

Dr. Manuel Loforte Gonçalves

ANAFILAXIA E IDIOSSINCRASIAS

EM

FARMACODINAMICA

(ENSAIOS EXPERIMENTAIS)

Trabalho realizado no Laboratório de
Farmacologia da Faculdade de Medi-
cina da Universidade de Porto Alegre.

1939

TIP. THURMANN
PORTO ALEGRE



Dr. Manuel Loforte Gonçalves

ANAFILAXIA E IDIOSSINCRASIAS

EM

FARMACODINAMICA

(ENSAIOS EXPERIMENTAIS)

TESE PARA CONCURSO À LIVRE DOCENCIA
DA CADEIRA DE FARMACOLOGIA.

Trabalho realizado no Laboratório de
Farmacologia da Faculdade de Medi-
cina da Universidade de Porto Alegre.

1939
TIP. THURMANN
PORTO ALEGRE



Bib. Fac. Med. UFRGS

T-0437

Anafilaxia e idiossincrasias e

*A sagrada memoria de minha esposa
Inah Martins Schultz Loforte Gonçalves*





Prefacio

Lecionando já ha um ano a cadeira de Farmacologia, em substituição ao professor catedrático Dr. Argymiro Chaves Galvão, falecido no corrente ano, sentimo-nos no dever moral de, sendo livre docente da cadeira de Terapêutica Clínica e exercendo o cargo de professor interino de Farmacologia, fazer concurso à livre docencia desta cadeira.

Pelos últimos decretos governamentais somos obrigados a apresentar uma tese inédita, para nos podermos candidatar à livre docencia.

Foi essa a razão de ser do presente trabalho.

A escolha de um assunto para tese é sempre difficil, mormente numa cadeira que, sob o nosso ponto de vista, deve ser essencialmente experimental.

A farmacodinamica sem a experimentação não pode existir. Assim, julgamos ser nosso dever escolher um assunto e encará-lo sob o ponto de vista experimental. Claro está que fomos obrigados a repassar o que os mestres têm escrito sobre o assunto, para nos podermos alicerçar sobre bases mais sólidas. Entretanto, procuramos na medida do possível emprestar um cunho especial ás nossas experiências. O título com que encabeçamos nosso trabalho talvez não corresponda exatamente ao que procuramos demonstrar: Anafilaxia e Idiossincrasias em Farmacodinamica. Em nosso trabalho abordamos a ação de algumas substâncias em animais com seu sistema reticulo-endotelial artificialmente bloqueado. Julgamos poder tirar desse estado anormal do organismo, algumas conclusões que nos auxiliassem a explicar esses fenômenos já por si tão complexos.

As idiossincrasias foram estudadas sob vários pontos de vista e em comparação com as anafilaxias e especialmente as ditas medicamentosas.

Nosso trabalho não traz novidade alguma para a D.D. Banca Examinadora. E' quasi que uma confirmação dos trabalhos por outros realizados.

Ele tem, portanto, unicamente o mérito de pôr em evidência problemas que não podem nem devem ser esquecidos um só momento em medicina.

As dificuldades por nós encontradas na realização da parte experimental foram inúmeras.

Tivemos por isso muitas vezes que abrir mão de experiências que achavamos imprescindíveis e que nos eram impossíveis de realizar com a precariedade dos meios que possuíamos.

O que podemos fazer realizamos guiados sempre pela única intensão de tornar a nossa tese o mais experimental possível, dentro do conceito farmacodinamico.

Tivemos que lutar muitas vezes e em condições bem desanimadoras.

A viviseção ainda é hoje considerada por alguns como um crime e foi assim que todas as vezes em que consados, abatidos e tristes ante as primeiras dificuldades, sentíamos que eramos incompreendidos por muitos, tínhamos vontade de abandonar a prática experimental e, alicerçados em bons autores nos inclinávamos a escrever uma tese simplesmente teórica. Era, nesses momentos que nos ocorriam as palavras confortadoras de Maurice Arthus: "Jeunes gens qui me lisez, si vous voulez ne pas connaître l'amertume des désillusions scientifiques, ne vous abandonnez pas à la douceur trompeuse des théories. Jeunes gens, écoutez le vieil expérimentateur que je suis, gardez-vous des théoriciens, gardez-vous des théories!"

Foram essas maravilhosas palavras do mestre de Lousanne que nos ampararam nos momentos de amargura. Eram essas mesmas palavras que pressentíamos palpar nos lábios de todos os amigos, e foram elas e foram eles que nos fizeram escrever uma tese baseada essencialmente sobre dados expericentais, colhidos dia à dia, à custa de sacrifícios que só aqueles que estão habituados à ciência experimental podem aquilatar.

O que ela contém de novo é pouco ou quasi nada, mas já é muito confirmar-se experimentalmente os dados científicos creados e vividos pelos mais sábios.

Aproveitamos a oportunidade para agradecer do fundo d'alma a todos aqueles que nos auxiliaram neste trabalho. Em primeiro lugar temos que citar os professores Paula Esteves e Walter de Castilhos que tão interessadamente nos prestaram seu concurso técnico e cultural.

Aos drs. Helmuth Weimann, Cesar Santos, Carlos Candal dos Santos, e René Flores pelo muito auxilio que nos prestaram com sua proficiência de profissionais especializados.

Ao dr. Waldemar Castro pelos magníficos cortes histo-patológicos que teve a gentileza de nos fazer e interpretar.

Ao dr. Heitor Fábregas, Inspetor Chefe do Serviço de Defesa Sanitaria Animal do Ministério da Agricultura no Rio Grande do Sul, pela colaboração a nós prestada na preparação do sóro normal de cavalo que serviu a realização das nossas experiências.

Aos drs. Pedro Sirangelo e Osmar Pilla, ao academico Ruy Rocha e ao zelador sr. José Guimarães que tanto nos auxiliaram na realização da parte prática deste trabalho. A todos aqui deixamos consignados os mais sinceros agradecimentos.

Fenômenos anafiláticos e idiossincrásicos

O problema das reações aos medicamentos, conquanto tenha já gasto rios de tinta, é sempre novo. São tantas as causas e tão grande o número de interpretações que se lhes dá que é sempre difícil determinar quando uma das facetas do assunto está definitivamente conhecida.

Assim, antes de entrarmos propriamente no amago da matéria é justo que procuremos definir as questões que vamos pôr em jogo, para bem podermos explicar o que desejamos. Antes de mais nada focaremos algumas definições dadas pelo mestre da nossa linguagem médica no Brasil: Pedro Pinto, que assim escreve em seu "Dicionário de Termos Médicos" (2.^a edição de 1938):

Anafilaxia. Termo de Richet, para designar a propriedade que possuem certos venenos, certos alimentos ou medicamentos de aumentar, em vez de diminuir a sensibilidade do organismo. Foi mal formado. A privativa grega é **a**, aparece sob a forma de **an**, quando a palavra a que se junta começa por vogal. Não era o caso de **phylaxis**: proteção, guarda. Correto seria **afilaxia**, já usado noutra sentido. V. **Afilaxia**.

Em **Afilaxia** diz Pedro Pinto: **Afilaxia**. V. **Anafilaxia**. Falta de proteção. Cog. **afilático**.

Coloidoclasia. Choque hemoclásico. Choque coloidal. "...estados mórbidos diversos na aparência, ligados por um conjunto de modificações humorais que Widal descreve sob o nome de choque hemoclásico.

Hemoclasia. Perturbação no equilíbrio dos glóbulos sanguíneos, em regra, dos brancos, nas doenças infectuosas de origem anafilática. De **haima** e **klasis**, ação de quebrar. Cog. **hemoclásico**.

Idiossincrasia. Disposição ou qualidade peculiar de um indivíduo que lhe dá susceptibilidade especial, fazendo que reaja anormalmente aos medicamentos. De **idios**, próprio, **syn**, com e **crasis**, temperamento. Der. **idiossincrásico**.

Alergia. Imunidade adquirida, associada à anafilaxia, na qual a reinoculação produz a infecção porem com outra forma.

Anergia. Falta de energia; inactividade. Cog. anérgico, anérgisante.

São estas as definições dadas aos grandes problemas com os quais temos que nos haver. Claro está que em quasi todos os pontos nós vamos repetir experiências já feitas e concluir por afiançar a veracidade do que têm dito os cientistas de renome mundial que se têm preocupado com a questão.

Não estudaremos aqui a questão das coloidoclasias e das hemoclasias, dos fenômenos alérgicos e anérgicos, sinão de uma maneira geral, limitando nosso trabalho ao estudo da anafilaxia e da idiossincrasia no cão normal e naquele que apresente seu sistema retículo endotelial parcialmente bloqueado. Por outro lado procuraremos demonstrar que a anafilaxia medicamentosa a substâncias não proteicas ou nitidamente coloidais não existe, ao menos para as substâncias por nós estudadas: a antipirina, a quinina (sulfato básico) e o iodo (solução iodo-iodurada). As idiossincrasias produzidas por estas substâncias quer nos parecer que têm que procurar explicação noutra terreno e não nos fenômenos anafiláticos. Estas substâncias também serão estudadas em cães normais e bloqueados. As questões da hemoclasia e coloidoclasia assim como os fenômenos de alergia e anergia só entrarão em cogitação para explicar alguns fatos observados.

Analisemos, entretanto, o que se tem escrito sobre cada um desses problemas, claro está que em rápidas linhas, pois para os estudarmos a fundo seriam precisos vários volumes. Sirvam os resumos que vamos fazer unicamente para amparar os estudos por nós feitos.

Anafilaxia.

Argyriro Chaves Galvão escreveu: "Anaphylaxia é o estado de sensibilidade particular conferida ao organismo, após a administração prévia de uma substância de natureza colóide".

Hoje parece que, de acordo com a maior parte dos autores, temos de admitir que a anafilaxia, isto é, o estado de sensibilização de um organismo a uma determinada substância só se apresenta com os fenômenos característicos de Richet e Arthus, quando a substância sensibilizante é de natureza coloidal, especialmente quando se trata de uma proteína.

Cushny diz textualmente: "Anaphylaxis is induced only by proteins".

A segunda característica fundamental do fenômeno anafilático é o tempo necessário, ou seja, o tempo de incubação da sensibilização anafilática.

A sensibilização será sempre tanto mais intensa quanto mais estranha ao organismo fôr a proteína que lhe foi administrada. Mas sabe-se que o próprio sôro do indivíduo, apenas modificado pela exposição ao meio ambiente, é capaz de sensibilizá-lo para esse mesmo sôro que, pelas modificações sofridas, se tornára parcialmente estranho ao organismo de que proveio.

O interessante é que o tempo de incubação necessita como que deu um periodo de não administração da substância sensibilizante para que o indivíduo se torne sensível. Se analisarmos o fenômeno do choque anafilático propriamente dito, vamos verificar um certo número de fenômenos que não se observam durante a primeira injeção de proteína, e dos quais trataremos mais adiante.

Os dois fatos fundamentais da anafilaxia foram resumidos magistralmente por um de seus descobridores, Maurice Arthus.

O fenômeno de Richet e Portier que constataram que “uma dose do veneno dos tentáculos das Actinias, incapaz de matar um cão novo, determina rapidamente a morte de cães que tenham recebido, ao menos 15 dias antes, uma injeção de uma dose não mortal do mesmo veneno”.

O fenômeno de Arthus é por ele assim resumido: “o sôro do cavalo, inofensivo para o coelho novo, determina, no coelho preparado por injeções antecedentes deste mesmo sôro, acidentes diversos, locais ou gerais, primitivos ou tardios”. (1)

Devemos lembrar que a actino-congestina das actinias empregadas por Richet é uma proteína, em última análise.

Uma das características do choque anafilático é a subitaneidade com que ele aparece, logo que é feita a injeção desencadeante de proteína. Já Richet dizia que “os sintomas da anafilaxia são imediatos e fulminantes enquanto que os sintomas da intoxicação primária são muito lentos”. Ele se referia à anafilaxia provocada pela actino-congestina.

A expressão “crise anafilática” que tem sido tão comumente empregada, tem razão de ser, porquanto, correspondendo à subitaneidade dos fenômenos graves o restabelecimento do indivíduo, quando escapa à ação do choque, é também relativamente muito rápido.

(1) O fenômeno de Theobald Smith, que muitos crêm poder considerar como um terceiro fato fundamental da anafilaxia, nada mais é que a anafilaxia do coelho: “c'est donc le phénomène d'Arthus transporté du lapin au cobaye et sa connaissance ne conduit pas à une notion fondamentale nouvelle”. (Arthus)

Arthus diz e com muita razão que ha um fase de incubação no periodo de anafilaxia crescente e mais tarde um periodo de anafilaxia constante. Este último parece ser bem longo e Cushny acentua, bem recentemente, que a sensibilidade assim adquirida é, às vezes, no homem, para toda a vida (...in man perhaps throughout life...).

Vejam os, no entretanto, quais são as manifestações classicas apresentadas por Biedl, Krauss e Arthus, entre outros, como carateristicas do choque anafilatico. O animal desde que se desencadeia o choque apresenta um estado de agitação crescente, com nauseas seguidas de vomitos mais ou menos abundantes; ha incontínencia urinária e de fezes. Passado este primeiro periodo o animal fica imovel os olhos desmesuradamente abertos, os movimentos respiratórios são profundos lentos e irregulares, apresenta uma lassidão extrema, reaje mais ou menos às excitações mas sempre com menor intensidade que

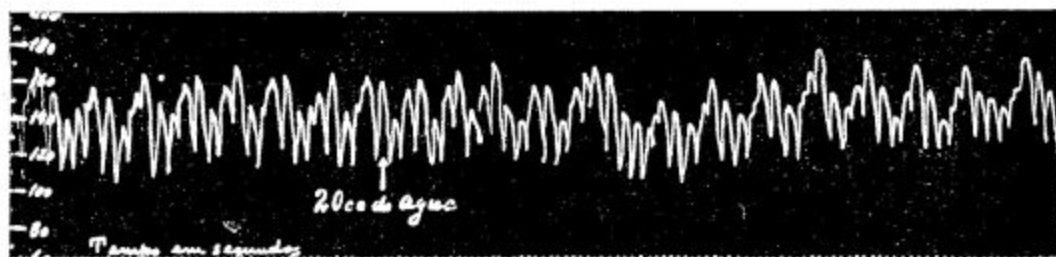


Fig. 1

quando no estado normal, o reflexo oculo palpebral é conservado assim como os outros reflexos. Este estado de resolução muscular absoluta dura algumas horas, quando o animal não morre rapidamente. Dentre os nossos animais muitos morreram em algumas horas e outros mesmo dias depois de desencadeado o choque.

Sob o ponto de vista experimental, as manifestações externas apresentadas pelos animais, têm um valor muito relativo pois podem ser diversamente interpretadas.

Si, entretanto, examinarmos minuciosamente o animal, vamos observar fatos que são fundamentais para se chegar à conclusão de que estamos em presença de um choque anafilático. E' assim que, desde Arthus, se sabe que a queda da pressão arterial e a incoagulabilidade sanguinea são caraterísticas importantes do choque anafilático. Zunz diz que no choque anafilático, além dos dois sintomas precitados, podemos observar que o sangue recolhido durante o choque tem uma tensão superficial dinâmica abaixada, a viscosidade sanguinea é pouco modificada, o índice refratométrico aumenta levemente, a ten-

são do azoto proteidico por hemacia é, de ordinário, diminuida e o número de globulos vermelhos diminue. Segundo La Barre, citado por esse autor, a hiperglicemia seguida de hipoglicemia observada no coelho seria devida a uma excitação das extremidades perifericas do vago. Zeckwer e Nadler estudando este fato no cão, acharam que esse fenômeno dependia de uma excitação dos esplanenicos, repercutindo sobre as capsulas supra-renais, e, tambem, da glicogenolise devida à estase venosa hepática. Zunz acrescenta ainda que há uma diminuição da resistência globular dependente da acidose gasosa. O aparecimento de hemacias nucleadas, citado por Zunz, pôde ser constatado por nós várias vezes. A sedimentação dos globulos vermelhos é, às vezes, muito vagarosa.

A incoagulabilidade sanguinea que se observa bastante vezes, não corre por conta de modificações do fibrinogênio pois parece ser devida a um aumento das ações anticoagulantes. Juntando-se iontes cálcio torna-se o sangue coagulavel. A tensão em gás carbônico do plasma é de ordinário inferior ao normal.

Todas as modificações observadas no sangue do animal podem falhar, parecendo que unicamente a leucopenia e especialmente a queda da pressão arterial sejam sintomas típicos e característicos do choque anafilático.

No coelho Pasteur-Vallery Radot, que estudou meticolosamente a questão, verificou que há uma vasoconstrição das artérias dos membros e das artérias mesentéricas. Nós bem que com processos mais grosseiros, pois não nos foi possível radiografar as artérias opacificadas, como fez o autor citado, não constatamos dita vasoconstrição.

O desequilíbrio descrito por Widal com o nome de choque hemoclasico tem que ser muitas vezes levado em consideração quando se estuda o choque anafilático. Esse desequilíbrio brusco dos coloides do organismo pela introdução de coloides estranhos, é indiscutivelmente a causa de muitas das modificações observadas no choque anafilático. Mas lembremo-nos sempre que enquanto o choque hemoclasico de Widal se desencadeia sem preparação prévia do organismo, o choque anafilático só se apresenta quando o organismo teve um tempo de incubação necessário para se sensibilisar.

Em nossas observações, quer em animais simplesmente sensibilizados, quer em animais primeiramente ou concomitantemente modificados pelo bloqueio de seu sistema reticulo endotelial, sempre levamos em grande consideração a leucopenia, a inversão da formula hemo-leucocitária, o tempo de coagulação e principalmente a questão da pressão arterial. Os outros fenômenos não foram por nós examinados desculpando-nos com

as palavras de Pasteur-Vallery Radot quando diz que é a pressão um "test" precioso "tant plus précieux qu'il est enregistrable: la simple lecture du tracé permet d'affirmer sans discussion l'existence du choc".

Argymiro Chaves Galvão disse: "A noção exata que domina em absoluto a anafilaxia, isto é, a necessidade de um período de incubação entre a dose preparatória e a dose desencadeante, é suficiente para afastar este estado do conhecido por idiosincrasia".

Pasteur-Vallery Radot, Mauric e Mme. Holtzer num trabalho interessantissimo e de profundos conhecimentos experimentais, mostraram já há alguns anos a dificuldade de se obter e de se controlar o choque anafilático. O estado de sensibilidade antes do choque foi por eles minuciosamente examinado de acordo com todos os "tests" citados como uteis nesses estudos. Dessas observações minuciosas acabaram por concluir que nenhum dos "tests" citados poderia ser considerado como típico para a determinação segura de um estado de sensibilidade.

O estado de sensibilização de um organismo só é assim conhecido no momento dos acidentes. Os "tests" cutaneos, a reação de Prausnitz Küstner, os "tests" de opacificação, das pricipitinas, o metodo de Dale, isto é a pesquisa da contração dos musculos lisos para os coelhos sensibilizados, enfim, nenhum desses metodos parece ter mostrado com absoluta certeza o estudo de sensibilidade do individuo aos sôros. Concluíram assim os autores citados que nenhum desses "tests" pode "ser utilizado para revelar o estado de anafilaxia do coelho". "Seul le choc anaphylactique est le témoin de l'état de sensibilisation de cet animal". Esses autores estudaram o assunto em coelhos, nós tivemos ocasião de estudá-lo em cães e chegámos às mesmas conclusões.

O próprio choque anafilático apresenta as maiores variações de acordo com a especie animal em que se procura desencadeá-lo. A variabilidade de reação ao sôro sensibilizante e ao sôro desencadeante nas diversas especies animais é enorme. "Chaque espèce réagit d'une façon particulière".

Por outro lado o próprio choque anafilático apresenta serias dificuldades à sua interpretação. Os antigenos mais diversos têm sido empregados com objetivo de desencadear o choque. Parece que todas as proteínas possam sensibilizar e determinar o choque anafilático.

Nós empregamos sempre o sôro normal de cavalo retirando o sangue asepticamente da veia jugular de um animal, conservando-o 24 horas na estufa à temperatura de 38°, separando depois o sôro em tudos esterilizados. Procuramos sempre

desencadear o choque com o mesmo sôro com o qual tínhamos sensibilizado o animal.

Usamos sempre o cão que, além de ser muito sensível a estas reações, tem a vantagem de ser um animal relativamente barato e no qual com facilidade podemos tomar a pressão arterial, sem as dificuldades que apresentam os animais de menor porte.

Empregamos como únicas vias de introdução das substâncias por nós estudadas, a intravenosa e a intramuscular. As injeções foram feitas para sensibilizar os cães, nas veias superficiais externas e nas massas musculares superficiais externas das coxas. As injeções desencadeantes foram feitas, ora na safena, ora na veia femoral, por apresentar este vaso a vantagem de ser posto a descoberto juntamente com a artéria na qual tiramos sempre a pressão arterial.

A incoagulabilidade sanguínea que já Biedl e Krauss consideravam como característica não conseguimos, muitíssimas vezes.

Todos os fenômenos do choque anafilático têm sido comparados áqueles produzidos pelo choque desencadeado pela peptona de Witte. De fato, apresenta-se um certo número de fenômenos que parecem confundir ambas as reações. Nós temos algumas curvas de pressão arterial em que os choques foram produzidos com a prata coloidal, a peptona e sôro sensibilizador.

Estes gráficos apresentam características bastante interessantes.

A pepto-anafilaxia do cão é uma das muitas questões ainda em estudo.

Desde os trabalhos de Schmidt-Mülheim e Fano, se conhecem os fenômenos brutais que se desencadeiam no indivíduo que recebe injeções de peptona, por via endoflebeica. O interessante é que a sintomatologia é muito semelhante à observada no choque anafilático, sinão mesmo perfeitamente idêntica. Uma única diferença se pode notar: a necessidade de uma injeção sensibilizadora e de um tempo de incubação no mínimo de 7 a 8 dias para que a injeção de sôro produza os sintomas clássicos do choque anafilático. Com a injeção de peptona todos esses sintomas se observam logo após a injeção, sem necessidade de uma preparação prévia sensibilizadora. Este fato levou mesmo Arthus a concluir que: "La symptomatologie de la crise d'intoxication peptonique et la symptomatologie de la crise séro-anaphylatique du chien sont superposables, même dans les détails".

De fato Popielski, Pollitzer, Fano, Contejean, Himmelstjerna, Carvalho, Lowit, Calvary, Modrakowski, Wright, Delezenne,

Nolf, Heidenhain, Starling, Camus, Gley, Bayliss em seus magistrais trabalhos trouxeram conhecimentos a respeito da intoxicação peptonica que podemos superpôr, exatamente, aos fenômenos sero-anafiláticos.

Entretanto, sem entrarmos em considerações sobre este tema que não diz respeito diretamente ao assunto que escolhemos para nossa tese, temos o direito de perguntar si o periodo de incubação da séro-anafilaxia já não basta por si só, para caracterisar essencialmente o choque anafilático. Sabemos de ha muito que os meios pelos quais o organismo reage às ações medicamentosas têm um limite e, assim, a duas substâncias diferentes, as reações de um determinado organismo podem apresentar entre si uma identidade muito grande.

Se observarmos o efeito de uma outra substância, a histamina, vamos encontrar uma sintomatologia igualmente muito parecida, não só com o choque anafilático, mas com o traumático e o peptonico. Os autores americanos que muito minuciosamente têm estudado a questão, procuram demonstrar a identidade desses fenômenos. Torald Solmann na última edição de seu livro chega mesmo a dizer, referindo-se à ação da histamina: "Entirely analogous effects occur in peptone, anaphylactic and traumatic shock, and the latter may be due to the formation of substances with histamine actions".

A histamina, sabemos, é um derivado da histidina, isto é, uma amina derivada do acido B — imidazol-alanina pela retirada do grupo carboxila.

Estruturalmente a histamina é a B — imidazoliletilamina que se forma de acordo com a seguinte reação:



Ora nós sabemos que os acidos aminados são obtidos com facilidades hidrolisando as proteínas, quer à custa de enzimas (proteolíticos ou proteoclásticos) quer pela ação do calor em presença de acidos diluidos ou alcalis.

E' de relativa actualidade o conhecimento do valor apresentado pelo pH sanguineo no desencadear dos choques devidos à intolerância medicamentosa. A questão da reserva alcalina ou, melhor, do equilibrio acido basico, é já de ha muito conhecida. Quem sabe si os autores americanos têm razão e o todo não se resume na maior ou menor facilidade de degradação das albuminas ou proteínas que se injetam no organismo

na maior ou menor facilidade ou necessidade que tem esse organismo de degradar e adaptar essas albuminas às condições próprias ao indivíduo. Talvez autores americanos como Cushny tenham razão em fazer o estudo dos choques anafiláticos ao lado do da histamina.

Os choques produzidos pelos metais coloidais têm igualmente uma sintomatologia idêntica sobre certos pontos de vista aos choques anafiláticos, peptonico e histaminico. Ha queda de pressão, ha inversão da formula hemoleucocitária, ha leucopenia e ha variabilidade da coagulabilidade sanguinea, ha diminuição do índice refratométrico. As únicas diferenças, nitidas, são a

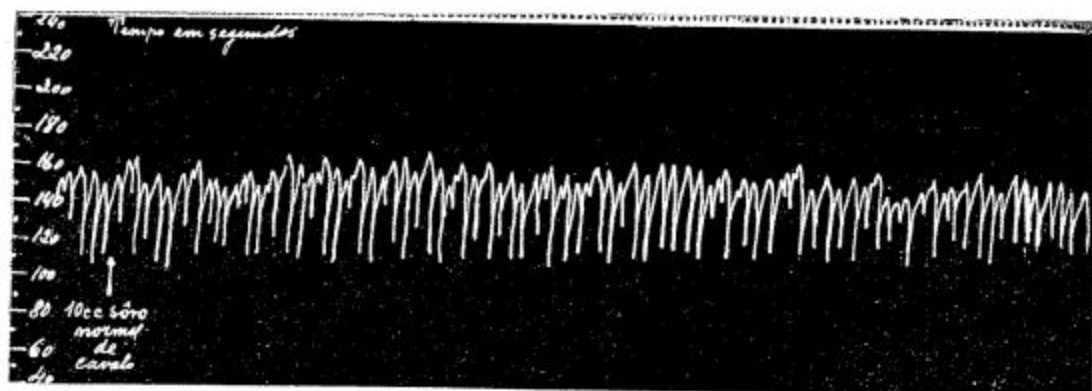


Fig. 2

desnecessidade de tempo de incubação e a questão da cogulabilidade sanguinea.

E' hoje fato adquirido pela ciência que a vida é sempre condicionada a um estado coloidal. A rutura do estado de equilíbrio coloidal no seio do organismo provoca uma sintomatologia que foi admiravelmente estudada por Widal. Foi a esse desequilíbrio, que pode ter as mais variadas causas físicas ou químicas e até mesmo psíquicas, que esse autor denominou coloidoclasia.

Parece que individuos ha que apresentam um estado de extrema labilidade de equilíbrio de seu estado coloidal, enquanto outros apresentam uma resistência muito grande a esse desequilíbrio.

Quem lêr Kopaczewski, Laumonier e enfim toda essa pleiade de autores que se têm preocupado com o estado coloidal no seio dos organismo vivos, verifica logo o imenso interesse que desperta a questão das coloidoclasias ainda hoje tão controvertida.

Sob o ponto de vista experimental sabemos que a introdução de um coloide no seio de um organismo, e muito especialmente se for feita por via intra-venosa, determina uma série de

fenômenos característicos mas esses fenômenos examinados minuciosamente, apresentam muitíssimas “nuances” que também são próprias aos choques anafiláticos, peptonicos, histamínicos, etc.

É indiscutível que o choque resulta de modificações humorais, vago-simpáticas e endocrinas mais ou menos intensas.

Um coloidal metálico qualquer introduzido na corrente circulatória, vai pouco a pouco sofrendo modificações muito grandes, destruindo-se totalmente e em pouco tempo o estado coloidal primitivo. O organismo trata de modificar a primitiva condição da substância para adaptá-la às condições próprias. O coloidal é um agente estranho que tem que ser destruído ou modificado. É necessário que o organismo reaja contra a substância para a qual apresenta quasi sempre uma intolerância absoluta. É essa luta que se designa com o nome de choque coloidoclasico. Claro está que o agente agressor produz também um desequilíbrio no estado coloidal do próprio organismo. A reação no seio do organismo não é nunca unilateral.

Tzanck que tem a qualidade de definir sucintamente todos estes problemas diz que “a coloidoclasia e a intolerância são dois aspectos de um mesmo fato biológico, distinto da intoxicação. O termo coloidoclasia evoca a tendência de certos organismos à ruptura dos equilíbrios coloidais texturais e humorais do organismo”.

A diatese coloidoclasica de Widal seria um estado especial de labilidade do equilíbrio coloidal, apresentado por certos indivíduos e que teria como consequência as reações facilimas, apresentadas por essas pessoas a doses infinitesimais de substâncias coloidais. Assim se explicariam os estados de sensibilidade especial pela fragilidade seu complexo coloidal.

A crise hemoclasica de Widal é para ele consequência imediata da coloidoclasia.

A crise hemoclasica pode ser observada na falta de toda a exteriorização sintomática. Tem-se a impressão de que é necessário que este estado de hemoclasia aumente de intensidade para que se comece a observar, num crescendo, a sintomatologia dos choques propriamente ditos.

A anafilaxia desde que foi descoberta por Richet e Arthus suscitou um número enorme de explicações, cada qual procurando demonstrar que a teoria creada era a que melhor interpretava os fenômenos de choque.

Amontoaram-se as teorias, os fenômenos anafiláticos existem e são irrefutáveis, mas qual dessas teorias seja a verdadeira, a que de fato corresponda à verdade, ainda não podemos dizer com absoluta certeza.

Richet quando creou a palavra anafilaxia para denominar os fenômenos que se processam no organismo, e que o tornam intolerante a uma dose que lhe era anteriormente indiferente de actino-congestiona, lembrava por esse mesmo vocábulo que essa substância, ao envez de proteger o organismo por uma imunidade devida à introdução desse veneno ou toxina, o tornava mais sensível depois de um certo tempo.

Segundo a teoria de Richet, formar-se-ia no seio do organismo, depois da injeção de uma primeira quantidade da substância sensibilizadora, um produto novo, não tóxico por si mesmo mas que se podia tornar tóxico em presença de nova quantidade de substância sensibilizadora. Essa substância não tóxica formada no seio do organismo ele chamou de toxigenina. A substância tóxica resultante da combinação da substância sensibilizadora à toxina ele chamou de apotoxina.

