

N.º 6

EUGENIO PERDIGÃO

N.º 452

A PILOCARPINA

AÇÃO PHYSIOLOGICA E APPLICAÇÕES THERAPEUTICAS

DISSERTAÇÃO INAUGURAL

PORTO

IMPRENSA PORTUGUEZA

Rua do Bomjardim, 181

1880

27/6 ENE

ESCOLA MEDICO-CIRURGICA DO PORTO

DIRECTOR

O ILL.^{mo} E EX.^{mo} SR. CONSELHEIRO, MANOEL MARIA DA COSTA LEITE

SECRETARIO

O ILL.^{mo} E EX.^{mo} SR. VICENTE URBINO DE FREITAS

CORPO CATHEDRATICO

LENTES PROPRIETARIOS

OS ILL.^{mos} E EX.^{mos} SRS.:

1. ^a Cadeira — Anatomia descriptiva e geral.....	João Pereira Dias Lebre.
2. ^a Cadeira — Physiologia.....	Antonio d'Azevedo Maia.
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, molestias das mulheres de parto e dos recém-nascidos	Dr. Agostinho Antonio do Souto.
7. ^a Cadeira — Pathologia interna e therapeutica interna.....	Antonio d'Oliveira Monteiro.
8. ^a Cadeira — Clinica medica.....	Manoel Rodrigues da Silva Pinto.
9. ^a Cadeira — Clinica cirurgica.....	Eduardo Pereira Pimental.
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.....	Vago.

LENTES JUBILADOS

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

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

(Regulamento da Escola de 23 de abril de 1840, art. 455.º)

Á

ESCÓLA MEDICO-CIRURGICA DO PORTO

AO ILL.^{mo} E EX.^{mo} SR.

EDUARDO PEREIRA PIMENTA

HISTORIA

No começo do mez de março de 1874, foi introduzida na therapeutica, sob os melhores auspicios, uma nova especie vegetal medicamentosa — o jaborandi — a qual veio alistar-se no vasto arsenal da materia medica, apadrinhada pelo nome respeitavel e venerando do mallogrado professor da faculdade de medicina de Paris, o doutor Gubler.

Importado do Brazil pelo doutor Symphronio Coutinho, de Pernambuco, que na capital da França fazia então o seu apprendizado clinico, e experimentado na população das enfermarias do hospital Beaujon sob a direcção do sabio pharmacologista, o novo medicamento recebeu d'este a consagração scientifica n'uma noticia magistral, publicada no *Journal de Thérapeutique* de 10 de março de 1874, ácerca dos seus notaveis effeitos physiologicos, na qual é expendida a opinião de que a substancia submettida a estudo será o primeiro exemplo incontestavel d'um diaphoretico ver-

dadeiramente digno d'esta qualificação, isto é, d'um agente medicamentoso com o poder de provocar directamente a secreção do suor por uma acção electiva, por uma estimulação especial do aparelho sudoriparo.

Um mez depois, e perante a Sociedade de Biologia, Rabuteau, o esclarecido rival de Gubler, levantava-se para tractar do mesmo assumpto, mas d'esta vez para confirmar as ideias d'aquelle, e para asseverar a possibilidade da existencia d'um elemento activo nas partes constitutivas da nova especie medicinal.

Era o signal do encetar dos trabalhos para a analyse do jaborandi. A partir d'este momento multiplicam-se os relatorios, embatem-se os assertos, emmaranham-se as contradicções; ao enthusiasmo do começo succede a desconfiança, e a descrença nas propriedades do medicamento invade até os seus mais strenuos defensores, que com pouca convicção se animam a erguer a voz.

A reacção levantára-se irresistivel; dos encomios tecidos ao novo agente pharmacologico nenhum resiste ao poderoso embate da analyse precavida, e são-lhe disputados um a um todos os titulos de gloria.

Não tardou porém muito que a luz se fizesse no meio d'esse cahos; porquanto o professor Baillon apprehendendo com mão de mestre a filiação botanica do jaborandi, apurou definitivamente para a sciencia que o nome do vegetal therapeutico era o de *pilocarpus pinnatus*, especie da familia das rutaceas descripta por Lemaire na *Flore brésilienne* como oriunda das vastas paragens da America do Sul que se dilatam, longe do littoral, ao sopé das soberbas cordilheiras andinas,— e excluiu completamente todas as outras va-

riedades de plantas que os indigenas das terras de Santa Cruz decoravam com o epitheto generico de *jaborandis*, mas que na realidade não possuíam as qualidades singulares d'aquella.

Então as experiencias recommçam com novo ardor, e produzem os ensaios de Galippe e Bochefontaine, as observações de Ball e Hardy, a memoria tão bem estudada e tão completa de Albert Robin. A contar do começo do anno de 1875, os caracteres do medicamento são desenhados desde os lineamentos geraes até ás mais insignificantes feições e sempre por auctores francezes. É d'este periodo que datam as descobertas de Vulpian e de Carville sobre o antagonismo entre o jaborandi e a atropina; de Galippe, Hardy e Bochefontaine com respeito á acção sobre o coração e tambem sobre a pupilla, ao menos nos animaes. Albert Robin estuda n'esse momento os effeitos da nova especie pharmacologica sobre os productos de secreção e sobre a temperatura, e prevê as suas propriedades galactogogas que mais tarde são demonstradas em Inglaterra por Sydney-Ringer, Gould e Peart; e finalmente as qualidades sudorificas e sialagogas do jaborandi são utilizadas em therapeutica pelas individualidades respeitaveis de Gubler e Vulpian.

Mas aplanados aquelles primeiros attritos, e entrando o medicamento n'uma senda apparentemente mais desafogada, novas difficuldades se levantaram formuladas nas seguintes interrogações que representam outros tantos problemas submettidos ás inquirições da sciencia:—pertencerão as propriedades que se attribuem ao medicamento, só e exclusivamente a elle? ou deverá para a producção dos seus effeitos invocar-se como factor o vehiculo empregado?

*

Emquanto o jaborandi foi administrado em infusão, de casca ou de folhas, poder-se-hia lançar uma parte dos effeitos obtidos á conta da quantidade de liquido ingerido. Já as injeções intra-venosas de solução concentrada, practicadas nos animaes, tinham resolvido a questão em sentido negativo; mas a descoberta d'um alcaloide, principio activo da planta — entrevisto desde logo por Antoine Rabuteau, e extrahido quasi simultaneamente por Hardy e Byasson no anno de 1875 — veio permittir que se estabelecesse d'um modo definitivo o valor do novo agente pharmacologico.

É particularmente instructiva e interessante a serie de circumstancias que prepararam o descobrimento d'esta substancia. Ha um principio — a muscarina — alcaloide da *amanita muscaria*, que produz no organismo effeitos muito comparaveis aos do jaborandi. Impressionado por este facto, Hardy é levado a pensar que uma analogia de acção pharmaco-dynamica talvez correspondesse a uma analogia de constituição chimica. Applicou portanto á analyse do jaborandi o processo empregado por Schmiederberg e Koppe para obter o alcaloide dos cogumellos. A indução tinha sido legitima. A pilocarpina foi isolada.

Depois dos primeiros experimentadores, Duquesnel e Petit em França, Merck na Allemanha, Gerhard e Kingzett em Inglaterra, entregam-se á preparação da substancia activa do jaborandi e propõem cada um o seu processo ou uma modificação ao primitivo modo de operar.

Nós limitar-nos-hemos a expôr simplesmente o que Hardy apresentou á Sociedade de Therapeutica como o mais proprio para obter o alcaloide na maxima pureza. É o seguinte: — Concentrada até á consistencia

de xarope a infusão de folhas, adiciona-se-lhe magnesia em excesso, evapora-se a secco, tracta-se pelo chloroformio e dissolve-se em agua o resultado das precedentes operações. O liquido assim obtido é collocado no vacuo: o chloroformio e a agua evaporam-se, deixando como residuo uma massa molle que contém a pilocarpina livre e soluvel na agua e no alcool.

Com o alcaloide recente ou com as preparações já conhecidas da planta realisou-se n'esse anno de 1875 copia de experiencias, e ao mesmo tempo o uso therapeutico foi mais largamente ensaiado. De toda a parte, com effeito, dos grandes centros em que as questões scientificas se debatem, affluiram observações e commentarios. Na Inglaterra avultam os trabalhos de Sydney-Ringer, Gould e Murrel, que estudam as variações thermicas e a acção comparativa do jaborandi na creança e no adulto; de Martinwalde e de Tweedy que insistem em certas particularidades produzidas no apparelho da visão.

No decorrer do nosso estudo d'elles nos occuparemos com mais attenção, assim como dos ensaios que na Italia foram inaugurados por Cassagrande e seguidos denodadamente por Cantani e Rovida, e na Alemanha por Bardenhewer, Curschmann, Riegel, Löhrisch, Scotti e Weber, etc., omittindo os menos importantes, porque n'esse anno o jaborandi fez as suas provas em todos os hospitaes allemães.

Em França os estudos d'um observador dominam todos os outros: são as lições em que, com a sua profunda sciencia e grande auctoridade, o professor Vulpian faz a analyse experimental do novo medicamento e estabelece o mecanismo physiologico da sua acção. Após estas importantes conferencias e os descobrimen-

tos a que nos referimos, em 1875 só apparece no dominio da observação physiologica a these de Pierre Dumas sobre o chlorhydrato de pilocarpina; as outras publicações—de Créquy, Rendu, Grasset, Landrieux, Spillmann—são já de ordem therapeutica. É que a partir de então a historia physiologica do medicamento estava estudada por mestres, e apenas poderia supportar contradicções, confirmações, ou insignificantes addições de meras particularidades.

A historia therapeutica, porém, começa ainda e n'ella quasi tudo está por fazer; nós concederemos justiça a todos, quando, chegados ao estudo de cada doença em que o jaborandi foi empregado, citarmos os auctores das mais importantes observações. Ahi melhor occuparão o seu logar e colorir-se-hão de mais interesse do que n'este esboço historico já de si longo e que não representaria mais do que uma nomenclatura abstracta.

PHARMACOLOGIA

A pilocarpina — alcaloide organico extrahido das partes componentes do vegetal a que no Brazil os indigenas dão a denominação de jaborandi e que na sciencia tem o nome de *pilocarpus pinnatus* — é um liquido viscoso, com a consistencia de xarope, soluvel na agua, no chloroformio e no alcool, e tendo por formula, segundo a opinião do illustre chimico inglez Kingzett, a seguinte notação:— $C^{46} H^{34} Az^4 O^8 + 4 H^2 O^2$.

Submettida á acção do calor produz esta substancia — conforme o indica Winter Blyth — um sublimado cristallino perfeitamente distincto a 153° do thermometro centigrado; mas o seu vapor consiste em um pontilhado fino que já se póde observar, posto que com difficuldade, a 140° . O ponto de fusão tem logar a 159° ; e o sublimado effectua-se entre 160° e 170° , em fórma de gottas amarellas das quaes se pódem obter — pelo aquecimento com agua e pela evaporação do

liquido resultante — cristaes semelhantes á`rama das pennas de ave, deixando como residuo um corpo caracterisado por propriedades resinoides.

D'entre os corpos da serie acida revelam para com a pilocarpina uma affinidade bem pronunciada e dão lugar a compostos salinos crystallisaveis os acidos: azotico, chlorhydrico, sulfurico, acetico, bromhydrico e phosphorico; — servindo de caracteres distinctivos aos sáes do alcaloide as condições de solubilidade que elles affectam em face de differentes liquidos.

Foi baseado na propriedade que tem o azotato e o chlorhydrato de pilocarpina de serem soluveis na agua á temperatura ordinaria, que Gerrhard os inculcou como mais facéis de manejar na practica medica, depois de ter verificado, demais d'isso, que eram estes os compostos mais estaveis da nova substancia.

