

Acções phylacticas não especificas em relação aos venenos ophidicos (*)

TRATAMENTO AUXILIAR DOS ACCIDENTES OPHIDICOS

Pelo Dr. J. VELLARD.

HISTORICO

Antes do descobrimento da sorotherapia antivenenosa, numerosas tentativas haviam sido feitas para o tratamento das mordeduras de cobras, quer com substancias chamadas anti-toxicas, taes como o permanganato de potassio ou os alcalis, tidas como capazes de destruir o veneno no organismo, quer com medicamentos diversos destinados á combater os principaes symptomas determinados pelo veneno. Dentro destes medicamentos, varios ainda são empregados como tratamento auxiliar dos accidentes ophidicos. A strychnina é um dos mais conhecidos; a sparteina, a cafeina, a tropina, a adrenalina, o oleo camphorado são tambem muito aconselhados, e o proprio alcool tem sempre numerosos partidarios. Estes differentes medicamentos eram, até agora, considerados como puramente symptomaticos, ajudando a combater a paralyisia ou a sustentar o organismo.

Trabalhos recentes vieram mostrar a possibilidade de uma interpretação quanto á sua acção nos accidentes ophidicos. Já em 1894, ROUX tinha assignalado que o virus rabico e a toxina tetanica tornavam os animaes refractarios ao veneno da *vipera aspis*. M. PHISALIX retomou e desenvolveu estas pesquisas sobre a "immunidade" cruzada entre o veneno de vipera e o virus rabico, mostrando ainda, que este veneno, aquecido á uma temperatura conveniente, (75°) e tendo assim perdido a sua toxidez, mostra-se rabicido in vivo e in vitro; a injeccão subcutanea ao coelho da mistura veneno aquecido + virus rabico é atoxica e confere uma immunidade solida e persistente em relação ao veneno e ao virus fixo; aquecido a 100°, o veneno de vipera conserva as suas propriedades rabicidas, mas o seu poder antivenenoso desaparece. O veneno mucoso dos batrachios possui propriedades analogas, mostrando-se capaz de vaccinar os animaes contra a raiva experimental.

Estes factos foram, a principio, explicados como provenientes da uma acção para-especifica das antitoxinas formadas, susceptiveis de neutralizar, a um grao mais ou menos elevado, neurotoxinas differentes daquellas empregadas como antigeno na immunisação dos animaes. Observações posteriores vieram demonstrar a insufficiencia desta explicação. BILLARD, nos seus primeiros trabalhos a este respeito, fallava egualmente de "immunisação não especifica das neurotoxinas entre si"; tinha elle constatado entre

(*) Lido na IV. Conferencia Sul-Americana de Hygiene, Microbiologia e Pathologia, Rio, 4. VII. 1929.

outros factos que cobayas immunisados com toxina tetanica resistiam á injecção posteriora de doses certamente mortaes de toxina diphterica e de veneno de vipera; a immunisação com a toxina diphterica protegia contra o veneno de vipera, mas não contra a toxina tetanica; a immunisação com o veneno não tinha nenhuma protecção contra as duas outras toxinas. Porém, procurando explicar estes resultados, elle foi levado a verificar que não se trata de uma immunisação verdadeira, mas sim de uma protecção particular, que elle denominou "acção phylactica", protecção esta conferida pela injecção de uma substancia neurotoxica, antigenica ou não, em relação a outras substancias tendo as mesmas affinidades; a primeira injecção, impregnando e saturando os elementos sensiveis, não lhes permittiria mais, segundo esta theoria, fixar uma segunda substancia; assim é que o formol pode proteger contra as toxinas diphterica e tetanica, o veneno de vibora, a sparteina; a mesma sparteina permite á cobaya de resistir a 10 D. m. m. de veneno de vibora, etc.