Esta apotoxina seria um veneno que, pela sintomatologia que desencadeia, agiria eletivamente sobre o sistema nervoso.

Mais tarde Achard e Flandin procuraram demonstrar que a apotoxina se fixava sobre o sistema nervoso central, pois, injetando extratos de sistema nervoso de um animal que tinha tido o choque anafilático, no cérebro de animais não sensibilizados, diziam ter observado fenômenos comparáveis aos do choque anafilático.

Friedberg achava que a anafilaxia era provocada por uma precipitina formada pela introdução do sôro e que “encontrando a alexina do sangue circulante, produz a anafilotoxina, substância então responsável pela crise anafilática que se desencadeia”. (Galvão)

Von Pirquet e Schick diziam que o sôro injetado como sensibilizador, fazia o papel de um antígeno, com conseqüente formação de anticorpos no organismo do animal em que fôra injetado. O choque resultaria da união brusca desses anticorpos à nova dose de antígeno (sôro) introduzida no organismo.

Besredka admitia que pela introdução da substância sensibilizadora (sensibiligenio) se formariam no organismo anticorpos que ele chamou de sensibilisina. Esta sensibilisina corresponde mais ou menos à toxigenina de Richet. Ela se fixaria à medida que se ia formando sobre o sistema nervoso central. Uma nova dose de sensibiligenio (substância sensibilizadora, antígeno) se fixaria rapidamente à sensibilisina mas ao nível do sistema nervoso. Essa reação produziria o choque anafilático.

Besredka baseava a sua hipótese sobre o fato de animais anestesiados com cloroformio ou eter apresentarem difficilmente o choque anafilático. Digamos aqui de passagem que nenhum

ma dessas anestésias nos permitiu evitar de maneira segura um choque anafilático analisado sob o ponto de vista da queda da pressão característica. Si algumas vezes o choque não se desencadeou, noutras a queda da pressão foi tão nitida como quando os animais se encontravam acordados. Estes mesmos fatos nós observamos igualmente com a cloralose e com os barbitúricos empregados como anestésicos, mesmo depois destes últimos terem determinado uma forte queda de pressão arterial. Devemos no entretanto dizer que de fato muitas vezes o choque é inibido pela anestesia geral.

Besredka por outro lado demonstrou que a transfusão de sangue de um animal preparado a outro não sensibilizado, era capaz de lhe transmitir a sensibilização, podendo desencadear, no segundo, um choque em tudo semelhante ao que se observava no primeiro. Em cães nós realizamos estas experiências várias vezes sempre com resultados positivos.

Besredka concluiu de suas experiências que não haveria anafilaxia sem sensibilisina, que esta não se formaria sem o sensibiligenio e que o choque não desencadearia sem a união de ambas no organismo. (especialmente no nível do sistema nervoso central).

Nicolle achava que os antigenos creavam duas espécies de anticorpos, as coagulinas e as lisinas. Da predominância de um deles dependeria o estado de imunidade ou de hipersensibilidade. A anafilaxia seria devida à predominância das lisinas que dissolveriam muito rapidamente células, microbios, toxinas ou albuminas. Seria essa dissolução que poria em circulação venenos que se encontrariam no seio dos albuminoides.

Vaughan e Wichler acreditavam que fosse a produção de um fermento, o zimogenio, que teria a propriedade de pôr em liberdade por sua ação direta sobre as albuminas, um produto toxico delas derivado, com especial afinidade para com o sistema nervoso.

Biedle Kraus, que estudaram mais a ação da peptona que propriamente da anafilaxia, comparavam entre si os dois choques (anafilático e peptonico) e acreditavam que a anafilaxia dependesse da propriedade que adquiriria o sôro do animal sensibilizado "de transformar a substância sensibilizante em um produto novo que seria uma peptona ou uma variedade de peptona. Esta substância provocaria uma vaso-dilatação periférica e hipotensão arterial". (Dopter e Sacquépée). O papel do sistema nervoso seria muito secundário.

Entre as teorias físicas temos que citar antes de mais nada a de Kopaczewski que parece ter-se baseado na hipótese da flocculação dos coloides emitida por Besredka em 1907. Ar-

nault Tzanck diz textualmente que para Besredka “le choc anaphylactique était dû à une brusque rupture des équilibres colloïdaux des humeurs. Il ne restait qu’un pas à franchir pour accuser dans tous les phénomènes observés la “floculation des colloïdes”.

Kopaczewski acreditava que as principais causas da anafilaxia residiam em modificações profundas das propriedades físicas do meio. Haveria uma floculação das micelas coloidais que traria como consequência a obliteração dos capilares e muito especialmente dos capilares pulmonares. Por outro lado essas modificações trariam como consequência uma alteração da tensão superficial normal do sôro. Tzanck diz que para Kopaczewski, “a flocuração humoral era devida às bruscas modificação da tensão superficial do sôro”.

Lumière sustenta uma teoria na mesma corrente de idéias. Para este autor “o choque anafilático, e, de uma maneira geral, todos os choques anafilatoïdes, são independentes da composição química dos corpos que os provocam. Eles dependem pois de uma causa inicial, mecânica e física”. Argymiro Chaves Galvão que minuciosamente estudou o assunto diz que para este auctor “uma injeção de matéria albuminoide, diversa dos tecidos e humores de um animal, confere aos líquidos humorais a propriedade de flocular por uma mistura com uma nova dose desta mesma substância. O precipitado aglutinado será responsável por todos os accidentes agudos ou chronicos da anafilaxia”.

O próprio Lumière diz, explicando a sintomatologia do choque anafilático que é “provavel que os materiais floculados, chegando ao nivel dos vasos dos centros nervosos excitam mecanicamente o endotelio vascular, provoquem a vaso-dilatação brusca dos capilares cerebrais e, por via reflexa, aquela da arvore circulatória visceral inteira; donde a queda da pressão consideravel, que equivale a uma parada quasi completa da corrente sanguinea, com todo o cortejo sintomático suscetivel de acompanhar uma perturbação tão profunda”.

Para que haja o choque acha Lumière que é necessário:

- 1.º A presença de um floculante na circulação;
- 2.º A excitação brusca do endotelio dos vasos cerebrais;
- 3.º A transmissão por via reflexa desta excitação aos capilares viscerais;
- 4.º A vaso-dilatação desses capilares;
- 5.º Em última analyse, o desequilíbrio entre o volume total dos vasos e aquele do sangue, desequilíbrio devido ao fato de que a massa do sanque se torna insufficiente para encher os vasos dilatados”.

Enfim digamos alguma coisa sob a concepção de Widal, Abrami e Brissaud. Estes autores estudaram minuciosamente a crise vasculo-sanguinea dos vários tipos de choque, clínica e experimentalmente. A esta crise eles chamaram crise hemoclasica e eles a atribuíram a uma rutura do equilíbrio dos coloides do organismo. Eles não explicaram claramente a questão do tempo de incubação necessário ao desencadear do choque anafilático. Para eles no entretanto a questão da floculação coloidal ainda estaria por demonstrar.

Expusemos em rapidas linhas as principais teorias nascidas do estudo dos vários fenômenos que se desencadeiam no



Fig. 3

choque anafilático e que têm sido observados em sua maioria experimentalmente.

Além destas ainda muitas outras poderiam ser citadas. Estas bastam entretanto para demonstrar como ainda hoje é complexo o problema da anafilaxia.

Baseados na especificidade das reações e nos tempos de incubação que todos os autores tem citado como necessários ao desencadear de uma crise anafilática característica, muitos cientistas tem querido demonstrar a identidade do fenômeno de imunisação com aquele da sensibilisação.

“A anafilaxia e a imunidade apresentam pois um carater comum a especificidade. Nesta reação, específica, tanto sob o ponto de vista da sensibilidade como sob o ponto de vista da imunidade, os dois fenômenos combinados em graus diversos, mostram as variações incessantes das reações do indivíduo, fazendo que nos achemos em presença de um indivíduo sempre novo. E’ a doutrina mesmo da alergia”. (Tzanck).

E aqui entra em jogo a alergia que é indiscutivelmente uma destas questões biológicas que está sempre em foco.

A teoria das cadeias laterais de Ehrlich procurou explicar todos esses fenômenos. Esta teoria tem sido entretanto tantas vezes desmentida pela experimentação que Tzanck diz que “não se a pode citar sinão por memória”.

Ela deu origem a um grande número de experiências que puzeram em foco uma série enorme de fatos que vieram enriquecer a ciência.

A estes fatos gerais da sensibilidade anafilática e da imunidade Darier aplicou especificamente o nome de biofilaxia, e que Tzanck definiu como sendo "o conjunto dos mecanismos defensivos que o organismo põe em jogo para assegurar a sua cura".

Von Pirquet tinha chamado de alergia a sensibilidade especial adquirida por certos organismos para determinados germens ou suas toxinas. Depois de um primeiro ataque o organismo reage a um segundo de uma maneira completamente diferente. Esses mesmos fenômenos têm sido relacionados áquele da anafilaxia. Como esta, a alergia, seria especifica e necessitaria um periodo de incubação. Resultaria da formação de um complexo antígeno mais anticorpo. Os pontos de vista de von Pirquet têm sido todos muito discutidos e ainda hoje são matéria em controversia. Esta alergia não pode nem deve ser confundida com a chamada Anergia que segundo Tzanck "exprimiria não uma reação negativa mas a falta de reação por carência dos meios de defesa".

Nos choques anafiláticos e coloidoclasicos o que chama a atenção é a intensidade sem igual dos fenômenos observados. Esses choques que apresentam todas as características das modificações observadas por Widal na clínica e na experimentação, pertencem ao mesmo grupo. São indiscutivelmente um único e mesmo fenômeno em graus diversos de intensidade.

E' indiscutível que em todos esses choques o sistema neuro vegetativo entra em desequilíbrio funcional. Como consequência haveria uma repercussão sob o endocrinismo do indivíduo e ainda sobre o desequilíbrio total ou parcial dos humores do organismo.

Tem-se mesmo querido diferenciar os choques de acordo com a sua maior ação sobre o sistema nervoso vegetativo ou sobre os humores do organismo.

Tzanck crê que poderíamos "distinguir de um lado o choque simpático (cujo tipo seria a crise nitritoide) e o choque neuro-tonico (cujo tipo é a sincope branca cloroformica) e do outro o choque humoral cuja crise anafilática seria um tipo clínico bem definido".

Do que acabamos de descrever, podemos concluir que o choque anafilático, seja qual for a teoria adotada para o interpretar, necessita essencialmente (para que se desencadeia) de um tempo de incubação durante o qual o organismo se modifica de tal maneira, que uma segunda injeção de antígeno desencadeia fenômenos muito diversos dos observados normalmente quando o indivíduo não se acha sensibilizado. Os fenômenos observados nos indivíduos submetidos ás injeções de peptona ou de



coloidais apresentam grande identidade com os primeiros, apenas não necessitam do tempo de incubação. Nuns e noutros e mesmo nos esboços de choque que se apresentam em certos estados morbidos, desde o choque sérico à alergia microbiana de von Pirquet, nós encontramos sempre os fenômenos vasculo-sanguíneos da crise hemoclasica de Widal que podem ser constatados mais ou menos nitidamente.

E' portanto indiscutível que as substâncias albuminoides de tipo coloidal, podem sensibilizando o organismo, desencadear choques violentos.

Poderiam entretanto os fenômenos idiossincrasicos, ser interpretados da mesma forma? A ninguem pode repugnar a idéia de que um derivado da albumina determine um choque em tudo semelhante ao determinado por ela.

Não poderiam as substâncias normalmente consideradas como as que mais comumente desencadeiam fenômenos de idiosincrasia, determinar a formação, em presença da albumina do organismo a quem são administradas, de substâncias albuminoides capazes de igualmente sensibilisa-lo?

E' a questão da anafilaxia medicamentosa, ou melhor das idiossincrasias medicamentosas.

Entretanto devemos sempre lembrar-nos de que "A noção que domina em absoluto a anafilaxia, isto é, a necessidade de um periodo de incubação entre a dose preparatória e a dose desencadeante, é suficiente para afastar este estado do conhecido por idiosincrasia". (Galvão).

Entretanto alguns autores afixam que a idiosincrasia é apenas uma forma de anafilaxia muito especialmente a idiosincrasia para certos medicamentos, a respeito dos quais ainda se tem hoje dúvida se são cristaloides ou coloides, sabendo-se que a diferença entre estes dois estados é, muitas vezes, difficil de determinar.

Idiossincrasia

As idiossincrasias são conhecidas desde a mais remota antiguidade. Desde que o homem percebeu que diferentemente reagem os indivíduos aos mesmos estímulos e às mesmas substâncias medicamentosas.

De fato existem seres em que as reações discrepam das observados na maioria dos outros da mesma espécie, nas mesmas condições de peso, sexo, idade, local e alimentação. É verdade que todos os indivíduos apresentam características funcionais e bioquímicas que lhes são inteiramente próprias.

Esses estados individuais fogem em geral às nossas observações, pois estão de tal maneira integrados na sua personalidade que o todo se nos apresenta como normal. Não são, no entanto, normais na concepção que devemos fazer de um indivíduo dentro de uma coletividade, isto é, que apresente reações características, idênticas à maior parte de seus semelhantes. Si um indivíduo apresenta reações anormais, a um estímulo frio ou quente ou, enfim, a qualquer estímulo que a outro passaria quasi como despercebido, é que ele foge ao quadro geral de normalidade.

Em compensação, outros indivíduos há que se apresentam com uma imunidade, invulnerabilidade absoluta, em presença de um estímulo que normalmente faz com que a maior parte reaja de uma maneira constante. Estes, forçosamente, também terão que ser considerados como anormais.

Há assim indivíduos que apresentam reações muito próximas das tóxicas quando se lhe administram doses normalmente inofensivas de determinados medicamentos.

As idiossincrasias se apresentam frequentemente para o arsenico, para o iodo, a antipirina, a morfina, a quinina, o cloral, a aspirina e não só para estes e outros medicamentos, mas, ainda, para determinados alimentos.

Muito se tem discutido sobre o assunto e tem-se muitíssimas vezes querido encaixar os fenômenos idiossincrásicos no capítulo dos fenômenos anafiláticos. As reações apresentadas pelos organismos de fato são as mais diversas mas, em alguns

pontos, muito se assemelham aos fenômenos anafiláticos e muito especialmente à molestia sérica, que muitos tem querido demonstrar ser uma forma de anafilaxia primária, sem necessidade de tempo de incubação do sôro. Nós não estamos em absoluto de acordo com esse ponto de vista.

A idiossincrasia é sob o ponto de vista farmacodinamico, um estado de intolerância especial do indivíduo para uma determinada substância.

Considera-se que haja idiossincrasia, de acordo com Stokes, todas as vezes que "doses fracas de uma substância química determinem já uma ação tão intensa quanto aquela produzida normalmente por doses muito mais elevadas. Quando a ação de um medicamento se acompanha de fenômenos que entrando no quadro geral de sua ação, só se apresentam quando se administram doses muito superiores à empregada. Quando observamos efeitos que não entram normalmente no quadro apresentado pela maior parte dos indivíduos, nas mesmas condições, e que parecem em parte mesmo não poder ser atribuídas à droga empregada e sim ao organismo sobre o qual age. Ainda lembraremos efeitos completamente opostos aos normalmente observados. Essas diferenças se apresentam com muita frequência, sob o ponto de vista macroscopico, sob o aspeto de modificações ou sintomas cutaneos".

Zunz assim define a intolerância para os medicamentos: "On entend par intolérance la propriété que possède l'organisme de montrer des symptômes espéciaux et souvent graves après l'administration de doses habituellement inoffensives de certains médicaments".

A idiossincrasia pode ser congenita ou adquirida. A intolerância congenita pode por sua vez ser subdividida em intolerância congenita da espécie e intolerância congenita individual ou idiossincrasia congenita.

A intolerância adquirida é dividida ainda, segundo esse autor, em eretismo (hipersensibilidade -especial adquirida de pois de várias doses de medicamento) e idiossincrasia adquirida propriamente dita.

Este último tipo de intolerância caracteriza-se pelo aparecimento de reações anormais do indivíduo a uma determinada substância, desde as primeiras doses de medicamento. E' difficil dizer quando uma idiossincrasia é congenita ou adquirida encarados estes estados sob o ponto de vista em que nos collocamos. Mais difficil, ainda, é dizer-se si uma idiossincrasia é adquirida ou si é uma forma de eretismo medicamentoso, quando os portadores absorverem durante muito tempo um medicamento sem apresentar sintomas anormais e, passado algum

tempo, o necessário para que tivesse havido a eliminação do medicamento, uma nova dose menor mesmo que as primeiramente administradas, desencadeia uma série de fenômenos anormais e que tornam impossível continuar a administração da droga.

A idiossincrasia congênita das espécies tem suscitado um grande número de hipóteses e experiências e ainda se conserva em grande parte na obscuridade. Zwardemaker demonstrou que não é a maior ou menor facilidade de absorção ou eliminação do medicamento a causa da insensibilidade de certas espécies e hipersensibilidade de outras para uma mesma droga medicamentosa.

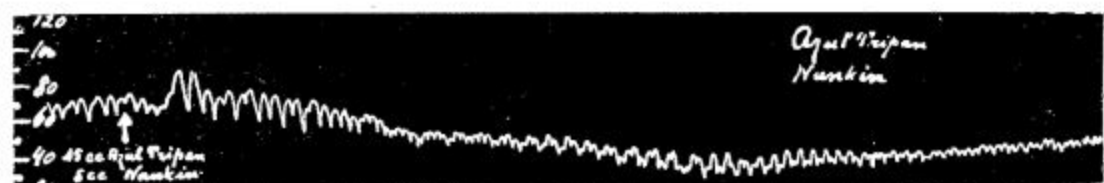


Fig. 4

Indiscutivelmente temos que pensar que as reações físico-químicas dos organismos variam na escala zoológica, conservando apenas um traço de parentesco comum nas formas gerais. Aliás temos de concluir que, se nos alicerçarmos sob o princípio admitido por todos de que é a função que faz o órgão, que, órgãos e aparelhos que se apresentam em suas linhas gerais bem diferenciados de uma espécie para outra, tem que ser consequência de reações físico-químicas diversas nesses organismos.

A respeito diz com muita razão Meneghetti: "Sia nell'uomo che negli altri animali, come esistono differenze di volume, di forza muscolare, di fisionomia, che permettono appunto di distinguire un individuo da un altro anche se sono dello stesso sesso e della stessa età, così esistono differenze rilevabili nel modo di reagire dei farmaci". Essas considerações são indiscutivelmente filhas das escolas de Pende e Viola.

Cada indivíduo reage de uma maneira que lhe é própria à administração de uma determinada substância mas, geralmente, as reações são tão parecidas que nós podemos determinar na generalidade as doses mínimas medicamentosas e letais. Os que saem fora dessas normas é que incorrem no fenômeno idiossincrasico.

Sabemos perfeitamente que os sistemas nervosos da vida vegetativa têm uma importância enorme no modo de reação dos indivíduos, e igualmente que a individualidade bioquímica é ti-

pica nos vários estados em que esses sistemas se encontram, quer em equilíbrio quer sob a predominância de um ou de outro. A repercussão bem nítida dos estados vago-simpáticos pode ser observada nas modificações de funcionamento do sistema glandular endocrino e exocrino. As reações anormais que se observam com substâncias de ação eletiva sobre um desses sistemas (simpático ou parasimpático), poderiam assim ser facilmente explicadas. Aliás estas reações anormais têm sido empregadas como "tests" para a determinação dos desequilíbrios vago-simpáticos.

Cooke e Vander Veer, estudando minuciosamente a questão das idiossincrasias congénitas, mostraram que a idiossincrasia seguia muitas vezes exatamente as leis da hereditariedade de Mendel. Os indivíduos não apresentavam no entanto, especificidade reacional a um determinado medicamento.

Assim, enquanto os pais reagiam a uma substância, os filhos reagiam a outra. Dava-se portanto a transmissão hereditária da sensibilidade anormal mas não da sensibilidade anormal a uma mesma substância.

Raríssimas vezes um indivíduo é sensível a uma única substância; são creaturas que em geral reagem anormalmente a vários estímulos químicos ou físicos.

E' provável que as predisposições bioquímicas se transmitam hereditariamente.

Sabe-se que a questão do cálcio iônico do plasma sanguíneo tem importância capital, não só sobre o sistema nervoso vegetativo mas ainda sobre o sistema nervoso central. A uma deficiência de cálcio corresponde sempre uma hiperexcitabilidade nervosa. As convulsões infantis aí estão para atestar muitas vezes um estado de deficiência calcica. Outras substâncias como iodo, o arsenico e todas aquelas que se encontram normalmente no seio do organismo, muito especialmente o cloreto e sódio e os lípidios, poderiam, por modificações de seu metabolismo, tornar-se elementos capazes de modificar a maneira reacional de um organismo.

E' interessante notar que, tanto nas idiossincrasias ditas congénitas como nas adquiridas, ha uma especificidade absoluta para a constituição química da substância contra a qual o individuo reage. Assim Meneghetti cita o caso de creaturas que são extremamente sensíveis ao ácido acetil-salicílico e não o são para os sais derivados desse ácido ou para qualquer outro salicilato. Indivíduos que são sensíveis ao quinino e que não são para os derivados do quinino.

As substâncias capazes de fazer desencadear idiossincrasia são das mais diversas naturezas.

E' talvez devido às imensas dificuldades com que se esbarra quando se a estuda, pela semelhança existente com as formas da sensibilidade sérica, que se tentou explicar a idiossincrasia pela anafilaxia medicamentosa.

Num trabalho magistral de Paula Esteves sobre as anafilaxias medicamentosas, encontramos um estudo detalhado sobre todas as teorias que procuraram mostrar que as idiossincrasias dependiam de um estado anafilático.

Fenômenos anafiláticos e fenômenos de choque idiossincrásico têm sido identificados muitas vezes sem que no entretanto se possam exatamente superpôr um ao outro. Bem que indo de encontro às opiniões de Castaigne, Moricheau, Beauchant nós que tivemos ocasião de analisar o choque anafilático experimentalmente, provocado mais de uma centena de vezes, e dos quais alguns vão citados em nossas observações, não podemos superpôr esses dois fenômenos, anafilaxia e idiossincrasia. Nunca podemos desencadear uma idiossincrasia experimental, mas já tivemos bastantes vezes ocasião de apreciar esse fenômeno na clínica, exatamente para as três substâncias que serviram para nossas experiências: iodo, antipirina, quinino. Ora os fenômenos observados podem melhor ser enquadrados, na sua semelhança, no grupo dos fenômenos alérgicos e nunca nos choques anafiláticos propriamente ditos si não os considerarmos também como formas de alergia. Os próprios choques tóxicos de um lado, os coloidoclasicos d'outro, se diferenciam bem nitidamente do choque anafilático observado por nós experimentalmente. O choque nitritoide do neosalvarsan, que já tivemos ocasião de observar duas vezes, assim como um choque violentíssimo produzido por um sal de quinino e uréia, em nada se assemelharam aos choques obtidos por nós com o sôro, em animais de laboratório sensibilizados.

Aliás Pagniez, Klausner, Achard, Flandin, não conseguiram desencadear fenômenos idiossincrásicos, seguindo os métodos experimentais mais diversos.

Nós nunca realizamos a anafilaxia passiva do homem ao animal com sangue de indivíduos sensíveis, mas em compensação, usamos essa mesma anafilaxia passiva com sangue de animais que tinham recebido doses elevadas das substâncias por nós estudadas.

Assim bem que Brück, com o iodo, tenha conseguido com sôro de indivíduos sensíveis, uma verdadeira sensibilização passiva nos animais de experimentação, nós em nossos animais, procurando desencadear a formação do antígeno que constituiria a combinação iodo-albumina, quinino-albumina ou antipirina-albumina, não conseguimos obter a formação de anticorpos anti-albumina, anti-quinino-albumina, anti-antipirina-albumina,

como queria esse autor. E assim pensamos porque não conseguimos desencadear o choque. O mesmo diremos da experiência de Manoiloff que obteve a sensibilização à antipirina e ao sulfato de quinino, usando sôro de creaturas sensíveis a essas substâncias. Friedberger, que fez experiências quasi idénticas às que realizamos, obteve resultados que não foram por nós sequer entrevistados.

Os resultados obtidos, desencadeando-se o choque que se presume que seja uma forma de idiossincrasia, com sôro mais a adição do medicamento a que se procura sensibilizar o indivíduo, tendo-se primeiramente sensibilizado o animal de experiência como o mesmo sôro adicionado ou não à substância, deixam sempre muitas dúvidas.

Em muitos casos taxados como de anafilaxia medicamentosa, vislumbra-se muito nitidamente a existência de miopragias típicas, seja dos emuntórios que, não permitindo a eliminação normal dos medicamentos, acarretam um acúmulo que normalmente deixa de se observar.

Homer Swift, citado por Paula Esteves, quando estudava a sintomatologia do choque anafilático produzido pelo salvarsan, descrevia sintomas que em absoluto não são concordes com os da anafilaxia experimental. Assim citava edemas, e taquipnéas que em absoluto nunca tivemos ocasião de observar experimentalmente no choque anafilático. Observamos, sim, exatamente o contrário quanto aos movimentos respiratórios.

Devemos lembrar aqui que os fenômenos cutâneos observados em algumas pessoas, quer após a administração do sôro, estando ou não a ele sensibilizados, ou quer após tomarem drogas às quais reagem anormalmente, não é em absoluto característico de fenômeno anafilático.

Os processos de antianafilaxia de Stokes ou de Besredka que parecem ter dado resultados não só para com o sôro mas nos indivíduos sensíveis a uma determinada substância, não autorizam a concluir que os dois fenômenos sejam uma única mesma forma de reação, mesmo porque a administração vagarosa de qualquer substância permite quasi sempre ultrapassar em geral a dose toxica mortal mínima quando administrada de uma só vez.

Lumière, aprofundando nossos conhecimentos sobre os coloides, mostrou o papel que eles gozam no equilíbrio vital.

Si examinarmos inicialmente o estado coloidal nas suas relações com a ação desencadeada sobre o organismo, verificaremos que o choque coloidoclasico determina um estado particular de todo o organismo que apresenta um feitiço coloidal diferente.

Será o choque anafilático e serão as idiossincrasias simples formas de coloidoclasia? Não há dúvida que quando uma substância coloidal é introduzida no organismo se observa um choque pouco difere do choque anafilático. A introdução da prata coloidal no seio de um organismo desencadeia um choque violentissimo. Não nos consta entretanto que essa mesma prata coloidal, introduzida novamente nesse mesmo organismo, em pequena dose, desencadeie um choque violento, passando o periodo que chamariamos de incubação, como se dá com as proteínas coloidais do séro. Nós já tivemos ocasião de observar o choque coloidoclasico várias vezes experimentalmente e nunca conseguimos observar uma sensibilisação por um coloide metálico.

Por outro lado ainda os indivíduos que apresentam um determinado estado de idiossincrasia, para uma determinada substância, têm uma eletividade muito acentuada para a formula química dessa substância mas não para a via de introdução. O indivíduo que apresenta uma sensibilidade anormal para o sulfato de quinino tem essa mesma sensibilidade, quer seja o quinino introduzido por via parental, bucal ou retal. As reações com pequenas variações são exatamente as mesmas e quasi sempre apresentam o mesmo feitio clínico para o mesmo indivíduo.

Joltrain diz: “A anafilaxia e a alergia não são sinão casos particulares de idiossincrasia, expressões de uma mesma tendência anormal dos humores: a aptidão ao desequilíbrio endocrino-neurotonico: a diatese coloidoclasica”. Este autor quer nos parecer que torna muito extenso o conceito de idiossincrasia. Há de fato um carater comum em todos esses fenômenos que é a distinção que se é obrigado a fazer com as intoxicações. Dissemos ha pouco que os fenômenos toxicos apareciam com quantidades muito menores que as necessárias, na idiossincrasia. Quisemos apenas salientar nessa ocasião a anormalidade dos fenômenos observados com doses que normalmente não trazem nenhum disturbio ao organismo.

A sintomatologia das intoxicações e das formas de idiossincrasia determinadas por uma mesma substância são, às vezes, completamente diferentes.

O que diferencia entretanto, a anafilaxia grandemente da idiossincrasia é não necessitar esta última de uma anterior sensibilisação e de um tempo determinado para que se desencadeie.

A respeito diz muito bem Meneghetti depois de resumir os fenômenos fundamentais da anafilaxia, procurando diferenciar os dois fatos: “Pode-se pois concluir que a anafilaxia é a expressão de uma caraterística da espécie, enquanto a idiossin-

crasia é a expressão de uma característica individual, a anafilaxia é causada por substâncias que tem a propriedade dos antígenos, a idiosincrasia por substâncias que não tem tal propriedade; na idiosincrasia os fenômenos são diversos de droga a droga, na anafilaxia são uniformes; enfim para a anafilaxia se necessita uma sensibilização que não parece necessária para a idiosincrasia”.

Entretanto, este mesmo autor acrescenta que existem casos intermediários “per i quali le differenze sfumano, così che anafilassi ed idiosincrasia finiscono talvolta por confondersi”. Entrariam aí todas as formas ditas anafilatoides. Este mes-



Fig. 5

mo autor acha que a maior parte das chamadas idiosincrasias alimentares nada mais são que formas de anafilaxia, e que as substâncias proteicas penetram na corrente circulatória sem terem sido completamente destruídas pelos sucos digestivos. Este mesmo autor depois de citar casos de choques pela antipirina e ácido acetil-salicílico, que se poderia facilmente enquadrar dentre os fenômenos anafiláticos, termina seu notável trabalho didático dizendo: “Non sembra tuttavia ancor giustificata dalle nostre conoscenze la identificazione dei due fenomeni, la quale soddisfa il nostro desiderio di semplici schemi, ma non risponde alla eccezionale complessità dei fatti”.

Pouchet achava que se podiam distinguir idiosincrasias dependentes das doses e outras dependentes dos efeitos. Não deixa de ter razão, no nosso fraco modo de ver, o mestre francês. Há indivíduos que indiscutivelmente reagem muito mais intensamente que outros a uma mesma dose de medicamento. Mas lembremos que os fenômenos idiosincrasicos propriamente ditos se desencadeiam com doses mínimas. Claro está que a intensidade dos mesmos variará em relação à dose. Ainda em 1907 ele dizia que esses “fenômenos às vezes tão bizarros e mesmo paradoxais de susceptibilidade individual” eram inacessíveis aos meios de investigação. Não há dúvida que desde essa época para cá já ganhamos muito terreno, mas temos consciência de que ainda muito está virgem, inteiramente por desvendar.

