de sesamo de 6 em 6 dias; quando os calomelanos não são supportados, fricções. Por ultimo nova injecção.

Casos com reacção de Wassermann ainda negativa e tratados com excisão, salvarsan e calomelanos, foram seis. Tempo de observação 3-12 mezes. Cinco permaneceram sem manifestação clinica ou sorologica. Um — observado durante 6 mezes — apresentava a ultima RW. francamente positiva.

Casos tratados sem a excisão foram nove:

1 observado 9 mezes
1 » 8 »
1 » 5 »
6 » 4 »

Cinco, sempre indemnes; quatro, apresentaram oscillações da RW.; comtudo, estes quatro haviam sido irregularmente tratados, mas por ultimo mostravam RW—.

De casos com RW. já + tambem observou:

1 durante 8 mezes
1 » 6 »
1 » 5 »
4 » 4 »

Tambem aqui, apesar da doença estar mais generalisada já, os resultados são bons; apenas 2 fizeram oscillações e 1 permaneceu positivo. Todos os outros sempre negativos.

Géronne e Gutmann (344) tratam tambem o accidente I com a excisão, cauterisação ou com emplastro de calomelanos, a que seguem applicações intravenosas de salvarsan (2 vezes 0,4). De 37 pacientes, 29 não recidivaram nem clinica nem sorologicamente. D'estes 29, 10 teem observação de 12-16 mezes. As recidivas são ou em pacientes que não foram rigorosamente tratados ou n'aquelles em que já a RW. era positiva no comêço da cura.

Müller (372) falla de resultados brilhantes nos casos com RW. ainda negativa. Therapeutica: calomelanos e salvarsan. *Todos* os casos sem symptomas clinicos c sorologicos.

Stern (de Heidelberg) (402) apresenta 8 casos de tratamento abortivo com observação de 12-14 mezes e com resultado em todos elles.

Freund (574), de 17 casos tratados abortivamente com sal.+Hg., apresenta 14 observados de 8-18 mezes sem recidivas e com RW.—. Os 3 restantes foram tratados tardiamente.

Zürn (658) é menos feliz. Falla de 53 casos tratados abortivamente durante os ultimos trez annos. Mas d'estes, apenas 25 foram tratados pelo Hg.+Sal. Não sei qual o modo operatorio de Zürn. Dos 53, 19 recidivaram; 4 devem de ser considerados como *seguramente* curados (8-14 mezes de observação). Os restantes não teem ainda tempo bastante de obser vação.

Mullern-Aspegren (687) apresenta uma comparação notavel. Diz que o tratamento combinado dá muito melhores resultados na cura da syphilis que o tratamento pelo Hg. só. Nos casos com syphilis recente, em que o auctor fazia tratamentos mercuriaes energicos intermittentes, obtinha uma recidiva dentro do primeiro anno em 60 % dos casos. Hoje,

depois que emprega o tratamento combinado, em apenas 18 %.

Kerl (686), mesmo com o tratamento precoce e com RW. ainda negativa, diz observar não raras vezes algumas recidivas. Por isso aconselha a que se proceda com energia na destruição dos *spirochaetas* no cancro (excisão, Paquelin), mesmo quando a generalisação se haja dado já, pois que n'estas condições ainda os parasitas são facilmente destruidos no sangue pelo medicamento. Pensa que 8 mezes de observação de fórma alguma chegam para tirar uma conclusão qualquer.

Sachs (688) tem 16 casos tratados logo no começo e sufficientemente observados, dos quaes 3 foram tratados só com Hg., 4 com salvarsan e 9 com os dous. Observados durante 1 ½ a 2 ¾ annos, nunca tiveram manifestações secundarias e RW. sempre negativa. O seu *modus faciendi* consiste em excisão precoce e tratamento combinado chronico-intermittente regulado pela RW.

Wilhelm Lier (673) apresenta 36 doentes de infecção recente (antes da invasão) tratados da seguinte fórma: o cancro era excisado ou destruido pelo Paquelin; depois, em regra, duas injecções de neosalvarsan com o intervallo de 4-6 dias em dóses de 0,6 a 0,9; a seguir um tratamento mercurial constante de 20 injecções de salicylato de mercurio a 10 % (0,05) bi-semanaes; no meio d'este tratamento nova injecção de neosalvarsan e outra no fim.

D'estes 34 pacientes foram observados:

5	durante	1 ½ anno
4	»	1 ¼ »
5	»	1 »
2	»	9 mezes
7	»	6 »
1	»	4 »
3	»	menos de 4 mezes.
27		

E todos estes permaneceram sem recidivas clinicas e *sorologicas*.

Em frente d'estes 27 casos apparecem 7 que o auctor designa como «*sem resultado*», quer dizer: em trez casos houve erupção dos accidentes secundarios e em 4 apenas a reacção voltou a *positivo*.

Interessante, porém, é a comparação que o auctor faz com os resultados obtidos em 10 pacientes tratados apenas pelo mercurio: sómente em *um unico* caso o resultado foi satisfactorio: o doente, observado durante 9 mezes, manteve-se sem recidiva e com reacção negativa. Nos restantes 9, 8 fizeram recidivas clinicas e apenas 1 só a recidiva sorologica.

Pondo isto na evidencia da percentagem, temos:

Tratamento combinado

79,4 % de resultados positivos.
26,6 % de resultados negativos.

Tratamento simples — Hg.

10 % de resultados positivos.
90 % de resultados negativos.

Um pouco mais detalhadamente vou referir-me aos resultados brilhantes obtidos por Scholtz, da «Policlinica de Doenças da Pelle e Venereas da Universidade de Königsberg», resultados expostos em trez magistraes trabalhos publicados na «*Deut. Med. Woch.*», respectivamente de 15-2-912, 24-7-913 e 23-4-914 (389-645-722 na bibliographia). Não só a quantidade dos doentes observados como sobretudo a qualidade da observação e largo espaço de tempo por que foi feita, dão a estes trabalhos uma notavel importancia.

No comêço da sua primeira publicação (389), Scholtz refere-se a uma outra feita em 1910 e tambem na «*Deut. Med. Woch.*» n.° 50, e de que tambem já fallei atraz (*131-bis* da bibliographia); ahi se

viu que os resultados não eram satisfactorios. É facto que, estando ainda no começo da era do salvarsan, o caminho seguido era o da injecção subcutanea e o numero das injecções restricto. As recidivas eram tantas quasi como com o Hg., ao que se juntavam as dores, as necroses, as perfurações, as neurorecidivas. O que de positivo haviam observado era apenas o desapparecimento rapido das lesões cutaneas e mucosas. Escusado será repetir que a RW. virava, mas com pouca frequencia, e recididava. A não ser que se admittisse uma resistencia adquirida dos *spirochaetas* ao "606„, só se poderiam explicar taes resultados, suppondo que o salvarsan não chegava em quantidade precisa aos pontos onde a circulação era deficiente. E o facto de, onde quer que haja um resto de esclerose de um processo syphilitico, as recidivas «in loco» serem frequentes, pugna a favor da ultima hypothese.

Seguindo os conselhos de Neisser, Scholtz começou a fazer primeiro uma cura mercurial de 4-6 semanas e a seguir uma injecção de salvarsan. Os resultados, posto que melhores, deixaram ainda a desejar. Foi então que, a instancias de Ehrlich, Scholtz começou a adoptar a via venosa na applicação do salvarsan, seguindo-se-lhe uma cura mercurial e depois novamente salvarsan. A base theorica é a seguinte: a primeira applicação de salvarsan deve levar á destruição em massa dos *spirochaetas*. O *ictus immunisatorius* (Ehrlich) originado favorece a acção do medicamento. A cura mercurial prolongada, impregnando todo o organismo, deve de ir destruindo os *spirochaetas* que tenham ficado e por acaso aquelles que tenham resistencia adquirida para o arsenico. Acima de tudo deve favorecer a reabsorpção de todas as modificações lueticas dos tecidos, facilitando assim a acção á ultima cura pelo salvarsan. A dóse total na primeira cura chegou até 1 gramma de salvarsan em duas injecções de 0,5 cada, em 2 dias seguidos. Mas as mais vulgares foram 0,3 e 0,4. As dóses na segunda cura, eguaes.

Nos casos em que a RW., no fim d'esta cura era ainda positiva (principalmente syphilis III), nova dóse total de 0,8 de salvarsan seguida de 2-3 semanas de mercurio.

Scholtz divide-as, por haver notado que, com dóses mais altas, os phenomenos de irritação do trato gratro-intestinal são muito mais intensos e tambem porque o organismo fica durante mais tempo em contacto com o medicamento. Sabe-se como o salvarsan desapparece rapidamente do sangue.

Scholtz tratou durante 15 mezes 1:000 doentes, em quem fez cêrca de 4:000 injecções. D'estes 1:000 casos assim tratados apenas 375 poderam ser observados durante pelo menos 2 mezes, sendo-o porém a maioria durante mais de meio anno. D'elles, 304 permaneceram sem recidivas e com RW. negativa. 71 ou fizeram recidivas clinicas ou sorologicas, em geral dentro dos trez primeiros mezes a contar do comêço do tratamento, o que tem importancia para o que poderemos suppôr dos casos acima que, dentro de espaços de tempo maiores, não recidivaram. N'estes 71 casos é preciso porém descontar cêrca de metade que se subtrairam, por qualquer motivo, ao tratamento completo, tal como o fizeram os restantes.

De syphilis I foram observados durante mais de 3 mezes 70 casos. D'estes, 60 ficaram sem recidiva e com RW. negativa, e em 21 casos a observação estendeu-se a mais de 1 anno.

De 122 casos de syphilis II, 89 permaneceram sem recidivas e com RW. negativa, com observação de 3 a 12 mezes. Em 19 sobrevieram recidivas, mas d'estes apenas 6 haviam feito tratamento sufficiente. Em 14, a reacção ficou positiva ou passou de novo a tal. D'estes, só 8 haviam sido bem tratados. Quer dizer: contando em um só lote recidivas e reacção de Wassermann, ha cêrca de 14 % de recidivas na syphilis II tratada pela maneira do auctor. De *syphilis latens* com RW. nitida, foram tratados e observados durante mais de 3 mezes, 72 casos.

D'estes, 64 passaram a negativo, sendo 36 de syphilis recente — um a quatro annos após a infecção — e 28 de syphilis antiga. A observação sorologica estende-se de 3 a 9 mezes. Dos 8 restantes, que permaneceram +, apenas 3 haviam feito tratamento sufficiente. Quer dizer: mesmo na syphilis latente tardia apenas 5 % de reacções positivas.

De syphilis III foram 36 casos observados durante mais de 3 mezes. Em 18 d'elles, e d'estes, 9 com tratamento completo, a RW. permaneceu positiva. Os restantes permaneceram livres de recidivas e com RW. negativa. Quer dizer: cêrca de 60 % de viragens. Ora, das estatisticas da clinica de Neisser tira-se que, *com o antigo tratamento mercurial, apenas 13 % dos casos de syphilis terciaria passaram a ter reacção de Wassermann negativa.*

Pelo que diz respeito á especie de recidivas observadas, trata-se as mais das vezes de recidivas isoladas, papulas nos orgãos genitaes e placas mucosas. Algumas outras vezes observou novas manifestações no local de antigas, o que tem levado alguns auctores a com excessiva boa-fé clamarem por reinfecções. Com esta resalva, Scholtz julga no emtanto poder affirmar que observou verdadeiras reinfecções. D'ellas se fallará.

A segunda communicação confirma e amplia os resultados da primeira. A sua technica differe agora um pouco. A primeira cura compõe-se, pelo menos, de 3 injecções de "606„, mas as mais das vezes de 4, em 2 dias seguidos, assim distribuidas, por exemplo:

Ás 9 horas da manhã, 0,3.

Das 12 ás 13, 0,2.

No dia seguinte, pela manhã, 0,25-0,30.

N'este mesmo dia, á tarde, 0,15-0,20.

De maneira que a dóse total vem a ser 0,9 a 1 gramma em 28 horas. Em pessoas fracas e nas mulheres, apenas 4 dóses (maximo total — 0,8).

Desde que existam *algumas contra-indicações* (phenomenos prodromicos, principalmente dôres de

cabeça ou signaes mais nitidos de syphilis cerebral, febre, albuminuria, etc.), a dóse inicial deve de ser menor: — 0,15 ou 0,20 e subir a segunda — *caso a primeira fôr bem supportada* — a 0,25-30, ou então fazer antes 5 injecções com mais pequenas dóses.

Scholtz acha que a acção do salvarsan só se exerce com a sua presença no organismo. Ora, no fim de 3-4 horas depois de uma injecção intravenosa, já a maior parte do medicamento tem desapparecido do corpo, quer se injecte 3, 4 ou 6 decigrammas. As observações de Castelli, no Instituto de Ehrlich (505), parece confirmarem as ideias d'este auctor pelo que diz respeito ás dóses, pois que, mesmo dóses minimas de salvarsan repetidas muitas vezes por dia (gottas de um soluto a 2 ½ % de salvarsan no olho), são sufficientes para exercerem uma notavel acção geral. De maneira que lhe parece erro fazer injecções com dóses elevadas e em grandes intervallos — 8-10 dias.

A seguir a esta primeira cura, vem a mercurial na fórma atraz prescripta, e depois a segunda pelo salvarsan, egual á primeira. Caso a RW., por occasião d'esta ultima cura, não seja ainda completamente negativa e em alguns casos especiaes (um doente que esteja para casar, por exemplo), como garantia, faz ainda terceira cura pelo salvarsan com o intervallo de 3-4 semanas depois da segunda.

Assim trata Scholtz, e casos tem com 2 e meio annos de observação absolutamente livres de qualquer coisa que lembre syphilis. Bem reconhece que *apenas condicionalmente se póde fallar de cura*, porque possivel é que, dada a natureza da doença, algum symptoma tardio venha a apparecer. Entretanto, a clinica mostra e ensina que na quasi totalidade dos casos, a syphilis recente e não curada se manifesta de qualquer fórma e sempre durante os 6-12 primeiros mezes. Se podem faltar os symptomas clinicos, não falta a RW. É pois muito forçar a nota e muito péssimismo, quando se não queira

considerar como curados os casos acima fallados.

Scholtz, na sua estatistica de agora, conta só os casos que foram tratados segundo o seu methodo executado completamente e com syphilis I-II nos 2 primeiros annos: 450. D'estes, a *grande maioria* poude ser examinada clinica e sorologicamente, devido ás condições excepcionaes da população de Könisgberg, essencialmente estavel. Poude assim reunir 38 recidivas, das quaes 13 apenas RW+. Não observou mais *neurorecidivas*. Antes, com o tratamento mercurial e depois com o salvarsan, quasi todos os seus doentes se lhe apresentavam no fim de 3-6 mezes com recidivas. Se agora o não fizeram é porque naturalmente as não tinham...

Scientificamente porém, só de 316 doentes póde fallar, porque d'elles tem observação pessoal. Em regra, esta observação é feita no fim do tratamento e depois nos segundo, quarto e quinto mezes, clinica e sorologica. Em geral, um doente com 1 anno de observação fez 5 RW.

O que se deve ter principalmente em vista é que— *dos doentes que fizeram a sua cura completa e que durante os 9 mezes seguintes não manifestaram symptomas e ficaram com a sua RW—, nenhum d'elles recidivou até agora (2 e meio annos).*

É facto que dous doentes foram por Scholtz observados com syphilis II e que recidivaram depois de 1 anno. Mas justamente estes dous doentes não se encontram nos seus numeros porque não haviam feito a «*cura completa*».

D'aquelles 316 doentes, Scholtz observou pois 38 recidivas apenas, sendo 25 clinicas e 13 sorologicas. N'estas recidivas ainda entram os casos que nunca viraram. Fazendo destrinça dos casos da policlinica dos da sua clinica particular, onde o tratamento era seguido muito mais rigorosamente, os resultados são mais brilhantes ainda.

De 44 doentes de syphilis I nenhum d'elles recidivou, tendo sido observados:

7 — 3-6 mezes.
15 — 6-12 mezes.
15 — 1-2 ½ annos.

De 109 de syphilis II, houve 11 recidivas da reacção. Tempo de observação:

25 doentes — 3-6 mezes.
29 » — 6-12 mezes.
44 » — 1-2 ½ annos.

Sem apresentar numeros estatisticos, o auctor affirma que, com o *modus faciendi* classico — Hg. — e ainda com a prática da introducção do salvarsan por via sub-cutanea em suspensão, *a grande* maioria dos casos de syphilis I-II se apresentava á clinica nos primeiros 3-6 mezes com recidivas, o que mais eloquente torna o que os numeros acima dizem.

Na Policlinica foram observados 41 casos de syphilis I com 6 recidivas = 14,5 % e 121 de syphilis II com 21 recidivas = 17 %.

Nos casos de recidivas de syphilis II ha 9 com duas recidivas. O facto é notavel e póde esclarecer-se ou por uma relativa resistencia ao arsenobensol adquirida a quando da primeira injecção ou por circumstancias especiaes individuaes — alojamento do *spirochaeta* em pontos onde não é attingido pelo salvarsan, encapsulamento, etc. — ou ainda por deficiencia nas modificações que o organismo produz no salvarsan ou tambem insufficiencia organica de reacção.

Scholtz refere-se depois rapidamente ao emprego do seu methodo no tratamento da syphilis terciaria e latente. Em todo o caso, affirma ter feito virar a reacção a negativa em mais de dois terços dos casos, com rarissimas recidivas sorologicas.

Quanto a phenomenos toxicos ligados com esta fórma de tratar, o auctor declara só havel-os observado duas vezes em 2:000 pacientes injectados com

o salvarsan. E ainda o primeiro d'estes casos talvez deva de ser explicado como «erro de agua» — *Wasserfehler*. Em compensação, na prática com o neosalvarsan observou em 300 pacientes dous casos de morte e um de grave intoxicação, a que adiante me referirei.

Ainda um anno depois, Scholtz (722) voltava a referir-se aos seus casos. Dos 44 de syphilis I da sua clinica particular que se haviam mantido sem recidivas e dos 109 de syphilis II nas mesmas condições, poude continuar a observar, quer clinica quer sorologicamente, 15 de syphilis I e 22 de syphilis II. Da estatistica da polyclinica apresentaram-se 68 doentes. Nos casos da clinica particular *nem um só* fez qualquer recidiva. Nos da policlinica recidivaram 3 e *todos* estes 3 eram dos que na primeira estatistica figuravam com uma observação de 4 a 6 mezes depois do ultimo tratamento. Todos aquelles que foram observados durante mais de 6 mezes e se mantiveram sem manifestações, permaneceram nas mesmas condições. A estatistica da clinica particular compõe-se agora como segue:

Syphilis I

44 casos sem recidiva alguma

4 foram observados 3-6 mezes
9 » » 6-12 »
25 » » 12-21 »
5 » » 24-42 »

Syphilis II

109 casos com 11 recidivas

O tempo de observação nos casos não recidivantes é:

19 — 3-6 mezes
22 — 6-12 »
49 — 12-24 »
8 — 2-42 »

As tabellas da clinica geral compõem-se de maneira analoga. O numero das recidivas permaneceu o mesmo nos casos de syphilis I: 6 = 14,9 %. O dos casos de syphilis II passou de 21 a 24 = de 17 % a 19,6 %.

Scholtz obteve, durante mais este anno de observação, a certeza de que os resultados eram muito peiores logo que o seu eschema de tratamento não era cumprido á risca, mórmente quando não fazia a ultima cura pelo salvarsan. N'estas circumstancias, as recidivas apparecem logo em cêrca de 50 % dos casos. Mais observou que estas recidivas, em regra, teem logar no primeiro semestre a contar do ultimo tratamento, em absoluto sempre dentro do primeiro anno.

Uma prova a mais de que n'estes casos é licita a conclusão de que se achem curados está na observação colhida na progenitura d'elles. Scholtz viu na sua clinica particular 4 creanças nascidas de ½ a 2 annos depois do tratamento do pae ou mãe. Creanças em todo o sentido normaes e duas d'ellas, em que a RW. foi feita, era esta negativa. Na clinica geral apenas uma creança foi observada n'estas condições: ella tambem normal e com RW--. Nem lhe consta de qualquer aborto.

Determinadamente diz ter observado trez reinfecções. Foram trez cancros *completamente typicos* com numerosos *spirochaetas*, com reacção negativa ou muito fracamente positiva, com tempo de incubação classico depois de coito suspeito. Nunca teve qualquer accidente desagradavel ou neurorecidiva.

Werther (738) tambem enfileira ao lado de Scholtz, e para elle um tratamento combinado intenso a que se segue um anno de completa ausencia de manifestações clinicas ou sorologicas, é garantia bastante de cura da syphilis.

Da sua clinica apresenta varios casos n'estas condições. E, facto curioso, alguns, onde este resultado foi obtido com *duas unicas* injecções de salvarsan. Por exemplo:

B. 1910, 22 de outubro infectado. Dezembro RW+. 2 vezes salvarsan (0,5 intramuscular + 0,6 intravenoso) 5 reacções de Wassermann desde então até março de 1913, sempre negativas.

W. 1910, dezembro, infectado. 2 vezes salvarsan (06, + 0,6) até maio de 1914 sem manifestações e com RW— .

Werther affirma que, em pelo menos 50 % dos casos, a cura da syphilis é possivel. E tanto mais quanto mais cedo o tratamento fôr instituido. Por isso, todos os meios ao alcance devem de ser usados. Devem de fazer-se várias preparações com o exsudato, se necessario fôr extirpar uma pequena parcella do cancro. *Forçar, por assim dizer, o diagnostico.* Onde possivel, extirpação do cancro. Reacção investigada frequentemente. Depois do ultimo tratamento, uma injecção de provocação.

O eschema do tratamento por elle usado era ou o mesmo de Scholtz ou então duas dóses altas de salvarsan (0,6), caso sejam individuos fortes e sem signal algum de invasão geral do organismo.

Hoffmann (741), que tambem vê na RW. continuadamente negativa durante um periodo de observação clinica de anno e meio, garantia mais que sufficiente de cura da syphilis e que regula o tratamento pela curva da reacção, falla de 16 casos da sua clinica observados de 1 a 3 ½ annos. D'elles, 7 tinham no começo do tratamento RW. negativa; os restantes RW. positiva. A maioria recebeu uma, alguns duas e um trez curas combinadas. O seu modo operatorio é o seguinte: o *spirochaeta* é procurado por todos os meios possiveis; no exsudato do cancro obtido por fricção com a lamella, por sucção, sendo preciso extrahindo um pouco do bordo do cancro ou punccionando os glanglios infartados. Immediatamente tratamento combinado, constante de: de 7 em 7 dias uma injecção intravenosa de salvarsan (0,4-0,3) em 200 ^{cm3} de sôro a 0,5 %, isto durante 4 e, raramente, durante 7-8 semanas. Ao mesmo tempo uma cura mercurial de 36-42 fricções de 4-5 grammas ou do 15 injecções de salicylato de Hg.

a 0,1 ou, em casos renitentes, algumas injecções de calomelanos a 0,05: mas os doentes costumam soffrer muito com este ultimo composto mercurial. A sua preferencia é para as fricções. De resto, são ellas extraordinariamente adoptadas na Allemanha. Neisser e Jadassohn julgam-nas como um dos melhores meios de empregar o mercurio. Hoffmann não julga isento de perigos o methodo preconisado por Scholtz e, pela sua experiencia, inutil. Pois dos seus 16 pacientes assim tratados, todos «curaram».

7 foram observados durante 2-3 ½ annos.
4 durante 1 ½ annos.
5 durante 1 anno.

Comparando estes rasultados com os obtidos com o simples tratamento mercurial, Hoffmann não póde deixar de concluir que o salvarsan é qualquer cousa de novo com resultados positivos. *Todas* as suas antigas tentativas de tratamento abortivo, com excepção de duas, falharam. Em regra, *logo nos primeiros mezes* após o tratamento, os doentes se apresentavam com recidivas, ás vezes isoladas, frequentemente com a RW+. De resto, sempre que o tratamento na syphilis I-II é insufficiente, as recidivas costumam apparecer nos primeiros 6-9 mezes, raramente 12. A sua experiencia confirma a de Gennerich e a de Scholtz. Na syphilis III já as recidivas podem apparecer mais tarde. E aqui, como quasi todos os auctores, Hoffmann não adeanta mais, embora seja este um ponto a esclarecer e que, infelizmente, me parece pouco attendido.

Que o espaço de tempo já decorrido na observação dos casos I-II tratados, deve de ser sufficiente para o julgamento definitivo, parece-lhe certo. E se não, porque não se teria já observado, entre tantos citados, *um* com uma recidiva qualquer?

Num caso que conservava restos de esclerose no sitio da infecção, foi-lhe ella extirpada, investigada cuidadosamente ao ultra, inoculada e o resultado foi negativo. Dos seus doentes, alguns casaram.

Nenhum infectou a consorte e os seus filhos são normaes. Hoje póde affirmar-se que ha um tratamento efficaz e definitivamente curador para a grande maioria dos casos de syphilis I-II.

Leredde (785), em França, tambem conta com muito notaveis resultados, como vae vêr-se. Á opinião de alguns syphiligraphos para quem o salvarsan não é capaz de esterilisar a syphilis, Leredde contrapõe a de que em verdade elle a não cura desde que seja empregado de *uma maneira qualquer,* mas que é susceptivel de o fazer desde que convenientemente applicado.

Que na realidade a syphilis cura com a nova therapeutica, não póde pôr-se em duvida, segundo a sua opinião. Provam-no as numerosas reinfecções observadas. Se muitas não podem ser admittidas como taes, muitas outras são indiscutivelmente verdadeiras. Prova-o ainda a *desapparição em série dos accidentes.* Nos doentes tratados no começo da infecção, póde observar-se a desapparição progressiva de todas as manifestações syphiliticas constataveis clinica ou laboratorialmente.

Na estatistica de que me estou occupando figuram doentes indemnes de toda e qualquer manifestação em periodos até perto de tres annos (publicação feita em fins de 1913). N'ella figuram tambem alguns casos de recidivas (3 meningo-recidivas, 3 vezes accidentes cutaneos, 2 mucosos e 1 recidiva ao nivel do cancro). De maneira alguma porém, Leredde conclue d'aqui a impotencia do "606„ na esterilisação da syphilis. Os seus doentes podem na maioria considerar-se como *mal tratados.* Hoje, todo o syphilitico cujo tratamento haja sido suspenso antes de constatada a sua completa normalidade por todos os meios de que atraz se fallou, deve de ser considerado como *mal tratado.* Ora, dos doentes de Leredde, só os dos fins de 1912 e de 1913, é que satisfazem áquellas condições. Para mim, devem hoje estas ideias ser admittidas como classicas.

Leredde preconisa um tratamento *energico* e *contínuo*. Começa pela dóse de 0,20 e se houver reacção meningea viva (cephalalgia, vomitos) permanece na mesma dóse á 2.ª injecção. Depois sobe rapidamente. No quadro de 1913 figuram doentes com dóses de 1gr.,5 a 1gr.,35 depois da injecção de 0,90 (neosalvarsan). A primeira série do tratamento consta de 6-8 e mesmo 12 injecções consecutivas, sendo a sororeacção feita em intervallos de 2 e 3 semanas. Quando negativa, interrompe o tratamento. Deve este ser contínuo e não separar as injecções por longos periodos o que só póde servir para favorecer a reproducção do *spirochaeta* que é facil no periodo primario. As provas de *contrôle* devem succeder-se. Quando a reacção de Wassermann fôr negativa, deverá ser reactivada. Sendo esta negativa, fazer uma punção lombar dentro do mez que segue pelo menos. Além de *energico* e *contínuo*, o tratamento deve ser *precoce*, para o que serão postos em acção os meios ao nosso dispôr para um diagnostico rapido da doença (investigação do *spirochaeta*).

Quaes os resultados? Na publicação de que me occupo, Leredde reune em varios quadros todos os casos de syphilis recente, primaria ou secundaria, com menos de 6 mezes, tratados *exclusivamente* com o salvarsan ou neosalvarsan, desde havia *trez annos*. Apenas 4 doentes fizeram algum tratamento mercurial da parte d'outros medicos.

O primeiro quadro consta de 6 doentes do periodo I tratados em 1912 e 1913, nos quaes a *cura* foi demonstrada, segundo Leredde, pela reacção de Wassermann repetida, pela reactivação e pelo exame do liquido. Aquellas provas foram sempre negativas e o liquido normal. Tempo de observação: 6 a 15 mezes. Em apenas dous doentes foi de 11 e 15 mezes. Mas, para Leredde, o periodo de observação desempenha menor papel ao lado das provas de *contrôle* referidas. Considera estes doentes *absolutamente* esterilisados. Em dous, foi este resultado obtido

com 4 injecções de neosalvarsan (0,60+0, 90+1, 20+2). Em outro, que desejava casar, foram feitas 10 injecções.

No II quadro entram 60 doentes, todos observados durante largo periodo. D'estes, 56 não fizeram qualquer accidente syphilitico estando alguns com quasi tres annos. Embora se não possa em todos estes casos affirmar a esterilisação em absoluto, porque não foram submettidos a *todas* as provas de *contrôle* indispensaveis, é ella na maioria d'elles muito provavel. O numero de injecções necessario para obter uma reactivação negativa foi em média de 6; em um doente 12. No periodo II é mais alta. Mas estas médias não podem ter influencia alguma, porque o tratamento tem de ser ajustado a cada caso.

Em 4 doentes houve recidiva. No 1.º os accidentes e a reacção de Wassermann desappareceram com 3 injecções. Vieram porém placas mucosas que definitivamente desappareceram com 3 novas injecções. No 2.º o tratamento fez-se depois do 6.º mez e houve um intervallo de 4 mezes no tratamento. Não obstante, a reactivação foi por ultimo duas vezes negativa. Nos restantes 3.º e 4.º houve tambem interrupção no tratamento.

Em um terceiro quadro estão reunidos 13 doentes em que a esterillisação não foi obtida. Fizeram tratamentos mais ou menos energicos e por vezes interrompidos. Em todos elles ou a reactivação foi positiva, ou o liquido revelou alterações ou accidentes clinicos sobrevieram. N'estes, figura um com 27 injecções e que fazia reacção de Wassermann + + + + no fim de tudo isto, depois de várias oscillações entre positivo e negativo. Simplesmente, este doente não foi bem tratado, porque fez um verdadeiro tratamento opportunista; assim, em maio de 1912 julgando-se esterillisado, fez uma reactivação: o resultado foi reacção de Wassermann + + + +.

Em um quarto quadro figuram doentes perdidos de vista e que importancia alguma teem para o nosso caso.

Como se vê, ha em 74 casos apenas 13 em que de certeza a esterillisação não foi ainda possivel, embora Leredde pense em a obter, porque continuam o seu tratamento, sempre com o salvarsan ou neosalvarsan só. Nos restantes, com probabilidades variaveis, foi aquelle resultado attingido. Em 29 ha observação de mais de um anno; d'estes, 15 com mais de dous annos e d'estes ainda 5 com mais de 30 mezes.

Ora, segundo as estatisticas de Bayet (in Dujardin, *Le traitement de la syphilis*—Soc. de Med. de Bruxellas, 13 de março—), depois de um anno de tratamento com o mercurio (30 injecções de salicylato, de 0,07 a 0,10 por semana todos os annos) ha 100 por 100 de reacções positivas; depois de 2 annos, 90 %; depois de 3, 60 %; depois de 4, 50 %. Os mesmos resultados com o oleo cinzento. E são estes, resultados obtìdos sem a reactivação e sem a punção lombar.

O que vem de lêr-se é muito notavel e mostra á evidencia do que são capazes os novos preparados arsenicaes.