Tal proposição recebeu o consenso quasi unanime dos observadores, e n'essa conformidade a Sociedade de Pharmacia de Paris adoptou o seguinte processo de preparação que se encontra publicado no *Repertoire de pharmacie* de 1877 :

Tractadas as folhas ou a casca do jaborandi pelo alcool a 80° centesimaes, addicionado com acido chlorhydrico na proporção de oito grammas por litro, distilla-se a preparação obtida e evapora-se até á consistencia de extracto liquido. Dissolvido este em uma pequena porção d'agua, é filtrado em seguida e tractado ao depois pelo ammoniaco em leve excesso e por uma grande quantidade de chloroformio. Distilla-se este ultimo, dissolve-se o residuo em agua distillada acidulada pelo acido chlorhydrico e filtra-se. Tracta-se de novo o resultado pelo chloroformio e ammoniaco, e porfim a solução chloroformica é agitada com agua,

á qual se junta, gotta a gotta, acido chlorhydrico em quantidade sufficiente para saturar a pilocarpina. As materias extranhas ficam no chloroformio, e pela evaporação do liquido aquoso obtem-se o chlorhydrato muito bem crystallisado em longas agulhas irradiando em torno d'um centro commum, e tendo como caracteres distinctivos a solubilidade na agua, no alcool e no chloroformio, e a insolubilidade no ether, benzina e sulfureto de carboneo.

Se em vez de acido chlorhydrico se empregar o acido azotico diluido, resulta das operações precedentes uma massa crystallisada de azotato de pilocarpina, muito colorido e bastante impuro. Para o purificar e obter em bellos cristaes, Petit opéra da maneira seguinte:

Adquirida pelo composto salino uma brancura consideravel com uma primeira lavagem de alcool absoluto frio, é elle dissolvido no mesmo vehiculo elevado á temperatura da ebullição e addicionado de uma pequena quantidade de carvão animal lavado. Esta solução alcoolica deixa depôr pelo resfriamento magnificas laminas achatadas de azotato de pilocarpina d'uma alvura perfeita e d'uma grande pureza; os caracteres d'este sal são, segundo Gerrhard, a sua solubilidade em oito partes de agua, e a sua insolubilidade no ether, chloroformio, benzina e sulfureto de carboneo. O alcool em ebullição dissolve-o facilmente, mas a frio é muito pequena a proporção que conserva.

São estes os principaes caracteres distinctivos da pilocarpina e dos seus sâes mais commummente empregados, que vieram substituir as preparações de jaborandi, por vezes desegualmente activas ou mal to-

leradas, pela applicação commoda e mais precisa das injeções subcutaneas.

Assim, pois, nós temos á nossa disposição dous grandes meios geraes para administrar o medicamento:—por um lado a via habitual de absorpção, muito mais demorada, menos infallivel, e dando ordinariamente motivo a complicações gastricas, como vomitos, etc.—e por outro lado, o methodo hypodermico com a sua velocidade de effeitos e extrema precisão.

Se a via gastro-intestinal fôr a escolhida para a administração do novo agente therapeutico, não ha mais do que um modo de preencher a indicação, consignado nas numerosas observações dos diversos experimentadores; consiste na prescripção de pós de chlorhydrato de pilocarpina, sob a formula que transcrevemos:

Chlorhydrato de pilocarpina.....	dous centigrammas
Assucar em pó fino.....	dous decigrammas.

para um papel, que será ministrado ao doente, seguindo-se-lhe applicações de eguaes doses de tres em tres horas.

Entretanto á preparação que apresentamos são justamente preferidos os sáes do alcaloide administrados pelo methodo hypodermico. A mais importante vantagem de similhante practica, verificada e confirmada pela quasi totalidade dos observadores, consiste na suppressão ou diminuição dos vomitos, que se tornam extraordinariamente raros, e que quando se produzem são devidos a um exaggero na dose propinada.

Empregam-se então as soluções de azotato ou chlo-

rhydrato de pilocarpina com os titulos de dez, cinco e dous por cento, sendo esta ultima a mais usada e representando por consequencia o conteudo de uma seringa de Pravaz de um centimetro cubico de capacidade dous centigrammas proximamente da substancia salina em dissolução.

Resta ainda determinar, antes de encetar o estudo physiologico do medicamento, a questão importante das doses. Omittindo, por menos dignas de attenção, as considerações relativas ás preparações para uso interno, limitar-nos-hemos a relatar o que está decidido pelos observadores com respeito á quantidade de substancia medicamentosa a introduzir na economia pela via hypodermica.

Estão bem distantes da opinião de Pierre Dumas, que administrava a pilocarpina na dose de seis a doze centigrammas, os resultados, em que concordam os clinicos que se tem dedicado á investigação dos effeitos do novo alcaloide. O azotato de pilocarpina — o mais activo de todos os seus compostos, segundo o dizer de Pitois — é empregado geralmente em doses que oscillam entre dez e trinta milligrammas: mais fracas, são insufficientes; mais fortes, accusam uma energia, e em gráu exaggerado, uma brutalidade extrema, perigosissimas em razão da possibilidade de graves perturbações cardiacas, e deixando sempre após de si uma depressão e um aniquilamento profundos do doente.

A proposito de tão momentoso assumpto, offerecem lição proveitosa algumas experiencias de Pitois de que é licito tirar concludentes illações, e que, pelo alto interesse que despertam, nós reproduziremos na integra:

« Começando por uma dóse fracta : um centigramma e ainda menos — diz este observador no seu minucioso trabalho ácerca do novo medicamento — augmentamos de cada vez as dóses por addição successiva de cinco milligrammas. E como tínhamos noticia da acção cumulativa do agente therapeutico, para nos assegurarmos de que os effeitos produzidos correspondiam a uma quantidade determinada do alcaloide tivemos o cuidado de fazer as applicações a intervallos bastante affastados: duas injeccões por semana, o maximo. Ora apenas se attingiu a dóse de quarenta e cinco milligrammas, sem que da parte das secreções houvesse uma abundancia proporcional, manifestaram-se os mais penosos effeitos: — colicas dolorosissimas, tenesmo rectal intoleravel, diarrhéa e vomitos, perturbações visuaes, cephalalgia, somnolencia, e, terminada a acção do medicamento uma depressão accentuada de todo o organismo durante um ou dous dias. Apesar da boa vontade do individuo que se prestava á experiencia, julgámos não dever proseguir n'ella, attento o deploravel estado de forças em que o deixou a ultima injeccão. Para caminhar mais adeante só podiamos recorrer á observação pessoal; mas a dóse de cinco centigrammas tirou-nos completamente o desejo de continuar. Prostrado n'uma cadeira, n'um soffrimento intenso, com o cerebro prestes a estalar, sentiamos-nos n'um estado nauseoso permanente entremeiado de vomitos, vacillando-nos as pernas mal ensaiavamos pôr-nos de pé. Na angustia das grandes funcções, a respiração era suspirosa e entrecortada; o pulso velocissimo, quasi imperceptivel, depois de ter augmentado de energia como de ordinario; a vista cobriu-se-nos d'um nevoeiro espesso, e por fim nem sequer força ti-

nhamos para procurar a escarradeira e a saliva corria-nos em fio pela roupa e pelo lenço. Ao cabo de hora e meia de semelhante padecer, extenuado, sacudido por calefrios repetidos, estupidificado, apoderou-se de nós um somno pesado e invencível, do qual despertámos prostrado, com o espirito impotente, completamente inhabilitado para nos entregarmos sem desleixo e fadiga aos trabalhos que nos reclamavam. Este cortejo de symptomas e principalmente o enfraquecimento consecutivo, já o começavamos a experimentar, mas em mais fraco grau, a partir da dóse de trinta e cinco milligrammas. Crêmos dever accrescentar que, no nosso caso particular, haveria talvez pelo facto d'uma sujeição antiga a frequentes enxaquecas uma susceptibilidade maior para a acção do medicamento, se bem que tal qualidade não existia da parte do individuo que fez objecto da nossa precedente observação. Sem querer portanto exaggerar em qualquer modo estes dados, o que nos parece ser permitido concluir d'elles é que os practicos devem restringir-se a quantidades inferiores a quatro centigrammas.»

Se a estas considerações accrescentarmos est'outra não menos ponderavel, de que nas experiencias que ficam descriptas os pacientes eram homens em perfeito estado de saude, com maior moderação seremos obrigados a obrar em face d'um doente.

A verdadeira practica é, segundo o nosso modo de ver, procurar obter o effeito desejado com a dóse stricta, resalvando a necessidade de a augmentar se por ventura a primeira administração não dér resultado. Comtudo não deverá exaggerar-se a prudencia e, cahindo no extremo opposto, usar apenas de doses diminutas; por isso que as injecções de alguns milli-

grammas que Demètre Kercéa preconisa na sua these não conseguiram receber a sanção dos factos. A opinião d'este auctor, accorde com a de Constantin Paul, de que a formula practica d'aquellas applicações teria a vantagem de supprimir a salivação exaltando a secreção sudoral, é contrariada por quasi todos os experimentadores que apenas viram em taes casos a diminuição e o enfraquecimento proporcionaes de todos os symptomas.

E para terminar diremos que a pilocarpina em doses reduzidas seria tão pouco diaphoretica, que o doutor John Keating não hesita em a aconselhar para combater os suores dos phtisicos.

ACÇÃO PHYSIOLOGICA

Entregue o agente medicamentoso á velocissima expedição da absorpção hypodermica — que, como tivemos occasião de referir, é a via geralmente adoptada para a administração da pilocarpina — os mesmos effeitos physiologicos se produzem n'um typo invariavel de successão chronologica.

Já durante os dous a cinco minutos que seguem immediatamente depois de practicada a injecção subcutanea, n'esse periodo resumidissimo, a que bem cabe o nome de *periodo de expectativa*, se manifestam modificações na temperatura e no pulso, posto que o doente não perceba alteração alguma no seu estado habitual.

Seguidamente começa o *periodo sensivel*: o paciente accusa a principio um sentimento geral de calor, de ordinario moderado e progressivo, mas que por disposições individuaes póde, procedendo por intermittencias, attingir um subido grau de intensidade e

acompanhar-se de um ligeiro calefrio. O calor continúa a augmentar, a face torna-se mais ou menos vultuosa, a superficie tegumentar tinge-se d'um rosado accentuado, declarando-se concomitantemente uma sensação indefinivel de peso, tensão ou constricção da cabeça, que por vezes toma um character em demasia penoso a ponto de se transformar n'uma verdadeira cephaléa.

Com frequencia, como primeiro symptoma apreciavel, a sensação de calor localisa-se especialmente na cavidade buccal, exaggera-lhe as secreções, provoca uma primeira expuição, em seguida outra e outra, e d'esta fórma se estabelece a salivacção que irá sempre crescendo em actividade e será o ultimo phenomeno a desvanecer-se.

Entretanto o mal-estar persiste ainda. Mas com a humectação da pelle coincide um pouco de allivio; e logo o suor começa a manar em fino rocio. Na maioria dos casos é pela fronte e pela face que primeiro se manifesta, para se propagar consecutivamente ao tronco, ás flexuras articulares e em ultimo logar aos membros inferiores. Cumpre, comtudo, notar que não ha n'esta ordem de successão cousa alguma de absoluto, e que por diversos observadores tem sido notadas as mais variadas interversões.

Dez minutos após a injectção, a salivacção e a transpiração estão em plena actividade. Todo o tegumento externo escorre em suor, principalmente a fronte, as azas do nariz e o peito. Da bocca flue uma torrente quasi continua de saliva viscosa, segregada sem nenhuma sensação de dôr ou de tensão. A unica impressão desagradavel a que o paciente está sujeito é o enfado e a fadiga muscular da expuição incessante que

lhe não permite fazer uso da palavra, embora para facilitar o escoamento da saliva tome o decubito lateral.

D'esta hypercristia parece compartirem igualmente todas as mucosas: as palpebras humedecem-se, as lagrimas vem pouco a pouco banhar os ciliis, transbordar do angulo interno do olho, correr lentamente pela face. Observa-se semelhantemente um fluxo nasal assaz pronunciado, que, pelo caracter mucoso que apresenta, se revela como o producto da hypersecreção propria das glandulas da mucosa e não como consequencia unica do facto da lacrimação exaggerada. Emfim um pequeno accesso de tosse expulsa mucosidades da larynge e, como o demonstrou Gubler, tambem da trachéa e dos bronchios.