Algumas aguas mineraes mostraram propriedades analogas, porém, a sua acção é muito variavel segundo as fontes, cada uma dellas agindo especialmente sobre uma determinada substancia. É por um mecanismo semelhante que BILLARD explica ainda a inocuidade das anatoxinas formoladas, o formol impregnando muito rapidamente o nevraxe e tornando impossivel a fixação da toxina de penetração mais lenta. Esta theoria de BILLARD, bastante seductora á primeira vista, é porém susceptivel de muitas objecções. Resultados tão nitidos não foram aliás sempre obtidos; RAMON e ZOELHER, por exemplo, não lograram verificar resistencia particular em relação á toxina diphterica nas cobayas immunisadas com a antitoxina tetanica, discordancia esta que BILLARD attribue á acção do formol contido na anatoxina. Mas estes trabalhos chamaram a attenção para aquellas questões. Assim DUJARRIC DE LA RIVIÈRE, TISSIER e LAFAILLE puderam proteger como fez BILLARD, cobayas contra uma dose mortal de toxina diphterica ou tetanica, empregando a sparteina; em relação á toxina tetanica, a strychnina mostrou-se pouco activa; a cocaina e o curare permaneceram inactivos. J. SCHUBERT verificou o poder antitoxico *in vitro* da cocaina, da morphina, da heroína sobre a toxina tetanica e a ricina, enquanto que a nicotina não é modificada por nenhuma substancia. Com a lobelina e a camphora, H. WADA não obteve nenhuma sobrevivencia nas cobayas que tinham recebido veneno de *Ancistrodon blonakoffi* (injecções separadas). PICADO não logrou proteger o coelho contra o veneno de *Naya* só com a sparteina, ao contrario do que se observa com o veneno de vibora, porém o animal sobreviveu com um tratamento mixto com sparteina (via venosa) e eosina associada á trypsina (localmente). RYUZO KATAGI neutralizou a acção curarisante do veneno de *tetrodon* sobre o musculo da rã com a guanidina, a strychnina, a cafeina, a camphora, a strophantina e a adrenalina. Varios corantes, o vermelho Congo, Azo-Wallblau, o azul de toluidina, o Diamiblau, permittiram a HANZLITO e BUTT proteger por injecção preparada (drogas na veia, toxina por via muscular) animaes contra as toxinas botulinicas e diphtericas, e com mais difficuldade contra a toxina tetanica; obtiveram igualmente bons resultados com o veneno de *Naya*, porém, sómente por meio de injecções misturadas (veia); outras substancias ha que só agem após contacto.

E' interessante approximar estas pesquisas das de WALBUM sobre a metallotherapia, sobretudo na infecção tetanica experimental; a injeção de saes de Mn permittiu salvar camondongos que tinham recebido esporos virulentos de tetano; com doses convenientes de saes, WALBUM pude mesmo verificar que estes esporos ficam vivos por bastante tempo dentro do organismo; pouco a pouco, elles vão perdendo da sua virulencia, nunca apresentando porém os camondongos signaes de tetano.

Tentativas empiricas, tendo uma certa relação com estes estudos experimentaes actuaes, tinham sido feitas, ha já muito tempo, aliás sem resultado, para tratar certas affecções nervosas, mórmente a epilepsia, enxaquecas, nevralgias, pela injeção de venenos ophidicos. Uma crença popular, espalhada pela America do Sul, attribue mesmo á picada do *Crotalus terrificus* (cascavel) a propriedade de curar a lepra, d'ahi varios accidentes mortaes. Recentemente ainda, a Salamandrina, extrahida do veneno da *Salamandra terrestre*, foi proposta para curar a epilepsia (Stuchlik); um muito antigo remedio chinez para o tratamento da epilepsia e outras affecções nervosas, o *sensu*, contém entre outros ingredientes, forte proporção de veneno de sapo.

PARTE EXPERIMENTAL

Para facilitar a relação das nossas pesquisas, nós sómente nos occuparemos, neste primeiro trabalho, dos venenos ophidicos; o estudo das differentes toxinas e do virus rabico será emprehendido num trabalho posterior.

Os venenos destinados a este estudo foram escolhidos com propriedades muito differentes uns dos outros: veneno de *Crotalus terrificus* LAUS ou cascavel; este veneno age no pombo sobretudo como veneno neurotoxico, paralyzante; veneno de *Lachesis jararaca* WIED. (syn. de *L. lanceolata* dos autores brasileiros, nec de *L. lanceolata* LAC. da Martinique), essencialmente coagulante e proteolytico; enfim veneno de *Naya tripudians*, enviado pelo Haffkins Institute, de Bombaim, principalmente neurotoxico e anticoagulante. A pequena quantidade deste ultimo, á nossa disposição, não nos permittiu fazer ao seu respeito, um estudo tão completo quanto ao dos dous precedentes.

As substancias medicamentosas, em numero de doze, por nós estudadas, eram igualmente de natureza e acção mui diversa: sulfato de sparteina, sulfato de strychnina, chlorhydrato de adrenalina, cafeina, chlorhydrato de morphina, sulfato de atropina, chlorhydrato de cocaina, chlorureto de manganéz, hydrochlorato de pilocarpina, oleo camphorado, digitalina e alcool.

