

N.º 493

9

ANTONIO JOAQUIM FERREIRA

PELLETIERINA

DISSERTAÇÃO INAUGURAL

Apresentada e defendida na

ESCÓLA MEDICO-CIRURGICA DO PORTO

Sob a presidencia

DO EXC.^{mo} SNR.

RICARDO D'ALMEIDA JORGE

PORTO

TYPOGRAPHIA OCCIDENTAL

66 — Rua da Fabrica — 66

1881

30/9 ENC

Escola Medico-Cirurgica do Porto

DIRECTOR

CONSELHEIRO, MANOEL MARIA DA COSTA LEITE

SECRETARIO

RICARDO D'ALMEIDA JORGE

CORPO CATHEDRATICO

LENTES CATHEDRATICOS

1. ^a Cadeira—Anatomia descriptiva e geral	João Pereira Dias Lebre.
2. ^a Cadeira — Physiologia	Antonio d'Azevedo Mala.
3. ^a Cadeira — Historia natural dos medicamentos. Materia medica	Dr. José Carlos Lopes.
4. ^a Cadeira—Pathologia externa e therapeutica externa	Antonio Joaquim de Moraes Caldas.
5. ^a Cadeira—Medicina operatoria	Pedro Augusto Dias.
6. ^a Cadeira — Partos, doenças das mulheres de parto e dos recém-nascidos	Dr. Agostinho Antonio do Souto.
7. ^a Cadeira—Pathologia interna — Therapeutica interna	Antonio d'Oliveira Monteiro.
8. ^a Cadeira—Clinica medica	Manoel Rodrigues da Silva Pinto.
9. ^a Cadeira — Clinica cirurgica	Eduardo Pereira Pimenta.
10. ^a Cadeira — Anatomia pathologica	Manoel de Jesus Antunes Lemos.
11. ^a Cadeira — Medicina legal, hygiene privada e publica e toxicologia geral	Dr. José F. Ayres de Gouveia Osorio.
12. ^a Cadeira — Pathologia geral, semeiologia e historia medica	Ilidio Ayres Pereira do Valle.
Pharmacia	Isidoro da Fonseca Moura.

LENTES JUBILADOS

Secção medica.	{ Dr. José Pereira Reis. João Xavier d'Oliveira Barros. José d'Andrade Gramacho.
Secção cirurgica	{ Antonio Bernardino d'Almeida. Luiz Pereira da Fonseca. Conselheiro Manoel M. da Costa Leite.
Pharmacia	Felix da Fonseca Moura.

LENTES SUBSTITUTOS

Secção medica	{ Vicente Urbino de Freitas. Miguel Arthur da Costa Santos.
Secção cirurgica.	{ Augusto Henrique d'Almeida Brandão. Ricardo d'Almeida Jorge.

LENTE DEMONSTRADOR

Secção cirurgica.	Candido Augusto Correia de Pinho.
---------------------------	-----------------------------------

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

(REGULAMENTO DA ESCÓLA de 23 de abril de 1840, art. 155).

A' MEMORIA

DE

MINHA MÃE

A

M E U P A E

E A

MEUS IRMÃOS

A

MINHA MULHER

E A

MEU FILHO

A

MEUS CUNHADOS

A

MAXIMIANO BERNARDES PEREIRA

A

A. A. Araujo do Nascimento
A. Bento Moraes Martins
Alvaro Joaquim de Meirelles
Eduardo Augusto de Campos
Manoel Antonio da Silva.

A

R. Soares Lobo Junior
J. Antonino G. dos Santos
A. Florido da Cunha Toscano.

AO MEU PRESIDENTE

O EXO.^{MO} SR.

RICARDO D'ALMEIDA JORGE

INTRODUCCÃO

As importantes e numerosas descobertas, feitas ha alguns annos na Therapeutica, repararam a especie de esquecimento, que por muito tempo a envolveu, fazendo-a occupar o logar eminente que lhe competia no quadro das sciencias medicas.

A medicina, comprehendendo, por um lado, o conjuncto das differentes noções fornecidas successivamente e segundo uma ordem methodica pela Anatomia, Phisiologia e Pathologia, e implicando por outro a noção dos agentes naturaes capazes de exercer no organismo uma modificação qualquer, torna todos os conhecimentos adquiridos tributarios da Therapeutica, para esta os applicar á cura das doenças.

Sendo ella, na verdade, uma parte da clinica, sendo o seu logar o mais importante, devia ser o seu

termo, a sua conclusão practica; por isso lhe chamaram a sciencia medica propriamente dita, a verdadeira *ars sanandi*.

Qualquer que seja, com effeito, a importancia que se ligue ou ás sciencias que conduzem ao conhecimento do homem, ou ás que devem guiar o medico sobre a genese, etiologia e phenomenos das doenças, o estudo da Therapeutica é superior a todos os outros, porque para elle converge directa ou indirectamente todo o ensino medico.

Não é certamente por uma simples satisfação do espirito que o medico faz aquisição dos conhecimentos relativos ao homem no estado normal ou pathologico; da noção da doença quer chegar á noção dos meios capazes de debellal-a ou de prevenil-a. E' por isso que qualquer descoberta feita no campo de Therapeutica deve captar especialmente a nossa attenção, porque vae reflectir-se mais ou menos n'uma certa parte da Pathologiá, porque póde tornar-se uma arma poderosa nas mãos do clinico.

Gosa sem duvida d'estes foros a pelletierina, cujo conhecimento devido a Tanret constitue um grande recurso no tratamento dos cestoides parasitas do intestino humano, parecendo occupar os compostos d'aquelle alcaloide o primeiro lugar entre os agentes empregados até hoje contra aquelles.

A descoberta é da maxima importancia, e tanto maior quanto é certo que, possuindo os nematoides mais vulgares poderosos inimigos no arsenal therapeutico, ainda não existia um taenicida de facil

administração, d'uma acção mais segura e certa do que a dos medicamentos até agora empregados.

Fazendo uma rapida excursão sobre o tratamento dos parasitas intestinaes, demonstraremos a verdade das nossas asserções.

Para isso, não fazemos previamente uma classificação, como seria mui natural, porque diz Laboulbene: «o seu numero e a determinação exacta não estão ainda rigorosamente estabelecidos ¹», porque, encontrando-se uns unicamente nos paizes quentes e outros em localidades restrictas de certos paizes, ainda não se chegou a tal respeito a um accordo definitivo.

Fallando, portanto, dos mais communs, vejamos o que registra a theurapeutica para os nematoides. Dando o primeiro logar á ascaride lombricoide, foi ella objecto de numerosas tentativas de tratamento, tornando-se fastidioso citar todos os medicamentos que possuíam e ainda possuem alguma reputação como anthelminticos.

Recordaremos apenas a terebenthina, o rhuibarbo, a camphora, o oleo de ricino, os calomelanos, o musgo da Corsega, a jalapa, o semen-contra, o antimonio, a limalha de zinco.

Ninguem póde negar que entre estes agentes alguns ha que possuem uma certa efficacia, mas «a maior parte tem uma acção duvidosa ou incon-

¹ Laboulbene. *Nouv. elem. d'anat. path. descript. et histol.* 1879, p. 234.

stante, e deve ser abandonada em presença d'uma substancia, cuja administração é facil, cujos effeitos são seguros ¹.

Essa substancia é a santonina, descoberta em 1830 por Kahlere Almes, e que actualmente é o melhor medicamento a oppôr á ascaride lombricoide pela constancia da sua acção, pela pequena dóse a empregar e pelo seu sabôr apenas sensível.

Estas apreciaveis propriedades são postas em evidencia pela pratica diaria dos clinicos, corroboradas pelo testemunho de Laboulbene, Dujardin Beaumetz, Davaine, Baylet e outras authoridades n'esta materia ².

A ascaride vermicular, não menos importante que a precedente pelas perturbações locais ou geraes, que pôde provocar, pela facilidade com que se reproduz, pela difficuldade que ha em combatel-a, devia tambem merecer a attenção dos medicos.

Na realidade o numero dos agentes propostos para produzir a expulsão d'este parasita incommodo e incessantemente renovado é tão grande, que muitos julgaram impotente todo o tratamento aconselhado. Provam-o as seguintes palavras d'um

¹ Davaine. *Dict. encycl. des sc. medic.* art. Lombric.

² Laboulbene — *Hist. des mal. parasit.* 1880-1881.

Dujardin-Beaumetz — *Leç. de clin. ther.* 1880, p. 740 (2.^a edição).

Davaine — *Traité des entoz.*, p. 897.

illustre professor: «*quand plus tard, vous voudrez jouer un mauvais tour à l'un de vos confrères, envoyez-lui les malades qui viendront vous consulter pour des oxyures*».

Deverá professar-se uma descrença tão grande, um septicismo tão absoluto? Certamente que não.

Se entre tantos medicamentos apregoados ha alguns, como o absinthio, a valeriana, o semente contra, que pouca ou nenhuma acção possuem sobre aquelle parasita, se ha outros, como a agoa fria e purgantes, que são apenas meios palliativos, se ainda ha alguns, como o sublimado e nitrato de prata, que são quasi tão perigosos para o doente como para o parasita, ha, felizmente, dous agentes, descobertos casualmente ha vinte annos, cuja effi-
cacia é incontestavel, cujo emprego não offerece pe-
rigo algum.