É quasi sempre n'este momento de plena actividade secretora, isto é, dez a quinze minutos depois da injeccão, que se podem manifestar — e frequentemente, segundo o affirma Pitois — o tenesmo vesical e rectal, e a necessidade da micção quasi impossivel de reprimir; ao mesmo tempo que se declara um estado subnauseoso que só em casos muito raros chega á provocação do vomito.

Todos estes symptomas, com excepção das nauseas, se conservam, posto que desegualmente, com toda a sua energia por espaço de dez a quinze minutos.

Durante este tempo, a temperatura do corpo que se tinha elevado no começo da experiencia, desce abaixo da graduação primitiva; no pulso decêe gradualmente a viva e prompta acceleração dos primeiros minutos; e a intensidade dos phenomenos vae pouco a pouco diminuindo, tornando-se desde então apreciavel

um novo facto—a contracção da pupilla. Porfim o paciente revela uma impressão de resfriamento, que pôde affectar a fórma d'um calefrio, algumas vezes d'um estremecimento muito pronunciado de todo o corpo com a duração media de meia hora: é o signal do fim da transpiração. A salivação dura ainda alguns instantes, mas attenuando-se consideravelmente de momento a momento; a garganta fica secca, declara-se uma sede vivissima, e com frequencia uma necessidade impériosissima de alimentação.

Tal é o conjuncto dos phenomenos observados com a administração de dóses moderadas.

As dóses excessivas, provocando os phenomenos que ficam descriptos no capitulo da posologia, são susceptiveis d'uma modalidade especial na apparição das exaggerações secretoras da saliva e do suor, logo que a quantidade do medicamento prescripta para uma só vez seja elevada a quarenta ou quarenta e cinco mil-ligrammas, caso em que a dilatação inicial da pupilla e os vomitos se fazem notar constantemente. Observada por Pierre Dumas e por Pitois, esta modalidade serviu-lhes para distinguir na acção da pilocarpina tres periodos bem accentuados: dous, extremos, separados por uma hora ou uma hora e meia de intervallo, e caracterisados pela hypersecreção salivar, durante os quaes a sudação com difficuldade se manifesta; e o terceiro, intermedio, tendo por feição principal uma abundante producção de suor, quasi desacompanhada de salivação.

Traçadas d'este modo as características mais vulgares da acção physiologica da pilocarpina e seus saes — quer nas applicações minimas, quer nas dóses mo-

deradas e excessivas — restaria assentar definitivamente onde começam as doses toxicas e quaes os phenomenos que ellas determinam.

Que este novo agente pharmacologico é dotado de propriedades toxicas attestam-o e comprovam-o irrefragavelmente as experimentações feitas em diversos animaes; mas em que grau se dá esta qualidade nocente, é um estudo que ainda se encontra por fazer.

Depois de conhecidas no seu aspecto geral as determinações que o alcaloide do jaborandi produz nas grandes funções do organismo, profundemos um pouco mais nas suas particularidades e apreciemos cada uma d'ellas em abstracto.

Como já se póde prever, grandes contradicções nos esperam. Mas como não ser assim, se o objecto das experiencias — o ser humano — é tão desigual na sua impressionabilidade, tão differente de si mesmo no estado de saude ou de doença, tão variavel d'um para outro individuo?

No exame circumstanciado que nos propomos fazer, estudaremos quanto possivel cada função ou cada apparelho interessado, segundo a ordem da sua entrada em scena; e assim teremos de passar em revista principalmente os effeitos da pilocarpina: 1.º, sobre a circulação; — 2.º, sobre a temperatura; — 3.º, sobre as secreções; — 4.º, sobre a pupilla e globo ocular.

Antes d'isso, porém, digamos algumas palavras sobre a acção local das injeções d'esta substancia. Practicadas com as precauções tão bem formuladas por Gubler, estas injeções são absolutamente inoffensivas quanto á sua acção topica. Pouco ou nada dolorosas na occasião, e muito menos certamente do que as injeções d'agua pura que alguns homens da sciencia

tem feito a titulo de comparação, ellas não deixam na pelle da região mais do que uma leve hyperesthesia que persiste durante dous a tres dias. Demais ao nivel da perfuração, em centenares de experimentações, nunca sobreveiu inflammação, irritação ou eschara.

Accção sobre a circulação

Apenas injectada no tecido cellular a pilocarpina parece ser absorvida com uma rapidez extrema.

É o pulso que primeiro o accusa. Ainda não tem decorrido um minuto e já o dedo collocado sobre a arteria radial percebe na força e numero das pulsações um augmento em que correm parellhas a intensidade e a rapidez. A arteria parece tambem dilatar-se mais bruscamente, o que dá ao pulso um character vibrante e amplo; mas ao mesmo tempo a impressão do choque torna-se mais breve, e tanto que para se fazer uma ideia distincta d'esta alteração, é proposta a comparação d'este phenomeno, posto que n'outra ordem de percepções, com um estalido valvular muito secco.

Em geral, o momento da maior frequencia declara-se cerca do decimo minuto depois da injectão, retardando-se por vezes até ao vigesimo, com um augmento medio de um terço a dous quintos sobre o numero primitivo das contracções arteriaes. Este *maximum* não corresponde a nenhum periodo particular da salvação ou da diaphorese, e tem uma duração ephemera, após a qual o pulso soffre uma depressão regular muito mais lenta na maioria dos casos do que a acceleração, de modo que no fim da transpiração as pulsações da arteria tem retomado quasi o socego e os characteres primitivos.

Um facto interessante que foi descripto pelo distincto clinico allemão, doutor Petrina, e verificado tambem por Pitois, é a apparição, n'um periodo qualquer da acção medicamentosa, d'uma especie de arhythmia ordinariamente passageira. — Administrada em altas dóses, diz este ultimo observador referindo os resultados d'uma auto-experiencia, a substancia activa do jaborandi produz uma grandissima acceleração do pulso que se torna d'uma pequenez tão consideravel, que chega a fazer receiar uma verdadeira asystolia, e que só com a maxima difficuldade se alcança perceber as suas contracções tornadas filiformes e como que moribundas.

D'um modo geral, mas sem dar a esta proposição um valor absoluto, o pulso descreve uma curva descendente muito parallela á da temperatura.

A acção da pilocarpina sobre a frequencia do pulso é universalmente reconhecida, se puzermos de parte Löhrisch que assevera ficarem inalteraveis tanto aquelle como a temperatura, e Rosenkrantz que, concedendo ao pulso do individuo pilocarpinisado os caracteres de plenitude e dureza, lhe dá como immutavel a primitiva frequencia — unicas excepções no meio da quasi unanimidade dos observadores que cathegoricamente affirmam a acção manifesta do medicamento sobre o augmento das impulsões cardiacas.

Na impossibilidade de apresentar aqui traçados sphygmographicos cujos symbolos fallariam com certeza muito melhor á nossa imaginação do que simples apontados de palavras, de percepção menos nitida, limitar-nos-hemos, para completar o estudo das alterações imprimidas pela pilocarpina ás diversas modalidades porque se nos revela o pulso, a transcrever as

.

expressões dos clinicos que experimentaram o agente pharmacologico acompanhando-o do uso do instrumento traductor dos movimentos circulatorios.

Vem em primeiro logar Albert Robin que, do exame de varios traçados expostos na sua monographia sobre o jaborandi, conclue pela diminuição da tensão vascular. — «No começo da hypercrinia sudoral, escreve elle, o augmento do numero das pulsações, a altura maior e a apparencia rectilinea da linha de ascensão, a *obliquidade e o dicrotismo da linha descendente* indicariam uma diminuição de tensão... As pulsações do musculo cardiaco tornam-se um pouco irregulares; a influencia dos movimentos respiratorios faz-se sentir mais manifestamente do que no estado normal; depois tudo começa a acalmar-se á medida que se aproxima o fim da sudação, e, segundo as curvas graphicas collidas, quando os phenomenos secretores terminaram, a tensão vascular parecia augmentar levemente.»

É tambem opinião de Riegel que sob a influencia da pilocarpina a tensão arterial diminue e a actividade cardiaca se exaggera. Assim como as investigações sphymographicas de Bardenhewer lhe permittiram verificar que este abaixamento de tensão já era notavel alguns minutos depois da injectão, antes ainda de estar estabelecida a diaphorése. E finalmente segundo Köhler e Loyka, a pilocarpina introduzida em pequenas doses no systema venoso accelera momentaneamente o pulso e diminue a pressão sanguinea: effeitos que se tornam permanentes com a administração de doses mais consideraveis.

D'entre as observações recentes avultam as de Gillet de Grandmont, que parece virem resolver no

sentido d'uma diminuição a questão das modificações effectuadas na tensão arterial. N'um opusculo de interessante elaboração e notabilissimo pela condensação de factos que apresenta, exprime-se este auctor do seguinte modo: — «Dado um pulso normal a sessenta e quatro... immediatamente depois de praticada a injectão, ao passo que as pulsações se precipitam vê-se a linha ascendente augmentar de altura até egualar duas vezes a ascensão primitiva; e a *linha descendente longe de conservar a direcção obliqua approximar-se da vertical e perder todo e qualquer vestigio de dicrotismo*, de sorte que a curva se assemelha sensivelmente a um triangulo isosceles.»

Para este experimentador, como para Albert Robin, a diminuição de tensão explica o rubor da pelle, as impulsões do calor, a sudação. Haveria então paralysisia dos nervos vaso-motores, e — «dilatando-se os vasos capillares, a capacidade do systema circulatorio geral deve augmentar em proporções equivalentes á dilatação d'esses vasos.» Conveniem notar, entretanto, a proposito d'esta dilatação invocada, que Scotti nunca presenciou ao exame ophthalmoscopico a menor modificação no estado de repleção do systema irrigador da retina.

Não passou certamente desapercibida, nas citações transcriptas, a circumstancia extravagante de serem dados, em favor da diminuição de tensão, os caracteres diametralmente oppostos da linha descendente dos traçados: Robin, argumentando com a obliquidade e dicrotismo d'esta linha, Gillet de Grandmont determinando-lhe uma direcção mais approximada da vertical e a desaparição do dicrotismo. As observações multiplicadas e modernissimas de John Sergide resol-

vem o problema satisfactoriamente, concedendo a este ultimo modo de ver toda a plausibilidade e concordancia com as percepções tactis fornecidas pelo pulso.

Antes de concluir esta exposição das modificações da circulação produzidas pelo alcaloide do jaborandi, não deixaremos passar em silencio o seu caracter inteiramente especial no caso de affecções cardiacas.

Este estudo, que foi feito por Albert Robin, é da maxima importancia sob o ponto de vista das contra-indicações therapeuticas do medicamento. O phenomeno então dominante é a irregularidade do pulso, e por consequencia das contracções do coração. — « Existe uma perturbação de todos os elementos da pulsação, uma *verdadeira asystolia* experimental de notavel intensidade, e de duração egual á da sudação, cuja marcha ella segue em certo modo. »

A par d'isto, deve collocar-se ainda uma particularidade observada por Gillet de Grandmont e por Pitois: a não existencia, por assim dizer, de traçado sphygmographico nos individuos em que se manifestem tendencias syncopaes ou nauseosas.

São estes, no seu conjunto, os caracteres e modificações do pulso que podem ser observados clinicamente. Porque nas experiencias de physiologia os resultados seriam differentes, como o indica o professor Vulpian. — « A tensão arterial parece não soffrer alteração sensivel emquanto o jaborandi produz os seus outros effeitos. Com relação ás pulsações cardiacas, nós vemol-as em certas condições physiologicas, consideravelmente retardadas. »

Acção sobre a temperatura

As observações dos caracteres que o pulso reveste quando sujeito á influencia da pilocarpina ou dos seus sâes são em geral concordantes : logo que, porém, se tomem para assumpto d'estudo as modificações de temperatura, ver-se-hão surgir as mais encontradas variantes que pôdem attingir o gráu de verdadeiras contradicções.