Arnaud, estudando as razões capazes de explicar as idiossincrasias, diz que elas poderiam ser devidas "à constituição anatômica e fisiológica do sujeito: superatividade da circulação capilar, função mais ou menos ativa dos aparelhos de absorção ou de eliminação, de mudanças nutritivas, dos reflexos cerebrais e medulares. Estas disposições inatas, intimamente condicionadas pela hereditariedade, a raça, as diateses, o temperamento e a constituição de cada indivíduo, são mais ou menos modificados pelo meio, a educação e a profissão, e imprimem ao sujeito esse tipo particular de reação aos medicamentos chamado idiossincrasia terapêutica".

Seja-nos permitido aqui lembrar que o estado de tolerância pode ser considerado como uma forma de idiossincrasia. Esta tolerância é entretanto muito menos frequente ao que parece que os estados de hipersensibilidade. Cremos não ser de bom aviso considerar as tolerâncias patológicas acidentais e as tolerâncias adquiridas ou seja o hábito, como formas de idiossincrasias adquiridas. No mitridatismo devemos buscar explicação em outro terreno e não no referente às anafilaxias ou às idiossincrasias.

Clark, estudando as idiossincrasias medicamentosas admitiu o fato de que os indivíduos se sensibilizam porque "o medicamento se combina a proteínas orgânicas formando um composto anormal que seria responsável, nas pessoas sensíveis, por uma reação anafilática". Aliás alicerça as suas conclusões nos trabalhos de Friedberg que diz ter conseguido obter a sensibilização de cobaios para o soro iodado de coelhos. Estes animais não seriam sensíveis ao soro normal do coelho e sim, unicamente, ao soro iodado, desencadeando-lhe este, um choque anafilático característico.

Richet, estudando os fenômenos de inversão da fórmula hemoleucocitária que às vezes se observa após uma segunda anestesia cloroformica num mesmo animal, achava que a primeira anestesia trazia a uma desintegração da albumina que era capaz de sensibilizar o indivíduo. Numa segunda anestesia e a mesma desintegração desencadeava o choque anafilático. Não teria havido aí propriamente uma sensibilização idiossincrasica e sim um fenômeno de anafilaxia indireta.

Jayme Pereira, entre nós, baseando-se nas diferentes transformações que pode sofrer uma substância medicamentosa, administrada por uma mesma via a diversas espécies de animais, diz que "as transformações químicas por que passam as drogas no organismo, podem explicar diversidade de reações a certas drogas em algumas espécies animais". O mesmo mestre considera que os dois fenômenos traduzem estados de alergia, com a

diferença de que no primeiro ha necessidade de um tempo de incubação para que o organismo seja sensibilizado.

Paula Esteves, procurando determinar a sensibilização de animais ao neosalvarsan, conseguiu determinar essa sensibilização com a mistura de sôro-neosalvarsan. O choque só era desencadeado por essa mesma mistura. Ora isso faz pensar que de fato não se trata propriamente de uma mistura mas da formação de um corpo novo, com propriedades antigenicas capazes de sensibilizar o organismo.

Os trabalhos de Paula Esteves concordam assim com aqueles de Friedberg e H. Swift.

Lembremos entretanto que inúmeras tem sido as objeções levantadas à teoria de Friedberg, bem que não tenha sido menor o número de participantes que tem demonstrado, por inúmeros trabalhos, a veracidade da mesma teoria.

Número enorme de experimentadores tem estudado a questão. Entre eles citaremos Neufeld, Doerr e Russ, Keysser, Wassermann, Stroebel, Jupille, Tchernorontzky, Kraus, Bordet, Biedl, Pearce, Eisenberg, Weichardt e muitissimos outros.

Em nossa tese não é de interesse absoluto a citação de todos esses trabalhos experimentais. Apenas alguns para demonstrar o quanto se tem feito para diferenciar ou identificar os estados anafilático e idiossincrásico.

Todas essas teorias e todos esses trabalhos têm procurado em grande parte determinar o modo como se poderá evitar essas situações tão desagradáveis no terreno da terapeutica. De todos esses trabalhos têm nascido tratamentos antianafiláticos que têm dado maiores ou menores resultados. A esceptofilia de Besredka tem dado resultados brilhantes e indiscutíveis na prevenção dos choques anafiláticos. O mesmo não poderemos entretanto dizer a respeito das idiossincrasias. O mesmo método tem sido empregado mais ou menos modificado e os resultados têm sido mais duvidosos.

Antes de terminar queremos ainda dizer algo sobre uma teoria que procurou explicar a questão das idiossincrasias. É a teoria de Storm van Leeuwen. Este autor, baseando-se na teoria das cadeiras laterais de Ehrlich, acha que os vários tecidos do organismo, possuiriam receptores especiais capazes de fixar os medicamentos. Teriam uma maior ou menor afinidade química com as substâncias medicamentosas e isto explicaria a eletividade de ação dessas substâncias sobre determinados setores do organismo.

Ora, para Storm van Leeuwen existiriam igualmente um grande número de receptores na corrente circulatória, receptores aos quais as substâncias medicamentosas se uniriam em

parte. Desta maneira os receptores dos tecidos dos órgãos só receberiam uma parte da droga administrada ao organismo. Segundo a maior ou menor quantidade de medicamento retida pelos receptores livres no sangue e que tinham afinidade química ou físico-química eletiva para dita substância, assim chegaria uma maior ou menor quantidade ao órgão pelo qual apresentaria afinidade. Esta teoria explicaria a indiferença que apresentam certos animais para medicamentos que para outros são fortes venenos. Ou não existiriam no sangue ou nos tecidos desses animais receptores capazes de fixar a substância venosa, ou a quantidade de receptores existente no sangue seria tão grande que o pouco de medicamento que chegasse em contato com os tecidos, era sem efeito ou de efeito mediocre. Por outro lado, se um organismo possui receptores adaptáveis a uma determinada droga mas esses receptores se acham em pequena quantidade no sangue a ação da substância sobre o tecido pelo qual tem eletividade num determinado órgão, torna-se muito mais intensa. Assim explicaria esse autor a questão das hipo e hipersensibilidades que resultariam quer de um "deficit" quer de "superavit" de receptores livres no plasma sanguíneo.

Ele procurou demonstrar essa sua teoria experimentalmente, tanto "in vitro" como "in vivo" e parece ter obtido confirmação.

Após termos repassado em rápidas linhas o que de mais importante se tem escrito a respeito dos fenômenos coloido-clásicos, anafiláticos, idiossincrásicos, deixando de citar grande número de trabalhos, cumpre-nos concluir que ainda pouco sabemos dos fenômenos íntimos que presidem o desencadear dessas estados morbidos.

As teorias químicas, físicas e físico-químicas trazem todos em seu bojo um tão grande número de observações a alicerçá-las que cada uma se nos afigura como verdadeira. Por outro lado vamos encontrar a crítica dessas mesmas teorias feita com objeções tão concludentes que se nos afigura, no mesmo instante, que todas elas são irreais e baseadas em fatos de observação parcial. E' que os organismos vivos são de uma tal complexidade que dificilmente são abarcados todos os seus fenômenos por uma única inteligência humana. Os retalhos apanhados por este, mais os daquele, ainda não conseguiram formar um todo lógico e irrefutável.

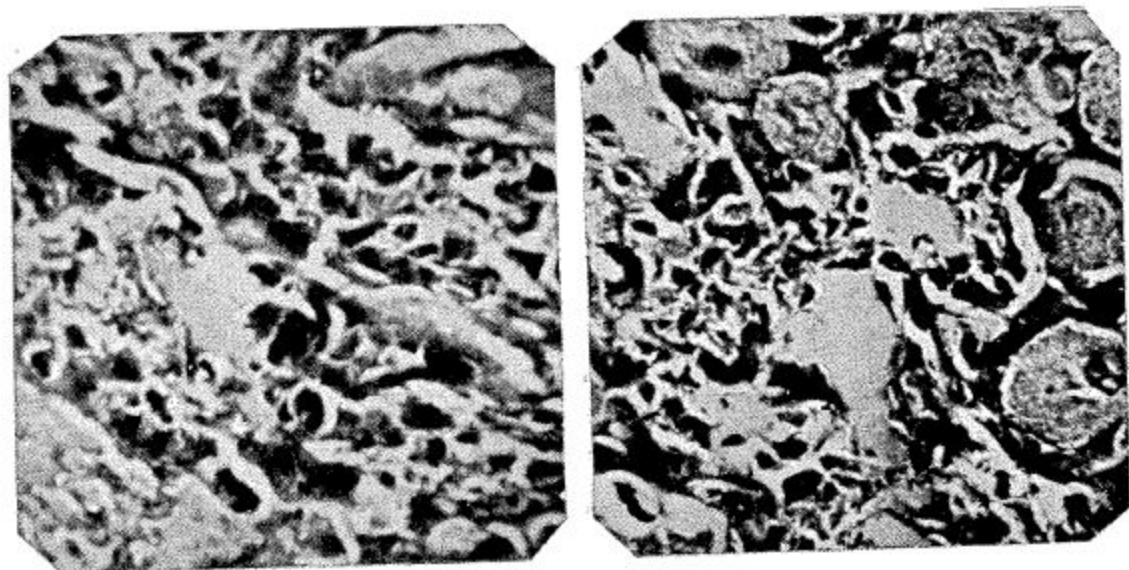
A hemoclasia de Widal, que tão bem parecia irmanar idiossincrásias, anafilaxias e coloidoclasias, perde grande parte de seu valor quando nos lembramos que até as injeções isotônicas

de cloreto de sódio podem determinar fenômenos em tudo idênticos aos acima citados.

Sendo difícil diferenciar de outra maneira uns dos outros, nós estamos na situação de acharmos também difícil identificá-los.

É indiscutível que a hemoclasia aparece em muitos tipos de choque medicamentoso ou alimentar, é nitida na anafilaxia e característica na coloidoclasia. Em quasi todos os tipos de alergia nós vamos encontrar a hemoclasia de Widal.

Mas que valor se poderá dar a essa disposição anormal



Os cortes demonstram a presença de Azul-Tripanico em grande número de células hepáticas, principalmente nas do sistema reticulo-endotelial, que revestem os capilares desse órgão. (a.) Dr. Waldemar Castro.

que adquirem esses organismos, todos trazendo a demonstração de um desequilíbrio humoral e hemo-leucocitário? Estaremos em presença de uma mesma forma morbida em intensidades diversas nesses choques todos, ou será uma reação geral do organismo a vários agentes patogenicos diversos? Digamos melhor, não será essa hemoclasia o meio pelo qual o organismo reage aos mais variados tipos de choque? Presentemente, ainda não sabem os mestres responder a esta questão.

Lembrar-nos-emos, entretanto, das palavras de Richaud quando diz: "l'ensemble des faits singuliers et encore inexplicables que les anciens traduisaient par le mot idiosyncrasie ne sauraient être légitimement rattachés à l'anaphylaxie. Ce dernier mot ne peut s'appliquer qu'à l'expression des phénomènes d'hypersensibilité provoquée, crée par une première impression de l'organisme par certaines substances de constitution spé-

cial e de natureza coloidal. Au point de vue médicamenteux ce n'est que dans le domaine des actions sériques que nous trouverons des exemples d'accidents anaphylactiques proprement dits, et jusqu'à nouvel ordre, et malgré son imprécision, le mot idiosyncrasie doit être conservé pour exprimer les faits encore inexplicables de sensibilité spéciale, essentielle, immédiate et non provoquée".

Foi pensando nessas diferenças que nós resolvemos estudar os dois fatos numa situação anormal dos organismos, qual seja aquele em que o sistema reticulo endotelial está mais ou menos alterado por substâncias que se fixam sobre ele e lhe modificam o seu modo de ser e reagir para com as agressões do meio. Julgávamos que os organismos em que esse sistema reticulo endotelial estivesse excitado por um bloqueio parcial, deveriam reagir diferentemente. Assim estudamos a anafilaxia, o choque peptonico, o coloidoclasico em animais normais e noutros com seu sistema reticulo-endotelial modificado. Por outro lado, procuramos desencadear sensibilidades ao iodo e iodureto de sodio, ao sulfato de quinino e à antipirina, substâncias para as quais o homem apresenta muito frequentemente idiosincrasias. Estes últimos foram igualmente estudados em animais sãos e com o sistema reticulo-endotelial modificado. Depois de dizermos alguma coisa sobre o bloqueio do sistema reticulo endotelial, apresentaremos algumas de nossas observações. Por fim daremos algumas conclusões do estudo dessas observações.

Síntese sobre o sistema reticulo-endotelial

Quem se abalançar como nós ao estudo dos intrincados problemas que sugere o sistema reticulo-endotelial, sente-se inicialmente como que perdido num emaranhado de observações, teorias e discussões que, ao contrário de nos trazerem uma certeza de conhecimentos, nos deixam carregados de dúvidas sem saber em quem acreditar ou seguir.

Si de um lado se colocam aqueles que fazem do sistema reticulo endotelial um todo de função bem definida, do outro levantam-se os cepticos, encarando-o em funções diversas e muitas vezes completamente controvertidas. A sua sistematização, bem que sejam inúmeros os trabalhos que a seu respeito foram publicados, tem sido tentada por um número relativamente pequeno de autores. A complexidade do assunto incute medo a quem se abalança a examina-lo de perto. Entre nós um dos cientistas que mais se tem preocupado com a matéria e tem produzido trabalhos sobre trabalhos a respeito é Helion Póvoa. Dos classicos aquele por nós mais consultado foi Gustavo Pittaluga. Dos farmacologistas que mais se têm preocupado com o assunto colocamos em primeira linha, entre nós, Edgar Pires da Veiga a quem muito compulsamos.

O sistema reticulo endotelial compreende segundo Pittaluga: "1.º as células dendríticas do chamado "reticulo-adenóide" dos órgãos eritro-leucopoéticos (foliculos linfóides, ganglios linfáticos, baço, medula óssea) (verdadeiras células reticulares); 2.º, os endotélios que delimitam os espaços vasculares, os seios, as lacunas e os capilares de ditos órgãos, de órgãos glandulares como o fígado (células de Kupffer), do pâncreas, do timo, da hipófise, das supra-renais, provavelmente de todos os órgãos de secreção interna, assim como do pulmão; 3.º, em função parcial (pro parte) os elementos endoteliais propriamente ditos de todo o território capilar (células endoteliais propriamente ditas); 4.º, os elementos do conjuntivo jovem perivascular (pericitos, células periteliais) mobilisáveis e capazes de atividades neoformadoras leucopoéticas (histiocitos); 5.º, os elementos da mesoglia ou microglia do sistema nervoso central (só sepa-

raveis dos demais macrofagos e histiocitos por sua peculiar localização e suas relações com os elementos do sistema nervoso)”:

Como vemos é um sistema de uma extensão enorme, compreendendo tecidos que derivam do mesenquima embrionário. Esses tecidos, como vemos, espalham-se pelos mais diversos setores do organismo, pondo-se em relação com todos os órgãos da economia. Ainda não ficou esclarecido si há ou não uma sinergia funcional perfeita e direta entre todas essas porções e em que medida se correlaciona seu funcionamento. E’ este um problema cheio de incognitas.

Sabemos entretanto desde já que seu papel como sistema de defesa geral do organismo é importantissimo e sobre esse ponto de vista estão acordes, na sua maior parte, os cientistas e mestres que se têm preocupado com a questão. Como funções inegáveis desse sistema temos que citar a granulopéctica, a enzimática, a eritro-leucopoética e a diatônica.

Pela função granulopéctica, o sistema reticulo-endotelial tem a capacidade de fixar as “substâncias coloidais ou as suspensões granulosas e micelares de significação eletronegativa”. Este fenômeno processa-se passivamente por adesão dessas substâncias ao citoplasma.

Experimentalmente a introdução de granulos inertes na corrente circulatória é seguida, mais ou menos rapidamente, pela fixação dos mesmos nas células do sistema reticulo-endotelial. Da mesma maneira é indiscutível a propriedade que tem o mesmo sistema e muito especialmente certos de seus sectores, o baço principalmente, de fixar e destruir os eritrocitos. E’ a função eritrofágica. Por outro lado as células de Kupffer e os elementos cromatóforos da pele apresentam uma grande afinidade para a fixação dos corantes. E’ a função cromagoga.

Da mesma maneira que para esses elementos inertes, certos parasitos e provavelmente as suas toxinas, são fixados pelo sistema reticulo endotelial. Algumas vezes são esses parasitos fagocitados e destruídos pelos enzimas próprios ao sistema. Outras eles se desenvolvem dentro do próprio sistema, que se apresenta assim, com uma função muito diminuída relativamente à ação parasitária, dando-se a impregnação parasitária do sistema reticulo endotelial.

Sabemos hoje que em certos estados morbidos em condições especiais fisio-patológicas, o sistema reticulo-endotelial é mais ou menos completamente bloqueado, ou ao menos se encontra com suas atividades consideravelmente diminuídas. Pigmentos exógenos, pigmentos endógenos, partículas sanguíneas, seres vivos patogênicos microbianos, toxinas as mais diversas, são



capazes de excitar ou inibir este sistema. Conioses, melanoses, sideroses, silicoses, tromboses, o impaludismo, o kala-azar, estão nestas condições.

Sabendo-se por outro lado da influência capital do sistema metabólico reticulo-endotelial de Aschoff sobre o metabolismo dos lipídios, do ferro, dos protídios, dos glucídios, e hidro-salino, para não citar outros fatos já bem conhecidos, pode-se imaginar o desequilíbrio trazido pelos estados morbidos acima apontados.

Helion Póvoa diz com muita razão que “o sistema reticulo-endotelial é uma formação celular metabólica”.

A função eritro-leucopoelica é indiscutível e depende, ao que parece, muito especialmente dos sectores mieloide e linfóide do sistema mas é também de conhecimento geral que qualquer setor deste sistema pode dar origem a elementos sanguíneos, dependendo, é claro, de um estado anormal do organismo.

As monocitoses parecem ser filhas sempre de uma excitação mais ou menos intensa do sistema reticulo endotelial. Aliás é essa a opinião de Cattaneo que estudou minuciosamente a questão da proveniência dos monocitos. Esta monocitose nós a verificamos em algumas de nossas observações, noutras o seu índice foi mais ou menos normal. — Excitação pouco intensa? — Talvez.

Uma característica interessante do sistema reticulo-endotelial de células fixas, é fixar eletivamente os colóides de carga eletro-negativa. Esses colóides ou corantes fixados ou são desintegrados ou eliminados ou às vezes destroem as células por eles impregnadas. Aos macrófagos e monocitos parece estar entregue a tarefa da função fagocitária no meio sanguíneo. Corantes e colóides parecem ser fixados pelos vários sectores do sistema reticulo endotelial para defender as células mais diferenciadas da ação dessas mesmas substâncias. Assim, este tecido seria bem um elemento importantíssimo de defesa do organismo. Essa impregnação é eletiva para este ou aquele setor do sistema reticulo endotelial. São assim diferentes as capacidades granulopexicas ou quimiotaxicas das várias partes do sistema. A introdução dessas substâncias na corrente circulatória produz reações de defesa típica e que repercutem mais ou menos intensamente sobre a fórmula hemoleucocitária, com o aparecimento de elementos estranhos. E' assim que, quando os estímulos determinados sobre o sistema são mais ou menos intensos, nós vamos encontrar monocitoses, eosinofílias e ainda células reticulares, histiocitos, etc.

A função enzimática do sistema reticulo endotelial é importantíssima, o que vêm demonstrando os últimos trabalhos

muito especialmente no que diz a ação farmacodinâmica das drogas.

“La intervención de las células del sistema reticulo-endotelial en las actividades secretoras y enzimáticas del medio interno es un hecho comprobado. (Pittaluga). É hoje assunto aceito em geral que a maior parte das substâncias defensivas encontradas nos organismos como as antitoxinas, os anticorpos, as diastases, as oxidases, as lipases e todas as outras substâncias defensivas do organismo, sejam produzidas por determinadas células do sistema.

O “sistema de células fixadoras de colóides eletro-negativos” de Pfeiffer tem hoje seu campo de ação muito ampliado, desde que se provou que muitas das substâncias que normalmente agem como sendo eletropositivas podem, em determinadas circunstâncias, tomar o papel de corpos eletro-negativos. A natureza ácida da substância bloqueadora parece ter mais importância que sua “própria composição química”. Entretanto ainda hoje se dá mais importância ao fato da eletro-negatividade dos bloqueadores.

Di Guglielmo demonstrou que os colóides biológicos neutros, em meio normal, levemente alcalino, em certas circunstâncias, podiam-se tornar elementos bloqueadores. Haja vista o que se passa com as suspensões lipídicas, neutras, que em meio alcalino agem como sendo eletro-negativos e em meio ácido como sendo eletro-positivos.

Entra em ação a função macrofágica algumas vezes e noutras a simples impregnação. Por intermédio de enzimas são essas substâncias digeridas. Perdem seu estado de “sol” para serem transformados em “gel”. Depois de digeridas são eliminadas se as células não sofrerem algum processo que as mate, caso em que são eliminadas conjuntamente. Este estado de “gel” é determinado ao que parece por modificações profundas do pH. De qualquer maneira se processam mudanças físico-químicas perfeitamente específicas.

Parece ter o bloqueio experimental demonstrado que há uma diminuição da formação de anticorpos e antitoxinas, quando esses bloqueios são intensos, quase siderando o organismo. O contrário se daria com as pequenas doses de substância bloqueadora em que o sistema reticulo-endotelial seria excitado, havendo um aumento na formação desses agentes de defesa. Assim talvez se explicasse, ao menos em parte, a ação da coloidoterapia.

O estudo das relações da imunidade, da anafilaxia, das alergias, das coloidoclasias e das idiossincrasias com o sistema reticulo-endotelial, tem levado inúmeros autores como Neufeld,

Boyd, Freund, Lewis e Leonis, a conceitos muito interessantes sobre esses intrincados problemas.

Sabe-se, e entre nós muito tem estudado o assunto o prof. Helion Póvoa, das relações indiscutíveis existentes entre este sistema e a questão das vitaminas. Não será de extranhar que amanhã se prove o valor das vitaminas no aparecimento dos choques e das alergias e quiçá das idiossincrasias.

Por outro lado não deixaremos de citar a função chamada diatônica por Pittaluga que diz ser a "função diatônica do sistema reticulo-endotelial a propriedade de modificar, por fenômenos osmóticos, a concentração molecular e o tonus dos ion-

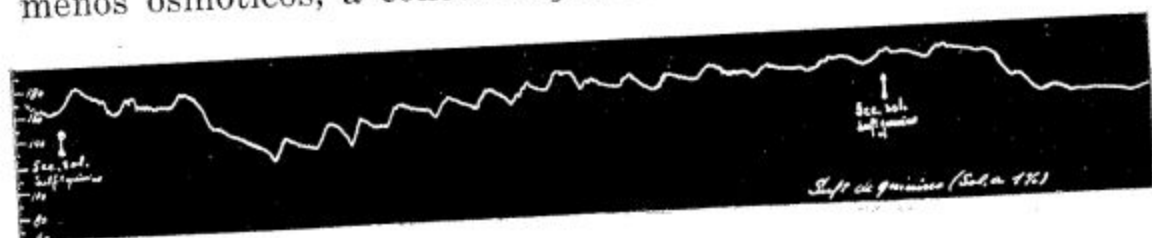


Fig. 6

tes no meio interno (plasma intersticial e plasma circulante), propriedade que dá ao sistema reticulo-endotelial, conforme as observações mais recentes, uma intervenção decisiva no metabolismo da água".

O estudo da ação das várias substâncias em estado coloidal sobre o sistema reticulo-endotelial, tem demonstrado que não é sem valor e é, pelo contrário, de grande importância o estudo da ação farmacodinâmica dessas substâncias. Sabe-se hoje, perfeitamente bem, que, uma das substâncias que mais intensamente são fixadas no sistema reticulo endotelial é o Thorotrast. Ora, o tório, ainda dois anos depois de administrado ao indivíduo, se encontra na economia e sua ação radioativa, por pequena que seja, assim como seu poder tóxico, determinam modificações acentuadas ao que parece sobre a medula. A ação do cálcio sobre o sistema reticulo-endotelial foi estudada por Goyanes e Mac Lellan que concluíram que os sais de cálcio parece estimularem unicamente os elementos do sistema reticulo-endotelial da medula ossea. Hoje sabe-se que o álcool em pequenas doses, principalmente se introduzido por via parental, excita o sistema reticulo-endotelial enquanto que em doses elevadas traz uma destruição mais ou menos intensa das células com transformações fibroblásticas capazes de levar o organismo à morte. Haja vista o que se passa com as cirroses alcoólicas. Os alcaloides parecem paralisar o sistema e os hormônios parecem exercer exclusivamente sua ação por intermédio dele. Seria esse "o mecanismo fisiológico do equilíbrio

hormônico poli-glandular, de grande complexidade nos mamíferos superiores e no homem". (Pittaluga). Parece indiscutível hoje que, tanto as proteínas como a peptona, como os sôros animais, modificam mais ou menos intensamente o sistema reticulo-endotelial, da mesma maneira que os coloides metálicos e os corantes azoicos. As outras substâncias para as quais o organismo apresenta às vezes formas de idiossincrasia, parecem, em alguns casos ao menos, modificar igualmente o modo de reação deste sistema, de acordo com a dose empregada. Haja vista o trabalho de Edgar Pires da Veiga.

No choque anafilático, desencadeado em animais bloqueados, encontramos grande número de granulações patológicas no sangue.

A respeito do choque anafilático diz Pittaluga que os "fenômenos anafiláticos sobre tudo nas suas expressões mais agudas, podem comparar-se aos fatos experimentais que se determinam em consequência do bloqueio, ou, melhor dito, da impregnação do sistema reticulo endotelial".

Zironi procurou demonstrar ultimamente que alguns fenômenos de hiper-receptividade se assemelhavam ou se confundiam com os do bloqueio prolongado.

Pittaluga diz ainda que "a morte dos animais que sucumbem após a impregnação reiterada do S. R. E., que de certo modo inibe suas capacidades e mantém os elementos do sistema num estado de impregnação e os neutraliza, sob o ponto de vista físico-químico, para as atividades defensivas, é em tudo comparável à morte por choque anafilático".

Parece assim bem clara a interferência do sistema reticulo-endotelial nos fenômenos de alergia e anafilaxia em que, talvez a monocitose tão comumente observada por alguns autores, seja a demonstração.

Por outro lado devemos aqui lembrar que a coagulação do sangue depende "segundo Stephan e Siegmund" do bom funcionamento do sistema reticulo-endotelial.

A labilidade congênita e hereditária da totalidade ou de setores do sistema, poderia explicar muitos fenômenos de alergia e quiçá da idiossincrasia.

Do que se acabou de ver, verifica-se que hoje é opinião corrente que a ação de muitas drogas se faz por intermédio do sistema reticulo-endotelial. As pequenas doses de substâncias coloidais excitam o sistema, enquanto que as grandes doses o deprimem ou quasi anulam. Max Vauthery diz que os bloqueadores ora "são susceptíveis de provocar bloqueio ora excitação do tecido reticulo-endotelial". Digo, quasi o anulam, porque o bloqueio completo deste tecido de origem mesenquima-

tosa ainda hoje não foi conseguido. O Thorotrast e o cobre coloidal parecem ser as substâncias que mais intensamente agem sobre o sistema reticulo-endotelial. Entretanto os corantes azoicos parecem ter por ele grande eletividade. O carvão coloidal, a prata coloidal, o carmim litinado têm sido outras tantas substâncias com as quais se tem procurado bloqueá-lo, havendo todavia muitas mais além destas.

Lembrar-nos-emos que si a introdução da substância por via venosa traz a rápida coloração vital da células de Kupffer, do reticulo esplênico, do endotélio dos capilares sinusoides, do fígado, da hipófise, da supra-renal e das células reticulares dos ganglios, os histiocitos da pele serão mais facilmente bloqueados por via sub-cutânea. Por via intra-muscular ativaremos a granulopexia das células reticulo-endoteliais do tecido conjuntivo que envolve as fibras musculares. Pelas mesmas razões quando desejamos um bloqueio intenso devemos usar, além destas, a via peritonia e a raquidiana. A via oral só muito raras vezes deve ser empregada.

O tempo que as substâncias bloqueadoras se conservam no organismo, varia muito com o animal em que se faz a experiência, pois é sabido que ha diferenças nitidas na importância do tecido reticulo endotelial nas várias espécies de animais. "Nos mamíferos, em geral, o departamento reticulo-endotelial mais importante é o esplênico, ao passo que nas aves é o fígado". (Helion Póvoa).

Lembremo-nos, entretanto, do mestre Pittaluga quando diz: "No hay quizás ninguna substancia que anule por completo, ni siquiera en dosis masivas, la actividad del S. R. E. Es más facil estimularlo que paralizarlo".

Em nossas experiências procuramos o mais facil: estimulamos o sistema com pequenas doses de Azul-Tripanico e Nanquim.

Edgar Pires da Veiga, estudando o primeiro, diz que a "valia deste corante azoico está na sua ação eletiva sobre o S. R. E., nele aderindo e se fixando, mormente, no quadrante hepato-esplênico".

E' um coloide eletro-negativo derivado da benzidina.

De acordo com as doses podemos observar três fatos. aliás já muito bem estudados por Du Bois. Pode haver intoxicação, excitação do funcionamento do reticulo-endotélio ou o bloqueio do mesmo, isto é, a falta de funcionamento.

O Nanquim é um carvão coloidal de grandes micelas. Não tivemos oportunidade de empregar outras espécies de carvão que fossem mais puras mas, como não era propriamente o estudo farmacodinamico desta substância que desejavamos, con-

tentamo-nos em empregar a tinta da China. Talvez tenha sido essa a razão de termos observado um número relativamente elevado de acidentes mortais, em animais injetados com pequenas doses de Nanquim só ou associado a pequenas doses de Azul-Tripanico.

Edgar Pires da Veiga acha que “o carvão é um excitante do sistema reticulo-endotelial, mórmente no setor hepato-esplenico”.

