

FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

THESE

apresentada á

FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

em 16 de Junho de 1930

por

BASILIO FONTES JUNIOR

Natural do Rio Grande do Sul

Filho legitimo de Basilio P. Fontes e
de D.^a Isabel Primat Fontes

VACCINAÇÃO PELA ANATOXINA ANTI-DIPHTERICA

(Cadeira de Microbiologia)

THESE INAUGURAL

1930

Typ. Italo-Brasileira - Porto Alegre



F6832

FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

THESE

apresentada á

FACULDADE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

em 16 de Junho de 1930

por

BASILIO FONTES JUNIOR

Natural do Rio Grande do Sul
Filho legitimo de Basilio P. Fontes e
de D.^ª Isabel Primat Fontes

VACCINAÇÃO PELA ANATOXINA ANTI-DIPHTERICA

(Cadeira de Microbiologia)

THESE INAUGURAL

1930

Typ. Italo-Brasileira - Porto Alegre



Bib. Fac. Med. UFRGS

T-0373

Vacinacao pela anatosina anti-

Faculdade de Medicina de Porto Alegre

Prof. Sarmiento Leite,
Director

Prof. Serapião Mariante,
Vice-director

Prof. Sarmiento Leite Filho,
Secretario

CADEIRAS

Physica.....
 Chimica geral e mineral.....
 Biologia geral e parasitologia.....
 Anatomia humana 1.^a parte.....
 Histologia.....
 Chimica organica e biologica.....
 Anatomia humana 2.^a parte.....
 Physiologia 1.^a e 2.^a partes.....
 Microbiologia.....
 Pharmacologia.....
 Pathologia geral.....
 Clinica medica propedeutica.....
 Pathologia medica.....
 Medicina operatoria.....
 Anatomia e physiologia pathologicas.....
 Hygiene.....
 Medicina legal.....
 Therapeutica.....
 Pathologia cirurgica.....
 Medicina tropical.....
 Anatomia medico-cirurgica e operações.....
 Clinica medica.....
 Clinica cirurgica.....
 Clinica gynecologica.....
 Clinica obstetrica.....
 Clinica neuriatrica.....
 Clinica psychiatrica.....
 Clinica opthalmologica.....
 Clinica dermatologica e syphiligraphica.....
 Clinica pediatria medica e hygiene infantil.....
 Clinica cirurgica infantil e orthopedica.....
 Clinica oto-rhino-laryngologica.....
 Obstetricia.....

PROFESSORES

Ney Cabral
 F. Difini (livre docente)
 Sarmiento Barata
 Moysés Menezes
 Marques Pereira
 Christiano Fischer
 Sarmiento Leite
 Raul Pilla
 Pereira Filho
 Argymiro Galvão
 Walther Castilho
 Thomaz Mariante
 Sarmiento Leite F.^o (substituto)
 Octacilio Rosa
 Gonçalves Vianna
 Freitas de Castro
 Annes Dias
 Paula Esteves
 Diogo Ferraz
 Basil Sefton
 Ervino Presser (livre docente)
 Aurelio Py
 Octavio de Souza
 Guerra Blessmann
 Frederico Falk
 Martim Gomes (interino)
 Mario Totta (interino)
 Fabio de Barros
 Luis Guedes
 Diogo Ferraz (interino)
 Ulysses Nonohay
 Raul Moreira
 Nogueira Flores
 Alberto de Souza (interino)
 Mario Totta

CADEIRAS**PROFESSORES**

Pharmacia chimica.....	Carlos Leite (interino)
Chimica Toxicologica.....	Carha Louzada (interino)
Chimica bromatologica.....	Waldemar Castro (interino)
Biologia geral e physiologia.....	Basil Sefton (interino)
Hygiene e legislação pharmaceutica.....	Ayres Maciel (livre docente)

Curso de Odontologia

Clinica odontologica.....	Cirne Lima
---------------------------	------------

Professores substitutos

Sarmiento Leite Filho — Nona secção (Pathologia medica e clinica medica)
Carlos Leite — Decima quinta secção (Clinica dermatologica e syphiligraphica)

Docentes-livres

Dr. Raul di Primio — Biologia geral e parasitologia
Dr. Oscar Pereira — Microbiologia
Dr. Elyseu Paglioli — Clinica obstetrica
Dr. Florencio Ygartúa — Clinica pediatrica medica e hygiene infantil
Dr. Ervino João Carlos Presser — Medicina operatoria
Dr. Raul Jobim Bittencourt — Clinica psychiatrica
Dr. Ayres Maciel — Hygiene
Dr. Bruno Attilio Marsiaj } Anatomia humana
Dr. Elyseu Paglioli } {
Dr. Felicissimo Difini } Chimica geral e mineral
Dr. Mario Bernd }

Professores em disponibilidade

Alvaro Fróes da Fonseca — Cathedratico
Mario Pinheiro de Castro Bittencourt — Substituto

Professores jubilados

Francisco de Carvalho Freitas — Pharmacologia
Francisco Freire de Figueiredo — Clinica ophtalmologica
João Dias Campos — Therapeutica
Manoel Gonçalves Carneiro — Clinica pediatrica medica e hygiene infantil
Manoel Velho Py — Hygiene

Professores honorarios

Carlos Barbosa Gonçalves
Olympio Olinto de Oliveira
Protasio Antonio Alves

Professor licenciado

Serapião Henrique Mariante — Clinica gynecologica

NOTA = A Faculdade não approva nem reprova as opiniões emittidas nas theses por seus auctores.

INTRODUÇÃO

E' a diphteria uma das mais terriveis ameaças das que pairam especialmente por sobre a primeira infancia.

De facil contagio, como acontece com a maioria das molestias infecciosas, assume sua prophylaxia, neste momento, consideravel importancia, bem estudadas, como estão, as condições em que se opéra sua transmissibilidade.

Tornada, outrosim, sua prophylaxia uma realidade pratica pelos notaveis estudos até agora feitos, e ainda mais pela recente descoberta de Ramon, as medidas de protecção ao individuo receptivo, em particular, e ás collectividades, em geral, se impõem presentemente como necessidade indeclinavel, afim de se os collocar, como de facto actualmente é possivel, ao abrigo das severas invasões do bacillo de Klebs-Löffler, e de suas terriveis consequencias.

Não são sómente as lesões locaes que, nesta molestia, apresentam character grave; são principalmente os phenomenos de intoxicacão geral, que destróem as mais resistentes defesas do organismo, entregando-o, após, como presa inerme, ás consequencias ulteriores da molestia.

Graças ao sôro anti-diphterico, estrictamente *anti-toxico*, póde-se hoje lutar vantajosamente contra sua marcha severissima. Mas, isso não é bastante, pois a sôrotherapia anti-diphterica é exclusivamente curativa e necessario se tornou achar uma medicação de character preventivo, que puzesse a salvo os pequenos organismos ameaçados, bem como agrupamentos de indivi-

duos, e mesmo collectividades inteiras, de um ataque do mal, expostos todos ás suas incalculaveis consequencias, quando de epidemias, que sempre assumem, na diphteria, aspecto particularmente grave.

Os trabalhos sobre a immunização activa, na diphteria, pode-se dizer que empolgaram aos Mestres de todo o mundo tanto quanto a biologia do bacillo e a descoberta dos sôros anti-diphthericos, e desde Behring e Kitasato até os nossos dias não cessaram as experiencias, afim de se achar o meio de conferir ao individuo receptivo uma immunidade, cuja ausencia, em face da medicina moderna, não mais se justificaria.

Coube ao genio de Ramon a gloria de descobrir a substancia ideal capaz de collocar todos os individuos em condições especiaes de resistencia, e a vaccinação pelo seu methodo só é comparavel á de Jenner, que incalculaveis beneficios já tem prestado á Humanidade, livrando-a de um flagello que periodicamente a açoitava duramente.

A vaccina anti-diphtherica de Ramon realisou o que em vão procuraram gerações inteiras de sabios, pois a par de um effeito seguro e uma immunidade de alto valor, seu emprego é absolutamente destituido de perigo, de reacções locaes ou geraes, emfim de quaesquer effeitos secundarios, que possam cercear sua generalisação, ou limitar seu emprego.

Experimentada em milhares e milhares de casos, mostrou-se sempre a vaccina de Ramon de efficacia notavel, firmando-se em definitivo no conceito das maiores autoridades mundiaes, como o meio verdadeiramente proprio para um combate systematico á devastadora molestia de Löffler.

E com tal meio de prophylaxia, na sua mais genuina accepção, proximo está o dia em que a diphteria desapparecerá em sua quasi totalidade, ficando no espirito de todos, entretanto, um monumento imperecivel á grandiosa descoberta de Ramon.

Sobre a vaccina anti-diphtherica de Ramon, ou ANATOXINA, com cujo emprego se realisa hoje a mais perfeita e a mais mo-

derna f6rma de prophylaxia da dipteria, versará a presente these.

A infecção diphtherica

A toxina diphtherica - Historico

O *corynebacterium diphtheriae* ou bacillo de Löffler, do nome do bacteriologista que o identificou em 1884, se aloja habitualmente no nariz, na garganta, e vias aereas, onde produz as falsas membranas que caracterizam a molestia, e que lhe deram o nome (diphthera=membrana).

As toxinas secretadas pelo bacillo espalham-se pelo organismo, causando-lhe alterações ora benignas, ora graves, e atacando particularmente certos orgãos, como o coração, o systema nervoso, as capsulas supra-renaes, etc.

A fixação electiva por esses orgãos, e dahi a maior gravidade da infecção, foi largamente demonstrada por A. Connio, em 1909. A toxina diphtherica lançada, por esse autor, directamente na torrente circulatoria, dos animaes em experiencia, duas horas após já se achava reduzida á metade, sem que, entretanto, o exame da urina e do conteúdo intestinal accusasse eliminação por essas vias. A. Connio, injectando, outrosim, o producto da maceração de orgãos de cobayos mortos por injeção de toxina diphtherica, conseguiu reproduzir os mesmos phenomenos, e até causar a morte a outros cobayos, demonstrando assim sua retenção em determinados pontos do organismo.

A toxina diphtherica, suspeitada por Löffler, quando de suas pesquisas para a descoberta do *corynebacterium diphtheriae*, foi isolada por Roux e Yersin, em 1888, marcando esse facto o inicio dos importantes trabalhos, hoje mundialmente conhecidos, sobre

a sôrotherapia nas differentes fórmulas de diphteria.

A diphteria parece não ter sido conhecida na antiguidade remota, pois nem em Hippocrates, nem em seus discipulos se encontra a menor passagem que lembre essa molestia.

Sómente mais tarde, logo após a era Christã, é que se encontram descripções a seu respeito, havendo o medico grego Arentino, de Cappadocia, se referido á mesma, e indicando-lhe uma origem oriental, pois a mesma procedia, conforme a documentação da época, da Syria, Palestina, Egypto, etc., de onde se propagou á Europa e, após, á America.

Nessa época já se encontram narrativas de epidemias devastadoras, que attestam a invasão do mal e sua marcha do oriente para o occidente, acompanhando provavelmente a emigração que, naquella época, se fazia quasi exclusivamente nesse sentido.

A diphteria é mencionada em todos os documentos sob varios nomes, todos relacionados ou com os symptomas principaes apresentados pela molestia, ou com sua procedencia: *ulcus syriacum*, *ulcus aegyptiacus*, *morbus suffocans*, etc....

A diphteria não se constituiu identidade morbida perfectamente definida senão no XIX seculo, após os trabalhos memoraveis de Bretonneau.

“Em quatro *memorias* apresentadas á Academia de Medicina, o illustre medico de Tours, completando as ideias de Samuel Bard (1771) demonstrou que a *angina maligna* ou *gangrenosa* — assim se denominava então a diphteria — não era uma inflamação banal como se acreditava, mas uma molestia *especifica e contagiosa*; que ella tinha propriedades especiaes que a distinguiam de outras inflammações acompanhadas de exsudação crustósa com as quaes ella era geralmente confundida, que o processo anatomico que a caracterisava não era a gangrena, que o *croup* emfim era a localisação laryngéa da angina maligna, e

não uma molestia á parte, como se pensava segundo Home (1765).” (Roger-Widal — Tomo II).

O trabalho desse genial pesquisador ainda mais avulta, se tivermos em conta as difficuldades, naturaes em épocas como essas, em que a sciencia dispunha de poucos recursos e deficiente apparelhagem, e ainda as idéas reinantes e os preconceitos em torno de entidades morbidas dessa natureza, preconceitos que geravam os erros, estabelecendo grandes confusões, tornando quasi impossivel separar-se o util do inutil, o falso do verdadeiro. E’ por isso, em homenagem ao sabio devotado e illustre, que se a denomina ainda hoje “molestia de Bretonneau”. Seu discipulo Trousseau completou, em collaboração com Bretonneau, os trabalhos iniciados, e propoz o nome de “*diphtheria*” para essa doença, e não *diphtherite* como de inicio foi adoptado, indicando assim tratar-se de uma molestia geral, e não de uma localisação de determinado processo morbido.