D'um modo summario, grupam-se em tres categorias as opiniões emittidas sobre este ponto. Para uns o primeiro effeito observado é uma elevação de temperatura, a que se segue pouco depois um abaixamento mais ou menos pronunciado e persistente : elevação e abaixamento que cada auctor aprecia diversamente, tanto em duração como em intensidade. Um segundo grupo d'auctores faz notar simplesmente um abaixamento, susceptivel de variar, do algarismo thermico primitivo. E ha finalmente alguns medicos, e em particular Löhrisch, que não verificam alteração alguma.

Em rapida revista passaremos estas differentes opiniões, ou pelo menos as principaes d'entre ellas.

As observações de Albert Robin, completas e interessantissimas, são as primeiras por ordem chronologica. No trabalho tão profundamente estudado d'este observador, a cuja penna magistral se deve a historia do jaborandi, é feita a distincção entre doenças agudas e febris, e são apreciadas em cada um d'estes grupos as variações de temperatura axillar e buccal. Nas doenças não febris, a temperatura eleva-se gradualmente, perto de quatro decimos de gráu, até ao momento em que a diaphorése começa a generalisar-se.

Então a temperatura desce e conserva-se oscillando cerca da media normal. Ao declinar da acção abaixa ainda, e no dia immediato persiste para mais ou para menos uma differença, postoque de importancia minima, em relação á temperatura da vespera. Nas doenças febris, esta differença constitue uma verdadeira defervescencia, por vezes consideravel, e que em media se approxima de quatro a cinco decimos de grau. Pelo que respeita ás variações comparativas das temperaturas da axilla e do recto, obtem-se os seguintes resultados: á elevação da primeira corresponde a principio um abaixamento da segunda, paralelo no estado normal, desigual nos estados febris; em seguida as duas curvas thermicas baixam simultaneamente, tornando-se mais notavel este movimento sempre da parte da axilla.

Pela sua parte, Green observou a elevação thermica attenuando-se depois, pela manifestação dos effectos do jaborandi, até ao seu valor primitivo. Raramente a temperatura ultrapassou este limite, e n'estes casos excepcionaes a differença não attingiu mais que um a dous decimos de grau, voltando invariavelmente no dia seguinte ao ponto notado no principio da experiencia.

As observações de Pilicier, Scotti, e Wagner, reproduzem com pequenas dissemelhanças o quadro apresentado por Albert Robin; mas Weber, o professor de Darmstadt, admittindo a elevação thermica inicial, dá como tão frequente, se não mais, a conservação da temperatura anterior durante o primeiro momento da experiencia.

Em opposição com os precedentes observadores, Sydney-Ringer e Gould nunca verificaram a elevação da temperatura inicial. A primeira modificação que so-

brevinha era um abaixamento, que nas creanças variou de seis decimos a um gráu (Fahrenheit), e que nos adultos obtinha a amplitude de um gráu; manifestando-se o restabelecimento do algarismo thermico normal sómente após um espaço de tempo comprehendido entre uma e quatro horas e meia.

A conclusões identicas são levados Riegel e Bardenhewer. Este ultimo admite além d'isso que a temperatura — que no maximo da diaphorése diminuiu cinco a seis decimos de gráu — se eleva á medida que a transpiração se attenua para alcançar porfim a altura primitiva. O desperdicio de calor seria devido, em consequencia, á evaporação do suor.

Entre tão encontradas opiniões apparece contudo um experimentador, Pitois — que n'um excellente trabalho sobre este novo medicamento apresenta o resultado de cuidadasas observações, cujo *modus faciendi* passamos a transcrever textualmente e cujas conclusões nos parecem legitimamente deduzidas.

«Antes de tomar nota da temperatura inicial, refere elle, tivemos sempre o cuidado de deixar permanecer na axilla o thermómetro durante vinte minutos, pouco mais ou menos. Ora, apenas terminada a injeção, a partir do terceiro minuto verificava-se uma ascensão do mercurio, muito insignificante é certo, mas que se accentuava mais entre o quinto e o oitavo minutos. Esta elevação da columna thermometrica, que corresponde ao momento em que o doente accusa uma sensação de calor, é de curta duração; e tanto que nos tinha passado desaperccebida nos primeiros tempos em que as nossas observações se faziam de dez em dez minutos. Em geral decae logo que o suor começa a despontar; e a descida continua então até abaixo da me-

dia normal, conservando-se n'este estado enquanto dura a sudação. Quando esta termina, se se tiver a precaução de enxugar cuidadosamente o doente, e com especialidade a cavidade axillar, póde observar-se no fim de vinte minutos um começo de elevação para o algarismo primitivo; e passadas duas horas a temperatura é normal. As oscillações thermicas são muito leves e em caso algum attingiram um grau. Nas nossas observações o parallelismo relativo entre as variações do pulso e da temperatura, que Pierre Dumas assigna-la na sua dissertação, mostrou-se sufficientemente caracteristico. Em resumo, dos trabalhos a que procedemos, resulta que a pilocarpina exerce sobre a temperatura uma influencia comparavel á do jaborandi, tal como nol-a indicam os estudos de Albert Robin.»

Acção sobre as secreções

Por mais interessantes que possam ser os factos precedentes, os effeitos mais curiosos da acção da pilocarpina, aquelles de que a therapeutica tira principalmente proveito, são sem duvida os que se manifestam pela exaggeração de trabalho dos differentes emunctorios da organização.

Estudaremos, pois, separada e successivamente: a secreção salivar, — a secreção sudoral, — a secreção urinaria, — as secreções accessorias.

SECREÇÃO SALIVAR.— De todas as hypercrinias que o alcaloide do jaborandi determina, a primeira a manifestar-se, a mais abundante, a que persiste mais tempo é a salivacção. Sem que o doente experimente na bocca a minima perversão da sensibilidade gustativa,

a minima sensação particular, se exceptuarmos a do calor, a saliva inunda-lhe a cavidade buccal.

Feita a administração da pilocarpina pela via hypodermica, os phenomenos declaram-se em media tres minutos depois da injecção; o *maximum* observa-se entre o duodecimo e o vigesimo minutos; e a plena salivacção dura ordinariamente um quarto de hora. No fim de vinte e cinco a trinta minutos começa a diminuir, e já muito reduzida no terceiro quarto de hora, quasi nunca excede, salvo com doses extremas, a duração de uma hora e um quarto a uma hora e meia.

A quantidade de saliva pôde avaliar-se em cerca de trezentos centimetros cubicos; postoque em certos individuos não exceda cento e vinte grammas e até oitenta centimetros cubicos quando pela primeira vez se sujeitam á acção do medicamento. Entretanto Wagner e Langlet asseveram que na maioria dos casos a pilocarpina tem um effeito cumulativo e que, com quanta maior frequencia é administrada, tanto mais rapida e consideravel é a sua acção, como se deduz das experiencias de Pierre Dumas que obteve duas vezes as enormes quantidades de mil e cem a mil cento e cincoenta grammas de saliva.

Como propriedades organolepticas, apresenta-se este producto de secreção claro, viscoso, levemente opalino, deixando precipitar pelo repouso um sedimento esbranquiçado de cellulas epitheliaes, e tendo segundo Robin uma densidade de 1,0045 e de 1,007 segundo Limousin.

Dos principios que entram na composição d'este liquido passaremos em silencio, pela sua somenos importancia, os saes que elle contém e as suas variações em relação á saliva normal; assim como tambem só por

memoria fallaremos nas proporções variaveis de uréa — n'ella descoberta, por Pettenkoffer — que Albert Robin dá como augmentadas em duzentos sessenta e sete milligrammas por litro sobre a quantidade normal, que é de quatrocentos e cincoenta milligrammas. São contradictados por Dumas estes resultados; e isto não póde de fôrma alguma surprehendêr-nos, se attentarmos nas innumeras causas de erro de que é susceptivel a dosagem d'este principio extractivo.

Um corpo, cuja presença é mais interessante verificar, vem a ser a ptyalina, que apparece na saliva medicamentosa em proporções comparaveis á da saliva normal. A este respeito fez Pitois uma serie de experiencias que, apesar de não terem o rigor chimico, são ainda assim d'um verdadeiro interesse clinico. Tendo tomado, d'uma parte, uma quantidade dada de saliva normal, filtrada e diluida em agua na razão de um para cem, e d'outra parte, uma egual quantidade de saliva colhida nas observações a que procedeu, o mais proximo possivel do momento da emissão, egualmente filtrada e diluida em agua na mesma proporção, misturou em cada uma d'estas salivas a mesma porção de gomma d'amido. Abandonadas as cousas por um certo espaço de tempo, foram filtradas estas soluções e n'ellas vertido um volume egual do licor cupro-potassico; e por este processo, pouco exacto e até grosseiro, obteve nos dous casos um precipitado d'oxido de cobre d'uma altura equivalente. Em todo o caso a conclusão legitima d'estes resultados, que por outros observadores tem sido apreciados tambem, é o poder saccharificante consideravel da saliva eliminada sob a influencia da pilocarpina.

As investigações feitas sobre a presença da sub-

stancia activa do jaborandi no liquido salivar foram até aos ultimos tempos infructiferas, e o proprio Hardy em vão procurou descobri-la; no entanto a existencia do alcaloide foi verificada d'uma maneira constante nas experiencias a que já nos referimos de Gillet de Grandmont.

Quanto á origem da saliva segregada, se é verdade que se póde attribuir na sua producção um papel activo a todas as glandulas e folliculos da cavidade buccal, parece que a funcção principal de secreção pertence ás glandulas sub-maxillares que se apresentam quasi constantemente tumefactas, augmentadas de volume e por vezes dolorosas.

Resumindo: o effeito sialagogo é o mais seguro e mais intenso dos phenomenos provocados pela pilocarpina. Tem-se observado em todos os animaes.

«É extremamente raro que o homem não salive, escreve Gillet de Grandmont; e, quando isto acontece, é atacado de vomitos devidos provavelmente á acção da pilocarpina sobre o estomago. N'este caso ha mal-estar, nauseas, tendencias a syncopes, e o que produz algum allivio no estado dos doentes são as inhalações d'acido acetico.»

SECREÇÃO SUDORAL.—Mais tardia do que a secreção salivar, a do suor é em geral precedida, e em certo modo annunciada, pela ruborisação da face, que é a primeira a humedecer-se, por uma sensação de calor e plenitude em todas as partes que vão ser invadidas. Emquanto não se manifesta, ha em todo o organismo um periodo de expectativa e de tensão assaz penosas, acompanhadas d'uma dôr gravativa de cabeça, que só começa a attenuar-se com os primeiros

suores. Estes são frequentemente precedidos de vertigens.

É em geral depois de seis a dez minutos que se revela uma ligeira humectação, bem depressa transformada em finas gottas, prestes a fluir copiosas no momento do *maximum* da acção, correspondente d'ordinario ao fim do primeiro quarto de hora.

Dissemos ainda ha pouco que a diaphorése começava pela face; entretanto alguns observadores verificaram que o primeiro signal da sudacção se dava a conhecer principalmente no membro em que se effectuava a injeccção: seja como fôr, é sempre a fronte, as azas do nariz e o peito que se cobrem de suores mais abundantes. Algumas vezes os membros superiores apresentam-se absolutamente seccos e até um um pouco arrefecidos. Estas variedades de effeito determinadas por disposições individuaes são susceptiveis de affectar as fórmas mais extravagantes; e não ha um só observador que não apresente nos seus relatorios factos de tal natureza. Assim é que Pitois e Rokitanski referem ter encontrado individuos completamente rebeldes a toda a acção diaphoretica, ou nos quaes esta acção, lenta e passageira, se limitava á fronte e ás partes superiores do peito. E, cousa notavel, este phenomeno dava-se exactamente em pessoas que, com a maior facilidade transpiravam sob a influencia dos agentes physicos. N'estes casos, ora a salivacção pela sua abundancia suppria a escassez dos suores, ora ficava sem modificacção sensivel, n'uma inalterabilidade muito pronunciada.