TECHNICA

A technica empregada consistia em verificar a acção da substancia em estudo, sobre a intoxicação determinada pela injeção de uma ou varias doses mortaes de veneno. Afim de bem pôr em evidencia esta acção, realizamos com cada medicamento numerosas series de experiencias, fazendo variar os differentes factores que entravam em jogo: Via de introducção, intervallo entre as injeções, doses de veneno, doses de medicamentos. O animal de experiencia sempre foi o pombo, por ser muito sensivel aos venenos ophidicos.

Cada medicamento foi estudado de duas maneiras diferentes: primeiro, depois do contacto *in vitro* com o veneno; depois em injeccção separada, afim de evitar qualquer causa de erro, devida a uma alteração possível do veneno pelo medicamento, analoga áquella verificada com o permanganato ou os alcalis. O tempo de contacto ou o intervallo entre as injeccções variava em cada experiencia, segundo a seguinte disposição geral, susceptivel de modificações segundo os resultados obtidos:

Injecções misturadas:

- 1) Injecção de veneno + medicamento, misturados na seringue, sem ter sido deixados em previo contacto.
- 2) Injecção de veneno + medicamento, após 1 hora de contacto *in vitro*.

Injecções separadas:

- 3) Injecções das 2 soluções, em dous lugares diferentes, no mesmo momento.
- 4) Injecção das duas soluções, em logares diferentes, á 1 hora de intervallo; em uma primeira serie, o medicamento é injectado em primeiro logar, afim de verificar a sua acção preventiva; numa segunda serie, elle é injectado após o veneno, afim de verificar a sua acção curativa.

Nossas experiencias foram repetidas, tanto quanto foi possível, por via venosa e por via muscular, com excepção de algumas substancias cuja toxidez, tal como a strychnina, ou a natureza, tal como a do oleo camphorado ou do alcool, impedia a sua introduccção por via venosa.

Venenos—Afim de igualar as pequenas differenças individuaes de sensibilidade, que existem no pombo, embora sejam menos accentuadas que na cobaya, temos empregado como 1ª dose, uma dose um pouco mais forte que a D. m. m.; esta precaução é indispensavel, 10 a 15 o/o dos animaes escapando á morte ou apresentando uma sobrevivencia muito variavel com a D. m. m. limite. As doses minimas, *certamente mortaes*, verificadas com varias testemunhas para cada serie de experiencia com os 3 venenos estudados são os seguintes:

- V. de *Cr. terrijicus*: via venosa: 0,002 mg. (morte entre 2 e 4 horas).
via muscular: 0,004 mg. (morte entre 10 e 15 horas).
- V. de *L. jararaca*: via venosa: 0,10 mg. (morte entre 20 e 30 minutos); já com 0,06 mg., 60 o/o das testemunhas morrem; com 0,08 mg., alguns raros animaes sobrevivem.
via muscular 1 mg. (morte entre 8 e 12 horas).
- V. de *N. trupudians*: via venosa, unica empregada: 0,10 mg. (morte em 40 e 60 minutos).

Estas pesquisas necessitam do emprego de varios animaes para cada experiencia. Com effeito não se trata, como na dosagem de um soro anti-toxico, de verificar a acção directa do medicamento em estudo, sobre um veneno; pelo contrario, são estes elementos que vão agir, ambos separadamente, sobre o organismo vivo, nelle provocar reacções complicadas, e mo-

dificar a sua receptibilidade. Para afastar tanto quanto foi possível as variações, cada experiencia foi repetida com 3 animaes no minimo, e mesmo com um numero maior, quando os primeiros resultados não concordavam entre si. E' com tal methodo de fiscalização que pudemos estabelecer os seguintes quadros (vide paginas 161 e 162) resumindo as nossas pesquisas proposito de cada medicamento estudado.

DISCUSSÃO

Os resultados resumidos nestes quadros levam a um certo numero de considerações interessantes.

Varios dos medicamentos experimentados, mostraram accentuada acção protectora, uma "acção phylactica" para empregar a expressão de BILLARD, em relação aos venenos ophidicos, permittindo aos animaes supportar sem accidentes graves a injeccão posteriora de uma dose certamente mortal de veneno. Esta acção foi muito mais notavel sobre os venenos neurotoxicos de *C. terrificus* e de *N. tripudians* que sobre o de *L. jararaca*, pobre em neurotoxinas, e cuja acção local não foi modificada. Em condições experimentaes identicas, sómente tres medicamentos, a strychnina, a adrenalina, a cafeina, lograram proteger contra o ultimo veneno; emquanto que seis, a sparteina, a adrenalina, a cafeina, a atropina, a pilocarpina e o chloreto de Mn, mostraram-se activos com o veneno de *N. tripudians*; cinco evitaram a morte (sparteina e adrenalina), ou determinaram uma grande sobrevivencia (morphina, pilocarpina e chlorureto de Mn) com o de *C. terrificus*, e outros tres retardaram ligeiramente a evolução dos accidentes (strychnina, cafeina, cocaina).