A ação concomitante de dois ou mais corpos em estado coloidal, sobre o sistema reticulo endotelial, tem sido posta em dúvida por alguns cientistas. Kodama, por exemplo, acha que animais com o sistema reticulo-endotelial bloqueado pelo colargol, difficilmente fixam o ferro nas mesmas condições.

Diz o experimentador brasileiro por nós citado que “é facultado ao conjuntivo histiocitário receber simultaneamente dois coloides”.

Aliás, Du Bois, que minuciosamente estudou o assunto, é da mesma opinião.

Em nossas experiências quasi sempre usamos as duas substâncias para todos os animais. Acreditamos que a associação destas duas substâncias traria uma excitação mais intensa do sistema reticulo-endotelial. Parece que por este meio se obriga a uma fixação maior da quinina, da antipirina e do iodo no organismo.

Lembremos finalmente que nossas experiências foram feitas exclusivamente em cães. No que diz respeito ao sistema reticulo-endotelial, devemos ter muitissimo cuidado, pois as experiências e os resultados variam de espécie a espécie animal.

Estudo geral dos elementos figurados do sangue em nossas experiências.

A formula hemoleucocitária, na série zoologica, varia muito no número e especie de seus elementos. Os trabalhos que se têm feito a respeito são pouco numerosos, mas vêm demonstrar que, em especial para os mamíferos, o número de leucócitos e a porcentagem com que se apresentam os vários elementos, são muito variáveis.

Por outro lado, para se fazer um estudo das variações do número e da formula hemoleucocitária num determinado animal, é necessário levar em consideração as variações enormes que se apresentam nesses mesmos animais em estado higido.

Talvez por estarem mais sujeitos às agressões do meio, as variações dos elementos de defesa sejam mais fáceis de observar.

A taxa de leucócitos no cão e no coelho é diferente, segundo a maioria dos autores por nós compulsados, da taxa observada no homem. Quasi todos dizem que de 5.000 a 20.000 leucócitos é a média dos globulos brancos no cão e no coelho é de 3.000 a 12.000 elementos.

Kolmer e Boerner dão a seguinte formula leucocitária média para:

	Cão normal	Coelho normal
Neutrófilos	de 3.600 a 15.000	1.200 a 6.500
Eosinófilos	de 100 a 2.000	0 a 200
Basófilos	de 0 a 400	50 a 300
Linfócitos	de 600 a 6.000	1.200 a 6.500
Monócitos	de 100 a 2.400	50 a 2.000

Os trabalhos de A. G. Craige, sobre os quais se baseia o autor precitado, apresentam identicos resultados.

Gradwohl dá-nos os seguintes indices:

Cães:

Globulos vermelhos	5 a 8 milhões	Média 6 milhões
Leucócitos	6.000 a 12.000	Média 8.000 elementos
Eosinófilos	1% a 10,5%	Média 6 %
Basófilos são sempre raros		
Neutrófilos	60 % a 76 %	Média 68 %
Monócitos	3 % a 10 %	Média 6 %
Linfócitos	11 % a 29 %	Média 20 %

No coelho:

Globulos vermelhos	5 a 8 milhões	Média 6 milhões
Leucócitos	8.000 a 13.000	Média 11.000
Eosinófilos	0,5 % a 1 %	
Basófilos	4,0 % a 8,0 %	
Neutrófilos	40,0 % a 50,0 %	
Monócitos	2,0 % a 8,0 %	
Linfócitos	45,0 % a 50,0 %	

São encontrados, muito frequentemente, 4 % a 6 % de reticulócitos no coelho.

Como iam estudar o sangue de animais com o sistema reticulo-endotelial bloqueado ou, melhor, excitado por pequenas doses de substâncias bloqueadoras, procuramos verificar as variações que observaríamos nas formulas hemoleucocitárias desses animais. Para isso foram vários cães e coelhos injetados com as mesmas suspensões de Azul-Tripanico e Nanquim que iríamos usar no bloqueio parcial dos animais de nossas experiências. Devemos dizer que deixamos mais tarde de estudar em coelhos, limitando-nos ao estudo nos cães.

A razão principal de deixarmos de estudar todos estes fenômenos em coelhos é ter-nos lembrado que, desde Arthus, se tem discutido sobre a especificidade anafilática do coelho. Parece que este animal, em certas condições, sensibilizado para um determinado antígeno, pode apresentar uma sintomatologia de choque desencadeado por outro antígeno diferente do primeiro. "L'anaphylaxie du chien est donc spécifique, alors que l'anaphylaxie du lapin ne l'est pas". (Arthus).

Nos coelhos, após as injeções de 5 c. c. da suspensão de Azul-Tripanico e 2 c. c. da de Nanquim, observamos os seguintes resultados:

A contagem de leucócitos deu-nos uma média de 10.000 elementos assim repartidos:

Basófilos	0,5%	
Eosinófilos	1,0%	
Neutrófilos {	Mielócitos	0
	F. jovens	0
	F. em bastonetes	3,5%
	F. segmentadas	50,0%
Linfócitos	27,5%	
Monócitos	12,0%	

Foram observados, com frequência, plasmócitos, alguns hemocitoblastos, hemácias nucleadas (quasi sempre em picnose), policromatofilia discreta.

Em cães com o sistema reticulo-endotelial irritado pela injeção endoflébica de 15 c. c. da suspensão de Azul-Tripanico e 5 c. c. da suspensão de Nanquim, obtivemos os seguintes resultados:

A contagem de leucócitos deu-nos uma média de 14.000 elementos, assim repartidos:

Basófilos	0,5%	
Eosinófilos	7,0%	
Neutrófilos {	Mielócitos	0
	Metamielócitos	0
	F. em bastonetes	15,0%
	F. segmentadas	55,0%
Linfócitos	10,0%	
Monócitos	12,5%	

Foram observados com frequência, nesses animais, eosinófilos vacuolados, leucólitos (neutrófilos) e policromasia.

E' baseados nestes dados que nós descreveremos a estudaremos as formulas hemoleucocitárias dos animais de nossas experiências.

Como podemos observar, as diferenças, mesmo para os monócitos, não são muito acentuadas.

Observando as contagens de leucócitos e as formulas hemoleucocitárias propriamente ditas, vamos constatar um certo número de resultados interessantes.

Assim, o número de leucócitos, como nos mostram nitidamente as observações publicadas, no choque anafilático sofrem uma queda consideravel em seu número que é, após a experiência, sempre menor que o número existente antes da experiência. Já nos animais sensibilizados, mas que anterior ou concomitantemente tinham tido excitado seu sistema reticulo-

endotelial, as diferenças não são tão nitidas, como si este sistema inibisse a fixação dos elementos ou seu desvio para os vasos eplancnicos. A leucopenia, tão nitida do choque anafilático puro, apresenta poucas e desprezíveis modificações, quando se desencadeia esse mesmo choque, juntamente com o sulfato de quinino, a antipirina e a solução iodo-iodurada, quer em animais apenas sensibilizados ao sôro-quinino, quer em animais sensibilizados passivamente, quer em animais com excitação do sistema reticulo-endotelial.

Concomitantemente observa-se que, em todos estes casos, os eosinófilos apresentam uma taxa variavel, quer antes, quer depois das experiências. Mais interessantes são os resultados obtidos para o lado dos neutrófilos, e, muito especialmente, para as formas segmentadas que, sistematicamente, se apresentam sempre em menor número, depois de desencadeado o choque. Já as formas em bastonetes se apresentam, ora em maior, ora em menor número.

Os linfócitos, como que tomando o lugar dos neutrófilos desaparecidos, se apresentam sempre em maior número, depois dos choques anafiláticos. Aliás, estas observações são todas concordes com os autores classicos que têm esmiuçado o assunto. Os monócitos, em compensação, ora crescem ora diminuem de número depois do choque anafilático.

Deveríamos ter observado, em quasi todos os casos de animais com o sistema reticulo-endotelial bloqueado, um aumento acentuado dos monócitos. Entretanto, nem sempre o número destes elementos cresceu, como era de se esperar. Os animais sacrificados apresentavam sempre o figado, o baço e a medula ossea completamente azulados. A pele e as mucosas eram nosso principal guia e muitos desses animais que não foram sacrificados, ainda 2 meses depois, tinham a pele e as mucosas azuis. Suas formulas hemoleucocitárias entretanto, mostraram sempre um número de leucocitos ora muito elevado, ora abaixo do normal. As variações, após as experiências, foram muito inconstantes, não se podendo tirar delas conclusão alguma.

Os leucócitos, nas experiências feitas com a peptona de Witte e com a prata coloidal, apresentaram-se sempre, depois dos respectivos choques, em leucopenia franca. O mesmo observamos nas anafilaxias passivas. O choque hemoclasico, temos a impressão, é bem o responsavel por essas baixas bruscas e violentas dos globulos brancos e por essas inversões nas formulas hemoleucocitárias. Essas variações representam para nós um estado reacional do organismo, que se observa todas as vezes em que um desequilibrio brusco dos humores é produzi-

do, muito provavelmente, pela natureza coloidal da substância introduzida na economia.

De fato, a introdução simples de doses maciças de solução iodo-iodurada, de sulfato de quinino, de antipirina, nunca trouxe modificações sensíveis, quer no número de leucócitos, quer nas formulas hemoleucocitárias. Procurando determinar uma sensibilidade medicamentosa a essas substâncias, por injeções repetidas das mesmas e deixando-se escoar o tempo que suspeitávamos ser de incubação, nunca observamos, nas experiências com quinino e iodo, leucopenia. Apenas com a antipirina se apresentaram leucopenias, aliás pouco acentuadas. Estas experiências foram sempre realizadas quer em animais bloqueados, quer em animais simplesmente sensibilizados ou, melhor, pseudo sensibilizados.

Analisando as formulas hemoleucocitárias obtidas, verifica-se que os eosinófilos nada apresentam de característico, depois de se ter tentado o choque.

Os neutrófilos, quer as formas em bastonetes, quer as formas segmentadas, ora descem em seu número, ora sobem após as experiências.

Os linfócitos mantêm-se quasi que invariáveis, o mesmo podendo se dizer dos monócitos, que apenas se encontram aumentados nos animais com o sistema reticulo-endotelial parcialmente bloqueado ou, melhor, excitado.

A crise hemoclasica de Widal nestes casos, como se vê, não aparece. Quando muito poderemos entrever choques toxicos, mas nunca os choques característicos da anafilaxia. A intoxicação desses animais, quer tenham seu sistema reticulo-endotelial livre, quer o tenham bloqueado, não é, ao que nos parece, o responsavel pelas idiosincrasias. Não crêmos que seja sob o manto da anafilaxia que as idiosincrasias escondem seu segredo.

A questão do tempo de coagulação foi por nós levada em consideração em todos os animais experimentados.

A incoagulabilidade sanguinea, logo após o choque anafilático, foi comprovada já pelos primeiros experimentadores que se dedicaram à questão. Richet, Arthus e Teobaldo Smith, tiveram conhecimento exato do fenômeno.

Si a incoagulabilidade não é absoluta, pois, algum tempo mais tarde, principalmente no coelho, pode se dar a coagulação, esta é sempre retardada.

Como se pode observar em nossas experiências, poucas vezes são citados os tempos de coagulação. A razão dessa falta é o termos observado uma variabilidade tão grande que julgamos que, em muitas de nossas observações, a possibilida-

de de erro poderia ter sido a causa dessas anormalidades.

De qualquer maneira, expurgando o todo, daquelas observações em que podemos encontrar causas de erro, verificamos que, contrariamente ao que afiança Arthus, que a incoagulabilidade ou a diminuição da coagulabilidade “é um dos fenômenos constantes” muitas vezes em nossas experiências ela aumentou depois do choque, ao menos, nos primeiros minutos que o seguiam. No sangue arterial é ainda o tempo de coagulação mais variável.

Estas mesmas considerações podemos fazer, quanto à coagulabilidade sanguínea, nos choques produzidos pela peptona e pela prata coloidal. Com esta última substância observamos mesmo, quasi sempre, uma diminuição de tempo de coagulação sanguínea.

Na crise anafilática passiva pareceu-nos que a coagulabilidade muito pouco sofria. Nos animais injetados com a anti-pirina ela é mais rápida. Nos injetados com quinino pareceu-nos invariável. Nos injetados com a solução iodo-iodurada aumentava um pouco o tempo necessário para a coagulação. Todos estes fatos foram observados em animais injetados pelo menos 13 dias antes com estas substâncias.

Os animais com o sistema reticulo endotelial parcialmente bloqueado, salvo alguns casos de anafilaxia ativa, pareceram-nos ter sempre uma coagulabilidade sanguínea mais precoce que os animais normais. Mesmo os injetados com iodo apresentavam uma coagulabilidade muito rápida desde que estivessem injetados com Azul-Tripanico e Nanquim.

A coagulabilidade sanguínea em todos estes casos pode diminuir mas nunca desaparece completamente.

Estudo do hemodinamograma no cão.

A pressão arterial, em nossas experiências, foi tomada em máxima consideração. Os nossos traçados foram sempre apanhados com o manometro de mercurio de Ludwig, ligado diretamente à artéria femural do animal. Escolhemos esta artéria por acharmos mais simples a tomada da pressão neste vaso. De fato, tem que se tomar em conta as dificuldades de dissecação que às vezes surgem.

As colaterais trazem dificuldades mas, com um pequeno cuidado de técnica, consegue-se facilmente evitá-las.

Muitos dos cães por nos usados eram animais enfraquecidos. Cães vadios, apanhados nas ruas. Mantivemo-los, sempre, em observação durante alguns dias, procurando melhorar o seu estado geral o que, digamos em abono da verdade, só obtivemos nos animais preparados e que eram conservados, afim de que se lhes fixasse um tempo de incubação necessário ao desencadear dos choques. Estes animais, que eram assim alimentados durante 15 a 20 dias, melhoravam seu estado de nutrição mesmo tendo sido submetidos a injeções repetidas de Azul-Tripanico e Nanquim. Ao Azul-Tripanico, na dose que lhes foi por nós quasi sempre administrada, eles reagiram pouco, e pouquissimos foram aqueles que, unicamente com essa injeção, vieram a sucumbir. O mesmo não podemos dizer do Nanquim. O choque produzido por essa substância é violentissimo e muitos morreram, uns no mesmo dia da introdução do medicamento no organismo, outros nos dias subsequentes. É fato que sempre injetamos a substância por via intravenosa.

Para sensibilisar o animal, procuramos sempre injetar o medicamento na veia safena externa direita ou na massa muscular supero externa da coxa. Para desencadear o choque, ora injetamos o medicamento na veia safena, ora na veia femural, facilmente acessivel quando se põe à mostra a artéria femural. Incisada a pele, afastavamos os musculos e isolavamos a artéria e a veia passando-lhes por baixo uma espatula que nos facilitava assim, enormemente, os vários tempos da experiência.

Raras vezes fizemos a anestesia geral para realizar essa

pequena intervenção. O animal suporta relativamente bem a incisão da pele depois de uma pequena anestesia local. Depois de isolados os vasos e colocados sobre a espatula, o animal não demonstra sofrimento apreciável.

Julgamos que os animais submetidos à anestesia geral reagem mal aos choques anafiláticos. Várias vezes em que, no início de nosso trabalho, procuramos determinar o choque anafilático em animais anestesiados profundamente, quer com cloralose, quer com oevipana, quer com cloroformio ou eter, observamos que o choque não se desencadeava e que a pressão arterial caía às vezes rapidamente depois de anestesiados os animais, dificultando assim a apreciação da queda da pressão após o choque. Com a cloralose houve a elevação da pressão arterial.

Foi levados por essas considerações que resolvemos sistematicamente realizar as nossas experiências em animais não anestesiados e, assim, julgamos ter evitado mais uma causa de erro nas interpretações dos resultados.

A tomada da pressão arterial pelo quimógrafo de Ludwig não é, em absoluto, livre de causas de erro. Já Marey, com muita razão, dizia que “as oscilações do mercurio dos manômetros não traduzem fielmente as variações da tensão arterial” e Gley, referindo-se à esfigmomanometria nos animais, diz que “é preciso saber que os valores assim obtidos não são exatos por causa da inercia da coluna mercurial oscilante”.

Não tivemos oportunidade de trabalhar com manômetros compensadores que, evitando as oscilações bruscas do mercurio, dificultassem essas oscilações e nos dessem o traçado da tensão média.

Assim, tendo feito nossas experiências unicamente com o manometro de mercurio de Ludwig, devemos lembrar-nos que o traçado obtido tem como principal causa de erro as oscilações próprias à coluna de mercurio deslocada mais ou menos rapidamente.

“Cada vez que o mercurio se eleva bruscamente ele é projetado acima do ponto que deve exprimir o máximo verdadeiro da pressão; inversamente, no fim de uma descida brusca o mercurio vai abaixo da mínima real. Outras vezes, quando ele sofre variações de sentido inverso, frequentemente repetidas, o manometro de mercurio apresenta por sua inercia um outro inconveniente: ele não tem tempo de concluir totalmente seus movimentos de sentido contrário e não executa mais que pequenas excursões que se afastam pouco da média entre as máximas e as mínimas da pressão”. (Marey).

Na interpretação dos gráficos apanhados com os quimógrafos usualmente empregados, distinguem a maior parte dos

fisiologistas um elemento constante e um elemento variavel. Assim consideramos no hemodinamograma o elemento constante a distância que medeia do zero manometrico ao ponto mínimo, isto é, mais baixo, nas oscilações do mercurio. Este elemento constante da pressão arterial corresponde “à pressão que o coração deve vencer no momento em que se contrai para abrir as valvulas sigmoides; é a pressão diastolica ou mínima”. (Jullien). Daí para cima verificamos que o traçado apresenta modificações constantes. E’ o elemento variavel do hemodinamograma. Examinando-o cuidadosamente observamos que ele é constituído por 3 classes de oscilações. As oscilações de origem cardiaca, são as menores. As respiratorias “cada uma de las cuales comprende 4 a 6 latidos cardíacos” (Houssay).

Oscilações de origem vaso-motora, “devidas às modificações ritmicas de resistência ao escoamento do sangue ao nivel dos pequenos vasos”. (Jullien).

Tanto o elemento constante, como o elemento variavel são, segundo Marey, designações que separam “arbitrariamente dois efeitos de uma mesma causa, pois a força do coração é, em definitivo, a fonte comum dos elementos constante e do elemento variavel da tensão das arterias”.

A subida das oscilações de “origem respiratória corresponde à inspiração; o ritmo cardiaco é mais rápido; esta leve aceleração é suficiente para determinar uma elevação da pressão. A descida corresponde à expiração; o coração se relaxa; a pressão baixa” (Jullien). Estas considerações dizem respeito à tensão arterial no cão. Em outros animais, como no coelho, a inspiração produz uma queda de pressão, devido ao fenômeno da aspiração toraxica. A explicação dada ao fenômeno observado no cão, ainda por Jullien, é a seguinte: “No cão a aspiração toraxica na inspiração existe bem nitida; ela deve pois tender a diminuir a pressão, mas ao mesmo tempo, ha a aceleração cardiaca que é preponderante e que ocasiona a elevação de pressão. A influência da respiração sobre a pressão arterial é pois a resultante não sómente de fatores mecanicos como a aspiração toraxica, mas tambem de fatores nervosos por interação dos centros bulbares (centros respiratórios, inibidores cardiacos, centros vaso-motores)”.

Como se pode observar em todas as experiências apresentadas como observações em nossa tese, a pressão arterial seguiu ritmicamente os movimentos respiratórios. A maxima altura alcançada pelo mercurio e a mínima, apresentaram diferenças variaveis que nos pareceu depender do porte do animal e da idade do mesmo. Os animais novos têm menores variações que os adultos. Os grandes animais são dificeis de

trabalhar, sendo os médios os melhores para a realização de experiências deste genero. O calibre das arterias é ótimo e são de facil contensão estes cães.

Aberta a artéria era introduzida a canula metalica de Jolyet, inicialmente unida ao tubo de borracha que comunicava com o manometro de Ludwig. O tubo de borracha e a parte do manometro do mesmo lado foram sempre cheios com o liquido anticoagulante recomendado por Gautrelet, cuja formula é a seguinte: Bicarbonato de sodio, 186 gramas; Carbonato de sodio, 286 gramas; Agua distilada, 4 litros. Nunca em nossas experiências elevamos o nivel do mercuria a 12 ou 15 mm. como

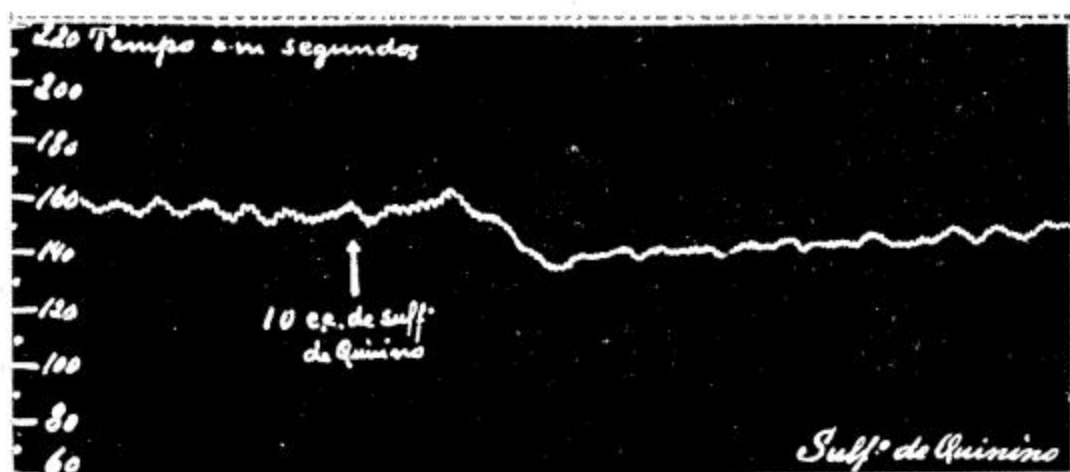
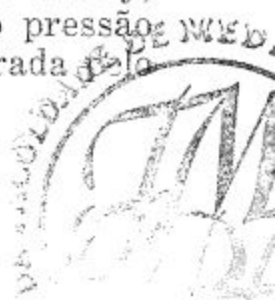


Fig. 7

mandam os autores. Logo que começamos a captar pressões arteriais com o manometro de mercurio, muitas vezes tivemos ocasião de verificar que, parte do liquido manométrico reflua para dentro da artéria. Esta entrada brusca do liquido manométrico na circulação do animal trazia modificações profundas ou leves no traçado da pressão. Ora, deixando-se o nivel do mercurio a zero, na ocasião de se pôr a artéria em contato com o tubo manométrico, o sangue entra rapidamente dentro do tubo de borracha, elevando-se a pressão exatamente da mesma maneira, sem que se dê a entrada de liquido manométrico na corrente circulatória.

A única desvantagem é a formação mais frequente de coágulos sanguineos. Na extremidade do manometro em que repousa o estilete inscriptor colocamos sempre, algumas gotas de vaselina liquida que facilita os movimentos desse estilete.

Os traçados foram sempre captados sobre um registrador universal, sendo o tempo fixado por um cronógrafo de Marey, ligado a um metronomo comum. Consideramos como pressão máxima, no caso presente, a mais alta elevação registrada



estilete no cilindro enfumaçado. A mínima a mais baixa inscrição.

Como suspeitassemos que as pequenas porções de água destilada, em que eram diluídos os medicamentos, poderiam trazer por si só modificações à curva da pressão, injetamos em vários animais pequenas porções simples de água destilada e verificamos que só uma quantidade elevada trazia modificações apreciáveis. Vinte centímetros cúbicos, injetados por via intravenosa, não traziam modificações que chamassem a atenção.

Observando-se a figura 1, verifica-se que era a máxima 160 mm. de Hg. antes da introdução de 20 c. c. de água destilada, na corrente circulatória, continuando no mesmo nível, após ter caído durante alguns segundos. A mínima pouco se elevou, após essa injeção de água, mantendo-se, o elemento constante do hemodinamograma, quasi no mesmo nível. Ora essas modificações parecem-nos desprezíveis.

As mesmas observações fizemos com as injeções de sôro normal de cavalo. Certos animais, não sensibilizados, suportam doses maciças de sôro normal de cavalo puro, sem apresentar modificações apreciáveis no traçado da pressão arterial. Outros ha, entretanto, que evidenciam uma pequena quêda de pressão que parece estar em relação com as impurezas do sôro, pois só a observamos em sôros com sangue hemolisado.

Na nossa figura 2, pode-se nitidamente observar, que a pressão se mantém quasi identica em toda a estensão do traçado. Apenas a mínima se aproximou da máxima. O espaço entre a máxima e a mínima diminuiu um pouco.

No cão é, pois, o choque sérico muito pequeno.

Com a introdução da solução de Azul-Tripanico e Nanquim na corrente circulatória, vamos observar, entretanto, quedas bruscas e modificações sensíveis nos gráficos da pressão arterial.

Assim, observando-se os gráficos da pressão arterial nas figuras 3 e 4 que pertencem ao mesmo animal, verificamos que a máxima que era de 150 mm. de Hg. e a mínima de 140 mm. de Hg., logo após a introdução da mistura Azul-Tripanico-Nanquim, apresentou modificações nitidas. O espaço entre a máxima e mínima, isto é, a pressão variavel, diminuiu por alguns segundos para em seguida aumentar. A pressão subiu e após 30 segundos iniciou uma quêda brusca, passando de 160 mm. de Hg., para 90 mm. de Hg. Elevou-se depois muito vagarosamente. Dois minutos após injetamos 10 c. c. de sôro normal de cavalo e como se vê a pressão aumentou mais rapidamente.

Na figura 4 em que a pressão tinha subido a 90 mm. de

Hg., após quasi meia hora de experiência, verificamos que uma segunda injeção de 15 c. c. da suspensão de Azul-Tripanico e 5 c. c. da suspensão de Nanquim, ainda era capaz de fazer cair imediatamente a pressão arterial que baixou a 30 mm. de Hg. Alguns segundos depois começava novamente a elevar-se.

As mesmas observações podem ser feitas na figura 5 que é um gráfico apanhado noutro animal.

A injeção de 15 c. c. da suspensão de Azul-Tripanico a 1 % e 5 c. c. da suspensão de Nanquim a 1 %, produz modificações nitidas no hemodinamograma, que correm, por conta do estado coloidal das substâncias.

As injeções de sulfato de quinino por via endoflébica, na solução a 1 %, determinam sempre, quer esteja ou não o animal com o sistema reticulo endotelial (parcialmente) bloqueado, uma queda mais ou menos acentuada da pressão arterial. Observem-se a respeito as figuras 6 e 7.

Na primeira tratava-se de um animal de grande porte, pois pesava 21 quilos, no qual foram injetados 5 c. c. da solução de sulfato de quinino, por duas vezes. Observando o gráfico podemos verificar que das duas vezes se produziu uma queda da pressão, em que a máxima de 180 mm. de Hg., acompanhada pela mínima, passou para 120 mm. de Hg. As oscilações cardiacas e respiratórias deste animal eram irregulares. Na figura 7 observa-se o hemodinamograma de um animal com o sistema reticulo-endotelial excitado 2 dias antes. Foram-lhe injetados por ocasião da experiência 5 c. c. da solução de sulfato de quinino.

Cumprе notar, desde já, que a queda da pressão arterial observada com esta substância, apresenta um aspeto muito diferente da obtida com a peptona ou com a ação da prata coloidal. A queda se faz brusca mas a reposição na normal é quasi tão rápida quanto a queda. Entra muito provavelmente aí em jogo a ação da substância sobre a mecânica cardíaca. Os animais artificialmente bloqueados são muito mais sensíveis.

A solução de antipirina, injetada em animais normais, traz pequenas modificações para o lado da pressão. Nunca podemos observar nestas condições, mesmo com doses elevadas da solução por nós usada, a 1 %, quedas bruscas. Ha uma levis-sima baixa da máxima, acompanhada pela mínima, que se repõem, quasi em seguida, na normal.

Nos animais parcialmente bloqueados apenas nos pareceu que essas modificações se acentuavam um pouco mais. Observe-se a respeito a figura 8. Em A trata-se da pressão arterial de um cão normal injetado com 20 c. c. da solução de antipirina a 1 %. Em B observa-se o traçado de um animal an-

teriormente bloqueado e submetido à ação dos mesmos 20 c. c. da solução de antipirina a 1%. Os animais eram exatamente do mesmo porte (8 quilos) e do mesmo sexo. A solução iodoiodurada por nós empregada, é 10 vezes mais concentrada que a solução de Lugol, tendo sido substituído o iodeto de potássio pelo iodeto de sódio. Fizemos esta substituição, lembrando-nos que o íon K tem uma ação deprimente nítida sobre as fibras do miocárdio. Com esta solução, injetada por via intravenosa, na dose de 5 c. c., observamos sempre, quer nos animais normais, quer nos bloqueados, uma pequena elevação da pressão arterial que nos pareceu constante.