É passivel das maiores contingencias, a avaliaccção ainda mesmo approximativa da quantidade do suor exhalado, pelas condiçções variadas que influem na sua

produção; pois, envolvendo o corpo ou um membro em um tecido impermeavel, estorvada a evaporação, deve diminuir a actividade do phenomeno. Scotti e Curschmann, procurando obter o valor do suor pela differença de peso do paciente antes e depois da experiencia, e subtrahindo d'essa differença o peso da saliva, obtiveram uma media de um a dous kilogrammas. Operando da mesma maneira Stumpf achou que a perda do liquido pela pelle e pelos pulmões tinha variado de vinte e duas a oitocentas e cinco grammas, ou em media quatrocentas e quatorze grammas, sendo o dispendio physiologico de oitenta e uma. Em vista das suas observações, Pitois determina-lhe em quantidade approximada o peso de quinhentas grammas.

A duração da sudação, avaliada pelos diversos experimentadores d'um modo variavel, não excede em geral, com doses moderadas, o espaço d'uma hora; e este caso póde ainda qualificar-se como excepção. A partir do trigesimo ou trigesimo quinto minuto a sudação attenua-se consideravelmente a ponto de quasi parecer terminada, até que no momento da sua supressão effectiva, o doente percebe frequentemente um calafrio assaz intenso que póde persistir ainda por uma hora, posto que já a esse tempo elle tenha abandonado o leito e se entregue aos seus trabalhos habituaes. Um facto, digno de reparo e que em alguma parte do nosso escripto já fizemos sobresahir, é que — nos primeiros dias, pelo menos, da administração regular da pilocarpina, doses eguaes produzem effeitos crescentes e cada vez mais rapidos, que, no fim d'um certo tempo, quando esta especie de accumulação cessa, dão logar inversamente a uma diminuição na intensidade dos phenomenos.

Os caracteres chimicos do suor resumil-os-hemos brevemente. De reacção sempre acida ao principio, torna-se neutro e alcalino antes da declinação. Affecta uma côr opalescente que lhe é dada por detritos de epithelio e productos sebaceos, e filtrado é limpido e muito aquoso. Em geral não tem cheiro. A sua composição, segundo alguns auctores, apresentaria um augmento dos chloretos e da uréa. Os primeiros, que Favre avalia em 2,25 grammas, e Schottin em 3,60 grammas por litro, são cotados nas observações de Robin em uma media de 3,68 grammas. A variação da uréa seria de 0,65 grammas a 1,13 grammas acima da quantidade normal, que Favre estabelece em 0,044 grammas por mil. Finalmente Limousin tendo experimentado n'uma certa quantidade de suor humano, collhido da fronte por meio d'uma esponja fina, descobriu n'esta secreção a presença do alcaloide.

Terminada a sudação, a pelle torna-se geralmente arida nos individuos em condições normaes. Entretanto nos de fraca constituição os suores prolongam-se muito, como se observa principalmente nos rheumaticos, sem que d'ahi resulte influencia de mau presagio para a marcha da doença. O que parece acontecer na quasi totalidade dos casos é uma facilidade maior de transpiração, e muitas vezes até, depois das primeiras applicações do medicamento se tem verificado com insistencia suores nocturnos muito profusos. É possivel, comtudo, que isto não passe de mera coincidencia.

SECREÇÃO URINARIA. — Ainda da parte do aparelho da urinação a acção da pilocarpina se revela por uma hypercrinia sensivel — a diurése.

Acompanhado de sensações anormaes na urethra e

na bexiga, o effeito obtido, passados dez a quinze minutos depois da injeção hypodermica, é uma necessidade de micção tão imperiosa e urgente como o seria n'uma cystite. Em seguida sobrevém a diurése, indiscutivelmente observada por Pitois e Robin, que faziam urinar os doentes antes da operação, pondo d'este modo em relevo a origem medicamentosa da hypersecreção renal; e provada tambem pela auto-experiencia do primeiro, que sujeito á influencia da pilocarpina obteve no espaço de uma hora a quantidade de noventa e cinco centimetros cubicos d'urina, ao passo que normalmente esta não excedia nunca o limite maximo de setenta centimetros cubicos. Identicos resultados colheram Gubler e Rendu em casos pathologicos de nephrite, Langlet n'uma albuminuria de prenhez e Alexandre Aubert n'uma nephrite albuminosa consecutiva a scarlatina. Cantani admitte egualmente a diurése como uma das principaes manifestações que o alcaloide do jaborandi produz, e emfim Scotti refere-a tambem, posto que como phenomeno inconstante. A estes resultados contrapõem-se as opiniões de Stumpf e Bardenhewer que sustentam que a secreção da urina quasi não é influenciada e que não soffre modificação alguma, quer nos seus principios constitutivos quer no seu peso especifico.

Esta ultima asserção não é compartilhada por Albert Robin que, na sua importante monographia sobre o jaborandi, analysa com minuciosidade as alterações por elle imprimidas á urina.

Passaremos a resumir, o mais fielmente possivel, o resultado das suas observações. Depois de ter verificado que, com doses elevadas, a quantidade de urina diminue trezentos centimetros cubicos em media no

proprio dia da administração do medicamento, para augmentar levemente no dia immediato entre os limites de setenta a cento e setenta centímetros cubicos — elle assignala em seguida a diurése provavel, obtida com doses fraccionadas, que chega a elevar o *quantum* da hypersecreção a quatrocentos e cincoenta centímetros cubicos. A densidade da urina no dia da experiencia augmenta um pouco; a uréa diminue cerca de 2,82 grammas e nos casos de sudação consideravel 3,50 grammas, diminuição que é menos importante com uma diaphorése fraca. Ha egualmente, durante a sudação, abaixamento na quantidade do acido urico, attingindo o valor de quinze por cento nas hypererinnias sudoraes fortes, e descendo a nove por cento nas que são menos abundantes. Depois da diaphorése, se esta foi consideravel, o acido urico sóbe á proporção de dezete por cento diminuindo no caso contrario até uma differença de vinte e quatro por cento. As variações dos chloretos tem a mais estreita analogia com as do acido urico, em relação á abundancia ou fraqueza da sudação.

Admittidos por Pierre Dumas, os resultados obtidos por Albert Robin sob o ponto de vista da uréa são infirmados em parte pelos de Bougarel, que em cinco dosagens reconheceu tres vezes diminuição, e duas augmento d'uréa. As analyses de Ball e Hardy pelo contrario concordam com os dados que deixamos expostos; a excreção d'uréa pelos rins diminuiu sempre nas suas experiencias na proporção media de 6,78 grammas, sendo as differenças extremas entre as dosagens d'este principio extractivo, antes e depois da administração do agente pharmacologico, de sessenta centigrammas a vinte grammas. O que, porém, é mais

notavel é que, ainda quando não produz a diaphorése, o jaborandi, ou o seu alcaloide, diminue a excreção da uréa.

SECREÇÕES ACCESSORIAS. — Com as variações de composição e quantidade da secreção urinaria, estudámos a ultima das modificações secretoras que tem alguma importancia physiologica. As outras hypercrynias: a lacrimação, as secreções bronchica e nasal, são de fraca intensidade e não offerecem particularidades dignas de reparo. A respeito d'ellas só poderiamos repetir o que dissemos no começo do estudo physiologico do medicamento.

O mesmo não acontece com as secreções do tubo digestivo, ás quaes concederemos n'este capitulo menção especial. Nos animaes, e principalmente nos cães, demonstrou o professor Vulpian a hypercrinia de todas as glandulas. E a concluir d'aqui para o que se dá no homem não ha grande difficuldade. É assim que os vomitos — que raras vezes e só com doses consideraveis sobrevem — dão em resultado a regeição d'um liquido viscoso, levemente corado de verde ou amarello, analogo ao producto dos vomitos pituitosos, semelhante tambem á saliva segregada. Mas, por experiencias minuciosas, provou-se que não era d'esta ultima natureza o liquido vomitado, porque a saliva era cuidadosamente expuida pelo paciente. Entretanto em casos, descriptos por Pitois, de injectões feitas poucos instantes após o almoço do individuo observado, nunca se manifestaram os vomitos alimentares. Demais d'isso, as injectões de pilocarpina, dadas em doses razoaveis, raro produzem vomitos que tão frequentes são com a ingestão de infusões de jaborandi.

O que se verifica communmente, já o dissemos, é um estado nauseoso mais ou menos pronunciado, desagradavel sem duvida, mas muito supportavel.

O cão vomita muito depois das injectões hypodermicas d'esta substancia, e o gato egualmente; o cavallo, pelo contrario, não faz um só esforço de vomituição, mas a hypersecreção do tubo digestivo é n'elle facilmente demonstravel pelas dejeções diarrheicas, que entretanto não tem a fluidez das do cão. Esta perturbação intestinal é pouco frequente no homem, e por bom numero de observadores é considerada como effeito d'uma derivação d'acção sobre o tubo digestivo, devida á supressão ou estorvo da transpiração. O que se póde observar mais ordinariamente do que a diarrhéa, são ruidos de gorgolejo, borborygmos com ou sem colicas, uma sensação extranha de tenesmo rectal — que, em algumas observações, chegava a revestir o character de dôr insupportavel — e finalmente uma emissão de gazes no fim da acção do medicamento.

Em segundo lugar dedicaremos uma palavra á secreção do leite, cuja exaggeração descoberta por Albert Robin tem sido, em Inglaterra e recentemente, objecto de aturado estudo da parte de Sydney-Ringer e Gould.

Foi o conhecimento do antagonismo entre a atropina e a pilocarpina que levou estes experimentadores á indagação dos effeitos que esta substancia produziria sobre as glandulas mammarias. Sabendo que a atropina suspende a secreção lactea nas femeas que amamentam, elles ensaiaram actual-a administrando o jaborandi e observaram uma hypercrinia temporaria, muito distincta, dos órgãos secretores do leite.

Estas propriedades galactogogas foram confirma-

das por Peart que recommenda o jaborandi na dóse de trinta grammas, tres vezes por dia, para augmentar a secreção cujos productos de fórma alguma são nocivos á creança que os ingere.

Finalmente ao encerrar o estudo da influencia d'este agente therapeutico sobre as secreções, não deixaremos passar em silencio uma propriedade observada por Schmitz, medico-oculista de Köln, que fará rejubilar todos os calvos. Segundo elle, o chlorhydrato de pilocarpina faria renascer o cabello.

Tracta-se n'uma primeira observação, d'um homem de sessenta annos, de craneo desnudado, a quem se fizeram tres injeções de pilocarpina por causa de uma affecção ocular. Pouco tempo depois apparecem muitos cabellos delgados, e no fim de quatro mezes a cabeça toda estava guarneçada de cabellos: uns brancos, grisalhos outros, e outros completamente negros. Medicação identica foi applicada a um outro doente, de trinta annos de idade, e atacado de calvieie parcial. No fim d'algum tempo, a parte despida estava inteiramente coberta de cabello.

Acção sobre a pupilla e globo ocular

Com o estudo das modificações observadas no aparelho ocular terminaremos a longa exposição da acção physiologica d'este novo alcaloide.

São de duas especies as variações de que vamos occupar-nos: umas actuam sobre a pupilla, as outras affectam os phenomenos de accommodação ou de visão.

Aquellas, verificadas pela primeira vez por Gailippe e Bochefontaine, estudadas mais particularmente em Inglaterra por Sydney-Ringer e Gould, são de na-

tureza muito desigual, segundo a via de applicação do medicamento é interna e por absorpção, ou topica e immediata sobre o globo ocular. No primeiro caso ora se manifesta (e é o resultado da maioria das observações) uma diminuição muito notavel da abertura pupillar, que ainda assim só se torna bem sensivel ao terminar a diaphorése — ora, com menos frequencia, a iris fica inalteravel — ora ha, mas sómente no começo da experiencia, uma dilatação do orificio que nunca é permanente e que termina por fim n'um estreitamento muito pronunciado ao declinar da acção.