Devem indubitavelmente á sua vulgaridade a pouca voga, de que hoje ainda gozam.

De todos os auctores que podemos consultar só Laboulbene e Dujardin-Beaumetz os citam ¹, considerando-os como os melhores medicamentos para a ascaride vermicular.

Esses agentes são o assucar e a glicerina sob a fórma de injecções rectaes, e cuja acção sobre este parasita foi apregoada em 1862 por Debout.

¹ Laboulbene — *Hist. des mal. parasit.* 1880-1881,
Dujardin-Beaumetz — *Obr. cit.* p. 736,

De passagem diremos que algumas precauções se tornam necessarias, para que os resultados obtidos sejam duradouros e seguros, precauções aconselhadas por Laboulbene, e de cujo emprego depende o bom exito.

Do que acabamos de dizer sobre a efficacia do tratamento instituido contra os dous nematoides mais communs entre nós, vê-se que a sciencia dispõe de recursos quasi sempre seguros para os combater, tendo porém de seguir-se certas indicações aconselhadas pelos homens os mais competentes no assumpto.

Passando á classe dos cestoides, dos quaes os mais frequentes são a taenia armada, a taenia inermis, sobre os quaes a pelletierina exerce principalmente a sua acção, e o bothriocephalo largo, podemos desde já dizer que, antes da descoberta dos compostos d'aquelle alcaloide, foi ainda Laboulbene o que por experiencias diversas e observações repetidas pôde dar ao seu tratamento a maior precisão e segurança possiveis.

Seja qual fôr o medicamento a que se dê a preferencia, o tratamento divide-se sempre em tres partes :

- A preparação;
 - A administração do taenicida;
 - A expulsão do parasita.
- A primeira é a menos importante.

Uns auctores aconselham a dieta absoluta na vespera do dia em que deve applicar-se o tenifugo; outros recommendam apenas a dieta lactea; ou-

tros ainda, e entre elles Laboulbene, julgam quasi inuteis estas precauções, limitando-se ao emprego de injectões rectaes.

A segunda parte é sem duvida a mais importante; comprehende a escolha do taenicida e a sua administração, dominando até certo ponto a terceira; da combinação bem feita d'uma e d'outra depende o bom ou mau exito do tratamento. E' certo que do grupo de medicamentos conhecido de todos, foi o kousso o que até aos ultimos tempos gozou de maior reputação, e é ainda a elle que entre nós se recorre na maioria dos casos.

No entanto os maus resultados são e continuam a ser em tão grande numero, que a attenção dos medicos principia a fixar-se de novo sobre os taenicidas indigenas: semente d'abobora menina, o feto macho e a casca da romeira.

O primeiro é um medicamento que póde prestar alguns serviços na therapeutica infantil, mas cujos effeitos no adulto são muito inconstantes.

O feto macho possui uma acção especial sobre o bothriocephalo largo, muito menos energico sobre as taenias. Alguns ha, todavia, que o preferem aos outros taenicidas, julgando-o muito superior á casca da romeira, seja qual fôr a especie de parasita cestoide.

Esta opinião não é compartilhada pela maioria, á qual pertence Luton, que diz: «é preciso reconhecer que, sendo muito util contra o bothriocephalo largo, é insufficiente para a taenia solium; comprehende-se, pois, porque é ainda mui-

to popular na Suissa. São-lhe preferidos outros meios ¹.»

A casca da raiz de romeira torna a sahir do esquecimento em que por algum tempo cahiu, e hoje principia a considerar-se novamente como um dos taenicidas mais activos e seguros.

Não exporemos o methodo seguido por Laboulbene no tratamento da taenia ², diremos apenas que aquella planta é a que elle emprega, e que com ella tem obtido maiores resultados do que com outra qualquer.

E no entanto, apesar d'esta circumstancia, aquelle distincto professor, achando o seu methodo superior a todos, não deixava de reconhecer-lhe um grave inconveniente. Alguns doentes, principalmente do sexo feminino, não podiam supportar o horrivel amargor do apozema empregado, recusando fazer uso d'elle; outros vomitavam-o immediatamente, de modo que, repetindo-se este facto, tornava-se indispensavel recorrer a outro taenicida, que geralmente apresenta os mesmos inconvenientes.

Foi em presença d'estas circumstancias que elle, alguns annos antes da descoberta de Tanret, se esforçava por todos os meios a descobrir um alcaloide d'um dos taenicidas conhecidos, não deixando, pelo estudo especial que dedicou a este as-

¹ *Dicc. des sc. encycl.* Art. entooz.

² Lit. por Trousseau e Pidoux — *Traité de therap.*, vol. 2 pag. 1199. 1877.

sumpto, de insistir n'aquella parte da therapeutica, attentos os inconvenientes que as substancias empregadas lhe apresentavãem diariamente. «Faço votos, dizia Laboulbene em 1877, para que seja isolado das plantas taenicidas um alcaloide seguro, sempre identico, e que nos permita proceder d'um modo differente do empregado até hoje com cascas de romeiras desprovidas d'acção ou com o kousso velho, e então quasi inerte ¹.

Estes desejos tão frequentemente expressos não tardaram a encontrar uma parte da sua realisação.

Em 3o de Maio de 1878 annunciava Marty ² ao mundo medico a descoberta d'um alcaloide da romeira, feita por Tanret, pharmaceutico de Troyes. Até então tinham sido feitas muitas experiências, muitas analyses, mas sem resultado algum.

Esta descoberta constitue indubitavelmente uma conquista das mais uteis, dando ao clinico um tae-nifugo d'um uso facil, seguro, efficaz em todo o tempo e logar, seja qual fôr a sua origem e idade. A Academia de medicina de Paris não ficou indifferente ante a apparição d'este alcaloide: premiando os trabalhos de Tanret, incitava os pharmacologistas e clinicos a proseguir no estudo encetado pelo pharmaceutico de Troyes.

Effectivamente aquelle tornou-se então objecto

¹ *Bull de Therap*, n.º 28, 1878.

² *Bull. de therap.*, n.º 28, 1878.

de numerosas investigações, e hoje, se a pelletierina não possui acção mais taenicida que o decocto da casca de romeira, se não é um remedio heroico contra as taenias, porque os remedios heroicos são raros, póde asseverar-se que é um alcaloide sob outros pontos de vista superior a qualquer outro contra aquelle parasita.

Foram estas considerações que nos levaram a escolher para ponto da nossa dissertação inaugural o estudo d'aquelle alcaloide, confiados em que a benevolencia do illustrado jury, que a ha de julgar, lhe dispensará toda a benevolencia possivel.

HISTORIA

PROPRIEDADES PHYSICO-CHIMICAS DA PELLETIERINA

Se é recente o uso da pelletierina, o da planta de que se extrahê, é da mais remota antiguidade.

Effectivamente as propriedades da casca da romeira são conhecidas ha muitos seculos, segundo o testemunho de Dioscorides, Plinio e Celso ¹, em cuja epocha a ellas recorria a medicina para debellar os parasitas do intestino.

Desde então a romeira, tão util como vulgar, estava destinada a ser esquecida na Europa para entrar unicamente no seculo actual com foros de taenifuga nos dominios da materia medica.

E' certo que Marcello Empicuro e posteriormente Lecler e Andry a mencionam, attribuindo-lhe, porém, pouca importancia.

¹ Trousseau et Pidoux — *Obr. cit.* pag. 1198.

Se, todavia, na Europa, foi ella votada ao esquecimento desde os tempos da Roma antiga, alguns medicos de Bengala, e principalmente Buchanan, relatavam em 1807 nos jornaes inglezes varias observações, tendentes a demonstrar as propriedades anthelminthicas da romeira. E deve dizer-se que não foi Buchanan que ali as descobriu; apenas divulgou o que era conhecido entre os povos da India desde tempos immemoriaes, o que era comprovado pela sua experiencia.

Realisava-se com a romeira o que se realisou com outros agentes therapeuticos importantes: ser frequente o seu emprego na antiguidade, cahir no esquecimento por demorado tempo, e ser lembrado depois como precioso e quasi indispensavel.

Habitando a romeira o norte da Africa, sendo frequente em grande parte da Asia e no meio dia da Europa ¹, não admira que o seu uso tivesse sido outr'ora vulgar n'estas duas partes do mundo; o que, porém, é notavel, é que medicos relativamente modernos o ignorassem para d'elle terem conhecimento entre povos incultos.

E não foi facil a sua introdução entre nós; as observações annunciadas eram lidas com certa descrença, eram differentemente consideradas, cabendo ao nosso illustre B. A. Gomes a gloria de ser o primeiro medico europeu que tornou bem patentes as propriedades taenicidas da romeira.

1 A. Gubler -- *Comment. therap.* pag. 169.

Devemos levantar aqui um erro historico commettido por alguns auctores, ainda que poucos, entre os quaes sobresahe Rabuteau ¹, que dão a Merat a prioridade d'aquelle facto.

Gomes, escrevendo em 1822 uma *Memoria sobre a virtude taenifuga da romeira*, demonstrou primeiro do que ninguem a sua efficacia, convencendo com 14 observações o publico medico da verdade das asserções emanadas da India.

A sua obra, traduzida em França por Merat, teve o acolhimento de que era digno o nosso sabio pharmacologista, sendo desde então Merat o que mais vulgarizou o uso d'aquella planta, achando-se hoje ao lado dos poucos taenicidas que possuímos, e disputando-lhes vantagens.