Chegados ao fim d'este capitulo occorre agora perguntar a qual dos processos preconisados para tratar a syphilis se deve de dar a preferencia. Em que o tratamento deve de ser precoce, quasi todos os auctores concordam, se bem que um ou outro sustente a opinião de que se deve deixar ao organismo o tempo necessario para elaborar os seus meios de defeza, como o quer Stern.

Na Allemanha muitos auctores recommendam a excisão ou cauterisação do cancro. Talvez haja vantagem em assim proceder, para eliminação de todo o tecido de infiltração.

Temos depois de optar por um dos dous caminhos: ou tratar com o salvarsan só ou em combinação com o mercurio. Leredde e Wechselmann podem representar o primeiro; Ehrlich, Gennerich e Scholtz o segundo.

A maneira preconisada por Scholtz conta indiscutiveis e bellos resultados em seu favor. Embora Scholtz seja prudente na repetição das dóses, pois que exclue novas injecções ou diminue a dóse quando ha reacção organica, parece-me entretanto que o seu processo póde expôr a alguns perigos, pela accumulação possivel do medicamento.

Por outro lado não julgo tambem conveniente o emprego exclusivo do salvarsan só, pois que não é um receio vão o do *spirochaeta* arsenoresistente. Sem o ter experimentado praticamente, não só por me ser materialmente quasi impossivel, como mesmo por só tarde haver conhecido os trabalhos de Leredde, as minhas preferencias vão para o proceder d'este auctor, podendo porém addicionar-se-lhe o tratamento mercurial.

Dado um caso de syphilis recente, não generalisada, poder-se-ha começar com um primeiro tratamento salvarsanico (injecções de 5 em 5 dias ou hebdomadarias em dóses crescentes), a seguir um tratamento mercurial e por ultimo um outro arsenical. Claro que isto é apenas um escema geral, não me cançarei de o repetir, e que póde e deve de ser modificado segundo o caso presente.

Na syphilis generalisada, se se temer a acção energica do salvarsan, poder-se-ha *preparar a doença e o organismo* com um tratamento prévio mercurial. Nas outras fórmas da syphilis póde adoptar-se a primeira ordem proposta.

REINFECÇÕES

São muitos e muitos os casos publicados de reinfecções. D'alguns apenas conheço a indicação bibliographica. Entretanto, aquelles de que possuo o relato detalhado são sufficientes para se poder fazer alguma ideia n'esta questão debatida.

Krefting (266) apresenta um caso como sendo seguramente de reinfecção.

Homem, 23 annos. Em 19-1-911 tinha um cancro

syphilitico no sulco coronario. *Spirochaeta* +. RW —. A 21 recebe uma injecção intravenosa de 0,50 de salvarsan. A 2-2, novamente a mesma dóse; RW—. Indução desapparecida; 10-3: salvarsan 0,45; 30-4: RW —. Não tem manifestação alguma. A 3 de junho o doente apparece com dous cancros caracteristicos dos quaes um *no sulco coronario um pouco desviado do sitio onde fôra o primeiro,* cuja cicatriz era ainda visivel. Do outro lado do sulco, á esquerda, estava o segundo. Em ambos *spirochaeta* +. O paciente confessa ter tido relações com uma mulher que, tempo antes, havia sido tratada de syphilis na clinica. RW. fracamente +. O periodo de incubação fôra de 6 semanas. O doente não foi logo tratado especificamente, seguindo a doença o seu curso normal. A 22 de junho as escleroses desenvolveram-se, ha numerosos *spirochaetas,* RW +++. A 1 de julho roseola. Começa a ser tratado.

Na opinião de Krefting não póde haver duvida sobre a veracidade de uma reinfecção, no que é coadjuvado pelo prof. Boek da mesma Universidade (Christiania) e que com elle viu e seguiu o caso presente.

Klausner (329) trata um doente com 0,6 salvarsan por via intramuscular. Cura. A reacção era negativa quando o doente sae, sem manifestação alguma. Um anno depois, o doente reapparece com um cancro na glande. *Spirochaeta* +. RW —. Apparece uma lymphadenite regional e geral e, por ultimo, uma erupção caracteristica secundaria. A reacção é agora positiva. Para Klausner tambem se trata de um verdadeiro caso de reinfecção.

Swerew (345). É muito deficiente o relato que possuo sobre o caso apresentado por este medico russo. Apenas diz que um seu doente apresenta de novo um cancro typico I, *spirochaetas* numerosos depois da primeira infecção syphilitica que havia sido dois mezes antes. Julgo que se tratará aqui de um caso de recidiva.

Duhot (356). Syphilis de cinco annos com RW +.

Por causa de uma recidiva é injectado em 22-9-910 com 0,8 de salvarsan em soluto acido por via intramuscular. A reacção torna-se negativa (12-1910) e assim fica. Recebe ainda mais 0,6 intramuscular. Em maio de 1911, 14 dias depois de coito com uma mulher infectada, apparece um cancro typico com *spirochaetas* + e forte enfartamento ganglionar. Recebe 0,8 de salvarsan em injecção intravenosa, soluto alcalino. Cauterisação do cancro. RW + + +. Oito dias depois repete a injecção. Quatro dias mais tarde nova injecção egual em soluto acido. Mezes após, a RW. é negativa e assim continua mesmo depois de uma injecção de provocação (0,4 segundo Gennerich).

Arning communica tambem á *Aertz. Ver. Hamburg* (Sitzung 11-4-911) o seguinte caso: Paciente, cuja primeira syphilis foi tratada com salvarsan e curada. A primeira infecção foi em outubro de 1910. Era um cancro duro do freio com *spirochaeta pallida*. Recebeu 0,4 de salvarsan intravenoso e 0,6 intramuscular. Hoje apresenta um novo cancro caracteristico com *spirochaetas* e em outro sitio. A reacção é agora positiva.

Gustav Stümpke (463) noticía tambem um caso interessante. Em julho de 1911 o doente infecta-se. Cancro da glande. Em setembro manifesta-se-lhe uma erupção papulo-desquamante das espaduas e tronco. Placas mucosas. Amygdalas infartadas. Ganglios infartados no pescoço, axilla e virilha RW +. Em 3 de outubro, 0,6 de salvarsan intravenoso. As manifestações desapparecem; 12 de outubro, 0,6 de salvarsan intravenoso RW —. 23 de outubro, começa injecções de calomelanos (0,05). 27 de outubro, RW —. 2.ª injecção de calomelanos (0,1). 31 de outubro, RW —. 2 de novembro, 3.ª injecção de calomelanos (0,1) e tambem salvarsan. Em março de 1912 o doente reapparece na clinica com uma ulceração do labio inferior. Ulcera do tamanho de uma moeda pequena, coberta com induto pultaceo, nitidamente elevada sobre a mucosa do labio. Consistencia dura.

Infiltração profunda. *Spirochaeta* +. Os ganglios regionaes fortemente infartados. RW —. 22 de março, RW + pela 1.ª vez. Em 25, 0,6 de salvarsan intravenoso. Em 27, RW +. Stern. +. Em 30, a ulcera está quasi cicatrisada e os ganglios muito diminuidos. Em 2 de maio a cicatrisação é perfeita, a RW. é negativa, os ganglios sub-maxillares não se sentem mais.

Segundo Stümpke, não póde haver duvida de que a ulcera do labio não seja o accidente I de uma nova infecção. As suas caracteristicas são typicas. Depois, só os ganglios do pescoço é que estavam tomados com exclusão de todos os outros. Por ultimo a RW. era negativa á data do apparecimento do cancro e só depois de elle constituido é que passou a positiva.

Wüstemberg (514). 30 de outubro de 1910. Cancro. *Spirochaeta* +. RW —. Salvarsan 0,5 em soluto fracamente acido, intravenoso. 2 novembro, salvarsan 0,6 fracamente acido intrascapular. 8 de dezembro, RW. —; 12 de dezembro 0,6 intravenoso. Não ha manifestações secundarias. Em 21-5-912: erosão do penis com induração e poliadenia *Spirochaeta* +. RW —.

Zimmern (522) communica os dous seguintes casos: Caso I — Infecção a 20-7-910. Em 2-9-910, cancro do sulco, *spirochaeta* + +. Em 5, 0,65 de salvarsan sub-cutaneo, e uma injecção de calomelanos. De 10 de setembro até 2-3-911, RW —. Em abril, RW +. Nova cura: 5 injecções de calomelanos e 4 de salvarsan a 0,5 intravenoso, de junho a agosto de 1911. Até outubro a RW. é negativa sempre. N'esta occasião coito suspeito. Em janeiro de 1912 apparece, ao lado da antiga cicatriz no sulco, um novo cancro com *spirochaetas*. Placas. Exanthema do tronco. Polyscleradenite RW +. O doente é rigorosamente tratado, voltando a reacção a ser negativa.

Caso II — Infecção em março 1911. Em abril, 3 ulcerações induradas do sulco; *spirochaetas* +. De 23 de abril a 12 de maio, 4 injecções de calomela-

nos. De 24 de abril a 15 de maio 4 injecções intravenosas de salvarsan (0,5). A RW. é negativa até 10 de setembro de 1911 em que apparece +. Volta a negativa depois de uma injecção de 0,5 de salvarsan para em outubro voltar a +. De outubro a 29 de dezembro, +12 injecções de calomelanos e 7 de salvarsan (3,3, total) RW. sempre negativa, mesmo depois de provocada, até 14 de julho. N'este mez, coito suspeito. Ulceração indurada do prepucio com numerosos *spirochaetas*. Exanthema maculoso no peito e costas. RW +.

Mrongovius (531) tambem diz de um doente que se infectou de novo meio anno depois da ultima injecção de salvarsan. Era um cancro typico. A RW. foi negativa até á terceira semana depois do apparecimento d'este cancro, para depois passar a positivo.

Antoni (598) tem 4 casos de reinfecção.

I — Infecção 17-4-1911. Trez ulcerações duras com *spirochaetas*. Em fins de maio RW +. Tratamento. RW—em 11-5-911; + de 18 a 25 do mesmo; — d'aqui em deante. Nova infecção em 4-8-912. Ulceração dura typica proxima da primeira com *spirochaetas*. Exanthema maculoso RW +.

Antoni diz que tudo milita em favor de uma reinfecção: na primeira infecção o tratamento foi muito precoce; depois d'elle acabar, o doente ficou 14 mezes sem manifestação clinica alguma e com RW. negativa; por ultimo, um coito suspeito a que se segue uma ulcera e um exanthema, pois que o tratamento d'esta vez foi mais tardio.

II — Infecção em setembro de 1911. Cancro duro do freio, *spirochaetas*. Tratamento combinado constante de 11 injecções de calomelanos (0,05) de 25-9 a 11-11-911 e de 6 injecções de salvarsan (0,5-0,3) de 30-11 a 16-12-911. RW. sempre — desde 26-9-911 a 10-8-912. Nenhuma manifestação. Nova infecção em julho de 1912 tendo tido coito suspeito. Ulceração typica (*spirochaeta* +) no freio. Exanthema maculopapuloso. Angina especifica. A reacção, que

em 24 de julho foi duvidosa, era em 30 novamente positiva.

III — Infecção em 26-11-911, cancro do freio. *Spirochaeta* +. Tratamento identico acima. O doente supportava mal o salvarsan *(Wasserfehler)*. Durante 14 ½ mezes, clinica e sorologicamente bem. Reacção de provocação negativa. Em outubro de 1912 coitos suspeitos. Em novembro apparece novo cancro da glande. Exanthema (roseola) RW +.

IV — Infecção em outubro de 1911; cicatriz no prepucio. Exanthema papuloso. Poliadenia geral. De 2-2 a 18-4-974, 15 injecções de calomelanos (0,05). De 26-2 a 21-6-912, 10 injecções de salvarsan (0,5) e neosalvarsan (0,5) em 2 curas. RW. a principio +, fica depois sempre — de 10-3-912 a 26-10-912. Nova infecção em 11-10-912. Cancro do freio. *Spirochaeta* +. RW +.

Estes casos, juntos a 2 publicados por Schüller e 2 de Zimmern (522) prefazem 7 observados em um total de cêrca de 500 casos de syphilis I do Hospital Militar (Marinha) de Kiel. Devo lembrar, a quem porventura achar alta a percentagem em comparação com as de outras clinicas, que o tratamento empregado n'aquelle hospital é particularmente energico, como se viu. É o *modus* preconizado por Gennerich, director da casa e que tem obtido os mais assignalados resultados, tendo elle observado por sua vez 15 casos de reinfecção (683).

Jorgensen (642) falla de um caso que é identico ao de Mrongovius (531) por mim já descripto atraz.

Biach (654). Homem de 29 annos. Cancro typico. *Spirochaeta* +. Tratamento intensivo pelo neosalvarsan. Durante 3 ½ mezes sem manifestação clinica ou sorologica. Nova infecção; novo cancro com *spirochaetas*. A RW. é negativa durante as 6 primeiras semanas a seguir a esta segunda infecção. Depois passa a +. A seu tempo, exanthema.

Para Biach não póde haver duvida de que se trata de uma verdadeira infecção.

Boas (689) tem 2 casos. São 2 homens com syphilis certa I (clinica e microscopicamente), tratados com salvarsan + Hg., sendo a RW. ainda negativa. Assim ficou respectivamente 9 e 12 mezes. N'esta occasião nova infecção, de que resultaram cancros localisados em pontos diversos e a que se seguiram exanthemas.

Scholtz (722), sem apresentar a historia detalhada dos seus casos, diz ter 3, dos quaes determinadamente pensa serem de incontestavel reinfecção. N'elles houve um accidente primario absolutamente typico, com numerosos *spirochaetas*, com RW. negativa ou começando a passar a positiva, com tempo de incubação classico depois de coito suspeito.

Milian (786):

I—B., 30 annos. Cancros multiplos do penis em 2-9-910. Ganglios inguinaes. *Spirochaetas* +. Reacção de Wassermann +++. A infecção proveiu com certeza da mulher do paciente. Avisada particularmente por Milian para se tratar, não seguiu os seus conselhos, e não appareceu no hospital. B. recebe 0,55 de salvarsan em solução (?) neutra em 10^{cm} de excipiente no dia 3 do mesmo mez. Injecção intramuscular escapular. Em 25, cura dos cancros e ganglios quasi desapparecidos, mas a RW. é +++. Em 20-10 é +, e em 17-11 é —. Em 12-12, o doente volta com 2 cancros typicos do penis, dos quaes um no prepucio e outro da glande, *ambos do lado direito*. Milian, para se certificar, solicitou Mr. Hudelo, Mr. Gaucher e Mr. Queyrat para verem o caso e diagnosticarem sem interrogar o doente. Hudelo responde: «*Si ce malade n'a pas la gale, il a deux chancres syphititiques*», no que é confirmado pelos outros dous. Ha tambem agora um *ganglio inguinal esquerdo* e a RW. é *ainda negativa*. Trazida sua mulher ao hospital, Milian encontra-a com syphilides pigmentares do pescoço, dorso e regiões axillares, alopecia e duas grandes placas mucosas da face interna do pequeno labio *esquerdo* (cancros do lado *dereito* do penis).

Milian pensa excluir a hypothese de um *cancro redux* pelo facto de a nova infecção ser em pontos differentes dos da primeira. Que tambem se não trata de *accidentes secundarios cancriformes*, porque seria de estranhar que só no penis se fossem localisar e em tão pequeno numero. Além d'isto, são absolutamente typicos como accidente primario.

II — Cancro do penis typico em 20-12-911. Adenopathia inguinal bilateral. RW. em 30 era negativa. Milian diz que o diagnostico era «formal». O interrogatorio do doente revelou porém que, em maio do mesmo anno, elle houvera tido já um cancro diagnosticado *(spirochaeta* +) e tratado pelo Dr. Queyrat com 3 injecções intravenosas semanaes de salvarsan. A RW. feita duas vezes em agosto fôra negativa. O diagnostico de reinfecção não era duvidoso para Milian; mas para d'elle dar a demonstração absoluta, deixou o doente sem tratamento. A RW. era então *negativa*. Em 24 de dezembro o doente fazia uma *roseola*. A RW ++++.

Milian viu tambem um caso de syphilis III (paralysia pseudo-bulbar devida a uma syphilis de 9 annos com RW+). Foi tratada com várias injecções de salvarsan. Seis mezes mais tarde, tendo-se exposto a um contacto, teve um *cancro caracteristico com adenopathia*.

Em absoluto, difficil será dar irrefutavel prova de que em um determinado caso houve uma reinfecção. Se admittirmos como verdade que esta não é senão uma *recidiva* ou uma *super-infecção*, fundando-nos na proximidade temporal entre as duas manifestações e no facto experimental da possibilidade da latencia do *spirochaeta* sem manifestação alguma clinica ou sorologica, seremos logicamente levados a admittir tambem a fatal incurabilidade da syphilis, o que de fórma alguma me parece necessario e muito menos provado.

Pois se não se póde acreditar em uma reinfecção porque o cancro se fizera havia uns mezes,

somos porventura forçados a acreditar n'ella se estiver recuado alguns annos? Porque se não ha-de conceber tambem aqui a possibilidade de uma mais prolongada latencia? E que argumento forte e insuperavel existe ahi, que nos impeça de admittir a casual cura da syphilis, a não ser a sua insidiosa evolução?

Evidentemente, casos apresentados como reinfecções pelo simples facto de a *uma* reacção virada a negativo se seguir um accidente cancriforme, não podem ser admittidos sem reserva.

Mas que objecção se póde fazer ao caso de G. Stümpke? Que necessidade desalentadora póde haver de duvidar dos casos de Antoni, Boas, Duhot, etc.?

CAPITULO VII

O NEOSALVARSAN

OS ULTIMOS PREPARADOS ARSENICAES

Chimica do neosalvarsan.
Technica da applicação.

a) **Via sub-cutanea e muscular.**
b) **Via venosa.**
c) **Via intra-rachidiana.**
d) **Via ocular.**

Dóses.
Contra-indicações.
Acção sobre as manifestações syphiliticas.

Os ultimos preparados arsenicaes.

Referir-me-hei n'este curto capitulo ao outro preparado de Ehrlich, o "914„, segundo a ordem dos seus estudos chimiotherapicos e *Neosalvarsan*, segundo o seu nome commercial fixado por patente.

Serei resumido, porque no decurso do meu trabalho se fallou indistinctamente dos resultados e acção de ambos os preparados visto como elles se equilibram sensivelmente.

Chimica do neosalvarsan

O novo medicamento, admittido á experimentação clinica em fins de 1911, é um descendente directo do salvarsan. Segundo Ehrlich, obtem-se por uma condensação do *formaldehysulfoxylato de soda* (CH^2 (OH) O. SO. Na) com o salvarsan. Já era conhecida a propriedade de o formaldehydsulfoxylato de soda se unir com os chlorhydratos de differentes bases.

A reacção decorre segundo o eschema:

$$R.\ NH^2 + HO.\ CH^2\ O\ SO.\ Na — R.\ NH\ CH^2\ O\ SO.\ Na + H^2\ O.$$

Como o salvarsan contém dous grupos amidados, podem originar-se compostos com um ou dous residuos de formaldehydsulfoxylato. O neosalvarsan é o mono producto.

Ehrlich já annos antes, em investigações chimicas com os formaldehydsulfoxylatos, havia obtido compostos de facil dissolução.

Em 1911 recomeçou as suas pesquizas com a intenção de obter um preparado facilmente soluvel

e neutro, guardando as propriedades medicamentosas do salvarsan. Dirigiu especialmente a sua attenção para o formaldehydsulfoxylato, porque este composto obsta, por um determinado tempo, á autooxydação do soluto alcalino do salvarsan.

Ehrlich estudou assim o comportamento do sulfoxylato para o salvarsan e encontrou o composto neutro, facilmente soluvel, que exercia mesmo mais forte acção que o salvarsan nas trypanosomiases animaes, a que deu o nome de *neosalvarsan.*

Technica da applicação

a) **Via sub-cutanea e muscular.**

O neosalvarsan póde ser applicado por via subcutanea, intramuscular e intravenosa e ainda póde ser introduzido no canal medullar e pelo sacco conjunctival.

A technica para a preparação do soluto é agora extremamente simples.

No caso de querer injectar-se por via sub-cutanea ou intramuscular nada mais ha a fazer do que dissolver o pó em agua distillada fervida.

Schreiber (523) emprega um soluto a 0,4 % de chloreto de sodio. Dissolve 0,3 a 0,45 de neosalvarsan em 10 cm^3 de soluto de chloreto de sodio, fazendo uma injecção todos os 14 dias. A dôr é pequena. É conveniente começar por dóses menores para estabelecer a tolerancia.

Marschalkó (518) emprega o hydrosoluto apenas um pouco mais concentrado — 0,45 neosalvarsan em 7,5 cm^3 de agua.

Um dos seus doentes queixava-se muito de fortes dores durante 24 horas; um outro, pelo contrario, nada. Durante 10 a 14 dias de observação não viu que infiltrado algum se formasse.

Marschalkó não se julga porém nas condições de poder generalisar, porque o numero dos seus observados era pequeno e, com o salvarsan, não

era por certo o soluto alcalino o culpado das infiltrações vistas. Estas eram o resultado de uma acção arsenical, muitas vezes exercida lenta e silenciosamente.

Wechselmann (641) injecta solutos ainda mais concentrados. Da sua prática tira a conclusão de ser a relação 0,1 neosalvarsan para 1 cm³ a melhor. Injecta 3 cm³ ao todo, de cada vez. Mas a technica da injecção sub-cutanea não é das mais simples. A ponta da agulha deve ficar no espaço entre o fascia e o tecido adiposo sub-cutaneo, o que se conhece na facilidade com que se esvasia a seringa. Com a sua prática de 1:000 injecções assim feitas, Wechselmann diz não haver formação qualquer de infiltração e a dôr ser nulla ou quasi.

Lier (604) tambem recommenda a via intramuscular por não ser dolorosa e não causar infiltrações.

Swift (611), em experiencias em coelhos, compara a acção necrotica do salvarsan e neosalvarsan no tecido muscular onde são depositados. É ella menor para o ultimo. Além d'isso, emquanto que a absorpção é muito lenta com o salvarsan, attinge 75 a 85 % no fim da primeira semana com o neosalvarsan.

b) **Via venosa**

Pelo que diz respeito á injecção intra-venosa é tambem agora a sua technica muito facilitada. O pó secco é tão facilmente soluvel que basta entrar em contacto com a superficie da agua para logo se dissolver. Por conseguinte inutil a agitação e muito menos as espheras de vidro.

Stühmer (458), seguindo a technica de Schreiber, manda dissolver 0,6 a 1,5 gr. de neosalvarsan em 200-250 cm³ de agua distillada recente e empregar o soluto immediatamente.

Tambem se não deve usar, segundo elle, o sôro physiologico, porque os solutos assim pre-

parados turvam mais rapidamente e mostram-se mais toxicos na experiencia animal. Melhor é o soluto a 0,4 %; melhor mesmo do que a simples agua distillada. É preciso empregar sempre o soluto á temperatura do aposento ou, melhor, de 18 a 25 centigrados. De maneira alguma se devem de aquecer os solutos depois de feitos, o que exporia a oxydações perigosas.

Como se vê, não é mais necessaria a neutralisação com a soda, o que é de valor. Poucas vezes se obtem um soluto *normal* de soda. E muitas decepções se podem attribuir a isto.

Obtem-se um soluto ligeiramente hypotonico.

O sangue em contacto com elle muda um pouco de côr — vermelho azulado — mas não ha dissolução dos corpusculos.

Marschalkó (518) recommenda o emprego da agua distillada simples; não porque neosalvarsan e chloreto de sodio se incompatibilisem de qualquer modo: mas porque, sendo desnecessario, é uma inutil complicação.

Emquanto que Stühmer diz não ser preciso injectar algum sôro antes e depois do neosalvarsan, por este ultimo ser pouco irritante para os tecidos, Marschalkó recommenda esta prática, e acho que com razão, pelo menos antes, porque assim se fica certo da boa posição da agulha. Do contrario, só a infiltração daria signal de que ella estava fóra da veia e então já uma notavel quantidade de liquido se haveria disseminado nos tecidos em volta.

Bayet de Bruxellas (648) recommenda o methodo simples de Ravaut para a injecção intravenosa: 10 ^{cm3} de agua distillada e filtrada são deitados em um recipiente onde se faz a dissolução do neosalvarsan nas dóses habitualmente empregadas. A injecção d'este soluto concentrado é feita lentamente — um a dous minutos. Segundo a sua prática, não viu perturbação alguma.

c) **Via intra-rachidiana**

Tambem é possivel a introducção do neosalvarsan por via intra-rachidiana.

Não conheço por emquanto quaes os resultados positivos que se haja obtido com semelhante prática. Actualmente a injecção intra-rachidiana do sôro salvarsanisado tem posto de lado a injecção directa da substancia tal qual. Em todo o caso não quero deixar passar sem referencia alguma cousa do que n'esta direcção tem sido feito.

Em grande numero de casos de syphilis este processo deverá ter emprego.

É hoje facto assente que o systema nervoso é attingido pelo *spirochaeta* logo no começo da infecção.

Wechselmann conta, no 2.º livro da sua obra «Salvarsantherapie», o caso de um doente com cancro, curado rapidamente por pequenas dóses de neosalvarsan. A reacção de Wassermann permaneceu durante tres mezes sempre negativa e não houve manifestações secundarias. Como, porém, apparecessem umas ligeiras dôres de cabeça foi-lhe feita uma puncção lombar.

Cellulas + + Nonne + RW +.

Além d'esta, Wechselmann tem várias observações de syphilis no seu I estadio ou no começo do II com lesões latentes do systema nervoso evidenciadas apenas pelo liquido.

Por vezes, parece haver até uma certa opposição entre as localisações cutaneas e as nervosas. No mesmo syphilitico curam as cutaneas e permanecem as outras. Como se trata pathologicamente do mesmo processo, é porque ha differença na disseminação do medicamento. Assim, ha muito já, que Horsley preconisou a introducção de sublimado a 1 ‰ no espaço sub-dural.

Entre nós, Ayres Kopke — *Medicina Contempo-*

ranea, 1907 — injectou, depois de várias experiencias em animaes, em casos de doença do somno, o atoxyl por via sub-cutanea e ao mesmo tempo phenylurato por via lombar, obtendo melhoras.

Corrêa Mendes, em Loanda, tambem empregou o atoxyl a $^1/_{1.000}$ e Ayres Kopke depois a $^1/_{100}$ (20 gottas) com bom resultado.

Sicard e Bloch *(Comptes-rendus de la Sociéte de Biologie*, T. 69 P. 624) tambem introduziram o salvarsan no canal medullar sem reacção perigosa d'este. Tudo isto é corroborado por Castelli (520) em experiencias em coelhos.

Escudado em todas estas observações, Wechselmann tratou assim em 1912 o seguinte caso:

Mulher cujo marido se havia infectado em 1899. Em 1900, um aborto. Nada de anormal a não ser dores de cabeça continuadas. Em 1908, reacção de Wassermann + em ambos. Em maio de 1912, ataque subito que a deixou sem consciencia. Paralysia geral. Liquor:

Cellulas++++ Nonne++++ W. L++++ W. S++++

Este estado não foi alterado por várias injecções intravenosas de neosalvarsan. Em 21 de junho, injecção de 2 ^{cm3} no canal medullar de um soluto a $1,5/_{1.000}$ de neosalvarsan. Não houve a menor reacção. O seu estado melhorou sensivelmente. A 2 de julho, nova injecção de 7 ^{cm3} de neosalvarsan a $0,15/_{100}$, sem tambem qualquer reacção. O estado geral melhorou sempre. Do resultado posterior d'estas injecções nada publicou por emquanto.

Wechselmann injectou ainda mais uns tres doentes (1 paralytico e 2 recem-nascidos) obtendo — o que é importante — a certeza de que, n'estas concentrações, o neosalvarsan é tolerado pelo canal rachidiano.

Feita esta certeza, começou os seus trabalhos n'este sentido, cujos resultados não estão ainda publicados.

d) **Via ocular**

Quero por ultimo mencionar as interessantes experiencias de Castelli (505) levadas a effeito na Georg Speyer-Haus, citando aqui apenas as conclusões, que são como seguem:

I — A instillação frequente do neosalvarsan no sacco conjunctivo na diluição de 2,5 %, não occasiona perturbação alguma local ou geral.

II — O neosalvarsan, empregado d'esta fórma, exerce acção curadora no processo da keratite especifica originada no coelho por introducção por via intravenosa do agente da svphilis ou framboesia.

III — A acção do neosalvarsan, instillado no sacco conjunctivo, não se limita aos tecidos com que entra em contacto, mas vae exercer-se nas lesões do lado opposto e tambem, em casos de syphilis ou framboesia generalisada, nas lesões distantes.

Dóses

O neosalvarsan, em razão da sua constituição chimica, contém apenas 66 % de salvarsan. Como já d'aqui seria facil de prevêr, a dóse toxica é maior do que a do antigo salvarsan.

Assim, Stühmer (458), preconisa dóses fortes de neosalvarsan. Chegou a injectar alguns homens de constituição forte, com a dóse formidavel de 1gr. e 50, repetida quatro vezes, com intervallo de um dia! E diz nada ter observado de qualquer acção secundaria grave! E como 1gr., 50 de neosalvarsan correspondem a 1 gr. de salvarsan, é que o primeiro é, em absoluto mesmo, menos toxico.

O seu *modus faciendi* é assim: em casos de syphilis recente injecta logo 0,9 neosalvarsan, excisa o cancro e depois novas injecções de 1,2 1,35, 1,5 com um ou mais dias de intervallo. Em mulheres ou individuos fracos, dóses menores — 0,6 a 0,75 — no começo, para depois subir consoante a necessidade. Nos casos em que se supponha que as menin-

ges estão tomadas, deve-se ser muito mais cauteloso. Começar com dóses de 0,15 para subir lentamente.

Bernheim (462) empregou tambem as dóses propostas por Schreiber, que são as correspondentes a 0,6 de salvarsan para os homens, 0,4 para as mulheres. A dóse total de uma cura representa para elle 2 gr.,4 e 2 do antigo preparado. Mas os frequentes signaes de intoxicação que observou, dôres de cabeça, vomitos, diarrhêa, levam-no a protestar contra estas dóses.

Kall (515), Wolff e Mulzer (516) tambem fallam de dóses semelhantes.

Marschalkó (518) pelo contrario, levanta-se energicamente contra tal modo de proceder, reprovando tão altas dóses, «*solche horrible Dosen*».

Embora o neosalvarsan seja menos toxico do que o salvarsan, não o é na proporção dada por Kersten que fixou a *dósis tolerata* em 0,2 por kg. de coelho (*Zentrbl. für Bact.* Bd. 65-H).

As experiencias de Marschalkó fixam aquella dóse em quasi metade. De resto, ninguem mais emprega 1 gr. de salvarsan, cujo correspondente de neosalvarsan é 1,50. E que assim deve de ser, o demonstram as intoxicações graves que começaram surgindo por todos os lados.

Gutmann (*Berl. Klin. Woch,* 912 n.° 37) viu um caso de grave intoxicação com tres injecções semanaes de 0,45, 0,75 e 0,75.

Gennerich (*Berl Klin. Woch.* 1912 n.os 25 e 27) viu tambem algumas intoxicações graves com dóses ainda menores.

Communicações d'este theor foram surgindo mais frequentes e mesmo até casos de morte, como o de Busse e Merian (552) que faz lembrar os observados pelo salvarsan.

Uma rapariga de 18 annos faz uma injecção de 0,6 de neosalvarsan e 14 dias depois, outra. No terceiro dia depois d'esta, ictericia, tremulos, contracturas tonico-clonicas, coma, dyspnêa, cyanose, 40,1, exitus. Autopsia: numerosas hemorragias,

thromboses e amollecimentos no cerebro e medulla, degenerescencias da musculatura, do coração e do tecido do baço.