As idéias de Bretonneau e Trousseau tornaram-se classicas, sendo até hoje conservados os typos clinicos pelos mesmos adoptados.

A descoberta do bacillo diphtherico por Löffler, em 1884, e de sua toxina por Yersin e Roux, em 1888, completaram os estudos daquelles illustres investigadores.



Immunização anti-diphtherica

Os trabalhos de Behring e Kitasato, em 1893, sobre a anti-toxina diphtherica permittiram a Roux, a Louis Martin e a seus collaboradores de estabelecerem scientificamente o tratamento da diphtheria, e influenciar beneficemente, pela sôrotherapia, o prognostico as mais das vezes extremamente sombrio dessa molestia.

O advento da sôrotherapia especifica diminuiu consideravelmente a mortalidade causada pela diphtheria, mas não conseguiu influenciar grandemente o morbilidade, e isso se constata pelas mais bem feitas estatisticas, as quaes accusam ainda surtos epidemicos de character relativamente grave, como a de Paris, nos annos de 1901 e 1902.

Comquanto o tratamento pela sôrotherapia offercesse uma arma de grande valor no combate ao mal, a necessidade de proteger do contagio as populações, e particularmente certos agrupamentos, como quarteis, orphanatos, collegios, etc., por occasião das epidemias, levou os mais notaveis scientists de todos os centros adiantados a procurar medidas, que, adoptadas systematicamente, defendessem os individuos de um ataque da molestia, mesmo permanecendo elles nos fôcos de infecção.

Assim, foi ensaiada a *sôrotherapia preventiva*, e quando do apparecimento de qualquer caso suspeito, ou confirmado, de diphtheria, se experimentou a immunisação de todos os individuos que estivessem em contacto com o fóco infeccioso. E' de todos conhecida a efficacia verdadeiramente maravilhosa do sôro anti-diphtherico quando applicado precocemente, mas tam-

bem não é desconhecida a rapidez da desapareição de seus effeitos, mesmo em individuos que receberam uma segunda e terceira injeções preventivas. Ao fim de 3 a 4 semanas cessam todos os effeitos, e uma nova injeção nessa data só poderá conferir immunidade por prazo ainda menor, de apenas uma dezena de dias, segundo observações realisadas, pois as albuminas heterogenas do sôro são rapidamente eliminadas do organismo. Revela ainda notar os phenomenos de sensibilisação pela pratica de doses successivas e espaçadas, como se tornam necessarias, com esse processo. Além disso, uma therapeutica anterior por sôros de outra natureza, a que eventualmente tenham tido necessidade de recorrer os individuos a ser immunizados, ou a precisão ulterior de uma sôrotherapia de qualquer outra natureza, põe restricções ao uso da sôrotherapia preventiva, que a gravidade do mal, e muitas vezes, a urgencia da medicação não comportam.

Mais tarde, porém, o sôro purificado de Ramon, encerrando pequenissima parte de proteínas, permittiu obviar largamente esses inconvenientes, e Lesné, que se dedicou a observações especiaes nesse sentido, jamais constatou accidentes sericos no decurso dessa therapeutica.

Mais modernamente ainda, a tyndallisação dos sôros e a anti-anaphylaxia de Besredka contribuíram ainda para tornar esse meio mais seguro, permittindo o emprego a "larga-manu" dos sôros anti-diphthericos.

Mas, removidas as causas que inquinavam esse methodo, subsistia, e subsiste ainda hoje, a maior de todas, que é a de conferir esse processo apenas uma protecção passageira, temporaria, muitas vezes em prejuizo da immunização prolongada, exigida pelas epidemias de mais difficil extincção.

E isso explica porque, mesmo com meio therapeuticos do valor do sôro anti-diphtherico, ainda ha numerosos casos de diphtheria, e como epidemias se iniciam, logo combatidas porém, e como casos mortaes ainda se registram frequentemente, vehicula-

dos por portadores convalescentes, e mesmo por portadores sãos, que os levam a centros distanciados, as mais das vezes desprevenidos e, portanto, em condições de dar eclosão a um surto grave epidemico de diphteria.

Na diphteria, portanto, como acontece com todas as molestias infecciosas, a prophylaxia perfeita só será realisada com a adopção methodica de medidas realmente efficazes, como já se o faz para com outras molestias, como a variola e o typho. A immunisação systematica de todos os individuos jovens se torna necessaria, substituindo-se assim a pratica antiga da immunização passiva pela immunização activa, que sobre todos os outros methodos apresenta vantagens incontestaveis e sobretudo offerece uma duração cujo limite ainda não pode ser determinado, tão grande é o periodo refractario apresentado mesmo por individuos francamente repectivos.

Lereboullet e Joannon observaram casos de individuos receptivos que, a pouco e pouco, se tornaram immunes, provavelmente sob a influencia de quantidades minimas de bacillos, insufficientes para determinar um surto agudo de diphteria, mas capazes de, com as suas toxinas lentamente lançadas no organismo, produzirem o que elles denominaram de “immunização espontanea occulta”.

Seus estudos foram devidamente controllados pela reacção de Schick, tendo mesmo esses autores verificado que a immuniidade augmentava com a idade. A isso se deve adduzir a observação de Zoeller, que constatou tambem a existencia de uma “immuniidade latente”, capaz de energica reactivação sob a influencia de novas contaminações, massiças, ou mesmo moderadas.

Iniciavam-se assim os estudos sobre a immuniidade activa,

e Dzergowski, em 1902, realizou as primeiras experiencias, utilizando doses minimas de toxina diphtherica, em injeções subcutaneas e em applicações sobre a mucosa nasal.

Algum tempo após, Petruschky empregou os proprios bacillos, mortos e incorporados a uma pomada, para destruir os gerges em seu *habitat*, esterilizando assim os portadores sãos, ou convalescentes.

Todos esses methodos eram muito aleatorios, e alguns até perigosos, sendo esse o motivo de sua não generalização.

Os primeiros trabalhos que inauguraram realmente o vasto capitulo da vaccinação anti-diphtherica, começaram com as experiencias de Behring, que apresentou ao mundo scientifico uma toxina tornada inoffensiva pela addição de anti-toxina. Divulgada por Behring e Wernicke, em 1892, e por Babes, em 1895, foi essa vaccina largamente empregada em 1905 por W. H. Park, com o proposito de reduzir a mortalidade dos animaes utilizados na producção do sôro anti-diphtherico, sujeitos ás consequencias graves de uma hyper-immunização exclusivamente pela toxina diphtherica.

Em 1913, Behring realizou os primeiros ensaios de immunização humana, tendo já no Congresso de Vienna, de 1914, feito importante communicação sobre os resultados favoraveis de seu methodo, utilizado em mais de 3.000 pessoas.

A vaccina de Behring é composta de uma toxina e anti-toxina, dita sub-neutralizada; isto é, contendo um excesso infinitesimal de toxina, mas julgado necessario para o trabalho de immunização.

A applicação dessa vaccina exige technica delicada e é de controle difficil, não tendo tido por isso vulgarização. Além disso foi experimentada em época anterior á da reacção de Schick, sendo portanto todos os resultados imprecisos, em vista de não se poder aferir não só o gráo de immunidade espontanea já apresentada pelos individuos em que era ella applicada, bem como das reacções de anaphylaxia local apresentadas pelos mesmos,

por effeito das proteínas do bacillo diphterico.

Jules Blum, Bieber, e outros autores, em vista da toxicidade das vaccinas sub-neutralizadas, cuja estabilidade tambem não é rigorosa, preconizaram o emprego de vaccinas neutralizadas, ou super-neutralizadas; isto é, contendo um ligeiro excesso de anti-toxina (Busson e Loewenstein).

Em 1922, J. Renault e P. P. Levy empregaram uma vaccina fortemente neutralizada, de facil preparo e absolutamente destituida de perigo. A immunidadé, porém, por esse meio é de difficil consecução, levando muito tempo a constituir-se.

Em 1923 o problema da vaccinação anti-diphterica assumiu em França uma feição inteiramente nova e original. Ramon, do Instituto Pasteur, de Paris, divulgou os resultados de seus longos estudos sobre a propriedade que adquiria a toxina diphterica sob a acção conjuncta do calor e do formol.

Sobre essa notavel descoberta, que solucionou brilhantemente o importante e secular problema, tratarão os capitulos que se seguem.



A anatoxina de Ramon

**Propriedades-Principio basico da descoberta de Ramon
Caracteristicas e conservação da anatoxina**

Ramon em seus trabalhos sobre a imunização activa, na diphteria, fez conhecer que é possível transformar facilmente uma toxina diphterica, mesmo muito nociva, em uma pr: novo que, embóra destituído completamente de toxicidade, possúe entretanto todas as propriedades antigenas da toxina da qual elle proveiu.

A esse novo producto, com o qual Ramon attingia o desideratum visado e encerrava a serie extraordinaria de pesquisas emprehendidas, deu elle o nome de ANATOXINA.

Com effeito, a ANATOXINA, como o proprio nome indica, não contem nem dá lugar á formação de producto algum toxico, não causando sua applicação, mesmo nas creanças de mais tenra idade, alterações pelas quaes se podesse suspeitar de sua presença, ou ulterior formação, favorecida por condição ainda não bem estudadas.

Entretanto, a ANATOXINA possúe todas as propriedades da toxina diphterica, como se comprova com a reacção *in vitro*, na qual a ANATOXINA póde flocular em presença da antitoxina, nas mesmas condições da toxina,. A reacção de floculação, como já fez notar Ramon, póde servir tambem para avaliar o *valor antigenico* da ANATOXINA, meio esse de controle simples, facil e seguro.

In vivo, como demonstraram as experiencias realizadas, especialmente no cobayo, a ANATOXINA é capaz de produzir a immuniidade com uma facilidade e uma rapidez consideravelmente maiores que a conseguida por meio da toxina, sem nenhum dos inconvenientes e perigos apresentados por esta ultima, pois a nocividade, que na toxina constitue exactamente o maior obstaculo a seu emprego, foi inteiramente removido na ANATOXINA.

A ANATOXINA se presta tanto á immunização e hyper-immunização de animaes productores de sôro, como á vaccinação anti-diphtherica humana, e os detalhes sobre essas importantes qualidades, bem como sobre a propria anatoxina, suas propriedades, etc., serão estudados nos capitulos que se seguem.

Principio basico da descoberta de Ramon

Ramon tinha verificado em seus trabalhos de laboratorio, que a toxina diphtherica posta em contacto com quantidades decrescentes de sôro anti-diphtherico recente, á temperatura ordinaria, determina a apparição, em certas misturas, de uma opalescencia que, no fim de um tempo variavel, dá lugar a uma verdadeira flocculação, que é rigorosamente especifica, manifestando-se principalmente nas misturas em que a toxina e antitoxina totalmente se combinam, por neutralisação ou saturação mutua.

Utilizando-se uma quantidade determinada de *toxina typo*, é possivel dosar com precisão o valor anti-toxico de um sôro, graças a essa reacção de flocculação. Igualmente, com um sôro antitoxico titulado, póde-se determinar numa toxina diphtherica seu poder toxico, bem como seu poder antigenico.

Esse poder antigenico, facilmente dosado *in vitro* pela reacção de flocculação, é indicado pela quantidade de anti-toxina

que o mesmo exige para sua flocculação.

Aqui repousa a pedra angular das pesquisas de Ramon, pois o poder antigenico de uma toxina e seu poder flocculante ficam *fixos* apesar da acção de certos agentes chimicos ou phyicos, ao passo que seu poder toxico é influenciado notavelmente pelos mesmos agentes, modificando-se, attenuando-se e, até, desapparecendo.

Esta ultima qualidade, resultado das pesquisas empreendidas nesse sentido, é que representa o principio basico da descoberta de Ramon.

Conhecida é a acção dos agentes phisicos, como o sol, o calor, a luz, etc., sobre certos germes pathogenicos, bem como a influencia exercida pelas substancias chimicas sobre os mesmos.

Tambem os productos elaborados por esses diversos germes, endo-toxinas e toxinas soluveis, são, naturalmente, influenciados pelos mesmos agentes, e Ramon, partindo desse principio, submetteu varias amostras de toxina diphterica á acção conjuncta do calor e de substancias chimicas, chegando á conclusão de que a temperatura de 37° - 42.° e o aldehydo formico fazem desapparecer de uma toxina todo o poder toxico, conservando, entretanto essa toxina modificada inteiramente seu poder antigenico, como o demonstra a reacção de flocculação, em tudo identica á da toxina não transformada.