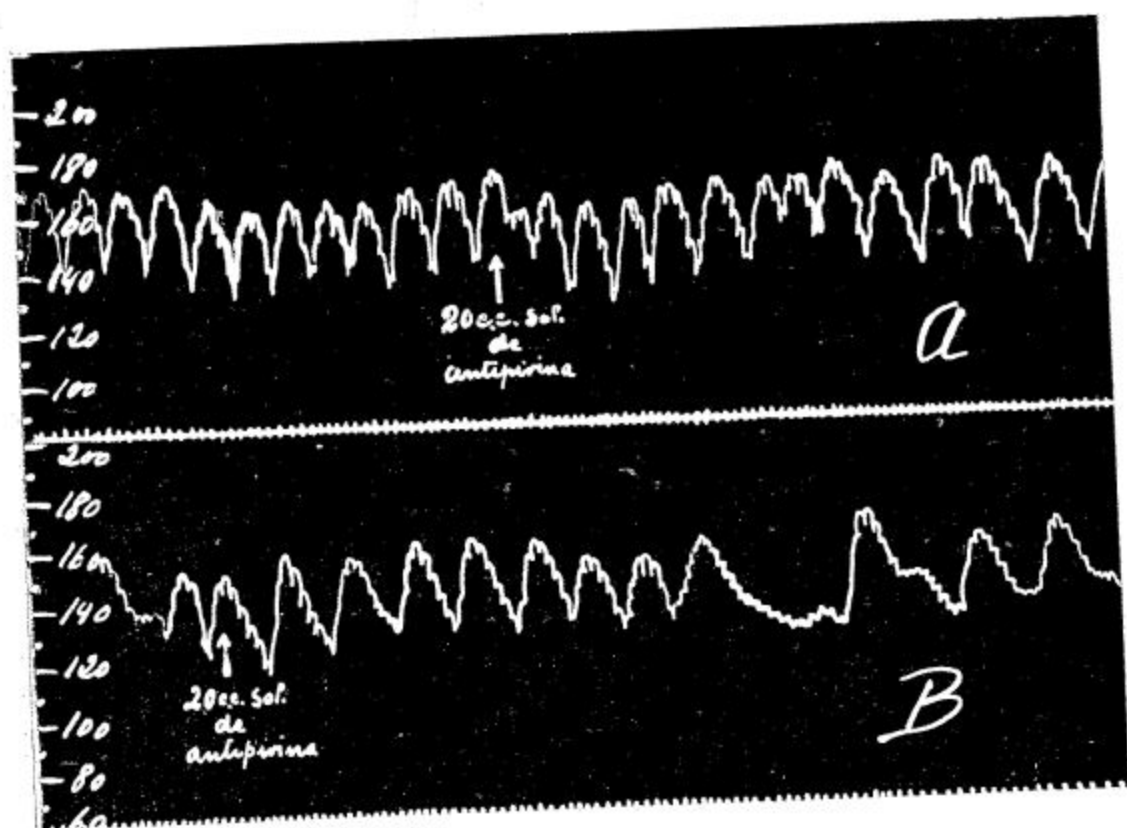


Fig. 8

Assim se observarmos o traçado da figura 9, que é de um animal normal, não bloqueado, verificamos que a pressão arterial que apresentava uma máxima de 175 mm. de Hg. e uma mínima de 120 mm. Hg. no início da experiência, logo após a introdução de 5 c. c. da nossa solução iodoiodurada, apresentou um alargamento da distância entre a máxima e a mínima, uma elevação em que, a máxima acompanhada pela mínima, atingiu 220 mm. Hg. Dois minutos após, praticada nova injeção da mesma dose, apresentaram-se os mesmos resultados, mas não tão nítidos como da primeira vez. Nos animais par-

cialmente bloqueados, os resultados são identicos.

Nas injeções desta solução iodo-iodurada as modificações são, portanto, inversas das que observamos com as soluções de quinino.

As injeções de peptona de Witte, foram por nós empregadas na dose de 2 c. c. da solução a 2 %. Em alguns casos raros empregamos maiores quantidades.

Com a peptona de Witte, que foi a única por nós usada, as modificações foram nitidas. Poucos segundos após a injeção, a queda de pressão foi enorme, tão acentuada como no choque anafilático. A sintomatologia geral difere, entretanto, da observada na anafilaxia. O animal não é siderado tão rapidamente e o estado geral não é tão grave. Uma fato característico é que a elevação da pressão arterial é muito mais rápida no choque peptonico que no choque anafilático. Em geral, após alguns minutos de pressão arterial muito baixa, vêmo-la começar a subir. Na anafilaxia verdadeira nunca essa elevação se faz com rapidez. E' muito lenta e só algumas horas depois vamos encontrar a pressão na sua forma inicial. Os gráficos das observações 43, e 51, demonstram bem o que acabamos de dizer. Os fenômenos observados são identicos, tanto nos animais bloqueados como nos não bloqueados. Devemos, entretanto, aqui declarar que em alguns animais, o choque falha lamentavelmente e isso nos pareceu mais frequente nos animais velhos e nos animais com o sistema reticulo endotelial parcialmente bloqueado.

Quanto à pressão arterial dos animais submetidos a um choque coloidoclasicos característico, devemos dizer que ela se apresenta com gradações que muito se assemelham às do choque produzido pela peptona.

Usamos nestas experiências a prata coloidal de finas micelas (Eletargol), apenas suspensa em água destilada.

Injetada por via endoflébica, a reação não se faz esperar. Após uma pequena elevação reacional, vemos o ritmo da pressão se modificar completamente. Observe-se a respeito o gráfico da observação 76. Tão rapidamente quanto foi a queda se faz relativamente a elevação da pressão.

Enquanto que a queda se evidencia por uma verdadeira crise de hipotensão, a subida da pressão se faz de uma maneira progressiva, até atingir e mesmo ultrapassar a pressão inicial. E isso num tempo que atinge ao máximo de 20 minutos. Interessante é notar que, ainda aqui, nos animais com o sistema reticulo endotelil muito bloqueado, esta queda de pressão, devida ao coloidal metálico, deixa de se apresentar, às vezes, mesmo empregando maiores quantidades de coloidal. No grá-

fico da observação 85 podemos observar um caso desta natureza. Será possível talvez pensar que os animais que tenham tido seu sistema reticulo-endotelial bloqueado, por coloides de outra natureza como Azul-Tripanico e o Nanquim, tenham dificuldade de reagir a uma terceira substância coloidal que lhe seja injetada.

Já tivemos ocasião de lembrar que o sistema reticulo-endotelial se deixa impregar difficilmente por mais de uma substância. Nós sabemos que a prata coloidal é um ótimo bloqueador do sistema reticulo-endotelial.

Vejamos agora o que se passa nos casos de choque anafilático. Já vimos que a injeção de sôro normal de cavalo, recente e puro, introduzido "dans les veines du chien normal ne modifie pas la pression". (Arthus).

Esta mesma injeção traz modificações profundas no modo de reagir a outras injeções, deste mesmo sôro, si entre a primeira e segunda injeção se escoar um tempo nunca inferior a 7 dias. Em nossas experiências desencadeamos o choque quasi sempre no 13.^o dia. Este prazo foi por nós fixado empiricamente, apenas nos lembrando que alguns autores achavam que do 10.^o ao 15.^o dia se desencadeiam os choques mais tipicos. Antes desse prazo, em alguns animais, falha o choque. Este fato é muito raro no cão após 13 dias. Nós só o observamos, em animais não bloqueados, na experiência que vae citada.

Nos animais com o sistema reticulo-endotelial excitado por pequenas doses de bloqueador, este fato se apresentou muito mais frequentemente.

Nos animais apenas sensibilizados, quer por via endoflébica, quer por via intramuscular, pareceu-nos que a crise de hipopiése se apresentava muito mais nitidamente e muito mais rapidamente que nos animais com o sistema reticulo-endotelial parcialmente bloqueado. Nestes, além de ser mais moroso o aparecer do choque, a crise de hipopiése se fez mais lentamente. As modificações das oscilações cardiacas e respiratórias eram, nestes animais, quando havia a quédia da pressão, menos acentuadas que nos choques dos animais simplesmente sensibilizados. A quédia em geral não era tão intensa nos animais artificialmente modificados no seu reticulo-endotelio. A volta ao relativo estado normal (eles estavam já ha 13 dias injetados com Azul-Tripanico e Nanquim, ou simplesmente Azul-Tripanico), quasi sempre era mais rapida que nos animais não modificados. Claro está que em alguns casos, esses mesmos animais modificados, vinham a succumbir. O número de observações em que o choque não se desencadeou foi maior que nos

animais normais. Entretanto, o fato mais característico pareceu-nos ser a maior demora na queda da pressão.

Na anafilaxia passiva a pressão cai em geral com uma menor intensidade que no choque anafilático ativo. As oscilações cardíacas não são tão modificadas como no choque ativo.

Por outro lado, a volta à normal, se faz muito mais rapidamente nestes choques anafiláticos passivos, quer esteja ou não o animal doador ou o receptor parcialmente bloqueados. O que nos pareceu muitíssimo interessante foi que, a quantidade de sangue transfundido, fazia com que o choque desencadeado pelo sôro sensibilisante do primeiro animal, fosse tanto

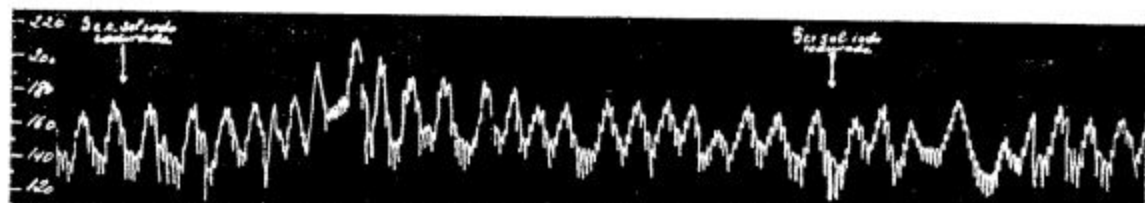


Fig. 9

mais intenso e a hipopieise tanto mais característica quanto maior tivesse sido a quantidade de sangue transfundido.

Por outro lado, a volta à normal da tensão arterial era tanto mais rápida quanto menor tinha sido a quantidade de sangue transfundido. Este fato se observa igualmente nos animais com o sistema reticulo-endotelial parcialmente bloqueado.

Uma segunda injeção de sôro sensibilizador, feita alguns minutos depois, dificilmente desencadeia novo choque anafilático passivo. A primeira injeção de sôro sensibilizador exgota, ao que parece, a sensibilidade passiva que o animal receptor adquiriu pela transfusão. Lembremo-nos do que Arthus diz da anafilaxia ativa: "Uma primeira crise de anafilaxia não confere ao animal uma imunidade, ao menos uma imunidade de longa duração—para uma nova injeção intravenosa de sôro de cavalo".

Este estudo nós não devemos fazer neste pequeno trabalho pois sairíamos fora dos limites que lhe impuzemos.

Parece que, no choque anafilático, ha uma relação evidente entre a grande queda de pressão e a gravidade dos fenômenos gerais observados no animal.

Para Biedl e Krauss, a queda da pressão arterial teria por causa uma anemia prolongada do sistema nervoso central. Esta interpretação não satisfaz a maior parte dos estudiosos do assunto. Arthus, entre outros, crê que essa hipotensão tenha uma origem periferica. Indiscutivelmente, ainda é uma questão muito controvertida.

A respeito da diferenciação que se possa fazer entre o choque anafilático, o coloidoclasico e ainda especialmente o choque produzido pela peptona, sob o ponto de vista da pressão arterial, achamos que somente o maior ou menor tempo levado para desencadear o choque, por uma destas substâncias, não é suficiente para explicar fenômenos diferentes. Mais nitida é a diferença apresentada por essas substâncias, na facilidade ou dificuldade com que o organismo obriga a pressão a voltar aos valores anteriores ao desencadear do choque. Sobre esse ponto de vista ha, indiscutivelmente, muito maior dificuldade quando o organismo sofreu a ação de um choque anafilático.

Enquanto a pressão se mantém baixa, durante horas, após o choque anafilático, depois dos choques coloidoclasicos, a pressão volta à normal rapidamente, maximé quando a quantidade de coloide administrada não foi exagerada. Da intoxicação peptonica podemos dizer o mesmo.

Pasteur Vallery-Radot, estudando nos coelhos o choque anafilático e o produzido pelas soluções de peptona, acha que eles podem ser nitidamente diferenciados. No cão, a não ser as diferenças que puzemos em evidência, nada mais podemos concluir.

Pasteur Vallery-Radot, descrevendo a ação do sôro normal de cavalo sobre o coelho, diz o seguinte: "Ainsi, une injection première ne donne aucune modification de la courbe de la pression artérielle ou bien provoque une élévation très légère ou une chute de pression. Lorsque l'injection première détermine une chute de pression artérielle, cette baisse est tout à fait particulière: le chute de pression débute au cours même de l'injection ou immédiatement après, elle est ordinairement profonde, elle est toujours de courte durée".

No cão podemos dizer que os fenomenos se passam mais ou menos da mesma maneira.

Os animais que procuramos sensibilisar para o sulfato de quinino, a antipirina e a solução iodo-iodurada, apresentaram, tanto os parcialmente bloqueados como os apenas injetados dias antes com essas substâncias, modificações, sob o ponto de vista da pressão arterial, comparaveis e mesmo identicas às observadas nos animais inicialmente experimentados e que já descrevemos acima.

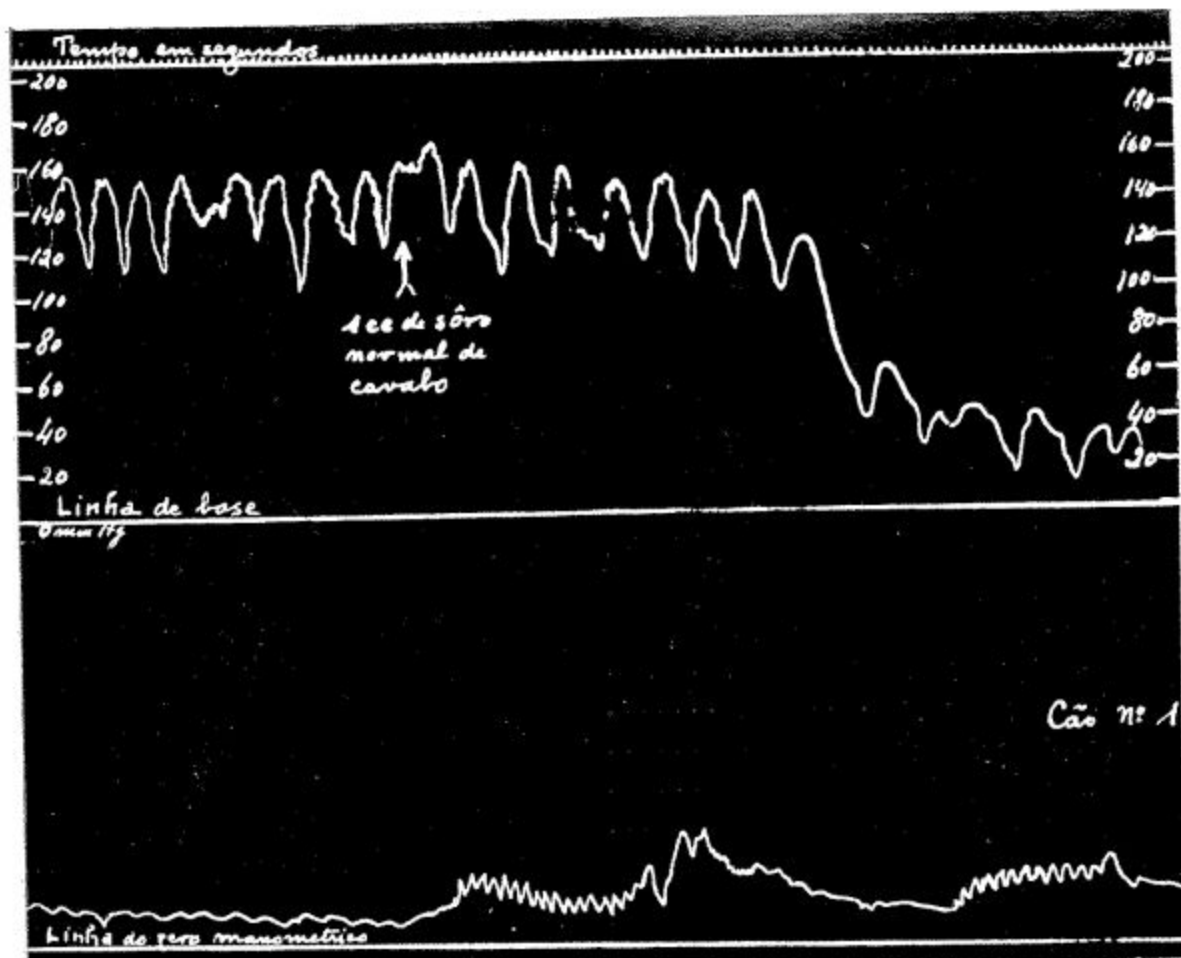
Nos animais em que procuramos desencadear uma sensibilidade passiva para essas mesmas substâncias, por meio de transfusões de sangue proveniente de animais tratados durante algum tempo por elas, tendo-se deixado esse mesmo sangue durante 24 horas misturado com as mesmas soluções de sul-

fato de quinino, antipirina e iodo-iodurada, tivemos o cuidado de, logo após as injeções com que procuravamos desencadear um choque anafilático medicamentoso, devido às substâncias para as quais os tínhamos procurado sensibilisar, realisar uma injeção de sôro normal de cavalo para o qual estavam certamente sensibilisados. Assim, se podem observar as modificações produzidas após a introdução no organismo, da antipirina, sulfato de quinino e solução iodo-iodurada, ao lado daquelas desencadeadas pelo simples choque anafilático.

Estas observações foram feitas tanto em animais parcialmente bloqueados como em animais normais e os resultados pouco diferiram, parecendo apenas ser evidenciados mais morosamente nos últimos.

Finalizando, pareceu-nos que o bloqueio parcial do sistema reticulo-endotelial traz pequenas modificações no modo de se apresentar a curva da pressão arterial em todos os casos por nós citados.

Vejamos agora as nossas observações a vêr se é possível tirar delas algum dado interessante no que diz respeito aos choques medicamentosos nos animais com ou sem o sistema reticulo-endotelial bloqueado.



CÃO N.º 1 COM 8 QUILOS

Em 11 de julho de 1939 foram-lhe injetados 3 c. c. de soro normal de cavalo por via introvenosa (veia safena externa).

Nesse mesmo dia apresentou, durante a tarde, um contínuo estado nauseoso com vomitos abundantes, alguns mesmo sanguinolentos. Temperatura de 38° à tarde. O animal não se alimentou. Bebeu muito.

12 de julho: nada anormal; comeu e bebeu bem.

13 e 14: nada de anormal.

15 de julho: injeção de 5 c. c. do mesmo soro normal de cavalo, intramuscular, na côxa direita. Nada apresentou de anormal durante o dia.

Do dia 16, até ao dia 23, nada de anormal. Estado geral bom. Um pouco emagrecido.

No dia 24 de julho, foi tomada a pressão arterial na artéria femoral direita, sendo desencadeado o choque anafilático com 1 c. c. de soro sensibilizador.

O tempo de coagulação do sangue antes da experiência era de 2' 25" Logo após o choque anafilático foi retirado o sangue

não tendo coagulado 24 horas após. No fim desse tempo os globulos tinham se sedimentado, apresentando-se o sôro completamente limpo.

A contagem de leucócitos feita pela forma habitual, numa lamina conta-globulos de Neubauer, deu 12.300 antes e 3.690 depois do choque anafilático.

Durante o choque o animal apresentou fortes vomitos, dispnéa, bradicardia (54 pulsações por minuto). O animal veio a falecer 45 minutos após o início da experiência.

A formula hemoleucocitária apresentou os seguintes resultados:

	Antes do choque	Depois do choque	
Basófilos	0	0,5%	
Eosinófilos	4,5%	2,0%	
Neutrófilos {	Mielócitos	0	
	F. jovens	0	
	F. em bastonetes	2,5%	2,5%
	F. segmentadas	87,5%	42,0%
Linfócitos	1,5%	44,5%	
Monócitos	3,0%	4,0%	
Celulas de Türk	1,0%	2,5%	
Plasmócitos	0	2,0%	

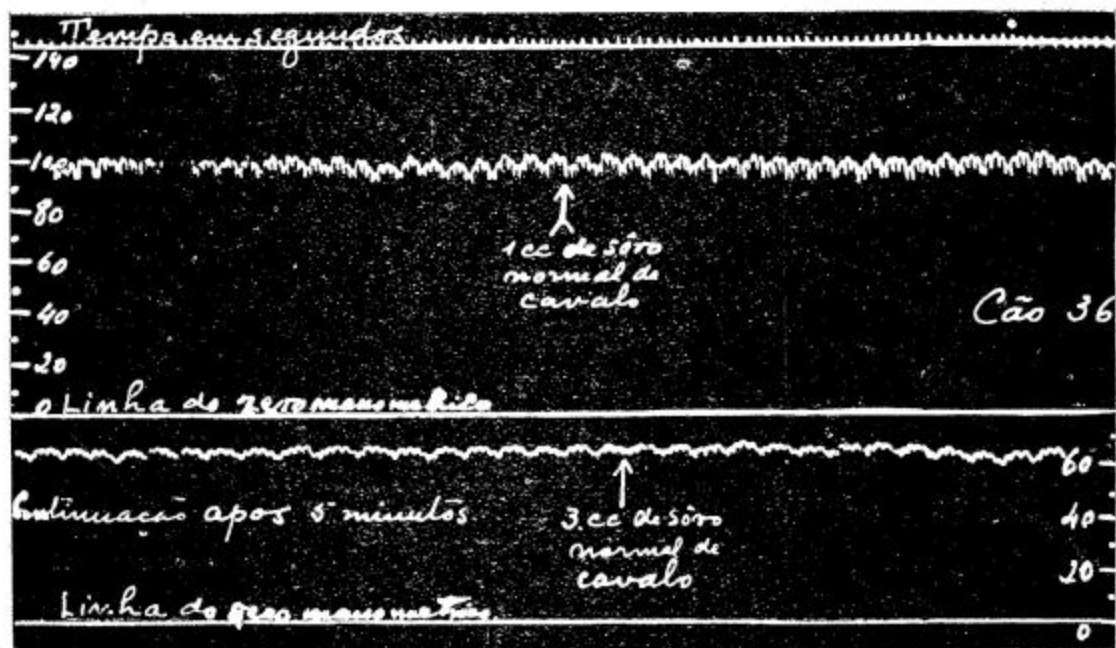
Como se pode observar o número dos neutrófilos baixou consideravelmente após o choque anafilático. Essa queda foi muito mais acentuada para as formas segmentadas que para as formas em bastonetes que permaneceram quasi normais. O número de linfócitos aumentou consideravelmente depois do choque anafilático. Os outros elementos do hemograma pouco variaram. As celulas de Türk apresentaram-se muito frequentemente no animal normal. Depois do choque foram encontradas várias hemacias granulosas e eritrócitos policromatófilos.

A pressão arterial, quer nos parecer que se apresentou com as características típicas do choque anafilático.

A máxima atingiu 160 mm. Hg. e a mínima 100 mm. de Hg. Procuramos desencadear o choque com 1 c. c. do sôro sensibilizador que foi suficiente. No fim de 30 segundos deu-se a queda da pressão arterial caíndo a 20 mm. de Hg. e aí se mantendo, com oscilações mais ou menos evidentes, coincidindo com os esforços de vomito do animal.

Durante o choque o animal teve grande agitação. A respiração era entrecortada por profundas inspirações. Em poucos segundos o animal apresentava completa incontinência urinária e fecal. O estado de abatimento, de torpor, era enorme. Os reflexos entretanto mantiveram-se integros.

Depois de ter havido a queda da pressão as oscilações vasomotores se acentuaram grandemente.



CÃO N.º 36 COM 6.500 GRMS.

No dia 23 de julho de 1939 foram-lhe injetados 5 c. c. de soro normal de cavalo por via intra-muscular (músculos da região postero-superior da coxa esquerda).

Este animal nada apresentou de anormal nem no dia da injeção nem nos seguintes.

No dia 6 de agosto de 1939 foi-lhe tomada a pressão arterial, sendo nessa ocasião injetados primeiro 1 c. c. de soro normal de cavalo que o tinha sensibilizado. Verificando, após vários minutos de espera, que o choque não se desencadeava, injetamos, então, mais 3 c. c. do mesmo soro.

A contagem de leucócitos apresentou 30.600 globulos brancos antes da experiência e 5.200 depois.

A formula hemoleucocitária apresentou os seguintes resultados:

	Antes do choque	Depois do choque	
Eosinófilos	0	0	
Basófilos	0	0	
Neutrófilos {	Mielócitos	0	
	Metamielócitos	0	
	F. em bastonetes	5,0%	0
	F. segmentadas	78,0%	12,0%
Monócitos	4,0%	37,0%	
Linfócitos	13,0%	51,0%	

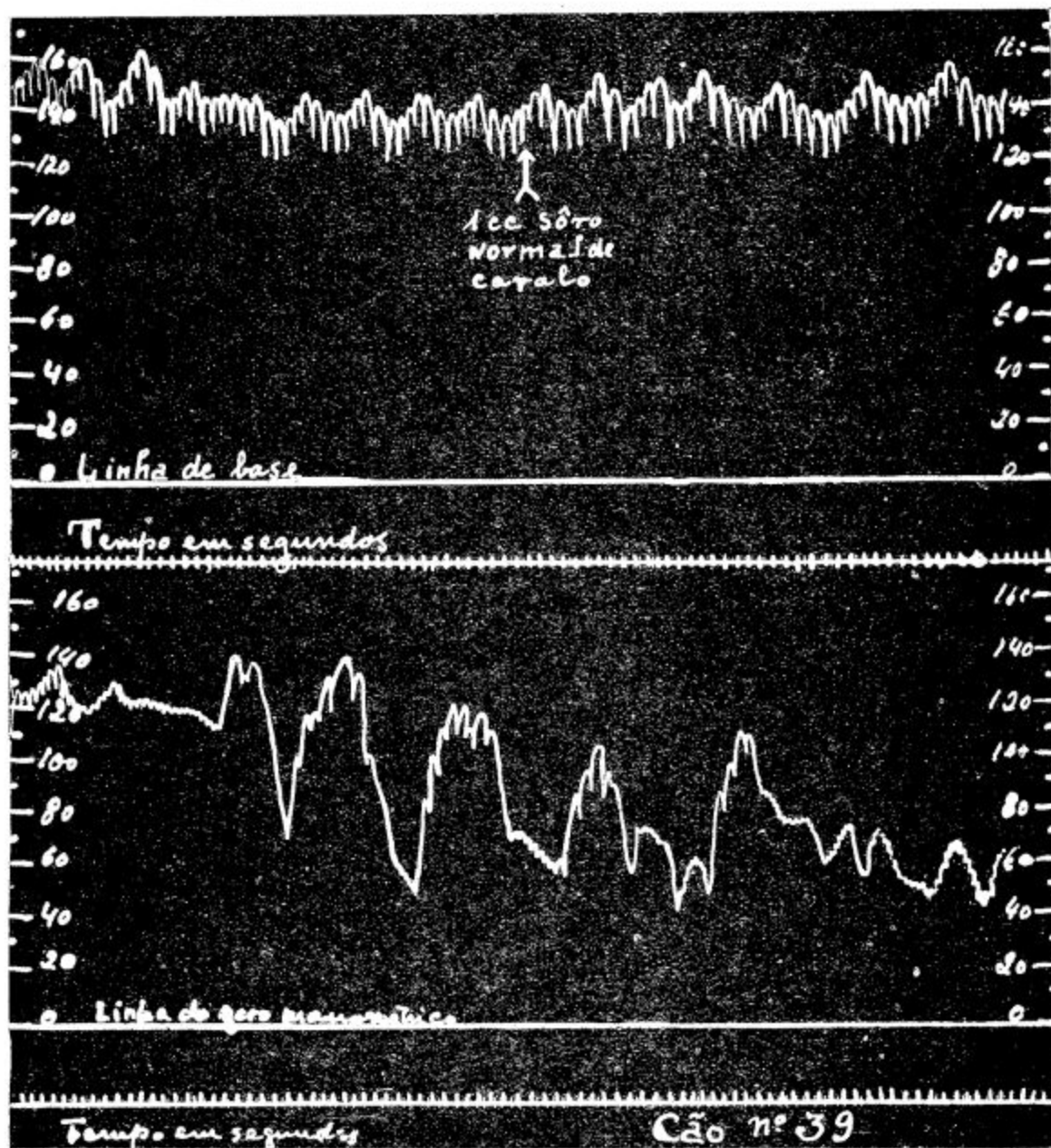
Como se pode observar este animal apresentou, sob o ponto de vista de seu hemograma, um choque anafilático característico. A leucopenia é típica. A inversão de número de neutrófilos é notável depois do choque anafilático e verificou-se que os linfócitos aumentaram de uma maneira considerável enquanto baixou o número de neutrofilos. O interessante é que os monócitos acompanharam a linfocitose, crescendo o seu número consideravelmente.

Este animal faleceu 12 horas após.

No gráfico da pressão arterial, notamos de início, que a diferença entre a máxima e a mínima é pequeníssima. A pressão era relativamente muito baixa, acompanhando em suas excursões a polipnéa exagerada apresentada por este animal desde o início da experiência. No fim de 5 minutos a pressão tinha baixado a uma máxima de 70 mm. de Hg. e, tendo-se-lhe novamente tentado desencadear o choque com a introdução de mais 3 c. c. do sôro sensibilizador por via endoflébica, nada se conseguiu.

A falta de hipopiése em crise deste animal chama a atenção, não sabendo nós a que atribuí-la pois o sôro que nele foi usado foi o mesmo empregado em todas as outras experiências.

Julgamos que talvez o estado de miséria organica que apresentava este cão e, muito provavelmente, a sua idade (animal velho e já quasi sem dentes) tenham sido a causa deste insucesso. Sabemos que conquanto seja relativamente frequente a falta de sensibilização dos coelhos ao sôro, no cão é este fenômeno muito mais raro.

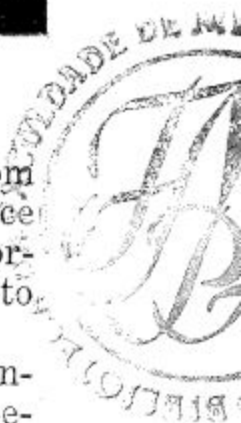


CÃO N.º 39 COM 8.800 GRMS.

Este animal foi injetado no dia 23 de julho de 1939 com 5 c. c. de sôro normal de cavallo por via intramuscular (face postero-superior da coxa esquerda). Nada apresentou de anormal. Nos dias seguintes comeu e bebeu sempre com muito apetite.

No dia 5 de agosto foi-lhe tomada a pressão arterial, sendo-lhe injetado 1 c. c. do sôro sensibilizante durante a experiência.