A acção dos diversos medicamentos não se manifestou da mesma maneira em relação a cada um destes venenos; sómente a adrenalina protegeu contra os tres; a sparteina permittiu salvar animaes com os venenos de *C. terrificus* e de *N. tripudians*, porém mostrou-se completamente inactiva em relação aquelle de *L. jararaca*; a strychnina, pelo contrario, protegeu bem contra o ultimo veneno, mas nada fez contra o veneno de *N. tripudians* e retardou ligeiramente a morte com aquelle de *C. terrificus*. A morphina, bastante activa contra o veneno de *C. terrificus*, é desprovida de acção quanto aos dous outros.

Não menos differentes são as condições nas quaes actuam esses diversos medicamentos. Assim a sparteina possui mais accentuado poder protector, quando injectada uma hora antes do veneno, outros, pelo contrario, taes como a adrenalina e a morphina, mostraram-se mais efficazes quando injectados no mesmo tempo ou alguns minutos sómente antes ou depois do veneno. Applicados mais tardiamente, após o apparecimento dos primeiros symptomas da intoxicação ophidica, nenhum delles mostrou-se activo.

A via de introduccão dos medicamentos tem tambem grande importancia; a mesma dose de cafeina, por exemplo, injectada uma hora antes do veneno de *L. jararaca*, protege sómente por via muscular, a sua eliminação sendo rapida demais por via venosa.

Em nenhum caso, os symptomas determinados pelos medicamentos, strychnina, sparteina, etc. . . foram modificados pela injeccão dos venenos.

QUADRO I.—Injecções separadas. Medicamento v. muscular 1 hora antes do veneno (v. venosa).

MEDICAMENTO	Veneno de <i>C. terrificus</i> 0,002 mg.			Veneno de <i>L. jararaca</i> 0,10 mg.			Veneno de <i>N. tripudians</i> 0,10 mg.			OBSERVAÇÕES
	Protecção completa	Protecção ligeira	Protecção nulla	Protecção completa	Protecção ligeira	Protecção nulla	Protecção completa	Protecção ligeira	Protecção nulla	
Sparteina: 15 mgs.	0					† 17'	s			Testemunhas: 0,002 mg. v. C. t. via venosa. † 2-4 horas 0,10 v. L. j. via venosa, † em menos de 1 hora 0,10 mg. v. N. t. via venosa. † 40'-60'
Strychnina: 0,4 mg.		† 5-6 horas		0					† 50'	
Adrenalina: 0,5 mg.	s			0			0			
Cafeina: 20 mgs.		† 5-6 horas		0			0			
Morphina: 20 mgs.		† 24 horas				† 13'			† 90'	
Atropina: 20 mgs.			† 2h. 30'			† 22'	S. R.			
Cocaina: 5 mgs.		† 5-6 horas				† 10'			† 95'	
Pilocarpina: 20 mgs.		† 12 horas				† 50'	0			
Digitalina: 10 mgs.			† 4 horas			† 50'		† 120'		
Oleo camphorado: 0,5 cc.			† 3 horas			† 30'			† 55'	
Alcool: 5 cc.			† 3 horas			† 16'			† 90'	
Chlorureto de Mn: 10 mgs.		† 8 horas				† 25'	0			

Abreviações: 0=nenhum symptoma — s=symptomas leves — S=symptomas graves — p=paresia — P=paralysis — R=restabelecimento — †=morte.

QUADRO II.—Injecções mixtas.

