

1173

1904

ALBERTO TAVARES

N.º 5

Serotherapia anti-ophidica

DISSERTAÇÃO INAUGURAL

APRESENTADA Á

ESCOLA MEDICO-CIRURGICA DO PORTO



PORTO

Typographia a vapor da Empreza Guedes

244, RUA FORMOSA, 248

1904

119/5 EHC

ESCOLA MEDICO-CIRURGICA DO PORTO

DIRECTOR

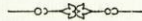
ANTONIO JOAQUIM DE MORAES CALDAS

LENTE SECRETARIO

CLEMENTE JOAQUIM DOS SANTOS PINTO

LENTE SERVINDO DE SECRETARIO

JOSÉ ALFREDO MENDES DE MAGALHÃES



Corpo Cathedratico

LENTES CATHEDRATICOS

- | | |
|--|---------------------------------|
| 1. ^a Cadeira—Anatomia descriptiva e geral | Luiz de Freitas Viegas. |
| 2. ^a Cadeira—Physiologia | Antonio Placido da Costa. |
| 3. ^a Cadeira—Historia natural dos medicamentos e materia medica | Illydio Ayres Pereira do Valle. |
| 4. ^a Cadeira—Pathologia externa e therapeutica externa | Antonio J. de Moraes Caldas. |
| 5. ^a Cadeira—Medicina operatoria . | Clemente J. dos Santos Pinto. |
| 6. ^a Cadeira—Partos, doenças das mulheres de parto e dos recém-nascidos | Candido Augusto C. de Pinho. |
| 7. ^a Cadeira—Pathologia interna e therapeutica interna | José Dias d'Almeida Junior. |
| 8. ^a Cadeira—Clinica medica | Antonio d'Azevedo Maia. |
| 9. ^a Cadeira—Clinica cirurgica | Roberto B. do Rosario Frias. |
| 10. ^a Cadeira—Anatomia pathologica | Augusto H. Almeida Brandão. |
| 11. ^a Cadeira—Medicina legal | Maximiano A. O. Lemos. |
| 12. ^a Cadeira—Pathologia geral, semiologia e historia medica. | Alberto P. Pinto d'Aguiar. |
| 13. ^a Cadeira—Hygiene | J. L. da S. Martins Junior. |
| 14. ^a Cadeira—Histologia e physiologia geral | José Alfredo M. de Magalhães. |
| 15. ^a Cadeira—Anatomia topographica | Carlos Alberto de Lima. |

LENTES JUBILADOS

- | | |
|----------------------------|------------------------------|
| Secção medica | José d'Andrade Gramaxo. |
| Secção cirurgica | { Pedro Augusto Dias. |
| | { Dr. Agostinho A. do Souto. |

LENTES SUBSTITUTOS

- | | |
|----------------------------|-------------------------------|
| Secção medica | { Vaga. |
| | { Vaga. |
| Secção cirurgica | { Antonio J. de Sousa Junior. |
| | { Vaga. |

LENTE DEMONSTRADOR

- | | |
|----------------------------|-------|
| Secção cirurgica | Vaga. |
|----------------------------|-------|

A Escola não responde pelas doutrinas expendidas na dissertação e enunciadas nas proposições.

(*Regulamento da Escola*, de 23 d'abril de 1840. art. 155.º)



5

10

INTRODUÇÃO

E' sempre difficil a escolha do assumpto para esta prova final de curso: a these.

Mas a these tem de se apresentar, o assumpto tem de se escolher, e como a lei permite ao alumno a faculdade da escolha, eu escolhi o que serve de titulo ao meu trabalho.

O tratamento das mordeduras de serpentes que tanto preoccupou individuos de todas as raças e de todos os tempos, que exgotou o extracto de todas as plantas, os frascos de todos os antidotos, e a paciencia de muitos sabios, entrou ha poucos annos nos laboratorios d'alguns dos nossos homens de sciencia, para de lá sahir completamente estudado e entrar na lista dos problemas resolvidos.

A mordedura das serpentes venenosas hoje cura-se, como se cura a mordedura dos animaes

hydrophobos, como se cura a diptheria e o tetano. Os varios conhecimentos já bastante adiantados sobre immuidade e serotherapie levaram Calmette e com elle outros sabios á descoberta do sôro antipeçonhento, que está a prestar relevantes serviços, principalmente nas regiões ricas em ophidios venenosos.

A primeira parte da minha these versará embora muito ligeiramente a immuidade antitoxica, porque foi das experiencias feitas com o fim de estudar esta especie de immuidade, e foi fundado n'estas experiencias que Calmette principiou a vaccinar animaes contra o veneno das serpentes, na esperança de adquirir um sôro com propriedades curativas, o que conseguiu depois de vencer varias difficuldades.

Embora eu não admitta a distincção entre immuidade antitoxica e immuidade antimicrobiana senão por conveniencia d'estudo, referir-me-hei unicamente aquella para simplificar, e citarei indifferentemente experiencias feitas, quer com venenos microbianos, quer com venenos vegetaes ou animaes, porque embora até hoje não seja conhecida plenamente a composição chimica d'estes venenos, o que é certo é que a maioria das opiniões visa a approximal-os uns dos outros. Podemos dividir a immuni-

dade antitoxica em natural e adquirida ou artificial, e esta ultima ainda pode ser activa ou passiva, segundo é adquirida á custa de veneno ou á custa do sôro do animal vaccinado contra elle.

Distinguem-se estas duas especies de immunnidade adquirida, porque a primeira é muito duradoura emquanto que a segunda é relativamente passageira.

A ultima parte da minha these será preenchida com os conhecimentos que eu pude adquirir sobre o veneno das serpentes e tratamento das mordeduras pelo sôro.

Immuniidade antitoxica natural

Embora a resistencia de varios organismos para os venenos seja conhecida de longa data, só foram feitas experiencias com o fim de estudar a immuniidade antitoxica natural depois da descoberta dos microbios e das suas toxinas.

Todos os sabios que se dedicavam a este estudo apenas lançavam mão dos microbios e das toxinas para esclarecer o problema da immuniidade. Mas como as experiencias feitas com as toxinas microbianas servem perfeitamente para o meu caso, aproveita-l'as-hei á falta d'outras.

Já em organismos inferiores como sejam as leveduras se observa uma resistencia natural para certas toxinas. Metchnikoff, abandonando ao ar, liquidos contendo toxinas tetanica e diphtherica, constatou que elles dentro em pouco estavam povoados de leveduras e que estas acabavam por destruir as toxinas referidas.

Por estes factos se explica o resultado benefico que a levedura da cerveja produz no tratamento d'algumas doencas. E é muito possivel que as leveduras venham a ter uma larga applicação em therapeutica, attendendo

ao seu poder phagocytario, demonstrado por Metchnikoff.

Experiencias feitas com organismos mais complexos, por ex. a aranha e o escorpião, vieram tambem demonstrar a sua immunidad natural para com a toxina tetanica.

Estes arachnideos supportam doses de toxina tetanica varias vezes mortaes para os ratos.

Onde existirá n'estes animaes o seu poder antitoxico? Não é por certo no sangue; porque misturando sangue normal de escorpião com toxina tetanica, e inoculando esta mistura em ratos, estes contraem o tetano, e morrem tão depressa como as testemunhas.

A toxina tetanica desaparece, passados poucos dias depois da injeccão, do sangue do escorpião; e vae acantonar-se no figado, onde se conserva por muito tempo. O exsudato do figado do escorpião, sacrificado um mez e mais depois da injeccão, conserva ainda as suas propriedades toxicas para o rato.

E' interessante a lenda do pretendido suicidio do escorpião.

Esta lenda dizia-nos que o escorpião, quando se encontra em condicções de morte inevitavel, se pica com a cauda, envenenando-se com o proprio veneno.

Podia-se observar isto, diziam, cercando o animal de fogo; e este não podendo fugir recorria ao seu veneno.

Ora foi demonstrado por muitos observadores que o animal cercado de fogo morria por não poder resistir a altas temperaturas. E hoje sabe-se perfeitamente que o veneno do escorpião, mortal para muitas aranhas grandes, é completamente inoffensivo para os individuos da especie que o fornecem.

E' portanto o escorpião immune para o seu veneno; será isto uma immuidade natural?

Parece-me mais uma immuidade adquirida, quer por luctas durante a sua vida com os animaes da mesma especie, quer por uma secreção interna especial que actua exactamente como a vaccina.

Entre os insectos, encontra-se o grillo que resiste muito bem a injeções repetidas de toxina tetanica.

As experiencias feitas por Metchnikoff, sobre estes e muitos outros invertebrados, visavam sobretudo a descobrir as antitoxinas no sangue dos animaes injectados, mas como nunca pôde obter resultados positivos concluiu que não é ao sangue mas aos tecidos que se deve ir procurar a solução do problema.

Passou portanto a fazer experiencias sobre os vertebrados, por ser ahi mais facil talvez seguir a marcha dos venenos introduzidos no organismo vivo.

A rã, por ser um animal que resiste a algumas toxinas microbianas e que se habitua facilmente a temperaturas elevadas, foi escolhida para experiencias feitas com a toxina tetanica.

Depois de varios trabalhos constatou-se que doses medias de toxina tetanica, a temperaturas baixas, não produziam o tetano, enquanto que as mesmas doses, a temperaturas um pouco elevadas, eram capazes de o produzir.

Vê-se portanto que a temperatura n'este caso tem uma influencia notavel na acção da toxina; mas tambem foi possivel constatar que com dose um pouco mais elevada de toxina se podia mesmo produzir o tetano a temperaturas baixas.

E' possivel mesmo que o calor diminua a resistencia

do organismo da rã e lhe faça perder a sua immuni-
dade.

O sangue das rãs injectadas e mantidas a tempera-
turas baixas conserva ainda propriedades toxicas, capa-
zes de produzir o tetano mortal em ratos.

Não se sabe porque meio as rãs perdem a toxina,
mas o que é facto é que não foi possivel constatar ne-
nhuma producção d'antitoxina no sangue.

Na classe dos reptis encontram-se muitas especies
que apresentam uma immuniidade natural muito pronun-
ciada para a toxina tetanica. Assim, os lagartos e as
tartarugas resistem muito bem a doses elevadas d'este
veneno e não se desembaraçam d'elle senão muito vago-
rosamente.

O seu sangue, depois d'uma injeccão de toxina mortal
para 500 ratos, mostrava passados 2 mezes propriedades
toxicas caracteristicas. Como admittir que o veneno se
consERVE tanto tempo no sangue sem ser absorvido?
Só por um chimiotaxismo *negativo especial* das diversas
cellulas do organismo, ao contacto das quaes o sangue
o conduz. De mais a mais em tartarugas injectadas,
fôram encontradas transsudações abundantes do peri-
toneo, com propriedades tetanigenicas verdadeiras. Logo
o veneno atravessou as paredes dos vasos, encontrou-se
em contacto com as cellulas do organismo, e foi repellido.

As serpentes tambem são refractarias á toxina teta-
nica, mas o estudo da sua immuniidade natural torna-se
difficil, porque o seu sangue é de per si toxico para os
animaes do laboratorio.

Esta especie de reptis possui na bôcca glandulas
secretoras de veneno, sendo por isso a sua mordedura
muito perigosa e mesmo mortal para muitos animaes.

Todavia, como acontece com os escorpiões, o veneno, mesmo das especies mais perigosas, é inoffensivo para todas as outras.