Estava, assim, descoberta a nova substancia, e, em seguida a numerosos trabalhos, Ramon fixou em definitivo o methodo de preparação do novo producto, ao qual, como já vimos, deu o nome de ANATOXINA: pela addição de formol, na proporção de 3 a 4 cc., um litro de toxina diphterica, deixada após, por espaço de um mez, em estufa, á temperatura de 37°, é completamente transformada, tornando-se perfeitamente inoffensiva para o animal, mesmo em doses elevadas.

Assim preparada pode a ANATOXINA ser injectada sob a pelle de um cobayo, na dóde de 1 cent. cubico. 15 dias mais tarde, Ramon injectou sem o menor inconveniente, no mesmo ani-

mal, varias doses mortaes de toxina.

Se, porém, em lugar da toxina, injectava uma nova dose de ANATOXINA, de 1 cc., dez dias após o mesmo cobayo resistia a uma injeção de *alguns milhares de doses mortaes*.

Tinha-se, assim, conseguido um meio valioso de immunização, sem ter o animal supportado nenhum dos riscos e inconvenientes que apresenta a immuidade estabelecida por doses successivas de toxina.

Caracteristicas e conservação da anatoxina

O principal caracteristico da ANATOXINA, e que a distingue das toxinas simplesmente attenuadas ou neutralizadas, como tentaram varios autores, para a pratica da vaccinação, é a sua ausencia completa de toxicidade. Graças a esse character, que lhe é estrictamente peculiar, é que Ramon lhe deu o nome sob o qual se tornou a mesma conhecida.

Para assegurar-se da innocuidade da ANATOXINA, Ramon injecta sob a pelle de cobayos pezando de 280 a 300 grammas, 6 cc. do producto a examinar.

*Sómente póde ser considerada uma anatoxina utilizavel na pratica, o producto que, na dóse acima indicada, não provocar no cobayo em experiencia nenhuma manifestação local ou geral, precoce ou tardia, de intoxicação diphtherica. *)*

*) Sendo as doses de vaccina, necessarias para estabelecer a immuidade, de 0,5 cc., 1 cc., e raramente de 1,5 cc., numa terceira injeção a que se tenha de recorrer, póde-se bem avaliar quão distanciado se fica, sempre e em qualquer caso, de uma dóse de anatoxina, que póssa causar effeitos secundarios.

A maneira de se avaliar e medir o poder antigenico de uma anatoxina se torna necessaria, pois, não obstante sua “innocuidade” a ANATOXINA deve ser dotada de poder immunizante.

Até agora, uma toxina diphterica era avaliada, mesmo sob o ponto de vista de suas propriedades immunizantes, em funcção de sua toxicidade; isto é, em doses mortaes, ou ainda, segundo Ehrlich, em LO ou L+.

Querer avaliar, da mesma fórma, uma ANATOXINA, será impossivel, e até absurdo, pois que a principal qualidade da ANATOXINA é ser immunizante sem ser toxica. Impossivel se torna, tambem, determinar seu poder immunizante pela experimentação “*in vivo*”, não só pela quantidade de animaes que seriam necessarios, e além disso sempre renovados, como tambem pelo tempo exigido por taes experimentações.

As primeiras experiencias de Ramon, comparativas da flocculação “*in vitro*” e de immunização “*in vivo*” tinham já demonstrado que entre o poder flocculante e o poder de immunização havia uma relação muito intima.

Tendo procurado sempre, em todas as ANATOXINAS preparadas e injectadas em animaes de laboratorio, a relação entre o poder immunizante e hyper-immunizante e a correspondente flocculação, Ramon chegou a fixar com precisão que “*a reacção de flocculação pode orientar-nos tão exactamente quanto possivel sobre o valor antigenico da anatoxina.*”

Estabelecido esse principio, póde-se exprimir-o e numeral-o, conforme a concepção de Ramon: “*Em unidades antigenicas ou anatoxicas, representadas pelo numero de unidades antitoxicas capazes de saturar “in vitro” 1 cc. de anatoxina; isto é, capazes de fazer apparecer nesse cc. a flocculação inicial*”

Póde-se, para a pratica, adoptar a technica de Ramon, que é muito exacta e simplifica grandemente todos os trabalhos: dispõem-se em uma estante um certo numero de tubos de hemolyse, contendo cada um 1 cc. de anatoxina (pódem ser tomados tam-

bem 2 ou 3 cc.). Junta-se a esses tubos, sob a fórmula de diluições de um sôro padrão, um numero de unidades antitoxicas, progressivamente decrescentes: 15, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, etc.. Agita-se para bem misturar, e colloca-se em estufa, a 38.º, ou a banho-maria, a 45º. Ao cabo de certo tempo verificamos, por ex., que o tubo contendo 10 unidades antitoxicas floculou. A ANATOXINA em experiencia tem um valor de 10 unidades anatoxicas ou antigenicas, como claramente se infere da reacção de floclulação. *).

Uma toxina, cuja floclulação inicial fosse provocada por 5 unidades antitoxicas, titularia 5 unidades antigenicas no cent. cubico em experiencia.

Experimentando essas duas *anatoxinas*, ver-se-á que a média dos resultados obtidos, em immunizações, é muito superior com a ANATOXINA possuindo 10 unidades que com a ANATOXINA cujo valor antigenico é igual a 5 unidades sómente, provando-se assim a exactidão da medida fornecida pela reacção de floclulação.

A anatoxina se conserva perfeitamente, por espaço de um anno e mais, quer em geleiras, quem á temperatura do laboratorio (18º ou 20º) conforme as observações de Ramon. Em alguns casos, sómente, seu poder de floclulação se achou um pouco retardado, quando da dosagem de seu valor antigenico. Entretanto,

*) A toxina diphterica pôde, sob o ponto de vista da immuniidade, ser tambem dosada da mesma fórmula e seu valor immunizante ser expressos em unidades antigenicas; o que é muito mais exacto do que exprimir em doses mortaes ou em "Lo", ou "L+". Com effeito, sob diversas influencias, o poder toxico pôde variar a cada instante, emquanto que o poder immunizante e floculante ficam constantes. Glenny, Barbara, Hopkins e Pope recentemente propuzeram o symbolo "Lf" para designar o valor floculante da toxina diphterica.

essa anatoxina injectada em varias séries de animaes em hyper-immunização, produziu quantidades de anti-toxina sensivelmente igual á que se obteve com ANATOXINA de preparação recente.

Lereboullet e Joannon, Henseval e Nelis, com uma ANATOXINA já preparada havia mais de 6 mezes por G. Ramon, obtiveram resultados iguaes aos de Darré, Loiseau e Lafaille, que empregaram uma ANATOXINA de poucas semanas de preparação, na vacinação humana.

Facto tambem importante, e que é de preponderante valor na immunização humana, é de a ANATOXINA de Ramon, collocada nas condições que vimos de mencionar, não ter em absoluto perdido seu character *atoxico*.

A toxina diphterica, aquecida uma hora, á temperatura de 65 a 70°, perde toda sua toxicidade, não floclula mais em presença da anti-toxina, e emfim, injectada em uma organismo vivo, poderá no maximo, segundo a expressão de Ehrlich, conferir apenas um *fundamento de immuidade*, mas não determinar a *formação abundante de anti-toxinas*. *)

Ora, uma ANATOXINA póde ser aquecida a 65°, ou mesmo 70°, ficando seu poder de floclulação *intacto*, o que correspondente a um valor antigenico integral, como o demonstraram experiencias ulteriores, em que essa ANATOXINA provocou a producção de anti-toxina tão bem quanto uma anatoxina não aquecida

*) Injectando-se no cavallo grandes doses de toxina aquecida previamente uma hora a 65-70°, póde-se provocar o apparecimento bem no inicio de algumas unidades antitoxicas no sôro, mas essa producção é muito limitada, e não augmenta mais, mesmo exaggerando consideravelmente as doses.

A reunião bem caracterisada das qualidades que possui a ANATOXINA, a maneira particular da mesma se comportar em face de certos agentes, como o calor, tudo isso differencia nitidamente a ANATOXINA da toxina, das toxinas allemãs, ditas “mais ou menos ricas em toxoides”, das misturas de toxina - antitoxina, etc. e justifica amplamente o nome novo dado por G. Ramon a essa substancia.

A anatoxina de Ramon na producção dos sôros anti-diphthericos

As experiencias de Ramon - A hyper-immunisação

Proseguindo a immunização que já vinha sendo realizada e que já lhe tinha dado algumas indicações valiosas, Ramon propoz-se especialmente a pesquisar se a sua ANATOXINA poderia substituir a toxina diphtherica, e em que condições, para a consecução do sôro anti-diphtherico.

Esse autor utilizou uma serie de 150 cavallos em suas experiencias, uzando o methodo de flocculação *) para dosar seus sôros, podendo assim seguir, pôde-se mesmo dizer — dia a dia — a producção de anti-toxina diphtherica, o que permittiu segura orientação sobre a rapidez da sua appareição.

Até aqui, o estudo da rapidez de appareição da antitoxina era difficil, senão impossivel de emprehender-se em boas condições, como faz notar Ramon.

*) O methodo de flocculação tem sido sempre empregado por G. Ramon, na dosagem da antitoxina. Quando se trata, porém, de sôros provenientes da primeira sangria, praticada após o periodo de hyperimmunização dos cavallos, o mesmo emprega concomitantemente os methodos "in vitro" e "in vivo", pois os resultados são sempre muito bons. Algumas discordâncias que foram encontradas, explicam-se antes pelas differenças individuaes entre os cobayos, variações de peso, influencia da nutrição, das estações, etc. A flocculação apresenta aqui, em regularidade e precisão, toda a superioridade de um reacção physico-química sobre um processo biologico, sem esquecer ainda a facilidade de execução, economia, etc. (Ramon).

Com effeito, sendo muito fraca a dose de toxina diphterica que se póde injectar de inicio, em um animal novo, mesmo do peso de um cavallo, seu poder antigenico é muito reduzido, e a quantidade de anti-toxina que apparece, em consequencia, é muito pequena para ser facilmente apreciada. Apezar do methodo intradermico de Römer, ou seus derivados, que assignalam um grande progresso, a technica da dosagem *in vivo* da anti-toxina é muito lenta, demasiado complicada e muito custosa para ser utilizada repetidamente, e em grandes proporções. De outra parte, o emprego da ANATOXINA, dotada de um poder antigenico elevado, destituida de toda a toxicidade e podendo, por consequencia, ser injectada de inicio em altas doses, bem como a utilização da reacção de flocculação, offerecem todas as facilidades para as pesquisas desse genero.

Conforme já tinha Ramon anteriormente demonstrado, 9 dias após uma primeira injectão de 1 cc. de ANATOXINA, feita sob a pelle de um certo numero de cavallos, o sôro desses animaes já era rico de antitoxina, pois que se podiam contar até 20, e mesmo 30 unidades antitoxicas, por centimetro cubico.

Em animaes que haviam recebido, como primeira injectão, uma dóse de ANATOXINA mais fórte, 25 centimetros cubicos, foram encontrados sôros cujos titulos eram de 100, ás vezes 200 e mesmo excepcionalmente de 300 unidades anti-toxicas por cent. cubico.

Em realidade, a anti-toxina apparece antes desse prazo de 9 a 10 dias, pois foi constatada sua presença, na proporção de 5 a 10 unidades, e mais por cent. cubico, no sôro de muitos animaes, 5 a 6 dias após a primeira injectão de ANATOXINA, que tinha sido de 1, ou 10 ou 25 ou ainda 50 cent. cubicos, conforme a serie de animaes.

Em numerosos casos foram descobertas varias unidades por cent. cubico 3 dias, e mesmo 48 hroas após essa injectão unica. A presença de uma tal quantidade de anti-toxina, nesse momento, demonstra que mais cedo ainda se poderão evidenciar nesses

sôros traços muito apreciáveis de anti-toxina (pelo methodo de Römer, por ex.)

A norma seguida por G. Ramon, quanto á progressão das doses de ANATOXINA e ao rythmo das injeccões successivas foi variada, destacando-se entre outras as seguintes:

1. ^a	injecção de anatoxina sob a pelle	5 cc.
2. ^a	” ” ” ” ” ” ”	10 cc.
3. ^a	” ” ” ” ” ” ”	25 cc.
4. ^a	” ” ” ” ” ” ”	50 cc.
5. ^a	” ” ” ” ” ” ”	100 cc.
6. ^a	” ” ” ” ” ” ”	150 cc.
7. ^a	” ” ” ” ” ” ”	200 cc.
8. ^a	” ” ” ” ” ” ”	250 cc.
9. ^a	” ” ” ” ” ” ”	300 cc.

ou sejam 1090 cents. cubicos de ANATOXINA em 9 injeccões.

Essas injeccões eram feitas duas vezes por semana, e a primeira grande sangria, fóra das sangrias de prova, era effectuada cerca de 35 dias após o inicio da immunização.