Marschalkó emprega pois dóses muito menores: 0,6 neosalvarsan = 0,4 de salvarsan, são as que não devem de fórma alguma ser ultrapassadas. Na primeira applicação ainda se deve de ser mais parco: 0,5 de neosalvarsan. Em 231 infusões diz nunca ter visto qualquer reacção desagradavel. Apenas temperatura (39°) e algumas dôres de cabeça onde podiam esperar-se, a saber: syphilis em erupção recente.

Estas são as dóses mais geralmente acceites.

Contra-indicações

Pelo que concerne a contra-indicações pouco ha a dizer, visto como para aqui vale o que a experiencia ensinou para o salvarsan.

Não se empregará o neosalvarsan em doentes com symptomas graves ou em imminencia de morte. Não se empregará nas nephrites graves não especificas, nas myocardites e na arterio-esclerose adiantada, nem tão pouco em doentes fazendo altas temperaturas.

Em razão da sua menor toxicidade, poder-se-ha mesmo empregar o neosalvarsan onde se hesitaria com o salvarsan.

Acção sobre as manifestações syphiliticas

Nos primeiros tempos do apparecimento do neosalvarsan quasi todos os auctores eram unanimes em admittir para os dous preparados egualdade de acção, e alguns até superioridade do segundo.

Stühmer (458), com uma observação de 340 doentes a que fez 1:400 injecções, em todos os periodos da syphilis, diz que os seus resultados não eram em nada inferiores aos do salvarsan. O com-

portamento dos *spirochaetas* não differia do observado com o salvarsan. Não foram mais vistos, 24 horas depois da injecção, em condylomas e outras manifestações syphiliticas efflorescentes.

Quanto á reacção de Wassermann, tambem os resultados concordam com os antigos. De 122 doentes examinados durante 4 mezes, 82 mostraram-se de RW —. Alguns casos em que a reacção de Wassermann não chegara a ser + assim ficaram depois de tratados.

Bernheim (462) eguala a acção dos dous preparados nas manifestações abertas. Mas os *spirochaetas* desapparecem mais lentamente do que com o salvarsan. Em 7 casos sobre este ponto investigados, todos elles revelaram *spirochaetas* vivos no dia immediato ao da injecção e no segundo ainda, quatro.

Para Kall (515) a acção do neosalvarsan fica um pouco áquem da do seu antecessor. Wolff e Mulzer (516), concordam n'este modo de vêr e vão mesmo até affirmar que o novo medicamento é mais toxico em eguaes dóses. É uma opinião; mas não a tenho visto confirmada.

Marschalkó (518) acha que o neosalvarsan é *pelo menos* tão intenso como o salvarsan, e rebate a opinião contraria de Gennerich — que, de resto, se tem vindo mais e mais a confirmar — fundado nas suas observações microscopicas. Em muitos dos seus casos, poude observar em 4-5 horas a destruição dos *spirochaetas* da esclerose. Clinicamente, são eguaes os seus resultados aos anteriormente obtidos.

Stroscher (538), falla da acção muito favoravel do neosalvarsan e em tudo equivalente á do "606„, com dóses baixas (0,6 homens e 0,4 mulheres) repetidas 3-4 vezes semanalmente, a que segue um tratamento mercurial.

Heuck (564), reconhecendo menor toxicidade ao "914„ colloca-o em inferioridade em relação ao "606„ pelo que diz respeito á sua acção clinica.

Sorologicamente, tambem se lhe revela inferior e os resultados positivos obtidos, de menor duração.

Gutmann (610), em um estudo comparativo dos dous medicamentos, chega á conclusão de que a percentagem dos injectados com o salvarsan que fazem febre, é muito maior do que a dos injectados com o neosalvarsan. As perturbações gastro-intestinaes são com este menos frequentes; menos frequentes tambem os fenomenos « anaplylactoides ». Differença clinica fundamental não existe.

Dreyfus (611) concorda pelo que diz respeito á primeira parte mas não quanto á acção clinica. Por isso, nos casos graves e inveterados de syphilis, é ao salvarsan que deve de recorrer-se. Em alguns casos mesmo, póde empregar-se a combinação dos dous com vantagens.

Não prolongarei mais a enumeração de opiniões que todas se resumem n'estas poucas palavras: ambos os preparados são fortemente activos sobre o *spirochaeta;* o neosalvarsam accusa sobre o salvarsan o progresso de seu mais facil manuseamento e talvez menor toxicidade; mas está-lhe um pouco atraz no vigor da acção clinica.

Não adiantarei mais este capitulo para não cair em enevitaveis repetições, porque muitos e muitos dos resultados de que se falla ao longo d'este trabalho, se referem indistinctamente ao salvarsan e neosalvarsan.

OS ULTIMOS PREPARADOS ARSENICAES

São estes os de numero "694„ e "1:206-A„ que representam Salvarsan alcalino, em fórma facilmente soluvel. Ambos elles contêem salvarsan sodico com substancias conservadoras: o "694„ com *hyraldita,* o outro sem ella.

Como porém a preparação do "1:206„ seja mais facil, melhores as suas propriedades physico-chimicas e a acção dos dois egual, Ehrlich resolveu-se a utilisal-o apenas, com exclusão do "694„ cor-

rendo no commercio com a designação de *Salvarsannatrium* (salvarsan-sodio).

Representa este preparado mais um esfôrço de Ehrlich para a obtensão da droga ideal. Se o *neosalvarsan* era de facil preparação, ficava aquem do "606„ pelo que diz respeito a acção therapeutica. O "1:206„ pretende reunir as boas qualidades dos dois.

É um pó amarello-ouro, de facil solução na agua, de reacção alcalina, de cheiro aromatico. Oxyda-se pela permanencia em contacto com o ar, tomando uma côr escura e augmentando de toxicidade.

O preparado só ainda ha uns nove mezes é que entrou na experimentação clinica nas mãos de Heinrich Loeb, Wechselmann e Dreyfus.

Pelo que diz respeito á preparação do soluto, Loeb (789) diz utilisar agua distillada recente, ou mesmo até agua commum, longamente fervida, sem ter observado qualquer perturbação. Em todo o caso prefere a agua distillada. Não é preciso o Na Cl. Dissolve 0,1 gr. em 7-10 cm³ de agua. Em alguns casos injectou com a seringa na concentração de 0,3-0,46: 20 cm³ de agua, mas observou certas perturbações subjectivas, ausentes com solutos mais diluidos. Injectou, em um caso, 0,2: 4 de agua por via muscular, havendo dôres durante tres horas, mas não infiltrado.

A dóse varia de 0,3 a 1,05, sendo as médias 0,45—0,75—0,90. A dóse total maior attingiu 6,60 gr. em 8 injecções.

O tratamento foi feito em combinação com o mercurial, sendo em regra duas injecções semanaes de salicylato de Hg e uma de salvarsannatrium.

É bem supportado. Em 94 doentes poucas vezes viu augmento de temperatura; da mesma fórma vomitos, diarrhea, dôres de cabeça, etc. Não houve lesão do rim. Havendo albumina, alguma vez observou passageiro augmento; mas em um

doente de 14 ½ annos, em syphilis I, com grande quantidade de albumina, desappareceu esta depois da primeira injecção. Alguns doentes ficam somnolentos depois da injecção, outros sentem gôsto a ether; e nada mais de notavel.

O tratamento póde ser feito ambulante: alguns doentes que fizeram viagens em caminho de ferro de mais de duas horas depois da injecção, nada soffreram.

Quanto a resultados, Loeb diz serem bons. Tanto quanto hoje se póde dizer, obteve resultados positivos em *todos* os casos I que foram tratados abortivamente. Roseolas e papulas superficiaes desappareceram em uma semana, condylomas largos em 2-3. A reacção de Wassermann é bem influenciada.

Dreyfus (787) e Wechselmann (788) comfirmam por seu lado estes resultados.

CAPITULO VIII

OBSERVAÇÕES PESSOAES

O numero das minhas observações é pequeno. Já no começo d'este trabalho me referi ás razões que me obrigaram a mudar a sua indole, originariamente intentado ser clinico.

Não representam ellas um grande valor positivo a accrescentar n'esta grande e debatida questão.

Não quero porém deixar de as apresentar tal como foram tiradas desde 1911 a 1914, porque, quando mais não seja, d'ellas se verá em parte confirmado o que já hoje se póde considerar como definitivo ácêrca do valor do arsenobenzol.

A maioria das observações foi feita em diversas enfermarias do Hospital Geral de Santo Antonio. Bastantes, porém, são tiradas de casos particulares.

N'estes 38 casos, foram feitas 84 injecções, sendo 29 sub-cutaneas ou intramusculares e 55 intravenosas. Em 1911 foram feitas 28 — todas por via hypodermica. Em 1912, 16 intravenosas e em 1913 e 1914, 39 intravenosas e 1 intramuscular.

Os casos tratados distribuem-se como segue pelo que diz respeito ao periodo em que a syphilis se encontravava:

Syphilis	I	4
»	I-II	6
»	II	10
»	II-III	2
»	III	14
Epithelioma		1
Hysteria		1
		38

Estes dous ultimos casos foram injectados pelo "606„ a pedido do Ex.^{mo} Snr. Director de Clinica Cirurgica. No primeiro havia o interesse de vêr a acção do medicamento sobre a larga placa epitheliomatosa infectada, suppurante. Viu-se apenas que a ferida limpou consideravelmente, o que póde explicar-se pelo levantamento de forças que a acção tonica do medicamento occasionou no doente.

No segundo havia largas suspeitas de syphilis, como se verá da observação, apesar da RW. ser negativa. Parece que em verdade se tratava de uma hysterica.

Antes de applicar o medicamento, submettia os doentes a um exame clinico summario, pelo qual me certificava da não existencia de lesões organicas importantes que fossem absoluta contra-indicação, e o que deve notar-se, é que nos meus 38 casos nunca vi qualquer cousa de alarmante.

A technica empregada variou, conforme foi variando na mão dos experimentadores que teem vindo a ser os indicadores da direcção a seguir na applicação do "606„.

A principio, as injecções eram exclusivamente sub-cutaneas ou intramusculares e, se repetidas, com largos intervallos. Ainda não havia de todo desapparecido a ideia da — *Therapia sterilisans magna*, na sua fórmula primitiva. Julgava-se possivel a jugulação da doença com uma simples dóse. Era a grandeza d'esta que se devia procurar fixar, bem como o modo optimo de a applicar. Por isso empreguei quasi todas as technicas preconisadas, excepto algumas de maior complexidade como por exemplo a da suspensão neutra, segundo Wechselmann, que até uma centrifuga exige perto do local onde a injecção haja de ser feita. Empreguei os solutos alcalinos, os acidos, as suspensões em azeite, oleo de amendoas doces, oleo de ricino, etc.

A quantidade de vehiculo variou desde 20 cm^3 nos primeiros casos, a 2 nos ultimos.

As primeiras injecções foram feitas segundo a

technica de Alt (alcalina). Deixou-me boa impressão pelo que diz respeito ao vigor da acção. Claro que, usando-se de largas quantidades de vehiculo, a superficie tecidular de absorpção é grande e assim se explicará talvez a superioridade d'este meio de introducção do medicamento. Mas do mesmo passo as dôres são fortes, sendo mesmo obrigado ao emprego da morphina no caso 7. De um caso soube eu, com necrose extensa, visto em uma enfermaria do Hospital Geral de Santo Antonio. O que tive, foram fortes infiltrações em volta da injecção, infiltrações que persistiram durante muito tempo, difficultando a absorpção, como succedeu no mesmo caso 7.

Quasi que o mesmo posso dizer dos solutos acidos. São activos, jámais em certa quantidade de vehiculo. Mas as dôres são violentas. Ultimamente empregava a menor quantidade possivel de agua; em geral uns 4 ^{cm3}. As dôres eram menores. Como é um meio muito facil de applicação, ainda é áquelle a que dou a preferencia hoje, quando me é impossivel fazer a injecção intravenosa. Julgo mesmo que os solutos acidos concentrados devem de ser olhados com mais attenção do que geralmente se faz.

Das suspensões não direi outro tanto. É facto que as dôres são muito menos agudas, jámais empregando as pequenas quantidades de vehiculo que eu cheguei a empregar (2 ^{cm3}). Mas ficam extraordinariamente espessas. O salvarsan não soffre a fina divisão que é precisa para lhe facilitar a absorpção. D'ahi, a impressão com que fiquei da sua maior lentidão de acção. Assim, no caso 15 não houve acção alguma sobre as lesões. Verdade seja que o doente era fortemente suspeito de tuberculose, sendo talvez a esta devidas as lesões que apresentava.

O melhor vehiculo oleoso é o oleo de amendoas doces, por ser mais fluido que o azeite, ou o oleo de ricino. De outros vehiculos para suspensão não tive experiencia.

Como consequencias immediatas da injecção, observei algumas vezes, além das dôres e infiltração, tambem movimentos febris pouco accentuados — 38, o maximo 39. Estas elevações thermicas observei-as principalmente em casos de syphilis I ou II, como por exemplo succede nos casos X e XII. Este ultimo, emquanto que faz 39 á primeira injecção, supporta as ultimas duas sem reacção alguma. Isto interpreto eu: a febre é occasionada pela libertação das endotoxinas dos numerosissimos *spirochaetas* que nos periodos I-II e II infectam o organismo inteiro.

Dos resultados pouco tenho que dizer; apenas que o salvarsan, mesmo por via hypodermica e mesmo em uma unica applicação, é um cicatrisante admiravel e de uma potencia incomparavel.

As placas mucosas desapparecem com enorme rapidez, como se vê dos casos VI e XII. As cephalalgias desappareceram em alguns casos de um dia para o outro. Em um quarto particular do Hospital Geral vi um doente com deglutição dolorosissima, podel-a fazer sem qualquer difficuldade, 8 horas depois de uma injecção intramuscular. Vi cicatrisações de largas ulcerações em restricto espaço de tempo, como por exemplo o caso I e sobretudo o caso III, que eu achei simplesmente extraordinario. Quando se poderia pensar em obter um resultado comparavel com *uma* injecção mercurial, mesmo da preparação mais energica?

De um modo geral, posso fallar em 20 ou 25 dias como a média para a cicatrisação por uma injecção de salvarsan de qualquer ferida aberta syphilitica. Mais lentas em desapparecer são as lesões com infiltração. A maior parte das vezes uma ou mesmo tres injecções sub-cutaneas ou musculares são incapazes de as fazerem regressar.

Da acção sobre a RW pouco ou nada posso dizer. Apenas o caso VI tinha uma RW +++ antes e apenas + depois do tratamento com 3 injecções de 0,3 em azeite.

Recidivas pude observal-as no caso VI e no caso XIX.

O caso X manteve-se um anno, pelo menos, sem recidivas. Havia feito, além de anteriores tratamentos mercuriaes, uma injecção de 0,6.

Um outro effeito que não devo deixar de assignalar é o da acção ruborisante do salvarsan. Em nenhum caso vi que os doentes emagrecessem, como alguns poucos dizem ter observado. Quasi sempre prosperaram, sendo os exemplos mais typicos e frisantes os casos III e IX que são verdadeiramente notaveis. Foram uma verdadeira transformação!

De effeitos arsenicaes secundarios, apenas no caso V vi uma erupção vesicular com prurido, que talvez possa ser attribuida ao "606„.

No caso XVIII houve uma hematuria que cedeu ao regimen lacteo simplesmente.

Foram injectados dous doentes sobre quem impendia o diagnostico certo ou provavel de tuberculose — II e XV. Parece que o processo tuberculoso não foi modificado.

De 1912 para cá empreguei a via venosa quasi exclusivamente. A principio as dóses eram altas (até 0,6) e apenas fazia uma ou duas injecções. Mais tarde fixei-me no eschema geral de fazer primeiro tres injecções (em regra 0,3 + 0,4 + 0,5) seguidas de tratamento mercurial (20 injecções de biiodeto ou 6 d'oleo cinzento ou ainda 30 fricções) e por ultimo duas novas injecções de salvarsan (em regra 0,4 + 0,4 ou + 0,5). Claro que este eschema nada tem de absoluto. Assim, sempre que se esteja em frente de um caso de syphilis II no seu periodo de generalisação maxima e sempre que haja suspeitas de que as meninges não estão intactas, forçoso é actuar com toda a cautella nas dóses, para evitar reacções possivelmente mortaes. Por isso o caso XXXVI foi mesmo préviamente tratado com 10 fricções.

Os phenomenos reaccionaas consistiram principalmente em febre, vomitos, diarrhêa, colicas, dôres de cabeça ou augmento das que já existiam para depois desapparecerem (Herxheimer).

A respeito da genese das manifestações febre e cephaleas, mais me inclino a julgal-as como a exteriorisação clinica primeira da acção do salvarsan sobre o *spirochaeta*, do que como resultado do *Wasserfehler* ou *Glasfehler*. Mas, pelo que diz respeito aos vomitos, á diarrhêa, colicas, etc., forçoso é admittir outra causa; ou qualquer das duas ultimas acima ou a propria acção toxica do medicamento ou seus derivados por oxydação. Os casos XXII e XXV assim o exigem. O caso XXII estava em secundarismo. Tinha placas e uma laryngite. O caso XXV era terciario. Ambos foram injectados do mesmo soluto. Mas, emquanto que o primeiro fez 37,2 e nada mais sentiu do que um certo mal-estar, o segundo fez 38,5, teve tremuras, vomitos, diarrhêa, a ponto de declarar que não mais queria ser injectado.

A minha prática é pequenissima, motivo provavel de nunca ter observado qualquer manifestação alarmante, como as reacções anaphylactoides, as neurorecidivas ou qualquer syndroma cerebral dos descriptos na litteratura.

Localmente, tive uma phlebite no caso XXI. O doente tinha uma veia muitissimo pouco saliente. Á primeira picada parece que foi atravessada; depois ainda tive de fazer umas tres, antes de entrar na veia. Como o doente era um pouco impaciente e se mexia bastante, é natural que haja havido qualquer falta de asepsia, o que, junto ao traumatismo, teria provocado a inflammação da veia. Curou sem incidente.

Pelo que diz respeito á acção, não ha duvida que é este o processo ideal de applicação do salvarsan. Além da facilidade com que as injecções podem ser feitas — pois que difficil é conceber que no mesmo doente se podessem fazer 15 ou 20 injecções a seguir, por via sub-cutanea, como já se

tem feito por via venosa — a energia com que o medicamento age é maior e mais segura.

As manifestações cutaneas e mucosas que me foi dado vêr, curaram com rapidez, mesmo um caso de syphilis hereditaria já tardio — caso XX — se bem que n'este a epidermisação não estivesse completa quando sahiu, o que foi apenas devido á péssima qualidade da pelle de nova formação. O ultimo caso — XXXVIII — que era refractario ao tratamento mercurial, fechou as suas lesões rapidamente depois do salvarsan.

Como sempre, as manifestações syphiliticas com infiltração revelaram-se mais resistentes em desapparecer — por exemplo o caso XXVIII — se bem que por fim cedessem n'aquelles casos onde o tratamento foi adequado: casos XXXI, XXXII e XXXIII, etc.

Quanto á reacção de Wassermann pouco tambem aqui poderei dizer. Em todo o caso, as minhas observações confirmam o que está assente. Assim, o caso XX, cuja reacção de Wassermann era + + + quando entrou, apresentava-a apenas + quatro mezes depois, tendo feito duas injecções intravenosas. O caso XXVII com reacção de Wassermann + + + em setembro e outubro, fazia-a + em fevereiro seguinte, havendo recebido tres injecções de salvarsan e vinte de biiodeto. O caso XXX tinha reacção de Wassermann + passando esta a — quatro mezes depois, tendo feito 3 intravenosas e 30 fricções. O caso XXXI, cuja reacção de Wasserman não foi feita antes do tratamento, mas que era seguramente uma syphilis, tinha-a negativa um e dôze mezes depois, com um tratamento de 0,3 + 0,4 + 0,6 de salvarsan + 6 injecções de oleo cinzento + 0,5 de salvarsan. O caso XXXIV tinha a reacção de Wassermann + antes e negativa onze mezes depois com um identico tratamento.

Recidivas vi-as nos casos XXVI e XXVI.

Os resultados totaes podem dividir-se em dois grupos. No primeiro, os casos que, como os XXVI,

XXVII e XXVIII foram tratados, por assim dizer segundo o methodo opportunista, apresentaram os peiores resultados. Por exemplo: o XXVII que em fins de setembro estava quasi curado das duas manifestações com uma *simples* injecção intravenosa de 0,4, fazia uma recidiva em outubro, que cedeu a nova intervenção. Em dezembro nova recidiva. Nova injecção d'esta vez acompanhada de 20 mercuriaes. As manifestações desapparecem, mas a reacção de Wassermann ainda é + em fevereiro.

No outro grupo estão os casos que foram sujeitos a um tratamento *systhematico* e mais energico. São d'este grupo os casos XXX, XXXI, XXXII, XXXIV e XXXV.

Como dignos de mais attenção citarei os casos XXXII e XXXIV. N'estes, a reacção era negativa cêrca de um anno depois do tratamento, que foi energico, passando elles esse anno sem manifestação alguma clinica. Bem sei que o periodo de observação não é longo, e sobretudo que uma só reacção de Wassermann nada ou quasi nada diz. Mas comparando estes dois casos a outros innumeros da litteratura em eguaes condições, parece-me licito suppôr que elles hajam conseguido vêr-se definitivamente curados da sua syphilis.

Caso I. — J. M. M, de 48 annos. Syphilis de 12 annos. Em seguida ao cancro, ulcerações por todo o corpo de que restam largas e numerosas cicatrizes. Cura de injecções. Mais symptoma algum até ha dous annos em que uma simples erupção da pelle apóz um coito, se transformou em larga ulcera do dorso do penis. Quando esta cicatrisava, appareceram-lhe manchas vermelhas por todo o corpo que se volveram em largas ulcerações. Cephalalgias. N'esta occasião o doente começou a ouvir mal, ficando depois sempre com a audição bastante diminuida. Cura por ingestão. Ha anno e meio perfuração da abobada e depois ulcera no nariz.

Resistiu a todos os tratamentos especificos, tonicos; doente muito cahido. 3-12-910, Ehrlich 0,6, em injecção alcalina nas nadegas. No dia 6 teve 37,8. As cephalalgias desappareceram. Magni-

fico aspecto. A 17, a ferida do nariz cicatrisa e fórma-se um sulco de eliminação em volta dum sequestro. A injecção foi pouco dolorosa.

Dia 30, magnifico aspecto, mais gordo, sente-se forte. O osso do nariz não se mobilisou, mas a ferida em volta cicatrisava.

Dia 24 de janeiro de 911, segunda injecção, poucas dores. No dia immediato começou de ouvir melhor (desde novembro que ouvia muito mal).

Ulteriormente foi precisa a intervenção cirurgica para a extirpação do sequestro que se não eliminava.

Dia 12 de fevereiro, terceira injecção (alcalina), cicatrisação completa. O doente deixa o hospital sem manifestação alguma e com aspecto optimo.

Caso II. — D. A. P., de 42 annos. Ha 10 annos teve pelo corpo uma erupção vesicular, sendo as vesiculas cheias de uma especie de pus que se não esvasiava pela pressão. Actualmente tem no pé ulceras. Ha 4 annos teve uma ulceração que lhe corroeu o prepucio. Adenia inguinal nitida. Tem cicatrises dispersas, brancas, retractivas, nacaradas. Tem actualmente uma pequena ferida no dedo médio esquerdo que elle diz semelhante ás que lhe deixaram as cicatrizes. Falta-lhe o veu palatino, destruido ha 8 annos, época em que começou a soffrer da garganta (dores e ulcera). Falta-lhe o septo nasal. Tem temperatura (39,5). Fastio.

No dia 2 de março de 911 0,3, em 6 cm 3 de oleo de amendoas doces. *No dia seguinte não tinha já dores da injecção.*

Dia 13, feridas em cicatrisação. Temperatura desce.

Dia 25, ferida do pé fechou. Na mão tambem quasi fechada.

O fastio permanece. A temperatura voltou com grandes oscillações. *Bacillose pulmonar.*

Caso III. — A. M., de 38 annos. Um verdadeiro Lazaro. Syphilis de 7 annos. Alcoolismo. Tempo depois da infecção teve o corpo cheio de ulcerações, mesmo na face plantar dos pés. Tem estado várias vezes no hospital. A primeira por causa de grandes ulcerações na cabeça e no nariz. Fricções. Injecções. Xarope de Gibbert. Curou. Mezes depois nova recrudescencia com enormes feridas que cederam ao fim de um tratamento energico.

Um anno depois teve coito com a mesma mulher que o infectara, andando ella menstruada. Nova ulceração no penis a que breve se seguiu a generalisação do virus, atacando-lhe então os olhos O esquerdo está informe, absolutamente perdido. Não ha palpebras. Não ha abobada palatina. A garganta e o nariz suppuram dôr á deglutição. Ganglios cervicaes enormes. O doente é uma verdadeira chaga suppurando, exhalando de si um cheiro de nausea. Estado geral miseravel.

Dia 17 de dezembro, 0,6 em glycerina e sôro physiologico. Dores que permaneceram até 30, bem como a induração. Diarrhea. Diurese abundante. Durante trez dias muito prostrado.

Dia 22 de dezembro. Mudança completa. Tudo está em via de cicatrisação.

Dia 25, segunda injecção de 0,6 só de um lado. Doeu menos. De resto tudo cicatrisado já.

Dia 30. Cicatrisação terminada Boa deglutição. Appetite. Sente-se forte. Moral optimo.

Caso IV. — M. F., de 25 annos. Syphilis de trez annos. Pillulas. Xarope. Não obstante, o cancro resistiu durante 8 mezes.

Anno e meio depois da infecção, appareceram-lhe ulceras na face e pescoço que cicatrisaram com 25 fricções e 46 injecções. Começou a soffrer da garganta. Ha dous mezes ulcerou. Ulcera de parede posterior da pharynge. Ulceração da parte direita do veu do paladar chegada á uvula e na naso-pharynge do mesmo lado até ao pavilhão da trompa (Dr. Teixeira Lopes). Inflamação ligeira das cordas vocaes inferiores. Dores de cabeça.

Dia 7 de fevereiro de 911, 0,6 em soluto acido intramuscular. Dores. Trez dias depois 38°. Dous dias apóz a injecção as feridas soffriam detersão e as dores desappareceram.

Dia 17. O doente, que se sentia bem, sahiu com a garganta quasi cicatrisada.

Caso V. — F. S. O., de 46 annos. Syphilis de dous annos. Cancro no penis. 8 mezes depois roseola, erupção papulasa. Cephalalgias. Dores osteocopicas. 40 injecções.

Ha dous mezes, de uma fissura no penis desenvolveu-se uma ulcera phagedenica. Erupção papulosa generalisada. No cavado popliteo direito uma pustula, bem como algumas no couro cabelludo. A ulcera toma actualmente todo o sulco balano-prepucial e quasi toda a glande. Cephalalgias. RW+++.

Dia 12 de janeiro de 911. 0,6 em suspenção neutra. Uma hora depois algumas dores bem supportaveis. No dia immediato menores. Urina bem. Havia 8 dias que não obrava, obrou no dia seguinte ao da injecção.

Dia 16. Pustula do cavado popliteo com a areola inflamatoria (Reacção de Herxheimer). O cancro começa a cicatrisação estando a ferida limpa, granulando.

Dia 22. Cicatrisação continua. Não tem mais dores. Nas mãos prurido a que se segue uma ligeira erupção vesiculosa suppurante e que desappareceu passados dias (Arsenicismo?).

Dia 2 de fevereiro. 0,3 em soluto acido. Pouco dolorosa.

Dia 13 de fevereiro. Sahiu com um pequeno espaço na superficie da glande por epithelisar.

Dia 18 de fevereiro, RW+. Cicatrisação completa.

Caso VI. — M. G. C. Syphilis de 6 mezes. Restos do cancro no prepucio. Duresa caracteristica. Placas mucosas da pharynge e ulcerações. Polyadenia. Do lado esquerdo do pescoço um ganglio do

tamanho de um ovo de pomba. Syphiloma anal suppurando e difficultando-lhe immenso o obrar desde ha tres mezes RW +++ (21 de novembro de 1911).

Dia 3 de março — 0,3 em azeite, em um dos gluteos. Dôres até de madrugada. Não teve temperatura. Logo no dia immediato sentiu grande differença nas dores ao obrar. Elle que não podia sentar-se, poude no dia immediato fazel-o.

Dia 8. Placas e ulcerações tudo desapparecido. Syphiloma muito melhor.

Dia 25. Do syphiloma só resta alguma induração. De resto cicatrisado e sem dôr alguma ao obrar. Ganglio cervical na mesma. Come bem.

Dia 26. Injecção acida de 0,5 intra-muscular. Reacção dolorosa bastante intensa.

Dia 8 de abril. Nova injecção de 0,5 em soluto alcalino entre as espaduas. Reacção muito dolorosa.

Dia 28. O doente apresenta-se com magnifico aspecto. Sem symptoma algum clinico de syphilis. Em volta dos pontos onde as injecções foram feitas infiltração dos tecidos.

Dia 15 de maio. RW +. O doente abandona o hospital. Faz, passados tres mezes, uma erupção generalisada discreta tratada na clinica externa hospitalar com o mercurio.

Caso VII. — A. M., de 44 annos. Syphilis de 16 annos. Depois da infecção, todo o corpo se lhe cobriu de ulceras. Só no banho é que lhe tiravam as toalhas de gase que o envolviam. O cabello caiu-lhe todo. Durante 7 mezes injecções d'oleo cinzento. Passaram 10 annos sem manifestação alguma nem tratamento. Depois, periodicamente, todos os annos, lhe appareciam debaixo dos braços tumores e pequenos abcessos por todo o corpo. Fez duas curas mercuriaes durante dous annos. Ha um anno teve uma vesicula branca no local da primitiva infecção, que lhe cauterisaram. Ulcerou e inflamou a ponto de ser necessaria a operação da phimosis. Mais tarde voltou ao hospital com grandes feridas pustulosas na cabeça, testa e sobrancelhas e com fortes dores de cabeça.

No dia 4 de janeiro de 1911, 0,6 em soluto alcalino na região interscapular, sub-cutanea. Muito dolorosa. (A solução estava talvez hyperalcalina). Formação de fortes infiltrações.

Dia 5. As dores de cabeça desappareceram. Temperatura 38°.

Dia 10. As ulcerações estão em cicatrisação.

Dia 18. A cicatrisação progride, mas o effeito medicamentoso tem sido lento, o que talvez se explica pela encapsulação que o "606,, soffreu, visto como no local da injecção ha duas infiltrações do tamanho de um ovo de gallinha. Dias depois o doente sahiu do hospital.

Caso VIII. — A. R. C., de 20 annos. Constituição herculea. Syphilis de 2 annos. Cancro no rebordo esquerdo da glande de que

ainda hoje apresenta a cicatriz. Roseola. Cephalalgias. Pillulas de protoiodeto. Desappareceram as manifestações. Excessos *et Bacho et Venere*. Nova erupção. E depois, sempre que se excedia, novas manifestações.

Actualmente tem cicatrizes nas pernas, nadegas, dorso, testa, cabeça, algumas d'ellas ainda com crostas adherentes. No braço esquerdo tem uma larga cicatriz não epithelisada ainda por completo. A garganta apresenta uma funda ulceração da parte posterior da pharynge. Pillares ulcerados. Uvula tambem mordida. Muito rouco.

Dia 24 de março de 1911. 0,6 em oleo de amendoas dôces, nos dous gluteos. Pouco dolorosa. No dia seguinte o doente andava bem.

Dia 30 a cicatrisação caminha rapidamente. Voz na mesma.