Discutiui-se muito sobre a fórma por que devia administrar-se o medicamento, sobre a parte da planta que devia produzil-o com melhores garantias d'um bom exito.

A maceração seria preferivel ao extracto aquoso e alcoolico, o decocto superior a qualquer d'estas preparações? seria preferivel a casca da raiz á do fructo e caule, a folha superior a qualquer d'estas partes? A casca recentemente colhida seria a melhor?

Todas estas questões tiveram interpretações diversas, chegando-se, após variadas tentativas e numerosas observações, á conclusão de que o de-

¹ Rabuteau — Elem. de therap., pag. 250.

cocto da casca da raiz fresca levava vantagem a todas as formas e modos por que devia empregar-se a romeira.

Foi Laboulbene, como já dissemos, o que actualmente mais pugnou pelo uso do decocto, apresentando regras a seguir no seu emprego, e apoiando a sua opinião em factos tão numerosos, que o seu methodo é em Paris o mais geralmente seguido.

Foi Tanret que demonstrou que a casca recente é um excellente taenifugo, ao passo que a secca perde em parte esta propriedade. Devia ser este facto o ponto de partida da descoberta da pelletierina; effectivamente aquelle distincto pharmaceutico assim o declara: «a explicação a mais natural d'aquella differença d'acção dependerá talvez de que o principio activo da romeira seja muito alteravel; os trabalhos, porém, publicados até hoje sobre aquella planta não especificam corpo algum d'aquella natureza. Empreendendo experiencias n'este sentido, tive a felicidade de encontrar na casca da romeira (caule e raiz) um alcaloide volátil. Em honra do sabio que mais contribuiu para a historia dos alcaloides, Pelleter, chamei pelletierina ao novo alcaloide ¹».

Tanret, porém, proseguindo nas suas investigações, descobre que a pelletierina não é o unico alcaloide da romeira, que ella está associada a outros alcaloides volateis.

¹ *Bull. therap.*, 1878.

Todos elles em numero de quatro foram preparados por meio de processos chimicos bastante complexos; a sua enunciação tornar-se-hia longa de mais, se acompanhassemos Tanret ¹.

Daremos, pois, uma succinta ideia do que elle registrou sobre a separação dos saes formados por aquelles alcalis, consignando unicamente o meio de isolar a pelletierina.

Tratada pela agua uma mistura do pó da casca da romeira e leite de cal, as tres partes do liquido restantes são agitadas com chloroformio, que a seu turno é agitado com uma quantidade strictamente sufficiente d'um acido diluido.

A solução assim obtida pôde ser dextro-gyra, levo-gyra ou inactiva, segundo a proveniencia da casca; será um chlorhydrato, sulphato ou azotato segundo o acido empregado, indicando o primeiro facto a mistura d'alcaloides differentes em proporções variaveis.

A separação d'estes saes realisa-se tratando a sua solução com um excesso de bicarbonato de sóda ou com sóda caustica. Agitando, no primeiro caso, a solução com chloroformio e este com acido sulphurico diluido, obtem-se dous sulphatos, cujos alcalis são: um incristallisavel e inactivo sobre a luz polarisada, outro levo-gyro; repetindo-se no se-

¹ Vid. Tanret. *Bull. therap.* 1879. Bouchardat — *Ann. de therap.*, 1880 e 1881. Rochemure — *Etude sur les sels de pelletierine*, 1879.

gundo caso o mesmo processo, obtem-se egualmente dous sulphatos, cujos alcalis são : um crystallisavel e inactivo, outro dextro-gyro.

Os quatro alcaloides, recebendo provisoriamente a primeira designação de α , ε , γ , e δ , que tambem se applica aos saes correspondentes, tiveram em seguida os respectivos nomes de iso-pelletierina, pelletierina, pseudo-pelletierina e methyl-pelletierina.

A pelletierina obtem-se evaporando sobre o acido sulphurico a solução levo-gyra, e collocando o residuo quasi secco em tiras de papel. Este, sendo muito hygrometrico, cahe em deliquescencia atravessando o papel e constituindo o sulphato de iso-pelletierina incristallisavel, ao passo que abandona crystaes brancos, formando o sulphato de pelletierina. Para obter esta ultima decompõe-se uma solução concentrada do sulphato por um alcali caustico, deshydrata-se sobre fragmentos de potassa o alcaloide posto assim em liberdade, e distilla-se n'uma corrente de hydrogeneo sob uma pressão baixa para não experimentar alteração, que se realiza facilmente á temperatura ordinaria.

A pelletierina assim obtida «é um alcali liquido e incolor. Torna-se notavel pela rapidez com que absorve o oxygenio, resinificando-se.

A sua densidade a zero é de 0,988. Dissolve-se a frio em vinte vezes o seu peso d'agoa; é soluvel em todas as proporções no ether, alcool e chloroformio. A' pressão ordinaria ferve a 195 graus; então distilla-se, decompondo-se em parte.

Sob uma pressão de dez centimetros, o ponto

de ebulção desce a 125 graus. Elevando-a a 100 graus, perde o seu poder rotatorio; os seus saes perdem uma parte da base, quando aquecidos ou a secco ou em solução aquosa ¹.»

Tendo sido feitas as experiencias com todos os alcaloides, para comparar-se o seu valor toxico e determinar-se qual devia entrar no dominio das applicações therapeuticas, chegou-se primeiro á conclusão de que a pelletierina sob a fórma de sulphato devia preferir-se a qualquer outro.

Era pelo menos a opinião mais racional a seguir, apoiada unicamente nos dados physiologicos.

Posteriormente, porém, a observação clinica apresentou alguns factos tendentes a demonstrar a superioridade do sulphato de iso-pelletierina sobre o de pelletierina.

Reservando-nos para outro logar tractar d'esta questão, diremos unicamente que, até novas investigações, continua ainda o sulphato de pelletierina, não puro, mas addicionado a uma certa quantidade de tannino, a ser o mais geralmente empregado.

O tannato de pelletierina não é, pois, um sal definido. A quantidade de tannino necessaria para formar um verdadeiro tannato seria egual, segundo Tanret, a tres veses a quantidade de sal empregado. «Uma tal preparação seria, segundo a opinião

¹ Bouchardat—*obr. cit.* 1880.

dos medicos os mais authorisados, d'uma difficil administração ¹.»

Foram estas as razões que levaram Tanret a formar um verdadeiro tannato. Adeante veremos quaes as razões porque o tannino é addicionado ao sulphato.

¹ Rochemure—*obr. cit.* pag. 18.

ACÇÃO PHYSIOLOGICA

Se ha na sciencia problema de difficil solução, é o que diz respeito ao conhecimento intimo da acção physiologica d'um alcaloide.

A difficuldade, porém, augmenta consideravelmente, se a sua descoberta é de data recente; os primeiros passos intentados n'aquelle caminho são dados com hesitação, sendo as interpretações apresentadas cheias de duvidas e reservas.

Tendo de recorrer-se á experimentação nos animaes, sabe-se o quanto deixam a desejar investigações d'esta natureza, quando feitas nos seres inferiores da escala zoologica.

Se elles se prestam na realidade mais facilmente aos trabalhos de laboratorio, as suas condições funcionaes differem tanto e tão notavelmente das dos animaes superiores e principalmente do homem, que por vezes surprehende a confiança de

certos experimentadores em resultados obtidos d'aquelle modo.

Dando, pois, aos factos assim adquiridos o valor que realmente merecem, não podemos deixar de lhes ligar importancia; tornam-se verdadeiros degraus solidamente estabelecidos, quando os resultados em que se apoiam são corroborados pela experiencia nos animaes mais elevados.

E, se a analogia se realisa no homem, dentro dos limites impostos pela differença de organização, adquirem então um valor indiscutivel e incontestavel. As interpretações podem variar, mas os factos permanecem inabalaveis, servindo de base para explicar a acção therapeutica.

Foi para este fim que a pelletierina foi submetida a uma serie de experiencias feitas por Dujardin, Beaumetz, Rochemure e outros, partindo do mais simples para o composto, de organizações mais rudimentares para as mais complexas.

Em duas secções se divide naturalmente este estudo: exposição de phenomenos observados sob a influencia de doses crescentes da pelletierina e sua comparação com os determinados pelos outros alcaloides,—e determinação dos tecidos ou órgãos, sobre que se exerce primitivamente a sua acção.

A primeira secção póde dividir-se em quatro partes, attendendo ás quatro especies d'animaes em que se realisaram as experiencias: a sanguessa, a rã, o coelho e o homem.

Tendo ellas sido feitas em numero bastante

consideravel, limitar-nos-hemos a expôr o que de mais importante registram as principaes ¹.

A) *Experiencia I*—N'uma solução de sulphato de *isopelletierina* (2/1000) é collocada uma sanguesuga. Decorrido pouco tempo os seus movimentos tornam-se mais lentos, e passados 7 minutos já não fixa as ventosas, excepto a caudal, que ainda lhe serve de ponto de apoio para levantar-se. Dois minutos depois, cahe ao fundo do vaso com a cabeça pendente, que ainda executa movimentos ondulatorios.