Conforme Ramon tambem verificou póde-se effectuar immunização mais rapida, e limitar a um numero mais reduzido as injeccões. Por exemplo:

1. ^a	injecção de anatoxina sob a pelle	25 cc.
2. ^a	” ” ” ” ” ” ”	50 cc.
3. ^a	” ” ” ” ” ” ”	100 cc.
4. ^a	” ” ” ” ” ” ”	200 cc.
5. ^a	” ” ” ” ” ” ”	300 cc.
6. ^a	” ” ” ” ” ” ”	400 cc.

ou sejam 1075 cents. cubicos de ANATOXINA, tendo sido a primeira sangria abundante feita 25 dias após o começo da immunização.

A quantidade de ANATOXINA injectada praticamente não tem grande influencia na producção de antitoxina; o que tem influencia intima com essa producção é a sua qualidade. Por isso Ramon procurou utilizar-se de toxinas de “qualidade” para a producção da ANATOXINA; isto é, as que apresentavam mais nítida reacção de floculação em presença da ANATOXINA.

Uma das modalidades da immunização pela ANATOXINA é que o sôro dos animaes submettidos a injecções successivas se enriquece rapidamente de anti-toxina. Em numerosos cavallos, nos quaes foi continuada a hyper-immunização, o teôr dos sôros em *antitoxina* variou conforme a série de animaes que eram vaccinados.

Ramon conseguiu os resultados abaixo mencionados, numa série de 50 cavallos, immunisados nas mesmas condições e com a mesma ANATOXINA.

As dosagens dos sôros, no fim do periodo de hyper-immunização, effectuadas simultaneamente pelo methodo *in vivo* e pela floculação, forneceram os seguintes algarismos:

Soros de	1000 unidades e acima	6 — sejam	12%
” ” 800 e 900	” ” ”	11 — ”	22%
” ” 600 e 700	” ” ”	9 — ”	18%
” ” 400 e 500	” ” ”	9 — ”	18%
” ” 200 e 300	” ” ”	10 — ”	20%
abaixo de 200	”	5 — ”	10%

e que vem a corresponder a uma média de, mais ou menos, 500 unidades.

Ora, Ramon jamais obteve média superior a essa utilizando os antigos methodos de preparação do sôro anti diphtherico, que exigem um tempo de immunização mais longo por effeito de um numero maior de injecções, e uma quantidade maior de toxina diphtherica não transformada. (Em experiencias effectuadas com 100 cavallos, cuja immunização foi feita com a ANA-

TOXINA, conseguiu-se uma média de 525 unidades, ou seja um teôr approximado ao que já foi mencionado, ao passo que no anno anterior, com 100 cavallos collocados nas mesmas condições, mas immunizados com a toxina diphtherica, o teôr maximo obtido, como media, foi de 400 unidades, sómente. Vê-se, pois, que a ausencia de toxicidade da ANATOXINA permittiu uma hyper-immunização mais intensa e uma producção maior de anti-toxina, como consequencia immediata.

Ajunte-se a isso que fica exposto que a toxina diphtherica, por ser muito nociva, tem seu emprego cercado de riscos, e se não compromette a vida dos animaes productores de sôro, colloca-os muitas vezes em condições precarias de saude.

Esses animaes, entretanto, supportam admiravelmente a ANATOXINA, mesmo em doses elevadas; notam-se apenas, em alguns delles, muito pequeno augmento de temperatura, inappetencia passageira, quasi sempre limitada ao dia da injeccão, bem como um edema no ponto de inoculação, que se reabsorve rapidamente, deixando sómente, em certos casos, um leve engorgitamento, que desapparece um pouco mais lentamente. Essas reacções, como a que se observam raramente no homem, principalmente no adulto, quando de doses massicas, correspondem a uma hypersensibilidade especifica ás proteínas que entram na constituição da toxina diphtherica (e da ANATOXINA tambem), ou que lhe serve de base.

Portanto, como conclúe Ramon em seu notavel trabalho, a ANATOXINA diphtherica póde determinar rapidamente, pela hyper-immunização do cavallo, a producção de antitoxina de alto valor; além disso, ella póde substituir com as vantagens de economia, tempo e de antígeno, ausencia de riscos para a vida e para a saude dos animaes, etc., a toxina diphtherica na preparação do sôro anti-diphtherico.

A PRODUCCÃO DE SOROS COM UMA ANATOXINA TOTAL

Não existem productos de culturas, e mesmo culturas intei-

ras de bacillos de Löffler que não possam transformar-se no que Ramon chama de "*anatoxinas totaes*".

Com effeito, se em lugar de filtrar-se no decimo dia uma cultura em caldo, do bacillo diphtherico, juntar-se á mesma fór-
mól, deixando-a na estufa durante um mez, mais ou menos, vere-
mos que no fim desse lapso de tempo a cultura inteira, bacillos e
toxinas, está completamente desentoxicada

Póde então a mesma ser injectada impunemente no cavallo,
mesmo em dóses massiças (varias centenas de cc.). O sôro dos
animaes assim tratados possúe além de seu poder antitoxico,
outras qualidades, talvez anti-microbianas? Ramon continúa seus
trabalhos nesse sentido, e sómente o laboratorio, juntamente com
o seu emprego clinico nol-o dirão.

Vê-se de todos os trabalhos que acabamos de relatar que a
ANATOXINA substitue vantajosamente a toxina na producção dos
sôros, determinando um apparecimento abundante de anti-toxina
diphtherica nos animaes hyper-immunizados. Assim acontecendo,
justo era que se pensasse em utilizal-a para a producção de anti-
toxina na especie humana, conferindo-lhe por essa forma uma
immunidade activa em face da diphtheria.

A respeito dessas tentativas e dos resultados obtidos tratará
o seguinte capitulo.



A vacinação humana pela anatoxina

Imunidade, vantagens e innocuidade da anatoxina

Ramon tendo verificado, experimentalmente, as propriedades immunizantes da ANATOXINA diphterica, e sua perfeita innocuidade na especie humana (Ramon fez as primeiras experiencias em si proprio, o que proporcionou a esse autor grande segurança e perfeito conhecimento do novo methodo a empregar) propoz ao mundo scientifico a vacinação pela ANATOXINA.

A ANATOXINA de Ramon apresenta sobre todos os outros methodos até agóra conhecidos vantagens incontestaveis, e comparada com a vaccina de Behring, a mais perfeita até então utilizada, veremos as differenças, quer quanto á sua preparação, em geral muito delicada, quer quanto á sua toxicidade, ainda relativamente grande, quer ainda quanto á difficuldade e, em alguns casos, impossibilidade mesmo de controlar experimentalmente suas qualidades immunizantes. Releva accentuar a demora com que se estabelece a immunização, e, mais que tudo, a incerteza dos resultados que póde proporcionar a vacinação pelo methodo de Behring. Todos esses factores importantes, se se tiver em conta especialmente a oportunidade com que se deve estabelecer a immunidade em determinadas circumstancias, tiram a maior parte do valor pratico da vaccina de Behring.

A ANATOXINA, ao envez, apresenta segurança em seu emprego, facilidade em sua preparação, nenhuma toxicidade, pois pó-

de ser uzada mesmo em doses muito maiores que quaesquer outras vaccinas, facilidade de controle quanto á marcha da immuni-
dade, e, facto importante, precocidade nos phenomenos de im-
munização preventiva.

Dos numerosos ensaios de immunização, effectuados na
creança e no adulto por varios autores (L. Martin, Darré, Loi-
seau e Lafaille, Roubinovitch, Zoller, Lereboullet e Joannon,
Henseval e Nelis) podem-se tirar as seguintes conclusões geraes:
*com duas injeções sub-cutaneas de ANATOXINA, a primeira de
0,5 cc. e a segunda de 1 cc., com 20 dias de intervallo, póde-se
em 5 a 6 semanas em 90 a 95% das creanças, e em 2 mezes em
98 a 100%, obter a immuniidade, indicada pela transformação
em Schick negativas de reacções francamente positivas immedia-
tamente antes, ou logo após a primeira injeção de ANATOXINA.*

Isso não exclúe, ainda, a possibilidade de a maior parte dos
vaccinados não possuírem já, antes do prazo de cinco semanas,
uma immuniidade sufficiente para resistir á infecção diphterica,
ou ter apenas uma diphteria benigna, conforme assignalou Zol-
ler, em varios casos. *).

Nos jovens e nos adultos, que, como se sabe, são muito
mais refractarios que a creança á immunização, Ramon verifi-
cou, auxiliado pelos trabalhos dos autores antes citados, que no
fim de 2 mezes, após o inicio da immunização, algumas Schick
ainda eram muito fracamente positivas. Uma 3.^a injeção de
ANATOXINA transformou-os rapidamente, porém em Schick nega-
tivas. Ramon acredita, entretanto, que houve, nesses casos, ape-
nas demora em estabelecer-se a immuniidade, que não obstante
já existia em apreciavel gráo, sufficiente para resistir á infecção,
e que não haverá necessidade, portanto, na pratica, de uma 3.^a

*) Zoller, injectando na pelle 0,2 cc. de uma solução de anatoxina
a 1 °/°°, descobriu no fim de 24 horas, em certos individuos, o que elle
chamou de "anatoxi-reacção". Segundo elle, essa anatoxi-reacção revela
um estado particular do organismo, que, sem ser ainda immuniidade,
representa entretanto um estado mais ou menos avançado para a im-
muniidade.

injecção para que a immuniidade seja solidamente estabelecida.

Suas experiencias no cobayo mostraram que a immuniidade se estabelece melhor e sufficientemente após 2 injecções com 8 dias de intervallo, do que após uma unica injecção, mesmo de dóse maior. Na creança, a immuniidade é menor com 15 dias de intervallo do que com 3 semanas. Além disso, 2 injecções de 0,5 cc. valem incomparavelmente mais do que uma unica, mesmo de dóse quadrupula, ou seja, de 2 c. cubicos.

O intervallo entre as duas injecções é, portanto, indispensavel para uma immuniização perfeita, quer a primeira injecção prepare o organismo para a producção abundante de anti-corpos quando da segunda, quer esta ultima reforce a producção dos mesmos anti-corpos por phenomenos intimos que escapam ainda aos meios actuaes de investigação.

Quanto á demora em estabelecer-se a immuniidade franca, parece ser ella funcção apenas de condições peculiares a certos organismos, pois não só um prazo maior, como uma 3.^a injecção, immediatamente a realiza, tornando as reacções de Schick francamente negativas.

Nos adultos e adolescentes, bem como em individuos que se encontram em estados especiaes (convalescentes de diphtheria, portadores de germes, etc.), assignalam-se em seguida á injecção de ANATOXINA algumas reacções, muito moderadas no entanto, que parecem mais relacionar-se com um estado de allergia, que com as condições da vaccina (leve edema, empastamento local, febre).

Essas reacções, porém, são excepçionaes e nunca foram verificadas na creança.

Quando se deve proceder á vaccinação pela anatoxina?

Tendo-se em conta sómente a idade dos pacientes, e não necessidades momentaneas, que reclamem uma immuniidade immediata, como acontece com o pessoal de hospitaes, agrupamentos ameaçados por epidemias (quarteis, collegios, asylos, etc.), a idade mais favoravel para praticar a vaccinação pela ANATOXINA é a comprehendida entre 12 e 15 mezes e 5 e 6 annos.

As creanças dessa idade são, com effeito, tão sensiveis á immunização pela ANATOXINA, quanto o são á diphteria propriamente. Demais não apresentam os mesmos, quando vaccinados com a ANATOXINA, reacções excepçionaes, sendo todas as manifestações minimas em qualquer sentido.

Nessas idades, particularmente, em que as condições do terreno propiciam de fórma notavel o desenvolvimento do bacillo de Löffler, pagando a primeira infancia o mais pezado tributo á diphteria, a ANATOXINA encontra uma das suas grandes indicações, tornando todos os individuos receptivos francamente refractarios, como o demonstra a reacção de Schick, sempre negativa quando realisada após a vaccinação.

Tendo-se ainda presente que a immuniidade augmenta *espontaneamente* com a idade, como verificaram Lereboullet e Joannon, e que após o prazo refractario conferido pela vaccina, bastante longo, a creança entre em periodo em que a diphteria é

muito menos frequente, estabelecendo-se a idade em que a proporção de infectados é minima, como têm verificado todos os autores, concluir-se-á que a vacinação pela ANATOXINA é o meio ideal de lutar-se, nessas idades, contra a diphteria, offerecendo esse processo uma arma segura de prophylaxia, podendo-se dizer, conforme a previsão de Davidovici, que a infecção diphterica desaparecerá, como a variola e outras molestias epidemicas, quando se fizer uma vacinação obrigatoria, ou, ao menos, systematica, em todas as creanças que o medico fôr chamado a attender.