Este doente foi visto por mim e injectado um anno depois. Tinha passado sempre bem, sem manifestação alguma. Como medida preventiva injectou-se novamente, o que foi em dezembro de 1911: 06, em soluto acido em um gluteo.

Caso IX.—A. G. B. P., de 26 annos. Syphilis de 1 anno. Cancro em volta do meato. Cephalalgias. Roseola. Fez varios tratamentos com mercurio e iodeto, a que sempre reagiu muito mal. Ultimamente toda a região da glande em volta do meato se havia de novo excoriado. Estabeleceu-se uma communicação fistulosa entre a urethra e o ponto de inserção do freio, já desapparecido, por onde a urina sae. Resistencia ao tratamento. O doente está muito magro, pallido e fraco. Suspeitas de tuberculose. Adenia inguinal e cervical.

Dia 15 de março de 1911. 0,6 em oleo de amendoas dôces em um gluteo. Na occasião, poucas dôres. Não fez temperatura. Dous dias depois o doente queixava-se de fortes dores pela perna abaixo. A cicatrisação começou.

Dia 25. O trajecto está quasi fechado. O doente sente-se mais forte e com bom appetite.

Dia 10 de abril. O doente procura-me para me agradecer, com um aspecto florescente, tendo augmentado muito de pezo. É um dos melhores exemplos que tenho do effeito tonico e ruborisante do salvarsan.

Caso X.—A. M. P. de 30 annos. Syphilis de 4 mezes. Cancro na glande. Roseola. Actualmente: erupção papulo-escamosa. Cephalalgias. Muito fraco. Adenia inguinal. Não fez ainda tratamento mercurial.

24 de janeiro de 1911. 0,5 em soluto acido nos gluteos ambos. Dores. Nos dias immediatos 38°,8, 38°,3, e 37°,5.

Dia 27 de janeiro. Cephalalgias desapparecidas. Quasi a erupção.

Dia 5 ha apenas nodoas pigmentares ao nivel das antigas papulas. O doente sente-se bem.

Caso XI. — B. R., de 37 annos, viuva. Syphilis negada. Aos 12 annos teve ulceras nas pernas de que subsistem as cicatrizes, acobreadas. Em maio de 1910 teve fortes cephalalgias a que, um mez depois, se seguiu uma mancha vermelha no nariz. Começou a desquamar e por ultimo abriu progredindo sempre. Fez um tratamento mercurial. Melhorou, mas tendo de sahir do hospital, a ulcera peiorou Actualmente tem: Ulcera mediana phagedenica occupando parte do frontal e o espaço que medeia entre os dous olhos. Perfuração em communicação com as fossas nasaes. Superficie suppurante. Outra ulcera do lado esquerdo, enorme, occupando toda a face desde a commissura orbicular e tendo destruido parte do pavilhão da orelha. RW + + +. Tem zumbidos de ouvidos.

Dia 18 de fevereiro de 1911, 0,6 em soluto acido, em ambas as nadegas. Injecção dolorosa. Irradiações pelas pernas abaixo.

Dia 23. A superficie das ulceras limpou absolutamente. A lateral granula bellamente. Os zumbidos desappareceram.

Dia 25. A cicatrisação avançou sobretudo do lado esquerdo.

Dia 2 de março ainda ha infiltração nas nadegas. A cicatrisação está muito adeantada.

Dia 25. Cicatrisação terminada. Muito bom apetite. Sente-se forte.

Caso XII. — L. S., de 25 annos, costureira. Syphilis I e II. Placa indurada no lado esquerdo da vulva. Polyadenia inguinal. Fortes cephalalgias. O cabello cae-lhe muito. Tem algumas placas Blenorrhagia. Nega a possibilidade de qualquer infecção venerea. Placas mucosas na garganta.

Dia 18 de fevereiro de 1911, 0,6 de salvarsan em soluto acido, nos gluteos. Fortes dôres de cabeça, 39°.

Dia 20. As cephalalgias diminuem muito.

Dia 22. Não ha placas, nem cephalalgias. O cabello parou de cahir. As indurações persistem, mas menores.

Em 2 de março, 0,6 em oleo de amendoas dôces. Menos dôres.

Dia 15 a doente deixa o hospital; as indurações mal se sentem. A doente tem optimo aspecto.

Caso XIII. — A. G. J., de 18 annos. Syphilis ha 15 mezes. Cancro no freio. Roseola, cephalalgias. Em agosto do anno passado erupção syphilitica que ulcerou. Já antes sentia dores osteocopicas. Actualmente apresenta ulcerações dos membros inferiores e largas placas de coloração cicatricial nitidamente syphilitica. No hombro direito ulcerações com pustula, de caracter um pouco impetiginoso. Ganglios inguinaes e cervicaes.

Dia 1 de abril de 911, 0,5 em oleo de ricino em ambos os gluteos. Injecção bem supportada.

Dia 5. As feridas estão limpas, em via de cicatrisação.

Dia 15. Cicatrisação terminada.

Caso XIV. — J. F., de 25 annos. Cancro syphilitico em plena evolução e caracteristico. Na garganta placas mucosas nitidas, um pouco acima da uvula e nos pillares lateraes.

Dia 2 de dezembro de 911, 0,6 em 10cm de soluto (acido), em ambas as nadegas. Injecção dolorosa.

Dia 5. Placas desapparecidas. Cancro ainda aberto.

Dia 12. Garganta limpa. Cancro quasi fechado. Induração persistente.

Dia 20. Do cancro resta só alguma induração.

Caso XV. — A. C. P., de 23 annos. Syphilis de 7 mezes. Cancro do sulco balano-prepucial ao pé do freio. Um mez depois erupção desquamativa pelo corpo e couro cabelludo, côr acobreada. Cephalalgias intensas. Garganta inflammada. Mercurio (fricções, injecções, ingestão). Curou.

Ha mez e meio, começou a garganta a ulcerar, doendo-lhe. Actualmente ulceração de parede posterior da pharynge. Amygdalas inflammadas. Toda a garganta coberta de mucosidade adherente. Tem dores de cabeça. O doente está muito anemico. Suspeita de tuberculose. RW. muito levemente+. Ganglios inguinaes e cervicaes.

Dia 19 de março de 911, 0,6 em 2cm3 de oleo de recino. Poucas dores. A injecção foi sem effeito algum sobre este caso.

Caso XVI. — Erupção secundaria syphilitica. RW+.

Dia 19 de maio de 911, 0,6 de salvarsan em 2cm3 de oleo de ricino.

O doente sahiu no dia immediato, 20.

Caso XVII. — R. M. S., de 27 annos, domestica. Presumpção de syphilis.

A doente foi operada a 23 de dezembro de 1912, para a extirpação do seio direito com adeno-sarcoma ulcerado. Consequencias post-operatorias boas. Algumas semanas depois, o braço direito paralisou, com dores nos trajectos nervosos. Faradisações. Dores desapparecem, conseguindo mecher os dedos e levantar um pouco o braço. Por falta de machina, as sessões são interrompidas. Volta ao primitivo estado, paralysando tambem a perna correspondente.

A 15 de fevereiro teve um ictus ficando aphasica, com ptosis incompleta do olho esquerdo, dilatação pupillar, bocca asymetrica, paralysia labio-glosso-pharyngea. Contractura da lingua (torcida). Argill-Robertson. Dysphagia, a ponto de serem necessarios clysteres alimentares. Hemi-cranea direita. Havia suspeitas de syphilis. A doente havia tido, em determinada epocha, manchas pelo corpo, alopecia, cephalalgias, dores osteocopicas.

Injecções de biiodeto. Depois de já ter 6, fez-se-lhe a RW.

que foi negativa. Foi por mim injectada a pedido do Ex.mo Snr. Director da Enfermaria.

Dia 21, 0,3 de salvarsan em azeite em injecção intramuscular. Dores. Elevação thermica ligeira. Pulso permaneceu inalterado. Não houve qualquer phenomeno reacional. Durante mais de um mez que observei a doente, não vi qualquer modificação no seu estado que podesse ser atribuivel ao medicamento. Comtudo mais tarde a doente recuperou todos os movimentos, sendo hoje empregada do Hospital; supponho que se tratava de um caso de hysteria.

Caso XVIII. — A. B. V., de 35 annos. Syphilis de 12 annos. Evolução classica. 8 mezes de tratamento mercurial.

Ha 5 annos manifestações pharyngeas. Cura por Hg. Habitante de climas tropicaes, teve qualquer doença exotica de que apenas sabe dizer que o corpo lhe rebentou, sem curar pelo Hg. Teve paludismo. Alcoolico (já teve ascite e oedemas). Nova pharyngite tratada com injecções. Affecção do olho esquerdo ficando temporariamente sem vêr. Tem hoje uma ligeira opacidade da cornea.

Depois começou de sentir dores no rebordo alveolar direito do maxillar superior entrando em suppuração, fetida, caindo-lhe os dentes. Hg. sem resultado algum.

Actualmente tem todo o rebordo do maxillar superior com o osso a descoberto, cariado, suppurando pouco mas com mau cheiro. RW. levemente positiva. Já teve blenorrhagia com cystite. As urinas ás vezes são hematuricas.

Dia 19 de maio de 1911, 0,6 em 2 cm.3 de oleo de ricino. Pouco dolorosa. Pulso normal. Não houve temperatura. No dia immediato as urinas eram um pouco hematuricas. Não apresentava qualquer outro symptoma renal subjectivo ou objectivo. Regimen lacteo. Hematuria desappareceu.

A 27, retomando a alimentação, voltou a hematuria que de novo cedeu e definitivamente, durante a minha observação pelo menos. A lesão do maxillar tem diminuido, havendo menos suppuração, e menos mau cheiro, mas a cura não tem progredido rapida.

Dias depois, sentindo-se melhorar, o doente abandonou o hospital, perdendo-o de vista.

Caso XIX. — E. P. M., de 49 annos, viuva. Syphilis de 4 annos. Cancro vaginal. Erupção papulosa. Cephalalgias. Dores osteocopicas. Tratamento mercurial (xarope). Actualmente apresenta um syphiloma anal rodeando todo o sphincter, extenso, duro, com botões carnudos em volta do anus como tumores hemorrhoidarios ulcerados. Fazendo o toque, via-se que subia á altura de meio dedo e este sentia-se apertado por um annel duro. Tambem tinha fissuras linguaes dolorosas mas quasi imperceptiveis.

Dia 1 de fevereiro de 1911, 0,3 em solução acida, em um gluteo. Dôres. Pulso normal. Não houve temperatura alguma (36,9 e 36,2).

Dia 2 os condylomas apresentam-se muito congestionados (Herxheimer) com as ulcerações limpas. A doente sente menos dôres e obrou hoje muito melhor.

Dia 4 as lesões regressam com toda a actividade. A doente obrou sem dôres algumas.

Dia 7 os condylomas estão quasi desapparecidos. Ao toque sente-se que aquelle annel diminue de extensão e augmenta a elasticidade. As fissuras linguaes é que persistem (sobretudo subjectivamente, pois que ellas mal são visiveis). Pinceladas com acido chromico.

Dia 11, 0,3 de salvarsan em oleo de amendoas dôces no outro gluteo. Injecção bem supportada. Ausencia de qualquer reacção. Temperatura 37°, 36°,8.

Dia 15 a doente sae sem symptomas. Na ponta da lingua é que ella diz sentir ainda alguma ardencia quando come.

Um mez depois, esta doente procurou-me dizendo sentir-se no mesmo estado em que entrara pela primeira vez no hospital. Sendo-me impossivel examinal-a n'esse momento, pedi-lhe para voltar ao hospital, inscrevendo-se. Não a vi mais. Julgo porém que se tratava de uma recidiva.

Caso XX. — M. C. M. J., de 23 annos, solteira Em fevereiro de 1910 teve uma pequena mancha vermelha na perna esquerda, que alastrou e se tornou roxa e depois ulcerou deitando pus amarello e espesso. A articulação do joelho inflammou-se difficultando-lhe a marcha. Cahiu-lhe o cabello. Adenia inguinal e cervical. Actualmente tem uma larga ulcera na perna. Não accusa porém signal algum de syphilis adquirida, sendo virgem ainda. Egualmente não apurei signaes de syphilis hereditaria. Não obstante, RW é +++.

Dia 21 de março de 1912, injecção intravenosa de 0,4. O soluto tinha soda um pouco em excesso. Á tarde teve cephalea ligeira, suores e nada mais; temperatura oscillante entre 36°,8 e 36°,3. Pulso permaneceu durante e depois sempre bom.

No dia seguinte reacção de Herxheimer forte. Ferida limpa. Nos dias immediatos a cicatrisação proseguiu muito rapidamente; bom appetite; engordou; depois, no mez seguinte, a epidermisação foi-se arrastando; pelo que, no dia 20 de abril, 0,5 em injecção intravenosa. Cephalalgias ligeiras, vomitos. Pulso regular. Temperatura entre 36°,4 e 36°,6 (durante 6 dias).

A injecção que foi bem supportada e que mais uma vez contribuiu para tonificar poderosamente a doente, não apressou sensivelmente a epidermisação que, na verdade, falta em um espaço de poucos millimetros apenas. Ora não deve isto attribuir-se a insufficiencia medicamentosa, mas sim ás péssimas condições da nova epiderme que é de muito pouca vitalidade. O que estava indicado éra um enxerto epidermico. E uma prova mais, é que o tratamento mercurial em nada tem modificado aquella pequena falta de cutisação.

Facto curioso de assignalar-se é que esta doente á primeira injecção de biiodeto fez 38°,8 (a sua temperatura habitual é 36°,5) sem apresentar qualquer signal de infecção e conservando-se em boa disposição. Foi logo interrompido o tratamento. Mais tardo retomou-o com dóses pequenas de biiodeto, d'esta vez sem reacção.

A 30 de julho o espaço por epidermisar é o mesmo. A doente sae, cicatrisando depois por completo. RW +.

Caso XXI. — J. P. Epithelioma do penis com extensão aos ganglios esquerdos da virilha (grande placa epitheliomatosa). Não ha signaes de syphilis. A pedido do Professor da clinica, fiz uma injecção intravenôsa de 0,5 no dia 7 de maio de 912. Teve prostração, vomitos. Temperatura 39°,5, no dia seguinte 38°,2 e depois normal. Respiração e pulso permaneceram inalterados. Diurese normal. No dia immediato, congestão intensa das placas epitheliomatosas limpando muito (effeito ruborisante?).

No dia 10 ainda não havia obrado. Oleo de ricino. Dias immediatos não mostraram qualquer acção do medicamento sobre a lesão. Apenas a veia que fôra debalde picada duas vezes a quando a injecção, se inflammou, tomando a evolução e symptomatologia de uma verdadeira phlebite, que felizmente regressou pela compressão algodoada e pelo repouso. Intervenção cirurgica.

Caso XXII. — J. S. Syphilis de 1 anno. Roseola. Alopecia. Adenia inguinal. Desde ha 5 mezes laryngite tendo a voz muito enrouquecida. Actualmente placas nas commissuras labiaes e pharynge.

Dia 26 de março de 1912. Injecção intravenosa de 0,6 de salvarsan. Pulso normal. Temperatura 37°,2. Teve uns ligeiros suores e uma certa má disposição que o doente não sabe melhor precisar e nada mais. Pois a injecção foi do mesmo soluto empregado no doente da observação XXV, para onde remetto o leitor, e que reagiu tempestuosamente.

Dia 28. Placas desapparecidas. Sente-se bem. Voz na mesma.

Dia 10 de abril. Dores de garganta. Forte adenia inguinal. Não ha qualquer manifestação da cavidade buco-pharyngea. Voz um pouco mais clara.

Dia 19. 2.ª injecção de 0,6. Depois da injecção, pulso um pouco mais frequente e á tarde *38°,2*, acompanhados de tremuras.

Dia 21. Começou um tratamento mercurial (biiodeto) que teve de interromper poucos dias passados por causa de estomatite. O doente deixou o hospital sem manifestação alguma. A voz havia a clarado, sem comtudo haver voltado a normal. As indurações ganglionares, se bem que diminuidas, persistiam ainda.

Caso XXIII. — J. D., de 40 annos. Syphilis de 6 mezes. Cancro do penis. Roseola. Dores osteocopicas. Actualmente apresenta o penis com phimosis por inflammação intensa e corrimento

blenorrhagico. Tem tambem uma placa na mucosa anal. Dolorosa, difficultando-lhe a defecação.

Dia 6 de abril de 1912. Injecção intravenosa de 0,5 de salvarsan. No mesmo dia o pulso e a temperatura permaneceram normaes. No dia seguinte: pulso 94, temperatura 37°,5 pela manhã; 36 á tarde. No dia immediato 37°,7 e 38°,2. Depois 36°,6 e 38 continuando assim até ao dia 10, em que fez 38,6. N'esta occasião estava em formação franca um abcesso peri-anal.

Ora, no dia immediato á injecção elle havia obrado bem e sem as dores costumadas. O abcesso foi talvez motivado por infecção da placa mucosa, sendo por conseguinte a febre d'estes ultimos dias uma febre de suppuração com as suas alterações caracteristicas. O abcesso abriu expontaneamente baixando a temperatura de 39°,2 para 36°,8, curando rapidamente. O doente deixou o hospital sem manifestações, depois de haver feito o tratamento apropriado á infecção blenorrhagica.

Caso XXIV. — Syphilis de 5 mezes. Actualmente tem placas mucosas na pharynge e amygdalas. Infartamento das ultimas. Dôres. Erupção papulo-desquamativa invadindo as costas e pernas principalmente. Phimosis por inflammação intensa do prepucio e ulcera phagedenica da glande, cuja metade inferior desappareceu ficando a urethra em caleira. Blenorrhagia.

Dia 25 de março de 1912, 0,5 de salvarsan em injecção intravenosa. Após a injecção o doente apresentava 86 pulsações por minuto (antes 80). Temperatura á tarde 37°,3. Não teve qualquer manifestação secundaria. No dia immediato: temperatura 37°,1. Pulso 100. Não accusava qualquer perturbação subjectiva.

Dia 29 a erupção vae seccando, descamando definitivamente. A garganta não lhe doe mais. Placas desapparecidas. Infartamento quasi desapparecido tambem.

Dia 31. Erupção nas pernas curada. Ficam nodoas acobreadas. No dorso ainda ha algumas papulas em actividade.

Dia 5. Hoje poude ser reduzida a phimosis. A ulcera cura com grande perda de tecidos. Erupção nas costas quasi secca.

Dia 11 a erupção desappareceu de todo. Ulcera curada. O doente segue o tratamento da blenorrhagia. Tem engordado muito.

Dia 15. Status idem. Ha micropolyadenia inguinal; a cervical desappareceu.

Caso XXV. — M. M., de 25 annos. De raça negra. Corpulento. Syphilis de 2 annos. Um anno depois da infecção appareceram-lhe tumores no pescoço que cresceram e abriram. Desde então para cá ainda não conseguiu vêr-se livre d'esse soffrimento. Tem tomado immenso mercurio sob todas as fórmas. Nunca as ulcerações fecharam, fazendo tratamentos que nem mesmo mostraram qualquer acção sobre ellas.

Fez em outra enfermaria duas injecções de arsenobensol por via muscular. Uma d'ellas fez abcesso que suppurou. Melhorou bastante, sem comtudo cicatrisarem as ulceras. Parece que se trata mais do bacillo de Koch que do *spirochaeta*.

Em 9 de maio de 1912, fiz-lhe uma injecção intravenosa de 0,6. Teve arrepios, tremuras, vomitos, diarrhea. 38°,5. Diurese normal. Não teve cephalalgias. O que é interessante é que fiz no mesmo recipiente o soluto preciso para duas injecções. Esvasiei dous tubos de salvarsan em 600^{cm3} de agua distillada. Ora o outro doente injectado não fez reacção alguma. Na occasião attribui á differença de susceptilidade individual ou talvez a anteriores tratamentos arsenicaes variados. Mais tarde, pensando no caso, lembrei-me que, no espaço de tempo mediante a primeira e a segunda injecção, se poderia ter dado a oxydação do salvarsan, originando os productos toxicos capazes da reação tempestuosa d'este caso. Infelizmente, não me lembrava n'esta occasião qual fora o primeiro que injectei.

Nos dias seguintes as ulcerações limparam consideravelmente e a cicatrisação começou.

Em 7 de julho estavam bastante mais reduzidas de extensão mas a superficie suppurava e a epidermisação não progredia. Não vi mais o doente.

Caso XXVI. — Z. L., de 38 annos. Syphilis; papulo-pustulas.

Em 29 de julho de 1912 injecção intravenosa de 0,4. Desapparecimento rapido das syphilides, excepto no labio superior onde ficaram crostas. Como a injecção não foi repetida por a doente a isso se escusar, em setembro começaram estas crostas a alargar-se, seguindo-se uma recidiva generalisada. Nova injecção de 0,4 seguida de 15 mercuriaes e de outra de 0,5. Desapparecimento de todas as manifestações cutaneas.

Caso XXVII. — Z. R., de 33 annos. Homem Syphilis I. Esclerose, polyscleroadenia inguinal, roseola em começo. Cancro molle. RW + + +.

Em 18 de setembro de 1912, 0.4 intravenoso. A 19, a roseola tornou-se muito mais visivel — Reacção de Herxheimer. A 21, a roseola desappareceu. Em 22, a esclerose epidermisou, mas permanece a induração caracteristica que nos dias seguintes diminue de volume.

Em meios de outubro a RW. continua + + +. Dias depois apparecem-lhe fortes dôres de cabeça.

Em 1 de novembro, segunda injecção intravenosa de 0,4 que faz desapparecer as dôres de cabeça, que voltam em meios de dezembro menos intensas. Terceira injecção de 0,5, seguida de tratamento mercurial, 20 injecções de biiodeto. — As cephalalgias desappareceram definitivamente. Não ha qualquer manifestação clinica. Em 12 de fevereiro de 1913 RW. é +.

Caso XXVIII. — V. F., de 22 annos Homem. Syphylis II. Exanthema maculo-papuloso de todo o corpo. Escleroadenia inguinal. Restos de esclerose na fossa coronaria lado esquerdo.

Em 2 de agosto de 1912, primeira injecção intra-venosa de 0,4 salvarsan. Reacção tempestuosa, 39°. Vomitos, diarrhêa com colicas intestinaes. Cephalalgias fortes, mal estar. Reacção de Herxheimer. Em 15 o exanthema está muito diminuido. Segunda injecção de 0,5.

Em 25, apenas ha nodoas pigmentares. A escleroadenia bastante diminuida. Tratamento mercurial.

Em 10 de setembro o doente deixa a enfermaria. Eram ainda visiveis as nodoas pigmentares, bem como a polyadenia.

Caso XXIX. — Em fevereiro de 1913 fui procurado por um artista de theatro, pobre, que precisava de cantar em umas récitas proximas, sob risco de não poder fechar o contracto de que dependia a sua subsistencia. Mas uma syphilis contrahida havia 6 mezes fizera-lhe uma localisação laryngea, tornando-o quasi aphono. Tratava-se havia 15 dias com o Hg. sem obter outro resultado que não fosse enrouquecer mais.

Por impossibilidade technica de fazer a injecção intravenosa, fiz-lh'a intramuscular; 0,6, em soluto acido.

Na semana immediata o nosso artista cantou, não sei se com muito aprasimento do publico. Mas fechou o seu contracto e seguiu viagem para o Brazil com a companhia. Este caso, na sua simplicidade ligeiramente emocional, fez-me de momento resaltar mais nitida a ideia de quanto a humanidade deve e deverá ao genio extraordinario de Paulo Ehrlich!

Caso XXX. — B. C., de 35 annos. Homem. Teve em janeiro de 1913 um coito suspeito. Vinte dias depois appareceu-lhe no prepucio uma induração ulcerada que eu não cheguei a vêr assim. O tratamento topico conseguira epidermisal-a. A RW. feita em fevereiro era muito levemente positiva.

Em 22, recebeu uma injecção de 0,3 intravenosa, seguida de mais duas respectivamente de 0,4 e 0,5, com seis dias de intervallo Tratamento mercurial por fricções (30 a 4 grammas).

Em 16 de maio o doente não tinha manifestação alguma e a RW. era—.

Caso XXXI. — M. L., de 18 annos, empregado no comercio. Cancro do freio que foi atravessado. Blenorrhagias. Polyscleroadenia inguinal typica. Cephalalgias ligeiras.

Em 2 de fevereiro de 1913, injecção de 0,2 de salvarsan intravenosa. A injecção foi bem supportada. Houve apenas uma ligeira recrudescencia nas cephalalgias que depois desappareceram.

Em 8, 0,3 e em 14, 0,5. Cura mercurial de 6 injecções semanaes de oleo cinzento terminadas por duas de 0,5 de salvarsan por via venosa. O doente até fins de 1913 não teve manifestação alguma.

Caso XXXII. — J. F., Abril de 1913. Cancro do penis typico. Algumas cephalalgias. Adenia inguinal. Sem mais symptomas. Tres injecções de salvarsan a 3-4-6 decigrammas por via intravenosa no espaço de 12 dias. Cura mercurial de 6 injecções de oleo cinzento. Nova injecção de 0,5 de salvarsan.

O doente cicatrisou rapidamente o accidente primario, desfazendo-se o endurecimento com mais lentidão. A reacção um mez depois era negativa. Em maio de 1914 negativa estava, sem o doente haver até então manifestado qualquer symptoma syphilitico.

Caso XXXIII. — L. G., de 20 annos. Abril de 1913. O doente apresenta na mucosa do prepucio, perto do sulco balano-prepucial, na metade direita uma *coróa* de esclerose. Antes, o mesmo ponto havia estado ulcerado, fechando com tratamento local. Apresenta mais, disseminada pelo ventre e costas, uma roseola typica. Poliadenia inguinal. Cephaleas nocturnas. O doente recebe tres injecções de 2-3-5 decigrammas de salvarsan por via venosa em 10 dias. Na primeira injecção ha um movimento febril moderado, 38,3 e algumas nauseas. As seguintes são supportadas quasi que sem reacção. A seguir uma serie de 20 injecções de biiodeto de mercurio. N'este intervallo a roseola havia desapparecido diminuindo tambem notavelmente a esclerose prepucial. Terminando duas novas injecções de 0,4 e 0,5 decigrammas, mas com 6 dias de intervallo.

Nove mezes depois o doente, visto por mim casualmente, disse-me que se sentia absolutamente bem e que nada havia apparecido de suspeito.

Caso XXXIV. — A. S., de 18 annos. Abril de 1913. Cancro syphilitico da glande. Ulceração repousando sobre uma base dura. Adenia inguinal RW+.

O doente é injectado tres vezes com 0,2, 0,3 e 0,5 decigrammas de salvarsan durante 10 dias. Temperatura á primeira injecção, 39. Mal estar. Vomitos. As outras foram regularmente supportadas. Ligeira ascenção thermica, 38. O doente recebe depois 20 injecções de benzoato de mercurio a que se seguem duas de 0,5 e 0,5 decigrammas de salvarsan com uma semana de intervallo. O cancro desappareceu em poucos dias sem vestigios. Não houve accidentes secundarios.

A RW. feita em março de 1914 era negativa. O doente não manifestou qualquer symptoma syphilitico durante este periodo.

Caso XXXV. — J. mulher, de 30 annos. Affecção syphilitica I multipla nas partes genitaes. Cephalalgias. RW + + +.

Em 4 de maio de 1913, 0,2 de salvarsan em injecção intravenosa. Em 8 e 14 novas injecções com 0,3 e 0,5. Seguem-se 20 injecções de biiodeto. Novamente 2 injecções de salvarsan a 0,4.

Sae em julho sem manifestação alguma. Não sei qual o estado da RW. n'esta occasião.

Caso XXXVI. — F. T., de 19 annos. Syphilis em estado II. Roseola. Placas mucosas. Fortes cephalalgias. Infecção havia trez mezes. Começa com tratamento mercurial — 10 fricções a 4 grammas — As cephalalgias haviam diminuido bem como a roseola.

Em 6 de maio de 1913 injecção intra-venosa de 0,2, a que se seguiram duas de 0,3 e 0,4 de salvarsan.

Na primeira houve elevação thermica — 38° — e alguma diarrhea. As outras foram suportadas sem reacção. As dôres de cabeça desappareceram por completo e a roseola apenas deixa umas nodoas pigmentares. Continua com fricções — 20 — terminadas por duas injecções intra-venosas de 0,4 de salvarsan. Cura de todas as manifestações

Caso XXXVII. — T., de 50 annos. Syphilis ha 23 annos que se manifestou por várias vezes — cicatrises antigas nos membros inferiores. Soffre ha nove annos de syphilis do couro cabelludo.

Todas estas manifestações cediam com certa lentidão ao tratamento mercurial mas voltavam apenas o tratamento cessava.

Em outubro de 1913 trez injecções intra-venosas de 0,4. Todas as manifestações curam com extraordinaria rapidez. Depois de um mez de tratamento iodado mais duas injecções de 0,4 e 0,5 salvarsan.

Até agosto de 1914 o doente não teve mais manifestação alguma.

Caso XXXVIII. — A. A., de 59 annos. Entrou em uma enfermaria do Hospital Geral de Santo Antonio com hemiplegia esquerda e aphasia. A RW. feita algum tempo depois da sua entrada foi + + +.

Começou o tratamento especifico (Hg. e JK.) chronico-intermittente. Os symptomas foram retrocedendo lentamente, recuperando em parte os movimentos e a falla.

Um anno depois appareceu-lhe uma gomma na perna, que ulcerou. O tratamento mercurial não conseguiu nunca fechal-a. Apenas se interrompia — o que teve de succeder bastas vezes por causa de estomatite — logo a ulcera alargava mais.

Em maio de 1914 foram-lhe feitas duas injecções intravenosas de 0,3 de salvarsan, em 8 dias.

A ulcera estava cicatrisada por completo ao 10.° dia depois da 1.ª injecção.

CONCLUSÕES

A chimiotherapia é um corollario da theoria das cadeias lateraes.

O agente chimiotherapico ideal é aquelle cuja organotropia seja nulla e a parasitotropia maxima.

Os modernos compostos arsenicaes descobertos por Ehrlich approximam-se d'este ideal.

O mais notavel d'entre elles é o salvarsan — dichlorhydrato de dioxydiamidoarsenobenzol, cuja relação $^{C}/_{T}$ está entre $^{1}/_{7}$ e $^{1}/_{10}$.

O salvarsan póde ser injectado por via subcutanea ou intra-venosa, devendo esta ter a preferencia, sempre que possivel. É dispensavel o chloreto de sodio em qualquer percentagem; a agua deve ser bacteriologicamente pura.

O salvarsan elimina-se na sua maior parte rapidamente do organismo, pela urima, feses e talvez pelo leite.

Uma pequena percentagem fixa-se em alguns parenchymas, principalmente no hepatico. O cerebro não o contem.

Dentro do organismo em geral e no parenchyma hepatico em especial, soffre o salvarsan elaboração, cuja chimica não está ainda determinada.

Depois de uma injecção de salvarsan podem observar-se varios phenomenos reaccionaes: dôr

(injecção sub-cutanea), elevação de temperatura, vomitos, diarrhêa. ictericia, exanthemas, phenomenos anaphylactoides.

Tendo de admittir susceptibilidades individuaes, talvez explicaveis por desvios funccianaes de certos orgãos, como por exemplo, do figado ou das supra-renaes, estes phenomenos são na maioria dos casos causados por impurezas biologicas da agua e pela libertação das endotoxinas dos *spirochaetas.*

As lesões observadas no systema nervoso peripherico, principalmente no optico, acustico e facial, são puras manifestações syphiliticas, como taes devendo ser tratadas com o mesmo salvarsan não tendo realidade alguma as « neurorecidivas» no sentido restricto em que a palavra foi empregada.