Vinte minutos depois da immersão, a sanguesuga não apresenta signal algum de vida. Collocada em seguida em agua pura, no dia seguinte move-se com lentidão. (Rochemure).

Experiencia II— Uma sanguesuga é collocada n'uma solução de *sulphato de pelletierina* (2/1000). Passado um minuto, não fixa nenhuma ventosa, mas executa movimentos ondulatorios que lhe permitem sobrenadar.

Quinze minutos depois da immersão, cessam todos os movimentos. Collocada em agua pura, como na experiencia I, no dia seguinte encontra-se morta. (Rochemure).

Experiencia III— E' empregada a solução de *sulphato de pseudo-pelletierina* (2/1000). Foi precisa meia hora para immobilisar a sanguesuga e mais de vinte minutos não fixar-se a ventosa caudal. Collocada em agua pura, no dia seguinte parecia não ter experimentado nenhuma intoxicação, porque executava facilmente os movimentos. (Rochemure).

Experiencia IV— A immersão faz-se na solução do *sulphato de methylpelletierina* (2/1000). São necessarios 9 minutos para a sanguesuga perder a sua fixação pela ventosa

¹ Vid. Dujardin Beaumetz, Jaillet, Rochemure e A. Mathieu in: *Gaz hedral*, 1879, 880, *Journ. de therap.*, ibd., e *Bull therap.*, ibd.

caudal. Todos os movimentos são perdidos 10 minutos depois. (Rochemure).

B) *Experiencia V*— Na coxa direita d'uma rã é injectada uma gramma d'uma solução de sulphato de *iso-pelletierina*. A metade do corpo correspondente ao membro injectado é paralyzada; a outra metade é séde de contracções repetidas.

A columna vertebral fica rigida, a cabeça levantada, as pupillas contrahidas; o sangue, porém, continua a circular lentamente na membrana interdigital. Tres horas depois da injectação os membros ficam rigidos, e cessam as pulsações cardiacas. (Dujardin-Beaumetz e Tanret).

Experiencia VI— Injectação sub-cutanea de trinta gottas de *sulphato de iso-pelletierina* na coxa esquerda d'uma rã. Os mesmos phenomenos com identicas localisações que na experiencia V, mas a circulação continua. Cessada a circulação na membrana interdigital, o coração posto a descoberto contrabe-se ainda, indo as pulsações diminuindo até terminarem. (Jaillet).

Experiencia VII— Injectação na coxa direita d'uma rã de cinco gottas de *sulphato de iso-pelletierina*. Contractão de todo o corpo, em seguida rigidez tetanica do tronco; paralyzia da perna direita. Morte no fim de 7 minutos. (Dujardin-Beaumetz).

Experiencia VIII— Injectação de cinco gottas de *sulphato de pelletierina* na coxa direita d'uma rã. Immediatamente depois, paralyzia do membro direito, seguida de contractura generalizada.

Morte no fim de 2 minutos.

Com os sulphatos de *pelletierina* γ e δ injectados nas doses precedentes ha reproducção dos mesmos phenomenos, sobresahindo, porém, mais as convulsões que as contracturas e a morte realisa-

se 25 a 30 minutos depois das injeções. (Dujardin Beaumetz).

a) *Experiencia IX* — Faz-se engulir a uma rã uma solução contendo tres gottas de *sulphato de pelletierina*. Durante as primeiras tres horas nenhuma convulsão, nenhuma contracção nem paralytia. Depois desaparecem os movimentos voluntarios, sendo energicos os reflexos. Apparição em seguida de resolução completa com conservação da sensibilidade. Passadas 18 horas, abre-se o thorax e observam-se as pulsações cardiacas, que só desaparecem meia hora depois. (Jaillet e Rochemure).

c) *Experiencia X* — No dorso d'um coelho injectam-se 0,10 centigrammas d'uma *mistura dos quatro alcaloides*. Nenhuns phenomenos se manifestam. Nova injeção com a mesma quantidade. Paralytia nos membros posteriores immediatamente depois, e em seguida nos anteriores; uns e outros se affastam, apesar dos esforços do animal para os approximar. Desapparição dos movimentos voluntarios, persistindo os movimentos cardiacos muito tempo depois. Nenhumas modificações do lado da temperarura e da pupilla. Morte no fim de 10 minutos depois da injeção. (Rochemure).

Experiencia XI — Na pelle do dorso d'um coelho são injectadas 0,15 centigrammas da solução precedente. Abolição dos movimentos voluntarios, invadindo successivamente os membros inferiores, os anteriores e o pescoço. Os movimentos reflexos conservam-se com energia.

As pulsações cardiacas são fracas, desordenadas, e a temperatura desceu quatro decimos de grau, fazendo-se precipitadamente a respiração.

No dia seguinte ha desapparição de todas as perturbações. Nova injeção no dorso de 0,17 centigrammas da mesma solução. Perda, 15 minutos depois, dos movimentos voluntarios, desvio dos membros posteriores. Conservação ain-

da dos movimentos reflexos; depois desordem e enfraquecimento das pulsações cardiacas. Passado um quarto d' hora, abolição completa dos movimentos voluntarios, precipitação dos respiratorios, retracção da pupilla e desappareição dos movimentos reflexos. A morte approxima-se; o animal respira os vapores de nitrito d' amylo, reaparece a respiração, a circulação torna-se energica, não se realisando a morte. (Mathieu).

As mesmas experiencias foram feitas para reconhecer-se a potencia toxica dos saes dos alcaloides α , ϵ , γ , e δ , reconhecendo-se que os phenomenos produzidos são quasi os mesmos, succedendo-se com uma ordem identica. Eis as differenças mais importantes.

O sulphato de pelletierina mata um coelho na dose de 17 centigrammas; o sulphato de iso-pelletierina produz o mesmo effeito na dose de 0,20 centigrammas; os sulphatos de pseudo e methylpelletierina nas doses respectivas de 0,40 e 0,50 centigrammas. O primeiro dá logar mais a contracturas que a convulsões, sendo aquellas mui precoces, ao passo que as contracções produzidas pelos tres restantes são relativamente tardias. (Dujardin-Beaumetz, Mathieu e Rochemure).

D) E' evidente que as experiencias que se seguem não podiam deixar de fazer-se com a maxima cautella. Tendo demonstrado as precedentes que os compostos de pelletierina produziam effeitos toxicos e perigosos, era impossivel exceder estes limites impostos pela violencia dos symptomas. A solução empregada compunha-se da mistura dos quatro alcaloides da romeira, tendo sido applicada sob a fórmula de injecções e poção.

Experiencia XII — No braço esquerdo d'um doente com paralytia agitante nas primeiras phases do seu desenvolvimento são injectadas 0,025 milligrammas da mistura (sol. 1/10). Cephalalgia leve. Nenhum phenomeno local.

No dia seguinte injeccão no braço esquerdo de 0,050 milligrammas da mesma soluçào. Cephalalgia mais intima, tendencia ao somno. Nenhuns phenomenos locaes.

No dia seguinte injeccão no braço direito de 0,075 milligrammas. Passados 20 minutos, cephalalgia mais intensa, leve enfraquecimento dos membros superiores. Nenhuma modificação de circulaçào, respiraçào e temperatura. Dois dias depois injeccão no braço esquerdo de 0,10 centigrammas da soluçào. Appariçào dos phenomenos precedentes durante 20 minutos; diminuiçào da visào.

Dois dias depois injeccão no braço esquerdo de 0,125 milligrammas da soluçào. Os mesmos symptomas, sendo a sua duraçào de 35 minutos.

Nos dois seguintes injeccões respectivas de 0,15 centigrammas da soluçào seguidos dos mesmos phenomenos com vertigem mais intensa; leve injeccão ocular e pequena contracçào da pupilla.

A injeccão é feita nos dias seguintes com doses crescentes de 0,25, 0,30, 0,40 e 0,45 centigrammas de soluçào, apparecendo exactamente os mesmos phenomenos precedentes, sómente muito mais intensos, e tanto com a ultima dose, que julgou-se conveniente suspender as investigações. O doente respirou duas vezes durante a experiencia nitrato d'amylo, diminuindo na primeira a duraçào da vertigem, e não sendo estes mui nitidos na segunda. (Landrieux e Rochemure).

Experiencia XIII — A uma doente com lesões do collo uterino e com uma supposta taenia é-lhe dada uma poçào composta de 20 grammas d'agoardente allemã, 20 grammas de xarope de sene e 0,50 centigrammas d'uma soluçào analogá empregada precedentemente. Sete horas depois apparecem vertigens, contracçào da pupilla e paresia muscular que não lhe permitem a marcha. O pulso e temperatura só experimentam leves modificações. O exame das evacuações

alvinas demonstram a não existencia da taenia. Applicaçào posterior do kouso, como anteriormente tinha sido feita e realisacào dos mesmos resultados negativcs. Dujardin-Beau-metz).

Todas as experiencias das quatro series foram repetidas e variadas, obtendo-se sempre resultados quasi identicos, quando as condiçõe da sua realisacào eram analogas.

Esta ultima circumstancia, cujo valor ninguem desconhece no campo da physiologia experimental, duplica de importancia quando se trata de factos comparativos, como os que dizem respeito aos saes dos quatro alcaloides da romeira.