MEDICAMENTO	Veneno de <i>C. terrificus</i>				Veneno de <i>L. jararaca</i>				OBSERVAÇÕES
	Sem contacto previo		1 hora de contacto in vitro		Sem contacto previo		1 hora de contacto in vitro		
	V. venosa	V. muscular	V. venosa	V. muscular	V. venosa	V. muscular	V. venosa	V. muscular	
Sparteina : { 15 mgs. 10 mgs.	---	{ 0,005=0 0,010=P. R.	---	---	---	1 mg. † 6 h.	---	1 mg. S. R.	Testemunhas : <i>V. C. terrificus</i> .
Strychnina : 0,4 mg.	--	{ 0,005=0 0,010=† 22 h. 0,005=† 36 h.	---	---	---	---	---	---	0,002 v. venosa=† 2-4 horas.
Adrenalina : { 0,1 mg. 0,5 mg.	0,002=† 160'	---	---	---	{ 0,10=0 0,15=† 21 h.	---	{ 0,20=S. R. 0,30=† 3'	---	0,004 v. venosa=† 2 horas.
Cafeina : 20 mgs.	0,002=† 14 h.	{ 0,005=p. R. 0,010=† 18 h.	---	0,005=p. R.	0,10=s. R.	---	---	---	0,004 v. musc.=† 10-15 horas.
Morphina : 20 mgs.	0,002=P. R.	{ 0,005=0 0,008=† 36 h.	0,02=P. R.	---	0,15=† 8'	---	0,15=† 7'	---	0,005 v. musc.=† 10-15 horas.
Atropina : { 20 mgs. 10 mgs.	---	{ 0,005=0 0,010=† 5 h.	---	0,010=† 5 h.	---	---	---	---	0,010 v. musc.=† 5-7 horas.
Cocaina : 5 mgs.	---	0,005=P. R.	---	0,005=P. R.	{ 0,10=0 0,15=† 4 h.	---	---	---	Veneno da <i>L. jararaca</i>
Digitalina : 20 mgs.	---	0,005=† 3 h.	---	0,005=† 2 h. 50'	---	---	---	1 mg.=† 12 h. 1 mg.=† 10 h.	0,10 mg. v. venosa=† em menos de 1 hora
O. camphorado : 0,5 cc.	---	{ 0,005=0 0,008=† 14 h.	---	0,008=† 14 h.	---	---	---	1 mg.=† 12 h.	
Chloreto de Mn: { 2 mgs. 10 mgs.	{ 0,002=† 6 h. 0,003=† 90'	---	{ 0,002=0 0,003=† 5 h	---	0,10=† 10'	---	{ 0,10=0 0,15=† 4'	---	1 mg. v. musc.=† 8-12 horas.

Mesmas abreviações que no quadro I.

A interpretação destes factos é difficil. Não se pode tratar de uma destruição do veneno pelo medicamento, analogo áquella exercida in vitro pelo MnO_4^k ou os alcalis, pois esta acção protectora se dá egualmente in vivo, por injeccões separadas.

Hypotheses diversas podem ser formuladas para explicar esta acção in vivo.

A primeira que se apresenta é de um antagonismo pharmacologico entre os venenos e os medicamentos estudados, cuja acção viria oppôr-se directamente áquella dos venenos ou augmentar a resistencia physiologica do organismo. Sobre esta hypothese repousava em grande parte o emprego da medicação symptomatica empregada nos accidentes ophidicos, por exemplo da strychnina e do oleo camphorado para combater os phenomenos paralyticos, e da adrenalina e da cafeina para sustentar o coração. O resultado da nossa experiencia não concorda com este modo de ver: assim a strychnina é pouco activa sobre os venenos paralytantes de *C. terrificus* e de *N. tripudians*, enquanto que a morphina mostrou, nas mesmas condições, acção nitida na intoxicação crotalica. As propriedades pharmacologicas da sparteina e da adrenalina tambem não permitem explicar por este mecanismo, o muito elevado poder protector destes dous medicamentos contra os venenos paralytantes. Enfim, esta acção antagonica deveria se exercer mesmo após o apparecimento dos primeiros symptomas da intoxicação ophidica, o que não se dá, pois estes medicamentos são mais ou menos desprovidos de acção curativa.

Uma acção indirecta sobre o organismo, quer retardando a absorpção, ou facilitando a eliminação rapida do veneno antes da sua fixação, quer estimulando diversas reacções naturaes de defeza, não parece-nós tambem trazer uma explicação satisfactoria dos factos observados. Medicamentos de acção opposta, como a atropina e a pilocarpina, mostraram-se ambos activos; pelo contrario a acção da digitalina é quasi nulla, enquanto que a cafeina possui grande poder protector contra os venenos de *C. terrificus* e de *N. tripudians*. Da mesma maneira, as nossas experiencias com a adrenalina, sobretudo em relação ao veneno de *L. jararuca*, não permitem attribuir ás propriedades vaso-constrictoras d'este medicamento a sua tão accentuada acção sobre os venenos estudados. Quanto á uma acção estimulante sobre as defesas do organismo, analogo áquella observada por WALBUM com a metallotherapia nas injeccões tuberculosas e tetanicas, a rapidez de evolução dos accidentes ophidicos torna a sua importancia muito secundaria.