A vacinação sendo especialmente indicada nessas idades, não exclúe todavia a necessidade de se a extender ao adolescente e ao adulto, principalmente se estiverem em communição com focos infecciosos, pois, via de regra, todos os objectos de uso do doente, e muitas vezes os que apenas tenham tido ligeiro contacto, directo ou indirecto, com o mesmo, e a cujo tóque nem sempre se póde fugir, contêm germes capazes de fazerem apparecer novos casos, sendo essa uma das razões por que se torna difficilima a prophylaxia da diphteria, contribuindo essas difficuldades para a fallibilidade das medidas postas em pratica para uma desinfeccção rigorosa. O individuo pre-munido, mesmo no fóco infeccioso, atravessará incolume todos os periodos da molestia, ficando assim cada caso circumscripto ao proprio fóco, pois nenhum dos que cercam o doente adquirirá a molestia, ou se constituirá em portador de germes.

Todos esses factores indicam, mais uma vez, que a pratica da vacinação anti-diphterica deve generalizar-se, em todas as idades, quando do apparecimento de casos de diphteria, assumindo nessas condições o seu emprego um character de medida imprescindivel, a que temos, todos, a obrigação de não fugir.

O emprego da anatoxina de Ramon

L. Martin fez applicar, em 1924, no Hospital Pasteur, as primeiras vaccinações com a ANATOXINA por Darré, Loiseau e Lafaille, controlando os resultados obtidos pelo methodo de Römer. Feita ulteriormente a verificação pela reacção de Schick, mais uma vez se confirmou a perfeita immunização de todos os individuos.

Em outubro de 1926 L. Martin e Loiseau já contavam 8450 individuos vaccinados com exito, pela ANATOXINA. O methodo logo se generalizou, tendo feito uzo delle em larga escala não só os autores acima citados, como tambem Lereboullet, Joannon e Zoller.

Davidovici injectou-a systematicamente a mais de 1.000 crianças do Hospital Trousseau, verificando um coefficiente de 95% de immunidades completas, controlladas todas pela reacção de Schick.

Em muitos outros paizes tem tido a mesma larga applicação, verificando todos os autores o alto valor immunizante da ANATOXINA de Ramon.

Em nosso paiz sabemos de algumas applicações feitas em São Paulo, não tendo, porém, tido ainda a mesma a generalização que, certamente, conquistará em breve tempo.

Em nosso meio, conhecemos applicações feitas pelos illustres Professores Drs. Octavio de Souza, Pereira Filho e Raul Mo-

reira, além de outros nomes acatados na sciencia medica rio-grandense.

Em nossas observações, applicamos a ANATOXINA a algumas dezenas de creanças, contribuindo assim, modestamente, com o nosso esforço, para sua maior divulgação entre nós.



Duração da immuniidade conferida pela anatoxina

Qual é a duração e qual o valor da immuniidade conferida pela ANATOXINA diphtherica?

Admitte-se, hoje, que a immuniidade, seja espontanea, seja adquirida, vaccinal ou infecciosa, e que se traduz pela reacção de Schick negativa, é uma immuniidade solida, que póde durar toda a vida, conforme as experiencias, já grandes, dos autores americanos Park e Zingher.

Se bem que ainda não seja possivel determinar a duração da immuniidade conferida pela ANATOXINA DIPHTERICA, em virtude de sua descoberta relativamente recente, está-se no direito de admittil-a com de longo prazo, maior mesmo do que outras immuniidades estabelecidas por processos semelhantes, como o affirmam L. Martin, Loiseau, Lafaille, Lereboullet, Joannon, etc.

Zingher considera a ANATOXINA DE RAMON a vaccina ideal, pois, com effeito, ella se distingue dos methodos congeneres pela intensidade e duração de seus effeitos.

Davidovici, que se dedicou a pesquisas especiaes nesse sentido, constatou uma duração de 2, 3, 4 e mesmo mais annos, após o seu emprego. Em alguns casos, sómente, observou uma diminuição de anti-corpos 2 e 3 annos após o inicio da vaccinação. Uma nova injeccção, porém, de 1 cent. cubico de ANATOXINA immediatamente restituiu a esses individuos a primitiva immuniida-

de.

Por essa razão, esse autor propõe, para maior consolidação da immuniidade, que se faça, após o processo immunizante inicial, *uma injeção annual de 1 cent. cubico de ANATOXINA*, não só para manter a primitiva immuniidade, como tambem para despertar uma nova producção de anti-corpos, reactivando-a, como admite Zoeller, em caso de latencia, pela influencia de novas innoculações moderadas, (ou mesmo massiças, que com a ANATOXINA, no entanto, não são necessarias).

A ANATOXINA de Ramon está em experiencia ha, mais ou menos, *cinco annos*, e todas as creanças com ella vaccinadas têm apresentado até agóra reacções de Schick negativas.

O prazo já é bastante longo, como se vê, sendo possivel que se extenda a um limite tal que não exija, para a segurança individual e collectiva, uma re-vaccinação ulterior.

Reacções provocadas pela anatoxina

Ramon verificou sempre, em todas as suas experiencias, que a ANATOXINA, por ser de innocuidade perfeita, jamais provocou reacções, locaes ou geraes, merecedoras de referencia especial.

As reacções locaes póde-se dizer que praticamente não existem, pois além de *indolores* as injeccões de ANATOXINA não deixam logo após vestigios sequer de sua applicação.

Em individuos allergicos notam-se, apenas, um leve empastamento local e insignificante rubor, que desaparecem inteiramente em 48 horas, no maximo.

As reacções geraes limitam-se a uma elevação thermica no dia immediato ao da injeccão, mas que não ultrapassam de 1 gráo a temperatura habitual do individuo. Excepcionalmente se constata elevações de 1°,5, sem, entretanto, repercussão alguma sobre o estado geral ulterior do vaccinado.

Martin, Loiseau, Lafaille, etc., verificaram que mesmo applicada em creanças em tratamento de diversas affecções, em hospitaes, sanatorios, etc., a reacção geral foi inteiramente igual á observada em individuos sãos.

Davidovici, que a applicou, systematicamente, a mais de 1000 creanças, jamais observou reacções que merecessem referencia especial.

Como se vê, nenhuma reacção de maior monta, mesmo na creança, limita o emprego da ANATOXINA, e, em virtude disso,

Ramon acha que se pode supprimir a prévia reacção de Schick, vaccinando-se immediatamente todas as creanças, sem excepção.

A innocuidade da ANATOXINA é completa, como o demonstram as experiencias “in vivo” e “in vitro”, realisadas por varios autores, e muito especialmente por G. Ramon.

Se se tiver em conta que sómente pôde ser considerada uma ANATOXINA utilizavel na pratica a que na dóse de 6 *cents. cubicos* não provocar num cobayo de 280 a 300 grammas *nenhuma reacção* local ou geral, como já ficou dito em outro lugar desta these, e que as dóses a injectar na creança e no adulto são apenas de 0,5 *cent. cubico* e, após, de 1 *cent. cubico*, vê-se quão afastado se fica sempre de uma dóse que pôssa causar eventualmente quaesquer danos, mesmo aos organismos mais sensiveis.

Admittindo-se que a creança de 12 mezes, idade minima indicada como a mais favoravel para a vaccinação, tenha em média 10 kilogrammas de peso, e que o adulto tenha em média 60 kilogrammas, as dóses iniciaes representam no primeiro caso um valor 400 *vezes menor* que a empregada no cobayo, ao qual, mesmo na proporção em que é feita — note-se bem — não causa nenhuma reacção, e no segundo caso, um valor de 2.400 menor que a mesma dóse supra citada.

Esses algarismos são bem eloquentes e nos dispensam de maiores commentarios sobre a perfeita innocuidade da ANATOXINA DE RAMON.

Outro ponto capital que não pôde deixar de merecer referencias especiaes é o facto de a ANATOXINA, mesmo conservada por longo prazo no laboratorio, á temperatura ambiente ou no gelo, não recuperar em absoluto *toxicidade* alguma. Ao contrario, nessas *anatoxinas* “velhas” o poder de flocculação se achou sempre diminuido, não obstante conservarem as mesmas integralmente suas qualidades immunizantes.

As experiencias de Ramon, Lereboullet e Joannon, Henseval e Nelis, Darré, Loiseau, Lafaille, etc. são bem concludentes a esse respeito.

É mais um titulo á confiança a que incontestavelmente tem direito a ANATOXINA, e de que precisamente já é merecedora, por parte dos mais renomados autores mudiaes.

A innocuidade perfeita da ANATOXINA, a constancia de seus resultados, seu emprego facil, seguro e a longa duração da solida immuidade pela mesma conferida, bem como economia consideravel em sua applicação (a sorotherapia acarreta sempre despesas bastante grandes), indicam-na como a vaccina ideal no combate á diphtheria, e na escolha da qual não se póde, nem se deve vacillar.

Até agóra não foi ao mundo scientifico apresentado producto que reunisse tantas e tão altas qualidades, e, por isso, a ANATOXINA de Ramon encontra a sua mais formal indicação, sempre que se desejar recorrer a meio efficaz para immunizar permanentemente individuos receptivos, e auxiliar a debellação de surtos da terrivel molestia de Löffler.

Nas vaccinações que levamos a effeito, em cerca de cincoenta creanças, com idades comprehendidas entre 1 e 5 annos (apenas 3 com idades de 10, 12 e 13 annos) nunca verificamos reacções de importancia, salvo em alguns casos (que não vimos mencionado nos autores citados) em que, além dos phenomenos geraes, constatámos leve lubor das amygdalas, com a sensação de ardencia, mas phenomenos esses destituídos de toda a importancia e que desappareceram após as primeiras 24 horas. — Observações XIV e XV.

Pareceu-nos tratar-se de exacerbação allergica de fócios em portadores sãos.

A temperatura de todos os vaccinados oscillou, no dia immediato ao das injecções, $\frac{1}{2}$ gráo apenas, como se verificára nas observações que se contêm no final desta these.

Excepcionalmente registamos oscillação de 1 gráo e pouco mais; mas, tendo sido todas as injecções realizadas nas mesmas condições, nas mesmas dóses e ao mesmo tempo, levamos essas reacções á conta de influencias extranhas, independentes certamente da acção da vaccina.

Nenhuma das grandes funcções soffreu modificação apreciavel, e mesmo para o lado do aparelho renal, tão sensivel á toxina diphtherica, não registamos a menor perturbação, como comprovamos com os exames de urina, feitos no Instituto Oswaldo Cruz.

De tudo que fica exposto conclúe-se que a ANATOXINA de Ramon é destituida inteiramente de toxicidade, e que seu emprego, mesmo em creanças de tenra idade, não apresenta o menor inconveniente, sendo a mesma, portanto, o meio mais seguro e innocuo de lutar-se contra a diphtheria e estabelecer-se a sua verdadeira prophylaxia.

Usamos, em todas as nossas vaccinações, a ANATOXINA preparada pelo Instituto Pasteur, de Paris, e a nós gentilmente cedida pelo Prof. Pereira Filho, director do importante laboratorio que tem seu nome. Ao illustre Professor deixamos, aqui, consignados os nossos melhores agradecimentos.

O valor da anatoxina como auxiliar da sorotherapia

A anatoxina não cura a diphteria, nem substitue o sôro anti-diphtherico; ella serve apenas de collaboradora na grande obra social de saneamento e prophylaxia das molestias da infancia, desses frageis organismos tão merecedores de todos os nossos desvelos e carinhos.

A ANATOXINA foi experimentada, não obstante, como auxiliar do tratamento pela anti-toxina, não só com o fim de abreviar a desappareição dos bacillos de Löffler, como para juntar aos anti-corpos introduzidos no organismo os que se produzem por effeito da vaccina.

Para abreviar a desappareição dos germes nos portadores convalescentes tambem tem ella utilidade, pois nesse periodo em geral começam a desapparecer, nos que foram atacados de diphteria, os anti-corpos da immunização passiva, começando então o organismo, sob a influencia da ANATOXINA, quando o não tenha realizado sob a influencia da molestia, o trabalho de uma immunização activa.

Esta é, indiscutivelmente, uma das grandes applicações da ANATOXINA, pois sabemos quão perigosos são os portadores convalescentes, que disseminam sob fórmias graves a diphteria, pela virulencia adquirida pelos bacillos de Löffler por passagens suc-

cessivas.

Ramon tem experimentado, com exito, o tratamento da diphtheria pela acção simultanea da ANATOXINA e anti-toxina, para collocar os doentes ao abrigo de complicações tardias, e Renault e Levis pelas misturas de *anti-toxina e ANATOXINA*.

Pelo que fica exposto vê-se que se se applicar, de uma maneira systematica, o methodo da vaccinação que é de uma execução facil e de resultados duradouros, pois que a immuni-
dade conferida pela ANATOXINA se mantem por muitos annos, quiçá por toda a vida como se está no direito de admittir, ter-se-á conseguido a prophylaxia da diphtheria, inquestionavelmente um dos problemas que mais têm empolgado a attenção de todos os que verdadeiramente se interessam pelas molestias da primeira infancia.