Pela contagem de leucócitos verificamos que antes da experiência o número de elementos era de 17.800 e depois de 4.300,



As formulas hemoleucocitárias apresentaram os seguintes resultados:

	Antes do choque	Depois do choque	
Eosinófilos	7,0%	5,0%	
Basófilos	0	0	
Neutrófilos {	Mielócitos	0	
	Metamielócitos	0	
	F. em bastonetes	5,0%	2,0%
	F. segmentadas	71,0%	44,0%
Monócitos	3,0%	6,0%	
Linfócitos	14,0%	43,0%	

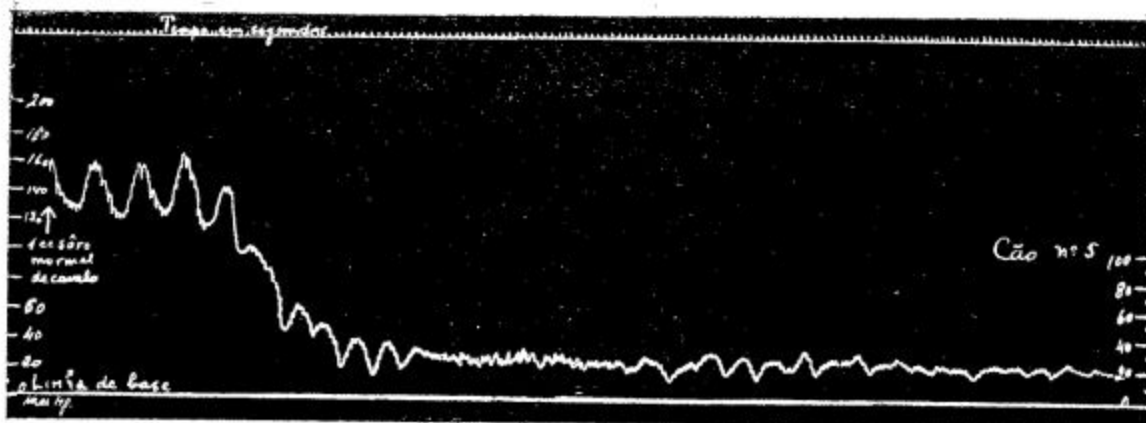
Como se pode verificar pelo hemograma, o número de neutrófilos diminuiu consideravelmente após o choque anafilático, aumentando em compensação o número de linfócitos. Os monócitos conservaram-se pouco elevados.

A leucopenia e as modificações do hemograma são tipicamente características do choque anafilático.

A pressão arterial no início apresentava uma máxima de 160 mm. de Hg. e uma constante de 120 mm. de Hg. As oscilações cardíacas eram perfeitas e as respiratórias apresentavam algumas irregularidades. Foi então injetado 1 c. c. do sôro sensibilizador na veia femural. O resultado não se fez esperar, pois, 35 segundos após, se desencadeava a crise hipotênica com todas as características do choque. Durante a queda de pressão, em que a máxima baixou a 60 mm. de Hg., observaram-se algumas irregularidades com elevação brusca da pressão, correspondendo aos esforços de vomito do animal. Durante esse periodo o cão teve um completo afrouxamento dos esfíncteres com emissão de fezes e urina. A respiração tornou-se estertorante. O animal, terminada a experiência, apresentava um estado de torpor intenso tendo, no entretanto, todos os reflexos presentes.

Ao fim de algumas horas o animal apresentou melhoras no seu estado geral e no dia seguinte comeu e bebeu bem. Poucos dias depois estava completamente restabelecido.

Cumprе notar ainda no hemodinamograma que as oscilações cardíacas apresentaram no início da hipotensão uma amplitude pequeníssima e que essas mesmas oscilações aumentaram consideravelmente em cada elevação brusca da pressão durante os vômitos,



CÃO N.º 5 COM 7 QUILOS.

Em 11 de julho de 1939 foram injetados por via intravenosa (veia safena externa) 15 c. c. da suspensão de Azul Tripanico a 1 %, 5 c. c. da suspensão de Nanquim a 1 % e mais 3 c. c. de sôro normal de cavalo. Logo após a injeção e durante a tarde, apresentou fortes nauseas e vomitos, diarreia profusa, grande abatimento, temperatura elevada, negou-se a comer e bebeu muito.

Nos dias 12, 13 e 14 melhorou rapidamente de seu estado geral, aceitando bem os alimentos. As mucosas e a pele apresentaram-se muito azuladas desde o dia 12.

Dia 15 foram lhe feitos 5 c. c. de sôro normal de cavalo por via intramuscular (coxa esquerda). Nada apresentou de anormal.

Em 16 estava um pouco abatido mas aceitou bem os alimentos.

Em 17, 18, 19, 20, 21, 22 e 23 nada de anormal podia ser notado além da coloração azul intensa de suas mucosas e pele.

No dia 24. Foi-lhe tirada a pressão arterial na femural tendo-se procurado desencadear o choque anafilático com 2 c. c. de sôro sensibilizador por via endoflebica. Teve um choque violento, apresentando nauseas, vomitos, incontinência urinária e de fezes. O animal veio a falecer 12 horas depois.

A contagem de leucócitos deu 30.000 antes do choque e depois 7.980.

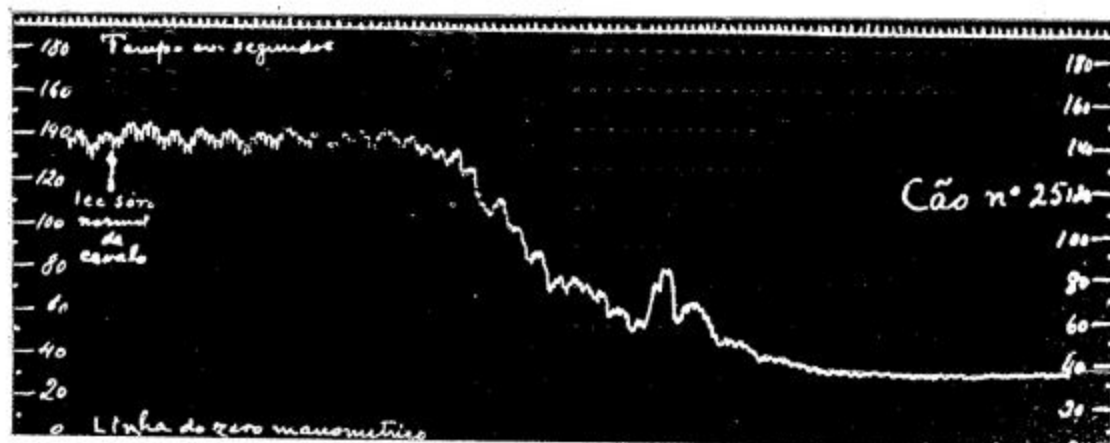
A formula hemoleucocitária apresentou os seguintes resultados:

	Antes do choque	Depois do choque
Basófilos	0,5%	0,5%
Eosinófilos	2,5%	5,0%
Neutrófilos {	Mielócitos	0
	F. jovens	0
	F. em bastonetes	2,4%
	F. segmentadas	73,0%
Linfócitos	5,5%	10,5%
Monócitos	16,0%	14,5%
Celulas de Türk	0,5%	0
Plasmócitos	0	0,5%
Eritrócitos policromatófilos	0,5%	0

A leucopenia apresentada por este animal é bem característica do choque anafilático. A formula hemoleucocitária entretanto só apresenta leves modificações. O número de monócitos foi antes que depois do choque.

O gráfico da pressão arterial apresentou-se característico do choque anafilático. Com 1 c. c. apenas de sôro sensibilizador desencadeamos um choque tipico. Era o elemento constante de 120 mm. de mercúrio e a pressão variavel de 40 mm. de Hg. As oscilações cardiacas eram regulares assim com as respiratórias. Após alguns segundos iniciou-se a queda da pressão que atingiu a um mínimo de 20 mm. de Hg. As oscilações cardiacas diminuíram consideravelmente a sua amplitude. Os movimentos respiratórios desapareceram momentaneamente para reaparecerem muito irregulares.

A hipopiése apresentada por este animal é característica do choque anafilático.



CÃO N.º 25 COM 13.500 GRMS.

No dia 15 de julho de 1939 fôram-lhe injetados 15 c. c. da suspensão de Azul-Tripanico a 1% e 5 c.c. da suspensão de Nanquim a 1%. O animal apresentou forte reação. Vomitos. Diarréia. Profundo abatimento geral. Bebeu muito durante todo o dia.

No dia 16 o animal estava muito abatido e suas mucosas e pele mutissimo azuladas. Não comeu.

No dia 17 o animal estava bem melhor. Comeu com apetite. A urina tinha côr azulada, assim continuando até ao fim da experiência. Neste dia foram injetados 10 c. c. de sôro normal de cavalo por via intravenosa. O animal apresentou pequena reação. Apenas alguns vomitos.

No dia 18 foram feitas novas injeções de Azul-Tripanico e Nanquim. Teve forte reação. Nos dias seguintes melhorou muito, comendo e bebendo muito bem.

No dia 30 foi tomada a pressão arterial tendo lhe sido injetado 1 c. c. do mesmo sôro de cavalo, afim de desencadearmos o choque anafilático. O animal apresentou fortissima reação. Vomitos e as incontinências urinária e fecal apresentaram-se imediatamente.

A contagem de leucócitos apresentou os seguintes resultados: antes da experiência 24.700 elementos; depois da experiência 21.800.

A formula hemoleucocitária apresentou os seguintes resultados:

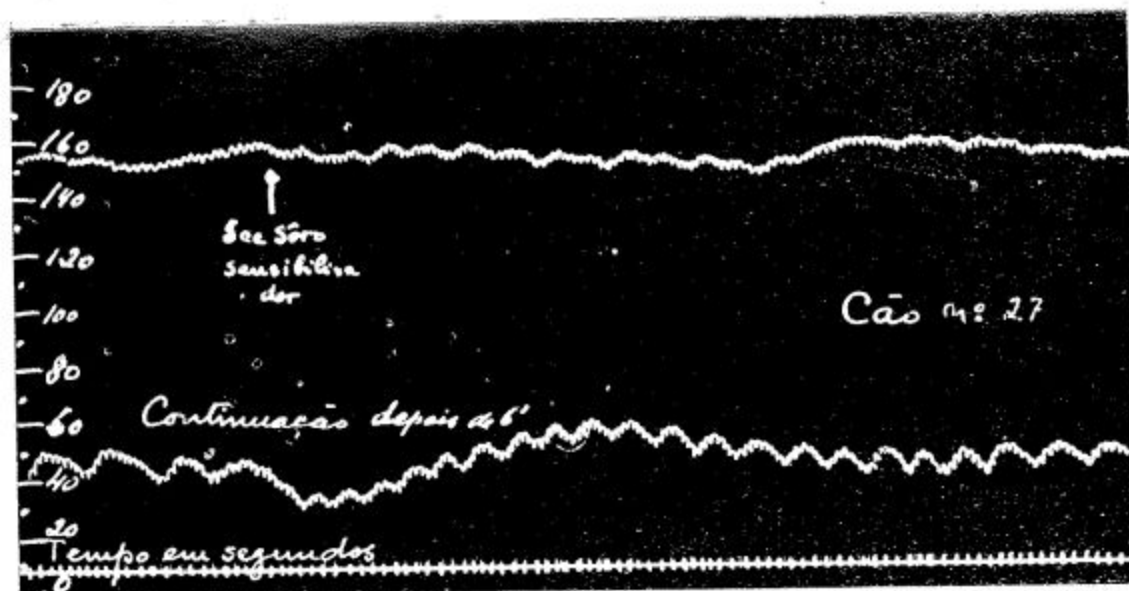
	Antes do choque	Depois do choque	
Eosinófilos	4,0%	9,0%	
Basófilos	0	1,0%	
Neutrófilos {	Mielócitos	0	
	F. jovens	0	
	F. em bastonetes	2,0%	2,0%
	F. segmentadas	74,0%	53,0%
Monócitos	2,0%	10,0%	
Linfócitos	18,0%	25,0%	

A baixa de leucócitos apresentada por este animal não é absolutamente típica do choque anafilático. O hemograma apresentou variações que, aliás, não são também muito acentuadas. Diminuíram em número os neutrófilos e aumentaram os linfócitos, monócitos, eosinófilos. Existe, não há dúvida, uma inversão celular mas não tão acentuada como em outros casos.

O estudo da pressão arterial deste animal nos mostra que, no início da experiência ele apresentava uma máxima de 145 mm. de Hg. com uma mínima de 130 mm. de Hg. Ocupava a pressão variável uma extensão de 15 a 20 mm. de Hg. As oscilações cardíacas, conquanto fossem de pequena amplitude, apresentavam-se bem ritmadas. O mesmo se dava com as oscilações respiratórias. As oscilações vaso-motoras eram pouco acentuadas.

Logo após a injeção de 1 c. c. do sôro sensibilizador, por via endoflébica, depois de 40 segundos, desencadeou-se o choque anafilático típico. Houve uma hipopiése acenutadíssima caindo a pressão a 40 mm. de Hg., mantendo-se nesta altura até ao fim da experiência. Durante a queda verificaram-se alguns movimentos que repercutiram sobre o hemodinamograma. As oscilações cardíacas tornaram-se muito pequenas e as respiratórias diminuíram consideravelmente de amplitude.

Este animal depois de algumas horas de intenso abatimento, melhorou, tendo ficado completamente restabelecido.



CÃO N.º 27 COM 12.100 GRMS.

No dia 15 de julho de 1939 foram injetados 15 c. c. de Azul-Tripanico (suspensão a 1%) 5 c.c. de suspensão de Nanquim a 1%. O animal apresentou fraca reação. Alguns vomitos apenas. No dia seguinte apresentava-se apenas com pouco apetite.

No dia 17 foram injetados 20 c. c. de sôro normal de cavalo por via intravenosa. Teve forte reação. Abatimento. Vomitos. Diarréia. O animal nesse dia bebeu muito mas não comeu. No dia seguinte estava muito bem, apresentando-se perfeitamente daí por diante. No dia 19 foram novamente injetados Azul-Tripanico e Nanquim.

No dia 28 foi tomada a pressão arterial, tendo-se procurado desencadear o choque anafilático, primeiro com 2 c. c. de sôro normal de cavalo (do sôro sensibilizante). Depois injetamos mais 5 c. c. do mesmo sôro. A não ser um grande abatimento e uma forte taquicardia nada mais podemos constatar num exame geral.

Neste caso houve coagulação do sangue após se ter desencadeado o choque anafilático.

A contagem dos leucócitos deu os seguintes valores: antes do choque, 10.600 elementos, depois 4.900.

A formula hemoleucocitária deu os seguintes resultados:

	Antes do choque	Depois do choque
Eosinófilos	2,4%	3,0%
Basófilos	0	0
Neutrófilos {	Mielócitos	0
	Metamielócitos	0
	Nucleo simples	13,8%
	Nucleo segmentado ...	56,8%
Monócitos	14,6%	8,2%
Linfócitos	11,4%	31,8%
Celulas de Türk	1,0%	3,8%
	<hr/> 100,0%	<hr/> 100,0%

Antes do choque apresentava eritroblastos policromáticos na proporção de 0,6 para 100 leucócitos; depois do choque os mesmos elementos se apresentavam na proporção de 0,4 por 100.

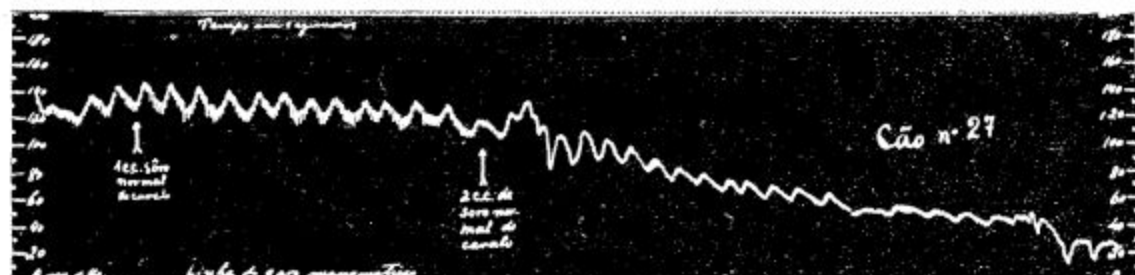
Foram retirados deste animal, depois de desencadeado o choque anafilático, 10 c. c. de sangue que foram injetados no cão n.º 53.

A leucopenia apresentada por este animal foi característica. O mesmo poderemos dizer da formula hemoleucocitária. De fato houve nitida inversão da formula após o choque anafilático. Os neutrófilos passaram de 70,6 % para 53,2 % enquanto os linfócitos passavam de 11,4% para 31,8%. Os monócitos, no caso, não acompanharam os linfócitos. Diminuíram depois do choque.

O hemodinamograma apresentou uma pressão fixa de 120 mm. de Hg. com uma máxima de 140 mm. de Hg. A pressão variavel era de 20 mm. de Hg. As oscilações cardiacas e respiratórias apresentavam-se bem ritmadas.

Após a injeção de 1 c. c. de sôro normal de cavalo sensibilizador apenas se notou uma diminuição do espaço da pressão variavel. Foram então injetados mais 2 c. c. do mesmo sôro já no início da queda da pressão. A hipopiése não se fez esperar e a queda foi a 20 mm. de Hg.

As oscilações cardiacas diminuíram consideravelmente de amplitude e aumentaram em número. O mesmo se observou com as oscilações respiratorias que apresentaram uma anarquia completa de ritmo.



Este animal não sucumbiu, servindo para a realização da experiência seguinte.

No dia 28 o animal apresentou-se muito abatido, com uma anorexia profunda, tendo bebido muito. No dia 29 o estado geral era o mesmo.

No dia 30 o animal estava mais vivaz. Tomamos novamente a pressão arterial na arteria femural do lado oposto. Durante a experiência procuramos novamente desencadear o choque anafilático, injetando 5 c. c. do sôro normal de cavalo que o sensibilisára em várias vezes.

A contagem de leucócitos apresentou as seguintes cifras: antes da experiência 15.600 leucocitos; depois da experiência 11.000 globulos brancos.

A formula hemoleucocitária apresentou os seguintes resultados:

	Antes do choque	Depois do choque	
Eosinófilos	4,0%	13,0%	
Basófilos	0	0	
Neutrófilos {	Mielócitos	0	
	F. jovens	0	
	F. em bastonetes	7,0%	5,0%
	F. segmentadas	69,0%	44,0%
Monócitos	4,0%	13,0%	
Linfócitos	16,0%	25,0%	

Depois do choque encontraram-se 3 normoblastos ortocromáticos.

Ainda aqui notamos o contraste frizante entre a repercussão do choque sobre o hemograma e sobre o hemodinamograma.

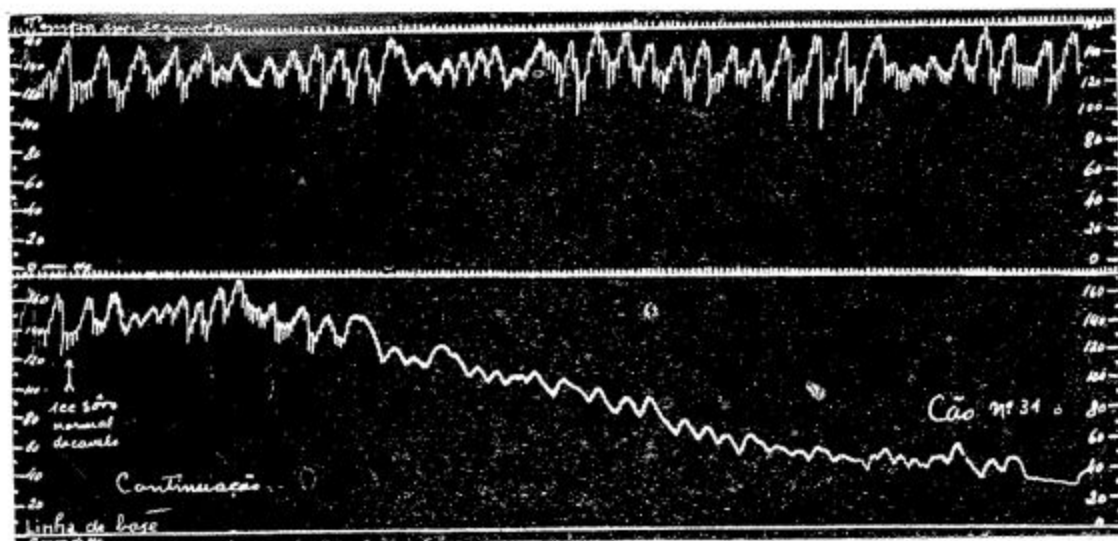
Enquanto no hemograma vamos encontrar uma inversão leucocitária, no hemodinamograma nada podemos encontrar que caracterisasse o mesmo abalo humoral.

Os eosinófilos aumentaram depois do choque. Os neutrófilos que estavam a 76,0 % passaram para 49,0 % Os linfócitos aumentaram de número sendo acompanhados pelos monócitos que também aumentaram desta vez.

No hemodinamograma verificamos, no início da experiência, que o elemento constante era de 150 mm. de Hg. e que o elemento variável era muito pequeno 10 mm. de Hg. As oscilações respiratórias tinham sua amplitude muitíssimo diminuída assim como as oscilações cardíacas.

Alguns minutos após a injeção do sôro melhoraram e aumentaram as oscilações cardíacas e respiratórias. As oscilações vaso-motoras tornaram-se mais evidentes. Não se desencadeou nunca, durante toda a experiência, a crise de hipopniése típica. A pressão baixou paulatinamente até 40 mm. de Hg. e aí se manteve.

O animal apresentou-se depois muito abatido e sucumbiu 48 horas após.



CÃO N.º 31 COM 17.600 GRMS.

No dia 16 de julho de 1939, tomamos a pressão arterial deste animal quando injetávamos Azul-Tripanico e Nanquim.

Assim, depois de conseguirmos a pressão normal do animal, injetamos primeiro 15 c. c. da suspensão de Tripan e 5 c. c. da suspensão de Nanquim. Poucos minutos depois repetimos a mesma injeção. Fechada a ferida operatória, o animal apresentou um estado geral péssimo mas, como no dia seguinte estivesse melhor, resolvemos injetar-lhe 5 c. c de sôro normal de cavalo por via intravenosa. O animal apresentou pequena reação. Conservou-se adoentado com forte anorexia. Aliás já depois das injeções de Azul-Tripanico e Nanquim tinha apresentado o estado de todos os outros injetados com essas substâncias. Continuou muito abatido até ao dia 30 quando foi submetido novamente a experimentação.

Nesse dia foi tomada a pressão arterial, durante a qual foi injetado 1 c. c. do mesmo sôro de cavalo para o qual tinha sido sensibilizado. Apresentou forte reação geral durante a experiência.

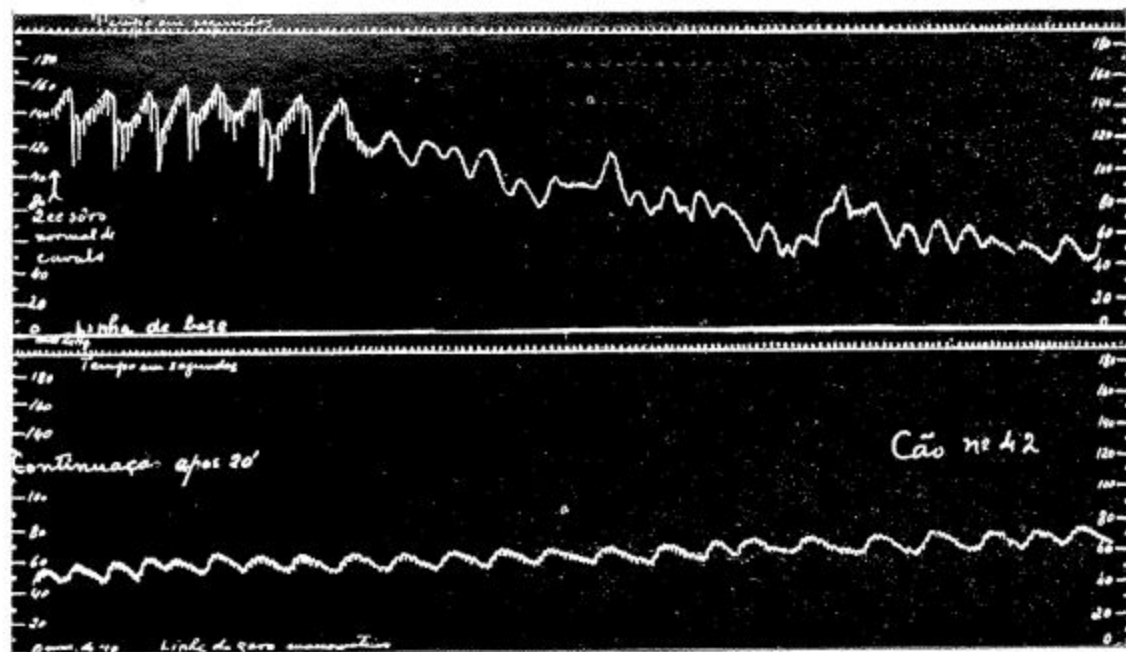
A contagem de leucócitos apresentou os seguintes resultados: antes da experiência 16.800 globulos brancos; depois da experiência 14.300.

A formula hemoleucocitária apresentou as seguintes variações:

	Antes do choque	Depois do choque
Eosinófilos	3,0%	11,0%
Basófilos	1,0%	1,0%
Neutrófilos {	Mielócitos	0
	F. jovens	0
	F. em bastonetes	3,0%
	F. segmentadas	78,0%
Monócitos	4,0%	4,0%
Linfócitos	11,0%	15,0%

A leucopenia foi pouco acentuada. A inversão da formula hemo-leucocitária tambem não foi das mais caraterísticas. Os neutrófilos diminuíram pouco e os linfócitos pouco aumentaram. Os eosinófilos cresceram depois de desencadeado o choque e os monócitos conservaram-se no mesmo número.

O hemodinamograma apresenta, como poderemos observar, um choque anafilático em que a hipopiése se apresenta não numa quéda brusca e rápida, mas lentamente, numa descida suave. A pressão constante era de 100 mm. de Hg, atingindo a variavel até 160 mm. de Hg. Evidencia-se forte irregularidade das oscilações respiratórias e a quéda na expiração era às vezes tão rápida que não permitia a inscrição das oscilações cardiacas que eram aliás de amplitude irregular. Meio minuto depois da injeção de 1 c. c. de sôro, após uma pequena elevação da máxima que atingiu 175 mm. de Hg. iniciou-se a quéda da pressão que foi parar em 30 mm. de Hg. As oscilações cardiacas diminuíram de amplitude e aumentaram de frequência. As oscilações respiratórias tornaram-se ainda mais irregulares, diminuindo consideravelmente a sua amplitude. O cão melhorou muito lentamente mas ficou completamente curado.



CÃO N.º 42 COM 13 QUILOS.

No dia 23 de julho de 1939, foi injetado com 20 c. c. da suspensão Azul-Tripanico por via intravenosa (veia safena externa esquerda) e mais 5 c. c. de sôro normal de cavalo por via intra-muscular (face supero-externa da coxa esquerda). O animal, logo após ser injetado, apresentou forte reação. Náuseas, vômitos, diarreia, tremores musculares. À tarde estava muito abatido, continuando a vomitar e beber muito. No dia seguinte pela manhã apresentava sintomas alarmantes. Estava profundamente abatido, deitado no fundo da gaiola. À tarde, com a pele e as mucosas intensamente coradas pelo azul, aceitou algum alimento. Daí por diante melhorou rapidamente.

No dia 6 foi tomada a pressão arterial, sendo desencadeado o choque com 2 c. c. do mesmo sôro para o qual tinha sido sensibilizado.

Pela contagem de globulos notamos 29,400 leucócitos antes da experiência e 19.500 depois.

As formulas hemoleucocitárias apresentaram os seguintes resultados:

	Antes do choque	Depois do choque	
Eosinófilos	6,0%	3,0%	
Basófilos	0	0	
Neutrófilos {	Mielócitos	0	
	Metamielócitos	0	
	F. em bastonetes	4,0%	7,0%
	F. segmentadas	70,0%	53,0%
Monócitos	6,0%	9,0%	
Linfócitos	14,0%	28,0%	

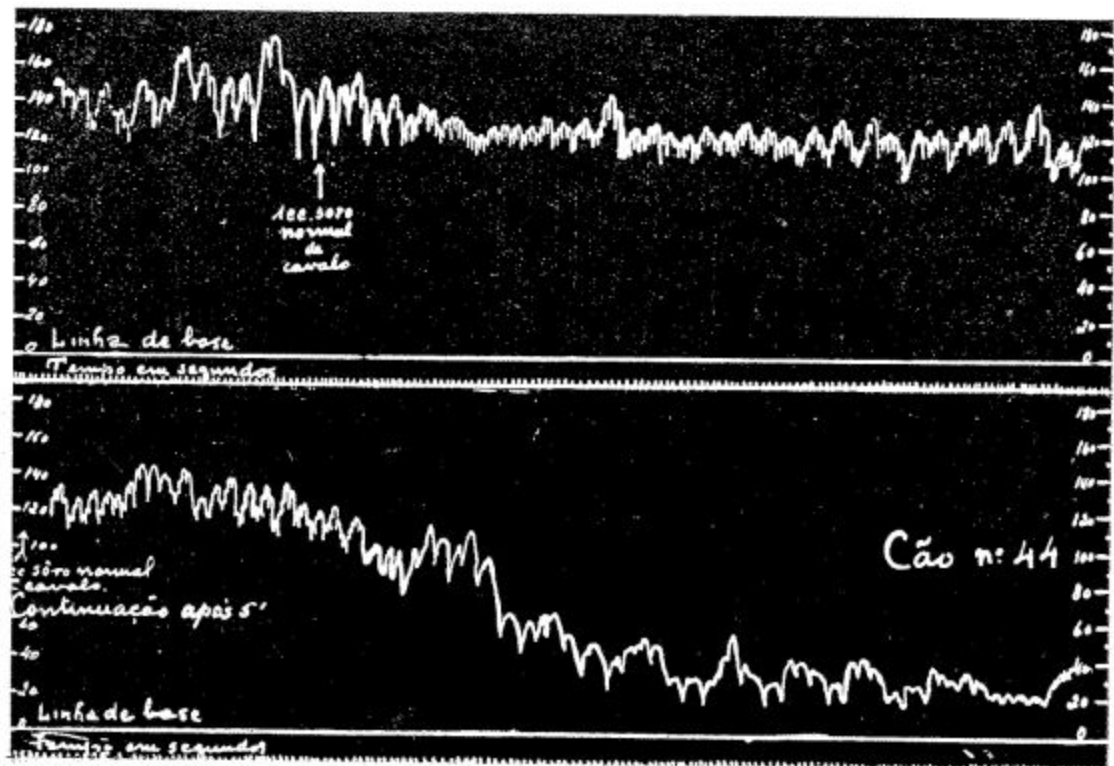
A leucopenia e a formula hemoleucocitária deste animal demonstram nítidamente que se desencadeou um grande choque anafilático. Os linfócitos duplicaram em número. Os neutrófilos e os eosinófilos diminuíram. Os monócitos aumentaram depois do choque.