As cobras supportam bem as mordeduras da vibora e até mesmo a inoculação subcutanea do seu veneno. Phisalix e Bertrand chegaram a demonstrar que uma cobra supporta doses de veneno capazes de matar 15 a 20 cobayas.

Como quasi todas as serpentes possuem glandulas venenosas, embora o seu veneno varie muito de intensidade d'especie para especie, não me repugna admittir, como já disse para o escorpião, que uma secreção interna vae preparando pouco a pouco a immundade que, embora se nos afigure natural, não passa d'uma immundade adquirida.

Propriedade curiosa: a toxina existente no sangue torna-se em antitoxina, desde o momento que se sujeite este sangue á temperatura de 58°, pois que Phisalix e Bertrand obtiveram um effeito antitoxico quando injectaram uma mistura de sangue das serpentes aquecido a 58° com doses varias vezes mortaes de veneno.

É bem conhecido o facto do sangue de certos animaes, toxico para outros, perder a sua toxicidade desde o momento que seja sujeito a uma certa temperatura antes de injectado. N'este caso ha apenas perda de toxicidade, mas no caso das serpentes ha acquisição de antitoxicidade.

Temos portanto a constatar um facto de formação de antitoxina no sangue; mas não é esta por certo a que actua no organismo das serpentes para o deffender contra toxina, porque só se forma depois de collocar o sangue em condicções differentes d'aquellas em que elle nor-

malmente se encontra. Mais uma vez somos forçados a ir buscar ás cellulas do organismo a defesa que tão manifesta se torna n'este caso.

O ouriço é um animal em que se têm feito variadissimas experiencias com substancias toxicas muito diferentes, com o fim de exemplificar a immundade anti-toxica natural.

Assim, reconheceu-se que este animal é perfeitamente insensivel a doses de opio, acido cyanhydrico, arsenico e sublimado, varias vezes mortaes para animaes de maior estatura. Lewin injectou n'um ouriço cantharidas pulverisadas em quantidade sete vezes maior que a que mata um cão, e mesmo maior que a que mata um homem, e o ouriço resistiu. Este observador quiz estabelecer o poder antitoxico do sangue do ouriço para a cantharidina, mas não lhe foi possivel pela rasão simples de que o sangue do ouriço é toxico para os animaes do laboratorio.

Sabe-se tambem que o ouriço possui uma certa immundade para o venêno das serpentes. Este animal dá caça ás serpentes e tem uma predilecção especial pela caça da vibora.

Succede-lhe muitas vezes sahir ferido da lucta sem d'aqui lhe resultar mal algum.

Esta immundade não é absoluta, pois que os ouriços novos morrem por vezes depois de mordeduras de vibora. Será uma immundade adquirida? Talvez.

Como foi dito ha pouco, o sangue d'estes animaes é toxico para os animaes de laboratorio, por isso não têm podido ser feitas experiencias com o sangue normal do ouriço; mas, aquecendo-o á temperatura de 58°, nota-se n'elle uma formação d'antitoxina analoga á das

serpentes e capaz de impedir o envenenamento a cobayas que recebem uma dose duas vezes mortal de veneno.

Era preciso encontrar um animal que fosse refractario a qualquer veneno e cujo sangue não fosse toxico para os animaes de laboratorio. Está n'essas condicções o rato, que segundo experiencias de Roux e Yersin póde supportar doses de toxina diphterica capazes de matar varios coelhos.

Loeffler constatou que o sangue dos ratos d'esgoto, que são os mais refractarios á toxina diphterica, não encerra substancia alguma capaz de impedir a acção morbida d'esta toxina sobre os animaes mais sensiveis do laboratorio.

Houve alguém que tentou explicar o facto dizendo que as cellulas do rato eram insensiveis á toxina diphterica; mas novas experiencias de Roux demonstraram que o cerebro do rato é sensivel a esta toxina e portanto, se elle não morre, é porque o venêno não chega ao encephalo.

Resultados analogos foram obtidos por experiencias feitas no coelho com chlorhydrato de morphina. Este animal, supportando bem uma injeccão subcutanea de 30 centigr. de chlorhydrato de morphina, é envenenado mortalmente com um milligr. apenas d'este sal, introduzido directamente no cerebro.

De todas as experiencias que muito resumidamente acabo de citar com o fim de esclarecêr o problema da immuidade antitoxica natural, parece poder concluir-se: que o sangue dos animaes immunes é perfeitamente alheio á defeza do organismo.

Não pode tambem entrar em linha de conta a ques-

tão da insensibilidade das cellulas, como acaba de vêr-se.

E' nos portanto licito suppôr: que os principaes factores que asseguram esta immuidade são elementos figurados que oppõem uma barreira segura, sem por emquanto se saber de que natureza, á marcha dos venenos para as cellulas nervosas, sempre muito sensiveis á sua acção toxica.

Imunidade antitoxica artificial

Já de ha muito se conhece o facto de com doses insufficientes de veneno para produzir a morte, se poder crear no individuo um estado refractario mais ou menos duradouro, para doses mesmo mortaes.

Mithridates do Ponto Euxino tornou-se refractario a muitos venenos habituando-se a elles, quer por doses successivamente crescentes, quer usando do sangue dos patos aos quaes elle ministrava o veneno.

Os proprios povos selvagens ha muito que possuem meios de se preservar contra o effeito de certas substancias venenosas.

O coronel Serpa Pinto foi vaccinado pelos Vatuas contra o veneno das serpentes.

Estes selvagens preparavam com o veneno extrahido das serpentes e certas substancias vegetaes uma pasta que era introduzida em incisões feitas na pelle. Esta operação era muito dolorosa; mas affirma Serpa Pinto que conferia uma certa imunidade, embora não muito duradoura; pois que tendo sido pouco tempo depois mordido por um escorpião, não soffreu coisa alguma; enquanto que dez annos mais tarde foi mordido por outro, que o fez soffrer a ponto de julgar que morria.

Uma outra pratica muito antiga consistia em vaccinar os bois contra a peripneumonia.

Um punhal introduzido no pulmão d'um animal morto de peripneumonia servia para fazer uma incisão no focinho dos animaes sãos.

Praticas identicas são conhecidas já desde ha muito para a variola. Os chinezes affirmam que conhecem, desde o seculo onze, processos de immunisar contra a variola.

Crostras pulverisadas de variolosos eram introduzidas por elles, quer nas narinas, quer debaixo da pelle de individuos sãos.

Só depois da descoberta das toxinas microbianas é que se podem registrar varias experiencias de vaccinação e immunisação contra os venenos.

Citarei, por curiosidade, algumas experiencias que demonstram que os organismos inferiores já de per si são capazes de adquirir uma certa immunidadade, para indicar em seguida os processos que se têm adoptado afim de vaccinar contra os venenos os animaes do laboratorio, e tentarei por fim fazer uma resenha das experiencias que se propõem esclarecer o problema da immunidadade adquirida.

Bering demonstrou que o sangue do rato encerra uma base organica capaz de matar e dissolver uma grande quantidade de bacillos do carbunculo.

Varios observadores confirmaram a experiencia de Bering e acrescentaram que a bacteridia carbunculosa

pode facilmente ser habituada á acção directa do sôro do rato.

Foi Sawtchenk quem por culturas successivas pôde habituar a bacteridia carbunculosa a viver no sôro de rato puro.

Experiencias analogas foram feitas para o bacillo typhico e vibrion cholericico em frente do sangue do coelho, dando resultados positivos.

Kossiakoff estudou o habito aos antisepticos para a bacteridia carbunculosa, chegando a resultados plenamente comprovados. Assim, concluiu que todos os microbios podiam gradualmente habituar-se a doses antisepticas seguramente mortaes para os mesmos microbios não habituados.

O bacillo do carbunculo ordinario não se desenvolve, se o meio de cultura contém $0^{gr},005$ d'acido borico; pois o mesmo microbio, habituado por culturas successivas, vive bem n'um meio de cultura contendo $0^{gr},007$ do mesmo antiseptico.

As leveduras adaptam-se tambem muito facilmente aos antisepticos. Pequenas doses d'acido fluorhydrico são capazes de impedir a proliferação da levedura de cerveja.

Effront habituou as leveduras a viver n'um meio encerrando uma dose d'acido fluorhydrico que é absolutamente antiseptica para a levedura não habituada. N'estas condições as cellulas soffrem uma excitação capaz de as fazer produzir maior quantidade d'alcool. Comprehende-se facilmente a importancia pratica d'esta descoberta.

Foi Bouchard o primeiro que communicou ao congresso de Berlim em 1890 a possibilidade de vaccinar os

animaes de laboratorio contra a toxina tetanica e diphtherica por processos artificiaes. Depois que estes venenos fôram descobertos, Bouchard pôz-se immediatamente a immunisar animaes contra elles, mas viu-se em grandes difficuldades, porque os animaes após injeções crescentes de toxina, começavam a emagrecer e morriam. Frenkel e depois d'elle Bering e Kitasato aplanaram esta difficuldade attenuando o effeito das toxinas pelo calor, o primeiro, e por substancias chemicas os segundos.

Por estes processos os animaes resistem bem ás toxinas e pôdem chegar a possuir bem a verdadeira immunidade.

Foram por Ehrlich feitas as primeiras experiencias de vaccinação contra os venenos vegetaes, com resultados positivos.

Mais tarde Calmette e ao mesmo tempo Phisalix e Bertrand obtiveram tambem os melhores resultados vaccinando animaes contra o veneno das serpentes.

Estes sabios constataram, pelas suas experiencias, que o sangue dos animaes vaccinados possuia propriedades antitoxicas muito notaveis.

Calmette para vaccinar animaes com o veneno das serpentes, começou por lhes injectar doses progressivamente crescentes de veneno; mas este processo era de difficil realisação e por isso foi substituído por outro, que consistia em modificar o veneno por substancias chemicas, empregando por exemplo doses progressivamente crescentes de veneno, misturado com doses progressivamente decescentes d'uma solução de hypochlorito de cal. Com este tratamento os animaes tornam-se aptos a supportar doses mortaes de veneno não modificado, e fornecem-nos um sôro com propriedades antito-

xicas verdadeiramente notaveis, como adiante veremos.

Outros observadores vaccinavam animaes contra as toxinas tetanica, diphterica etc., servindo-se sempre de toxinas modificadas, quer pelo calôr, quer por substancias chimicas.

Roux para preparar o sôro antidiphterico vaccina os cavallos com toxinas adicionadas d'uma soluçãõ iododada de Lugol. Empregando doses successivas de mistura, nas quaes a agua iodada vae diminuindo, consegue-se injectar toxina pura em doses varias vezes mortaes.

Ultimamente processos novos, teem sido preconisados para a vaccinaçãõ em grande, como sejam aquelle que Babés aconselhou e que consiste em injectar uma mistura de toxina e de sôro antitoxico.

Este methodo foi seguido por varios sabios com resultados maravilhosos. Bering encontra-o muito util em certos casos, pois que por meio d'elle tem conseguido vaccinar animaes, quando todos os outros methodos se mostram impotentes.

Roux insurge-se contra elle, porque nem sempre tem tirado resultados satisfatorios.

Ehrlich chamou a este methodo, o methodo de immunisaçãõ pelas *toxonas*. Para este sabio as *toxonas*, sãõ um producto que existe misturado com as toxinas, mas muito menos toxico que ellas.