Technica da vacinação pela anatoxina

E' a mais simples possivel, e não exige senão uma seringa commum de injeccões de 1 cent. cubico, provida de agulha de tamanho médio. Sendo a ANATOXINA perfeitamente liquida, mesmo agulhas de muito fino calibre servirão para o seu emprego.

A applicação se faz sub-cutaneamente, no ante-braço, na face externa da coxa, ou, segundo opinam alguns autores, na região sub-escapular, pouco sensivel a reacções, quando as ha.

Os melhores resultados são obtidos quando entre as 1.^a e 2.^a injeccões decorre um intervallo minimo de 15 dias, ou melhor de 3 semanas.

Observando essa norma nas immunizações levadas a effeito, ou mesmo um prazo um pouco maior que tres semanas, todos os autores já citados conseguiram coefficients de 95, 98 e até 100% de immunidades em seus vaccinados.

Quando, após esse prazo, alguns individuos apresentem ainda reacção de Schick, embora fracamente positiva, um terceira injeccão, applicada 15 a 20 dias após a ultima innoculação, immediatamente os transforma em Schicks francamente negativas.

Davidovici preconiza o emprego, após esse periodo inicial de immunização, de uma injeccão annual de 1 cent. cubico de ANATOXINA, afim de manter sempre em alto gráo a immunidade pelos mesmos adquirida.

Essa technica indubitavelmente é bôa, mas dada a duração da immuniidade conferida pela ANTOXINA, ella póde, as mais das vezes, ser dispensada. Se, porém, factores de diversas ordens aconselharem o contrario, pódem as injecções de ANATOXINA ser repetidas em qualquer tempo, sem o menor inconveniente.

Zoeller e Ramon demonstraram, outrosim, que a ANATOXINA póde ser associada a uma vaccina microbiana, como, por exemplo, a vaccina anti-tiphyca. Realisa-se, por essa fórma, uma immuniidade simultanea contra a diphteria e contra o typho.

Quanto ás doses, a primeira injecção deve ser de 0,5 cent. cubico, a segunda de 1 cent. cubico, e a terceira, se por accaso houver necessidade se recorrer a ella, de 1,5 cents. cubicos.

Em toda a vaccinotherapia a dose foi sempre objecto de cogitações especiaes; com a ANATOXINA DIPHTERICA, porém, a questão das doses se tornou secundaria, pois sendo a mesma completamente atoxica, e não provocando, mesmo em doses elevadas, reacção alguma de importancia, puderam ser uniformisadas para todas as idades.

Teve-se, comtudo, sempre em vista a applicação de uma dose minima de ANATOXINA e um maximo de effeito util.

Na infancia, em que são mais frequentes os casos, têm perfeitamente lugar as mesmas doses empregadas no adulto, e nestes, que, via de regra, já adquiriram uma relativa immuniidade espontanea, não ha necessidade de se as elevar.

Os factos justificam plenamente essa orientação, pois emquanto na creança a dose de 0,5 cent. cubico não provoca praticamente nenhuma reacção, no adulto a mesma dose póde dar lugar a manifestações allergicas, taes como dôr local, empastamento, rubor, etc.

Todos esses signaes, porém, sempre apresentaram caracteres accentuadamente benignos, e nunca exigiriam sequér cuidados especiaes. Esses phenomenos, outrosim, desaparecem inteiramente após 48 horas, no maximo.

Contra-indicações propriamente não as ha, em virtude da

innocuidade absoluta da ANATOXINA; sómente em doentes muito enfraquecidos, exgottados, e em portadores de taras organicas chronicas (tuberculoses febris, albuminarias, etc.) será conveniente abstermo-nos da vaccinação anti-diphtherica, ao menos durante os periodos mais accentuados.

Em todos os outros estados póde-se uzar confiadamente da ANATOXINA DE RAMON, com a certeza absoluta de que o pequeno trabalho de sua applicação será seguramente recompensado, em proporção infinitamente grande, pelos resultados e beneficios que advirão para o individuo e para a collectividade inteira.

OUTRAS ANATOXINAS

Ramon tambem estudou outras ANATOXINAS, como a tetanica, cujos trabalhos foram continuados por Descombey.

Goy e A. R. Prévot estudaram as ANATÓXINAS boutolinicas e a dos anaerobios da gangrena gazoza.

Podemos citar ainda as anatoxinas correspondentes ás toxalbuminas vegetaes, aos venenos de origem animal, bem como uma ANATOXINA GONOCOCCICA, recentemente estudada; mas, como escapam á alçada desta these, limitamo-nos a cital-as, para conhecimento do que se interessam pelo estudo das ANATOXINAS.

Observações

(Clinica hospitalar)

OBSERVAÇÃO 1

Enfermaria Dr. Barcellos Filho — Pap. 9466 — Leito 11.

Placida Luiza. — 4 annos, preta, deste Estado.

Baixada a esta enfermaria, a 22 de Dezembro de 1929, e em tratamento na secção de olhos Dr. Victor Britto.

Diagnostico: Trachoma duplo.

Na data em que a vimos — bastante melhorada, devendo ter alta dentro em pouco tempo, curada.

Dia da nossa observação: 19 de Março de 1930.

Temp. 36,5° — Pulso 102 — R. 22

Todos os aparelhos normaes.

Exame commum de urina nada revela de anormal. Densidade 1018,6.

Sedimento urinario: peq. quantidade. Rarissimas cellulas epitheliaes, raros leucocytos, poucos crystaes de acido urico.

Fazemos a primeira injecção de ANATOXINA, de 0,5 cent. cubico.

Dia 20 de Março	—	Temp. 37,2°	P. 108	R. 24
" 21 "	"	" 37,3°	" 106	" 22
" 22 "	"	" 37,2°	" 104	" 22
" 23 "	"	" 36,5°	" 102	" 21
" 24 "	"	" 36,6°	" 102	" 22

Dias subsequentes, sem alteração.

Segunda injeccão de ANATOXINA, de 1 c. cubico, no dia 16 de Abril de 1930.

Dia 16 de Abril	—	Temp. 37,4°	P. 108	R. 26
" 17 "	"	" 36,4°	" 106	" 24
" 18 "	"	" 37,0°	" 108	" 22
" 19 "	"	" 37,2°	" 108	" 24
" 20 "	"	" 37,1°	" 106	" 22

Dias subsequentes, sem alteração.

Exame de urina, praticado após a imunização pela ANATOXINA. Nada de anormal revela. Densidade 1018,9.

Sedimento urinario: peq. quantidade. — Rarissimas cellulas epitheliaes, raros leucocytos, bacteriuria, poucos crystaes de acido urico,

OBSERVAÇÃO II

Enfermaria Dr. Barcellos Filho — Pap. 7213 — Leito 1

Ramiro — 3 annos, branco, deste Estado

Baixou a esta enfermaria, em 14 de Novembro de 1927, para tratamento de uma gastro-enterite aguda. Restabelecido em breve tempo, mas permanecendo nessa enfermaria por não ter sido mais procurado pelos paes. Goza de bôa saude, forte, robusto mesmo.

Dia da nossa observação: 19 de Março de 1930

Temp. 36°,0 — Pulso 112 — R. 22

Todos os aparelhos normaes. Exame commum de urina nada revela de narmal. Densidade. 1020,8.

Sedimento urinario: pequena quantidade. Raras cellulas epitheliaes e alguns crystaes de acido urico.

Fazemos a primeira injeccão de ANATOXINA, de 0,5 cent. cubico.

Dia 20 de Março	—	Temp. 36,4°	P. 112	R. 22
" 21 "	"	" 36,1°	" 110	" 20
" 22 "	"	" 36,2°	" 112	" 22
" 23 "	"	" 36,5°	" 114	" 24
" 24 "	"	" 36,3°	" 112	" 22

Dias subsequentes, sem alteração.

Segunda injeção de ANATOXINA, de 1 cent. cubico, no dia 16 de Abril de 1930.

Dia 16 de Abril	—	Temp. 36,8°	P. 112	R. 24
" 17 "	"	" 37,2°	" 116	" 22
" 18 "	"	" 36,6°	" 114	" 22
" 19 "	"	" 36,4°	" 112	" 20
" 20 "	"	" 36,2°	" 112	" 20

Dias subsequentes, sem alteração.

Exame de urina, praticado após a imunização pela ANATOXINA — nada revela de anormal. Densidade 1024,9.

Sedimento urinario: pequena quantidade. Rarirismas cellulæ epitheliaes e raros crystaes de acido urico.

OBSERVAÇÃO III

Enfermaria Dr. Barcellos Filho — Pap. 8824 — Leito 7.

Gessy, 4 annos, mixta, deste Estado.

Baixou a esta enfermaria em 29 de Novembro de 1929.

Diagnostico: Grippe.

Quando a examinamos já se achava restabelecida. Constituição franzina, typo hypoesthenico.

Dia da nossa observação: 19 de Março de 1930

Temp. 36,0° — Pulso 104 — R. 28

Todos os apparelhos funcionando bem.

Exame commum de urina: nada revela de anormal. Den-

sidade 1018,5.

Sedimento urinario: Pep. quantidade. Rarissimas cellulas epitheliaes, raros leucocytos, alguns crystaes de acido urico.

Fazemos a primeira injeccão de ANATOXINA, de 0,5 cent. cubico.

Dia 20 de Março	—	Temp. 36,3°	P. 104	R. 28
" 21 "	"	" 36,4°	" 104	" 28
" 22 "	"	" 36,2°	" 102	" 26
" 23 "	"	" 36,4°	" 104	" 26
" 24 "	"	" 36,5°	" 104	" 24

Dias subsequentes, sem alteração.

Segunda injeccão de ANATOXINA, de 1 c. cubico, no dia 16 de Abril de 1930.

Dia 16 de Abril	—	Temp. 36,8°	P. 106	R. 28
" 17 "	"	" 36,4°	" 104	" 26
" 18 "	"	" 36,6°	" 102	" 24
" 19 "	"	" 36,7°	" 104	" 26
" 20 "	"	" 36,6°	" 102	" 22

Dias subsequentes, sem alteração.

Exame de urina, praticado após a immunização, nada revela de anormal. Densidade 1020,9.

Sedimento urinario: Rarissimas cellulas epitheliaes, raros leucocytos, alguns crystaes de acido urico.

OBSERVAÇÃO IV

Enfermaria Dr. Barcellos Filho — Pap. 3586 — Leito 18

Maria, 1 anno, preta, deste Estado.

Baixou a esta enfermaria em 1.º de Junho de 1929.

Diagnostic: Enterite chronica.

Em tratamento ainda, quando a examinamos.

Dia da nossa observação: 19 de Março de 1930.

Temperatura 36,2° — Pulso 112 — R. 23

Exame commum de urina: traços leves de albumina, traços leves de pseudo albumina. Nada mais de anormal. Densidade 1014,9.

Sedimento urinario: Grande quantidade. Raras cellulas epitheliaes, alguns leucocytos, regular numero de granulos de urato amorpho e varios crystaes de acido urico.

Em vista da completa innocuidade da ANATOXINA, applicamos a primeira injecção, de 0,5 cent. cubico.

Dia 20 de Março	—	Temp. 36,5°	P. 112	R. 24
" 21 "	"	" 36,8°	" 114	" 24
" 22 "	"	" 36,2°	" 112	" 22
" 23 "	"	" 36,5°	" 112	" 24
" 24 "	"	" 36,2°	" 110	" 22

Dias subsequentes, sem alteração.

Segunda injecção de ANATOXINA, de 1 cent. cubico, no dia 16 de Abril de 1930.

Dia 16 de Abril	—	Temp. 36,4°	P. 112	R. 23
" 17 "	"	" 36,2°	" 110	" 22
" 18 "	"	" 36,3°	" 110	" 20
" 19 "	"	" 36,1°	" 112	" 18
" 20 "	"	" 36,2°	" 110	" 22

Dias subsequentes, sem alteração.

Exame commum de urina: traços leves de albumina, nada mais de anormal. Densidade 1016,0.

Sedimento urinario: Regular quantidade. Raras cellulas epitheliaes, alguns leucocytos, regular numero de granulos de urato amorpho e poucos crystaes de acido urico.

OBSERVAÇÃO V

Enfermaria Dr. Barcellos Filho — Pap. 8733 — Leito 9

Lydia, 10 annos, branca, deste Estado.

Baixou a esta enfermaria, em 8 de Fevereiro de 1930, e em tratamento na secção Dr. Victor de Britto.

Diagnostico: Trachoma duplo. Granulações na palpebra superior. Ainda em tratamento. Constituição média. Bem nutrida.

Dia de nossa observação: 19 de Março de 1930.