N'uma serie de quadros graphicos em que se notam os movimentos da temperatura e do pulso conjunctamente com as variações da pupilla, demonstra Pitois que estas correspondem ao typo da myose progressiva, que é de ordinario o mais frequente.

O terceiro modo de influenciar a iris não indica, conforme a opinião d'este auctor, que haja contradicção na acção, mas simplesmente que é filiado no estado nauseoso e na susceptibilidade propria do individuo em experiencia. — «Não queremos dizer com isto, professa elle, que todas as vezes que houver nauseas haja dilatação. As observações contradizem-o. Mas em certos temperamentos mais susceptiveis a mydriase produz-se não sob a influencia do medicamento, mas por uma acção natural, por um reflexo de origem abdominal, e que frequentemente temos verificado em nós, sujeito como somos a enxaquecas e embarços gastricos. Assim é que, nas nossas experiencias, foi em nós proprio que se attingiu o *maximum* da dilatação, havendo então o desaparecimento quasi completo da iris.»

Se em lugar de fazer absorver o medicamento, se instillarem algumas gottas de uma solução de pilocar-

pina, observa-se immediatamente uma contracção, por vezes em extremo energica, da pupilla que se torna além d'isso muito preguiçosa. A abertura pôde em alguns casos ser reduzida a um terço do seu diametro normal. Em vista das observações de Sydney-Ringer e de Gould este phenomeno não é constante, e só foi por elles apreciado dezenove vezes em trinta e um casos. Segundo Scotti, porém, a contracção nunca falta, e com uma só gotta da solução de chlorhydrato de pilocarpina a dous centesimos a sua duração é de duas a tres horas, podendo levar-se a vinte quatro com doses proporcionaes e successivas.

A par d'estes phenomenos, outros se passam menos sensiveis, assignalados pela primeira vez por Tweedy e Martindale. Consistem elles no facto particularissimo da quasi coincidencia do *punctum remotum* com o *punctum proximum*, que Tweedy attribue a uma tensão maior dos musculos e que se traduz por um enfraquecimento do poder de accommodação dos olhos ás diversas distancias.

Tem sido tambem observada por varios experimentadores uma amblyopia passageira medicamentosa; e já Robin, na obra a que nos temos reportado, e Créquy, n'uma communicação endereçada á Sociedade de Therapeutica, relatam uma diminuição quasi total da vista, que obsta de perto ou de longe á percepção nitida dos objectos, causando vivas inquietações aos pácientes, mas sem gravidade, nem duração importante.

Certos observadores fallam egualmente d'um abaiamento de tensão do globo ocular. Béranger invoca-a para explicar a dilatação pupillar que em alguns casos se verifica tomando o logar aos phenomenos de

myose. Com respeito a este ponto especial, julga Pitois que póde dar-se a mais pronunciada mydriase revelando-se simultaneamente uma tensão dolorosa do globo ocular. Mas seja como fôr, o que parece indiscutível é que no apparelho da visão se dá uma depleção vascular ou aquosa, como se deduz das investigações de Metaxas, de Marselha: — «O trabalho de reabsorção intersticial exaltado pela pilocarpina parece exercer-se egualmente sobre os elementos figurados do sangue extravasado.»

E para concluir com a analyse dos phenomenos determinados pela pilocarpina no apparelho ocular, citaremos as variações da temperatura local, estudadas minuciosamente por Gillet de Grandmont. Consoante a sua opinião, uma hora após a injeccão hypodermica, manifesta-se um abaixamento da temperatura do orgão que attinge em media um valor de oito decimos de gráu centigrado.

MECHANISMO PHYSIOLOGICO

Para comprehender este mecanismo, para seguir utilmente na sua fôrma logica as habeis deducções pelas quaes o sabio professor Vulpian estabelece contra a theoria da irritação das cellulas a da acção nervosa, é forçoso fazer uma ideia geral dos agentes da secreção.

Na sua fôrma abstracta uma glandula póde ser considerada como composta essencialmente por uma cellula e nervos que regularisam ou suscitam a sua actividade, e accessoriamente já por um vaso. Os nervos que esta cellula recebe são de duas especies: uns emanam do systema autochthono do grande sympathico, provém os outros do systema nervoso commun. Tal é pelo menos a disposição geral das glandulas salivares e sudoriparas. Com respeito ás primeiras — cujo typo de estudo é a glandula sub-maxillar — sabe-se effectivamente que, innervado pelos filetes sympathicos do ganglio cervical superior, este orgão se-

cretor recebe do bolbo os filetes da corda do tympano. Uma organização analoga foi demonstrada recentemente nas glandulas sudoriparas das patas do gato por Vulpian. As importantes experiencias d'este habil observador provaram (e é pela mais legitima das inducções que se applicam tambem ao homem) que o glomerulo sudoriparo recebe a sua innervação não só do sympathico, mas ainda da medulla por filetes reunidos para o jogo posterior aos ramos do sciatico, e aos do plexo brachial para os quartos dianteiros. Que os nervos se distribuem nas proprias cellulas e não sómente nos vasos que as irrigam, como muito tempo se suppoz, demonstrou-o a experimentação physiologica, antes que as observações de Coyne, n'estes ultimos tempos fizessem ver a presença de *cylinder-axes* terminaes e até de cellulas nervosas na membrana limitante das cellulas sudoriparas.

Assentes estes preliminares, podemos encetar a analyse das experiencias e das conclusões que permitiram attribuir a eliminação da pilocarpina a uma acção nervosa e não á irritação directa das cellulas salivares e sudoraes.

A excitação do nervo lingual (Ludwig), isto é, da corda do tympano (Claude Bernard) que lhe está annexa, produz um consideravel augmento da secreção da glandula sub-maxillar. Por outro lado, a faradisação dos ramos sympathicos da glandula faz cessar esta secreção: phenomeno que, no entanto, não se dá instantaneamente mas é precedido d'um periodo de accleração do escoamento salivar. É verdade tambem que, sob a influencia do sulfato de atropina, a electrisação do nervo lingual unido á corda do tympano já não determina o menor escoamento (Kenchel), posto

que exerça sobre os vasos da glandula a sua acção habitual de dilatação e de activação circulatoria (Heidenhaim). N'estas condições a *faradisação da extremidade superior do cordão cervical sympathico provoca ainda o escoamento salivar*. Heidenhaim que o observou, conclue que a abolição da acção exercida sobre a glandula pela corda do tympano é devida á influencia do veneno sobre as extremidades glandulares do ramo nervoso e não á *annulção das funcções cellulares da glandula*. D'outro modo estas funcções ficariam annulladas, em lugar de se exaggerarem de novo quando se faradisam os filetes sympathicos. Além d'isto, assim como o prova a exaggeração, estes não participam da paralyisia toxica dos filetes da corda do tympano.

Estas conclusões são a base do argumento que faz regeitar a opinião d'uma acção directa do jaborandi ou do seu alcaloide sobre as cellulas da glandula para explicar a influencia sialagoga do veneno.

Acabamos de dizer que os filetes do sympatico conservam intacta a sua acção sobre a glandula sub-maxillar d'um cão atropinizado, quando por effeito da atropina se tinha manifestado a paralyisia dos ramusculos da corda do tympano: e que por outro lado a atropina deixava em toda a integridade as funcções das cellulas proprias da glandula. Ora, se a um cão assim atropinizado se injectar pilocarpina, não se lhe produz a salivação: por consequencia as cellulas glandulares que, como sabemos, conservam as suas funcções intactas, não são incitadas a entrar em acção com o alcaloide; por outras palavras, este não actua sobre as cellulas para dar logar ao ptyalismo. Tambem não actua, como faz a atropina, paralyisando a corda do tympano, porque a paralyisia d'este nervo não produz

a menor exaggeração da secreção salivar. A sua influencia tão pouco se exerce excitando os filetes do *sympathico*, porque, como a irritação electrica d'estes n'um cão atropinizado produz um augmento de salivação, a excitação d'elles pela substancia activa do *jaborandi* produziria no mesmo cão os mesmos effeitos de *hypercrinia*.

Mas é precisamente o contrario d'isto que se verifica, ficando portanto em presença uma da outra sómente duas *hypotheses*: ou a *pilocarpina* se impõe ao *sympathico* paralyzando-o, ou se dirige á corda do *tympano* provocando-lhe a excitação.

Antes de nos decidirmos por uma d'ellas, convém examinar o modo de acção das glandulas *sudoriparas*. A experiencia clinica demonstrou que a secção do *sympathico* no pescoço produzia a exaggeração do suor na face. Quem diz secção, diz *paralysis*: o suor seria portanto o resultado d'uma *paralysis* do grande *sympathico*, generalizando a todo o corpo o que se passa na face.

N'este ponto, comtudo, a questão — que era simples emquanto se não demonstrou a dupla innervação das glandulas *sudoriparas* e emquanto, com *Vulpian*, se acreditava que as *cellulas* d'estas tendo tendencia para segregar d'uma maneira continua, eram modificadas no seu trabalho secretor por fibras nervosas que exerciam uma influencia moderadora — a questão, repetimos, torna-se complexa, tão complexa como a das glandulas salivares.

Entretanto pelos caracteres do liquido salivar, que são os da saliva *sympathica*, da que *Claude Bernard* chamava tambem *paralytica* — tendo a saliva proveniente da excitação da corda uma fluidez muito consi-

deravel—póde-se desde já escolher como faz Vulpian, entre as duas hypotheses, a da acção paralytica da pilocarpina sobre o sympathico, que terá como argumentos a favor o facto ha pouco citado da hypersecreção sudoral causada pela secção do sympathico e os phenomenos geraes observados, especialmente a diminuição da tensão arterial, que parecem devidos a um processo paralytico.

APPLICAÇÕES THERAPEUTICAS

O emprego da pilocarpina na therapeutica, que ainda agora se conserva n'um circulo em demasia restricto, baseia-se nas suas propriedades sialagogas e mais principalmente nas manifestações sudoraeas que determina.

Na medicina antiga, quando a sudação era, por vezes até ao abuso, muito mais usada do que modernamente, este agente pharmacologico teria conquistado sem duvida uma voga em relação com a certeza e especialidade da sua acção. Teria sido talvez o anti-syphilitico por excellencia. Nos nossos dias, pelo contrario—em que, apesar da sua utilidade em certos casos incontestavel, os diaphoreticos são tão desprezados—após o entusiasmo da surpresa, e as esperanças exaggeradas que fez nascer por occasião do seu apparecimento na therapeutica, o jaborandi e o seu principio activo decaíram dentro em pouco do papel

de agentes d'uma medicação seguida, para se tornarem simplesmente objecto d'uma curiosidade benevola.

Como no começo do nosso trabalho o fizemos sentir, o que os medicos procuraram quasi exclusivamente estudar ou conhecer, foi a sua acção physiologica tão curiosa e cheia de attractivos. Mas os elementos da sua historia therapeutica, dispersos e desconnexos, estão ainda por enfeixar. Ainda não está feito — e bem longe está por ora de se fazer — o inquerito que decidirá se, como nós o acreditamos, a pilocarpina tem direito a exigir mais do que boa acolhida e curiosidade, se ha verdadeiramente affecções, e quaes são ellas, em que a sua administração substitua com vantagem as medicações até hoje instituidas. Porque não se tracta só de saber se uma especie therapeutica actua, e como; mas de conhecer se essa acção em qualquer circumstancia ou em condições determinadas, é superior á de outros remedios mais faceis ou menos dispendiosos, sendo o preço elevado d'um medicamento — caso em que a pilocarpina se encontra — muito frequentemente o inconveniente mais serio a cohibir-lhe o uso.

Mas basta de preliminares: nós vamos passar em revista muito succinta e rapida, os casos differentes em que o alcaloide do jaborandi tem sido ensaiado com mais ou menos felicidade. Para n'este assumpto exprimirmos um juizo faltar-nos-hia, demais o sabemos, o elemento indispensavel de toda e qualquer critica: a experiencia e a practica numerosa; por isso nos limitaremos a citar factos, e as apreciações motivadas dos que os observaram.