O salvarsan não é o responsavel da quasi totalidade dos casos de morte a elle attribuidos. Tendo de convir que em certos organismos *intolerantes* (deficiencia de *eliminação* ou desvio na *modificação* que normalmente o salvarsan soffre) o salvarsan póde ser o causador indirecto da morte, não é menos verdade que a morte é quasi sempre devida a uma verdadeira reacção de Herxheimer, que póde e deve ser evitada.

O salvarsan mata rapidamente o *spirochaeta* das lesões syphiliticas, como o microscopio demonstra.

O salvarsan é o cicatrisante ideal das lesões syphiliticas; principalmente das abertas, humidas. É mais lenta a sua acção nas lesões com infiltração.

O salvarsan é capaz de *curar* a syphilis desde que convenientemente empregado; principalmente nos casos de infecção recente.

O tratamento deve ser systematico e continuado até que se obtenha a completa normalidade do organismo considerado, normalidade constatada por todos os meios clinicos e laboratoriaes hoje ao nosso dispôr.

Para o julgamento definitivo do que se chama a «cura», devemos hoje collocar-nos sob um ponto de vista differente do até ha pouco seguido. Emquanto que, até ha poucos annos, apenas tinhamos o criterio *clinico* (ausencia de recidivas durante mais ou menos tempo) para nos orientarmos n'esta questão, hoje podemos juntar a este alguns outros mais de importancia decisiva (reacção de Wassermann no sangue e no liquido cephalo-rachideano, sua reactivação, exame chimico e cytologico do mesmo liquido). Além d'estes meios de *contrôle*, as reinfecções observadas provam n'esses casos a cura da syphilis anterior.

Tendo como estabelecido que uma syphilis recente, recidiva *de qualquer fórma dentro do primeiro anno da sua existencia*, este mesmo periodo de completa normalidade seria uma garantia sufficiente da cura da syphilis. Os casos até hoje observados, obedecendo a estas condições, confirmam-no.

O neosalvarsan é um substituinte do salvarsan, accusando sobre este a vantagem de mais facil manuseamento, mas ficando-lhe um pouco inferior em vigor de acção.

O "1206-A„ procura reunir as vantagens dos dous.

As minhas observações pessoaes confirmam, em geral, o que vem de dizer-se.

Temos hoje ao nosso dispôr tres especificos para o tratamento da syphilis: salvarsan, mercurio

e iodeto de potassio. O salvarsan é, dos tres, o mais energico e seguro.

Comette um erro profissional aquelle medico que, por sua unica e livre vontade, deixar de tratar a syphilis com o salvarsan.

BIBLIOGRAPHIA

A extensa bibliographia que vae lêr-se... não é de modo algum exhaustiva! É ainda bastante maior o numero das publicações feitas sobre este unico assumpto: salvarsan.

Hoje é-se verdadeiramente asphyxiado com a litteratura concernente a um determinado problema. Eu mesmo poderia ter augmentado muito esta bibliographia, incluindo n'ella os trabalhos de cuja existencia tive conhecimento apenas pelo seu titulo ou referencia indirecta. N'ella sómente inscrevi aquellas publicações de que fiz leitura: uma grande parte no original, os restantes em extractos sufficientemente desenvolvidos para darem ideia perfeita do texto completo.

Ha talvez n'esta bibliographia certa preponderancia, quasi exclusivismo, das publicações allemãs. Alguns trabalhos francezes e inglezes vieram mesmo ao meu conhecimento atravez dos jornaes allemães. A rasão é simples. Em primeiro logar, não se póde comparar a abundancia da producção allemã, n'este assumpto como em tantos outros mesmo importados, com a restante extrangeira. Em segundo logar, era a bibliographia que me estava mais á mão. Em terceiro e ultimo, na litteratura exclusivamente allemã, havia largamente representada toda a diversidade de opiniões e ideias a respeito do assumpto que me occupa.

N'esta minha bibliographia apparecem bastantes publicações mais ou menos alheias ao objecto do meu trabalho: são as que se referem á applica-

ção do salvarsan a doenças outras que não a syphilis. Era isto objecto de um capitulo que eu tinha em mente juntar á presente obra para completar a historia e descripção do salvarsan. Essa ideia foi posta de parte para me não alongar excessivamente.

De um modo geral, a ordem seguida é a chronologica, se bem que eu reconheça ser hoje defeituosa. Adoptei-a por conveniencia material.

É esta tambem a razão de alguns numeros irem repetidos *(bis* e *ter)*.

Todas as citações feitas no decurso do presente trabalho vão acompanhadas do respectivo indice bibliographico, suppondo eu não haver erros ao escrever os respectivos numeros. Sempre que me pareceu util, fiz a citação por extenso. Algumas d'estas não apparecem portanto na bibliographia.

Na confecção do meu trabalho não foi porém utilisada totalmente a bibliographia citada. Era inutil e dispensavel. Metade ou pouco mais, do que vae indicado, me serviu. Ha, porém, utilidade indiscutivel nas bibliographias extensas e completas, á boa maneira allemã: que exgote o assumpto quem quizer.

ABREVIATURAS

Aertz . . — Aerztlicher.
Arch. . . — Archiv.
Bd. . . — Band.
Bl. . . — Blatt.
d. . . . — der.
f. . . . — für.
Fortbil. . — Fortbildung.
Gesell. . — Gesellschaft.
H. . . . — Heft.
Klin . . — Klinische.
Med. . . — Médizinische.
Mitteil. . — Mitteilungen.
Ver. . . — Verein.
Ztrbl. . . — Zentralblatt.
Ztschr. . . — Zeitschrift.

Arch. f. Schiffs-u. Tropenh. — Archives für Schiffs und Tropenhygiene.

Berl. Klin. Woch. — Berliner Klinische Wochenscrifft.

Ber. Med. Gesell. — Berliner Medizinische Gesellschaft.

Brit. Med. Jour. — British Medical Journal.

Deut. Med. Woch. — Deutsche Medizinische Wochenschrift.

Fortschr. d. Med. — Fortschrit der Medizin.

Gaz. d. Hop. — Gazetto des Hopitaux.

Jour. of. Ame. Asso. — Journal of American Association.

Lan. — Lancet.

Med. Klin. — Medizinische Klinick.

Münch. Med. Woch. — Münchener Medizinische Wochenschrift.

Rif. Med. — Riforma Medica.

Therap. d. Gegen. — Therapie der Gegenwart.

Therap. Monatsh. — Therapeutische Monatshefte.

Wien. Klin. Woch. — Wiener Klinische Wochenschrift.

Zentralb. f. Gin. — Zentralblatt für Gynäkologie.

Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. — Zeitschrift für experimentellen Pathologie und Therapie.

---

1 Neisser, «Ueber das neue Ehrlichsche Mittel. — Deut. Med. Woch. 30 de junho de 1910.

2 Alt, «Neustes Ehrlichsches Hatapräparat gegen Syphilis». Münch. Med. Woch. N.° 11, 1910.

3 Uhlenhut und Mulzer, «Die experimentellen Grundlagen chemotherapeutischen Versuche mit neueren Arsenpräparaten bei Spirochaetenkrankheiten mit besonder Berucksichtigung des Behandlung der Syphilis». Deut. Med. Woch. 7 de junho de 1910.

4 Wechselmann, «Behandlung der Syphilis mit Dioxydiamidoarsenobensol». Ber. Med. Gesell. 22 de junho de 1910.

5 Pflughoft, «Behandlung mit Arsazetin». Munch. Med. Woch. N.° 26, 1910.

6 Spatz, «Syphilisbehandlung mit den E.-H.-präparat». Wien. Med. Woch. N.° 27, 1910.

7 Leonor Michaelis, «Wirksamkeit des Dioxy-diamidoarsenobensol». Berl. Med. Gesell. 29 de junho de 1910.

8 Leonor Michaelis, «Wirkung des Ehrlichschen antisyphilitischen Mittell "606,,». Berl. Med. Gessell. 6 de julho de 1901.

9 Treupel, «Erfahrungen und Erwägungen mit dem neuen Ehrlich-Hataschen Mittel bei syphilitischen und matasyphilitischen Erkrankungen». Deut. Med. Woch. 28 de julho de 1910.

10 Wechselmann, «Ueber die Thecknik des Dioxy-diamido-arsenobensol». Deut. Med. Woch. 28 de julho de 1910.

11 Leonor Michaelis, «Ueber die Anwendung des Ehrlich-Hataschen Syphilismittel in neutraler Suspension». Berl. Klin. Woch. N.° 30, 1910.

12 Fritz Lesser, «Schwerer Lungensyphilis mit dem nemeu

Ehrlichschen Mittel injiziert und geheilt». Berl. Med. Gesell. 13 de julho de 1910.

13 WECHSELMANN, «Beobachtungen an 503 mit Dioxydiamido-arsenobenzol behandelten Krankheitsfällen». Deut. Med. Woch. 11 de agosto de 1910.

14 A. BIRCH U. HIRSCHFELD, «Atoxylamblyopie». Fortschr. d. Med. N.° 30, 1910.

15 E. RENAUX, «Syphilisbehandlung mit Ehrlich Dioxydiamido-arsenobenzol». Journal de Bruxelles. N.° 30, 1910.

16 SCHREIBER UND HOPPE, «Die intravenöse Einspritzung des neuen Ehrlich-H.-Präparates gegen Syphilis ». Berl. Klin. Woch N.° 31, 1910.

17 BOHAC U. SOBOTKA, «Unerwünschte Nebenerscheinungen nach Anwendung von Dioxy-diamido-arsenobensol (606) Ehrlich-Hata». Wien. Klin. Woch. N.° 30, 1910.

18 KARL HERXHEIMER, «Arsenobenzol und Syphilis». Deut. Med. Woch. 18 de agosto de 1910.

19 A. NEISSER UND E. KUZNITSKY, «Bedeutung der Ehrlichschens Arsenobenzol fur die Syphilisbehandlung». Berl. Klin. Woch. N.° 32.

20 M. VON ZEISSL UND ALEXIUS SPATZ, «Syphilisbehandlung mit Ehrlich-Hata "606,,». Wien. Klin. Woch. N.° 32, 1910.

21 P. EHRLICH, «Erwiderung auf den Artikel von Bohac und Sobotka in n.° 30 der Wien Klin. Woch». Wien. Klin. Woch. N.° 31, 1910.

22 K. BOHAC UND P. SOBOTKA, «Unerwünschte Nebenerscheinungen nach Anwendung von. "606,,-E.-H.». Wien. Klin. Woch. N.° 31, 1910.

23 NICHOLS, «Ehrlich "606,, bei Frambösie». Journ. of Ameri. Assoc. 16 de julho de 1910.

24 WECHSELMANN, «Zur Technick der Injection von Dioxy-diamido-arsenobensol». Deut. Med. Woch. 25 de agosto de 1910.

25 L. MICHAELIS, «Subcutane Anwendung des Ehrlich Hataschen Syphilis Präparat». Berl. Klin. Woch. N.° 33, 1910.

26 H. ISAAC, «Ergebnisse mit dem Ehrlichschen Präparat "606,,». Berl. Klin. Woch. N.° 33, 1910.

27 E. HOFFMANN, «Behandlung der Syphilis mit dem Ehrlich Hataschen Arsenpräparat». Med. Klin. N.° 33, 1910.

28 ZUPITZA, «Tätigkeit der Schlafkrankheitskommission in Togo von 1 Juli bis 31 Dez. 1909». Amtsblatt f. d. Schutzgebiete. N.° 11 e 33, 1910.

29 W. HEUBNER, «Experimentelle Chemiotherapie der Spirillosen». Therap. Monatsh. N.° 8, 1910.

30 BRAENDLE UND CLINGESTEIN, «Bisherige Erfahrung mit Ehrlich-Hatta». Med. Klin. N.° 34, 1910.

31 KROMAYER, «Theoretische und praktische Erwägungen über Ehrlich-H. "606,,». Berl. Klin. Woch. N.° 34, 1910.

32 W. Pick, «Bisherige Resultate der Behandlung der Syphilis mit Hata (120 Fälle)». Woch. Klin. Woch. N.° 33, 1910.

33 M. V. Zeissl, «Syphilisbehandlung mit Ehrlich "606,,». Wien. Klin. Woch. N.° 34, 1910.

34 A. Broden u. J. Rodthain, «Behandlung der menschlichen Trypanosomiasis mit Arsazetin» Arch. f. Schifs u. Tropenh. H. 16, 1910.

35 Georg Hahn, «Behandlung der Syphilis». Fortschr. d. Med. N.° 32-34, 1910.

36 Richard Volk, «Vereinfachte Injektionsmethode des Ehrlichschen Präparates». Wien Med. Woch. N.° 35, 1910.

37 A. Blaschko, «Kritische und Bemerkungen zur Ehrlich Hata-behandlung». Berl. Klin. Woch. N.° 35, 1910.

38 E. Eitner, «Kasuistik über Ehrlich "606,,». Wien. Klin. Woch. n.° 34, 1910.

38 bis. Fraenkel e Grouwen, «Erfahrungen mit dem Ehrlichschen Mittel "606,,». Münch. Med. Woch. N.° 34, 1910.

39. K. Junkermann, «Behandlung der Syphilis mit Ehrlich "606,,». Med. Klin. N.° 35, 1910.

40 K. Bohac u. P. Sobotka, «Blasenstörungen nach Anwendung von 606». Wien. Klin. Woch. N.° 34, 1910.

41 Von Grosz, «Sehenervenschwund infolge Methylalkoholvergiftung». 36 Versammlung der Opthalmologischen Gesellschaft. Heidelberg 4-6 Agosto de 1910.

42 Wechselmann, «Ueber Reinjectionen von Dioxy-diamidoarsenobensol». Deut. Med. Woch. 15 Septr. de 1910.

43 Emil von Grosz, «Arsenobenzol (Ehrlich "606,,) gegen Syphilitische Augenleiden». Deut. Med. Woch. 15 de novembro de 1910.

44 Rob. Bergrath, «Ueber die Angebliche Brauchbarkeit des atoxylsauren Quecksilbers zur Behandlung der menschlichen Syphilis». Deut. Med. Woch. N.° 37, 1910.

45 «Patentschrift über das Ehrlich-Hata Präparat "606,,». Deut. Med. Woch. N.° 37, 1910.

46 Herxheimer u. Schonnenfeld, «Wirkung des Ehrlichschen Arsenobenzols bei Syphilis». Med. Klin. N.° 36, 1910.

47 M. Ivanyi, «Syphilisbehandlung mit Ehrlich "606,,». Wien. Med. Woch. N. 36, 1910.

48 A. Bayet, «Syphilisbehandlung mit Arsenobenzol». Journal de Bruxelles. N.° 35, 1910.

49 M. Mondschein, «Syphilisbehandlung mit Ehrlich. "606,,». Wien. Med. Woch. N.° 36, 1910.

50 C. Lange, «Wassermansche Reaction bei mit Ehrlich "606,, behandelten Luesfällen.» Berl. Klin. Woch. 36, 1910.

50 bis Duhot, «Unerwartete Resultate bei einem hereditärsyphilitischen Säugling nach Behandlung der Mutter mit "606,,». Münch. Med. Woch. N.° 35, 1910.

51 Wechselmann, «Ein Besteck zur sterilen Einspritzung

von Ehrlichs Dioxy-diamido-arsenobensol». Deut. Med. Woch. N.º 37, 1910.

52 GOURWITSCH UND BORMANN, «Das Ehrlich-Hata-Präparat "606,,.» Deut. Med. Woch. 22 de setembro de 1910.

53 JAMES MC INTOSH, «Febris recurrens bei Ratten mit Ehrlich-Hata-"606,, behandelt.» Lancet. 3 de setembro de 1910.

54 L. MICHAELIS, «110 Fälle von Syphilis behandelt nach Ehrlich-Hata». Berl. Klin. Woch. N.º 37, 1910.

54 bis KROMAYER, «Bequeme, schmerzlose Methode des Ehrlich-Hata-Injektion.» Berl. Klin Woch. N.º 37, 1910.

55 E. R. MC DONAGH, «Syphilisbehandlung mit Erlich-Hata "606,,.» Lancet. 3 de setembro de 1910.

56 MEIDNER, «Ehrlichs Syphilisheilmitell bei einigen Fällen innerer Lues.» Therap. d. Gegenw. N.º 9. 1910.

57 P. VILANOVA, «Atoxylbehandlung der Syphilis». Revista de Med. y Cir. N.º 8, 1910.

58 J. PEYRI, «Atoxylbehandlung der Syphilis». Revista de Med. y Cir. N.º 8, 1910.

59 TREUPEL, «Weitere Erfahrungen bei syphilistischen, para, und metasyphilitischen Erkrankungen mit Ehrlich-Hata-Injectionen». Deut. Med. Woch. 29 de setembro de 1910.

60 HERXHEIMER U. REINKE, «Ueber der Einfluss des Ehrlich-Hataschen-Mittels auf die *spirochaeten* bei congenitaler Syphilis». Deut. Med. Woch. 29 de setembro de 1910.

61 WERNER, «Der Ehrlich-Hata Mittel "606,, bei Malaria». Deut. Med. Woch. 29 de setembro de 1910.

62 FEUERSTEIN, «Quecksilberbehandlung und Syphilis-reaction». Wien. Med. Woch. N.º 38, 1910.

63 OPPENHEIM, «Quecksilberfestigkeit der Syphilisspirochaeten nebst Bemerkungen zur Therapie mit "606,,». Wien. Klin. Woch. N.º 37, 1910.

64 EHRMANN UND ZEISSL, «Syphilisbehandlung mit Ehrlich "606,,». Wien. Klin. Woch. N.º 38, 1910.

65 GENNERICH, «Syphilisbehandlung mit Ehrlich "606,,». Berl. Klin. Woch. N.º 38, 1910

66 DUHOT, «Syphilisbehan llung mit Ehrlich "606,,». Annales de la Policli. centrale de Bruxeles. Setembro de 1910.

67 e 68 «Bisherige Erfahrungen mit Ehrlich Präparat "606,, an der Strazburger Hautklinik». «Erfahrungen mit dem Ehrlich-Hata-Präparat "606,, bei metaluetischen Erkrankungen». Unterelsässischer Aerzteverein in Straszburg. 30 de junho de 1910.

69 KROMAYER, «Ehrlich-Hata "606,, in der ambulanten Praxis». Berl. Klin. Woch. N.º 39, 1910.

70 CAMPANA, «Syphilisbehandlung nach Ehrlich "606,,». Rifor. Med. N.º 38. 1910.

71 REISNER, «Syphilisbehandlung mit Ehrlich "606,,». Wien. Klin. Rundschau N.º 39, 1910.

72 Ehrlich, Neisser, Alt, Schreiber, Iversen, Wechselmann, Orth, Miekley, Uhlenhut, Margarete Margulies, Carl Stern, Scholtz, Beck, Grunfeld, Michaelis Volk, Lipechutz, Dohi, Grouven, Gluck, Friedlandler, Citron, Königstein, Blumenfeld, Salomon, Emery, Saafeld, Ledermann Max Joseph, Conrad Siebert, Schindler, Nagelschmidt, Meirowsky, Juliusberg, Pick. «Die Behandlung der Syphilis mit dem Ehrlichschen Präparat "606,,.» Verhandlung der 82 Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte in Königsberg 20 de setembro de 1910. Deut. Med. Woch. 13 de outubro de 1910.

73 Taege, «Erfolgreiche Behandlung eines syphilitischen Säuglings durch Behandlung seiner stillendem Mutter mit "606,,». Münch. Med. Woch. N.° 33, 1911.

74 Feihes, «Diagnose und Behandlung der Syphilis.» British Med. Journal. 24 de setembro de 1910.

75 Torday, «Ehrlich-Hatasche Behandlung.» Wien. Klin. Woch. N.° 40, 1910.

76 Mantegarra, «Syphilistherapie mit Ehrlich-Hataschen». Il Policlinico. Vol. 17. N.° 39.

77 Dobrovits, «Syphilisbehandlung mit Ehrlich "606,,». Wien. Med. Woch. N.° 40, 1910.

78 Forbat, «Ehrlich "606,, bei Lues maligna». Wien. Med. Woch. N.° 40, 1910.

79 Remy, «Rasche Wirkung von Ehrlich "606,,.» Münch. Med. Woch. N.° 41, 1910.

80 Murphy, «Natrium cacodylicum bei Syphilis». Journ. of Am. Asso. 29 de setembro de 1910.

81 Fritz Munk, «Ueber den Einfluss der Luestherapie mit dem Ehrlich-Hataschen Mittel "606,, auf die Wassermannsche Reaktion». Deut. Med. Woch. 27 oct. 1910.

82 Ehlers, «Ehrlichs "606,, gegen Lepra». Münch. Med. Woch. N.° 41, 1910.

83 Nichols und Fordyce, «Ehrlichs "606,, bei Syphilis». Journ. of Ameri. Assoc. 1 de outubro de 1910.

84 Zieler, «Erfahrungen mit Ehrlich Hata "606,,». Deut. Med. Woch. 3 de novembro de 1910.

85 «Das Ehrlichsche Arsenpräparat». Przeglad lekarski. N.os 32 e 33, 1910.

86 Rabena, «Ehrlich "606,,». Revis. de medic. y cir.

87 Lesser, «Organotrop-Spirillotrop». Berl. Klin. Woch. N.° 43, 1910.

88 A. Bayet, «Syphilisbehandlung mit Ehrlich "606,,». Journal de Bruxelles. N.° 41, 1910.

89 Hammer, «Syphilisbehandlung mit Ehrlich "606,,». Med. Korrep. Bl. Wurttembergeraertzliche-Landesverein.

90 H. Marcus, «Ehrlich-Hataschen behandlung der Syphilis». Hygiea N.° 9, 1910.

91 W. Pick, «Behandlung der Lues mit Ehrlich-Hata». Wien. Klin. Woch. N.° 42, 1910.

92 O. Salomon, «Behandlung der Syphilis mit Ehrlich-Hata». Med. Klin. N.° 42, 1910.

93 V. Korszynski, «Therapeutische Erfahrungen mit dem Ehrlich-Hataschen Arsenpräparat bei Erkrankung innerer Organe syphilitishen Ursprungs». Oesterreiche Aerzteztag. N.° 19-20, 1910.

94 Wicherkiewics, «Ehrlich "606„ bei syphilitischen Erkrankungen des Auges». Przeglad lekarski. N.° 34-35, 1910.

95 Fauser, «115 Einspritzungen mit den Ehrlichschen Arsenpräparaten». Med. Korr. Blatt d. Württember Aerztl. Landes-Verein. N.° 43, 1910.

96 J. Furth, «Erfahrungen mit Ehrlich "606„». Wien. Klin. Woch. N.° 43, 1910.

97 R. Polland und R. Knaur, «50 mit Ehrlich-Hata behandelte Luesfälle». Wien. Klin. Woch. N.° 43, 1910.

98 Hallopeau, «Traitement abortif de la syphilis». Société de Med. Paris. Maio de 1910.

99 Hecker, «Zur Bewertung der Wirksamkeit von Ehrlich-Hataschen "606„» Deut. Med. Woch. 17 de novembro de 1910.

100 Gerber, «Ueber die Wirkung des Ehrlich-Hataschen Mittels "606„ auf die Mundspirochaeten». Deut. Med. Woch. N.° 17, 1910.

101 Bardachzi u. Klausner, «Wirkungsweise des Ehrlich-Hataschen Arsenpräparates». Wien. Klin. Woch. N.° 44, 1910.

102 Loeb, «Ueber 130 mit Ehrlich-Hataschen "606„ behandelte Fälle». Aerzt. Mitteil. aus u. für Baden. N.° 20, 1910.

103 Stark, «Die Behandlung der Syphilis mit Ehrlich-Hataschen "606„». Aerztl Mitteil aus u. für Baden. N.° 21, 1910.

104 Juliusberg, «Einfluss der neueren Forschungen auf Behandlung der Syphilis». Verein Posner Aerzte. 21 oct. de 1910.

105 «Theorie der Quecksilberwirkung». Verein der Aerzte Düsseldorfs. 13 de janeiro de 1910.

106 «Diskussion ueber Ehrlich-Hataschen Behandlung». Berliner Dermatologische Gesell. 8 de novembro de 1910.

107 Wechselmann u. Seeligsohn, «Ueber die Wirkung des Dioxy-diamido-arsenobensol auf das Auge. Deut. Med. Woch. 24 de novembro de 1910.

108 Heirich, «Einige bemerkenswerte Fälle von Arsazetinbehandlung». Therap. Monats. N.° 11, 1910.

109 Gennerich, «Applikationsart und Dosierung bei Ehrlich Behandlung». Berl. Klin. Woch. N.° 49, 1910.

110 Schlesinger, «Ehrlich Hata bei inneren und Nervenkrankheiten». Wien. Med. Woch. 46, 1910.

111 E. Grosz, «Arsenobensol bei syphilitischen Augenerkrankungen». Orwosi Hetilap. N.° 37, 1910.

112 Fischer, «Behandlung der Syphilis mit Ehrlich-Hata». Med. Klin. N.° 45, 1910.

113 RICHTER UND KERN, « Syphilisbehandlung mit Ehrlichs Mittel ». Wien. Klin. Woch. N.° 45, 1910.

114 ESCHERICH, « Ehrlich-Hataschen Behandlung bei Säuglingen ». Wien. Med. Woch. N.° 46, 1910.

115 H. C. PLAUT, « Technische und biologische Erfahrungen mit "606,, ». Deut. Med. Woch.

116 WECHSELMANN, « Oertliche und allgemeine Ueber-empfindlichkeit bei der Anwendung von Ehrlich "606,, ». Berl. Klin. Woch. N.° 47, 1910.

117 KOWALEWSKI, « Neuritis optica als Rezidiv nach Ehrlich-Hataschen "606,, ». Berl. Klin. Woch. N.° 47, 1910.

118 JAKIMOW U. KOL, « Präparat "606,, bei Schlafkrankheiten ». Russk Wratsch. N.° 41, 1910.

119 e 120 WEINTRAUD, « Intravenöse Anwendung des Ehrlich-Hataschen Mitells zur Syphilisbehandlung.

SCHONNENFELD, « Technik der Ehrlich-Hataschen Injektion ». Aerztlicher Verein in Frankfurt am. M. 19 Set. 1910.

121 « Die Bedeutung der neueren Heilmittel, speziell des Arsenobenzol für die Therapie der Syphilis ». Gesell. für Natur und Heilkunde in Dresden. 15 e 20 de outubro de 1910.

122 RIEKE, « Ueber das Ehrlichsche Syphilisheilmittel "606,, ». Med. Gesell. in Leipzig. 8 de novembro de 1910.

123 WALSCH, « Bericht ueber die Erfahrungen mit "606,, ». Verein Deutscher Aerzte in Prag. 15 de janeiro de 1910.

124 BLUMENTHAL, « Ueber Atoxyl und seine Derivate ». Deut. Med. Woch. 8 de dezembro de 1910.

125 MICHAELIS, « Die Ehrlich-Hataschen Behandlung in der inneren Medizin ». Deut. Med. Woch. 8 de dezembro de 1910.

126 OPPENHEIM, « Meine Erfahrungen mit Ehrlich-Hataschen Behandlung bei syphilogenen Nervenkrankheiten ». Deut. Med. Woch. 8 de dezembro de 1910.

127 TH. RUMPEL, « Unsere bisherigen Erfahrungen mit dem Ehrlichschen Präparat "606,, ». Deut. Med. Woch. 8 de dezembro de 1910.

128 CARL STERN, « Meine Erfahrungen mit Ehrlich-Hataschen "606,, ». Deut. Med. Woch. 8 de dezembro de 1910.

129 KROMAYER, « Die chronische Syphilisbehandlung mit "606,, ». Deut. Med. Woch. 8 de dezembro de 1910.

130 « Vorschriften über die Anwendung des Ehrlich-Hataschen Mittels ». Deut. Med. Woch. 8 de dezembro de 1910.

130 bis FINGER, « Behandlung der Syphilis mit Ehrlichs Arsenobensol ». Wien. Klin. Woch. N.° 47, 1910.

130 ter GROSZ, « Arsenobensol gegen syphilitische Augenleiden ». Deut. Med. Woch. 15 de dezembro de 1910.

131 GÉRONNE, « Intravenöze Therapie der Syphilis mit Ehrlich Hata "606,, ». Berl. Klin. Woch. N.° 49, 1910.

131 bis SCHOLTZ, SALZBERGER UND BECK, « Ueber die Behandlung der Syphilis mit Arsenobensol, besonders die Dauerwirkung

des Präparates und die Methode seiner Anwendung». Deut. Med. Woch. 15 de dezembro de 1910.

132 SCHIELE, «Anwendung des Ehrlich Hataschen Präparates "606„ bei Syphilis». Petersburger Med. Woch. N.° 46, 1910.

133 ULLMANN, «Syphilisbehandlung mit Ehrlich "606„». Wien. Med. Woch. N.° 48, 1910.

134 WALSCH, «Syphilisbehandlung mit Ehrlich "606„». Prag. Med. Woch. N.° 48, 1910.

135 STRAUSS, «Secundäre ulzeröse Lues. Verschlimmerung nach Arsenobensol, sofortige Besserung nach Hydrargyrum oxicyanatum». Med. Klin. N.° 49, 1915.

136 JADASSOHN, «Unsere Erfahrungen mit "606„». Deut. Med. Woch. 22 de dezembro de 1910.

137 GERBER, «Weitere Mitteilungen über die Spirochaeten der Mundrachenhöle und ihr Verhalten zu Ehrlich Hataschen "606„». Deut. Med. Woch. Dezembro, 1910.

138 GIOSEFFI, «Ehrlich-Hata "606„ gegen Lepra», Münch. Med. Woch. N.° 48, 1910.

139 CHRZELITZER, «Erfahrungen mit Ehrlich-Hata "606„». Münch. Med. Woch. N.° 48, 1910.

140 TOUTON, «Praktisches und theoretisches vom Arsenobenzol». Berl. Klin. Woch. N.° 49-50, 1910.

141 GOLDBACH, «Spätreaktion bei Anwendung des Präparates "606„». Berl. Klin. Woch. N.° 50, 1910.

142 RILLE, «Eventuelle Nebenwirkungen an den Hirnnerven bei Behandlung mit Ehrlich "606„». Berl. Klin. Woch. N.° 50, 1910.

143 P. EHRLICH, «Anwendung und Wirkung von Salvarsan». Deut. Med. Woch. 29 de dezembro de 1910.

143 bis. MONTESANTO, «Erfahrungen mit "606„». Münch. Med. Woch. N.° 49, 1910.

144 KREIBICH, «Salvarsan». Deut. Med. Woch. N.° 1, 1911.

145 BETTMANN, «Herpes zoster nach Salvarsaninjektion». Deut. Med. Woch. N.° 1, 1911.

146 CARL STERN, «Ein weiterer Fall von Augenmuskellähmung nach Salvarsan». Deut. Med. Woch. N.° 1, 1911.

147 BIA[illegible]H, «Anwendungsweise der Salvarsan». Wien Med. Woch. N.° 52, 1910.

148 GLASS, «Anwendung des Arsenobenzol in der Privatpraxis». Wien. Klin. Woch. N.° 50, 1910.

149 JEAN ET LUCIEN CAMUS, «Recherches expérimentelles sur le "606„». Paris Medical. N.° 3, 1910.

150 HERING, «Letale Dosis der sauren Lösung von Ehrlich-Hataschen "606„». Münch. Med. Woch. N.° 50, 1910.

151 «Wirkung des Arsenobensols auf die experimentelle Vakzineinjektion des Kaninchens». Münch. Med. Woch. N.° 50, 1910.

152 BECK, «Transitorische Fasernerkrankung de N. vestibularis bei mit Ehrlich-Hataschen behandelten Kranken». Med. Klin. N.° 50, 1910.