Assim para tornar mortal uma mistura inoffensiva de toxina e antitoxina diphterica seria preciso juntar a esta mistura uma dose vinte vezes mortal da primeira.

Como explicar portanto isto, que á primeira vista parece um contrasenso?

Na mistura de toxina e antitoxina, existe tambem a

toxona que tem muito mais afinidade para a antitoxina que a primeira. Logo, juntando antitoxina á mistura, a toxona é deslocada e a toxina neutralisada.

E' portanto a toxona, que fica em liberdade, que vae produzir n'este caso a immuniidade.

A theoria das toxonas foi tambem admittida por Madsen, o qual affirma que ellas não envenenam senão lentamente, podendo os animaes sensiveis morrer envenenados por toxonas, mas muito mais tarde. Uma communicação feita por Dreyer no congresso internacional de medicina de Paris em 1901 affirma que as *toxonas* diphtericas, são capazes de vaccinar contra as toxinas, e dar logar á producção d'uma antitoxina diphterica activa.

Os processos descriptos podem applicar-se a todos os casos em que se quer obter a immuniidade antitoxica, isto é a immuniidade contra os venenos, quer bacterianos, quer vegetaes, quer animaes.

Como acaba de ver-se por algumas das experiencias citadas, o sangue dos animaes vaccinados contra os venenos possui propriedades antitoxicas muito notaveis.

Foi fundado n'estas experiencias que nasceu o novo tratamento, já tão vulgarmente empregado, e de que se tem tirado resultados maravilhosos na cura de muitas doencas: a serotherapie. E se a sua applicação ainda se não tornou geral, é porque ainda são desconhecidos os germens de muitas doencas e portanto impossivel a preparação do sôro especifico. E' verdade tambem haver doencas de causa especifica conhecida em que a serotherapie não tem dado os melhores resultados; mas isso

não é caso para deixarmos de considerar esta especie de tratamento como um dos melhores até hoje conhecido.

Resta conhecer agora o mechanismo da serotherapie, isto é, saber qual a substancia que existe no sôro com propriedades curativas; qual o processo porque essa substancia exerce a sua acção na defeza do organismo, e finalmente saber como essa substancia ali se originou. Se tudo isto fosse bem conhecido, por certo que a serotherapie teria, na hora actual, um valor incontestavel; mas já alguma coisa se tem feito que indique pelo menos o caminho a seguir para a solução de tão importante problema, e isso que está feito e mais ou menos averiguado, é que eu vou resumidamente expôr para terminar os alicerces do meu trabalho.

Pensou-se primeiro que tudo em isolar as antitoxinas do sôro com o fim de as estudar; mas não foi possível fazel-o, por isso ainda não se sabe qual seja a sua natureza; mas suppõe-se que sejam substancias albuminoides que precipitam juntamente com as globulinas, distinguindo-se d'ellas pela sua grande resistencia ao calor e aos agentes chimicos.

As antitoxinas não são alteradas senão alem de 60° a 65° são mais estaveis que as toxinas do tetano e da diphteria e mais faceis d'alterar que as toxinas de cholera, do bacillo pyocianico e os venenos.

Guardadas no estado sêcco e ao abrigo do ar conservam-se durante muito tempo sem se alterar. Ellas não só se encontram no sôro sanguineo, como tambem no plasma da lymphá e dos exsudatos.

Ehrlich tambem demonstrou a sua existencia no leite.

Sobre a maneira d'actuar das antitoxinas foi Bering quem formulou a sua primeira these da maneira seguinte :

— O sangue do coelho immunisado contra o tetano possui a propriedade de destruir a toxina correspondente.

Numerosos sabios abraçaram immediatamente a these de Bering ; porque ella realmente apresentava-se clara ao espirito. Mas outros vieram contradizel-a dentro em pouco, affirmando por exemplo Buchner que a antitoxina em lugar d'actuar sobre a toxina, exercia a sua influencia unica e exclusivamente sobre as cellulas do organismo preservando-as da intoxicação. O principal argumento d'este sabio era tirado d'experiencias feitas em animaes diferentes com misturas de toxina e antitoxina, que sendo para uns inoffensivas, para outros eram toxicas. Assim, por exemplo, Buchner injecta em ratos uma mistura de toxina tetanica e d'antitoxina que não lhe produz mal algum.

Egual mistura injectada n'uma cobaya produz-lhe o tetano.

A experiencia feita com o rato parecia mostrar-nos, se admittissemos a acção directa, que a toxina tinha sido destruida ; mas a experiencia feita com a cobaya mostra-nos bem á evidencia que na mistura ainda existe toxina revelada por este animal, especie mais sensivel ao fetano que o rato. Experiencias analogas foram feitas por outros observadores em cobayas normaes e cobayas immunisadas algum tempo antes contra o vibrion de Massouha. As primeiras supportam bem a mistura de sôro antitetanico e de toxina tetanica enquanto que as se-

gundas contraem o tetano. Uma outra série d'experiencias, consistia em injectar cobayas com uma grande quantidade de sôro antitetanico e pouco tempo depois uma dose mortal de toxina tetanica. As cobayas normaes resistiam perfeitamente, emquanto que cobayas ás quaes se tinham injectado productos d'outros microbios contrahiam o tetano.

Depois d'estas experiencias concluiu Roux que as antitoxinas actuam sobre as cellulas.

E se assim não fosse, como admittir que os organismos normaes resistiam, e os enfraquecidos por qualquer circumstancia eram vencidos?

Ainda ha mais experiencias que lançam por terra a these de Bering, e são ellas a de Calmette feita com uma mistura de veneno das serpentes e sôro antipeçonhento e aquecida a 68° durante cinco minutos. Esta mistura, inoffensiva á temperatura ordinaria, depois de aquecida a 68°, adquire todas as propriedades do veneno simples. Vê-se portanto que o calor modificou a antitoxina, deixando intacta a toxina; logo esta não tinha sido destruida por aquella, como queria Bering.

Wasserman obteve um resultado semelhante com a toxina pyocianica. Perante estas experiencias tão demonstrativas, mudaram um pouco as opiniões d'aquelles que seguiam Bering, e convencidos de que realmente não havia uma destruição quizeram demonstrar que havia uma combinação chimica, embora esta pudesse ser facilmente alterada pelo calôr ou por outros agentes physico-chimicos. Com esse fim fizeram-se varias experiencias *in vitro*, das quaes citarei as de Denys e Velde para demonstrar que o sôro dos animaes vacinados contra o *staphylococcus* é capaz de neutralisar uma to-

xina especial que Velde designou sobre o nome de *leucocidina*.

Esta toxina junta a uma gotta d'exsudato de coelho destroe no fim de pouco tempo os globulos brancos, dissolvendo o conteúdo cellular, mas respeitando o nucleo. Pois se a esta mistura se juntar sôro antileucocidico, os globulos brancos conservam-se normaes por muito tempo. A *leucocidina* parece ter sido impedida na sua acção pela antitoxina correspondente. Estes factos foram confirmados por Bail e outros observadores, e estendidos a outras toxinas microbianas.

Pouco tempo depois da descoberta da antileucocidina, Kantack fez uma communicação á sociedade de physiologia de Londres e mostrou tubos nos quaes a acção coagulante do veneno da cobra sobre o sangue, era impedida pelo sôro antivenenoso.

Todavia a experiencia que gosa o papel mais preponderante no estudo d'esta questão é a de Ehrlick. A ricina tem a propriedade de agglutinar os globulos vermelhos do sangue desfibrinado. Este phenomeno pode perfeitamente observar-se *in vitro*. Pois Ehrlich, depois de ter juntado a tubos que continham sangue liquido, a ricina, pôde constatar que doses pequenas do sôro retardavam a agglutinação; enquanto que doses mais elevadas a impediam de se formar. Depois de ter estudado as proporções de ricina e do seu antidoto necessarios para retardar e impedir o envenenamento mortal dos animaes, foi ferido do parallelismo que se manifesta entre a acção da antitoxina no organismo vivo e nos tubos d'ensaio.

Martin e Cherry quizeram demonstrar d'uma maneira diferente a acção directa da toxina e antitoxina.

Estes observadores serviram-se do veneno das serpentes e do sôro antivenenoso para as suas experiencias.

Uma mistura de veneno das serpentes e sôro, era filtrada sob forte pressão atravez d'uma camada de gelatina. Se não houvesse combinação chimica, diziam elles, as moleculas d'antitoxina maiores que as do veneno, não passariam atravez do filtro e portanto o producto de filtração devia ser manifestamente toxico. Se, pelo contrario, houvesse combinação, o liquido filtrado devia ser tão inoffensivo como a mistura. Depois de varios ensaios constatarem que o liquido filtrado após pequeno contacto entre as duas substancias, era perfeitamente toxico; emquanto que o obtido depois d'um contacto mais prolongado era inoffensivo. Em conclusão; a combinação chimica dava-se, mas carecia d'um certo tempo para se effectuar.

Todos estes factos parecem mostrar que as antitoxinas podem effectivamente actuar sobre as toxinas; mas exclusivamente? Não; porque então como explicar os factos que resultam da experiencia de Buchner e muitos outros observadores não admittindo a influencia do organismo?

E para mim, embora as experiencias *in vitro* pareçam muito demonstrativas, não deixam no meu espirito a convicção de que os factos no interior do organismo se passem da mesma maneira.

Emquanto não se conhecer bem a composição chimica das toxinas e antitoxinas; emquanto não se puder estudar com toda a precisão o producto da reacção dos dois corpos quer *in vitro*, quer no organismo não se pode tirar uma conclusão que satisfaça a todos os espiritos.

E' possivel mesmo que a antitoxina reaja chimicamente *in vitro* d'uma maneira differente d'aquella que reage no organismo.

Ha um exemplo muito interessante d'uma reacção entre corpos de composição chimica conhecida e bastante simples, que só se dá no interior do organismo. *In vitro*, nunca foi possivel obtel-a.

O acido cyanhydrico torna-se inoffensivo desde o momento que se tenha introduzido no organismo por uma via qualquer o hyposulfito de soda. O sulfito substitue-se ao hydrogenio do acido cyanydriero, transformando este em acido sulfocianico, cujo effeito é nullo sobre o organismo. N'este caso o hyposulfito de soda actua como a antitoxina do acido cyanhydrico, graças a uma reacção chimica que só o organismo é capaz de despertar.

Admittindo a acção directa das antitoxinas sobre as toxinas correspondentes e portanto não podendo negar áquellas a sua especificidade, como explicar que o sôro sanguineo da cabra normal é capaz de impedir o envenenamento pela toxina cholorica?

Que o sôro do boi tem propriedades antirabicas?

Que o sôro dos animaes vaccinados contra a toxina tetanica, é ao mesmo tempo activo contra o veneno das serpentes? Que o sôro dos animaes immunisados contra o veneno das serpentes é ao mesmo tempo antitoxico para o veneno dos escorpiões etc.?

As experiencias para demonstrar a verdadeira influencia do organismo na immundade adquirida accumulam-se umas sobre as outras e são por vezes tão demonstrativas que eu não posso deixar de citar algumas das mais importantes.

Metchnikoff pôde constatar n'uma serie de experiencias que o sangue do lagostim era capaz de impedir a intoxicação mortal do rato pelo veneno do escorpião.

Injectando 1^{cc} de sangue de lagostim n'um rato, minutos antes da injeção mortal de veneno de escorpião, elle escapa á morte.