Uma das primeiras affecções em que se empregou o jaborandi foi a bronchite ordinaria no periodo inicial. Transpirar para uma *constipação*, na phraseolo-

gia vulgar, é o meio mais comedido de que o povo lança mão quotidianamente, e o povo nem sempre deixa de ter razão. Demais d'isso é esta uma doença tão leve que o tractamento pouco ou nada influe sobre a sua marcha. Na bronchite chronica com emphysema ou asthma, Gubler foi dos primeiros a obter felicissimos effectos. N'um individuo atacado de um accesso de asthma alcançou elle por este meio a desaparição do paroxismo; e depois em mais de seis doentes foram os accessos suspellidos pelo jaborandi. *Grippes* foram tambem debelladas com muita rapidez. N'uma palavra — e n'isto nada ha que admirar — nos catarrhos agudos ou chronicos dos bronchios, a pilocarpina pela derivação sudoral que produz dá excellentes resultados. Nos catarrhos seccos principalmente a sua acção é muito favoravel por provocar e facilitar a expectoração. E não nos demoraremos mais n'estes factos que se poderiam prever por simples intuição.

Nas affecções rheumaticas sub-agudas ou chronicas, a pilocarpina tem sido muito frequentemente empregada, e as observações felizes são em copia de vulto. No rheumatismo agudo a sua influencia é mais discutivel, e não poderia em todo o caso substituir medicações d'uma certeza de acção pelo menos igual á d'este alcaloide, e que tem a recommendal-as um uso largamente experimentado. A provocação do suor n'esta doença não é, como o faz notar Parrot, uma indicação racional. Muito pelo contrario — «o medicamento actua aqui no mesmo sentido que a doença: como ella, dirige-se ao coração; como ella, produz uma sudação profusa.» — Não deixa de ser verdadeira esta proposição; mas no entretanto factos ha, d'uma nitidez bem accentuada, em que apesar de complicações cardiacas

o rheumatismo agudo cede á administração do jaborandi.

Tal é o caso do doutor Keating — inserto no *Philadelphia medical Times* de 1877. Tractava-se d'um individuo soffrendo de rheumatismo polyarticular agudo, muito doloroso, complicado de endo-pericardite. Administrada a pilocarpina, produziu-se após a transpiração um allivio completo, com abaixamento de temperatura e sem depressão notavel do organismo. Conservado ao doente, a seu pedido, o novo agente therapeutico sustentou a melhora accentuando-a por fórma que o restabelecimento foi prompto, sem que restassem ao menos vestigios de lesão permanente de qualquer natureza. De passagem citaremos um modo de applicação inteiramente particular empregado pelo doutor Keating. Sobre as articulações doentes collocam-se folhas de jaborandi em cataplasmas: a dôr atenua-se, e além d'isso, dar-se-hia a desaparição ou pelo menos diminuição do edema local, e isto por uma acção directa das glandulas sudoriparas com que o medicamento está em contacto. Esta desaparição — passageira no caso a que vamos referir-nos — produz-se não sómente nas articulações affectadas do rheumatismo, mas ainda nos edemas dos extremos inferiores, consecutivos ás doenças do coração.

Seja, porém, qual fôr a maneira porque se expliquem os casos felizes do jaborandi no rheumatismo agudo, convirá recordar aqui — ainda que não fosse senão para comprovar que a diaphorése não é só activa — que o professor Vulpian viu contrariamente a suppressão do suor produzir bellissimos effeitos n'este estado morbido. É assim que em muitos casos a atropina, pela abolição da transpiração, alliviou conside-

ravelmente o paciente, sem produzir a menor aggravação da doença, e sem lhe prolongar a duração.

Uma outra affecção, bem visinha da precedente pela sua etiologia diathetica e de estação — a pleuresia — tem sido tambem objecto de numerosas e animadoras experiencias sob o ponto de vista do seu tractamento pela pilocarpina. Vulpian cita o caso d'um homem de dezoito a vinte annos, no qual uma pleuresia franca foi jugulada em dous dias, no seu periodo inicial. As observações de Créquy, Gubler, Grasset, Lequesne attestam todas, n'uma uniformidade satisfactoria, a benéfica influencia exercida pela diaphorése sobre a producção e reabsorpção do derrame. Na sua these do tractamento da pleuresia pelo alcaloide do jaborandi o doutor Wemaere relata seis factos collhidos na clinica de Gubler e uma observação de Vermullen, em que este medicamento fez desaparecer os derrames. Emfim n'uma communicação dirigida ao jornal italiano — *Il Morgagni* — pelo doutor Cassagrande, entre diversos casos de rheumatismos chronicos, syphiliticos ou gottosos, felizmente modificados, são citadas duas observações de pleuresia egualmente concludentes com respeito ao ponto que nos occupa.

Para resumir o emprego therapeutico da pilocarpina n'esta doença, não podemos fazer melhor do que dar um esboço das conclusões a que chegam Grasset — que practicou na faculdade de medicina de Montpellier, na clinica do professor Combal — e o distincto medico dos hospitaes de Paris, o doutor Landrieux, que experimentou muito recentemente nos seus clientes a efficacia do novo agente pharmacologico.

— «O jaborandi — diz o primeiro — seria muito util no tractamento dos derrames pleureticos, qualquer que

fosse a sua antiguidade e abundancia; faria reabsorver rapidamente o liquido e estabelecer os ruidos de attritos pleuraes. Mas a partir d'este momento, torna-se absolutamente inefficaz...»

Não se conforma Landrieux com esta ultima parte, porque em uma nota que em julho de 1879, insere no *Journal de Thérapeutique*, professa que — «uma intervenção activa, prompta, energica, tal como a que póde obter-se com a pilocarpina, é susceptivel de evitar aos doentes as diversas phases da evolução d'esse processo pathologico; e principalmente permite obter a *restitutio ad integrum*, a cura de uma pleuresia sem *reliquats*... pondo d'esta fórma os individuos affectados de semelhante estado morbido ao abrigo dos perigos que lhes podem advir dos vestigios de antigas lesões pleuraes.»

Depois da pleuresia citaremos ainda entre as doenças pyreticas em que o jaborandi tem sido empregado: — a febre typhoide, que o doutor Symphronio Coutinho diz ter conseguido modificar favoravelmente, pela administração do jaborandi, tanto com relação á marcha como á duração da affecção, se bem que o medicamento n'estes casos vae simplesmente preencher indicações symptomaticas; — a angina tonsillar, combatida com este agente therapeutico pelos medicos hespanhoes: Felix Giralt, de Barcelona, e Benito Bordas, de Matanzas, os quaes em conformidade com os resultados obtidos por Albert Robin verificaram a diminuição de volume das amygdalas após os efeitos medicamentosos; — a febre amarella, de que o primeiro d'aquelles clinicos triumphou em caso dos mais graves, debellando a affecção em cinco dias, e para cujo tractamento elle estabelece como condição formal

do emprego da pilocarpina, que a sua administração se institua ou no periodo de invasão, quando as alterações são pouco pronunciadas, ou então muito mais tarde, quando se installa a doença no segundo periodo da sua evolução.

Nas febres eruptivas o uso do alcaloide do jaborandi circumscreve-se, pelo cyclo definido que as caracteriza, a favorecer a erupção e a actual-a quando por ventura seja lenta e demorada.

Entre este genero de affecções — com que a clinica e a etiologia tendem diariamente a agrupal-as — consideraremos tambem a erysipela e as parotidas.

Do primeiro d'estes estados morbidos existem dous casos de origem traumatica, occorridos na clinica de Verneuil e relatados por Dave ao *Journal de Thérapeutique*. As melhoras foram notabilissimas, na primeira das observações, ao fim de dous dias de emprego do medicamento; ao quarto dia da apparição da erysipela em uma ferida da face, a tumefacção desapareceu, a vermelhidão empallidece e uma semana depois restava apenas, como vestigio, uma ligeira desquamação.

Contra as parotidas tem a pilocarpina dado sempre excellentes resultados, não só modificando poderosamente o estado actual da doença, mas influindo d'um modo favoravel nas consequencias ultteriores e particularmente graves do stadio avançado d'este processo pathologico.

Experiencias feitas pelo doutor Czernicki com a maxima attenção, demonstram á evidencia que nunca se viu, nos individuos affectados de similhante doença submettidos á acção do novo sudorifico, a atrophia do testiculo que tantas vezes resulta da orchite sympto-

mática na apparencia tão benigna. As observações de Testa concordam com as d'este medico do exercito francez e confirmam-as plenamente. Segundo o observador italiano, o jaborandi efficaz no tractamento das parotidas teria sobretudo a vantagem de poder, administrado a tempo, sustar o desenvolvimento ulterior d'esta affecção, combater-lhe as metastases, e até prevenir-as.

Não é só contra a tumefacção das parotidas, mas ainda contra as parotidites inflammatorias, que a acção sialagoga da pilocarpina, junta aos seus effeitos sudorificos, produz curas sobremaneira felizes. Tal é o caso da practica de Leyden em que foi debellada inesperadamente uma parotidite dupla, consecutiva a uma febre typhoide.

São tambem surprehendentes os resultados obtidos pela administração da pilocarpina no tractamento das febres intermittentes nas poucas experiencias a que até hoje se tem procedido. Aos casos de Prokop von Rokitanski e de Gaspard Griswold, extractados no *Journal de Thérapeutique*, accrescem as quatro observações do illustre professor Picot da faculdade de medicina de Bordeaux que elevam o azotato de pilocarpina á cathegoria d'um verdadeiro febrifugo. Do artigo d'este distincto auctor, publicado na *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie* de 14 de dezembro de 1879, transcreveremos as seguintes considerações, sem duvida alguma muito menos eloquentes do que os casos referidos:

—«Em vista das minhas observações, escreve elle, o nitrato de pilocarpina seria dotado de propriedades febrifugas em extremo poderosas; em dose fracta — um centigramma a quinze milligrammas — impediria o

acesso febril e curaria completamente a febre intermitente, concorrendo ao mesmo tempo para a diminuição de volume do baço. Seria portanto um medicamento preciosissimo, chamado a prestar os maiores serviços á practica medica.»

Esgotada por completo a serie relativamente curta das affecções febris em que o jaborandi póde — com utilidade e em vista de indicação racional — ser empregado, occupar-nos-hemos em examinar o grupo tão complexo e tão extenso das hydropisias.

É com especialidade a ellas que a pilocarpina deve as suas mais importantes applicações. As diaphoréses heroicas são a mais velha practica para combater este genero de doenças; mas a maior parte dos sudoríficos, quando não são infeis, como as bebidas aromaticas, pódem ser perigosos; o que acontece, por exemplo, com a estufa e os banhos que expõem por parte da cabeça e do peito ás mais prejudiciaes consequencias.

Estas hydropisias pódem ser agrupadas em duas classes bem distinctas, conforme as condições etiologicas que as determinam são devidas a uma lesão organica do coração ou a lesões renaes.

Nas primeiras, é opinião da maioria dos experimentadores, que o medicamento só deve ser empregado com uma extrema reserva. Dujardin-Beaumetz, nas suas lições de clinica therapeutica, regeita-o quasi formalmente nas lesões organicas do coração. O doutor Wagner, de Buda-Pesth, já tinha anteriormente formulado esta mesma proposição, indo até a afirmar que a hydropisia cardiaca nem materialmente alliviará seria pelo jaborandi. Leyden é mais optimista: tem para si que os factos foram mal interpretados e que a pilocarpina não só não enfraquece, mas até em nada

altera a contracção do musculo cardiaco. Entretanto se considerarmos a extrema variedade de edemas, produzidos por estados anormaes do centro circulatorio, em que este agente pharmacologico tem sido applicado, torna-se bem evidente que as affirmativas de Leyden não encontraram nos practicos a confiança plena que uma razão scientifica sempre alcança.

Restam, portanto, á nossa apreciação as hydropisias ligadas a uma affecção do rim, respeito ás quaes os ensaios são mais numerosos e os resultados felizes o não são menos.