153 Bohac und Sobotka, «Bemerkungen über gewisse nach Hatainjektionen beobachte Nebenerscheinungem». Münch. Med. Woch. N.° 51, 1910.

154 Hausmann, «Thrombosenmöglikeit nach intravenöser Infusion des Arsenobenzols». Münch Med. Woch. N.° 50, 1910.

155 Fabry, «Behandlung der tertiären Syphilis mit Ehrlich Arsenobenzol». Med. Klin. N.° 50, 1910.

156 Jaquet, «Le traitement par l'arsenobenzol d'Ehrlich». Gaz. des Hopit. N.° 120, 1910.

157 Lasapère, «Le "606„ devant l'Academie de Médicine». Gaz. des Hopit. N.° 131, 1910.

158 Therstappen, «Knochenregeneration nach einer einmaligen Injektion von Ehrlich-Hata». Münch Med. Woch. N.° 51, 1910.

159 Weiler, «Behandlung der Syphilis mit Arsenobensol». Münch. Med. Woch. N.° 50, 1910.

160 Tedesko, «Behandlung ulzeröser Rachenlues und Malaria mit Salvarsan». Wien. Med. Woch. N.° 51, 1910.

161 Gennerich, «Technik und Kontraindikation der Syphilisbehandlung». Münch Med Woch. N.° 52, 1910.

162 Martins, «Lokale Wirkung von Salvarsan». Münch. Med. Woch. N.° 51-52 1910.

163 Schindler, «40 % iges Salvarsanöl». Berl. Klin. Woch. N.° 82, 1910.

164 Buschke, «Ueber Syphilis maligna, nebst einigen Bemerkungen über Salvarsan». Berlin. Klin. Woch. N.° 1, 1911.

165 Kalb, «Kutane Reaktion der Syphilis bei der Behandlung mit Salvarsan und ihre Deutung». Berl. Klin. Woch. N.° 1, 1911.

166 Ravasini, «Salvarsan bei 80 Syphilisfällen». Münch. Med. Woch. N.° 82, 1910.

167 Blumenthal.-Michaelis, «Ueber Atoxyl und seine Derivate. — Salvarsan in der inneren Medizin». Verein für innere Medizin und Kinderheilkunde in Berlin. 5 e 19 de dezembro de 1910.

168 Arning — Plaut, «Die Entwicklung der moderne Syphilistherapie. Tecknische und biologische Erfahrungen mit Salvarsan». Aerztlicher Verein in Hamburg. 25 de outubro de 1910.

169 Iversen, «Ueber die Wirkung von Salvarsan bei Malaria». Deut. Med. Woch. N.° 3, 1911.

170 Bokay, «Erfolgreiche Behandlung von Chorea Minor mit Salvarsan». Deut. Med. Woch. N.° 3, 1910.

171 Bornstein, «Ueber das Schicksal des Salvarsan in Krörper». Deut. Med. Woch. N.° 3, 1911.

172 Benario, «Syphilistische Neurorezidive, insbesondere solche nach Quecksilberbehandlung». Münch. Med. Woch. N.° 3, 1911.

173 Zeuss, «Behandlung der Syphilis mit Salvarsan». Korresp. Bl. N.° 1, 1911.

174 CASTELLANI, «Behandlung des Framboesie mit Salvarsan». Arch. f. Schiffs u. Trop. Hyg. N.° 1, 1910.

175 «Demonstrationen betreffend Salvarsan. Ueber Salvarsan». Aerztlicher Verein in Hamburg. 8 de novembro de 1910 e 22 de novembro de 1910.

176 FAVENTI, «Salvarsan». Münch. Med. Wech. N.° 2, 1910.

177 MARCUS, «Salvarsanbehandlung bei Syphilitischen Erkrankungen des Nervensystems». Münch. Med. Woch. N.° 2, 1911.

178 SCHINDLER, «Salvarsan an Iodipin und Lanolin gebunden». Ber. Med. Gesell. 11 de janeiro de 1911.

178 bis LOHE, «Salvarsannekrosen». Ver. für innere Med. und Kinderheilkunde in Berlin. 19 de dezembro de 1910.

179 MARSCHALKO, «Ueber die ungenügende Dauerwirkung der neutralen Suspension von Salvarsan bei Syphilis». Deut. Med. Woch. N.° 5, 1911.

180 NOTTHAFT, «Zur Frage der Gefahr endovenöser Einspritzung saurer Lösungen von Salvarsan». Deut. Med. Woch. N.° 8, 1911.

181 LOEB, «Nadel für intravenöse Injektion von Salvarsan. Deut. Med. Woch. N.° 5, 1911.

182 LESSER, «Wirkung und Anwendungsweise von Salvarsan Berl. Klin. Woch. N.° 4, 1911.

183 MAYER, «Arsenzoster nach intravenöser Salvarsaninjektion». Med. Klin. N.° 2, 1911.

184 WALTERHÖFER «Peronueslähmung nach subcutaner Salvarsaninjektion in die Schulterblattgegend». Med. Klin. N.° 4, 1911.

185 BLOCH, «Behandlung der Syphilis mit Salvarsan». Schweiz. Korres. Bl. N.° 3, 1911.

186 EHRMANN, «Behandlung der Syphilis mit Salvarsan». Wien. Klin. Woch. N.° 3, 1911.

187 BECK, «Verhalten des menschlichen Gehörorgans bei mit Salvarsan behandelten Syphilitikern». Münch. Med. Woch. N.° 3, 1911.

188 «Ueber die neueste Syphilisbehandlung mit Salvarsan». Aerztliche Verein in Stuttgard. 6 de outubro de 1910.

189 HALLOPEAU.-GAUCHER, «Traitement abortif de la syphilis avec l'Hectine et le Salvarsan». Acad. de Med. de Pariz. Octo.-Nov. 1910.

190 HEUCK UND JAFFÉ, «Weitere Mitteilung ueber das Ehrlichsche Dioxy. (Salvarsan)». Deut. Med. Woch. N.° 6, 1911.

191 KUZNITZKY, «Eine federnde Dofpelkanule für intravenöse Injektionen». Deut. Med. Woch. N.° 6, 1911.

192 GENNERICH, «Salvarsanbehandlung». Med. Klin. N.° 5, 1911.

193 BRAUSS, «Technik der intravenösen Injektion von Salvarsan». Med. Klin. N.° 5, 1911.

194 SPIETHOFF, «Salvarsan bei Syphilis». Münch. Med. Woch. N.° 4, 1911.

195 TRAUBE, «Zur Therapie der Syphilis». Deut. Med. Woch. N.° 7, 1911.

196 NOEGGERATH, «Luesrezidiv bei einem mit Salvarsan behandelten Saügling». Gessell. der Charitéaerzte in Berlin. 3 de fevereiro de 1910.

197 JOANNIDES, «Zur Behandlung der Syphilis mit Salvarsan». Deut. Med. Woch. N.° 8, 1911.

198 LENZMANN, «Methode der Anwendung des Salvarsans in der ärztlichen Praxis». Med. Klin. N.° 6, 1911.

199 KOZLOWSKI, «Zubereitung der Salvarsanlösung zu Zwecken der intramuskulären Injektion». Munch. Med. Woch. N.° 6, 1911.

200 TREUPEL UND LEVI, «Klinische Prüfung des Salvarsans». Munch. Med. Woch. N.° 5 e 6, 1911.

201 FREUND, «60 mit Salvarsan ambulatorisch behandelte Fälle». Münch. Med. Woch. N.° 6, 1911.

202 TORDAY, «Die mit Salvarsan erreichten Resultate». Berl. Klin. Woch. N.° 7, 1911.

203 REISS UND KRYSTALOWICZ, Wien. Klin. Woch. N.° 7, 1911.

204 GILBERT, «Schwere Nebenwirkung des Salvarsans» Munch. Med. Woch. N.° 7, 1911.

205 SELLEI, «Einige Nebenwirkungen des Salvarsans». Münch. Med. Woch. N.° 7, 1911.

206 HUBBES, «Syphilistherapie». Munch. Med.Woch. N.° 7, 1911.

207 RASCH, «Behandlung von Syphilis mit Salvarsan». Hospitaltid. N.° 3, 1911.

208 ISAAK, «Bericht ueber einen mit Salvarsan behandelten Fälle von Lepra». Berl. Med. Gesell. 15 de fevereiro de 1911.

209 BETTMAM, «Ueber kutane Frührezidive der Syphilis nach Salvarsanbehandlung». Deut. Med. Woch. N.° 10, 1911.

210 HERXHEIMER U. ALTMANN, «Ueber eine Reaktion tuberkuloser Prozesse nach Salvarsaninjektion». Deut. Med. Woch. N.° 10, 1911.

211 SCHOBER, «Zur Technik der Salvarsaninjecktionen». Deut. Med. Woch. N.° 10, 1911.

212 CAMOUS, «Salvarsan». Gaz. des Hopit. N.° 6, 1911.

213 BENARIO, «Technik der Salvarsaninjektionen». Munch. Med. Woch. N.° 8, 9.

214 IVERSEN, «Technik der intravenösen Salvarsaninfusion». Munch. Med. Woch. N.° 8, 9.

215 NAGY, «Salvarsan in der ambulanten Praxis». Med. Klin. N.° 8, 1911.

216 SUTTON, «Oedem in der Lumbalgegend nach Salvarsan». Jour. of Amer. Assol. 4 de fevereiro de 1911.

217 GUTMANN, «Einfluss dreifach intravenösen Salvarsaninjektionen auf die WR.». Berl. Klin. Woch. N.° 9, 1911.

218 ALSTON, «Salvarsan bei Framboesie». Brit. Med. Jour. 18 de Fevereiro de 1911.

219 FLEMMING, «Wirkung des Salvarsans auf das Auge». Berliner Opthalmologische Gesellschaft. 15 de dezembro de 1910.

220 WECHSELMANN, «Ueber Vereinfachung der Technik der intravenösen Injektionen von Arznei, — speziell Salvarsanlösungen durch einen kleinen automatisch wirkenden Kugelventilapparat». Deut. Med. Woch. N.° 11, 1911.

221 MIESSNER, «Die Ursache für die giftige Wirkung saurer Salvarsanlösungen». Deut. Med. Woch. N.° 11, 1911.

222 HIRSCHFELD UND KÖSTER, «Die Schädigung des Auges durch Atoxyl». V. Graefes Arch. f. Ophtalm. Bd. 76 H. 3.

223 MELTZER, «Beschleunigte Resorption aus den Lendenmuskeln und Verwendbarkeit dieser Muskeln für die Injektion von S.» Berl. Klin. Woch. N.° 10, 1911.

224 FISCHER, «Toxische Neuritis nach S.» Journ. of Amer. Asso. 11 Febr. de 1911.

225 JORGENSEN, «Tödliche Arsenikvergiftung bei Behandlung von Gehirnsyphilis (Dementia paralytica) mit S.». Med. Klin. N.° 10, 1911.

226 GEBB, «Ueber Salvarsan bei luetischen Erkrankungen des Auges». Med. Verein in Greifswald. 3 dez. de 1910.

227 MARSCHALKÓ, «In welcher Konzentration sollen wir die ClNa-lösung in unseren intravenösen Salvarsaninjektionen benutzen»? Deut. Med. Woch. N.° 12, 1911.

228 STAPLER, «Zur Technick der intravenösen Injektionen des S.» Deut. Med. Woch. N.° 12, 1911.

229 GERONNE U. GUTTMANN, «Neurotropie des Salvarsans». Berl. Klin. Woch. N.° 11, 1911.

230 SCHANZ, «Salvarsanbehandlung und Neuritis optica». Munch. Med. Woch. N.° 10, 1911.

231 TORDAY, «Die Arsenobensolbehandlung der kongenitalen Syphilis». Peter. Med. chirurg. Presse. N.° 2 e 3, 1911.

232 HERMANN DAVIDS, «Ueber Augenerkrankungen nach Salvarsanbehandlung». Deut. Med. Woch. N.° 13, 1911.

233 FRIEDLANDER, «Zur Technick der intravenösen Infusion in der Sprechstund». Deut. Med. Woch. N.° 13, 1911.

234 SIESKIND, «Verhalten des Bltdrucks bei intravenösen Salvarsaninjektionen». Munch. Med. Woch. N.° 11, 1911.

235 RAVAUT U. WEISSENBACH, «Zufälle bei Salvarsaninjektionen». Gaz. des Hop. N.° 18. 1911.

236 KLAUSNER, «Ikterus nach Salvarsan». Munch. Med. Woch. N.° 11, 1911.

237 FREY, «Vorkommen von Erkrankungen des inneren Ohres in frühen Stadien der Syphilis». Wien. Klin. Woch. N.° 11, 1911.

237 bis MAYER, «Erkrankungen des Acusticus bei erworbener Lues». Wien. Klin. Woch. N.° 11, 1911.

238 MONTESANTO, «Einfluss des Salvarsans auf die Leprabazillen». Munch. Med. Woch. N.° 10, 1911.

239 RISSOM, «Behandlung der Syphilis mit Salvarsan». Med. Klin. N.° 11, 1911.

240 ZEISSL, «Bisherige Erfolge des Salvarsanbehandlung und die Aussicht auf die Dauerheilung». Berl. Klin. Woch. N.° 12, 1911.

241 DÖBLIN, «Salvarsanbehandlung bei Säugligen». Berl. Klin. Woch. N.° 12, 1911.

242 HEINRICH U. TATARSKY, «Eine neue Injektionsspritze für die intramuskuläre Salvarsanbehandlung». Deut. Med. Woch. N.° 14, 1911.

243 GEYER, «Arseniknecrosen». Deut. Med. Woch. N.° 14, 1911.

244 TOX UND TRIMBLE, «Salvarsan». Journ. of Amer. Asso. 4 de março de 1911.

245 TRUFFI, «Salvarsan». Il Policlinico. Bd. 18 H 2.

246 WECHSELMANN, «Angebliche Peroneuslähmung durch Salvarsan». Berl. Klin. Woch. N.° 13, 1911.

247 SCHMIDT, «Bantische Krankheit bei hereditärer Lues und ihre Behandlung mit Salvarsan». Munch. Med. Woch. N.° 12, 1911.

248 FALTA, «Salvarsan bei Augenhintergrundleiden». Deut. Med. Woch. N.° 15, 1911.

249 BILFINGER, «Beeinflussung der Chininfestgkeit durch Salvarsan bei Malaria». Med. Klin. N.° 13, 1911.

250 KNAUR, «Präventivbehandlung der Syphilis mit Salvarsan». Wien. Klin. Woch. N.° 13, 1911.

251 HEUCK, «Ueber Salvarsan». Niederreinisch Gesell. fur Natur und Heilkunde in Bonn. 12 de dezembro de 1910.

252 WECHSELMANN, «Ueber Auschaltung der fieberhaften Reaktion bei intravenösen Salvarsan-injektionen». Deut. Med. Woch. N.° 17, 1911.

253 NADÓR, «Ueber die akute luetische Nephritis in Zusammenenhang mit einem durch Salvarsan geheilten Fall». Deut. Med. Woch. N.° 18, 1911.

253 bis. HEDINGER, «Demonstration der Glutäalmuskulatur nach Injektion von Salvarsan». Mediz. Gesellschaft in Basel. 1 de dezembro de 1910.

254 SONNEMBERG, «Zur Technik der intravenösen Salvarsaninjektion». Deut. Med. Woch. N.° 19, 1911.

255 MAYER, «Salvarsan und Hemolyse». Deut. Med. Woch. N.° 21, 1911.

255 bis CHIARI, «Gewebsveränderung in der Subcutis und muskulatur nach Injektion von Salvarsan». Unterelsässischer Aerztever. in Strassburj. 17 de dezembro de 1910.

256 TREUPEL, «Die Salvarsantherapie bei Lues des Zentralnervensystems». Deut. Med. Woch. N.º 22, 1911.

257 STEINDORFF, «Salvarsan in der Augenheilkunde». Deut. Med. Woch. N.os 26 e 27, 1911.

257 bis. BRAATZ, «Salvarsannekrose». Verein für wissenschaft. Heilkunde in Königsberg. 16 de janeiro de 1911.

258 JOSEPH, «Wirkung von Salvarsan auf die Reizbarkeit von Nerv und Muskel». Journ. of experi. Med. Bd. 13. N.º 6.

259 RINDFLEISCH, «Ischiadikuslähmung mit Entartungsreaktion nach intramusculärer, schwerer Kollaps nach subkutaner Injektion von Salvarsan». Münch. Med. Woch. N.º 25, 1911.

260 JAKIMOFF, «Einfluss des Salvarsans auf die Leukocyten». Annales de l'Inst. Past. N.º 5, 1911.

261 «Erfahrungen mit salvarsan». Rostocker Aerzteverein. 14 de janeiro de 1911.

262 JAFFÉ, «Weitere Erfahrungen mit Salvarsan». Deut. Med. Woch. N.º 29, 1911.

263 SEILER, «Ueber die Rolle des Arsenikes bei Behandlung der Chlorose». Deut. Med. Woch. N.º 29, 1911.

264 WECHSELMANN, «Neuere Erfahrungen über intravenöse Salvarsan-injektionen ohne Reaktionerscheinungen». Münch. Med. Woch. N.º 28, 1911.

265 MUCHA, «Salvarsanbehandlung der Syphilis». Wien. Klin. Woch. N.º 27-28, 1911.

266 KREFTING, «Ein sicherer Fall von Reinfectio syphilitica eines mit Salvarsan behandelten Patienten». Deut. Med. Woch. N.º 31, 1911.

267 CLOETTA, Arzenwirkung and Angewöhnung». Schwez. Korresp. Bl. N.º 21, 1911.

268 HEIDEN U. NAVASSART, «Elimination des Salvarsans». Berl. Klin. Woch. N.º 30, 1911.

269 VOGT, «Salvarsan in der Neurologie». Neurol. Ztrbl. N.º 14, 1911.

270 MINOR, «15 mit Salvarsanbehandelten Fällen von syphilitischen Erkrankungen des Zentralnerwensystems». Neurol. Ztrbl. N.º 14, 1914.

271 JULIUSBERG U. OPPENHEIM, «Spastische Spinalerkrankung bei Lues nach Salvarsan». Münch. Med. Woch. N.º 29, 1911.

272 PORT, «Salvarsan, seine Anwendung und Erfolge beder Syphilis». Mediz. Gesell. in Göttingen. 2 Febr. 1911.

273 «Ueber weitere Erfahrungen mit Salvarsan». Gesell. für Natur und Heilkunde in Dresden. 11 de novembro de 1911.

274 MAKROKI, «Doppelseitige Akkomodationslähmung nach Salvarsan». Berl. Klin. Woch. N.º 31, 1911.

275 BREITMANN, «Die syphilitischen Herzerkrankungen als Indikation und Kontraindikation für die Salvarsanbehandlung». Berl. Med. Gesell. 19 de julho de 1911.

276 Bornstein, «Ueber Salvarsan in der Milch». Deut. Med. Woch. N.° 33, 1911.

277 Geyer, «Beitrag zur Therapia sterilisans magna durch Salvarsan». Deut. Med. Woch. N.° 33, 1911.

278 Wehner, «Zur Frage der Konzentration der NaCl-Lösung bei Salvarsaninfusionen». Deut. Med. Woch. N.° 33, 1911.

279 Joseph, «Flockenbildung nach intravenöser Salvarsaninjektion». The journ. of experim. Med. Bd. 14 H 1.

280 Mann, «Ein schwerer Zufall nach Salvarsan». Münch. Med. Woch. N.° 31, 1911.

281 Aschkeim, «Behandlung des hereditär-syphilitischen Säuglings durch Behandlung seiner stillenden Mutter mit Salvarsan». Ztrbl. f. Gynäk. N.° 31, 1911.

282 Jeanselme, «Einfluss der Salvarsan-injektion einer stillenden Mutter auf die Syphilis ihres Brustkindes». Annales de Gynéc. Julho, 1911.

283 Kromayer, «Chronische Salvarsanbehandlung der Syphilis». Deut. Med. Woch. N.° 34, 1911.

284 Hahn, «Die Behandlung des Chorea Minor durch Salvarsan». Deut. Med. Woch. N.° 34, 1911.

285 Joannides, «Die Wirkung des Salvarsan auf die Bilharzia». Deut. Med. Woch. N.° 34, 1911.

286 Spiethoff, «Zur Frage der sauren oder alkalischen venösen Salvarsan-injektionen». Münch. Med. Woch. N.° 32, 1911.

287 Kahl, «Ueber Salvarsantherapie bei Lues cerebri». Dissertation München, 1911.

288 Dumot, «Abortivbehandlung der Syphilis mit Salvarsan». Annales de la Policli. C. de Bruxelles, maio de 1911.

289 Duhot, «Die stark verdünnten sauren Lösungen in der Behandlung der Syphilis mit intravenösen Salvarsaninjektionen». Annales de la Policli. C. de Bruxelles, maio de 1911.

290 Wehner, «Spätluetische Erscheinungen in Frühstadium der Syphilis nach Salvarsaninjektion». Munch. Med. Woch. N.° 32.

291 Rodhain, Pons, «Behandlung der Afrikanischen Rückfallfiehers mit Salvarsan». Annales de l'Institut Pasteur. N.° 7, 1911.

292 Becker, «Behandlung der Syphilisaugenerkrankungen mit Salvarsan». XXXVII Versammlung der Ophtalmologische Gesell., Heidelberg. 25 de agosto de 1911.

293 Assmann, «Erfahrungem über Salvarsanbehandlung luetischer und metaluetischer Erkrankungen des Nervensystems unter Kontrolle durch die Lumbalpunktion». Deut. Med. Woch. N.° 35 e 36, 1911.

294 Leven, «Bemerkung zu der Arbeit — *Weitere Erfahrungen mit S. (Hoffman, Jaffé)* —». Deut. Med. Woch. N.° 35, 1911.

295 Abelin, «Beginn und Dauer der Ausscheidung des Salvarsans durch dem Urin nach Salvarsaninjektion. Munch. Med. Woch. N.° 33, 1911.

296 FISCHER UND ZERNICK, «Neurotropie und Depotwirkung des Salvarsans» Berl. Klin. Woch. N.° 34, 1911.

297 HOFFMANN, «Ikterus mit letalem Ausgang nach Salvarsan». Münch. Med. Woch. N.° 33, 1911.

298 ZIMMERN, «Erfahrungem bei 1900 mit Salvarsan behandelten Syphiliskranken». Berl. Klin. Woch. N.° 34, 1911.

299 KNAUER, «Technik der intravenösen Salvarsaninjektionen». Munch. Med. Woch. N.° 34, 1911.

300 CHIARI, «Salvarsanwirkung bei Lues der oberen Luftwege». Berl. Klin. Woch. N.° 35, 1911.

301 KANNENGIESSER, «Kasuistiche der Todesfälle nach Salvarsanbehandlung». Munch. Med. Woch. N.° 34, 1911.

302 FISCHER, «Todesfall durch Encephalitis haemorragica im Anschluss an eine Salvarsaninjektion». Munch. Med. Woch. N.° 34, 1911.

303 ALMKVIST, «Encephalitis haemorrhagica acuta nach intravenöser Salvarsaninjektion». Munch. Med. Woch. N.° 34, 1911.

304 SCHOLTZ, «Ueber die Behandlung der syphilis mit Salvarsan besonders die Dauerwirkung dieser Behandlung». Verein fur wissenschaftliche Heilkund in Königsberg. 13 de março de 1911.

305 MARSCHALKÓ, «Ein Fall schwerer Intoxikation im Anschluss an eine intravenöse Salvarsaninjektion, nebst weiteren Bemerkungen ueber die Entgiftung dieser letzeren». Deut. Med. Woch. N.° 37, 1911.

306 CRISTOMANOS, «Ueber den therapeutischen Wert des Salvarsans bei Kala-Azar». Deut. Med. Woch. N.° 37, 1911.

307 SCHINDLER, «Kombinierte Behandlung der Syphilis mit Joha und Quecksilber». Berl. Klin. Woch. N.° 36, 1911.

308 GALEWSKY, «Ueber Nebenwirkungen bei intravenöse Salvarsaninjektionen, bedingt durch Kochsalzlösungen». Deut. Med. Woch. 38, 1911.

309 REISSERT, «Salvarsan und Auge». Deut. Med. Woch. N.° 38, 1910.

310 MAYER, «Technische Feinheiten bei der Salvarsaninfusion». Berl. Klin. Woch. N.° 37, 1911.

311 SEIDEL, «Salvarsan-Wirkung auf luetische Augenleiden». V. Graefes Arch. f. Ophtalmologie. Bd. 79, 1912.

312 HAUPTMANN U. ARNING, «Neurorezidive nach Salvarsan». Aerzt. Verein in Hamburg. 9 de maio de 1911.

313 NELDE, «Erfahrungen ueber Salvarsanbehandlung bei Lues congenita». Vereinigung Sächsisch-Thuringischer Kinderärzte. 28 de maio de 1911.

314 ROTHERMUNDT U. DALE, «Experimentelle Uutersuchungen ueber die Arsenfestigkeit der *Spiroehaeten*». Deut. Med. Woch. N.° 39, 1911.

315 ARNING, «Ueber Abortivkur der Syphilis nach kombinierte Quecksilber-Salvarsanbehandlung». Deut. Med. Woch. N.° 39, 1911.

316 STUMPKE U. SIEGFRIED, «Ueber das Verhalten des Salvarsans im Organismus». Deut. Med. Woch. N.° 39, 1911.

317 JOANNIDES, Weitere Erfahrungen mit der intramuskulären und intravenösen Salvarsaninjektion». Deut. Med. Woch. N.° 39, 1911.

318 STUMPKE, «Ist das Auftreten von spezifisch syphilitischen Erscheinungen beim Saügling nach Stillen mit Salvarsansmilch als Endotoxinwirkung aufzufassen?» Berl. Klin. Woch. N.° 38, 1911.

319 CARIOPHYLIS U. SOTIRIADES, «Zur Kasuistik des Kala-Azar und seiner Behandlung mit Salvarsan». Deut. Med. Woch. N.° 41, 1911.

320 DUHOT, «Schwerer syphilitischer Ikterus während der Behandlung mit Hektin. Heilung durch Salvarsan». Munch. Med. Woch. N.° 40, 1911.

320 bis. NONNE, «Wert und Bedeutung der Syphilistherapie für die Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems».

BENARIO, «Ueber die sogenannten Neurorezidive, deren Aetiologie, Vermeidung und therapeutischen Beeinflussung». V Iahres Versammlung der Gesell. Deutscher Nervenärzte. Frankfurt a M. 2 e 4 de outubro de 1911.

321 HECHT, «Die bisherigen Ergebnisse der Abortivbehandlung der Syphilis mittels Exzision, Salvarsan, Quecksilber». Deut. Med. Woch. N.° 44, 1911.

322 EHRLICH, «Ueber Salvarsan». 83 Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte, Karlsruhe. 27 de setembro de 1911.

323 HOKE U. RIHL, «Beeinflussung des Kreislaufes und der Atmung durch das Salvarsan». Ztschr. f. exp. Pathol. u. Therap.». Bd. 9, H. 2.

324 GENNERICH, «Ziele einer ausreicheiden Syphilisbehandlung und provokatörische Salvarsaninjektion bei zweifelhaffter Syphilis». Munch. Med. Woch. N.° 43, 4911.

325 VOSS, «Schwerer akute Intoxikation nach intravenöser Salvarsaninfusion». Munch. Med. Woch. N.° 44, 1911.

326 GOLUBININ, «Salvarsananwendung in der inneren Medizin». Therap. d. Gegenw. N.° 11, 1911.

327 CROCQ, «Salvarsan in der Neurologie u. Psychiatrie». Journ. de Bruxelles. N.° 43, 1911.

328 DOLGANOFF, «Wirkung des Salvarsans auf die Augenerkrankungen». Berl. Klin. Woch. N.° 45, 1911.

329 KLAUSNER, «Reinfektion nach Salvarsan». Munch. Med. Woch. N.° 44, 1911.

330 ZEISSL, «Behandlung der Syphilis mit Salvarsan und Haufigkeit der Nervenerkrankung durch Syphilis in der Zeit vor Anwendung des Salvarsans». Berl. Klin. Woch. N.° 45, 1911.

331 LOHLEIN, «Klinische und experimentelle Beobachtungen ueber das Verhalten des Salvarsans zur Hornhaut». Med. Verein in Greinwald. 5 de maio de 1911.

332 WESSELY, «Syphilisbehandlung bei Keratitis parenchymatosa». Physikalische Med. Gesell. in Wurzburg. 9 de maio de 1911.

333 FLU, «Behandlung von 700 Fällen von Framboesia tropica u. vier Fällen von Pian Bois mit Salvarsan». Munch. Med. Woch. N.° 45, 1911.

334 DOHI U. TANAKA, «Unsere Erfahrungem ueber die Syphilisbehandlung in Laufe eines Iahres». Deut. Med. Woch. N.° 48, 1911.

335 MERZ, «Salvarsan und Chininbehandlung des Pemphigus vulgaris». Deut. Med. Woch. N.° 48, 1911.

336 HEUBNER, «Fieber nach intravenösen Injektionen». Munch. Med. Woch. N. 46, 1911.

337 HEUCK, «Spätexantheme nach intravenösen Salvarsaninjektionen». Munch. Med. Woch. N.° 40, 1911.

338 BAYLEY, «Luestherapie». Lancet. 11 de novembro de 1911.

339 WELANDER, «Behandlung der Syphilis mit Asurol, Atoxylquecksilber, Salvarsan, Hectine und Hectargyre». Nord. Med. Ark. Abt. 2 H. 1, 1911.

340 BECKER, «Neurorezidiv auf multiplen Gehirnnerven bei secundärer Syphilis nach Quecksilber und Salvarsanbehandlung». Gesell. fur Natur. und Heilkunde in Dresden. 22 e 29 de abril de 1911.

341 BRAUN, «Intravenöse Salvarsaninjektionen ohne Kochsalzzuzatz». Deut. Med. Woch. N.° 49, 1911.

342 WAELSCH, «Indikation und Wirkung kleinster Salvarsandosen». Munch. Med. Woch. N.° 47, 1911.

343 UMBER, «Viscerale Syphilis (Pancreatitis syphilitica mit Diabetis, akute gelbe Leberatrophie) und ihre Heilung durch Salvarsan». Munch. Med. Woch. N.° 47, 1911.

344 GÉRONNE, GUTTMANN, «Bisherige Erfahrungen ueber die Abortivbehandlung der Syphilis mit Salvarsan». Berl. Klin. Woch. N.° 48, 1911.

345 SWEREW, «Syphilitische Neuinfektion nach Salvarsanbehandlung». Russk Wratsch. N.° 38, 1911.

346 BENDIG, «Ueber das Verhalten des Zuckers im Urin bei Salvarsanbehandlung». Deut. Med. Woch. N.° 50, 1911.

347 PAVLOW, «Der Einfluss des Salvarsans auf den Stoffwechsel und das Blut der Gesunden». Casopis lékaru ceskych. N.° 44, 1911.

348 ARZT UND KERL, «Entstehung des Salvarsanfiebers». Wien. Klin. Woch. N.° 48, 1911.

349 SVENSON, «Recurrens mit Salvarsan behandelt». Munch. Med. Woch. N° 48.

350 SIGMUND KRAUSZ, «Salvarsan». Militärarzte. N.° 22, 1911.

351 YAKIMOFF, «Einfluss von Microben auf die Wirkung des Salvarsans». Munch. Med. Woch. N.° 49, 1911.

352 HALLOPEAU, «Traitement local du Syphilome, spécialment avec l'Hectine». Arch. de Dermat. et Syphi. Vol. 110, 1911.

353 BECKER, «Salvarsan bei Milzbrandsepsis». Aerztlicher Verein in Hamburg. 20 de maio de 1911.

354 OBERHOLZER, «Zerebrospinalmeningitis als Rezidiv nach Salvarsan». Münch. Med. Woch. N.° 50, 1911.

355 HERXHEIMER, ALTMAN, «Reaktion des Lupus Vulgaris nebst Beiträgen zur Therapie desselben durch Salvarsan». Arch. für Dermat. und Syphilis Bd. 110, 1911.