Poder-se-hia julgar que o lagostim era insensivel ao veneno do escorpião; mas constatou-se exactamente o contrario; o lagostim morre com uma dose quatro vezes mais pequena que a que mata o rato. E para não se julgar que o sangue do lagostim adquiria a sua propriedade antitoxica depois de extrahido, fizeram-se experiencias, injectando sangue d'um lagostim em outro e depois veneno, sem se conseguir que os lagostims escapassem á intoxicação, embora a quantidade de veneno injectada fosse quatro vezes mais pequena que a que mata o rato. E' se obrigado a admittir que o sangue do lagostim é antitoxico para o rato, não em virtude da sua acção neutralisante sobre o veneno, mas graças a qualquer influencia indirecta sobre o organismo do rato. E' bem conhecido tambem o facto de cavallos que fornecendo-nos um sôro com verdadeiro poder antitoxico, morrerem em seguida á injeção de pequenas doses de toxina. Emquanto que outros cujo sôro é pouco antitoxico resistem bem a doses por vezes elevadas de toxina.

Perante estes factos a influencia do organismo na immuidade adquirida é manifesta; resta agora provar de que natureza é essa influencia, isto é, saber se são todas as cellulas do organismo que entram na lucta ou se são só algumas. As experiencias seguintes parecem não deixar duvidas no nosso espirito a respeito do importante papel que cabe aos leucocytos na grande obra

do saneamento do organismo no caso particular da intoxicação.

A injeção de toxinas no organismo, provoca em geral uma hyperleucocytose muito pronunciada. Chate- nay executou experiencias n'este sentido com venenos d'origem microbiana, vegetal, e animal, chegando a constatar que quando a morte sobrevem no fim de pouco tempo, o numero dos leucocytos diminue notavelmente; mas se o animal vive para cima de 24 horas, ou se não morre, produz-se uma hyperleucocytose verdadeiramente notavel. Para se estudar o importante papel que os leucocytos representam, fizeram-se experiencias com substancias toxicas, cuja presença pode ser demonstrada com mais facilidade que as toxinas microbianas. Estão n'estes casos alguns alcaloides e principalmente o sulfato d'atropina. Sabe-se que os coelhos resistem a doses consideraveis de sulfato d'atropina, ainda que este veneno lhes seja injectado directamente no sangue. Pelo contrario pequenas quantidades d'este veneno introduzidas no cerebro, produzem-lhe a morte; logo alguma coisa ha que impede o veneno de chegar ao encephalo. Com o fim de estabelecer o mecanismo d'esta immuni- dade Calmette injectou nas veias dos coelhos uma forte quantidade de sulfato d'atropina, em seguida sangrou estes animaes e recolheu do sangue o plasma e os glo- bulos brancos obtidos por centrifugação.

Cada uma d'estas partes de sangue injectada no ce- rebro de coelhos, manifestou propriedades inteiramente differentes.

Assim fortes doses de plasma, não provocavam se- não uma excitação pequena, e uma dilatação pupillar muito passageira; enquanto que quantidades correspon-

dentos de leucocytos, conduziam a perturbações graves, seguidas por vezes de morte em 7 a 12 horas. Calmette concluiu das suas observações que a atropina não fica na parte liquida do sangue porque não encontra senão vestígios d'ella no sôro; mas que é absorvida quasi immediatamente pelos leucocytos onde se conserva. Lombard confirmou estes resultados por uma outra serie d'experiencias analogas. E' pois á absorpção d'atropina pelos leucocytos que os animaes naturalmente refractarios devem a sua immuidade. Experiencias feitas com o arsenico deixam-nos então verdadeiramente convencidos, porque a analyse chimica pôde demonstrar a sua existencia nos leucocytos.

Metchnikoff constatou pelas suas experiencias que os coelhos sujeitos a doses rapidamente mortaes d'acido arsenioso apresentavam uma diminuição pronunciada do numero dos globulos brancos. E que nos coelhos habituados ao arsenico, as mesmas doses provocavam uma hyperleucocytose abundante. Besredka, mais tarde, fez com o arsenico experiencias muito interessantes. N'uma serie empregou o trissulfureto, sal pouco soluvel, muito toxico, e facilmente reconhecivel pela sua côr amarello-alaranjada.

Quando injectava no peritoneo da cobaya doses não mortaes d'este sal, via produzir-se uma diminuição passageira de globulos brancos no liquido peritoneal, seguida d'uma hyperleucocytose das mais pronunciadas.

No fim de pouco tempo os grãos de trissulfureto d'arsenico encontram-se todos no interior dos leucocytos peritoneaes, e os animaes que apresentam esta forte phagocytose resistem bem á intoxicação. Durante alguns dias ainda se podem observar no interior dos macropha-

gos, os grãos de trissulfureto d'arsenico; mas com o tempo, estas particulas arsenicaes desagregam-se e acabam por desaparecer. Parece portanto produzir-se uma dissolução phagocytoria do trissulfureto d'arsenico e muito provavelmente a transformação d'este sal n'um outro composto inoffensivo para o organismo. Esta substancia soluvel escapa-se dos macrophagos e acaba por ser excretada pelas vias urinarias.

Como são os leucocytos que protegem o organismo contra o envenenamento, era de prevêr que a eliminação d'estas cellulas collocasse o organismo em condições de não poder resistir e que a sua accumulacão no peritoneo lhe desse uma maior resistencia. Foi o que Besredka pode constatar por experiencias feitas n'esse sentido. Uma outra experiencia de Besredka foi feita com saes soluveis d'arsenico. Os animaes em seguida a injeccões d'arsenito de potassa, comportavam-se exactamente como os que eram injectados com o trissulfureto. Como demonstrar aqui que eram os leucocytos que absorviam o veneno? Besredka demonstrou-o muito claramente pela analyse chimica. Embora a massa do plasma e dos globulos vermelhos seja muito superior á dos leucocytos, apenas n'esta ultima é que se encontra o arsenico. Estas experiencias não deixam duvida alguma, sobre o papel dos leucocytos na intoxicacão arsenical. Não foi só para o arsenico que se fizeram experiencias no sentido de demonstrar o grande papel que os leucocytos representam na immuidade; fizeram-se para outros compostos toxicos, com resultados perfeitamente analogos aos obtidos com o arsenico.

Não me repugna portanto coisa alguma, em frente dos factos apontados, admittir que a defeza do organismo,

quer na immuidade natural, quer na immuidade adquirida, seja feita á custa dos leucocytos, que no caso da immuidade natural, são já de persi dotados de energia sufficiente para a lucta; emquanto que no caso d'immuidade adquirida, essa energia é ganha por assim dizer á custa das luctas que esses leucocytos sustentam com quantidades de veneno progressivamente crescentes.

E' possivel que os phagocytos graças á facilidade com que absorvem os venenos, occupem tambem um lugar consideravel como productores d'antitoxinas. Esta hypothese foi já formulada por varios sabios; mas ainda não pôde ser demonstrada d'uma maneira sufficiente.

No caso da immuidade adquirida pelos sóros, as antitoxinas devem actuar como agentes excitantes dos leucocytos, quer chamando-as ao campo de combate, quer coadjuvando-as na lucta que elles têm de sustentar com os agentes toxicos. Sendo assim, não foge portanto o organismo á lei geral de defeza, no caso particular da intoxicação.

Embora ainda haja muito a conhecer no assumpto da immuidade, o que é incontestavel é que aquillo que está conhecido, já tem prestado serviços da mais alta importancia á humanidade inteira.

O veneno das serpentes e serotherapie anti-ophidica

Se percorrermos as regiões quentes e temperadas do globo em todas ellas podemos constatar a existencia de serpentes venenosas, em maior ou menor numero e mais ou menos temiveis.

Todavia a zona tropical do antigo e novo mundo é a que nos fornece as especies mais variadas e perigosas.

Se fôrmos á India e á Australia ficamos horrorizados diante das serpentes mais prejudiciaes para o homem e animaes domesticos.

Estatisticas officiaes do governo inglez dão-nos na India mais de 22:000 pessoas mortas cada anno em seguida a mordeduras da *cobra capello* ou serpente de lunetas (*Naja tripudians*), de Bungaro, ou da *Vipera elegans* (*Echidna Russelii* ou *Daboia*).

Em certos destrictos da Indo-China e Sião, as cobras fazem cada anno numerosas victimas na época das inundações. Nem as regiões montanhosas do Himalaya são poupadas. A vibora *Daboia* ainda a 1600 metros d'altitude dá mostras da sua existencia, todas as vezes que se lhe proporciona a occasião.

Se caminharmos um pouco mais para o norte, ainda encontramos nas planícies da Sibéria meridional e nas margens de Volga e do Oural o *trigonocephalus halys*.

A Africa não querendo ficar a dever nada á Asia, apresenta-nos no Egypto tres especies particularmente temiveis. A *Naja haje* (aspide de Cléopatra), a *Vibora de cornos*, e a *Efa* ou vibora das pyramides (*Echis carinata*). A *Vipera arietans* estende os seus dominios nos valles da Zambesia, do Congo do Ogooué e Transwal, onde os Boers a temem muito por si e pelos seus rebanhos.

Uma outra vibora muito perigosa, *Vipera gabonica*, fica acantonada no Gabon no Cameroun e nas margens do Ogooué.

A America é a patria da famosa *Serpente de campainhas* (*Crotalus durissus*, *C. adamanteus*, *C. horridus*). Este reptil e outras especies tambem temiveis, como o *Botrops atrox*, *Trigonocephalus contortrix*, (chamado pelos americanos Copperhead), fazem cada anno um numero consideravel de victimas, sobretudo entre os negros que trabalham nos campos da canna do assucar. As florestas do Brazil e os valles do Orenoque e do Amazonas, possuem ainda outros ophidios particuaramente perigosos: o *Jararaca* (*Botrops braziliensis*) e o *Sarurucu* (*Lachezis mutus*); este ultimo, muito espalhado até á Guyana, torna as caçadas e as viagens muito perigosas n'este paiz. O seu veneno é tão activo que póde matar uma vacca em duas horas.

A Oceania possui todas as especies mais temiveis que se encontram na India á excepção da Cobra Capello.

Onde a abundancia dos reptis é maior é na Australia; apesar da sua população pouco densa um grande

numero de pessoas succumbe cada anno em seguida a mordeduras de muitas especies de Serpentes. Resta-nos fallar da Europa que de todos é a mais poupada pelos reptis venenosos. Todavia as viboras de pequenas dimensões são bem frequentes em quasi todos os paizes, e embora menos perigosos que as Serpentes dos paizes quentes, occasionam por vezes bastantes accidentes mortaes.