Sendo todos volateis, e formando-se nas suas soluçõe, depois d'um tempo mais ou menos longo, certos depositos de cryptogamicas, tornava-se indispensavel obstar a estas duas causas de alteraçào. Apòs differentes tentativas, em que variou o vehiculo dos alcaloides, tomou-se a decisào de preparar e usar as suas soluçõe na mesma occasiào.

Afastada d'esta maneira uma causa poderosa d'erro, os factos adquiridos sào perfeitamente comparaveis uns aos outros, desaparecendo divergencias que a principio se declararam.

Reunindo-os e confrontando-os agora para determinarmos as bases do estudo da accção physiologica, vê-se que as experiencias da serie (A) já nos fornecem conhecimentos importantes. Mostramos a potencia toxica de cada um dos saes de pelletierina. Ao passo que os sulphatos de pseudo e

methyppetletierina paralysam os movimentos das sanguesugas sem as matar, ao passo que o sulphato de iso-pelletierina as paralysa, revelando uma acção mais energica, mas ainda sem as matar, o sulphato de pelletierina paralysa e mata com grande rapidez aquelles helminthos.

D'aqui decorre desde já uma conclusão significativa: que o ultimo sal é o mais toxico.

De mais, a escolha das sanguesugas foi intencional. Pertencendo ellas á mesma familia que as taenias, possuindo um apparelho de locomoção, analogo ao d'ella e de muitos entozoarios, assistir aos phenomenos observados equivalia a assistir aos que se devem passar no intestino humano, quando para ser expulso d'elle aquelle parasita se emprega a pelletierina. Os factos adquiridos pelas experiencias da serie (B) são indubitavelmente mais nitidos e instructivos.

Possuindo as rãs uma organização mais elevada, sendo os seus apparelhos mais distinctos e melhor diferenciados, a verificação das perturbações funcçionaes torna-se mais exacta.

Demonstram-nos ellas que é ainda o sulphato de pelletierina o mais toxico de todos os saes, que a elle se seguem ainda sob este ponto de vista as dos alcaloides α , γ e δ , que os phenomenos observados são quasi os mesmos, excepto aquella differença na intensidade da acção.

Ha sempre, effectivamente, uma exaltação motora a que se segue a paralysia e uma resolução muscular, completa e definitiva. Esta realisando-

se sempre primeiro na parte onde foi feita a injeção, propaga-se em seguida aos membros mais proximos e regiões visinhas, realisando-se pouco a pouco uma paralytia progressivamente invasora, que affecta o coração em ultimo logar, terminada pela morte.

Sendo esta constante (Exp. v, vi, vii e viii) levanta-se uma questão de subido valor: augmentaria o poder toxico de pelletierina em proporção com a complexidade da organização? Seria a rã mais susceptivel á acção d'aquellas substancias que outro animal, analogamente ao que succede com outras substancias e outras especies animaes?

Numerosas experiencias demonstraram que se uma gotta da solução ($\frac{1}{10}$) de sulphato de pelletierina injectada era já sufficiente para produzir a sua morte, meia gotta não determinava effeito tão violento. Se dos resultados obtidos por meio das injeções passamos ao estudo dos fornecidos pela applicação pela via estomacal (Exp. ix), vê-se que a absorpção se realisa com muita lentidão, e que os effeitos parecem menos toxicos. É o facto geral realiado com os outros alcaloides. De resto, não apparecem os mesmos phenomenos de excitação nervosa, traduzindo-se por convulsões e contracturas; verifica-se apenas após um lapso de tempo maior ou menor, segundo o alcaloide empregado, a resolução muscular, com conservação de sensibilidade, dando-se a abolição dos movimentos voluntarios muito mais rapidamente que a dos reflexos.

Os phenomenos observados nas experiencias da

serie (C), demonstram-nos que a acção quer da mistura dos quatro saes, quer de cada um d'elles separadamente, é sob todos os pontos de vista analogo á realisada nos animaes inferiores. Ha sempre, todavia, desnecessario seria dizel-o, a attender á dose de solução empregada, á especie do alcaloide, e á natureza do animal. A influencia d'esta ultima manifesta-se principalmente pela maior acentuação dos factos, pela sua apreciação mais segura.

Chegados emfim á serie (D), vê-se mais uma vez que a acção physiologica da mistura dos quatro saes é, dentro dos limites devidos, analogo á verificada precedentemente, que a acção de cada um d'elles tambem não differe.

Esta analogia, verificada no homem, é de summa importancia, como já o dissemos; revelando-nos a constancia da acção physiologica da pelletierina, patentea a solidez das bases experimentaes e, facilitando até certo ponto as interpretações, permite-lhe, como succedeu, o ingresso mais franco e livre no campo da therapeutica,

Quaes são, pois, as conclusões a registrar, das experiencias no homem?

Que os phenomenos locaes, após a injeccção hypodermica, são nullos, que estas não determinam no tecido cellular sub-cutaneo nenhuma inflammacão, qualquer que seja o alcaloide empregado.

Que os effeitos physiologicos são caracterizados por vertigem, perturbações oculares e paresia muscular, sendo tanto mais rapidos e intensos, quanto mais elevada fôr a dose de pelletierina.

Das experiencias citadas conclue-se ainda que a via d'absorpção influencia poderosamente a intensidade e rapidez das manifestações toxicas, tornando-se notavel sobretudo a apparição da paresia muscular affectando especialmente os membros inferiores após a absorpção pelas vias digestivas (Exp. XIII), ao passo que factu analogo não se realisa com as injeções hypodermicas.

Ao lado d'estes dados experimentaes, que caracterisam a acção da pelletierina, que são constantes e proprios d'aquella substancia, devemos citar outros, dependentes de idyosincrasias especiaes, revelados pelas applicações therapeuticas.

É assim que por vezes e n'um grau maior ou menor de intensidade, apparecem somnolencia, tremulo, photophobia, diplopia, suores etc.

Para concluir esta parte do nosso trabalho diremos com Beaumetz: «o estomago supporta bem a pelletierina, os symptomas de diffusão foram sempre de curta duração, e não deixam na saude geral dos nossos doentes vestigios alguns de qualquer perturbação ¹.»

Expostos os principaes phenomenos manifestados nos animaes e no homem sob a influencia de doses crescentes de pelletierina, devemos submet-

¹ *Bull. de therap.* 1879.

tel-os á analyse, dar-lhes uma interpretação com o fim de explicar-se a acção therapeutica d'aquella substancia.

Determinar, precisamente, porém, a causa dos factos observados, reconhecer o tecido ou órgão mais principalmente affectado por aquelle agente toxico é actualmente tarefa difficil e cercada de obstáculos.

Não ha, na verdade, sobre a acção da pelletierina interpretações numerosas, theorias contradictorias, que se umas vezes mais obscurecem do que elucidam a solução do problema, outras alguma luz lançam sobre elle pelos confrontos e discussões que originam.

A pelletierina, descoberta ha pouco tempo, objecto primeiramente de estudos chimicos, de modos de preparação e de separação, lançada em seguida no terreno de experimentação physiologica, começa actualmente a fixar d'uma maneira notavel a attenção dos pharmacologistas, d'onde resulta a par de muito material, poucas interpretações que d'elle possam ter-se aproveitado.

Não pôde, portanto, o que vamos expôr considerar-se como definitivamente assente, ou como um conjuncto de factos aspirando a uma verdadeira theoria; é apenas uma tentativa de explicação para cada um dos phenomenos culminantes observados, que pôde conservar-se na memoria, mas que investigações posteriores podem modificar ou transformar completamente.

Seguindo o mesmo caminho que os differentes

auctores ¹, vejamos em primeiro logar a acção do alcaloide sobre o coração.

Tendo-nos demonstrado as experiencias citadas que o orgão central da circulação tinha toda a vitalidade, quando os membros estavam completamente paralyzados, que a cessação das suas pulsações era muito posterior á suppressão das aptidões funcionaes dos outros orgãos, deve já concluir-se que a pelletierina não é um veneno proprio do coração, que não são as suas modificações que podem explicar as manifestações da intoxicação.

Ao lado das experiencias citadas para conhecer-se a acção geral d'aquella substancia, outras foram feitas por Jaillet e Beaumetz e que confirmaram os resultados das primeiras.

Demonstraram ellas que o primeiro phenomeno a realisar-se apoz a injeccão, é a contractura, seguida da resolução completa de todos os membros, e que o coração, sobrevivendo a estas perturbações motoras, só passadas muitas horas depois d'uma diminuição gradual da sua actividade, deixa de funcionar.

Poderia ainda attribuir-se tal facto á acção da pelletierina; mas a duvida justifica-se, recordando que as experiencias foram feitas em rãs com o thorax aberto, e que, portanto, se a suppressão tardia das contracções cardiacas podia filiar-se na acção

¹ Vid. Beaumetz, Rochemure, Mathieu e Jaillet.—*Obr. cit.* e Bérenger-Ferand, *Bull. de Ther.*, 1879.

do alcaloide, pôde tambem depender da hemorrhagia, da suspensão da hematose pulmonar, das mutilações praticadas.

Deve de tudo isto concluir-se que a pelletierina não possui accção alguma sobre o coração? Parece pouco provavel. Nas experiencias que citamos não havia traumatismos; os phenomenos succediam-se pela ordem habitual, apoz a resolução completa, apparecia a diminuição da actividade cardiaca, e finalmente a sua cessação.