Para explicar a acção da sparteina sobre o veneno de vipera, BILLARD tinha imaginado, como já temos visto, outra hypothese mais interessante, avizinhandose á certos pontos de vista, daquella já apresentada a proposito da acção anticurarisante de varias substancias taes como a adrenalina. Segundo esta theoria, a sparteina e o veneno possuiriam uma acção necrotica semelhante, e seriam ambos curarisantes; injectada a primeira, a sparteina impregnaria o nevraxe que tornar-se-ia durante todo o periodo desta impregnação, incapaz de fixar outras substancias; haveria assim, por parte da sparteina, uma protecção local não especifica "uma verdadeira vaccinação" do tecido nervoso. Esta theoria muito simples é seductora; ella permite explicar commodamente como certos medicamentos, de acção

pharmacologica diametralmente opposta, taes como a strychnina e a morphina, a atropina e a pilocarpina exercem uma protecção analoga contra os venenos ophidicos. Ella não satisfaz porém em relação a certas criticas. Assim BILLARD tinha pensado ser necessario pôr as suas cobayas em estado de mal sparteinico, afim de assegurar a sua protecção contra o veneno de vipera. Em nossas experiencias, temos observado que esta protecção existe no pombo, mesmo com doses de sparteina inferiores á dose toxica; não se trata pois de uma "impregnação" ou de uma saturação do nevraxe pela sparteina. Mais ainda esta acção protectora não é um phenomeno reversivel, como permittiria de suppôr esta hypothese, nenhum dos nossos venenos tendo se mostrado capaz de evitar ou mesmo de diminuir os symptomas de intoxicação determinados pelos medicamentos estudados.

Experiencias complementares, actualmente em realização, são necessarias para poder apreciar bem o valor da hypothese de BILLARD nestes phenomenos. Fóra esta acção protectora "in vivo" quasi todos os medicamentos estudados mostraram "in vitro", sobre os venenos, acção neutralizadora mais ou menos accentuada, augmentando ainda após certo tempo de contacto 15 mgs de sparteina, por exemplo, misturados no momento da injecção por via muscular com 1 mg de veneno de *L. jararaca*, são incapazes de poupar a morte dos animaes, enquanto que estes escapam, si o veneno e a sparteina ficaram em contacto durante 1 hora. A strychnina parece desprovida de poder anti-toxico in vitro; este é, pelo contrario, muito accentuado com a adrenalina, da qual 0,1 mg protege, por via venosa, contra 0,2 mg de veneno de *L. jararaca* depois de 1 hora de contacto in vitro, e sómente contra 0,1 mg sem o contacto previo. Exceptuando-se o alcool que coagula as proteínas dos venenos, o oleo camphorado que contem acidos gordurosos podendo possuir uma acção neutralizadora propria, e o chloreto de Mn que determina nos venenos abundante floculação, nenhum dos outros medicamentos estudados, logrou determinar in vitro alteração apparente dos venenos, coagulação, floculação, precipitação etc.

Esta attenuação "in vitro" provem provavelmente de uma attenuação das toxinas ophidicas, analoga áquella já assignalada por varios autores com a adrenalina em relação ás toxinas diphtericas e tetanicas, e não sem alguma analogia com a acção do formol. Outra semelhança existe ainda entre a acção deste ultimo sobre os venenos e aquella dos medicamentos, agora estudadas: a facilidade relativa de attenuar as neurotoxinas dos venenos enquanto que a acção necrosante local do veneno de *L. jararaca* é muito pouco modificada.

CONCLUSÕES

Em nossas experiencias, as condições nas quaes se exerce a acção dos differentes medicamentos estudados, não são uniformes, variando pelo contrario não somente segundo os medicamentos, mas ainda com cada veneno.

Nenhuma das hypotheses que temos encarado parece capaz de explicar por si só o mecanismo de tal acção protectora. Nestes phenomenos, diversos factores devem intervir. Mas, de um modo geral, parece, porém, que os medicamentos neurotropos, quasquer sejam as suas propriedades particulares, agem pondo, durante um tempo variavel, o organismo num

estado de resistencia especial em frente ás neurotoxinas ophidicas, mas não em frente dos outros elementos dos venenos, cuja acção local não é modificada. Quanto ao mecanismo intimo desta protecção, nada podemos formular á não ser hypotheses; a de BILLARD, apesar do seu interesse, nos parece insufficiente. E' provavel que a acção das substancias neurotropas não se limite a uma simples protecção passiva, impedindo pela sua presença a fiscalisação de outras neurotoxinas, mas que ellas modificam de maneira mais ou menos duradoura, as condições de excitabilidade e sobretudo de conductibilidade dos elementos nervosos. Trataremos novamente desta questão mais tarde, quando estudarmos as acções phylacticas não especificas em relação ás toxinas microbianas e ao virus rabico.