Temp. 36,1° — Pulso 82 — R. 18

Todos os appparelhos normaes.

Exame commum de urina: nada revela de anormal. Densidade 1018,2.

Sedimento urinario: Pequena quantidade. Raras cellulas epitheliaes, alguns leucocytos, raros crystaes de acido urico.

Fazemos a primeira injecção de ANATOXINA, de 0,5 cent. cubico.

Dia 20 de Março	—	Temp. 37,4°	P. 88	R. 22
" 21 "	"	" 36,6°	" 82	" 20
" 22 "	"	" 36,4°	" 78	" 16
" 23 "	"	" 36,2°	" 80	" 18
" 24 "	"	" 36,5°	" 82	" 18

Dias subsequentes, sem alteração.

Segunda injecção de ANATOXINA, de 1 cent. cubico, em 16 de Abril de 1930.

Dia 16 de Abril	—	Temp. 36,1°	P. 78	R. 18
" 17 "	"	" 37,4°	" 86	" 22
" 18 "	"	" 36,6°	" 82	" 20
" 19 "	"	" 36,4°	" 82	" 18
" 20 "	"	—	Teve alta, continuando, entretanto,	

o tratamento do trachoma no Ambulatorio da S. Casa.

OBSERVAÇÃO VI

Enfermaria Dr. Barcellos Filho — Pap. 1343 — Leito 12
Anna dos Anjos, 5 annos, branca, deste Estado.

Baixou a esta enfermaria em 18 de Fevereiro de 1930.

Diagnostic: Febre typhoide. Em convalescença.

Dia da nossa observação: 19 de Março de 1930.

Temp. 36,7° — Pulso 92 — R. 22

Exame commum de urina: Traços leves de albumina, idem de pseudo-albumina. Densidade 1016,5.

Sedimento urinario: Pequena quantidade. Raras cellulas epitheliaes, alguns leucocytos, varios crystaes de acido urico, bacteriuria.

Fazemos a primeira injeção de ANATOXINA, de 0,5 cent. cubico.

Dia 20 de Março — Temp. 37,0° P. 94 R. 18

” 21 ” ” — ” 36,8° ” 92 ” 18

” 22 ” ” — ” 36,4° ” 90 ” 16

” 23 ” ” — ” 36,2° ” 90 ” 18

” 24 ” ” — Não pudemos proseguir a observação, por ter a paciente solicitado alta.

OBSERVAÇÃO VII

Enfermaria Dr. Barcellos Filho — Pap. 7296 — Leito 4
Rosa C., 13 annos, branca, deste Estado.

Baixou a esta enfermaria em 15 de Setembro de 1929, porém em tratamento na secção de olhos — Dr. Victor de Britto.

Diagnostic: Trachoma duplo.

Na data em que a vimos — muito melhorada.



Dia da nossa observação: 19 de Março de 1930.

Temp. 36,5° — P. 82 — R. 24

Constituição média, typo mesoesthenico, um pouco emaciada.

Todos os aparelhos funcionando normalmente.

Exame commum de urina: Traços leves de albumina. Nada mais de anormal. Densidade: 1010,9.

Sedimento urinario: Pequena quantidade. Raras cellulas epitheliaes, alguns leucocytos e diversos crystaes de acido urico.

Fazemos a primeira injeccão de ANATOXINA, de 0,5 cent.

Dia 20 de Março — Temp. 36,8° P. 84 R. 26

" 21 " " — " 36,2° " 82 " 24

" 22 " " — " 36,4° " 82 " 26

" 23 " " — " 36,5° " 84 " 26

" 24 " " — " 36,3° " 80 " 22

Dias subsequentes, sem alteração.

Segunda injeccão de ANATOXINA, de 1 cent. cubico, no dia 16 de Abril de 1930.

Dia 16 de Abril — Temp. 36,9° P. 86 R. 26

" 17 " " — " 37,2° " 88 " 28

" 18 " " — " 36,5° " 84 " 22

" 19 " " — " 36,6° " 84 " 22

" 20 " " — " 36,3° " 82 " 20

Dias subsequentes, sem alteração.

Exame de urina, após a immunização pela ANATOXINA.

Traços leves de albumina. Nada mais de anormal. Densidade 1012,3.

Sedimento urinario: Pequena quantidade. Raras cellulas epitheliaes, alguns leucocytos, diversos crystaes de acido urico.



OBSERVAÇÃO VIII

Enfermaria Dr. Barcellos Filho — Pap. 4982 — Leito. 6

Paulina H. — 11 annos, branca, deste Estado.

Baixou a esta enfermaria a 10 de Agosto de 1929, para tratamento na secção Dr. Victor de Britto.

Diagnostico: Entropio cicatrical. Trachoma duplo.

Dia da nossa observação: 16 de Abril de 1930

Temperatura 37,2° — P. 84 — R. 26

Constituição média, typo hypoesthenico, tendendo a esthenico, bem nutrida.

Exame commum de urina: Nada de anormal revela. Densidade 1017,3.

Sedimento urinario: Pequena quantidade. Raras cellulas epitheliaes das vias excretoras, regular numero de granulos de urato amorpho e varios crystaes de acido urico.

Fazemos a primeira injeccção de ANATOXINA, de 0,5 cent. cubico.

Dia 16 de Abril	—	Temp. 37,2°	P. 84	R. 26
" 17 "	"	" 37,6°	" 86	" 28
" 18 "	"	" 37,3°	" 82	" 24
" 19 "	"	" 37,4°	" 84	" 24
" 20 "	"	" 37,2°	" 82	" 24

Dias subseqentes, sem alteração.

Segunda injeccção de ANATOXINA, de 1 cent. cubico, em 9 de Maio de 1930.

Dia 9 de Maio	—	Temp. 37,6°	P. 86	R. 28
" 10 "	"	" 37,4°	" 84	" 24
" 11 "	"	" 37,5°	" 84	" 26
" 12 "	"	" 37,3°	" 82	" 24

Dias subseqentes, sem alteração.

Exame commum de urina, após a immunização. Nada de

anormal revela. Densidade 1018,5.

Sedimento urinario: Pequena quantidade. Raras cellulas epitheliaes, alguns leucocytos e raros crystaes de acido urico.

OBSERVAÇÃO IX

Enfermaria Dr. Barcellos Filho — Pap. 7374 — Leito 2.

Eulalia C. — 8 annos, branca, deste Estado.

Baixou a esta enfermaria em 12 de Outubro de 1930, para tratamento na Secção Dr. Victor de Britto.

Diagnostic: Trachoma duplo.

Constituição média, typo hyposthenico, bem nutrida.

Dia da nossa observação: 16 de Abril de 1930

Temp. 36,4° — Pulso 84 — R. 17.

Todos os aparelhos normaes.

Exame commum de urina: Nada revela de anormal. Densidade: 1012,9.

Sedimento urinario: Pequena quantidade. Rarissimas cellulas epitheliaes, alguns leucocytos e raros crystaes de acido urico.

Fazemos a primeira injeccção de ANATOXINA, de 0,5 cent. cubico.

Dia 16 de Abril	—	Temp. 36,4°	P. 84	R. 17
" 17 "	"	" 36,7°	" 86	" 18
" 18 "	"	" 36,5°	" 84	" 16
" 19 "	"	" 36,6°	" 84	" 16
" 20 "	"	" 36,3°	" 82	" 16

No dia 17 de Abril esta paciente apresentou um pouco de inappetencia, que desapareceu no dia seguinte.

Dias subsequentes, sem alteração.

Segunda injeccção de ANATOXINA, de 1 cent. cubico, no dia

9 de Maio de 1930.

Dia	9 de Maio	—	Temp.	36,5°	P.	84	R.	18
"	10 "	"	"	36,6°	"	84	"	18
"	11 "	"	"	36,3°	"	82	"	16
"	12 "	"	"	36,4°	"	84	"	18

Dias subsequentes, sem alteração.

Exame commum de urina, após a imunização: Nada revela de anormal. Densidade 1014,0.

Sedimento urinario: Pequena quantidade. Raras cellulas epitheliaes e raros crystaes de acido urico.

OBSERVAÇÃO X

Enfermaria Dr. Barcellos Filho — Pap. 9466 — Leito 10.

Romilda, 4 annos, branca, deste Estado.

Baixou a esta enfermaria, em 22 de Dezembro de 1929, para tratamento de um grippe. Restabelecida, continuou na enfermaria, mas em tratamento na secção Dr. Victor de Britto, até a data de nossa observação.

Diagnostic actual: Trachoma duplo, com pannos á direita. Constituição fraca, typo asthenico, emaciada.

Dia de nossa observação: 16 de Abril de 1930.

Temp. 36,7° — Pulso 82 — R. 18

Todos os aparelhos funcionando bem.

Exame commum de urina: Nada revela de anormal. Densidade: 1017,6.

Sedimento urinario: Pequena quantidade. Raras cellulas epitheliaes, alguns leucocyptos, rarissimos crystaes de acido urico.

Fazemos a primeira injeccção de ANATOXINA, de 0,5 cent.

cubico.

Dia 16 de Abril	—	Temp. 36,5°	P. 84	R. 18
" 17 "	"	" 36,8°	" 86	" 20
" 18 "	"	" 36,6°	" 84	" 18
" 19 "	"	" 36,7°	" 82	" 16
" 20 "	"	" 36,5°	" 84	" 18

Dias subsequentes, sem alteração.

Segunda injeccção de ANATOXINA, de 1 cent. cubico, no dia 9 de Maio de 1930.

Dia 9 de Maio	—	Temp. 36,4°	P. 82	R. 18
" 10 "	"	" 36,5°	" 82	" 20
" 11 "	"	" 36,2°	" 80	" 18
" 12 "	"	" 36,3°	" 82	" 18

Dias subsequentes, sem alteração.

Exame commum de urina, após a immunização: Nada revela de anormal. Densidade: 1016,0.

Sedimento urinario: Pequena quantidade. Raras cellulas epitheliaes e raros crystaes de acido urico.

OBSERVAÇÃO XI

Enfermaria Dr. Barcellos Filho — Pap. 1634 — Leito 5.

Isaura L. — 10 annos, branca, deste Estado.

Baixou a esta enfermaria em 27 de Fevereiro do corrente anno, por ter recebido varias queimaduras com agua fervente.

Diagnostic: Queimaduras de 2.º gráo.

Já restabelecida, quando a examinamos. Constituição média, hypoesthenica tendendo a esthenica, bem nutrida.

Dia de nossa observação: 16 de Abril de 1930

Temp. 36,6° — Pulso 80 — R. 18

Todos os apparelhos funcionando bem.

Exame commum de urina — Nada apresenta de anormal. Densidade: 1014,9.

Sedimento urinario: Rarissimas cellulas epitheliaes, raros leucocytos e rarissimos crystaes de acido urico.

Fazemos a primeira injecção de ANATOXINA, de 0,5 cent. cubico.

Dia 16 de Abril	—	Temp. 36,6°	P. 80	R. 18
" 17 "	"	" 37,1°	" 84	" 20
" 18 "	"	" 37,4°	" 88	" 22
" 19 "	"	" 37,0°	" 88	" 18
" 20 "	"	" 36,2°	" 78	" 18

Dias subsequentes, sem alteração.

Segunda injecção de ANATOXINA, de 1 cent. cubico, no dia 9 de Maio de 1930.

Dia 9 de Maio	—	Temp. 36,8°	P. 80	R. 18
" 10 "	"	" 37,2°	" 82	" 20
" 11 "	"	" 37,4°	" 82	" 22
" 12 "	"	" 36,8°	" 78	" 18

Dias subsequentes, sem alteração.

Exame commum de urina, após a imunização: Nada apresenta de anormal. Densidade: 1021,0.

Sedimento urinario: Pequena quantidade. Rarissimas cellulas epitheliaes e raros crystaes de acido urico.

OBSERVAÇÃO XII

Enfermaria Dr. Barcellos Filho — Pap. 9460 — Leito 10
Diva P., 8 annos, branca, deste Estado.

Baixou a esta enfermaria em 29 de Setembro de 1929, e em tratamento na secção Dr. Victor de Britto.

Diagnostic: Trachoma duplo.

Dia de nossa observação: 16 de Abril de 1930

Temp. 36,8° — Pulso 102 — R. 20

Todos os aparelhos funcionam bem.

Exame commum de urina: Nada de anormal. Densidade: 1016,0.

Sedimento urinario: Pequena quantidade. Raras cellulas epitheliaes e raros leucocytos, bacteriuria e rarissimos crystaes de acido urico.

Fazemos a primeira injeccão de ANATOXINA, de 0,5 cent. cubico.

Dia 16 de Abril	—	Temp. 36,8°	P. 102	R. 20
" 17 "	"	" 36,6°	" 100	" 20
" 18 "	"	" 36,7°	" 102	" 20
" 19 "	"	" 36,4°	" 104	" 20
" 20 "	"	" 36,6°	" 104	" 18

Dias subsequentes, sem alteração.