Das causas enunciadas precedentemente só a hematose pulmonar, provocada pela paralyisia do apparelho hyoideo, pôde considerar-se como productiva do phenomeno.

Experiencias, porém, de Vulpian feitas sobre a rã com o curara, mostram que, alguns instantes depois d'uma injeccção d'esta substancia, «os musculos da vida animal ficam paralyzados, e os do apparelho hyoideo como estes. N'estas condições a rã respira unicamente pela pelle. Deixando-a n'este estado coberta por uma téla humida, verifica-se que o coração da rã pulsa regularmente durante mais de oito dias.» — (Beaumetz).

Se, pois, nada de certo e positivo se pôde concluir a tal respeito, se não pôde affirmar-se que a paralyisia se estenda igualmente aos musculos da vida organica, pôde dizer-se que a accção sobre o coração é um dos phenomenos ultimos a manifestar-se.

Sendo a paralyisia dos musculos voluntarios o que mais sobresahe no conjuncto dos resultados.

experimentaes, cabe-nos conhecer qual a sua causa, qual o facto determinante de tal effeito. Temos de considerar-se n'esta apreciação o elemento nervoso que é modificado, se o são ambos, se simultaneamente, se isoladamente. Distribuindo-se, porém, nos musculos duas especies de nervos, distinctos sob o ponto de vista physiologico, um sensitivo, outro motor, e cujas propriedades são susceptiveis de ser modificadas, abolidas ou exaltadas sob a influencia d'um agente tonico, resta ainda averiguar se são ambos lesados, se um com exclusão do outro. D'aqui resulta a necessidade de estudar a accção da pelletierina sobre os musculos, os nervos sensitivos e motores e centros nervosos.

Experiencias numerosas feitas por Dujardin-Beaumetz parecem provar que é o nervo o primeiro influenciado pelo alcaloide das romeiras, que é elle o principal orgão modificado. A exposição succinta d'uma d'essas experiencias póde considerar-se a reproducção das restantes, porque os resultados são quasi identicos.

Aquelle distincto pharmacologista injectou na coixa d'uma rã cinco gottas de sulphato de pelletierina. Dissecado o nervo sciatico, são collocados unicamente sobre elle os dous pólos d'uma pilha de pequena intensidade. Em toda a area de distribuição d'aquelle orgão não se manifesta a minima contracção. A corrente é augmentada e o mesmo phenomeno se repete. Feita a applicação sobre as massas musculares, a contracção realisa-se e d'um modo violento. Substituindo a injeccção por uma

solução do alcaloide, e, mergulhando n'ella o nervo sciatico préviamente preparado, verificou o mesmo auctor os factos precedentes.

Se o nervo perde, pois, as suas propriedades, depois de submettido á acção da pelletierina, conservando o musculo as suas, parece que é sobre o primeiro que aquella se exerce.

Confrontando ainda esta conclusão com os phenomenos observados nas experiencias precedentemente citadas, vê-se que, se a excitabilidade nervosa desaparece rapidamente, a contractilidade muscular se conserva por muito tempo, e ás vezes com a extincção da vida do animal.

Succede por vezes, segundo ainda a auctoridade de Beaumetz, que o musculo e nervos são com pequeno intervallo comprometidos na sua actividade, sendo difficil assignar a prioridade do phenomeno a um ou a outro. E de passagem diremos que esta circumstancia nos inhibiu de apresentar uma affirmativa no assumpto em questão.

O que parece, portanto, muito provavel, attentos os resultados experimentaes obtidos na maioria dos casos, é que, se a pelletierina exerce alguma acção sobre o tecido muscular, é ella tardia, de pouca importancia, quasi inapreciavel por que se realisa geralmente ou nos ultimos instantes de vida do animal ou quasi simultaneamente com as modificações do elemento nervoso.

Determinemos agora se é o nervo sensitivo ou motor o principalmente modificado.

Explorada a sensibilidade d'um animal em re-

solução muscular completa após uma injeccão de pelletierina, realisar-se-hão as condições experimentaes para a solução do problema.

Para o conseguir, Beaumetz e Rochemure seguiram exactamente o mesmo caminho que Cl. Bernard em circumstancias quasi analogas, reproduzindo uma notavel experiencia do illustre physiologista.

Abaixo dos nervos lombares d'uma rã, previamente dissecados. é lançado um fio que circumda a columna vertebral e interrompe a circulação da aorta áquelle nivel.

Feita uma injeccão de pelletierina no membro esquerdo anterior, observam-se durante algumas horas os seguintes phenomenos: sensibilidade dos seus membros anteriores, impotencia motora do esquerdo; conservação da sensibilidade e motilidade nos membros posteriores presos á columna vertebral unicamente pelos nervos lombares.

Em seguida ha paralytia completa dos membros anteriores, e conservação da sensibilidade no do lado direito e ainda em pequeno grau no esquerdo. Pouco a pouco todo o segmento anterior é paralytado; mas, pinçando a pelle do dorso, os membros posteriores agitam-se violentamente. Este facto repete-se sempre que é provocado, mas cada vez menos intenso, até desaparecer.

Estes resultados, obtidos muitas vezes, provam na verdade que a pelletierina não possui uma acção energica sobre a sensibilidade, que esta é pouco influenciada por aquelles alcaloides.

Effectivamente, se, como diz Cl. Bernard, «o nervo sensitivo é o excitante do nervo motor, como o nervo motor é por sua vez o excitante do musculo em que se distribue», os movimentos das partes preservadas da acção do alcaloide por meio da ligadura, determinados pela lesão d'um ponto qualquer do corpo submettido áquella acção, são reflexos, e a sua producção implica necessariamente o concurso d'um nervo sensível.

Devemos confessar que experiencias posteriores poderão alargar o campo d'estas conclusões, mas não destruil-as, porque foram confirmadas em variadas circumstancias sujeitas a todo o rigor experimental.

Se os nervos motores perdem as suas propriedades physiologicas, resta saber se são abolidos simultaneamente os movimentos reflexos e voluntarios. Para o decidir, lembraremos os factos apontados na primeira parte d'este capitulo, os quaes provam que os primeiros, sob a influencia da pelletierina, sobrevivem por um tempo variavel aos segundos, e que a sua duração é inversamente proporcional á quantidade de alcaloide empregada, o que está em perfeita harmonia com as alterações que progressivamente invadem os nervos motores, como adeante mostraremos.

Realisar-se-ha a mesma circumstancia para os nervos motores da vida animal e da vida vegetativa? Serão os d'esta primeiramente compromettidos que os d'aquella? Sabendo por um lado que o coração é um dos ultimos, se não o ultimo órgão

modificado pela pelletierina, e por outro que a suspensão dos seus movimentos nos mamíferos se realisa com a cessação dos movimentos respiratorios, podemos desde já dizer que os nervos que presidem ás funcções do aparelho respiratorio nos animaes de organização elevada, são modificados posteriormente nos da vida animal.

O mesmo phenomeno, porem, se dá nos batrachios, na rã, cuja respiração cutanea é muito activa, o que lhes permite viver muitos dias após a suspensão da respiração pulmonar. A contra-prova n'estes animaes tornava-se necessaria para averiguar da generalidade do facto.

Rochemure, Mathieu e Beaumetz demonstraram a sua verdade ainda experimentalmente. Injeitando cinco gottas de pelletierina na pelle d'uma rã, realisa-se a resolução muscular habitual; mas o aparelho hyoideo executa movimentos energicos; os musculos abdominaes contraem-se poderosamente, todos os órgãos d'esta natureza que concorrem para a funcção respiratoria, são a séde de movimentos mais ou menos energicos, primeiro regulares, depois irregulares e tumultuosos, até serem dominados por uma paralyisia irremediavel.

A ultima questão a resolver diz respeito á determinação da parte do nervo motor que é alterada pela pelletierina. Qualquer das tres partes que entram na sua constituição, cellula central cinsenta, cordão transmissor do fluido nervoso e placas terminaes em relação com as fibras musculares, podem originar perturbações motoras identicas.

Qual d'ellas é pois a mais affectada? É ainda com a reproducção da celebre experiencia de Cl. Bernard que a determinação exacta da séde teve uma resolução, se não completa, pelo menos a mais admissivel actualmente, a mais conforme com os principios de physiologia geral.

Preparada uma rã, como na experiencia citada, vimos que após as excitações havia paralyisia dos movimentos voluntarios, mas conservação dos reflexos; suppondo estes a integridade completa de todas as partes que concorrem para a sua producção, pôde concluir-se que o nervo sensitivo conserva a sua excitabilidade, que as cellulas centraes devem poder transformar a impressão sentida em incitação motora, reflectindo-se esta ultima nos musculos pelo nervo motor.

Admittir, pois, que a sensibilidade é conservada, que as cellulas nervosas da medula são respeitadas pela pelletierina, é seguir um caminho em perfeita harmonia com as experiencias e o raciocinio.

Poderia talvez objectar-se que a medula é subtrahida á acção do alcaloide por causa da ligadura da aorta; fazendo-se esta, porém, nas rãs, ao nivel da região lombar, a duvida desaparece, porque as cellulas medulares são por aquelle motivo irrigadas por um sangue carregado da substancia toxica.

O nervo deve tambem conservar a sua integridade; realisando-se a transmissão do fluido nervoso da cellula central ao musculo, a conductibilidade

do cordão nervoso não pôde ser alterada, os movimentos reflexos não seriam possíveis.