256 DUHOT, «Neuer Fall von Reinfektion nach Salvarsanbehandlung». Annales de la Poli. Centr. de Bruxelles N.° 10, 1911.

357 ALMKVIST, «Ueber die Ursachen der Reaktionserscheinungen nach Salvarsaninjection». Deut. Med. Woch. N.° 1, 1912.

358 VOSS, «Schwere akute Intoxikation nach intravenöser Salvarsaninfusion». Munch. Med. Woch. N.° 51, 1911.

359 COPPER, «Augenmuskellähmung nach Salvarsan». Journal de Bruxeles. N.° 49, 1911.

360 HELM, «Tripanosomiasis. — Heilung». Arch. f. Schiffs. u. Trop. Hyg. N.° 24, 1911.

361 MULLER, «Bakteriengehalt des in Apotheken erhältlichen destillierten Wassers». Munch. Med. Woch. N.° 51, 1911.

362 e 363 FRIBOES, «Locale Salvarsanhautreaktionen». «Pseudo-primäraffecte oder Reinfektion nach energischer Frühbehandlung der Syphilis». Niederreinische Gesell. für Natur-und Heilkund in Bonn. 17 Julho 1911.

364 JOSEPH U. SIEBERT, «Ueber die sogenannete Heilung der Bilharzioze durch Salvarsan». Deut. Med. Woch. N.° 2, 1912.

365 EMANUEL, «Beeinflussung der W.-R. des normalen Kaninchens durch Salvarsan». Berl. Klin. Woch. N.° 52, 1911.

366 GOERLITZ, «Salvarsan und Neurorezidiv». Klin. Monatsh. f. Augenheilkunde. N. F. XII, novembro 1911.

367 VERESS, «Pseudoinfektionen und Frührezidive bei intensiver Luesbehandlung». Orvosi Hetilap. N.° 46, 1911.

368 MOLLER, «Salvarsan. Während eines Iahr gesammelte Erfahrungen». Deut. Med. Woch. N.° 3, 1912.

369 KOCHMANN, «Toxizität des Salvarsans bei intravenöser Einverleibung nach Versuchen am Hund und Kaninchen». Munch. Med. Woch. N.° 1, 1912.

370 ZILZ, «Lokale Salvarsanbehandlung mit besonderer Berucksichtigung der Spirochaetenerkrankungen im Bereich der Mundhöle». Munch. Med. Woch. N.° 1, 1912.

371 NEISSER, «Ueber moderne Syphilistherapie mit besonderer Berucksichtigung des Salvarsans». Livraria *Marhold*, Halle.

372 MULLER, «Abortivkuren der Syphilis mit Kalomel und Salvarsan, sowie ueber Neurorezidive». Munch. Med. Woch. N.° 1, 1912.

373 BECK, «Neurotoxische Wirkung des Salvarsans». Munch. Med. Woch. N.° 1, 1912.

374 FINGER, «Neurorezidive nach Salvarsan». Wien. Med. Woch. N.° 1, 1912.

375 STUMPKE, «Salvarsan und Fieber». Deut. Med. Woch. N.° 4 1912.

376 RITTER, «Ueber die Verweildauer des Arsens im Tierischen Organismen nach intravenöser Einsprizung von Salvarsan». Deut. Med. Woch. N.° 4, 1912.

377 ABELIN, «Salvarsan im Blute bei intravenöser Injektion». Munch. Med. Woch. N.° 2, 1912.

378 EVANS, «Kochsalzinfusion». Jour. of Am. Asso. 30 Dez. 1911.

379 JULIUSBERG, «Schwere Quecksilbervergiftung». Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 110, 1911.

380 BAGROW, «Rektalmethode in der Salvarsantherapie». Berl. Klin. Woch. N.° 3, 1912.

381 JAKIMOFF, «Einfluss der Mikroben auf die Wirkung von Salvarsan». Münch. Med. Woch. N.° 3, 1912.

382 FRIBOES, «Lokale Salvarsanhautreaktion». Derm. Ztschr. Bd. 18.

383 ENGELMANN, «Salvarsaninjektionen bei Neugeboren». Ztrlbl. f. Gynäk. N.° 3, 1912.

384 RODENWALDT, «Salvarsan bei Ulcus tropicum». Arch. f. Schiffs. u. Trop. Hg. N.° 1, 1912.

385 ULLMANN, «Ausscheidungs und Remanenz Verhältnisse des Salvarsans in ihren Beziehungen zur Therapie». Wien. Klin. Woch. N.° 4, 1912.

386 GONDER, «Schädigende Einflusse auf Salvarsan und Arsenophenylgycin». Arch. f. Schiff. u. Trop. Hyg. N.° 2, 1912.

387 DÖSSEKER, «Neurorezidive nach Salvarsan», Schweiz. Korresp. Bl. N.° 2 e 3, 1912.

388 HOFFMANN, «Tödliche Hemiplegie nach Salvarsaneinspritzung bei Gummi des Rückenmarks». Munch. Med. Woch. N.° 4, 1912.

389 SCHOLTZ, «Ueber die Erfolge der kombinierten Salvarsan — Quecksilberbehandlung bei Syphilis». Deut. Med. Woch. N.° 7, 1912.

390 HOFFMANN, «Diagnostische und therapeutische Bedeutung der *Spirochaeta pallida* nebst Bemerkungen über die wirksamste Bekämpfung des Syphilis». Deut. Med. Woch. N.° 7, 1912.

391 BETTMANN, «Ueber die Wirkung des Salvarsans auf die Milzbrand». Deut. Med. Woch. N.° 8, 1912.

392 FULLEBORN U. WERNER, «Ueber Salvarsanwirkung bei Bilharziose, nebst Bemerkungen über das Ausschlüpfen der Miracidien». Deut. Med. Woch. N.° 8, 1912.

393 THIMIUS, «Apparat zur intravenösen Infusion von Salvarsan». Deut. Med. Woch. N.° 8, 1912.

394 IVERSEN, «Theorie der Wirkung des Salvarsans und Arsenophenylglycin». Munch. Med. Woch. N.° 6, 1912.

395 WALTER, «Salvarsansalbe». Ztrlbl. f. Bacteriologie Bd. 59 H 4.

396 STUMPKE U. BRUKMANN, «Toxische Wirkung des Salvarsans». Berl. Klin. Woch. N.° 7, 1912.

397 BRUCKLER, «Fieberhafte Reaktionen nach Salvarsaninjektionen». Dermat. Woch. N.° 2, 1912.

398 WECHSELMANN, «Ueberempfindlichkeit bei intravenöser Salvarsaninjektionen». Arch. f. Dermat. u. Siph. Bd. 111.

399 KLAUSNER, «Fernthronbose nach endovenöser Salvarsaninjektion». Munch. Med. Woch. N.° 6, 1912.

400 HALLOPEAU, «Cas de mort aprez traitement par le Sa l varsan». Acad. de Medic. Outubro 1911.

401 BERNEAUD, «Nebenwirkungen der intravenösen Salvarsaninjektionen». Therap. der Gegen. N.° 2, 1912.

402 STERN, «Abortivbehandlung der Syphilis mit Salvarsan». Münch. Med. Woch. N.° 7, 1912.

403 SCHWAER, «Einwirkung des Salvarsans auf die zelligen Elemente des Blutes». Munch. Med. Woch. N.° 9, 1912.

404 TUSCHINSKY, «Ueber die Bahandlung der Malaria mit Salvarsan». Deut. Med. Woch. N.° 12, 1912.

405 BLUMENTAL, «Chemotherapeutische Probleme». Deut. Med. Woch. N.° 12, 1912.

406 HOFFMANN, «Ueber die kombinierte Hg. — Salvarsanbehandlung der Syphilis». Deut. Med. Woch. N.° 13, 1912.

407 MC. INTOSH, FILDES, DEARDEN, «Ursache der toxischen Symptome nach Salvarsaninjektionen». Lancet. 7 março, 1912.

408 HECHT, «Salvarsanfieber». Med. Klin N.° 10, 1912.

409 GOLDMANN, «Beiderseitige Facialis-Acusticuslähmung nach Salvarsan». Wien. Klin. Woch. N.° 11, 1912.

410 THROWBRIDGE, «Salvarsan bei Dementia paralytica». Journ. of. Amer. Assoc. 2 de março de 1912.

411 COHEN, «Salvarsan und Auge». Breslauer med. Vereine. Novembro, 1911.

412 MULZER, «Zur Kazuistik der Fruhbehandlung der Syphilis mit Salvarsan». Deut. Med. Woch. N.° 14, 1912.

413 «Zwei Iahre Salvarsan-Therapie». Sonderabdruck aus der Zeitschrift für Chemotherapie, Georg Thieme, Leipzig.

414 LOHE, «Salvarsan-Wirkung». Virch. Arch. Bd. 207 H. 3.

415 BURZI, «Einfluss des Salvarsans auf das Gefässysthem». Rif. Med. N.° 11, 1912.

416 LESSER, «Epileptiforme Anfälle bei Salvarsan». Ber. Klin. Woch. N.° 13, 1912.

417 HECHT, «Neuinfektion nach Abortivbehandlung der Syphilis». Deut. Med. Woch. N.° 15, 1912.

418 LENZMANN, «Zur Frage des jetzigen Standes der Luesbehandlung in der Praxis». Deut. Med. Woch. N.° 15, 1912.

419 SCHMITT, «Schindlersches Ioha». Munch. Med. Woch. N.° 13, 1912.

420 SACCONNE, «Salvarsanausscheidung». Rif. Med. N.° 12, 1912.

421 HOKE, RIHL, «Toxizitat des Salvarsans bei intravenöser Einverleibung nach Versuchen am Hund und Kaninchen». Munch. Med. Woch. N.° 13, 1912.

422 GUTFELD, «Wa-R. bei im Blute kreisenden Salvarsan». Med. Klin. N.° 13, 1912.

423 ODSTRCIL, «Syphilitische Hyperkeratosen bei Behandlung mit Salvarsan». Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 109.

424 SMIRNOFF, «Die Anwendung des Salvarsans bei Febris recurrens». Deut. Med. Woch. N.° 16, 1912.

425 ANDRONESKU, «Die Anwendung des Salvarsans bei Febris recurrens». Deut. Med. Woch. N.° 16, 1912.

426 VOGER, «Ein Fall von starkem Iuckreiz an Handtellern und Fussohlen im Auschluss an eine Salvarsaninjektion». Deut. Med. Woch. N.° 16, 1912.

427 WECHSELMANN, «Wirkung des Salvarsans auf die Zerebrospinalflüssigkeit». Berl. Klin. Woch. N.° 15, 1912.

428 PANOS, CHRONIS, «Augenentzundungen nach Salvarsaninjektion». Klin. Monatsbl. fur Augenheilkunde N. F. 12, 1912.

429 FEJÉR, «Auge und Salvarsan». Ber. Klin. Woch. N.° 15, 1912.

430 MORRIS, «Salvarsanbehandlung der syphilitischen Glossitis». Brit. Med. Journ. 30 de março de 1912.

431 MAYER, «Salvarsanbehandlung von Syphilis und Frambösie». Arch. f. Schiffs u. Trop. Hyg. N.° 6, 1912.

432 LEBER, «Syphilis-und Frambösiebehandlung». Arch. f. Schiffs u. Trop. Hyg. N.° 6, 1912.

433 HOFFMANN, «Ergebnisse der Salvarsanbehandlung». Niederreinische Gesell. fur Natur und Heilkunde, Bonne. 22 de janeiro de 1912.

434 SIPPEL, «Zur Frage der Infusion physioligischer Kochsalzlösung». Deut. Med. Woch. N.° 17, 1912.

435 GRUNBERG, «Reaktionserscheimungen nach Salvarsaninfusion». Petersb. med. Ztschr. N.° 5, 1912.

436 IWASCHENZOW, «Anaphylactoide Erscheinungen wiederholten intravenösen Salvarsaninjektionen». Munch. Med. Woch. N.° 15, 1912.

437 KEFERSTEIN, «Methylalkoholvergiftungen». Ztschr. f. Med. Beamte. N.° 7, 1912.

438 KUHN, «Sechs Todesfälle nach Methylalkohol enthaltenden Brauntwein». Ztschr. f. Med. Beamte. N.° 7, 1912.

439 BERGER, «Salvarsantherapie der Syphilis». Munch. Med. Woch. N.° 15, 1912.

440 SHAW, «Salvarsanbehandlung im Marinhospital zu Haslar». Brit. Med. Journ. 6 de abril de 1912.

441 MONDSCHEIN, «Salvarsan». Przeglad lekarski. N.° 52, 1912.

442 MERKURIEW, «Arsennachweis im Harn nach der Anwendung von Salvarsan». Wien. Klin. Woch. N.° 16, 1912.

443 JUSTMAN, «Salvarsan bei Aortenaneurysma». Przeglad lekarski. N.° 11, 1912.

444 HATA, «Salvarsantherapie der Ratenbisskrankheit in Japan». Munch. Med. Woch. N.° 16, 1912.

445 SCHINDLER, «Zur Technik und Wirkung der intramuskulären Injektion des Ioha». Deut. med. Woch. N.° 20, 1912.

446 MEYER, «Salvarsan und Paralyse». Deut. Med. Woch. N.° 20, 1912.

447 NOEHTE, «Ein kleiner Hilfsapparat für Salvarsaninfusion». Deut. Med. Woch. N.° 20, 1912.

448 STROSCHER, «Schindlersches Ioha in der Praxis». Munch. Med. Woch. N.° 18, 1912.

449 GRÖN, «Melanodermie nach Salvarsanspätdermatitis». Munch. Med. Woch. N.° 18, 1912.

450 WECHSELMANN, «Die Behandlung der Syphilis mit Dioxy-diamido-arsenobensol»: Zweiter Band, O. Coblentz, Berlin.

451 ROHRBACH, «Histologische Rückbildung des Hautsyphilide unter Salvarsan». Munch. Med. Woch. N.° 18, 1912.

452 JUSTI, «Nephritis haemorragica bei intravenöser Salvarsaninjektion». Therap. Monatsh». N.° 4, 1912.

453 GORBUNOW, «Salvarsan in der Augenpraxis». Ztrlbl. f. Augenheilkunde. Março e abril de 1912.

454 PAWLOW, «Heilung von weichen Schanker durch Salvarsan». Dermat. Woch. Bd. 54. N.° 9.

455 ROST, «Salvarsan bei Framboesia». Munch. Med. Woch. N.° 17, 1912.

456 SIMONY, «Salvarsantherapie vom militärarztlichen Standpunkt». Militärarzt. N.° 19, 1911.

457 KLEMPERER, «Ueber Behandlungsversuche mit Salvarsan bei Scarlach». 29 Deutscher Kongress fur innere Medizin, Wiesbaden. 16 e 19 de abril de 1912.

458 A. STUHMER, «Klinische Erfahrungen mit Neosalvarsan». Deut. Med. Woch. N.° 21, 1912.

459 MENDES DA COSTA, «Salvarsan». Tijdschrift voor Geneeskunde. N.° 18, 1912.

460 GRON, «Melanodermia nach Salvarsan». Norsk. Magazine f. Laegevid. N.° 4, 1912.

461 DREYFUS, «Nervöse Spätreaktionen Syphilitischer nach Salvarsan?» Munch. Med. Woch. N.° 19, 1912.

462 BERNHEIM, «Einstweilige Esfahrungen ueber Neosalvarsan». Deut. Med. Woch. N.° 22, 1912.

463 GUSTAV STUMPKE, «Ein Fall von Reinfectio syphilitica nach Salvarsan». Deut. Med. Woch. N.° 22, 1912.

464 BERGEL, «Experimentelle Beitrage zum Wesen der W. R.». Munch. Med. Woch. N.° 20, 1912.

465 M. v. ZEISSL, «Salvarsan». Wien. Med. Woch. N.° 21, 1912.

466 SCHWARTZ, «Neurorezidive nach Salvarsan». Peters. Med. Woch. N.° 7, 1912.

467 JADASSOHN, «Wie soll sich der praktische Arzt zur Salvarsan-therapie der Syphilis verhalten?» Iahreskurse f. ärztl. Fortbil. 1912. Heft 4.

468 PALDROCK, «Salvarsan bei Lepra». Peters. med. Zeitschr. N.° 9, 1912.

469 CRAUSTON, «Salvarsan bei Pellagra». Journal. of Amer. Asso. 18 de maio de 1912.

470 ODSTRTSCHIL, «Reines Salvarsan oder Salvarsan mit Hg. in der ersten bis dritten Periode der Syphilis». Casopis lékaru ceskych. N.os 14 e 19, 1912.

471 OPPENHEIM, «Syphilisexantheme nach Salvarsanbehandlung». Wien. Klin. Woch. N.° 22, 1912.

472 WECHSELMANN, «Ueber die anaphylactoiden Erscheinungen bei wiederholten intravenösen Salvarsan-injektionen». Deut. Med. Woch. N.° 25, 1912.

473 GRUNFELD, «Ueber Neosalvarsan». Deut. Med. Woch. N.° 25, 1912.

474 MULLER, «Einfluss der Salvarsanbehandlung auf die WR.». Wien. Klin. Woch. N.° 23, 1912.

475 O. FEER, «Syphilitische Rezidive am Auge nach Salvarsanbehandlung». Med. Klin. N.° 23, 1912.

476 TOUTON, «Reaktionslose Neosalvarsaninfusionen. Vermeidung des Wasserfehler und kombinationstherapie bei Syphilis». Berl. Klin. Woch. N.° 24, 1912.

477 MARSCHALKÓ UND VESPRÉMI, «Histologische und experimentelle Untersuchungen ueber den Salvarsantod». Deut. Med. Woch. N.° 26, 1912.

478 O. ROSENTHAL, «Salvarsan». Berl. Klin. Woch. N.° 25, 1912.

479 BOEHNCKE, «Bedeutung der Salvarsan für die Steigerung des Wertgehalts der Immunsera». Berl. Klin. Woch. N.° 25, 1912.

480 GOLDZIEHER, «Salvarsanfälle». Ztrlbl. f. Augenheilkunde. Maio de 1912.

481 ARTUR SCHMITT, «Weitere Erfahrungen mit Salvarsan». Deut. Med. Woch. N.° 28, 1912.

482 IWERSEN, «Neosalvarsan». Munch. Med. Woch. N.° 26, 1912.

483 GENNERICH, «Aetiologie der Neuro-rezidive und Neosalvarsanbehandlung». Berl. Klin. Woch. N.° 25-27, 1912.

484 BRAMWEL, «Salvarsanbehandlung der perniziösen Anämie». Brit. Med. Journ. 22 de junho.

485 ERNST BENDA, «Salvarsan in der Augenheilkunde». Wien. Med. Woch. N.° 26-27, 1912.

486 G. STUMPKE, «Gunstige Beeinflussung des Pemphigus durch Salvarsan». Berl. Klin. Woch. N.° 27, 1912.

487 D'Arcy Power, «Syphilisbehandlung». Brit. Med. Jour. 22 de janeiro de 1912.

488 Jendralski, «Salvarsan und Neurorezidiv». Breslauer medizinische Verein. 16 de Fevereiro de 1912.

489 Moteky, «Histologische Veränderungen der Haut nach Salvarsaninjektionen». Med. Gesell. in Tokio. Julho de 1911.

490 Ehrlich, «Jetziger Stand der Salvarsantherapie mit besonder Berucksichtigung der Nebenwirkungen und derer Vermeidung». Ztschr. für Chemothe. Bd. 1 H. 1.

491 H. Muhsam, «Böhmscher Schnelldestillator und Salvarsanresistenz der Erythrozyten». Berl. Klin. Woch. N.° 28, 1912.

492 Bernheim, «Intravenöse Infusion saurer Salvarsanlösungen». Arch. f. Dermat. u. Syphilis. Bd. 113.

493 Burnaschow, «Das Schicksal des Salvarsans im Körper». Russky Wratsch. N.° 13, 1912.

494 Igersheimer, «Toxische Wirkung des Salvarsans». Ztschr. f. Chemotherapie Bd. 1. H. 1.

495 Collin und Armour, «Salvarsan bei Nervenlues». Journ. of. Amer. Assoc. 22 de de janeiro de 1912.

496 Perussia, «Anaemia splenica mit Salvarsan behandelt». Munch. Med. Woch. N.° 27, 1912.

497 Vallardi, «Spleno-anämische Syndrome und Salvarsan». Munch. Med. Woch. N.° 27, 1912.

498 Eckert, «Fernnekrosen nach Salvarsaninjektionen». Gesell. der Charité-Aerzte in Berlin. 2 de maio de 1912.

499 Möller, «Salvarsan». Hygea. N.° 5, 1912.

500 Strandberg, «Nebenwirkungen des Salvarsans». Hygea. N.° 6, 1912.

501 Gaucher, «Un cas de mort après le Salvarsan». Academie de Medicine. Fevrier 1912.

502 Wechselmann, «Ueber intralumbale Injektion von Neosalvarsan». Deut. Med. Woch. N.° 31, 1912.

503 Iversen, «Neosalvarsan bei Malaria tertiana». Munch. Med. Woch. N.° 29, 1912.

504 Odstrcil, «Abortivbehandlung bei Sklerosen und Provokationsdiagnostik des Dauererfolges». Wien. Med. Woch. N.° 29-30, 1912.

505 Castelli, «Ueber Neosalvarsan». Deut. Med. Woch. N.° 32, 1912.

506 Gutmann, «Neosalvarsan». Berl. Klin. Woch. N.° 31, 1912.

507 Mc Intosch, Parker and Fields, «Neosalvarsan». Lancet. 13 de julho de 1912.

508 Zieler, «Idiosynkrasie gegenüber Salvarsan». Münch. Med. Woch. N.° 30, 1912.

509 Hirsch, «Zwei Todesfälle nach Salvarsan». Münch. Med. Woch. N.° 30, 1912.

510 HAMMER, «Todesfälle nach Salvarsan». Münch. Med. Woch. N.° 30, 1912.

511 BRODSKI, «Salvarsan in der Therapie des Zentralnervensystems». Russky Wratsch. N.° 17, 1912.

512 DREYFUS, «Isolierte Pupillenstörungen nach vorausgegangener Syphilis». Münch. Med. Woch. N.° 30, 1912.

513 ZALOZIECKI U. FRUHWALD, «Hirnnervenstörungen bei Syphilis, speziell nach Salvarsan». Wien. Klin. Woch. N.os 29-30, 1910.

514 WUSTENBERG, «Reinfektion nach Salvarsan». Münch. Med. Woch. N.° 30, 1912.

515 KALL, «Neosalvarsan». Münch. Med. Woch. N.° 31,

516 WOLFF U. MULZER, «Neosalvarsan». Munch. Med. Woch. N.° 31, 1912.

517 LEVY-BING ET DUROEUX, «Neosalvarsan». Gaz. des Hop. N.° 66, 1912.

518 VON MARSCHALKÓ, «Ueber Neosalvarsan». Deut. Med. Woch. N.° 34, 1912.

519 OTTO BRUCKLER, «Kasuistischer Beitrag zur den als *anaphylaktoid* beschriebenen Erscheinungen nach wiederholten intravenösen Salvarsaninjektionen». Deut. Med. Woch. N.° 34, 1912.

520 CASTELLI, «Ueber Neosalvarsan». Deut. Med. Woch. N.° 35, 1912.

521 CARL KLIENEBERGER, «Encephalitis haemorrhagica nach Salvarsaninfusion». Deut. Med. Woch. N.° 36, 1912.

522 ZIMMERN, «Beitrag zur Reinfectio syphilitica». Deut. Med. Woch. N.° 36, 1912.

523 SCHREIBER, «Neosalvarsan». Deut. Med. Woch. N.° 34, 1910.

524 MAYER, «Veränderung des menschlichen Serums nach Neosalvarsaninfusionen». Berl. Klin. Woch. N.° 35, 1912.

525 FABRY, «Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan». Med. Klin. N.° 34, 1912.

526 ZALOSIECKI, «Liquor Cerebrospinalis und Salvarsan». Berl. Klin. Woch. N.° 36, 1914.

527 CRONQUIST, «Ueberempfindlichkeitsreaktionen nach Salvarsaninjektionen». Deut. Med. Woch. N.° 36, 1912.

528 GEBB, «Gibt es eine toxische Wirkung des Salvarsans auf das papillo-makuläre Bundel?» Med. Klin N.° 35, 1912.

529 VOLLERT, «Drei Fälle von höchstgradiger Stauungspapille nach Salvarsaninjection bei Lues». Munch. Med. Woch. N.° 36, 1912.

530 MALDOVAN, «Ergebnisse der Salvarsanbehandlung im österreichischungarische Heere». Munch. Med. Woch. N.° 35-36.

531 MRONGOVIUS, «Syphilitische Neuinfektion nach Salvarsanbehandlung». Russky Wratsch. N.° 26, 1912.

532 STEIGER, «Unangenehme Begleiterscheinungen nach in-

tramuskulärer Injektion von *Joha*, einem 40 % igen Salvarsanpräparat». Münch. Med. Woch. N.° 37, 1912.

533 e 534 LENZMANN, «Beeinflussung des Scharlachs durch intravenöse Salvarsaninjektion».

ASSMANN, «Symptomatologie und Verhalten des Lumbalpunktats bei Neurorezidiven nach Salvarsan». 84 Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte. Münster i. W. 16 e 20 de setembro de 1912.

535 MERKURJEW, «Einfluss von Mikroben auf die Salvarsanwirkung». Russky Wratsch. N.° 30, 1912.

536 LEREDDE, «Günstige Beeinflussung des Tabes dorsalis durch Salvarsan». Münch. Med. Woch. N.os 38 e 39, 1912.

537 BENARIO, «Neurorezideve nach Salvarsan». Münch. Med. Woch. N.° 40, 1912.

538 STROSCHER, «Behandlung der Syphilis mit Neosalvarsan». Münch. Med. Woch. N.° 40, 1912.

539 BIERBAUM, «Behandlung bakterieller Infektionen mit Salvarsan». Deut. Med. Woch. N.° 43, 1912.

540 SHIGA, «W.-R. und ihr Verlauf nach der Salvarsaninjektion». Berl. Klin. Woch. N.° 41, 1912.

541 GIBBARD, HARRISON, CANE, «Salvarsan und Neosalvarsan bei Syphilis». Journ. of the Royal Army medical Corps. N.° 8, 1912.

542 WERNER, «Ueber Neosalvarsan bei Malaria». Deut. Med. Woch. N.° 44, 1912.

543 SAYNISCH, «Ueber Salvarsan und Quecksilberkombination». Deut. Med. Woch. N.° 44, 1912.

544 JULIUS GRUNBERG, «Beitrag zur Neosalvarsanbehandlung». Deut Med. Woch. N.° 44, 1912.

545 FORDYCE, «Salvarsan». Journ. of. Ame. Asso. 5 de outubro de 1912.

546 FAVENTO, «Salvarsan». Münch. Med. Woch. N.° 42.

547 LIVERMORE, «Anurie nach Salvarsan». Journ. of Ame. Asso. 5 de outubro de 1912.

548 DREYFUS, «Entstehung und Verhütung und Behandlung von Neurorezidiven». Munch. Med. Woch. N.° 40-42, 1912.

549 GIBBARD UND HARRISON, «Syphilisbehandlung mit Salvarsan und Neosalvarsan». Brit. Med. Journ. 12 de outubro de 1912.

550 «Salvarsan und Neosalvarsan bei Lues congenita». 84 Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte. Münster i. W. 15-21 de setembro de 1912.

551 SIMON, «Nebenwirkungen des Neosalvarsans. Münch. Med. Woch. N.° 43, 1912.

552 BUSSE UND MERIAN, «Todesfall nach Neosalvarsaninfusion». Munch. Med. Woch. N.° 43, 1912.

553 DONATH, «Salvarsan in der Behandlung der syphilitischen und metasyphilitischen Erkrankungen des Nervensysthems

und dessen kombinierte Anwendung». Münch. Med. Woch. N.os 42 e 43, 1912.

554 RASCH, «Salvarsan und Neosalvarsan bei Syphilis». Hospitalstid. N.o 36, 1912.

555 ASSMANN, «Beobachtungen nach Salvarsaninjection bei einem Fall von menschlicher Bubonenpest». Deut. Med. Woch. N.o 46, 1912.

556 BAYET, «Neosalvarsan». Journ. de Bruxelles. N.o 37, 1912.

557 KREFTING, «Ist Neosalvarsan ein ebenso gutes Antisyphiliticum wie Salvarsan?» Berl. Klin. Woch. N.o 44, 1912.

558 STUHMER, «Neosalvarsan». Munch. Med. Woch. N.o 45, 1912.

559 KERL, «Neosalvarsan». Wien. Klin. Woch. N.o 45, 1912.

560 LINDENHEIM, «Salvarsanpräparat Joha». Berl. Klin. Woch. N.o 46, 1912.

561 CRONQUIST, «Ursache der Neurorezidive nach Salvarsaninjektionen». Munch. Med. Woch. N.o 45, 1912.

562 LIER, «Urticaria nach intravenöser Salvarsaninjektionen». Wien. Med. Woch. N.o 46, 1912.

563 GENNERICH, «Die Praxis der Salvarsanbehandlung». Hirschwald, Berlin.

564 HEUCK, «Neosalvarsan». Therap. Monatsh. N.o 11, 1912.

565 PETERSEN, «Salvarsanbehandlung der Orientbeule (Leishmaniose)». Munch. Med. Woch. N.o 46, 1912.

566 NEUMAYER, «Versuch einer «Richtung», bzw. Anreicherung der Salvarsanwirkung». Munch. Med. Woch. N.o 48, 1912.

567 SEVERIN U. HEINRICHSDORFF, «Leberveränderungen nach Salvarsan». Ztschr. f. Klin. Med. Bd. 76 H. 1 und 2, 1912.

568 PINKUS, «Hirnschwellungserscheinungen während der Syphilisbehandlung mit Salvarsan». Dermat. Ztschr. Bd. 19, H. 1, 1812.

569 e 570. HEUCK, «Mitteilungen ueber Neosalvarsan».

HABERMANN, «Neurorezidiv nach ungenügender Salvarsan — Quecksilber — Behandlung». Zwickauer Mediz. Gesell. 3 de outubro de 1912.

571 RIMINI, «Ueber den Einfluss des Salvarsans auf das Gehörorgan». Deut. Med. Woch. N.o 2, 1913.

572 CASTELLI, «Neosalvarsan». Ztschr. f. Chemoth. Bd. 1 H. 3, 1913.

573 JACQUÉ ET SLUYS, «Neosalvarsan». Gaz. des Hôpit. N.o 112, 1912.

574 FREUND, «Abortivkuren mit Salvarsan». Munch. Med. Woch. N.o 51, 1912.

575 MEYER, «Zur Behandlung der Paralyse». Verein für wissenschaftliche Heilkunde, Königsberg im Pr., 11 de novembro de 1912.

576, 577 e 578 HAHN, «Ueber den Wert der Wa R. fur Therapie und Prognose der Syhilis».

NONNE, «Ueber positive Syphilisreaktionen nach der Behandlung bei Fehlen jeglicher Krankheitssymptome».

LOREY, «Scarlachbehandlung mit Salvarsan». Aerzt. Ver. in Hamburg». 5 de novembro de 1912.