O hemodinamograma apresentava antes de desencadeado o choque uma pressão constante de 120 mm. de Hg. e uma pressão variavel de 40 mm. de Hg. As oscilações cardiacas e as respiratórias eram bem ritmadas e de amplitude normal. Desencadeado o choque com 2 c. c. do sôro sensibilizador, 50 segundos depois iniciou-se a hipopiése caraterística. A pressão caiu lentamente até 40 mm. de Hg. As oscilações cardiacas tornaram-se minúsculas em sua amplitude, mas aumentaram consideravelmente em número.

As oscilações respiratórias perderam o seu ritmo normal. Apresentaram-se anarquicamente.

Depois de 20 minutos, a respiração melhorou consideravelmente, melhorando muitissimo o aspeto e a normalidade das oscilações respiratórias. As oscilações cardiacas aumentaram de amplitude e a pressão arterial elevou-se lentamente, passando de 40 mm. de Hg. para 80 mm. de Hg.

Este animal depois de 4 horas de profundo abatimento reagiu e curou completamente.



CÃO N.º 44 COM 10 QUILOS

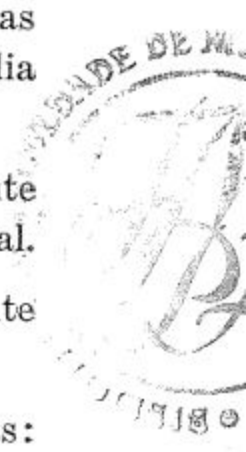
No dia 23 de julho de 1939 foi este animal injetado com 20 c. c. da suspensão de Azul-Tripanico a 1 %, por via intravenosa (veia safena externa esquerda). Na mesma ocasião foram-lhe injetados 5 c. c. de sôro normal de cavalo, ainda por via endoflebica. O animal, a não ser alguns vomitos e as urinas muito azuladas, nada mais apresentou de anormal. No dia seguinte não tinha apetite e bebeu muito.

Nos outros dias, a não ser a coloração acentuadamente azul das mucosas e da pele, nada mais apresentou de anormal.

No dia 5 de agosto foi tomada a pressão arterial, durante a qual injetamos 4 c. c. do mesmo sôro sensibilizador.

A contagem de leucócitos apresentou as seguintes cifras: antes do choque 14.900 globulos brancos; depois do choque 15.400.

A formula hemoleucocitária apresentou os seguintes resultados:



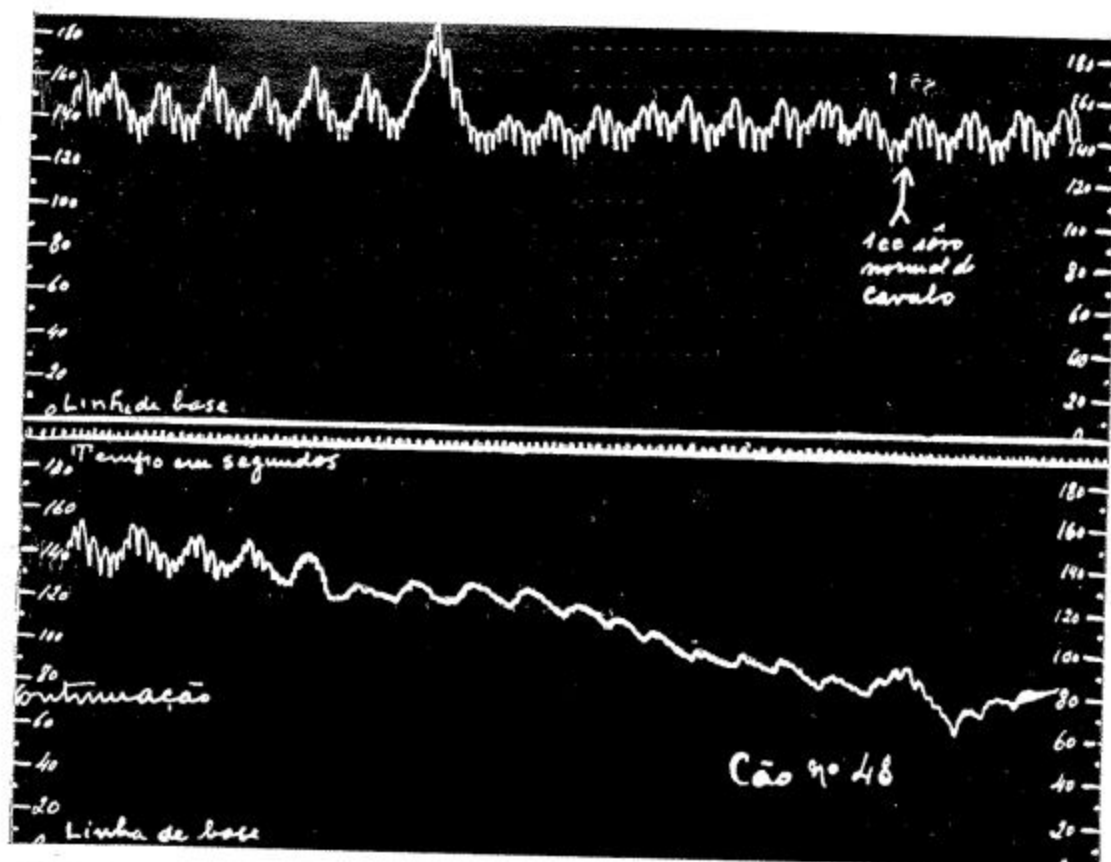
	Antes do choque	Depois do choque
Eosinófilos	12,8%	14,4%
Basófilos	0,2%	0
Neutrófilos {	Mielócitos	0
	F. jovens	0
	F. em bastonetes	17,8%
	F. segmentadas	55,6%
Monócitos	6,0%	4,4%
Linfócitos	7,6%	11,6%
Celulas de Türk	0	1,4%

Como se pôde verificar, este animal não apresentou a leucopenia típica do choque anafilático, pelo contrário, o seu número de leucócitos aumentou.

Concordando com estes resultados, o hemograma propriamente dito também apresentou variações mínimas. Caiu o número de neutrófilos. Os linfócitos apenas aumentaram. Os eosinófilos igualmente pouco aumentaram e os monócitos não acompanharam a linfocitose.

O gráfico da pressão arterial apresentou algumas anormalidades. O elemento constante que era de 110 mm. de Hg. e o variável que era de 80 mm. de Hg., modificaram-se profundamente depois de uma primeira injeção de 1 c. c. do sôro sensibilizador. A pressão variável diminuiu consideravelmente, passando em média para 20 mm. de Hg. As oscilações cardíacas mantiveram-se mais ou menos normais. As oscilações respiratórias diminuíram muito de amplitude. Passados 5 minutos foram novamente injetados mais 3 c. c. de sôro sensibilizador. A hipopiése típica do choque anafilático não se fez esperar. A pressão caiu a 20 mm. de Hg. As oscilações cardíacas tornaram-se muito irregulares assim como as respiratórias.

Este animal ficou muito abatido, mas, após algumas horas, reagiu e no dia seguinte estava perfeitamente bem. O animal curou.



CÃO N.º 48 COM 10.500 GRMS.

No dia 23 de julho de 1939 foram-lhe injetados 20 c. c. da suspensão Azul-Tripanico a 1 %, por via intra-venosa (veia safena esterna esquerda). Na mesma ocasião foram injetados 10 c. c. de soro normal de cavalo, por via intramuscular (músculos da coxa). O animal apresentou somente alguns vomitos, urinas muito azuladas, anorexia e polidipsia.

Nos dias seguintes corou-se fortemente de azul (mucosas e pele). Nada mais apresentou de anormal.

No dia 5 de junho de 1939 foi tomada a pressão arterial sendo nessa ocasião injetado 1 c. c. do soro sensibilizador, por via intravenosa, afim de desencadear o choque anafilático.

A contagem de globulos, antes da experiência deu 15.000 leucócitos contra 8.400 depois da experiência.

A formula hemoleucocitária apresentou os seguintes resultados:

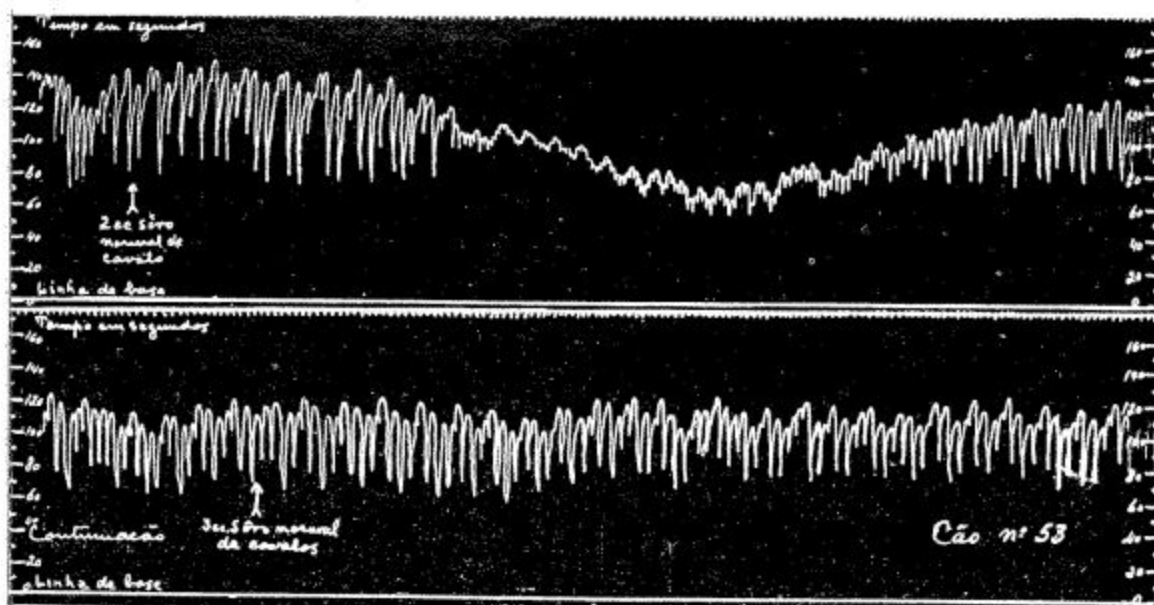
	Antes do choque	Depois do choque
Eosinófilos	15,8%	9,4%
Basófilos	1,4%	1,0%
Neutrófilos {	Mielócitos	0
	Metamielócitos	0
	F. em bastonetes	15,0%
	F. segmentadas	45,0%
Monócitos	3,6%	6,2%
Linfócitos	19,2%	37,0%
Celulas de Türk	0	0,4%

Antes do choque foram encontradas raríssimas hemácias nucleadas. Tanto a leucopenia como a inversão da formula hemoleucocitária, são características do choque anafilático. O número de neutrófilos diminuiu e o de linfócitos aumentou depois do choque. Os monócitos duplicaram e os eosinófilos diminuíram.

O hemodinamograma, deste animal, apresentou uma pressão fixa de 130 mm. de Hg. com uma máxima de 190 mm. de Hg. A pressão variavel era em média de 40 mm. de Hg. Após a introdução de 1 c. c. do sôro sensibilizador por via endoflêbica e no fim de 1 minuto, desencadeou-se a crise de hipopiése característica que atingiu 60 mm. de Hg. A pressão variavel diminuiu consideravelmente. As oscilações cardiacas e respiratórias, que eram mais ou menos normais antes do choque, (6 oscilações cardiacas para cada oscilação respiratória), tornaram-se irregulares, diminuindo consideravelmente a sua amplitude. O número de oscilações cardiacas tambem aumentou consideravelmente, de acordo com a taquicardia apresentada pelo animal.

Esta pressão manteve-se baixa durante todo o tempo da experiência. O animal, que apresentou afrouxamento dos esfinteres e grande abatimento, ao cabo de algumas horas tinha se restabelecido.

No dia seguinte o estado geral era regular. Passados alguns dias estava completamente restabelecido.



CÃO N.º 53 COM 8.500 GRMS.

No dia 29 de julho de 1939, foi este animal injetado com 10 c. c. de sangue total do cão n.º 27 que tinha sido sangrado no dia 27, após se lhe ter desencadeado o choque anafilático. O sangue foi injetado por via intravenosa (veia safena externa). O animal não apresentou sintoma algum que nos chamasse a atenção. Comeu e bebeu muito bem.

O animal doador do sangue, como se pode vêr, tinha sido sensibilizado no dia 15.

No dia 30, vinte e quatro horas após a injeção do sangue total, foi tirada a pressão arterial, durante a qual injetamos 2 c. c. do sôro de cavalo que tinha sensibilizado o animal 27 e lhe tinha desencadeado o choque anafilático.

Observamos, então, a produção de um choque típico com todas as características do choque anafilático que, no caso, tem que ser considerado como um choque de anafilaxia passiva.

O animal apresentou os mesmos sintomas dos animais sensibilizados diretamente com o sôro normal da cavalo. Passados alguns minutos, tendo a pressão arterial voltado quasi à normal, injetamos mais 3 c. c. do mesmo sôro, sem resultados

A contagem de leucócitos apresentou os seguintes números: antes do choque, 27.400 globulos brancos; depois do choque anafilático, 8.400 globulos brancos. O animal sucumbiu 24 horas após a experiência.

A formula hemoleucocitária apresentou as seguintes variações:

	Antes do choque	Depois do choque	
Eosinófilos	6,0%	12,0%	
Basófilos	0	0	
Neutrófilos {	Mielócitos	0	
	F. jovens	0	
	F. em bastonetes	2,0%	4,0%
	F. segmentadas	75,0%	48,0%
Monócitos	3,0%	8,0%	
Linfócitos	14,0%	28,0%	

Antes da experiência encontraram-se 3 normoblastos ortocromáticos para 100 elementos e depois 4 normoblastos ortocromáticos para 100 leucócitos.

E' este um caso típico de anafilaxia passiva. Deixamos de publicar outros semelhantes por acharmos este um dos mais característicos, e para não aumentarmos este trabalho, o que viria onerá-lo ainda mais.

O número de leucócitos consideravelmente diminuído depois da injeção de sôro é característico do choque anafilático.

A formula hemoleucocitária apresenta uma inversão típica. Os neutrófilos de 77,0 % passaram a 52,0 %. Os linfócitos de 14,0 % passaram a 28,0 %. Os eosinófilos e os monócitos aumentaram de número.

O hemodinamograma, que apresentava uma pressão constante de 70 mm. de Hg., uma pressão variavel de 70 mm. de Hg. e uma máxima de 140 mm. de Hg., apresentou modificações profundas, 40 segundos após a injeção desencadeante de 2 c. c. do sôro sensibilizador do primeiro animal.

A pressão variavel passou a se processar dentro de um espaço correspondente a 15 mm. de Hg., tendo caído a pressão estavel a 60 mm. de Hg. e a máxima a 75 mm. de Hg. As oscilações cardiacas diminuíram de amplitude mas não perderam seu ritmo. As oscilações respiratórias tornaram-se irregulares e diminuíram consideravelmente a sua amplitude.

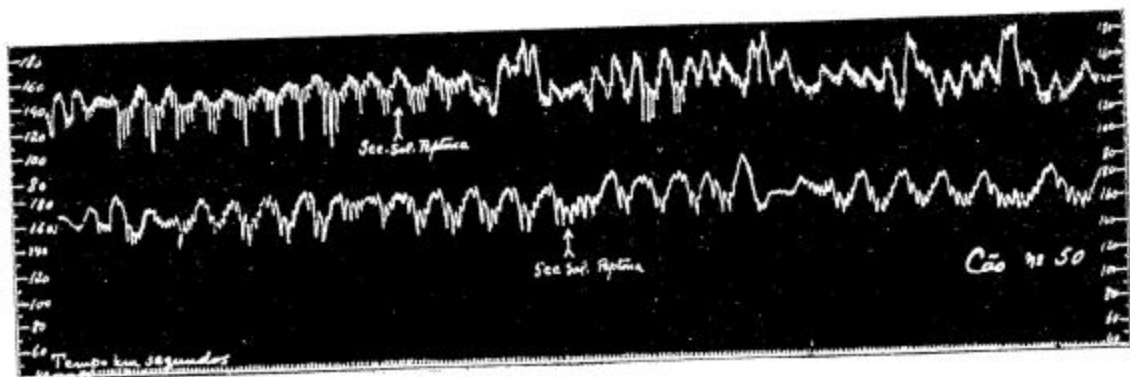
Passados alguns segundos, a pressão começou novamente a subir, atingindo a máxima 120 mm. de Hg., a mínima 70 mm. de Hg. e a pressão variavel se processava dentro de um espaço correspondente a 50 mm. de Hg.

Nova injeção de 3 c. c. do mesmo sôro foi incapaz de pro-

duzir novo choque. O animal ficou muito abatido e veio a falecer 24 horas após.

Tanto sob o ponto de vista do hemograma como do hemodinamograma, é esta observação característica de um choque anafilático passivo. Não se pôde argumentar aqui que o animal se tenha sensibilizado ao sôro desencadeador do choque, porque ainda existiam porções desse sôro no primeiro animal. Em 24 horas não se consegue sensibilizar animal algum. A sensibilização é portanto, nestes casos, dependente exclusivamente da sensibilização do sangue do animal doador, transfundido ao animal em que se desencadeou o choque.

Aliás, em outras experiências por nós realizadas, tivemos a impressão de que essa anafilaxia passiva desaparece rapidamente. O animal a que se transfundiu o sangue sensibilizado, pareceu-nos também, ser tanto mais sensível quanto maior fôr a quantidade de sangue e quanto mais próximo da transfusão se desencadear o choque.



CÃO N.º 50 COM 24 QUILOS.

No dia 24 de julho de 1939, tomamos a pressão arterial deste animal, procurando desencadear um choque peptonico com uma solução a 2 % dessa substância. Veremos abaixo a descrição e estudo da pressão arterial deste animal.

A contagem de leucócitos deu os seguintes valores: antes da experiência 17.190 elementos, depois 10.500.

A formula hemoleucocitária apresentou os seguintes resultados:

	Antes da experiência	Depois da experiência	
Basófilos	0	0	
Eosinófilos	0,5%	1,5%	
Neutrófilos {	Mielócitos	0	
	F. jovens	0	
	F. em bastonetes	1,0%	1,0%
	F. segmentadas	85,0%	81,0%
Linfócitos	8,0%	7,5%	
Monócitos	5,5%	9,0%	

Tanto antes como depois da experiência foram encontrados alguns eosinófilos vacuolados.

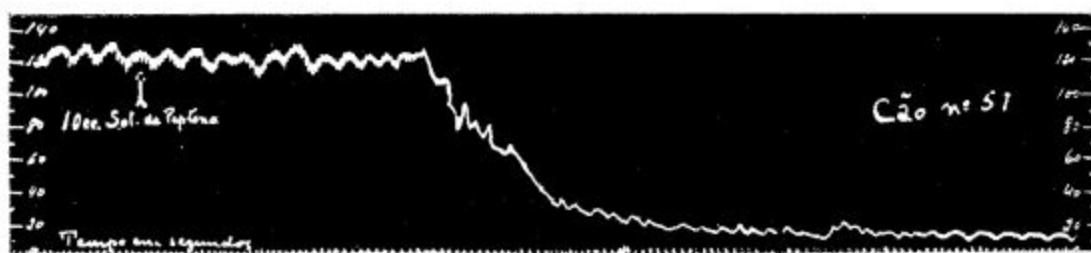
Este animal, como alguns outros por nós observados, não apresentou o choque característico da introdução da peptona por via intravenosa, mesmo injetando fortes doses. Qual a cause? Por mais que tivéssemos procurado causas de erro em nossas experiências, não podemos responder a esta interrogação. Unicamente lembraremos que se tratava de um animal de grande porte mas muito velho. Para o lado da boca podemos verificar estar já quasi desdentado. Nos dois olhos podia-se constatar o circulo senil, enquadrando a córnea. Os cristalinos estavam opacificados por cataratas típicas.

A formula hemoleucocitária e o traçado da pressão arterial nada revelavam nitidamente característico do choque que comumente se observa nestas experiências. Apenas ha uma quédia do número de leucócitos, após as repetidas injeções de solução de peptona de Witte.

O animal, no entretanto, veio a succumbir, dois dias após, sem ter apresentado anteriormente a sintomatologia de choque encontrada nos outros animais em experiência. Terá sido a velhice a causa dessa deformidade do quadro habitual observado após estas injeções? De fato, revendo as nossas observações, notamos que os animais velhos apresentam, nitidamente menos característicos, os fenômenos de choque. Entrará em jogo a questão da arterio-esclerose? Não sabemos responder. Citamos apenas o caso.

A pressão arterial, que apresentava inicialmente uma tensão de 150 mm. de Hg. com uma pressão fixa de 110 mm. de Hg. e uma pressão variavel de 50 mm. de Hg. logo após a injeção de 5 c. c. da solução de peptona a 2 %, apresentou um aumento que atingiu 180 mm. de Hg. As oscilações cardiacas, respiratórias e vaso-motoras, que até aí se tinham mantido relativamente normais, modificaram-se após a injeção, de acordo com as modificações de ritmo cardiaco e respiratório. Temos a impressão de que as próprias oscilações vasomotoras modificaram o seu ritmo. Uma segunda injeção de 10 c. c. da solução de peptona, produziu fenômenos semelhantes.

A quédia habitual, entretanto, não foi observada. Talvez a dose empregada por nós, de peptona, tivesse sido pequena para este animal, mas a maior parte deles reage perfeitamente com essas quantidades.



CÃO N.º 51 COM 24 QUILOS (Este animal era castrado).

No dia 22 de julho de 1939 foi ele injetado com 15 c. c. da suspensão de Azul-Tripanico a 1% e 5 c. c. da suspensão de Nanquim a 1%. Apresentou a forte reação habitual. Tremores musculares, vomitos, diarréia, descargas urinárias frequentes e muito azuladas, anorexia profunda e polidipsia intensa.

No dia 23 apresentava ainda grande abatimento e vomitos frequentes. As mucosas e pele estavam fortemente coradas de azul.

No dia 24 foi tomada a pressão arterial, durante a qual se procurou desencadear o choque peptonico com 10 c. c. da solução de peptona de Witte a 2%. O animal teve forte reação, apresentando notaveis modificações na curva da pressão arterial.

Este animal reagiu mais tarde e não veio a succumbir do choque.

Número de leucócitos antes da tomada da pressão, 12.300; depois de desencadeado o choque, 3.090.

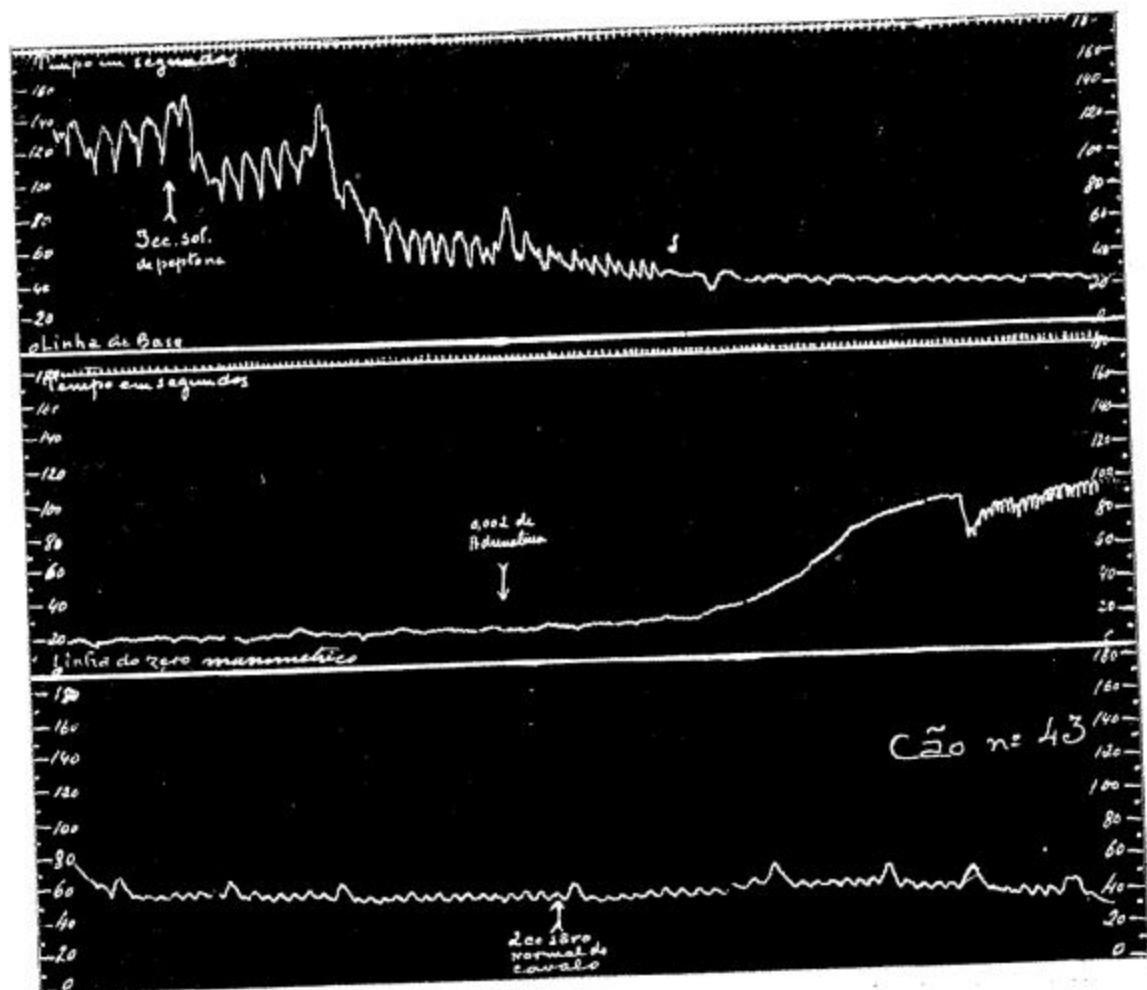
A forma hemoleucocitária apresentou os seguintes resultados:

	Antes da experiência	Depois da experiência
Basófilos	0	0
Eosinófilos	10,0%	6,5%
Neutrófilos {	Mielócitos	0
	F. jovens	0
	F. em bastonetes	1,0%
	F. segmentadas	70,5%
Linfócitos	9,5%	17,0%
Monócitos	8,5%	7,5%
Celulas de Türk	0,5%	0,5%

Tanto antes como depois da experiência foram encontrados vários eosinófilos vacuolados e algumas placas reticuladas.

O gráfico da pressão arterial deste animal é típico do choque desencadeado pela peptona. Antes de ser desencadeado o choque, apresentava uma pressão constante de 120 mm. de Hg. A máxima atingia 130 mm. de Hg. As oscilações cardíacas eram muito regulares, em média de 8 para cada oscilação respiratória, que se apresentavam perfeitamente ritmadas. Após a injeção de peptona, 45 segundos, apresentou-se uma queda brusca da pressão arterial que atingiu o mínimo de 17 mm. de Hg. As oscilações cardíacas diminuíram consideravelmente de amplitude, assim como as oscilações respiratórias. Na descida brusca da pressão, apenas se salientam as oscilações respiratórias, levemente marcadas pelas cardíacas. Os movimentos respiratórios eram irregulares.

Este animal, que se apresentava muito irrequieto antes de desencadeado o choque, ficou num estado de tórpor acentuado. Houve relaxamento dos esfínteres vesical e retal. Os batimentos cardíacos apresentaram uma bradicardia inicial, compensada logo depois por uma taquicardia exagerada. A pressão arterial, já ao fim da experiência, tinha subido alguns mm. de Hg. O animal se conservou abatido toda a tarde mas, no dia seguinte, apresentou-se relativamente bem e ficou completamente bom.



CÃO N.º 43 COM 10 QUILOS.

Este animal foi injetado no dia 23 de julho de 1939 com 20 c.c. da suspensão de Azul-Tripanico a 1%, por via intravenosa (veia safena externa esquerda). Na mesma ocasião foram-lhe injetados 5 c.c. de soro normal de cavalo, por via intramuscular. Logo após a injeção o animal teve alguns vomitos e pequena crise de diarréia. As urinas tornaram-se azuis. No dia seguinte o animal estava um pouco abatido, com forte anorexia e intensa polidipsia.

Sempre abatido, mas alimentando-se regularmente e bebendo sempre muito, com as mucosas e pele muito coradas, o animal melhorou pouco a pouco.

No dia 5 de agosto foi tomada a pressão arterial, sendo injetados durante a experiência 3 c. c. de um solução de peptona de Witte a 1% e após, 2 c.c. do mesmo soro usado para o sensibilizar.

As contagens de leucócitos mostraram existir, antes da ex-

periência, 35.000 elementos, depois da injeção de peptona 51.400 e depois da de sôro 44.600.

As formulas hemoleucocitárias apresentaram os seguintes resultados:

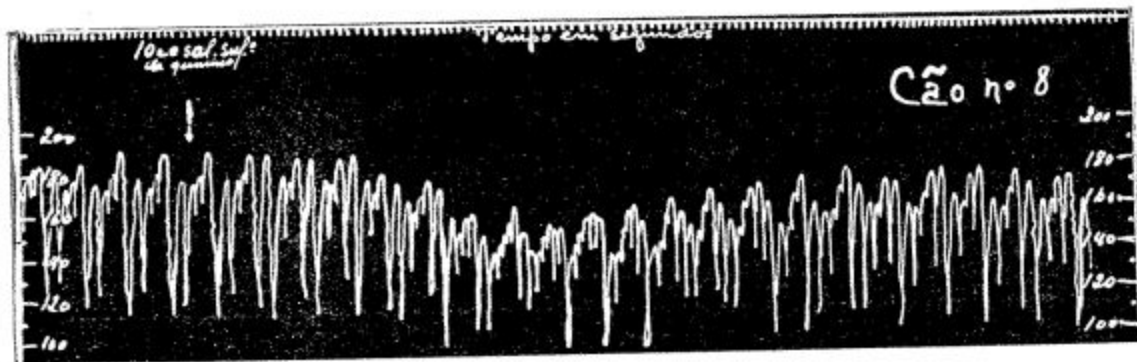
	Antes da experiência	Depois da injeção de peptona	Depois da injeção de sôro
Eosinófilos	0	1,8%	1,0%
Basófilos	0	0	0
Neutrófilos {	Mielócitos	0	0
	Metamielócitos	0	0,2%
	F. simples	43,4%	44,6%
	F. segmentadas	32,2%	31,4%
Monócitos	16,6%	16,4%	14,6%
Linfócitos	7,4%	5,6%	3,6%
Celulas de Türk	0,4%	0	0,8%

O gráfico da pressão arterial deste animal, mostra bem quanto é difícil, sinão impossível, desencadear um choque anafilático após se ter desencadeado um choque peptonico.