E as experiencias feitas por Jaillet e Beaumetz confirmam plenamente este modo de ver. No dorso d'uma rã injectaram cinco gottas de pelletierina; manifestada a paralyisia alguns instantes depois, cortaram a coixa direita, excepto o nervo sciatico; excitando o nervo com uma corrente faradica, nenhuma contracção apparece. Applicando, porém, um pólo sobre a perna separada do tronco e o outro sobre o thorax com o fim de fazer passar a corrente através do nervo sciatico, as contracções são energicas ao nivel d'aquellas duas regiões.

Produzindo, pois, a pelletierina uma paralyisia completa, não podendo localisar-se a sua causa nem na parte central, nem na parte intermedia do nervo motor, nem no tecido muscular, devemos procurar a razão do facto na sua porção peripherica, n'uma modificação ainda não determinada das placas motoras.

Reproduzindo uma das muitas experiencias feitas por Cl. Bernard para localisar a acção do curara, Beaumetz e Rochemure, e com elles a maioria dos auctores, perfilham aquella maneira de vêr.

Cortando as duas coixas d'uma rã por baixo d'um laço que circumda todo o membro, isolando em seguida o nervo sciatico n'uma certa extensão, mergulham n'uma solução de pelletierina uma das coixas sem tegumentos, conservando fóra do liquido o nervo sciatico; na mesma solução mergulham

apenas a porção isolada do mesmo nervo da outra coxa.

Passado um quarto d' hora, faradisam a extremidade peripherica dos dous nervos, tirados da solução. A coxa, cujos musculos foram submettidos á acção da pelletierina, fica inerte quando se electriza unicamente o nervo sciatico; fazendo parar a corrente nos musculos, a contracção é energica.

A coxa, cujo nervo foi conservado na solução, apresenta grandes contracções, quando se electriza a extremidade peripherica d' elle.

As novas experiencias e observações não contrariam os resultados até hoje obtidos; talvez a pelletierina se possa considerar como um toxico muscular, analogamente ao curara. E' esta, pelo menos, a opinião de Beaumetz, ainda mui recentemente manifestada no Congresso Internacional de Londres ¹.

Attenta, na verdade, a integridade dos nervos e dos musculos, deve haver qualquer elemento, distincto anatomica e physiologicamente, entre aquelles dous órgãos, o qual seja o logar d' eleição das substancias que apresentam uma analogia d' acção com o veneno pela primeira vez estudado por Cl. Bernard.

Será esse elemento a placa de Rouget? Não é permittido dizel-o, porque as investigações feitas não puderam ainda determinar as modificações,

¹ Vid. *Journ. de Therap.* pag. 711-881.

que n'ella possam realisar-se. Resta, finalmente, saber porque vias se elimina a pelletierina, durante que tempo se conserva na torrente circulatoria.

Nenhuns estudos, porém, foram ainda emprendidos n'este sentido; mas a sua volatilidade, a pouca duração dos phenomenos por ella produzidos na generalidade dos casos, a nulla alteração das ourinas, tudo leva a crêr que a eliminação d'aquelle alcaloide é feita pelos emunctorios naturaes dos principios volateis da economia: pelas superficies pulmonar e cutanea.

Antes de terminar este capitulo, devemos confessar que as conclusões a que chegamos em cada uma das suas partes, assentam unicamente no campo das probabilidades; que, se os factos experimentaes lhes serviram de base, são ainda cercadas de tanta obscuridade e duvida, que qualquer asserção dada como positiva nos parece prematura e pouco segura.

A conclusão mais solidamente fundamentada que para o homem podemos apresentar, é que a pelletierina, qualquer que seja o seu modo d'acção, dá logar em pequenas doses unicamente, a phenomenos de depressão, ao passo que em doses elevadas produz primeiro phenomenos de excitação, e em seguida de depressão, e que a impotencia motora determinada pela pelletierina nas sânguesugas applica a acção therapeutica d'este alcaloide, considerado como taenicida.

ACÇÃO THERAPEUTICA E MODOS D'ADMINISTRAÇÃO

Pouco temos a dizer sobre a acção therapeutica da pelletierina. Empregada principalmente, se não exclusivamente, como taenicida, tem sido objecto de tentativas d'outras applicações, que precisam não só da sancção da clinica, como da confirmação de estudos experimentaes em harmonia com ellas.

Como anthelminthica, porém, a acção therapeutica está solidamente estabelecida pelos resultados obtidos na pratica dos mais distinctos medicos.

Desde a sua descoberta por Tanret, foi a pelletierina empregada e continúa a ser o por Beaumetz, Laboulbene, Proust, Beranger Firand, Landrieux e muitos outros, que encontraram n'ella um taenicida quasi sempre seguro e effcaz, como o demonstra a estatistica de Rochemure ¹, estabelecida se-

¹ Obr. cit. — pag. 81.

gundo diversas observações colhidas nos hospitaes de Paris, e relatadas na sua grande maioria no *Bulletim e Jornal de Therapeutica*.

Cumpre, todavia, fazer uma distincção entre os resultados colhidos com o sulphato e tanato de pelletierina. Ao passo que, em 15 casos de taenia tratados pelo primeiro, houve 7 bem succedidos, 8 de exito duvidoso, e 10 insuccessos; com o segundo houve, em 33 casos, 29 bem succedidos, um de exito provavel e 2 insuccessos, dos quaes um era botriocephalo.

Adeante daremos a explicação d'aquella differença; no momento actual diremos sómente que a pelletierina exerce principalmente a sua acção taenicida sobre a taenia solium e a taenia medio canellata, e que todas as observações de exito completo, duvidoso ou nullo, dizem respeito a estes parasitas.

E poderá affirmar-se que aquelle alcaloide seja absolutamente inefficaz contra o botriocephalo? Não é permittido dizel-o, attendendo aos resultados colhidos pelos medicos de Genova com o decocto da casca da romeira; a pelletierina, pois, deve produzir resultados analogos, ainda que em menor grau do que na taenia.

E' assim que, ao lado do exito negativo apresentado por Rochemure, ha um positivo devido a Leroux, o qual prova a boa efficacia da pelletierina contra o botriocephalo. O que falta para bem apreciar, sob este ponto de vista, o valor do alcaloide são as observações; é por isso que é bem justifi-

cada a reserva em qualquer affirmação d'esta ordem.

Attendendo aos effeitos da pelletierina, quasi todas as observações dizem respeito ao adulto; nas creanças o seu emprego produziu phenomenos de intoxicacão, que levaram os praticos a não applicar-lha temporariamente, até fixarem-se as condições da sua administração, o que actualmente está ainda na tela da discussão.

Isto não invalida de certo as nossas asserções no começo d'este trabalho; medicamentos dos mais preciosos, são, nos individuos de pouca idade ou admittidos em dose pequena e com toda a prudencia, seguidos por vezes ainda assim de phenomenos inquietadores ou proscriptos completamente.

Como para toda a substancia toxica, para a pelletierina ha tambem susceptibilidades individuaes, idyosincrasias especiaes a que deve sempre attender-se; se nas creanças aquella substancia originou d'um modo accentuado os phenomenos que lhe são proprios, muitos houve em que não appareceram.

Depois da applicação da pelletierina como taenica, não ha outra até hoje que possa entrar aberta e francamente nos dominios da therapeutica.

Uns, pensando que a pelletierina congestiona os centros nervosos, e tentando explicar d'esta maneira as perturbações oculares, observadas no homem, (Rochemure); outros que determina uma anemia, tentando explicar os resultados obtidos nas experiencias feitas no homem e no coelho com o nitrito d'amylo (Mathieu); lembram a applicação do alco-

loide nos estados cephalicos respectivamente opostos.

Outros, após experiencias feitas em Alfoit sobre cães, crêem que a pelletierina se pôde considerar como um contraveneno do virus rabico (Dubar). Outros ainda, attendendo á analogia d'acção entre o alcaloide da romeira e o curara, crêem que está indicada em todos os casos em que se emprega este ultimo, como no tetano e tambem na raiva (Dujardin-Beaumetz). Todos estes dados são apenas presumptivos e hypotheticos; apenas Beaumetz applicou com vantagem a pelletierina, o que, diga-se a verdade, confirma a sua maneira de considerar a acção.

Sendo a pelletierina, em vista do exposto, applicada unicamente como taenicida, e dependendo a sua efficacia do seu modo d'administração, é sobre este ponto que a nossa attenção deve agora fixar-se.

Uma das primeiras condições a que o doente deve satisfazer, e sobre a qual insistem não sem razão Laboulbene, Beaumetz e outros praticos, é possuir a taenia.

Esta observação não é completamente ociosa; atraz apresentamos um exemplo do emprego infructifero da pelletierina, seguido do d'outros anthelminthicos, em que se attribuia á taenia phenomenos dependentes de lesões uterinas.

Adquirir, portanto, a certeza da existencia do parasita é o primeiro passo a dar na applicação da pelletierina, e em geral dos taenicidas; e esta con-

dição reveste-se de tanto maior importancia, quanto é certo o predominio no espirito publico d'idéas exaggeradas, e por vezes absurdas, sobre este assumpto.