Por pertencermos ao numero dos povos mais poupados por esses terriveis vehiculadores da morte, não devemos desprezar o estudo d'assumpto tão importante, nem levar o nosso egoismo scientifico apenas ao conhecimento d'aquillo que mais de perto nos possa ferir. Se hoje nos encontramos n'um meio em que os nossos cuidados são poucas vezes reclamados para junto d'um doente que a mordedura d'uma cobra, levou até ás portas da morte; podemos amanhã ser arrastados pelo *struggle for life* até ás regiões em que seja preciso trazer sempre n'um bolso uma seringa de Roux e no outro um frasco de sôro anti-ophidico. Portanto não posso deixar de lançar n'este ponto o meu voto de admiração por Calmette, que apesar de não se encontrar n'um meio rico em ophidios venenosos, foi um dos que mais trabalhou para fazer desaparecer o terror de que estavam possuidos, aquelles que podiam mais facilmente ser atingidos. Não devo tambem esquecer o nome de Vital Brazil, que sendo por enquanto tão pouco conhecido no nosso mundo scientifico, acaba de enriquecer a sciencia com os seus trabalhos de laboratorio, dando-nos o sôro anti-ophidico que vem preencher uma lucuna deixada aberta pelo sôro de Calmette. Dando-nos o sôro antipostoso que vae dentro em pouco ser experimentado pelo

prof. Souza Junior, director do laboratorio de bacteriologia do Porto, para o resultado d'estas experiencias ser dado á publicidade, afim de que se saiba que nem só os laboratorios de grande nomeada prestam verdadeiros beneficios á humanidade.

As serpentes venenosas dividem-se em dois grupos: Os *Proteroglyphos* e os *Solenoglyphos* ou viperideos. Os *Proteroglyphos* são serpentes sempre munidas de glandulas de veneno, as quaes communicam com grandes dentes cancelados, collocados na parte anterior do maxillar superior; o veneno é conduzido pela canceladura do dente até á ferida.

Na Europa não existe nenhum representante d'estes animaes, elles são notaveis pelo brilho das suas escamas e pertencem ás regiões quentes de globo.

Os *Solenoglyphos* caracterizam-se pela cabeça triangular, pelos dentes venenosos tubulares, collocados tambem na parte anterior da maxilla.

O veneno passa pela cavidade tubular para chegar á ferida.

Fazem parte d'esta sub-ordem os *viperideos*. Estes teem uma cabeça larga recoberta superiormente d'escamas e pequenas placas; a pupilla é alongada e vertical.

Pertencem a esta familia: A vibora commum. (*Vipera aspis*), caracterisada por ter o focinho curto e truncado; habitando nas regiões montanhosas do sudoeste da Europa. A vibora de focinho cornudo (*V. ammodytes*) assim chamada por ter uma saliencia molle no focinho; e finalmente a *Pelias berus* (vibora negra), ou pequena vibora, menor que as primeiras e cujas escamas da parte supe-

rior da cabeça são todas pequenas e quasi eguaes, excepto tres que são grandes e collocadas sobre a linha media.

Umás e outras possuem de cada lado da maxilla superior uma glandula de veneno envolvida n'uma rede de musculos. Cada glandula tem a forma d'uma amendoa alongada no sentido da cabeça entre o olho e o ramo montante do maxillar e termina adiante por um canal que conduz o veneno á base do dente canaliculado. O veneno segregado accumula-se ahí e é expulso para o dente, segundo as necessidades, pela pressão que os musculos exercem sobre a glandula. O veneno segregado por estas glandulas varia muito em quantidade e toxicidade, com o jejum soffrido pelo animal, com a especie que o fornece, com a idade, com as estações etc. Calmitte demonstrou-o pelas experiencias seguintes: Conservando durante oito mezes uma serpente que nunca se quiz alimentar, fê-l'a morder uma primeira vez n'um vidro de relógio e o veneno recolhido por este processo, e immediatamente secco no vacuo, matava em quatro horas, um coelho de 1:700 gr., na dose de 0,^{mgr.}7. Passados dois mezes a secreção d'esta mesma serpente tinha-se tornado toxica para o coelho na dose de 0,^{mgr.}25. E depois da morte o veneno extrahido das glandulas, matava um coelho de cerca de 2 kilos com a pequena dose de 0,^{mgr.}1.

Por estas tres experiencias se vê facilmente que a toxicidade do veneno augmenta proporcionalmente ao jejum. Outras experiencias foram feitas para demonstrar que a quantidade de veneno assim como a sua toxicidade variam muito conforme o tamanho e a especie da serpente que o fornece.

A mordedura das serpentes venenosas, caracterisada pela presença na pelle de dois pontos vermelhos, como se fossem picadellas d'alfinetes, os quaes correspondem á pequena solução de continuidade produzida pela penetração dos dentes de veneno, não é muito dolorosa. Ella produz na parte em que se deu um entorpecimento que sobrevem mais ou menos rapidamente e que se propaga a todo o corpo produzindo por vezes syncopes. Se a quantidade de veneno inoculado é sufficiente para produzir a morte, a anciedade respiratoria não tarda a manifestar-se, a bocca contrahe-se, a lingua incha, os dentes cerram-se e o ferido cahe no coma para expirar em algumas horas. Quando o veneno é introduzido directamente n'uma veia ou n'uma região muito vascular, a morte é quasi fatal. Se porém a região da mordedura é pouco vascular, ou se alguma coisa a protegeu mais ou menos, a absorpção é muito menor e portanto a morte pode mesmo deixar de dar-se. Teem-se feito experiencias d'inoculação do veneno em todos os animaes que é possível utilizar n'um laboratorio, com o fim de estudar os symptomas produzidos. Citarei n'este ponto apenas os principaes symptomas que apresenta o macaco em seguida á inoculação do veneno das serpentes: O primeiro signal apparente d'absorpção do veneno é uma especie de canção geral manifestando-se sobretudo pela vontade que o animal tem em deitar-se e pelas palpebras semi-cerradas. O animal effectivamente deita-se no ponto que lhe parece mais favoravel, mas de repente como que impellido por uma molla, levanta-se quer caminhar mas a marcha é difficil. Vêem depois as nauseas, os vomitos a dispnêa; o animal umas vezes poisa a cabeça no chão, outras vezes levanta-a procurando aspirar o ar. A ptosis

accentua-se e a asphyxia completa sobrevem em seguida.

O coração continua a pulsar cinco minutos depois que a respiração cessou, parando por fim em diastole.

Se se proceder á autopsia, encontra-se edema hemorragico no ponto de inoculação, hyperemia e por vezes manchas hemorragicas no figado, intestino e rins. A bexiga é geralmente cheia d'urina sanguinolenta.

A acção toxica, manifesta-se nitidamente por phenomenos bulbares. A ptosis sobretudo, apparente no maxillo, indica que foi attingida a substancia cinzenta do pavimento do quarto ventriculo e os musculos d'origem dos nervos oculo-motorus communs. A paralysisia bulbar parece progredir em seguida rapidamente e quando chega aos nucleos d'origem do pneumogastrico, o animal morre em estado d'asphyxia.

A rapida absorpção do veneno nos pequenos animaes é inacreditavel. Se se introduz sob a pelle do ultimo terço da cauda do rato uma dose mortal de veneno e passado um minuto se pratica a amputação d'este orgão, já não se impede o envenenamento do animal. O veneno é pois muito rapidamente diffasivel e assim se explica a inefficacia dos tratamentos locais nas mordeduras de serpentes venenosas. As longas incisões, as cauterisações a ferro em braza, as injeccões de permanganato de potassa, as ligaduras, não fazem mais do que retardar um pouco a acção do veneno e portanto dar tempo para se intervir activamente por meio do sôro anti-peçonhento.

De todas as vias pelas quaes o veneno pôde ser introduzido, a intra-venosa é aquella que o conduz mais

rapidamente aos centros. Pode-se matar instantaneamente um coelho, introduzindo-lhe directamente na veia marginal da orelha um decimo de milligramma de veneno de cobra.

A inoculação subcutanea não produz nunca a morte fulminante. As serosas observam muito lentamente o veneno: a inoculação intraperitonial produz muito mais tardiamente o envenenamento que a inoculação subcutanea.

O veneno collocado sobre as mucosas inflama-as; assim uma gotta d'uma solução concentrada de veneno de cobra sobre a conjunctiva do coelho produz-lhe uma ophthalmia purulenta d'aspecto muito grave. Esta ophthalmia cura-se espontaneamente no fim d'alguns dias. O veneno aquecido a 80° durante 10 minutos, perde as propriedades phlogogenicas, sem que o seu poder toxico desapareça. Este só desaparece a 100° pouco mais ou menos.

A ingestão do veneno das serpentes não é mortal para os herbívoros, nem para os macacos; e parece estar provado que o homem pôde também ingerir o veneno sem que d'ahi lhe provenha algum perigo, desde o momento que a sua mucosa digestiva esteja perfeitamente sã.

As substancias chimicas e o calor actuam indifferentemente sobre o veneno das diversas serpentes; todos são destruidos ou modificados pelos mesmos reagentes, e todos perdem a sua toxicidade pelo aquecimento mais ou menos prolongado a temperaturas visinhas de 100°. O venêno extrahido das glandulas das serpentes, em-

quanto fresco, é perfeitamente neutro ao papel de torneol, dissolve-se facilmente na agua e glicerina e é precipitado pelo alcool, ether, amoniaco, tanino e iodo.

Este precipitado dissolve-se na agua ou n'um excesso de reagente e é tão toxico como o veneno puro. A soda e a potassa em solução a $\frac{1}{10}$ diminuem muito a virulancia do veneno e se o contacto for prolongado durante cinco ou dez minutos destroem-no inteiramente; mas não tem acção nenhuma se se fazem actuar em soluções mais diluidas, ou se se misturam ao veneno precedentemente diluido.

O permanganato de potassa que, segundo os trabalhos de Lacerda, foi considerado durante algum tempo como o melhor antidoto contra o veneno das serpentes, forma com este um coagulo albuminose, negro, insolúvel na agua. Calmette injectando pombos, gallinhas, coelhos, cobayas e ratos com uma mistura d'uma parte de veneno e dez de permanganato ao centesimo, verificou que todos resistiram, emquanto que nenhuma das testemunhas inoculadas com a mesma dose de veneno escapou. Se se faz uma injectão intramuscular de veneno em dose mortal e immediatamente depois se injecta o permanganato de potassa no proprio trajecto do veneno, o animal resiste.

Mas se se demora pouco que seja a fazer a injectão do permanganato, o envenenamento segue a sua marcha. Vulpian demonstrou que o permanganato se decompõe immediatamente ao contacto dos tecidos e portanto não pode actuar sobre o veneno senão em mistura e não a distancia como queria Lacerda.

A agua bromada, misturada com o veneno destroe o seu poder toxico; injectada nos tecidos mesmo dez mi-

nutos depois da introdução do veneno ella é efficaz. Alem d'esse tempo perde as suas propriedades.

A agua bromada não produz abcessos nem escaras, mas as injeções d'ella são muito dolorosas. A agua chlorada tem as mesmas propriedades e os mesmos inconvenientes da agua bromada.

O chloreto de cal, os hypochloritos alcalinos e o chloreto d'ouro formam com todos os chloretos um precipitado insolúvel e completamente inoffensivo.

Tem-se discutido muito a natureza chimica d'estes venenos. Gauthier considerou-os como ptomainas, Weir Mitchel e Reichert como albuminas; mas nem as ptomainas de Gauthier, nem as albuminas de Reichert, nem os proteides de C. J. Martin, Mac Garvie Smith e Sydnei, apresentavam relações com o envenenamento. Assim Calmette constatou que todas as albuminas que se podiam separar do veneno pelo aquecimento descontinuo a temperaturas variando entre 70 e 95 graus, não possuíam nenhum poder toxico. E se dialisasse durante vinte e quatro horas n'uma corrente d'agua esterelizada o veneno desembaraçado de toda a albumina que continha, e separasse os saes, obtinha no dialisador uma substancia que dissecada rapidamente no vacuo apresentava o aspecto d'um pó escuro, amorpho, quarenta vezes mais toxico que o veneno secco normal. Esta substancia apresenta as mesmas reacções que o veneno normal.