Fóra este poder protector especial, de mecanismo escuro, cada medicamento, segundo as suas propriedades pharmacologicas especiaes, pode actuar de modo indirecto sobre a intoxicação ophidica, quer retardando a penetração do veneno ou facilitando a sua eliminação, quer mantendo as forças do organismo; uma verdadeira acção antagonica destes medicamentos sobre os venenos é, pelo contrario, muito pouco provavel.

Enfim, a maior parte destes medicamentos mostrou "in vitro" accentuada acção neutralizante em relação aos venenos estudados.

* * *

No ponto de vista pratico, estes resultados tem um certo interesse therapeutico. Mostram que nos accidentes ophidicos, o emprego, de diversas substancias neurotropas, acrescentadas ao tratamento pelos sôros como medicação auxiliar, longe do possuir inconvenientes, pode, pelo contrario, ajudar á combater de maneira util a intoxicação.

Experimentalmente, nenhum destes medicamentos mostrou, é verdade, acção curativa; porém, mesmo com sôros anti-ophidicos, o poder curativo, nos pequenos animaes de laboratorio, é difficilmente posto em evidencia, por causa da rapidez, nestes animaes, da intoxicação ophidica. No homem, as condições são differentes e a evolução dos accidentes mais lenta.

A acção daquellas substancias, de penetração muito rapida, pode fazer-se sentir e contribuir a retardar a marcha da intoxicação, e no mesmo tempo manter as forças do organismo, segundo as suas differentes propriedades pharmacologicas.

Dentro de todos estes medicamentos auxiliares, o mais apontado é a sparteina; vem em seguida, a adrenalina. As indicações para a cafeina e a strychnina já são mais limitadas. Com venenos muito dolorosos, taes como os de aranhas ou de escorpiões, a morphina ás vezes, mesmo a cocaina, podem ser dadas sem perigo de aggravar os phenomenos paralyticos. A digitalina, pelo contrario, deve ser evitada. Enfim, o alcool, do qual se abusa tantas vezes nestes accidentes, não apresenta nenhuma vantagem para os doentes; administrado em dose alta em individuos não acostumados, já tem sido causa de accidentes graves.

O emprego destes medicamentos, em todo caso, não pode ser considerado senão como um complemento do tratamento sôrotherapico especifico.

O interesse principal, na nossa opinião, é de contribuir á protecção do organismo, emquanto se espera que a acção dos sôros, sempre bastante lenta, tenha o tempo de se manifestar.

SOMMAIRE

Dans l'intoxication expérimentale du pigeon avec les venins de *Crotalus terrificus*, de *Lachesis jararaca* et de *Naya tripudians*, nous avons étudié l'action de 12 médicaments, possédant des affinités neurotropes plus ou moins accusées, arrivant aux conclusions suivantes :

- 1—Quelques-uns des ces médicaments exercent une action protectrice spéciale contre ces venins, permettant, injectés une heure avant le vénin, d'éviter tout symptôme d'intoxication chez le pigeon. Certains n'agissent qu'injectés en même temps que le vénin. D'autres sont complètement inactifs. Aucun d'entre eux ne possède de propriétés curatives.
- 2—En plus de ce pouvoir protecteur, ou phylactique, un certain nombre d'entre eux possède sur les venins, une action neutralisante "in vitro", s'accroissant après une heure de contact.
- 3—Les conditions dans lesquelles s'exercent ces deux actions, protectrice et neutralisante, sont très variables suivant les venins et les médicaments. Sur leur mécanisme très complexe, on ne peut actuellement formuler que des hypothèses.
- 4—Au point de vue pratique, certains de ces médicaments, surtout la spartéine et l'adrénaline, peuvent être utilisés avec avantage comme complément du traitement sérothérapique spécifique dans les accidents déterminés par les animaux venimeux.