Conglobadas n'um só grupo, quer sejam acompanhadas ou não de anasarca, estudaremos agora as nephrites que deram logar ao emprego da medicação diaphoretica, e n'este sentido indicaremos as observações de Wagner, Leyden, Keating, Rendu e Block. É claro que a pilocarpina não deu a cura em todos os casos de doenças renaes agudas ou chronicas em que foi instituida: a esperança de tal terminação, em lesões bem averiguadas de nephrites parenchymatosas ou intersticiaes, seria até um erro medico. O que se observa — e já é muito — nas fórmulas devidas a uma alteração do rim datando de longo tempo, é um allivio consideravel do doente, a attenuação ou a desappareição, infelizmente momentanea, d'uma complicação incommoda ou perigosa. Ainda assim dever-se-ha fazer uma distincção entre a fórmula parenchymatosa da nephrite e a fórmula intersticial em que o jaborandi poderia actuar contra as indicações, pois que n'esta variedade Rendu viu a urina supprimir-se após a sudação e descer de mil e duzentas ou mil e quinhentas grammas a quatrocentas ou quinhentas sómente.

Mas onde a pilocarpina triumphava com maior cer-

teza é especialmente nas formas agudas das inflammções do rim. A nephrite scarlatinosa aguda, quer seja parenchymatosa quer epithelial, é susceptivel de cura, quando convenientemente tractada pelo novo sudorifico. E aqui, tem a sudação sobre a medicação diuretica a incontestavel vantagem de não interessar o parenchyma renal.

Demais o jaborandi faz decrescer a presença da albumina nas urinas, e não são raros os casos de albuminurias curadas pelo seu emprego. Só o doutor Wagner — que professa que a pilocarpina, longe de diminuir a quantidade de albumina eliminada, a faz augmentar — se oppõe a esta opinião geral; e em materia de experiencias não se poderá prestar valor a um modo de ver isolado. Seja qual fôr, comtudo, a causa da albuminuria: a gravidez, o frio, uma lesão renal scarlatinosa ou diphteritica, os effeitos obtidos com este medicamento são, repetil-o-hemos, o mais favoraveis possivel; e para o comprovar fallam bem alto as observações do professor Demme, medico do hospital das creanças em Berne, de John Keating, de Leven, e de Massmann de S. Petersburgo.

O mesmo tem logar com relação a essas gravissimas complicações das nephrites ou da gravidez — a uremia e a eclampsia — que tem sido, principalmente na Allemanha, objecto do tractamento sudorifico e que tão bellos triumphos tem proporcionado. O doutor Goltammer, de Berlim, refere no *Medical Wochenschrift* de 1878 tres casos de uremia, em que a pilocarpina — «conjura o perigo, provocando a sahida d'uma abundante quantidade de agua, e deixando ao medico o espirito mais tranquillo para poder esperar o momento em que, melhorada a nephrite e continuando o curso

da gravidez, a diurése se torne mais avultada e previna d'essa fórma o reaparecimento dos accidentes.»

Não são tão absolutamente concludentes os resultados obtidos pela administração do alcaloide, nos dous casos de eclampsia do doutor Bidder, de Vienna, em que os ataques cederam a uma ou duas injeções contendo cada qual dous centigrammas de pilocarpina. Mas se as melhoras obtidas não podem ser a expressão genuína da acção do medicamento, pela applicação simultanea de clysteres de chloral hydratado que foram ministrados ás doentes em observação, não deixa contudo de parecer racional o seu emprego n'este estado morbido em vista das ideias que reinam moderadamente na sciencia com respeito ao processo da modalidade pathologica de que estamos fallando. Ora parece estabelecido hoje que a causa productora das convulsões eclampticas ou epilepticas é devida a uma suspensão brusca da circulação cerebral, porque a caimbra vaso-motriz que então tem logar determina uma ischemia em certo modo instantanea. Arrastado por estas ideias — que tem a sua confirmação no bom exito dos meios therapeuticos que suspendem o espasmo vascular, como as sangrias, os narcoticos, os drasticos, etc. — o doutor Bidder faz notar que a pilocarpina deve servir para os mesmos usos que os agentes mencionados, attendendo á sua propriedade de abaixar a tensão arterial.

Duas palavras diremos ainda do emprego do jaborandi na psoríase: ensaiado no hospital de S. Luiz por Langlet em quatro casos, não teria produzido melhora alguma n'esta affecção cutanea tão rebelde; o mais que se observou foi uma modificação no aspecto da erupção, mas sem tendencia para a cura. Pitois, egualmen-

te em quatro observações, refere que, mais feliz do que aquelle clinico, conseguiu em uma d'ellas tão grandes melhoras com o uso do medicamento que não hesitaria em chamar-lhes cura completa se não conhecesse o caracter pertinaz e as reincidencias offensivas d'esta doença.

Ainda como documentos a lançar á conta do activo da nova substancia, citaremos as experiencias praticadas na Allemanha e Russia com o fim de demonstrar o poder oxytocico da pilocarpina. A descoberta de taes propriedades, devida unicamente ao acaso, foi registrada na sciencia por Massmann de S. Petersburgo que dirigia as injeções do alcaloide no sentido de provocar a diaphorése como meio curativo de anasarcas. Reunindo os dous casos relatados por este auctor a observações subseqüentes de Säger, Kleinwachter, Späth, Prochownick, Felsenreich, Welponer e Schauta — cujos resultados são por vezes contradictorios — e tendo procedido a investigações cuidadosas fundamentadas em experiencias clinicas e viviseções o doutor Van der Mey apresenta no congresso periodico internacional das sciencias medicas, celebrado no anno preterito em Amsterdam, uma communicação ácerca da influencia da pilocarpina sobre as contracções do utero em que se encontram as seguintes proposições : — a injeção subcutanea ou intra-venosa d'uma solução de chlorhydrato de pilocarpina excita as contracções uterinas durante a prenhez; feitas no começo do trabalho, estas injeções augmentam a energia d'essas mesmas contracções; — nenhum dos processos practicos de observação demonstrou que o papel reservado a este agente na provocação do parto prematuro seja de importancia, podendo comtudo reforçar a acção dos

meios mecanicos que tendem a produzir tal resultado — e finalmente, durante o parto natural o seu emprego será de vantagem, quando a energia das contrações uterinas não fôr sufficiente.

A título de curiosidade simplesmente, e tambem como um facto mais para a historia therapeutica do medicamento, não esqueceremos a observação de um caso de soluço rebelde que, tendo resistido a todos os outros tractamentos, foi por Ortille de Lille, debellado com uma injeção de pilocarpina.

D'uma outra applicação d'este novo agente therapeutico se tem usado tambem na intoxicação saturnina. Bardenhewer — estudando o medicamento no hospital civil de Köln, sob a direcção de Riegel, e impressionado pelo facto da coincidencia que se observa na colica de chumbo entre o augmento consideravel de tensão do pulso e a exacerbação da dôr — foi levado a pensar que, sendo a influencia da pilocarpina sobre a circulação inteiramente opposta ao effeito produzido pela affecção de que se tracta, devia necessariamente com o seu emprego obter-se um resultado favoravel. Foi esta conclusão a que legitimamente pôde deduzir das observações a que procedeu, por isso que a diminuição ou desaparição da dôr teve logar exactamente durante o periodo medicamentoso de abaixamento de tensão vascular, recrudescendo este symptoma logo que a acção do alcaloide se dissipava. Além dos casos de similhante intoxicação citados por Albert Robin na sua interessante memoria, e d'aquelles cuja exposição acabamos de resumir conta-se na sciencia mais um, em extremo favoravel, na practica de Spillmann de Nancy, que diz respeito a um individuo, soffrendo de colicas saturninas violentissimas, mas que

cederam de todo a duas injeções de chlorhydrato de pilocarpina de dous centigrammas cada uma. Ainda assim julgamos do maximo valor a restricção de Albert Robin que professa — que em rasão dos seus effeitos asthenicos, a pilocarpina está contra-indicada nas cachexias saturninas adeantadas, cujos accidentes morbidos são antes devidos á hypoglobulia do que á impregnação dos tecidos pelo chumbo.

Além d'estes, outros casos de intoxicação se notam, com especialidade pelos sães de mercurio, em que a substancia activa do jaborandi administrada por Federschmidt sob a fórmula de injeções sub-cutaneas teria determinado uma sedação rapida de todos os accidentes.

O mesmo, porém, não aconteceria no envenenamento pela belladona, como manifestamente se colhe da experiencia de Sydney-Ringer, que teve logar de injectar oito centigrammas de pilocarpina em um individuo intoxicado pela atropina, sem que os symptomas do envenenamento se modificassem em cousa alguma — prova evidente e sem contestação de que entre estes dous alcaloides não ha mais do que um simples antagonismo physiologico.

Mas de todos os ensaios, feitos com o jaborandi ou com os sães do seu principio activo, os que n'estes ultimos annos se tem annuciado sob os mais favoraveis auspicios são sem duvida alguma os que se referem á applicação do medicamento na therapeutica ocular. O seu emprego n'este ramo especial da medicina, datando apenas de dous annos, já tem revelado uma efficacia notavel em certas affecções profundas do olho. Logo nos primeiros tempos do uso do jaborandi, o doutor Abadie fez conhecidos os mais bellos resultados alcan-

çados em ophthalmias e conjunctivites rebeldes a todo e qualquer tractamento anterior. Mas só em 1878 é que appareceram os numerosos estudos e observações de Metaxas, Alexandrow, Gillet de Grandmont, Galezowski, Bérenger, e Rampoldi, em que os auctores francezes se mostram elogiosos e mais accessiveis ao enthusiasmo. E o que parece resultar do conjuncto das observações, é que se podem esperar as terminações mais felizes em casos de irite e irido-choroidite rheumaticas, de hemorrhagias retinianas e de choroidites exsudativas; porque sob a influencia da diaphorése os meios do olho turvos tornaram-se limpidos, a tendencia glaucomatosa desapareceu, e emfim os exsudatos apresentaram uma rapida tendencia para a reabsorpção.

Gillet de Grandmont crê ainda que as injecções de nitrato de pilocarpina seriam efficazes na synchise com effusão sanguinea, na myopia progressiva e na atrophia papillar, affecção de que cita quatro casos favoravelmente modificados; modo de ver contra o qual se insurge Pitois referindo a observação d'um individuo a quem se aggravou a atrophia do nervo optico com o tractamento pelo alcaloide do jaborandi.

Tal é o conjuncto das diversas affecções em que a pilocarpina tem sido preconisada.

Chegados a este ponto, o nosso mais ardente desejo seria o de poder tirar do trabalho que fizemos uma conclusão practica; infelizmente os nossos conhecimentos sobre a therapeutica do jaborandi são muito me-

nos do que theoricos, e que auctoridade nos poderiam elles dar?

Deixaremos portanto a questão em aberto, com tanta mais razão que o numero das experiencias é bastante diminuto ainda para fundamentar opinião segura.

Só ao futuro competirá determinar a verdadeira valia do medicamento que historiámos.

PROPOSIÇÕES

Anatomia — A ossificação faz-se por um processo unico: o de substituição.

Physiologia — As modificações de circulação do cerebro não explicam o phenomeno do somno.

Therapeutica — Antes da descoberta do *pilocarpus pinnatus* não havia medicamentos sudorificos propriamente ditos.

Pathologia geral — Não ha diatheses.

Pathologia externa — A blenorragia não é especifica nem virulenta.

Pathologia interna — A metallothérapie é um meio therapeutico valioso no tractamento das anesthesias.

Medicina operatoria — Em cirurgia não ha methodos operatorios de eleição: o que determina a preferencia são as indicações.

Anatomia pathologica — A lesão caracteristica da syphilis é a gomme.

Obstetricia — Para a determinação das posições na apresentação da extremidade pelvica o ponto cardinal de referencia deve ser o sacro.

Hygiene — O aperfeiçoamento da hygiene está na razão directa do progresso social.

Approvada.
Pimenta.

Pôde imprimir-se.
O conselheiro-director,
Costa Leite.