579 HENRY ALSTON, «Lokalbehandlung von Geschwüren mit Salvarsan». Brit. Med. Journ. 28 de dezembro de 1912.

580 EICHLER, «Arsenvergiftung nach Salvarsaninfusion». Munch. Med. Woch. N.º 52, 1912.

581 PETERSEN, «Salvarsanbehandlung der Aleppo-Beule». Russky Wratsch. N.º 43, 1912.

582 WEISSER, «Prinzipien der modernen Syphilisbehandlung». Berl. Klin. Woch. N.º 2, 1913.

583 BACHSTEZ, «Lokale Behandlung der Keratitis parenchymatosa mit Neosalvarsan». Wien. Klin. Woch. N.º 3, 1913.

584 HOCHL, «Neosalvarsanwirkung bei Keratitis parenchymatosa». Munch. Med. Woch. N.º 2, 1913.

585 KREN, «Salvarsan». Wien. Klin. Woch. N.º 4, 1913.

586 ULMANN, «Ausscheidung und Speicherungsverhältnisse nach Salvarsanzufuhr». Arch. f. Dermat. u. Syphilis. Bd. 114, H 2.

587 MAGNARD, «Salvarsan bei perniciöser Anämie». Brit. Med. Journ. 11 de Janeiro de 1913.

588 RIEKE, «Salvarsan-Therapie». Medizinische Gesellschaft Leipzig. 5-19 de novembro, e 3-17 de dezembro de 1912.

589 SCHWARZTMANN, «Akute Zirkulationsstörung durch Vagusreizung nach Salvarsan». Sem. Med. N.º 4, 1913.

590 STUMPKE, «Kombinierte (Salvarsan — Quecksilber) Behandlung der Lues». Deut. Med. Woch. N.º 9, 1913.

592 LANG, «Zur Salvarsanfrage in der Otiatrie». Deut. Med. Woch. N.º 9, 1913.

593 ULLMANN, «Parasitotropie und Toxizität des Salvarsans». Wien. Klin. Woch. N.º 5-6, 1913.

594 LJASS, «Salvarsan bei syphilitischen und metasyphilitischen Erkrankungen der Nervensystems». Neuro. Ztrlbl. N.º 4, 1913.

595 MARIE HALT, «Salvarsanbehandelte Mutter und ihre Kinder». Deut. Med. Woch. N.º 10, 1913.

596 WAHLE, «Neosalvarsanvergiftung». Munch. Med. Woch. N.º 7, 1913.

597 TROWBRIDGE, «Salvarsan bei Dementia paralytica». Journ. of. Ameri. Assoc. 8 de fevereiro de 1913.

598 ANTONI, «7 Fälle von Reinfectio syphilitica und Betrachtungen ueber schwere Salvarsanintoxikationen». Deut. Med. Woch. N.º 11, 1913.

599 MULLER, «Dauererfolge des Salvarsanabortivkuren des Iahre 1910-1911». Munch. Med. Woch. N.º 8, 1913.

600 HOFFMANN, «Ueber den Nachweis von Syphilisspiro-

chäten in der Hirnrinde bei Dementia paralytica durch H. Noguchi ». Niederrheinische Gesell. für Natur und Heilkunde Bonn. 20-I u. 10-II-1913.

601 VOGT, « Salvarsan-Ikterus ». Unterelsässischer Aerzteverein ». Strassburg 25-I-1913.

602 SCHRAMM, « Aqua distillada zur Salvarsanbehandlung ». Berl. Klin. Woch. N.° 10, 1913.

603 LUBE, « Epileptiforme Anfälle nach Salvarsan ». Dermat. Ztschr. Bd. 20 H. 1, 1913.

604 LIER, « Neosalvarsan ». Wien. Klin. Woch. N.° 11, 1913.

605 TOUTON, « Darf Neosalvarsan ambulant angewandt werden? ». Berl. Klin. Woch. N.° 11, 1913.

606 MATZENAUER, « Durch Alkaliabgabe des Glases bedingte toxische Nebenwirkungen nach intravenösen Salvarsaninjektionen ». Wien. Klin. Woch. N.° 11, 1913.

607 BOAS, « Kombinierte Salvarsan und Hg. Behandlung bei Syphilis ». Hospitalstid. N.° 6-7, 1913.

608 ALTMANN U. DREYFUS, « Salvarsan und Liquor cerebrospinalis bei Frühsyphilis ». Munch. Med. Woch. N.° 9-10, 1913.

609 FREUND, « Salvarsan und Neosalvarsan in der Privatpraxis ». Prager med. Woch. N.° 12, 1913.

610 GUTMANN, « Alt — und Neosalvarsan ». Ber. Klin. Woch. N.° 13, 1913.

611 SWIFT, « Arsen nach intramuskulärer Injektion von Salvarsan und Neosalvarsan ». The Jour. of Exper. Med. Bd. 17 H. 1, 1913.

612 DREYFUS, « Neosalvarsan ». Munch. Med. Woch. N° 12, 1913.

613 GERBER, « Salvarsan und Neosalvarsanbehandlung der lokalen Spirochätosen ». Munch. Med. Woch. N.° 12, 1913.

614 C. STERN, « Anwendung des Salvarsans und Neosalvarsans Infusion oder Injektion? » Munch. Med. Woch. N.° 13, 1913.

615 WECHSELMANN, « Ueber die Pathogenese der Salvarsanstodesfälle ». Urban u. Schwarzenberg, Berlin.

616 FINGER, « Quecksilber und Salvarsan ». Wien. Klin. Woch. N.° 15, 1913.

617 DOINIKOW, « Verhalten des Nervensystems gesunder Kaninchen zu hohen Salvarsandosen ». Munch. Med. Woch. N.° 15, 1913.

618 H. SCHLECHT, « Algemeine und lokale Eosinophilie bei Uberempfindlichkeit gegen organische Arsenpräparate ». Munch. Med. Woch. N.° 15, 1913.

619 MULLER, « Vosocommotio cerebri nach Salvarsaninfusionen, eine mittelbare Folge des Wasserfehlers ». Munch. Med. Woch. N.° 15, 1913.

620 KALL, « Praktische Verwendbarkeit der provozierenden Wirkung des Salvarsans ». Munch. Med. Woch. N.° 15, 1913.

621 JOCHMANN, «Salvarsan bei Scharlach». Deutsche Kongress fur Innere Med. in Wiesbaden. 15 e 18 de Abril de 1913.

622 TADENSZ, TEMPKA UND KSAWERY WALTER, «Einfluss des Salvarsans und Neosalvarsans auf das Blutgefässystem im Verlaufe der Syphilis». Przegladlekarski. N.° 6, 1913.

623 WOLFF U. MULZER, «Darf das Neosalvarsan ambulant angewendet werden?» Berl. Klin. Woch. N.° 99, 1913.

624 F. MIEDREICH, «Toxikologie des Salvarsans». Dermat. Ztschr. Bd. 20 H. 5, 1913.

625 TOMASCZEWSKI, «Todesfälle nach intravenösen Salvarsan — und Neosalvarsaninjektionen». Dermat. Ztschr. Bd. 20 H. 4 u. 5, 1913.

626 JORDAN, «Todesfall durch Salvarsan». Dermat. Wochenschr. Bd. 56, H 30, 1913.

627 GIEMSA, «Chemiotherapie der Spirochätosen». Munch. Med. Woch. N.° 20, 1913.

628 ZIMMERN, «Infusion oder Injektion des Salvarsans». Munch. Med. Woch. N.° 20, 1913.

629 DOLLA FAVERA, «Folgezustande von Salvarsaninjektionen». Riform. med. N.os 19-20, 1913.

630 OBERMULLER, «Arsenlähmung». Berl. Klin. Woch. N.° 21, 1913.

631 SIEGFRIED WOLFF, «Salvarsanbehandelte Mutter und ihre Kinder». Deut. Med. Woch. N.° 25, 1913.

632 SPIETHOFF, «Hirndruckerhöhung bei Lues nach Salvarsan». Munch. Med. Woch. N.° 22, 1913.

633 GRON, «Tod nach Salvarsaninjektion». Norsk Magazine f. Laegevidenskaben. N.° 5, 1913.

634 TOMASKZEWSKI, «Nachweis von lebenden Spirochäten in Gehirn von Paralytikern». Deut. Med. Woch. N.° 26, 1913.

635 CARL STERN, «Angebliche Reinfektion mit Syphilis nach Salvarsanbehandlung». Deut. Med. Woch. N.° 26, 1913.

636 PFEIFFER, «Lokalbehandlung mit Neosalvarsan». Arch. f. Laryngol. Bd. 27. H. 2, 1913.

637 SPIETSCHKA, «Salvarsan». Wien. Klin. Woch. N.° 24, 1913.

638 ULLMANN, «Organotropie der Salvarsanpräparate». Wien. Klin. Woch. N.° 23 e 24, 1913.

639 LUITHLEN U. MUCHA, «Experimentelle und Klinische Analyse des "Salvarsansfiebers,,». Wien. Klin. Woch. N.° 23, 1913.

640 WASSERMANN, «Spirochäten im Gehirn bei Paralyse». Berliner Medizinische Gesellschaft 2 de junho de 1913.

641 WECHSELMANN, «Tausende subkutane Neosalvarsaninjektionen». Munch. Med. Woch. N.° 24, 1913.

642 JÖRGENSEN, «Reïnfektion mit Syphilis nach Salvarsanbehandlung». Norsk Magazine f. Laegevidenskaben. N.° 6, 1913.

643 JACOBSTHAL, «Praktische Bedeutung der Wa. R.».

Aerztlicher Verein in Hamburg. 25 de fevereiro e 11 de março de 1913.

644 RAEKE, «Zur Salvarsanbehandlung der progressiven Paralyse». Deut. Med. Woch. N.° 28, 1913.

645 SCHOLTZ U. RIEBES, «Ueber die Heilung der Syphilis durch die Kombinierte Salvarsan — Quecksilberbehandlung». Deut. Med. Woch. N.° 30, 1913.

646 BRANDENBURG, «Salvarsanvergiftung». Med. Klin. N.° 27, 1913.

647 LOEWY U. WECHSELMANN, «Intravenöse Salvarsaninjektion und Nierenfunktion, besonders bei Quecksilberintoxikation». Berl. Klin. Woch. N.° 29, 1913.

648 BAYET, «Injektion des Neosalvarsans in konzentrierter Lösung». Jour. de Bruxelles. N.° 25, 1913.

649 HIDEYO NOGUCHI, «Ueberimpfung von Treponema Pallidum». Journ. of. Ameri. Asso. 12 de Julho de 1913.

650 KRANSZ, «26 Monate Salvarsanbehandlung». Militärarzt N.° 11, 1913.

651 DERSCA, «Intravenöse Neosalvarsaninjektion». Munch. Med. Woch. N.° 29, 1913.

652 ZUMBUSCH, «Intravenöse Neosalvarsaninjektion mit Spritze». Wien. Klin. Woch. N.° 22, 1913.

653 KROL, «Todesfall nach Salvarsan». Munch. Med. Woch. N.° 31, 1913.

654 BIACH, «Reinfectio syphilitica nach Dreieinhalbmonaten». Wien. Klin. Woch. N.° 34, 1913.

655 BERING, «Fortschritt in der Behandlung de Syphilis». Berl. Klin. Woch. N.° 34, 1913.

656 GORN, «Klinische Beobachtungen ueber Neosalvarsan». Munch. Med. Woch. N.° 35, 1913.

657 GENNERICH, «Die Liquorveränderungen in den einzelnen Stadien der Syphilis». Hirschwald, Berlin.

658 ZURU, «Abortivbehandlung der Lues». Berl. Klin. Woch. N.° 36, 1913.

659 OBERMULLER, «Arsen und Salvarsanwirkung». Strassburger militararztliche Gesell. 8-V u. 21-VI de 1913.

660 ARTUR SCHMITT, «Wirkliche und angebliche Schädigungen durch Salvarsan». Curt Kabitzsch, Wurzburg.

661 LUITHLEN, «Experimentelle Analyse der Salvarsanwirkung». Ztschr. f. exp. Patho. u. Therap. Bd. 13 H. 3, 1913.

662 HEIDEN U. NAVASSART, «Salvarsan in menschlichen Körper». Ztschr. f. exp. Patho. u. Therap. Bd. 13 H. 3, 1913.

662 SCHREIBER, «Salvarsan und Neosalvarsaninjektionen». Münch. Med. Woch. N.° 36, 1913.

664 «Ikterus nach Salvarsan» Niederrheinische Gesell. f. Natur—u.—Heilkunde, Bonn. 9 de novembro de 1913.

665 SWIFT U. ELLIS, «Kombinierte Lokal-u. Algemeinbe-

handlung der Syphilis des Zentralnervensystems». Munch. Med. Woch. N.° 36 e 37, 1913.

666 KLOKOW, «Bildet die aktive Lungentuberkulose eine Kontraindikation für die intravenöse Salvarsanbehandlung?». Berl. Klin. Woch. N.° 38, 1913.

667 ALLMAN U. WOLLHEIM, «Rektal Application of Salvarsan». Journ. of Amer. Assoc. 13 Setembro, 1913.

668 MUCHA U. KRETON, «Organveränderungen bei mit Salvarsan behandelten Tieren». Wien. Med. Woch. N.° 38, 1913.

669 GERBER U. BEUERER, «Lebende Spirochäten bei progressive Paralyse». Wien. Klin. Woch. N.° 40, 1913.

670 SCHERSCHMIDT, «Vereinfachung der intravenösen Salvarsaninjektion». Arch. f. Schiffs. u. Trop. Hyg. N.° 16, 1913.

671 NONNE-NOGUCHI, «Paralyse und Syphilis».

J. CITRON, «Die Bedeutung der biologischen Reaktionen für die Diagnose und Therapie der Syphilis». 85 Versammlung Deutscher Naturforscher u. Aerzte, Wien. 21-27 Setembro 1913.

672 CAESAR, «Sieben Fälle von zerebralen Erkrankungen nach Salvarsanbehandlung». Dermat. Ztschr. Bd. 20 H. 7, 1913.

673 WILHELM LIER, «Ueber Abortivbehandlung der Syphilis». Deut. Med. Woch. N.° 46, 1913.

674 FUCHS, «Ueberleitungstörung im Verlauf der Salvarsanbehandlung bei einem Patienten mit später Sekundärlues». Munch. Med. Woch. N.° 42, 1913.

675 SAAFELD, «Technik der intravenösen Salvarsaninjektion». Munch. Med. Woch. N.° 42, 1913.

676 DREYFUS, «Injection konzentrierter Altsalvarsanlösungen mit der Spritze». Munch. Med. Woch. N.° 42, 1913.

677 KATZ, «Intravenöse Injektionen von konzentrierten Neosalvarsan». Munch. Med. Woch. N.° 42, 1913.

678 MUCHA U. KETRON, «Organveränderungen bei Salvarsan». Wien. Med. Woch. N.os 44 u. 45, 1913.

679 VERSÉ, «Spirochaeta pallida bei früh-und spätsyphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems». Munch. Med. Woch. N.° 44, 1913.

680 MENSI, «Wa.R. und Salvarsankuren bei hereditarer Syphilis». Rifor. Med. N.° 44, 1913.

681 BERGER, «Salvarsantherapie der Syphilis». Munch Med. Woch. N.° 43, 1913.

682 FRUHWALD, «Konzentrierte intravenöse Neosalvarsaninjektionen». Munch. Med. Woch. N.° 45, 1913.

683 GENNERICH, «Reinfectio syphilitica nach Salvarsan und Biologie des humanen Syphilis». Munch. Med. Woch. N.° 43 u. 44, 1913.

684 LIEBERS, «Neuere Anschauungen von Wesen der Wa. R.». Arch. f. Hygien. Bd. 80, 1913.

685 GROSZ U. VOLK, «Syphilistherapie und Wa. R.». Wien. Klin. Woch. N.° 46, 1913.

686 KERL, «Abortivbehandlung der Syphilis». Wien. Klin. Woch. N° 46, 1913.

687 MULLERN-ASPEGREN, «Abortivbehandlung der Syphilis mit Salvarsan». Dermat. Ztschr. Bd. 20 H. 11, 1913.

688 SACHS, «Frübehandlung der Syphilis». Wien. Klin. Woch. N.° 46, 1913.

689 BOAS, «Zwei Fälle von Reinfektion bei mit Salvarsan-Quecksilber behandelten Patienten, nebst einer Zusammenstelung unserer Resultate mit der kombinierten Behandlung». Münch. Med. Woch. N.° 47.

690 HEINRICHSDORFF, «Leberschädigung durch Salvarsan». Berl. Klin. Woch. N.° 49.

691 KERL, «Konzentrierte Neosalvarsaninjektionen». Wien. Klin. Woch. N.° 50, 1913.

692 MENTHBERGER, «Reinfectio syphilitica». Med. Klin. N.° 52, 1913.

693 FABRY, «Neosalvarsanbehandlung der Syphilis». Med. Klin. N.° 51, 1913.

694 HOFFMANN, «Phlebitis der V. brachialis nach konzentrierter Salvarsaninjektion». Niederrheinische Gesell. für Natur- u.-Heilkunde, Bonn. 20 de outubro de 1913.

695 HEKMANN, «Patientenserum als Neosalvarsanvehikel». Tijdschrifft voor Geneeskunde. 13 de dezembro de 1913.

696 BAERMANN, «Behandlungsversuche mit Salvarsankupfer». Münch. Med. Woch. N.° 1, 1914.

697 BRANDEN, «Trypanosomyasisbehandlung mit Salvarsankupfer». Arch. f. Schiffs. u. Trop. Hyg. N.° 24, 1913.

698 CHAJES, «Zur Technik der intravenösen Salvarsaninjektion». Deut. Med. Woch. N.° 5, 1914.

699 LUITHLEN, «Gefahren der Salvarsantherapie». Therap. Monatsh. N.° 9, 1914.

700 LESSER, «Praktische Bedeutung der quantitativen Wa. R. für die Bedeutung der Syphilis». Münch. Med. Woch. N.° 2, 1914.

701 STERN, «Ueber ungewöhnlich lange Latenz der Syphilis und über die Prognose der Erkrankung». Deut. Med. Woch. N.os 7, 8 e 9, 1914.

702 WEIL ET GUÉNOT, «Salvarsan». Presse Medicale. N.° 2, 1914.

703 CASKEY, «Autoserosalvarsanbehandlung der Syphilis des Zentralnervensystems». Journ. of Ame. Asso. 17 Janeiro, 1914.

704 WECHSELMANN, «Lehre vom «Wasserfehler». Berl. Klin. Woch. N.° 7, 1914.

705 SCHUBEL, «Schicksal des As nach subkutaner und intravenöser Salvarsaninjektion». Dermat. Ztschr. N.° 2, 1914.

706 HOLLAND, «Konzentrierte intravenöse Neosalvarsaninjektionen». Norsk Magazin f. Laegevidenskaben N.° 2, 1914.

707 KOHRS, «Weiterer Todesfall an akuter Encephalitis nach Salvarsaninjektion». Munch. Med. Woch. N.° 7, 1914.

708 BANKOWSKI, «Spirochäten in Paralytikergehirnen». Przegladlekarski. N.º 43 e 44, 1914.

709 MANTOVANI, «Salvarsan bei Tabes». Il Policlinico. N.º 7, 1914.

710 MENTBERGER, «Entwicklung und gegenwärtiger Stand der Arsentherapie der Syphilis mit besonderer Berücksichtigung des Salvarsans und des Neosalvarsans». Gustav Fischer, Jena.

711 KYRLE, «Arsenausscheidung im Harn nach einmaliger subkutaner Einverleibung von Altsalvarsan vor 3 1/2 Jahren». Med. Klin. N.º 9, 1914.

712 ZEISSL, «Syphilispathologia und Heilwirkung des Salvarsans». Berl. Klin. Woch. N.º 10, 1914.

713 «Die Fortschritte des Syphilisbehandlung». Berliner Med. Gesell. 4 de março de 1914.

714 DUNZELMANN, «Salvarsantherapie der kongenitalen Lues». Med. Gesell. Leipzig. 16 de dezembro de 1913.

715 RAVAUT, «Traitement de la Syphilis du systeme nerveux central par les injektions intrarachidienes de Neosalvarsan». Societé Medicale des Hop. Dezembro, 1913.

716 LEREDDE, «La sterilisation de la Syphilis par le Salvarsan». Société de Dermat. et Syphili. Dezembro, 1913.

717 FORSTER U. TOMASCZEWSKI «Untersuchungen über die Spirochaete des Paralytikergehirns». Deut. Med. Woch. N.º 14, 1914.

718 THOMAS U. MOORHEAD, «Schwere Hauterscheinungen nach Neosalvarsan». Journ. of Amer. Asso. 21 de Fevereiro de 1914.

719 MORPURGO, «Netzhautblutungen nach Kalomel-Salvarsanbehandlung». Munch. Med. Woch. N.º 12, 1914.

720 CAMPBELL, «Syphilis des Zentralnervensystems». Brit. Med. Journ. 14 Março de 1914.

721 MOTZNAUER U. HESSE, «Der "Wasserflhler,,». Wien. Klin. Woch. N.º 13, 1914.

722 SCHOLTZ, «Die Heilung der Syphilis durch die Kombinierte Salvarsan-Quecksilberbehandlung». Deut. Med. Woch. N.º 17, 1914.

723 MEISSNER, «Ueber Polyneuritis nach Salvarsaninjektionen». Dissertation. H. Adler, Greisfswald.

724 ALTER, «Toxizität des Salvarsans». Munch. Med. Woch. N.º 14, 1914

725 SPIETHOFF, «Untersuchungen mit Salvarsanserumlösungen». Med. Klin. N.º 14, 1914.

726 STUHMER, «Salvarsanserum». Munch. Med. Woch. N.º 14, 1914.

727 RIEBES, «Verarbeitung des Salvarsans u. Neosalvarsans im Organismus». Arch. f. Der. u. Syphi. Bd. 118. H. 3, 1914.

728 BECKER, «Intravenöse Injektion konzentrierter Neosalvarsanlösungen mit der Pravatspritze». Deut. Militärärztliche Ztschr. N.º 7, 1914.

729 ESKUCHEN, «Behandlung der Syphilis des Zentralnervensystems». Munch. Med. Woch. N.° 14, 1914.

730 NEUMAYER, «Todesfall nach Neosalvarsan». Munch. Med. Woch. N.° 15, 1914.

731 SCHUBERT, «Endolumbale Neosalvarsantherapie». Munch. Med. Woch. N.° 15, 1914.

732 GENNERICH, «Endolumbale Salvarsanbehandlung». Munch. Med. Woch. N.° 56, 1914.

733 CUTTING U. MARK, «Intraspinale Injektion von Salvarsanserum». Journ. of. Amer. Assoc. 21 de março de 1914.

734 WECHSELMANN U. ARNHEIM, «Ueber die Widerstandfähigkeit lokaler Spirochätenherde gegenüber reiner Salvarsantherapie». Deut. Med. Woch. N.° 19, 1914.

735 LUBE, «Ein Todesfall durch akute Arsenvergiftung nach Salvarsaninjektion bei einer Nichtluetischen». Deut. Med. Woch. N.° 19, 1914.

736 RUNGE, «Salvarsanbehandlung der Progressiven Paralyse». Deut. Med. Woch. N.° 20, 1914.

737 STEWART, «Zerebrospinalsyphilis». Brit. Med. Jour. 2 de maio de 1914.

738 WERTHER, «Ueber Abortivheilungen und Neurorezidive bei modernen Syphilisbehandlung». Deut. Med. Woch. N.° 22, 1914.

739 LENZMANN, «Salvarsan in der Hand des praktischen Arztes». Med. Klin. N.° 18 e 19, 1914.

740 KÖTTER, «Salvarsanausscheidung im Urim bei Injektion wässriger und Serumsalvarsanlösungen und ihre Beeinflussung durch die Diurese». Med. Klin. N.° 19, 1914.

741 HOFFMANN, «Der Wert des Salvarsans für die Abortivheilung der Syphilis». Deut. Med. Woch. N.° 23, 1914.

742 NEISSER U. BINGEL. «Todesfall durch akute Arsenvergiftung nach Salvarsaninjektion bei einer Nichtuetischen. Bemerkung zu dieser Mitteilung von Lube». Deut. Med. Woch. N.° 24, 1914.

743 PINKUS, «Statistischer Nachweiss der Vorzüge der Salvarsanbehandlung». Med. Klin. N.° 21, 1914.

744 MASSAROTTI, «Intravenöse Neosalvarsanbehandlung bei Paralyse». Il Policlinico. N.° 20, 1914.

745 MONRAD-KROHN, «Behandlung der Syphilis des Nervensystems». Norsk Magazin f. Laegevidenskaben». N.° 5, 1914.

746 BENARIO, «Kritische Bemerkungen zu der Mentbergerschen Zusammenstellung der Salvarsan u. Neosalvarsantodesfälle». Deut. Med. Woch. N.° 25, 1914.

747 TUSKEWSKI, «Zur Technik der endolumbalen Salvarsantherapie». Deut. Med. Woch. N.° 25, 1914.

748 SEYFFERT, «Salvarsan bei Tropenkrankheiten». Arch. f. Schiffs. u. Trop. Hyg. N.° 6, 1914.

749 VARWERK, «Salvarsan bei Schlafkrankheit». Arch. f. Schiffs. u. Trop. Hyg. N.º 10, 1914.

750 EHRLICH, «Zum Salvarsanpreis». Deut. Med. Woch. N.º 26, 1914.

751 IWASCHENZOFF, «Salvarsantherapie der Syphilis des Nervensystems». Ztschr. f. expe. Path. u. Therap. Bd. 15. H. 3, 1914.

752 WHALE, «The Use of arsenical Conpounds for syphilitic Disease of the Nose and Throat». Lancet. 26 de julho de 1913.

753 LANCET, «Salvarsan and Neosalvarsan». 2 de Agosto de 1913.

754 EHRLICH, «Address in Pathology on Chemotherapeutics». Lancet. 12 de agosto de 1913.

755 «New Light on the Problem of Parasyphilis». Lancet. 23 de agosto de 1913.

756 «A Report to the Local Governement Board on venereal Diseases». Lancet. 23 de agosto de 1913.

757 «The Treatment of Syphilis by Salvarsan and allied Substances. XVII International Congress of Medicine». Lancet. 6 de setembro de 1913.

758 FRENCH, «Syphilis: its Dangers to the Community and the Question of State Control». Lancet. 27 de setembro e 4 de outubro de 1913.

759 MC. INTOSCH, «The Pathology of the Condition known as Parasyphilis». Lancet, 27 de setembro e 11 e 18 de outubro de 1913.

760 «Reinfection and Superinfection of primary Syphilis». Lancet. 11 de outubro de 1913.

761 FERRIER, «An Address on the cerebrospinal Fluid in Health and Disease». Lancet. 18 de outubro de 1913.

762 MONIS, «Two Years Experience with Salvarsan». Lancet. 1 de novembro de 1913.

763 «Salvarsan». Lancet. 1 de Novembro de 1913.

764 COCKIN, «Treatment of Jaws by intramuscular Injections of Salvarsan». Lancet. 6 de dezembro de 1913.

765 SURVEYOR, «A Case of Rat-bite Fever treated with Neosalvarsan». Lancet. 20 de dezembro de 1913.

766 «Annus medicus. Neurology and Dermatology». Lancet. 27 de dezembro de 1913.

767 D'ESTE EMERY «An Address on the Patlology of Syphilis, especially in its bearing on Treatment». Lancet. 24 de janeiro e 14 de Fevereiro de 1914.

768 «The Prevalence of Syphilis». Lancet. 4 de abril de 1914.

769 MAPOTHER, «Intra-spinous Treatment of general Paralysis». Lancet. 18 de abril de 1914.

770 «Cerebro-spinal Syphilis». Lancet. 2 de Maio de 1914.

771 MC. DONAGH, «Observations on Syphilis of the central nervous System with a Note on Salvarsan». Lancet. 22 de Maio de 1914.

772 BALLANCE, «A Note on a Method by wich remedial Agents may be mingled with the cerebral cerebo-spinal Fluid». Lancet. 30 de maio de 1914.

773 CAMPBELL, «The Treatment of parenchymatous Syphilis by intracranial Medication». Lancet. 30 de Maio de 1914.

774 SPENCER, «The intrathecal Injektion of salvarsanised Serum». Lancet. 30 de Maio de 1914.

775 «Subarachnoid Medication for cerebro-spinal Syphilis». Lancet. 30 de maio de 1914.

776 BARRÉ, «Traitement specifique du tabes». Journal Medical Français. p. 336. 1912.

777 NEÉ, Salvarsan et traitement de la nephrite aigue syphilitique». Province Medicale, pag. 133. 1912.

778 AUDRY, «Le traitement de la Syphilis et la réaction de Wassermann». Province Medicale p. 156. 1912.

780 MILLIAN, «L'adrenaline daus la pratique du "606,,». Journal Medical Français. pag. 516. 1913.

781 GOUGEROT, «La Syphilis experimentelle dans ses rapports avec la clinique». Monographie, Masson.

782 MILLIAN, «Traitement de la Syphilis par le "606,,». Monographie, Baillière.

783 ROCHA PEREIRA, «Reacção de Wassermann». Porto, 1911. Dissertação.

784 GOUGEROT, «Réaction de Wa.—N.—Br.». Journal Médical Français. Pag. 635, 1911.

785 LEREDDE, «La sterilisation de la syphilis par le Salvarsan à la periode initiale. Moyens de contrôle. Téchnique». Soc. de Der. et Syphi. 6 de novembro do 1913.

786 MILLIAN, «Traitement de la syphilis par le "606,,». Monographie, Baillère.

787 DREYFUS, «Salvarsannatrium und seine Anwendung in der Praxis». Munch. Med. Woch. N.° 6, 1915.

788 WECHSELMANN, «Ueber Salvarsannatrium». Munch. Med. Woch. N.° 6, 1915.

789 LOEB, «Salvarsannatrium» Deut. Med. Woch. N.° 12, 1915.

790 VON ASSEN, «Intravenöse Anwendung konzentrierter Lösungen von Neosalvarsan». Tydschrift voor Geneeskunde. 8 de agosto de 1914.

791 LOMMEN, «Salvarsanbehandlung». Tijdschrift voor Geneeskunde. 5 de setembro de 1914.

791 QUEYRAT, «Guérison d'une syphilide lichenoide, rebelle au mercure, par trois injections d'arsenobenzol».

JEANSELME, VERNES ET BLOCH, «Le traitement insuffisamment prolongé de la syphilis par les preparations arsenicales». Soc. médicale des Hopitaux. 16 de abril de 1915.

Proposições

Histologia — O acto funccional deve de ter uma interpretação histologica.

Anatomia descriptiva — O olho é um orgão imperfeito.

Anatomia topographica — A topographia da região tem tanta importancia para o medico como para o cirurgião.

Anatomia pathologica — A encephalite hemorrhagica não é o *substractum* anatomico da intoxicação pelo arsenobensol.

Physiologia — A especialisação funccional é uma perfeição e uma imperfeição.

Pathologia geral — O principio distribuitivo é a base do mechanismo da immunidade.

Pathologia externa — Não sei o que é.

Pathologia interna — Ao tratamento chronico da syphilis é hoje preferivel um tratamento oportunista bem comprehendido.

Obstetricia — O tratamento arsenical da syphilis generalisada da mãe, aproveita ao filho.

Materia medica — No tratamento das tryponosoniases é mais racional a chimiotherapia do que a sorotherapia.

Operações — A primeira e mais importante condição para um grande operador é a meticulosidade na limpeza.

Hygiene — A descoberta do salvarsan é um grande passo para a prophylaxia da syphilis.

Medicina legal — A concepção determinista do Crime não deve de fórma alguma excluir o castigo.

Sebastião Feyo d'Azevedo.

Visto.

Lopes Martins

PRESIDENTE.

Imprima-se.

Pinho.