Segunda injeccão de ANATOXINA, de 1 cent. cubico, no dia 9 de Maio de 1930.

Dia 9 de Maio	—	Temp. 36,7°	P. 102	R. 20
" 10 "	"	" 36,9°	" 104	" 22
" 11 "	"	" 36,8°	" 102	" 20
" 12 "	"	" 36,7°	" 102	" 20

Dias subsequentes, sem alteração.

Exame commum de urina, após a immunização pela ANATOXINA: Traços leves de albumina. Nada mais de anormal. Densidade: 1012,9.

Sedimento urinario: Peq. quantidade. Raras cellulas epitheliaes, raros leucocytos, bacteriuria e rarissimos crystaes de acido urico.

Observações

(Clinica particular)

Não pudemos, para com os pacientes da clinica particular, ser tão completos quanto o fomos para com os doentes da clinica hospitalar, em primeiro lugar por se tratar de individuos sãos, em perfeitas condições de saude, e, em segundo, por serem muito mais difficeis e muito pouco methodicas as observações que com estes se podem levar a effeito, como é obvio fazer notar.

Todos os clinicos sabem quão difficultosos são os trabalhos que se realisam nesse terreno, e, por isso, as observações que se seguem se limitam á annotação da marcha da temperatura, que seguramente nos informa sobre as reacções do organismo, e de alguns phenomenos particulares, que têm valor para a apreciação geral da maneira por que se comportaram esses mesmos organismos em face da vaccinação anti-diphtherica.

OBSERVAÇÃO XII

João R. — 3 annos, preto, deste Estado.

Primeira injeccão de ANATOXINA, de 0,5 cent. cubico, no dia 18 de Março de 1930.

Dia 18 de Março	—	Temp. 36,6°	Pulso 92	R. 22
" 19 "	"	" 37,2°		
" 20 "	"	" 37,0°		
" 21 "	"	" 36,3°		
" 22 "	"	" 36,5°		

Dias subsequentes sem alteração.

Segunda injeção de ANATOXINA, em 10 de Abril de 1930.

Dia 10 de Abril	—	Temp. 36,8°	P. 94	R. 22
" 11 "	"	" 37,2°		
" 12 "	"	" 37,0°		
" 13 "	"	" 36,4°		
" 14 "	"	" 36,5°		

OBSERVAÇÃO XIII

Pedro S., 2 annos, mixto, deste Estado

Primeira injeção de ANATOXINA, de 0,5 cent. cubico, no dia 18 de Março de 1930.

Dia 18 de Março	—	Temp. 37,2°	P. 96	R. 24
" 19 "	"	" 37,6°		
" 20 "	"	" 36,5°		
" 21 "	"	" 36,3°		
" 22 "	"	" 36,4°		

Dias subsequentes, sem alteração.

Segunda injeção de ANATOXINA, em 10 de Abril de 1930.

Dia 10 de Abril	—	Temp. 37,6°	P. 98	R. 26
" 11 "	"	" 37,8°		
" 12 "	"	" 36,4°		
" 13 "	"	" 36,5°		
" 14 "	"	" 36,2°		

OBSERVAÇÃO XIV

Antonio M., 12 annos, branco, deste Estado.

Primeira injeção de ANATOXINA, de 0,5 cent. cubico, no dia 18 de Março de 1930.

Dia 18 de Março	—	Temp.	36,8°	P.	86	R.	22
" 19 "	"	"	37,2°				<i>Leve rubor das amygdalas</i>
" 20 "	"	"	36,4°				[<i>dalas</i>
" 21 "	"	"	36,5°				
" 22 "	"	"	36,1°				

Dias subsequentes, sem alteração.

NOTA. — A 19 de Março, dia immediato ao da vaccina, este paciente apresentou leve irritação das amygdalas, com rubor bem nitido, porém não muito intenso, assim como sensação de ardencia. Prescrevemos gargarejos com agua iodada, tendo todos os phenomenos cedido immediatamente.

Segunda injeção de ANATOXINA, de 1 cent. cubico, no dia 10 de Abril de 1930.

Dia 10 de Abril	—	Temp.	36,5°	P.	82	R.	20
" 11 "	"	"	37,2°				
" 12 "	"	"	36,8°				
" 13 "	"	"	36,1°				
" 14 "	"	"	36,4°				

Dias subsequentes, sem alteração.

OBSERVAÇÃO XV

Milton M., 8 annos, branco, deste Estado.

Primeira injeção de ANATOXINA, de 0,5 cent. cubico, no dia 18 de Março de 1930.

Dia 18 de Março	—	Temp.	35,9°	P.	84	R.	2B
" 19 "	"	"	36,5°				<i>Inappetencia</i>



”	20	”	”	—	”	36,2°
”	21	”	”	—	”	36,4°
”	22	”	”	—	”	36,3°

Dias subsequentes, sem alteração.

Segunda injeção de ANATOXINA, de 1 cent. cubico, no dia 10 de Abril de 1930.

Dia 10 de Abril	—	Temp.	36,4°	P.	86	R.22
” 11 ” ”	—	”	37,5°			<i>Rubor das amygdalas.</i>
” 12 ” ”	—	”	36,5°			[<i>Inappetencia.</i>
” 13 ” ”	—	”	36,6°			
” 14 ” ”	—	”	36,2°			

Dias subsequentes, sem alteração.

NOTA. — Este vaccinado tambem apresentou reacção para o lado das amygdalas, e que se traduziram por um rubor mais accentuado, com sensação de picadas e ardencia. Nesse dia teve inappetencia, e temperatura de 37,5°, quando na vespera apresentára 36,4°. Prescrevemos gargarejos com agua oxygenada, cedendo promptamente todos os phenomenos.

OBSERVAÇÃO XVI

João Manoel S., 7 annos, preto, deste Estado

Primeira injeção de ANATOXINA, de 0,5 cent. cubico, no dia 22 de Março de 1930.

Dia 22 de Março	—	Temp.	36,4°	P.	82	R. 18
” 23 ” ”	—	”	37,2°			
” 24 ” ”	—	”	36,8°			
” 25 ” ”	—	”	36,3°			

Dias subsequentes, sem alteração.

Segunda injeção de ANATOXINA, de 1 cent. cubico, no dia 16 de Abril de 1930.



Dia 16 de Abril	—	Temp.	36,6°	P.	82	R.	19
" 17 "	"	"	36,8°				
" 18 "	"	"	36,2°				
" 19 "	"	"	36,1°				
" 20 "	"	"	36,4°				

Dias subsequentes, sem alteração.

OBSERVAÇÃO XVII

Pedro S. O., 2 annos, preto, deste Estado.

Primeira injeção de ANATOXINA, de 0,5 cent. cubico, no dia 22 de Março de 1930.

Dia 22 de Março	—	Temp.	36,3°
" 23 "	"	"	36,6°
" 24 "	"	"	36,2°
" 25 "	"	"	36,1°

Dias subsequentes, sem alteração.

Segunda injeção de ANATOXINA, de 1 cent. cubico, no dia 16 de Abril de 1930.

Dia 16 de Abril	—	Temp.	36,4°
" 17 "	"	"	37,2°
" 18 "	"	"	36,3°
" 19 "	"	"	36,4°
" 20 "	"	"	36,3°

Dias subsequentes, sem alteração.

OBSERVAÇÃO XVIII

Maria da Conceição O., 6 annos, côr mixta, deste Estado

Primeira injeção de ANATOXINA, de 0,5 cent. cubico, no dia 28 de Março de 1930.

Dia 28 de Março	—	Temp.	36,2°
" 29 "	"	"	36,3°
" 30 "	"	"	36,4°
" 31 "	"	"	36,1°

Dias subsequentes, sem alteração

Segunda injeção de ANATOXINA, de 1 cent. cubico, no dia 20 de Abril de 1930.

Dia 20 de Abril	—	Temp.	36,3°
" 21 "	"	"	36,8°
" 22 "	"	"	36,2°
" 23 "	"	"	36,3°
" 24 "	"	"	36,1°

Dias subsequentes, sem alteração.

OBSERVAÇÃO XIX

João Antonio S., 8 annos, branco, deste Estado.

Primeira injeção de ANATOXINA, de 0,5 cent. cubico, no dia 28 de Março de 1930.

Dia 28 de Março	—	Temp.	37,1°
" 29 "	"	"	37,2°
" 30 "	"	"	36,6°
" 31 "	"	"	37,0°

Dias subsequentes, sem alteração.

Segunda injeção de ANATOXINA, de 1 cent. cubico, no dia 20 de Abril de 1930.

Dia 20 de Abril	—	Temp.	36,8°
" 21 "	"	"	36,9°
" 22 "	"	"	36,2°
" 23 "	"	"	36,3°
" 24 "	"	"	Não mais vimos o paciente, por ter ido para fóra da cidade.

OBSERVAÇÃO XX

Rita P., 5 annos, mixta, deste Estado.

Primeira injeção de ANATOXINA, de 0,5 cent. cubico, no dia 28 de Março de 1930.

Dia 28 de Março	—	Temp.	35,8°
" 29 "	"	"	36,7°
" 30 "	"	"	36,4°
" 31 "	"	"	36,1°

Dias subsequentes, sem alteração.

Segunda injeção de ANATOXINA, de 1 cent. cubico, no dia 20 de Abril de 1930.

Dia 20 de Abril	—	Temp.	36,2°
" 21 "	"	"	36,6°
" 22 "	"	"	36,3°
" 23 "	"	"	36,4°
" 24 "	"	"	36,2°

Dias subsequentes, sem alteração.

OBSERVAÇÃO XXI

Maurilia S., 7 annos, branca, deste Estado

Primeira injeção de ANATOXINA, de 0,5 cent. cubico, no dia 28 de Março de 1930.

Dia 28 de Março	—	Temp.	36,4°
" 29 "	"	"	36,6°
" 30 "	"	"	36,7°
" 31 "	"	"	36,3°

Dias subsequentes, sem alteração.

Segunda injeção de ANATOXINA, de 1 cent. cubico, no dia 20 de Abril de 1930.

Dia 20 de Abril	—	Temp.	36,3°	
" 21 "	"	"	36,8°	<i>Inappetencia. Indisposi-</i>
" 22 "	"	"	36,5°	[<i>ção geral.</i>
" 23 "	"	"	36,2°	
" 24 "	"	"	36,3°	

Dias subsequentes, sem alteração.

NOTA. — Esta paciente sentiu, no dia seguinte ao da *segunda injeção*, leve indisposição geral, inappatencia e o habitual pequeno augmento de temperatura. Esses phenomenos desapareceram no dia immediato, encontrando a paciente em perfeitas condições de saude.

OBSERVAÇÃO XXII

Marcionilia O., 3 annos, preta, deste Estado.

Primeira injeção de ANATOXINA, de 0,5 cent. cubico, no dia 2 de Abril de 1930.

Dia 2 de Abril	—	Temp.	36,2°	
" 3 "	"	"	36,3°	
" 4 "	"	"	36,1°	
" 5 "	"	"	36,8°	<i>Coryza agudo.</i>
" 6 "	"	"	36,2°	

Segunda injeção de ANATOXINA, de 1 cent. cubico, no dia 26 de Abril de 1930.

Dia 26 de Abril	—	Temp.	36,1°	
" 27 "	"	"	36,0°	
" 28 "	"	"	36,3°	
" 29 "	"	"	36,1°	

Dias subsequentes, sem alteração.

OBSERVAÇÃO XXIII

Joaquim M., 9 annos, mixto, deste Estado.

Primeira injeção de ANATOXINA, de 0,5 cent. cubico, no dia 2 de Abril de 1930.

Dia	2	de	Abril	—	Temp.	36,6°
"	3	"	"	—	"	36,7°
"	4	"	"	—	"	36,2°
"	5	"	"	—	"	36,4°
"	6	"	"	—	"	36,1°

Dias subsequentes, sem alteração.

Segunda injeção de ANATOXINA, de 1 cent. cubico, no dia 26 de Abril de 1930.

Dia	26	de	Abril	—	Temp.	36,3°
"	27	"	"	—	"	37,2°
"	28	"	"	Não conseguimos vêr mais o paciente.		

OBSERVAÇÃO XXIV

Dirceu M., 5 annos, branco, deste Estado

Primeira injeção de ANATOXINA, de 0,5 cent. cubico, no dia 2 de Abril de 1930.

Dia	2	de	Abril	—	Temp.	36,8°
"	3	"	"	—	"	36,6°
"	4	"	"	—	"	36,7°
"	5	"	"	—	"	36,2°
"	6	"	"	—	"	36,3°

Dias subsequentes, sem alteração.

Segunda injeção de ANATOXINA, de 1 cent. cubico, no dia 26 de Abril de 1930.