Por estes factos Calmette approximou as peçonhas das diastases e das toxinas microbianas.

Já vimos no assumpto da immuidade natural que o sangue das serpentes é toxico para os animaes do laboratorio.

A que attribuir esta toxicidade? A uma secreção interna como querem alguns?

Não me parece, porque a toxina existente no sangue é modificada á temperatura de 68 graus, o que não succede com a toxina existente nas glandulas. Alem d'isso o envenenamento pelo sangue segue uma marcha differente da do envenenamento pela secreção glandular. Parece-me portanto que o poder toxico do sangue, deve ser attribuido a outros principios diastasicos a determinar, que muito possivelmente representam um papel importante na secreção do veneno.

Já alguma coisa dissemos tambem a respeito da immuidade natural e adquirida d'alguns animaes contra o veneno das serpentes; todavia para completar este assumpto ainda devo referir-me a alguns factos que apesar de serem sufficientemente conhecidos, lhes é dada uma interpretação erronea, por não terem ainda sido plenamente justificados. Quero referir-me á immuidade natural do porco em frente do veneno da vibora. Toda a gente sabe que o porco presentindo uma vibora é capaz de foçar este mundo e o outro só para lhe deitar a bocca.

N'esta caça é muito natural que a vibora se deffenda e portanto que haja inoculação do veneno no porco; pois apesar d'isso este animal nada soffre com tal mordedura. Querem attribuir vulgarmente esta immuidade ao tecido celllular do porco o qual, segundo dizem, tem a propriedade de reter e neutralisar o veneno. E é fundados n'esta propriedade que os caçadores todas as ve-

zes que os seus cães são mordidos por viboras, lhes friccionam immediatamente a região mordida com toucinho de porco.

Não se deve attribuir á gordura do pôrco esta resistencia, pois que uma inoculação feita por Calmette n'um leitão d'uma dose de veneno capaz de matar um cão grande, não lhe produziu mal algum.

O sôro sanguineo de pôrco misturado *in vitro* ao veneno de cobra e injectado em coelhos mata-os tão depressa como aquelles que receberam só veneno. Temos portanto de dar ao pôrco fôros de animal immune contra o veneno das serpentes e consideral-o doctado de cellulas capazes de englobar e destruir o veneno, que muito provavelmente são os leucocytos, como já tivemos occasião de demonstrar quando tratamos da immundade antitoxica.

Na immundade adquirida, além do testemunho de Serpa Pinto, a que já me referi, temos o de muitos encantadores e caçadores de serpentes. Na India ha muitos individuos que se empregam na caça e venda de serpentes e outros que fazem habilidades com ellas nas feiras e circos. Todos nós temos tido occasião de vêr estes ultimos. Se bem que a maior parte d'elles trabalhem com serpentes ás quaes foram extrahidos os dentes venenosos, outros ha que as exhibem com elles e portanto que estão sujeitos a ser mordidos muitas vezes.

Natalis Rondot narra da seguinte maneira um factu observado por elle na costa indiana: — Por volta das 6 horas da tarde um *jongleur* hindú, pobremente vestido, trazendo na cabeça um turbante com tres plumas, e ao pescoço varios collares com saquinhas d'amulletes, veio a bordo. Este homem trasia dentro d'uma cesta chata

uma cobra capello; installou-se sobre a ponte; eu colloquei-me sobre o banco do quarto de sentinella e os marinheiros em volta. Elle collocou a cesta no chão e descobriu-a, a cobra tapetava o fundo. O *jongleur* acocorou-se a alguns passos de distancia e pôz-se a tocar uma area lenta e monotona com uma especie de pequeno clarinete cujos sons recordam os da gaita de folle. A serpente move-se pouco a pouco, alonga-se e depois levanta-se. Sem deixar a cesta começa por se mostrar inquieta, procura reconhecer o meio em que está collocada, torna-se agitada, irrita-se, assobia fortemente por mais que uma vez; faz vivos movimentos com a lingua, procura attingir por varias vezes o *jongleur*; este estremece e affasta-se sem nunca deixar de a fitar com uma fixidez singular.

No fim d'algum tempo, cerca de 10 ou 12 minutos, a cobra torna-se menos animada, acalma-se, baloiça-se como se fosse sensivel a cadencia lenta e monotona da musica, e cabe dentro em pouco n'um certo estado de somnolencia. Os olhos que até agora espreitavam o *jongleur* como para o surprehender, são algum tanto fascinados pela vista d'este.

O Hindú aproveita este momento de somnolencia para se approximar d'ella lentamente, tocando sempre; e sobre a cabeça da cobra, poisa uma primeira vez o nariz e depois a lingua. Bem que isto não dure senão um instante, a cobra desperta em sobresaltó, e o *jongleur* apenas tem tempo de se lançar para traz afim de não ser attingido por ella. Verificou-se que esta cobra tinha dentes porque sendo-lhe dadas duas gallinhas a mordêr, ambas morreram envenenadas dentro em pouco. — Apesar de não se ter verificado se este individuo

estava ou não immunisado contra o veneno das serpentes, seria para admirar a sem cerimonia com que elle lidava com *bicho* tão perigoso, se elle não tivesse por um lado qualquer coisa que o garantisse no caso de ser mordido. Eu estou mesmo convencido de que elle estava provavelmente vaccinado, porque ha muitos povos que possuem segredos para se vaccinarem contra os venenos das serpentes.

E a proposito convem citar a pratica seguida no Mexico por certos indios chamados *curados de culebras* para adquirirem o privilegio de poderem ser mordidos pelas serpentes mais venenosas, sem que d'ahi lhes resulte o menor perigo para a sua existencia.

Jacolot, medico da marinha franceza, durante uma estacão em Tuxpan, fez um estudo sobre os *curados de culebras* e chegou a convencer-se de que a sua immuni-
dade é bem real. O processo de vaccinação empregado pelos indigenas do Tuxpan é o seguinte: Depois d'um tratamento preparatorio verdadeiramente supersticioso, que consiste em tomar no proprio dia da inoculação cinco a quinze tuberculos d'uma planta conhecida sobre o nome de *mano de sapo* (mão de sapo, *dorstenia contrayerva*), que devem ser administrados n'uma sexta-feira e em numero impar, cinco, sete, nove etc. até quinze segundo a resistencia do individuo, faz-se a inoculação com um grande dente de *Crotal* morta n'uma sexta-feira. Começa-se a inoculação na face dorsal do pé esquerdo, evitando as veias; do pé esquerdo passa-se á mão direita, depois ao pé direito e mão esquerda etc. todos os membros são assim inoculados. Depois faz-se uma inoculação na parte superior do externo, outra na nuca e a ultima no meio da fronte.

Por este processo ficam habilitados a curar por sucção as mordeduras das serpentes mais venenosas. A mystificação e as ideias supersticiosas gosam, como se vê, um grande papel no tratamento preventivo dos *curados de culebras*; mas não é de admirar que graças a estas inoculações successivas, cheguem a adquirir uma verdadeira immuniidade.

E' possivel que os incantadores de serpentes possuam segredos do mesmo genero.

Os caçadores de serpentes conhecem tambem processos de adquirir immuniidade contra o seu veneno, pois que Calmette cita casos de varios caçadores serem mordidos sem soffrerem mal algum.

O conhecimento d'estes factos, assim como o resultado de varias experiencias com o fim de demonstrar a immuniidade antitoxica, levaram varios sabios a vaccinar animaes contra o veneno das serpentes.

Em 1887 Sewall conseguiu vaccinar animaes contra o veneno das serpentes, por injeções repetidas de muito pequenas quantidades de veneno, e tornal-os assim refractarios ao effeito de doses rapidamente mortaes para animaes não preparados.

Em 1889 Kaufman obtinha o mesmo resultado com o veneno da vibora. Em 10 de Fevereiro de 1894 Calmette fez uma communicação á sociedade de biologica em que mencionava os processos de dar aos coelhos e cobayas uma immuniidade verdadeira contra doses consideraveis de veneno e mostrava que um animal vaccinado contra o veneno da cobra o era tambem contra o veneno da vibora etc. Calmette usava para a sua vaccinação d'uma mistura de veneno e hypochlorito de cal, na qual augmen-

tava o veneno ao passo que o hypochlorito ia diminuindo.

Na mesma occasião Phisalix e Bertrand annunciavam tambem que tinham conseguido immunisar a cobaya contra o veneno da vibora por meio de inoculações d'este veneno aquecido a 80° a banho maria durante 10 a 15 minutos. Em 1898 Vital Brazil depois de ter experimentado o sôro de Calmette, e verificado que elle não tinha acção nenhuma sobre o veneno das cobras brasileiras, dedicou-se á vaccinação de animaes por meio d'este veneno e conseguiu um sôro com propriedades especificas sobre estes venenos, como adiante veremos. Vital Brazil empregava o veneno puro em doses successivamente crescentes.

Vê-se portanto que foram propostos varios processos para tornar os animaes refractarios ao veneno das serpentes.

De todos elles aquelle que se tornou mais geralmente conhecido foi o de Calmette. Pois que o processo em que se empregam doses progressivamente crescentes de veneno puro, é muito demorado e difficil de realisar.

O methodo de immunisação por meio do veneno modificado pelo calor não é geral, porque só o veneno da vibora de Jurá, é que se transforma em vaccina pelo aquecimento, e além d'isso os animaes vaccinados por este processo apresentam por vezes accidentes graves em seguida á injectão de veneno não modificado.

Temos portanto d'optar pelo processo de Calmette que consiste em injectar durante quatro semanas doses crescentes d'uma solução de hypochlorito de cal.

A dose inicial do veneno é variavel segundo o seu grau de toxicidade, não devendo nunca exceder a me-

tade da dose minima mortal. O sôro dos animaes vacinados por qualquer dos processos apontados possui propriedades preventivas e therapeuticas.

Estas propriedades tem sido confirmadas por experiencias feitas em varios animaes com resultados plenamente satisfatorios.

Nas suas primeiras experiencias Calmette tomava um millig. de veneno de cobra juntamente com uma pequena quantidade de sôro de coelho immunisado, e inoculava esta mistura n'um coelho novo, sem elle soffrer coisa alguma. Se injectasse n'um coelho novo um cent. cubico de sôro d'um animal immunisado contra uma dose cem vezes mortal de veneno e passado algum tempo lhe introduzisse uma dose mortal de veneno, o animal nada sentia.

Se pelo contrario uma dose de veneno capaz de produzir a morte ás testemunhas em 3 horas fosse injectada em um coelho e passado uma hora se lhe fizesse uma injeção de sôro immunisante, o coelho depois d'algum soffrimento voltava ao seu estado normal.

Eu assisti a experiencias feitas n'este sentido pelo prof. Souza Junior, as quaes foram coroadas do melhor exito. Tomaram-se 3 coelhos do peso medio de 1:500 gr. N'um primeiro coelho fez-se uma injeção na veia marginal da orelha de 2^{ce} de solução venenosa, ou sejam 2 millig. de veneno eclhido no Instituto Pasteur de Lille. Um segundo coelho foi primeiro vaccinado em uma das orelhas com 2,^{ce}5 de sôro de Calmette, e passados uns dez minutos inoculado na outra orelha com a mesma dose de veneno supportada pelo primeiro. Finalmente ao terceiro coelho foi primeiramente inoculado o veneno e passados alguns minutos tratado pela mesma

quantidade de sôro que serviu para immunisar o segundo.