De mais, a confiança nas informações por vezes falsas do doente pôde pôr em duvida a efficacia do medicamento, e o resultado, que deve ser negativo, acarretar serias consequencias. O receio da taenia, que na verdade não existe, tem dado logar a factos, como o seguinte: «Um individuo possuirá uma taenia, que expulsara. Passados tres annos, toma todos os remedios conhecidos para expulsar o parasita, que julgava ainda ter. Nenhum d'elles, administrado ou pelos medicos, ou pelos charlatães fazia sahir um só anel. Este homem, até então robusto, perde as forças, assemelha-se a um verdadeiro esqueleto, podendo a custo conservar-se de pé ¹.»

Razir cita tambem a observação d'um individuo, que, julgando possuir a taenia, fez uso, durante tres annos, d'uma quantidade verdadeiramente innumeravel de remedios com grande prejuizo da sua saude, que cada vez perigava mais.

Satisfeita esta primeira condição, é preciso attender a outra, que constitue uma precaução importante: provocar a evacuação do intestino d'um modo mais ou menos completo. E' evidente o mo-

¹ Bremser — *Traité zool. et phy. des vers intest. de l'homme*, pag. 379.

tivo; não attendida, a acção do medicamento pôde ser insufficiente e até nulla. Para a realizar aconselham uns, como já anteriormente dissemos, um regimen severo na vespera do dia em que deve applicar-se o taenicida, e que consiste unicamente no uso do leite, julgando outros sufficiente a evacuação do recto por meio de clysteres, crendo ainda outros preferivel a associação dos dous meios, o que de certo offerece garantias de maior segurança e bom exito.

Depois d'isto segue-se a escolha do sal de pelletierina. Recordando os resultados fornecidos pelas experiencias physiologicas, mostraram-nos elles que o sulphato de pelletierina era o mais activo, d'onde podia concluir-se que devia ser o sal taenifugo por excellencia.

Esta deducção é contraria, porém, a alguns factos clinicos, devidos a Beranger Ferand ¹. Este distincto pratico, apresentou uma estatistica das suas observações, que o levam a concluir que o taenifugo o mais efficaç é o sulphato de cis-pelletierina, sem comtudo negar uma grande actividade ao primeiro.

Ao lado, porém, das asserções d'aquelle auctor, novas observações foram publicadas, que são favoraveis ao sulphato da pelletierina ², o que está em verdade mais em harmonia com todas as experien-

¹ *Bull. de therap.*, setembro, 1879.

² *Vid. Journ. de ther. e Jazé hebd.*, 1879 e 1880.

cias, com a acção physiologica d'este sal. E' por isso que ainda o sulphato da pelletierina é o mais geralmente empregado, tendo por vezes sido associado ao de iso-pelletierina, até que novas e mais numerosas investigações confirmem plenamente os resultados obtidos por B. Ferand.

A estatistica, precedentemente apresentada, é extremamente desfavoravel ás propriedades taenicidas d'aquelle sal, empregado puro, o que Beau-metz explica pela sua facil decomposição no estomago. Foi para o tornar mais puro, que Tanret lhe addicionou uma certa quantidade de tannino. O tannato, assim chamado por abreviação, possui então uma grande actividade, tornando-se um taenicida efficaz, o que é posto fóra de dúvida pela estatistica atraz consignada.

Pensam alguns que os maus resultados colhidos com o sulphato puro dependem principalmente d'um vicio de tratamento (Berguin). Comparando as observações em que foi empregado o sulphato áquellas em que se usou do tannato, vê-se que n'estas ultimas se administrou o purgante passado muito menos tempo, do que nas primeiras, depois da ingestão do medicamento. No primeiro caso a media foi de meia hora, e no segundo de duas horas; torna-se, todavia, necessario que o purgante actue sobre o parasita no momento em que, influenciado pela pelletierina, não possa fixar mais as ventosas na parede intestinal. Passado um espaço de tempo muito grande, a acção do alcaloide vai desaparecendo e a taenia fixa-se de novo. Logo ve-

remos se é possível saber-se a occasião mais oportuna para a administração do purgante, se o intervallo de duas horas é demasiadamente grande.

Possuindo, porém, um meio de obstar aos inconvenientes do sulphato de pelletierina, quer elles sejam reaes, quer dependam d'uma causa que não lhe seja inherente, o que é certo é que nas doses em que os sulphatos dos alcaloides α e β , addicionados ao tannino são taenicidas, os dos alcaloides γ e α são inactivos, sem com isto poder negar-lhes aquella propriedade. As experiencias demonstraram effectivamente que todos os quatro alcaloides produzem efeitos quasi analogos, sendo apenas a dose o unico elemento differencial entre elles. Escolhendo até hoje, os dous primeiros que actuam n'uma dose minima, a clinica ainda não confirmou nem infirmou, para os dous ultimos, os dados experimentaes.

Se o tannato de pelletierina é o sal que deve empregar-se como taenicida mais seguro, em que dose deve administrar-se? Depois de varias tentativas, aconselhadas pela prudencia, 0,40 centigram. são a quantidade indicada por todos, e a que convém ao adulto; para as creanças, como dissemos, a questão não está ainda sufficientemente estudada.

Experimentando quasi todos os doentes um sabor acre após a ingestão do medicamento, recommenda-se a poção a melhor forma sob que póde administrar-se, sendo o vehiculo um xarope qualquer. D'esta maneira desaparece o inconveniente, tornando muito facil o seu uso.

Tem-se ultimamente substituído a poção por outros modos de administração, mas a experiencia tem até hoje demonstrado que a primeira é seguida de resultados mais seguros e certos.

E' assim que procedem Laboulbène, Beaumetz, Beranger-Ferand e muitos outros, que preferem, pelos excellentes resultados obtidos, o tannato de pelletierina a quaesquer taenicidas.

E' que o mau exito da modificação, depende por vezes do esquecimento de alguma particularidade; cumpre-nos pô-las em relevo, guiados pelos clinicos que mais especialmente se entregaram ao estudo d'este assumpto.

Para completal-as falta-nos fallar sobre a escolha do purgante que deve associar-se á pelletierina, e o momento da sua applicação. O mais empregado dos purgantes, é a tintura de jalapa composto, ou o oleo de ricino, e por vezes a infusão de sene adoçada com xarope de casca de laranja amarga (Beranjer-Ferand). A tintura é todavia a mais usada, por que não possui, como outros purgantes, um sabor mais ou menos desagradavel. Deve, todavia, attender-se aos habitos e idyosincrasias dos doentes, que pôdem unicamente ser purgados com certas substancias.

A escolha d'um drastico, porém, é o mais racional, attendendo á acção da pelletierina sobre os helminthos.

O animal perde os movimentos, mas vive; sómente a permanencia demorada no meio toxico, determina a sua morte; n'estas condições podem rea-

lisar-se dous factos : ou o parasita morreu, e então qualquer purgante é sufficiente para o expulsar, ou não morreu e n'este caso pôde fixar-se ainda ás paredes do intestino, tornando-se então necessario o emprego do drastico.

Não possuindo, porém, a certeza de qualquer d'estas duas circumstancias, o caminho mais seguro a seguir é o ultimo indicado.

São ainda as investigações physiologicas que nos levam a determinar o momento mais favoravel para a applicação do purgante. Vimos que a pelletierina não mata instantaneamente o parasita, que são necessarios 10 a 20 minutos para se realisar a sua morte.

Encontrando-se, porém, no tubo digestivo condições capazes, ou de alterar o alcaloide ou de diminuir a sua acção taenicida, 30 a 45 minutos foram, depois de muitas observações, o espaço de tempo considerado sufficiente para determinar a morte apparente ou real da taenia. E, segundo Laboulbene o *momento preciso* em que se deve applicar o purgante é determinado exactamente pela apparição das perturbações cephalicas e principalmente da vertigem; a apparição d'esta realisa-se geralmente meia hora depois da ingestão de pelletierina, o que está em perfeita harmonia com os dados assim estabelecidos.

Chegando ao termo do nosso trabalho, paremos poder affirmar que o alcaloide, descoberto por Tanret, é um veneno energico, exercendo no homem como nos animaes umas acção paralyzante,

susceptível d'explicar as diversas perturbações que determina ;

Que esta mesma acção utilizada contra os parasitas intestinaes, torna a pelletierina um excellente agente da medicação taenicida.

FIM.

PROPOSIÇÕES

Anatomia — A femural profunda é um ramo de bifurcação de femural primitiva.

Physiologia — As acções nervosas são primitivamente conscientes.

Pathologia geral — A cerebrosopia não tem bases solidas.

Materia medica — A pelletierina póde considerar-se como possuindo uma acção analogá á do curara.

Pathologia externa — No tratamento dos otites suppuradas externa e media preferimos o methodo de Bazold a qualquer outro.

Medicina operatoria — Nas fracturas do humero, espadua e columna vertebral nenhum apparelho póde substituir as gotteiras.

Pathologia interna — A chlorose é uma anemia neuropathica.

Anatomia pathologica — O carcinoma é uma neoplasia conjunctiva.

Partos — No destroncamento do feto preferimos a qualquer meio a applicação do embryotomo de P. Thomas modificado por Tarnier.

Hygiene — Preferimos a inhumação á cremação.

▲ approvada.

O PRESIDENTE

Almeida Jorge.

Póde imprimir-se.

O CONSELHEIRO DIRECTOR

Costa Leite.