PRINCIPALES AUTORES CITADOS

- 1—BILLARD—Immunité non spécifique des neurotoxines entre elles. *C. R. Biologie* 1926—Pouvoir anagotoxique de certaines eaux minérales. *Ibid.* Juillet 1926—Pouvoir anagotoxique de quelques eaux minérales d'Auvergne. *Presse médicale*. 8 Janvier 1927—Phylaxie non spécifique et immunité spécifique. *C. R. Biologie*. Février 1927—Phylaxie non spécifique. *Progrès médical*. 20 Mai 1927.
- 2—DUJARRIC DE LA RIVIÈRE, TISSIER et LAFAILLE—Sur les effets des toxines diphtérique et tétanique chez les animaux soumis à l'action de certains poisons. *C. R. Biologie* 97. 1927.
- 3—HAMZLITO a. BUTT—Prevention of toxin poisoning with colloidal dyes. *Journ. of pharm. a. exp. thes.* 33. 1928.
- 4—HOUSSAY y NEGRETE—Nuevos estudios experimentales sobre la acción fisiologica de las ponzoñas de las arañas. *Rev. del Inst. Bact. B. Ayres* 2. 1919.
- 5—MARIE—Glandes surrénales et toxi-infections. *Zeits. f. Immf. Orig.* 17. 1913. 17.—Id. *An. Inst. Pasteur* 32. 1918.
- 6—MOREIRA DA FONSECA (J)—Systema chromaffino. *These*. Rio de Janeiro 1913.

- 7—PANELLA citado por MOREIRA DA FONSECA.
- 8—M. PHISALIX—Animaux venimeux et venins. Paris 1922—Immunité naturelle des vipères et des couleuvres contre le venin des batraciens. . . *Journ. Physiologie et Pat. générales* Septembre 1909—Pouvoir rabcide in vitro du venin de vipère aspic. *C. R. Ac. des Sciences*: 186. 1928—Vaccination contre le venin de vipère et la rage expérimentale. . . *Ibid.* 187. 1928.
- 9—M. PHISALIX et F. PASTEUR—Les rayons ultraviolets détruisent le pouvoir rabcide du venin de la vipère aspic *C. R. Ac. Sciences*. 186. 1928.
- 10—PICADO—Traitement diastasique de l'envenimation cobraïque expérimentale. *C. R. Biologie*. 98. 1928.
- 11—RAIMUNDA J. M.—Contribuição para o estudo dos chamados segredos contra a mordedura das cobras peçonhentas. *Arg. indo-port. Med. Hist Nat.* 3. 1925.
- 12—RAMON et ZOELLER—Les acquisitions théoriques et pratiques dues à l'anatoxine diphtérique. *Paris Medical* Dec. 1926.
- 13—ROGERS—On the physiological action and antidotes of. . . venoms. *Proc. R. Soc.* 1903—A lecture of the physiological actions and antidotes of snake venoms. . . *Lancet* 1904.
- 14—ROUX—*Com. congrès Budapesth.* 1894.
- 15—RYUZO KATAGI—Der Einfluss einiger erregender Gifte auf die Wirkung des Tetrodotoxins an Skelettmuskel. *Ref. 2. f. ges. Phys. exp. Pharm.* 39. 1927.
- 16—SCHUBERT—Studien ueber Tetanustoxin, Ricin und einige Alkaloiden und ueber ihre Entgiftung. *Z. f. Immf. Orig.* 57. 1928.
- 17—SHARP, NEVILLE ALEX. DYCE. The treatment of Scorpion Sting. *Journ. of Trop. med. a. Hyg.* 27. 1924.
- 18—STUTZER—Ueber Wirkung von Adrenalin auf Bakterien und Diphteria—toxin. *Zeits. f. Immf. Orig.* 22.
- 19—STUHLIK—Ueber die Behandlung der Epilepsie mit Salamandrin *Bratisl. Lakar* 6. 1927. (*Ref. Centralb. Bakt. Ref.* 89.
- 20—TROISE—Estudio farmacológico de la ponzoña del *Latrodectus mactans*. *Rev. Soc. Argentina Biol.* IV. 1928.
- 21—VANCE—Red Back Spider Bite. *Med. Journ. Australia.* 1. 1922.
- 22—WADA, HEIMU—Experimental studies on treatment of bite of snakes (Anc. Homkoffi). *Japan. med. World.* 7. 1927.
- 23—WALBUM—Metallsalztherapie. *Zeitsch. f. Immf.* 43. 1925.—*Ibid.* 47 1926—*Ibid.* 49. 1927—Metallsalztherapie. Tetanus und Tuberkulose. *Zeits. f. Tuberkulose* 48. 1927—Metallsalztherapie und Metallsalzprophylaxie. Tuberkulose. *Zeits. f. Tuberkulose* 51. 1928.