No primeiro coelho nada se notou de anormal nos primeiros cinco minutos; mas a partir d'este tempo, começaram os movimentos a ser mais lentos, a respiração a acelerar-se, o canção a manifestar-se cada vez mais a ponto de lhe ser difficil o menor movimento no fim d'um quarto d'hora. A cabeça pesava-lhe tanto que teve de a repousar sobre o pavimento. N'esta occasião mudamos o coelho para o decubito lateral, mas elle apesar d'um pequeno esforço não conseguiu voltar á posição normal. A paralyisia tinha-se manifestado. A respiração começou em seguida a afrouxar-se, e um leve estremecimento de todo o corpo foi o ultimo signal de vida que manifestou.

Dos outros dois coelhos, o vaccinado nada sentiu que pudesse registrar-se, e o curado depois d'um ligeiro mal estar, voltou ao seu estado normal.

Estas experiencias foram repetidas por mais que uma vez sempre com bom resultado; e são de per si tão explicativas que seria desnecessario fazer-lhes qualquer commentario.

Calmette obtem o veneno para as suas experiencias e para a preparação do sôro anti-peçonhento, collocando um vidro de relógio entre as maxillas das serpentes mortas e espremendo as glandulas venenosas, ou fazendo a mesma operação a serpentes vivas que conserva para esse fim em caixas apropriadas. O Instituto Pasteur de Lille tem serpentes de varias qualidades, alimentando-as artificialmente com leite e ovos e todas as semanas lhe extrahe o veneno com pinças especiaes, ou mesmo com a mão.

O veneno assim obtido é um liquido amarellado al-

buminoso que se secca immediatamente no vacuo ou n'uma estufa de baixa temperatura. Quando secco, apresenta-se sobre a forma d'um pé grosso amarellado, semelhante a resina mal triturada. Conserva-se facilmente e por muito tempo desde que esteja ao abrigo do ar. Quando se quer preparar o sôro antivenenoso, faz-se uma solução de veneno, obtido pelo processo indicado, em agua destillada ou sôro physiologico, aquece-se em seguida o banho maria durante meia hora á temperatura de 70.º. Separa-se assim a albumina que coagula a esta temperatura e destroem-se alguns microbios que o veneno possa conter, filtra-se em seguida por papel esterelisado e passa-se a fazer a sua applicação no cavallo. Começa-se por injectar doses pequenas, correspondentes a um ou dois milligr. de veneno secco de mistura com uma pequena quantidade d'uma solução d'hypochlorito de cal a $\frac{1}{60}$; e ao passo que se vae augmentando a dose de veneno vae-se diminuindo a dose de hypochlorito até que se injecta apenas veneno puro. E tendo-se chegado a injectar dois gr. de veneno secco, dose cem vezes mortal para o cavallo, pode-se considerar immunisado este animal. E' claro que esta operação é muito morosa, porque o veneno é sempre muito difficilmente tolerado pelos animaes e succedem por vezes accidentes que fazem com que varie mais ou menos o tempo. Portanto antes d'um anno ou anno e meio, não. é facil obter-se um sôro com propriedades verdadeiramente immunisantes. Depois de immunisados os cavalloos é conveniente, de tempos a tempos, injectar-lhes grandes doses de veneno.

De quinze em quinze dias faz-se-lhe uma sangria deixando-os descansar um mez de tres em tres. O sôro é recolhido em frascos de 10^{cc} com os competentes cui-

dados d'auspia, bem arrolhados e aquecidos a banho maria durante tres dias consecutivos 1 hora por dia á temperatura de 58°. Para assegurar a sua conservação devem os frascos depois de arrolhados com rolla de cautchouc, sêr chumbados e recobertos de parafina.

O sôro pôde conservar-se muitos annos desde o momento que seja mantido ao abrigo do ar. Só se devem regeitar os frascos cujo centheúdo se tenha tornado leitoso, indicio de que o frasco estava mal arrolhado.

Calmette no seu livro intitulado: *Le venim des Serpents* diz-n'os: *Le serum d'un Lapin immunisé contre le venin de cobra ou de Vipère agit indifferement sur tous les venins que j'ai experimentés.* E d'aqui conclue que não é necessario que o sôro provenha d'um animal vaccinado contra um veneno da mesma origem para que possa exercer a sua acção. Calmette serve-se ordinariamente do venêno da cobra capello da India, por ser um dos venenos mais activos que pôde obter, e porque provoca menos hemorragias locaes e menos edema que o veneno de outras especies. E o sôro dos animaes immunisados contra aquelle veneno, affirma que tem propriedades preventivas e therapeuticas contra o veneno de todas as especies.

A conclusão de Calmette, embora justificada, não é verdadeira porque Vital Brazil, medico brasileiro, tendo feito experiencias com o sôro do Instituto Pasteur de Lille em animaes envenenados por peçonhas de serpentes brasileiras só obteve resultados negativos. O sôro de Calmette não tem acção nenhuma sobre estas peçonhas, os animaes vaccinados morrem tão depressa como

as testemunhas. Nenhuma das especies de que Vital Brazil se serviu tinha sido estudada por Calmette, pois que este apenas conseguiu da America a *Serpente de campainhas* (*Crotalus durissus*) e esta era da America do norte.

Os venenos de que se serviu Vital Brazil pertenciam a tres especies a saber: Cobra cascavel (*Crotalus horridus*), Jararaca (*Bothrops brasilienses*) e Sururucu (*Lachesis mutus*).

Sobre nenhum d'estes venenos tem acção o sôro de Calmette, e portanto Vital Brazil immunisou animaes por meio do veneno de cada uma das tres especies com o fim de obter um sôro especifico para estas peçonhas. No fim d'algum tempo conseguia obter sôros com acção sobre o venêno das serpentes brasileiras. Coisa notavel: estes tres sôros tinham apenas acção especifica sobre o veneno que immunisou o animal fornecedor do sôro. Portanto o seu emprego tornava-se muito difficil e o seu resultado muito incerto, porque não se sabendo qual a especie de serpente que tinha mordido este ou aquelle individuo, não se sabia qual o sôro a empregar. Esta difficuldade foi removida por Vital Brazil, fazendo uma mistura dos tres sôros a que deu o nome de sôro anti-ophidico, o qual tem acção sobre o veneno das tres especies de serpentes brasileiras. Todavia é preciso empregar maior quantidade de sôro anti-ophidico para curar uma mordedura da cobra cascavel, por exemplo, do que de sôro anti-cascavelico. Vê-se portanto que a mistura tem menos poder antitoxico que cada um dos sôros. Está calculado que quando o sôro especifico tem um poder antitoxico igual a 15 a mistura tem um poder antitoxico igual a 10.

Vital Brazil para obter o sôro serve-se especialmente de cães, porque resistem muito bem ao veneno e são facilmente immunisaveis. Não modifica o veneno antes de o injectar por processo algum; injecta-o puro, em estado fresco e diluido em agua destilada ou sôro physiologico; ou então serve-se do veneno sêcco por evaporação na estufa a 38°, dissolvendo-o na occasião de o empregar. Ordinariamente começa por injectar um quarto de dose minima mortal de veneno.

Tratamento das mordeduras de serpentes

Ordinariamente o medico só é chamado para prestar os seus cuidados a um individuo mordido, quando este tem exgotado todos os meios preconizados pelos curandeiros sem ter obtido resultado algum. Em toda a parte existem individuos que dizem possuir o segredo da cura das mordeduras de serpentes.

Uns ha que com umas palavras proferidas em voz baixa e um copo d'agua, ou qualquer beberagem administrada mesmo ao portador da consulta, curam o doente a grandes distancias. Outros applican. sobre a ferida uma massa feita com o auxilio d'alguns vegetaes que dizem ter propriedades milagrosas e dão ao mesmo tempo ao doente uma beberagem, contendo uma grande quantidade d'alcool. Em algumas terras usam de pedras porosas ou concreções calcareas encontradas no estomago dos ruminantes, as quaes applicadas sobre a ferida, têm a propriedade d'absorver o veneno, segundo a credence popular.

Estas e outras praticas teem grande acceitação pelos habitantes do interior do Brazil e são trazidas até nós por individuos que lá têm estado e que tiveram occa-

sião de assistir a ellas. E tanto assim é, que nas proximidades da minha aldeia, todas as vezes que se dava um caso de mordedura de serpente, havia immediatamente empenhos para possuir uma certa pedra que um *brazileiro* trouxera e que se applicava sobre a ferida até que o membro que ordinariamente estava edematisado, voltasse ao seu estado normal. Esta pedra não passava d'um pedacito de pedra pomes que já estava muito gasta pela larga applicação que tinha tido.

Este processo de cura dava sempre um bellissimo resultado, porque a mordedura da maior parte das nossas cobras não é mortal e portanto a cura dá-se espontaneamente, sem ser preciso, a maior parte das vezes, qualquer intervenção. Mas o doente que não applicou sobre o membro inchado e doloroso senão a pedra, não podia attribuir a outra coisa a sua cura.

Em 1867 Wucherer escrevia na «Gazeta medica da Bahia: — Especifico ou antidoto contra a peçonha das serpentes não o ha, *Gerner* já deu uma lista de cem plantas que se usavam contra as mordeduras das serpentes; hoje em dia ella podia estender-se ainda mais. Nenhuma d'ellas tem sustentado a sua apregoada fama d'especifico. Um meio que tem gosado ha muito tempo da immerecida fama, é uma pedra que tem a propriedade de attrahir ou absorver rapidamente os liquidos. Esta pedra tem sido substituida pela ponta de veado ou osso calcinado, que tambem possui aquella propriedade de sorver os liquidos.

Redi que pelas suas experiencias feitas deante do Gran-duque da Etruria, Fernando II destruiu tantas noções supersticiosas e erroneas acerca das serpentes, mostrou que as mencionadas pedras não tem essa mara-

vilhosa virtude; e Fontana mostrou por experiencias feitas sobre passaros e mammiferos o mesmo a respeito dos ossos calcinados.

Algumas tribus selvagens empregam tambem o figado e bilis da cobra e d'outros animaes no tratamento das mordeduras das serpentes. *Frazer de Edimburgo* estudou a acção da bilis sobre o veneno e constatou que ella não só tinha acção neutralisante sobre o veneno *in vitro*; mas tambem que possuia um certo poder curativo. Vital Brazil por experiencias a que procedeu com a bilis da cobra cascavel, chegou a concluir que embora a bilis neutralisasse o veneno *in vitro*, não tinha acção nenhuma nem preventivo nem curativo. O mesmo resultado a proposito da bilis foi obtida por Wehrman e Calmette, explicando estes sabios a acção neutralisante da bilis sobre o veneno *in vitro* por uma especie de digestão. Calmette constatou a mesma acção da bilis sobre todos os venenos assim como sobre algumas toxinas microbianas. A toxina tetanica, por exemplo, posta em contacto com o bilis durante 24 horas, perde a sua toxicidade e não produz nenhum effeito prejudicial quando se introduz em mistura no organismo.

A bilis portanto exerceria assim a sua acção *in loco* sobre algum resto de veneno que não tivesse sido absorvido; mas felizmente possuímos varias substancias chemicas, faceis d'obter e de dosear e cuja acção neutralisante sobre o veneno é incontestavel. Por este ligeiro esboço historico se vê que o tratamento das mordeduras das serpentes tem preocupado individuos de todas as classes sociaes já desde ha muito.

Hoje está essa questão resolvida graças ao sôro antipeçonhento de Calmette e ao sôro anti-ophidico de

Vital Brazil. As innumeras observações que estêes sabios possuem de medicos que exercem a sua clinica onde as mordeduras das serpentes são mais frequentes e perigosas, são uma garantia perfeita da eficacia do sôro no tratamento d'ellas.

A technica d'este tratamento é muito simples : A primeira coisa a fazer é ligar o membro mordido, se a mordedura é n'um membro, para demorar um pouco a absorpção do veneno ; pôde-se tambem fazer a sucção da ferida por meio d'uma ventosa e em seguida laval-a com uma solução recente de hypochlorito de cal a 2 por cento ou com uma solução a 1 por 1:000 de chloreto d'ouvre com o fim de neutralisar algum resto de veneno que não tenha sido absorvido.

Feito isto injecta-se no tecido cellular do abdomen com uma seringa de Roux previamente esterelisada 10^{cc} de sôro.

Se a intervenção foi tardia ou se os symptomas apresentados pelo doente são alarmantes, em vez de 10^{cc} injectam-se-lhe 20^{cc} ou faz-se a injectção de 10^{cc} directamente n'uma das veias do dorso da mão ou punho. A injectção intravenenosa deve ser feita com as precauções sufficientes para não introduzir nas veias algum fragmento de albumina que possa conter o sôro. Se passadas umas quatro horas o doente não tiver melhorado dá-se-lhe uma nova injectção.

E' claro que logo depois da injectção se desliga o membro tendo o cuidado de friccionar o doente e fazer-lhe tomar um pouco de café ou chá, cobrindo-o bem para provocar uma abundante transpiração.

Experiencias feitas com o veneno das cobras brasileiras

Como Vital Brazil nos não desse indicação alguma sobre a dose de veneno a inocular nas veias, porque nas suas experiencias fazia apenas injeções subcutaneas ; quizemos em primeiro logar fazer uma injeção intrevenosa de veneno de cascavel nas mesmas proporções que tinhamos feito com o veneno fornecido por Calmette.

Para isso tomamos um coelho pardo de 2070 gr. e fizemos-lhe uma injeção na veia marginal da orelha de 2,00 de solução venenosa de cascavel, solução esta que comportava 2 milligr. de veneno puro.

O coelho entrou immediatamente em convulsões e morreu ao fim de doze minutos com exophthalmia, contracção da pupilla, opisthonnos e paralyasia d'esphincteres.

Por esta primeira experiencia vimos que o veneno da Cobra Cascaval é muito mais toxico que o veneno que nos fornece Calmette, e portanto passamos a injectar outro coelho apenas com meio centimetro cubico de solução venenosa, correspondente a meio milligr. de veneno.

Este coelho ao fim de 7 minutos apresentava uma dyspnea intensa, um canção pronunciado, difficuldade de movimentos, salivação abundante, a pupilla enormemente dilatada e mal sustentava a cabeça.

Aos 11 minutos tinha melhorado um pouco, a ponto de já poder andar sem difficuldade, mas dentro em pouco, voltava a cahir e assim esteve com alternativas de melhoramento e

agravamento de symptomas até que ao fim de 2 horas e 25 minutos, teve umas ligeiras convulsões e cahiu para sempre, apresentando nos ultimos momentos symptomas de paralysisa geral.

Feita a autopsia a este coelho verificou-se que a bexiga estava cheia d'urina sanguinolenta, que havia suffusões hemorragicas sob a pelle e em alguns musculos (espadao), suffusões no pericardio e pleura visceraes, congestão encephalica intensa.

Experiencias feitas com o fim de demonstrar que o sôro de Vital Brazil é preventivo contra o veneno das cobras brasileiras e que o sôro de Calmette é ineficaz

N'um coelho gordo de 1700 gr. fez-se uma injeção subcutanea de sôro anti-crotalico e passados 45 minutos uma injeção tambem subcutanea de veneno de cascavel: 1,cc5 de solução, correspondente a 1,mgr. 5 de veneno.

N'um outro coelho tambem pardo de 2070 gr. fez-se-lhe uma injeção de sôro de Calmette, 3,cc; e passados 47 minutos uma injeção de 2,cc de veneno de cascavel em solução correspondente a 2,mgr. de veneno puro. Um terceiro coelho recebeu igual dose de sôro antiothropic e passados 50 minutos uma injeção de veneno de cascavel na dose de 2,mgr., veneno puro.

Quarto coelho, testemunha, pardo como todos os outros, pesando 1650 gr.; foi injectado com 1,cc5 de solução venenosa de cascavel.

Ao fim de 6 horas ainda estavam todos vivos, não se notando n'elles mais que uma ligeira dyspneia.

Não foi depois possivel observal-os senão decorridas 16 horas depois da inoculação. N'este momento o unico vivo e bem disposto era o primeiro, isto é, aquelle que tinha sido vaccinado com o sôro anti-crotalico de Vital Brazil.

Estas experiencias são tão concludentes que dispensam commentarios.

Procedemos em seguida á autopsia de todos estes coelhos; os resultados, d'uma maneira resumida, são os seguintes.

TESTEMUNHA — edema subcutaneo nas proximidades do ponto de inoculação — bexiga vasia, visceras um pouco congestionadas, rim algum tanto congestionado, figado muito congestionado, pulmões verdadeiramente congestionados, coração cheio de sangue liquido muito escuro, congestão muito intensa das meninges, e todos os vasos muito engorgitados.

COELHO VACCINADO COM SÔRO ANTI-BOTHPICO — Subcutaneamente nada, bexiga cheia d'urina, uma suffusão hemorragica com foco d'amolecimento no rim esquerdo, eschemia do resto do orgão, rim direito apenas congestionado, a substancia cortical do rim muito augmentada de volume e granulosa, figado muito congestionado e apresentando-se granuloso — pulmões enormemente congestionados e semelhando postas de sangue, congestão encephalica muito intensa, notando-se em maior quantidade em torno da protuberancia e bolbo e finalmente substancia cerebral um pouco congestionada.

COELHO VACCINADO COM O SÔRO DE CALMETTE — Bexiga cheia d'urina, rim esquerdo granuloso como o do anterior, tendo uma zona d'eschemia na parte superior e apresentando na superficie manchas amarelladas, figado e pulmões o mesmo aspecto que os do anterior, coração com degenerescência do myocardio no ventriculo direito, e cerebro exactamente como o do anterior.

O coelho em que se notava a putrefacção mais adiantada era o que serviu de testemunha, seguia-se-lhe o do sôro de Calmette e depois o do sôro anti-bothropico. Podemos d'aqui presumir que o que morreu primeiro foi a testemunha seguindo-se-lhe os outros dois pela sua ordem.

Experiencias feitas com o fim de demonstrar que o sôro de Vital Brazil é curativo para o veneno das cobras brasileiras e que o de Calmette não o é

Estas experiencias foram feitas com chinos.

Primeiro chino—peso 390 gr. recebeu uma injeccão sub-cutanea de 7 centimilligr. de veneno de cascavel puro e ficou para testemunha.

Segundo chino—peso 370 gr. recebeu igual injeccão do mesmo veneno e passados 35 minutos uma injeccão de 1^{cc},5 de sôro de Calmette.

Terceiro chino—peso 320 gr. recebeu igual injeccão de veneno e passados 37 minutos uma injeccão, de sôro anti-bo-thropico, 1,cc5.

Quarto chino—peso 330 gr. recebeu igual injeccão de veneno e passados 40 minutos uma injeccão de sôro anticrotalico, 1,cc5.

O primeiro chino, isto é a testemunha, durou 240 minutos.

O segundo chino, isto é aquelle que recebeu o sôro de Calmette, passadas 5 horas estava paralytico, passado mais 1 hora estava no mesmo estado, d'ahi por mais meia hora melhorava um pouco.

Não se pôde continuar a observação, mas 17 horas depois da injeccão estava morto, completamente frio e inteiriçado.

O terceiro, aquelle que levou o sôro antibothropico durou apenas 4 horas e meia.

O que levou o sôro anti-crotalico passado 7 horas manifestava doença, mas não veio a morrer senão 21 horas depois da injeccão.

Vê-se por esta serie d'experiencias que aquelle que mais resistiu foi o injectado com o sôro anticrotalico de Vital Brazil, e pode-se explicar a sua morte porque a intervenção foi um pouco tardia.

É muito possivel que elle escapasse se logo que manifestou doença se lhe fizesse uma nova injeção de sôro.

Repetimos a segunda serie d'experiencias mas não fomos infelizes, pois que os chinos empregados eram apenas de 200 gr. e portanto muito novos. Como é facil de comprehender os individuos novos tem muito mais resistencia que os adultos e seria preciso determinar primeiro a dose minima mortal de veneno para depois se poder operar com segurança.

Como n'esta altura nos tivesse acabado o sôro de Calmette e não houvesse tempo sufficiente para o adquirir em virtude de ter de apresentar a minha these no prazo de tempo mais breve possivel; fizemos uma ultima experiencia injectando dois coelhos pardos, um de 860 gr. e outro 870 gr. com veneno da cobra cascavel e tratamos 20 minutos depois o segundo com sôro anticrotalico. A dose de veneno empregado foi de 0,gr-0008 e a de sôro injectado foi de 3cc.

O primeiro coelho ficou para testemunha e morreu no fim de 12 horas; e o segundo está de perfeita saude: Podemos concluir portanto que se as experiencias feitas com os chinos falharam, foi porque elles eram muito novos e não estava determinada a dose minima mortal de veneno.

Em todas estas experiencias fui coadjuvado pelo director do laboratorio de bacteriologia do Porto, o Ex.^{mo} Snr. Dr. Souza Junior, a quem me confesso eternamente grato pela boa vontade com que sempre aturou todas as minhas massadas.

PROPOSIÇÕES

Anatomia — O esqueleto é a nossa casa d'habitação.

Physiologia — Os elementos mais essenciaes á vida são os principaes vehiculadores da morte.

Pathologia geral — Não admitto a distincção entre immunnidade antitoxica e antimicrobiana.

Anatomia pathologica — Uma hyperleucocytose abundante n'um caso d'intoxicação, é um bom signal de resistencia organica.

Therapeutica — Nas mordeduras de serpentes venenosas, recorrerrei immediatamente á serotherapie.

Pathologia externa — Da disposição vascular da face e couro cabelludo com os seios craneanos, resulta a extrema gravidade da erysipela n'estas regiões.

Pathologia interna — A presença de falsas membranas no croup não é constante.

Medicina operatoria — Na angiocholecystite colibacillar não suppurada, farei a colecystostomia biliar permanente e como operação definitiva a cholecysterentostomia.

Hygiene — Condemno em absoluto o *lavatorio* na communhão.

Obstetricia — Seriam mais raras as fistulas vesico-genitales, se antes e durante o trabalho do parto se procedesse ao esvasiamento da bexiga.

Medicina legal — É iniqua a disposição legal que pune o homicidio involuntario.

Visto.

O PRESIDENTE,

A. Brandão.

Póde imprimir-se.

O DIRECTOR,

Moraes Caldas.