O gráfico da pressão arterial deste animal apresenta o quadro tipico do choque desencadeado pela peptona. A pressão inicial era de 140 mm. de Hg., a pressão fixa 100 mm. de Hg. e a pressão variável 30 mm. de Hg. As oscilações cardiacas eram de pequena amplitude e apresentavam uma nitida taquicardia. As oscilações respiratórias apresentavam-se num ritmo mais ou menos normal. Logo após a injeção de 3 c.c. da solução de peptona, começa a processar-se a quêda da pressão arterial. As oscilações respiratórias tornam-se enormemente irregulares. As oscilações cardiacas diminuíram consideravelmente de amplitude e a pressão baixou a 25 mm. de Hg. Passados alguns minutos, foram injetados 0,002 de cloridrato de adrenalina. A pressão voltou a subir. As oscilações cardiacas não aumentaram de amplitude durante a ascensão. As oscilações respiratórias quasi não foram perceptíveis. As respiração era mais abdominal que toraxica.

Ao chegar a pressão a 90 mm. de Hg., apresentou-se uma pequena quêda, seguida de um aumento de amplitude das oscilações cardiacas e respiratórias. Pouco depois de passado o efeito imediato da adrenalina, houve nova quêda e um injeção de 2 c. c. do sôro normal de cavalo, para o qual o animal se achava sensibilizado, não trouxe modificações apreciaveis. Apenas de instante a instante uma elevação maior correspondia aos vomitos apresentados pelo animal.





CÃO N.º 8 COM 19 QUILOS.

Em 11 de julho de 1939 foram injetados, por via intravenosa (veia safena externa), 5 c. c. da solução concentrada de sulfato de quinino. Logo após ficou um pouco abatido.

Nos dias 12, 13 e 14 nada apresentou de anormal.

No dia 15 foram lhe feitos 5 c. c. da mesma solução de sulfato de quinino, tendo se apresentado perfeitamente bem. Comeu e bebeu normalmente até ao dia 24.

Em 25 foi tomada a pressão arterial na artéria femural. Durante esta experiência foram lhe injetados, por via intravenosa, 10 c. c. da mesma solução de sulfato de quinino. Nada apresentou de anormal durante todo o tempo da experiência e mesmo alguns dias após.

A contagem de leucócitos deu 18.180 antes da experimentação e 29.280 depois.

A formula hemoleucocitária apresentou os seguintes resultados:

	Antes da experiência	Depois da experiência
Basófilos	0	0
Eosinófilos	10,5%	11,5%
Neutrófilos {	Mielócitos	0
	F. jovens	0
	F. em bastonetes	0
	F. segmentadas	1,5%
Linfócitos	67,5%	60,5%
Monócitos	12,0%	16,0%
Celulas de Türk	10,0%	9,5%
	0	1,0%

Antes da experiência encontraram-se alguns leucólitos.

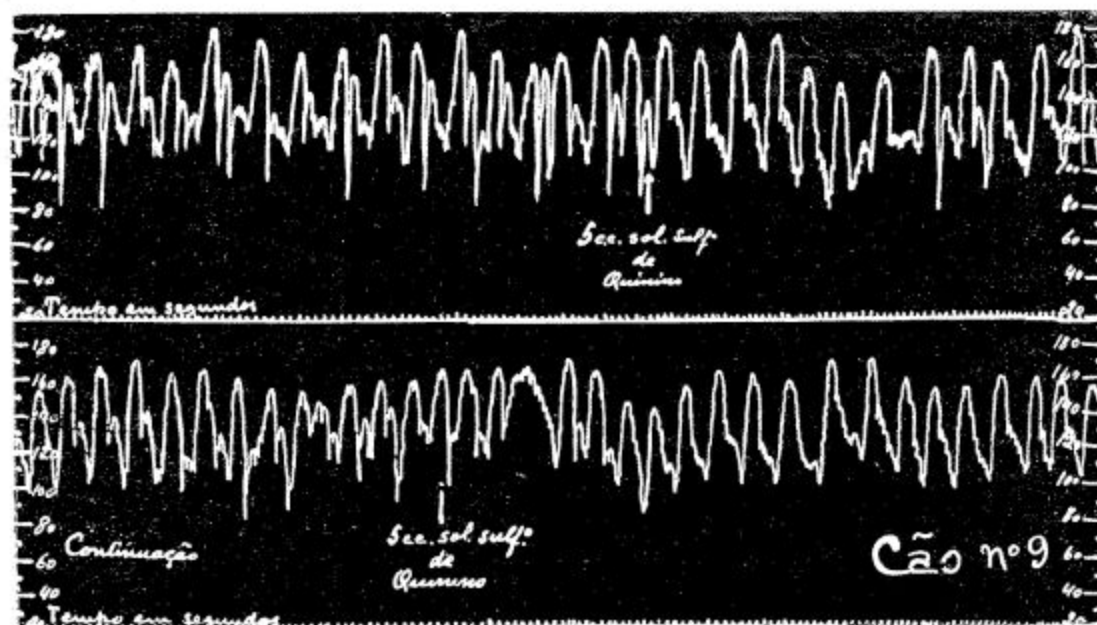
A contagem de leucócitos deste animal trouxe um aumento do número de elementos depois da experiência, em contraste frizante com o que se observa no choque anafilático. No hemograma verificamos que de fato houve uma pequena queda dos neutrófilos, assim como uma elevação dos linfócitos. Estas modificações, entretanto, são diversas, pela intensidade do quadro geral característico, da anafilaxia.

O gráfico da pressão arterial apresentou modificações que não podem ser comparadas àquelas observadas no choque anafilático.

De fato a pressão constante, que era de 115 mm. de Hg., a variável de 75 mm. de Hg., a máxima de 190 mm. de Hg., logo após a injeção de 10 c. c. da solução de sulfato de quinino, baixou, tendo diminuído por alguns segundos, para em seguida voltar o hemodinamograma ao normal. Não houve a queda característica da anafilaxia.

As oscilações cardíacas e respiratórias mantiveram-se quasi idénticas antes e depois do choque.

Este animal ficou completamente restabelecido.



CAO N.º 9 COM 12.500 GRMS.

Em 11 de julho de 1939 foram lhe injetados 5 c. c. da solução concentrada de sulfato de quinino. Nada apresentou de extraordinário, o mesmo sucedendo nos dias seguintes, em que o animal recebeu bem os alimentos.

No dia 15 foi feita uma injeção intramuscular de 5 c. c. da mesma solução de sulfato de quinino, não apresentando o animal reação alguma.

Nos dias seguintes nada foi notado de anormal.

No dia 25 foi tomada a pressão arterial na artéria femural e, durante esta experiência, injetamos 5 c. c. da mesma solução de sulfato de quinino, por duas vezes.

A contagem de leucócitos apresentou 15.300 globulos brancos antes da experiência, e 20.490 depois.

A formula hemoleucocitária apresentou os seguintes resultados:

	Antes da experiência	Depois da experiência	
Basófilos	0	0	
Eosinófilos	4,0%	3,0%	
Neutrófilos {	Mielócitos	0	
	F. jovens	0	
	F. em bastonetes	1,0%	0,5%
	F. segmentadas	70,0%	76,0%
Linfócitos	10,5%	11,5%	
Monócitos	11,5%	8,0%	
Celulas de Türk	3,0%	1,0%	

Depois da experiência observou-se uma escassa policromasia.

Tanto a contagem de leucócitos como a formula hemoleucocitária, apresentaram-se, neste caso, completamente diferentes das observadas no choque anafilático.

Em vez de leucopenia do choque, uma subida do número de leucócitos.

Em vez da queda de neutrófilos, um aumento dos mesmos. Os linfócitos praticamente conservaram-se indiferentes, tendo diminuído o número de monócitos e de eosinófilos.

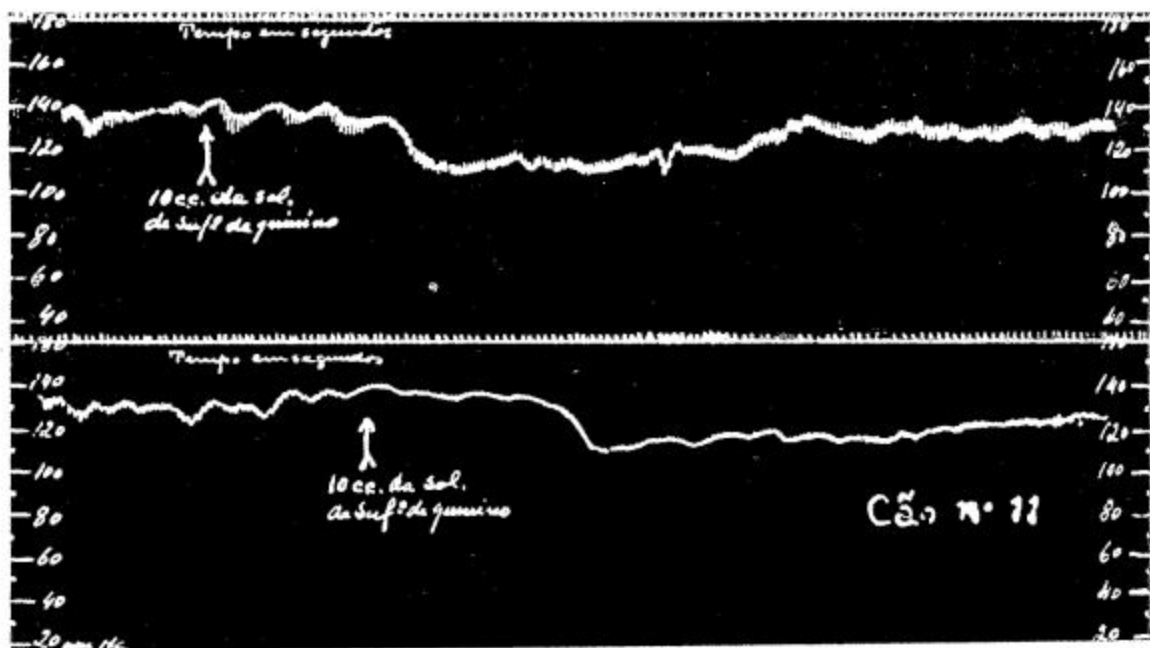
O hemodinamograma apresentava-se antes da experiência bastante irregular. As oscilações cardíacas e as respiratórias ora aumentavam, ora diminuíam em número e amplitude.

O elemento estavel da pressão conservava-se em 80 mm. de Hg. O elemento variavel extendia-se numa faixa correspondente a 100 mm. de Hg. A máxima atingia 180 mm. de Hg.

Tanto após a primeira, como à segunda injeção de 5 c. c. de sulfato de quinino, houve uma pequena queda da pressão arterial, diminuindo por alguns segundos o espaço ocupado pela pressão variavel.

Não houve, entretanto, a queda brusca característica dos choques. Talvez se possa pensar aqui num choque toxico, ou num desequilíbrio vaso motor devido a não ser isotonica a solução injetada.

O que não houve foi sensibilização anafilática ao quinino. Este animal ficou completamente restabelecido.



CÃO N.º 11 COM 11.500 GRMS.

Em 15 de julho de 1939 foram injetados 15 c. c. da suspensão de Azul-Tripanico a 1 %, 5 c. c. de Nanquim a 1 % e 5 c. c. da solução de sulfato de quinino, tudo por via intravenosa. O animal apresentou forte reação. Tremores musculares, vômitos, diarréia. As urinas apresentaram-se quasi em seguida azuladas.

No dia 16 o estado geral era mau. Grande anorexia e forte polidipsia.

No dia 17 foi-lhe feita uma injeção intramuscular de 5 c. c. da solução de sulfato de quinino. O animal se apresentava melhor.

Do dia 18 em diante melhorou rapidamente, aceitando bem todos os alimentos. O estado geral era muito bom. Mucosas e pele muito azuladas.

No dia 28 foi tomada a pressão arterial na artéria femoral, sendo-lhe injetados, nessa ocasião, 10 c. c. da solução de sulfato de quinino, duas vezes.

A contagem de leucócitos deu os seguintes resultados: antes da experiência, 20.800; depois da experiência, 17.500.

Durante a experiência o animal nada apresentou de anormal.

A formula hemolecocitária deu os seguintes resultados:

	Antes da experiência	Depois da experiência	
Eosinófilos	3,0%	4,8%	
Basófilos	0	0	
Neutrófilos {	Mielócitos	0	
	Metamielócitos	0	
	Nucleo simples	10,4%	12,8%
	Nucleo segmentado ...	68,8%	70,6%
Monócitos	7,6%	1,6%	
Linfócitos	10,2%	10,2%	

Neste animal com o sistema reticulo endotelial bloqueado por pequenas quantidades de Azul-Tripanico e Nanquim, o número de leucócitos baixou depois da injeção do sulfato de quinino.

No hemograma, em compensação, verifica-se que o número de neutrófilos aumentou, conservando-se na mesma o número de linfócitos. Os monócitos diminuíram e os eosinófilos aumentaram. Não houve choque anafilático comprovado pela contagem de globulos ou pelo hemograma.

O hemodinamograma aqui ainda apresenta modificações que em absoluto não deixam interpretar como sendo um choque anafilático propriamente dito.

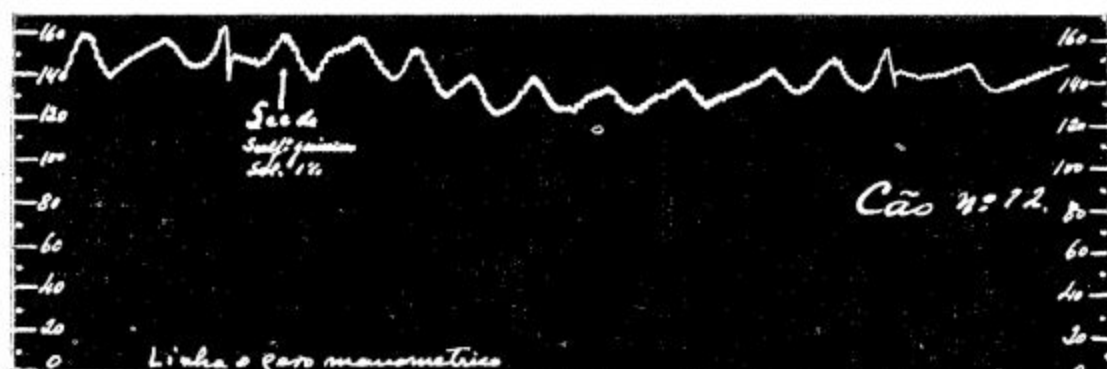
As oscilações respiratórias eram muito irregulares assim como as cardiacas. A pressão constante era de 120 mm. de Hg. antes da introdução da solução de sulfato de quinino. A pressão variavel oscilava dentro de apenas 20 mm. de Hg., ora se estreitando, ora se alargando muito.

Após a injeção de 10 c. c. da solução de sulfato de quinino, houve uma queda da pressão que durou alguns segundos, iniciando-se logo a sua ascensão. O espaço da pressão variavel continuou estreito.

Passados 5 minutos nova injeção de sulfato de quinino obteve o mesmo resultado.

As oscilações cardiacas diminuíram muito de amplitude depois da primeira injeção e se mantiveram assim até o momento em que um coagulo foi obstruir a canula de Joliet, dando nós, por terminada a experiência.

Este animal sobreviveu e ficou completamente restabelecido. Durante a experiência não apresentou o estado geral alarmante dos animais com choque anafilático.



CAO N.º 12 COM 11 QUILOS.

Em 11 de julho de 1939 foram-lhe injetados 15 c. c. da suspensão de Azul-Tripanico a 1 %, 5 c. c. de suspensão de Nanquim a 1 % e 5 c. c. da solução de sulfato de quinino. O animal apresentou forte reação, com elevação de temperatura, vômitos, crises de diarréia, tremores musculares generalizados, descargas urinárias muito azuladas.

Nos dias 12, 13 e 14 o animal ficou muito abatido, não aceitando o alimento. Bebia muito.

No dia 15 foi feita uma injeção intramuscular de 5 c. c. da solução de sulfato de quinino. Nada apresentou de anormal.

Do dia 16 em diante melhorou consideravelmente, alimentando-se relativamente bem.

Em 25 foi tomada a pressão arterial, tendo lhe sido feita, durante a experiência, uma injeção 5 c. c. da mesma solução do sal, de quinino. Não apresentou nenhuma reação forte apreciável.

A contagem de leucócitos deu o seguinte resultado: antes, 12.750; depois, 9.300.

A formula hemoleucocitária apresentou os seguintes resultados.

	Antes da experiência	Depois da experiência	
Basófilos	0	0	
Eosinófilos	2,5%	0,5%	
Neutrófilos {	Mielócitos	0	
	F. jovens	0	
	F. em bastonetes	3,0%	2,0%
	F. segmentadas	56,5%	66,0%
Linfócitos	25,0%	23,0%	
Monócitos	12,0%	8,0%	
Celulas de Türk	1,0%	0,5%	

Tanto antes como depois da experiência, foi constatada a existência de uma leve policromasia. Depois da experiência foram encontrados dois eritroblasto.

Neste animal a formula hemoleucocitária mostra que o número de neutrófilos aumentou, depois da injeção de sulfato de quinino, enquanto que os linfócitos diminuíram de número. Os monócitos e os eosinófilos diminuíram.

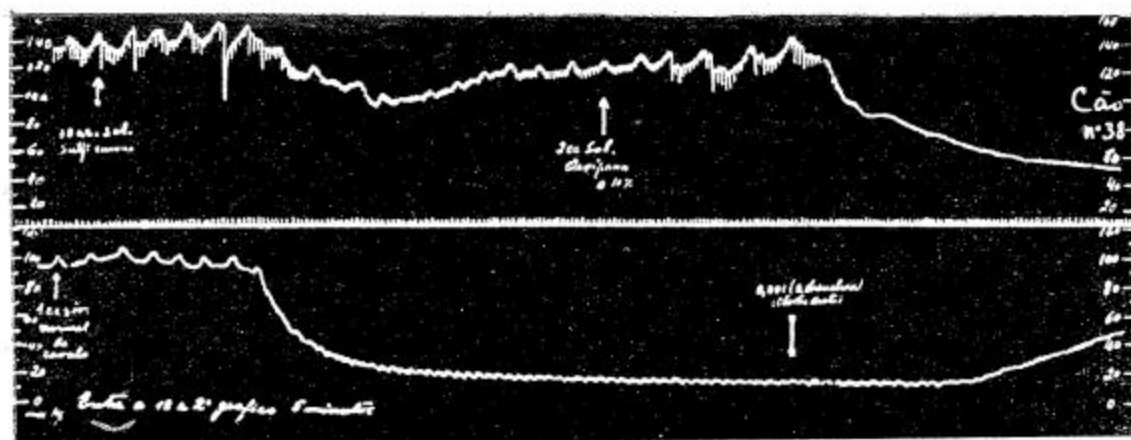
Entretanto a contagem de leucócitos mostrou a existência de uma leve leucopenia. O choque anafilático não pôde aqui ainda ser entrevisto.

E' interessante notar que, enquanto aumentava o número de leucócitos após as injeções de sulfato de quinino, feitas em animais não bloqueados, nos que estavam bloqueados, diminuia.

O hemodinamograma, que antes da experiência apresentava uma pressão constante de 140 mm. de Hg. e uma pressão variavel de 20 mm. de Hg., com uma máxima de 160 mm. de Hg., logo após a injeção de sulfato de quinino com que se pretendia demonstrar a sensibilidade do animal, apresentou uma leve queda. Poucos segundos depois repunha-se na sua altura primitiva, aí se mantendo até ao fim da experiência.

As oscilações, que eram de pequena amplitude antes da injeção de sulfato de quinino, ainda mais diminuíram de tamanho durante a queda da pressão, voltando à amplitude anteriormente apresentada logo que se deu a subida.

Este cão que não apresentou nenhum dos sintomas alarmantes dos animais em choque anafilático, curou em poucos dias.



CÃO N.º 38 COM 6.500 GRMS.

Este animal foi injetado no dia 23 de julho com 5 c. c. de sôro normal de cavalo por via intramuscular (face postero-superior externa da coxa esquerda). Nada apresentou de anormal.

No dia 26 foram-lhe injetados, por via endoflêbica 10 c. c. de sangue total de um cão que primeiramente tinha sido injetado com fortes doses de quinino (cão n.º 7). Este sangue foi retirado do animal doador no dia precedente ao da injeção e misturado a 5 c. c. da sol. de quinino que tinha sido usada para o injetar. Foi conservado assepticamente, à temperatura do laboratório.

Logo após a injeção, o animal apresentou-se profundamente abatido. Nos dias seguintes nada de anormal se notou.

No dia 8 foi tomada a pressão arterial, sendo-lhe injetados primeiramente 10 c. c. de solução de sulfato de quinino, depois 2 c. c. de solução a 10 % do sal sódico do ácido N-metil-ciclohexenil-barbitúrico (Oevipana), mais tarde 1 c. c. do sôro normal de cavalo e, finalmente, 0,001 de cloridrato de adrenalina.

Pela contagem de leucócitos verificou-se existirem 10.600 elementos antes da experiência, 9.000 depois da injeção de sulfato de quinino e 3.900 após a injeção de sôro.

As formulas hemoleucocitárias apresentaram os seguintes resultados:

	Antes da experiência	Depois da injeção de sulfato de quinino	Depois da injeção de sôro normal de cavalo	
Eosinófilos	2,0%	3,0%	2,0%	
Basófilos	0	0	0	
Neutrófilos {	Mielócitos	0	0	
	Metamielócitos	0	0	
	F. em bastonetes	4,0%	5,0%	2,0%
	F. segmentadas	77,0%	73,0%	60,0%
Monócitos	3,0%	3,0%	12,0%	
Linfócitos	14,0%	16,0%	24,0%	

O número de leucócitos diminuiu pouco depois da injeção de sulfato de quinino e apresentou franca leucopenia após a injeção de sôro.

Na formula hemoleucocitária o número de neutrófilos pouco se modificou depois da injeção de sulfato de quinino, baixando muito depois da injeção do sôro. Os linfócitos, que pouco aumentaram depois da injeção do sal de quinino, cresceram consideravelmente depois da injeção de sôro. O mesmo se observou com os monócitos.

Choque toxico e choque anafilático estão aí bem caracterizados.

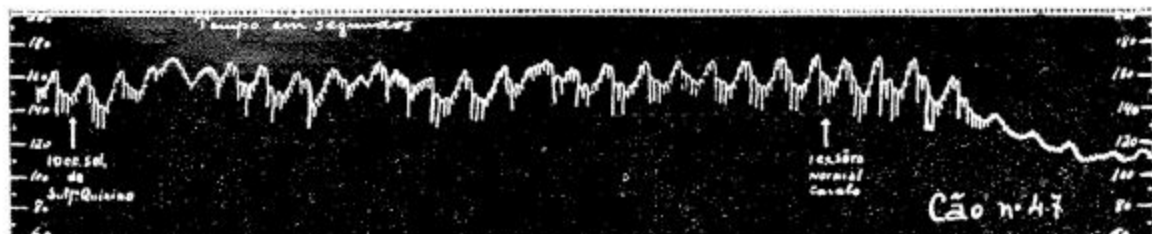
O hemodinamograma está concorde com os resultados obtidos na contagem dos leucócitos e na formula hemoleucocitária.

A pressão inicial de 150 mm. de Hg., de máxima com uma pressão constante de 120 mm. de Hg. e uma pressão variavel de 30 mm. de Hg. diminuiu consideravelmente, passando a 100 mm. de Hg., depois da injeção de sal de quinino. As oscilações cardiacas e respiratórias diminuíram consideravelmente de amplitude para, passados alguns segundos, voltarem à normal, à medida que a pressão se elevava.

Foram então injetados 2 c. c. da solução de Oevipana, havendo uma quêda brusca da pressão arterial, seguida de uma longa apnéa. A pressão atingiu o mínimo de 50 mm. de Hg. para, depois de 5 minutos, voltar pouco a pouco a subir, acompanhando a melhora da respiração, a pouco menos de 100 mm. de Hg. Nessa ocasião podemos verificar pelo hemodinamograma como ainda eram irregulares os movimentos oscilatórios da respiração. As oscilações cardiacas mantiveram-se de pe-

quena amplitude e muito numerosas. Nessa ocasião foi injetado 1 c. c. do sôro para o qual tinha sido sensibilizado este animal.

O choque desencadeou-se franco com todas as características do choque anafilático, caíndo a 10 mm. de Hg. Foi nessa ocasião injetado 0,001 de cloridrato de adrenalina. A pressão começou novamente a subir. A experiência foi prejudicada por um coagulo que se asestou dentro da própria artéria. Crêmos, no entretanto, que, sob todos os pontos de vista encarados, esta esperiência mostra bem tipicamente o hemograma e o hemodinamograma do choque toxico e do choque anafilático.



CÃO N.º 47 COM 7.500 GRMS.

Este animal foi injetado no dia 23 de julho com 20 c. c. da suspensão de Azul-Tripanico a 1 %, por via intravenosa (veia safena externa esquerda). Na mesma ocasião foram-lhe injetados, por via intramuscular, 5 c. c. de sôro normal de cavalo. O animal vomitou e teve algumas descargas diarreicas.

À tarde estava pouco abatido e se negava a tomar os alimentos. A pele e mucosas visíveis já estavam intensamente coradas, sendo a urina, em contraste, pouco corada de azul. Bebeu muito.

Nos dias seguintes melhorou.

No dia 26 foram-lhe injetados 10 c. c. de sangue de um animal bloqueado por Azul-Tripanico e Nanquim e ao qual tinhamos injetado fortes doses de quinino (cão n.º 10). O sangue desse animal tinha sido conservado durante 24 horas, assepticamente, à temperatura do laboratório, misturado a 5 c. c. da solução de sulfato de quinino que tinha servido para injetá-lo (cão n.º 10).

Logo após a injeção e nos dias subsequentes, o animal continuou com o estado de abatimento que apresentava anteriormente. Nos últimos dias, passou a alimentar-se melhor si bem que tivesse emagrecido consideravelmente.

No dia 8 foi tomada a pressão arterial, sendo-lhe injetados 10 c. c. da solução de sulfato de quinino e 1 c. c. do sôro normal de cavalo para o qual tinha sido previamente sensibilizado. Depois da injeção do sal de quinino nada se observou de anormal, enquanto que, depois da injeção de sôro, apresentou a sintomatologia típica do choque anafilático.

Na contagem de leucócitos verificamos uma desproporção considerável.

Antes da experiência se contavam 25.800; depois da administração do quinino 24.300; depois da administração do sôro 3.300.

As formulas hemoleucocitárias apresentaram os seguintes resultados:

	Antes da experiência	Depois da injeção de sulfato de quinino	Depois do choque ana- filático	
Eosinófilos	3,8%	3,0%	5,2%	
Basófilos	0,4%	1,2%	0	
Neutrófilos {	Mielócitos	0	0	
	Metamielócitos	0	0	
	F. em bastonetes	26,2%	25,2%	43,2%
	F. segmentadas	55,2%	56,2%	31,6%
Monócitos	8,8%	8,0%	4,6%	
Linfócitos	5,6%	6,4%	15,0%	
Celulas de Türk	0	0	0,4%	

Tanto antes como depois do choque, foram encontradas varias hemacias nucleadas.

As contagens de leucocitos mostram, bem nitidamente, a diferença existente entre o choque anafilático e o choque produzido pelo quinino. Enquanto o quinino provoca em geral um aumento de número de elementos, o choque anafilático, posteriormente desencadeado no animal, mas em identicas condições, traz uma leucopenia franca.

No hemograma verificamos que os neutrofilos não sofreram modificação em número, neste caso depois da injeção de sulfato de quinino, decrescendo quando se desencadeou o choque anafilático.

Os linfócitos aumentaram 1% após a injeção de sulfato de quinino e 10% depois de desencadeado o choque anafilático.

Os monócitos diminuíram e os eosinófilos aumentaram.

Temos bem nitidos os dois choques num mesmo animal: o choque provavelmente toxico do sal de quinino, e o choque anafilático desencadeado pelo sôro.

No gráfico da pressão arterial não é menos nitida a diferença. A mínima de 140 mm. de Hg. baixou logo depois da injeção de sulfato de quinino, para 130 mm. de Hg. A pressão variavel, que era de 25 mm. de Hg., alargou-se inicialmente e estreitou-se em seguida. A máxima pouco caíu. Poucos segundos depois as pressões voltaram, com pequenas irregularidades, à normal. As oscilações cardiacas e respiratórias pouco se modificaram durante o choque toxico do quinino. O mesmo podemos dizer das oscilações vasomotoras.

Depois da injeção do sôro normal de cavalo, desencadeou-

se típico o choque anafilático, indo a pressão a 110 mm. de Hg. E' verdade que não se deu uma queda muito acentuada, mas ela se manteve até ao fim da experiência. Nesta ocasião, as modificações sofridas na amplitude e no número as oscilações cardiacas, respiratórias e mesmo as vasomotoras, foram acentuadas.

CÃO N.º 13 COM 6 QUILOS.

No dia 11 de julho de 1939 foram injetados 10 c. c. de antipirina a 1 % por via intravenosa. O animal nada apresentou de anormal, aparentemente.

Nos dias seguintes nada se observou.

No dia 15 injetamos 10 c. c. da solução de antipirina, por via intramuscular, na coxa direita. Nada apresentou de normal.

Nos dias seguintes comeu bem, nada se podendo constatar de anormal.

No dia 25 foi-lhe tomada a pressão arterial na artéria femoral, tendo lhe sido injetados durante essa experiência 20 c. c. da solução de antipirina. Nada se podia constatar pela inspeção do animal.

A contagem dos leucócitos deu o seguinte resultado: antes, 19.890; depois 19.600.

A formula hemoleucocitária apresentou o seguinte resultado:

	Antes da experiência	Depois da experiência
Eosinófilos	4,0%	7,0%
Basófilos	0	0
Neutrófilos {	Mielócitos	0
	Metamielócitos	0
	F. em bastonetes	1,0%
	F. segmentadas	79,5%
Linfócitos	4,5%	3,5%
Monócitos	8,0%	16,0%
Celulas de Türk	3,0%	4,0%

Depois da experiência foram encontrados vários eosinófilos vacuolados.

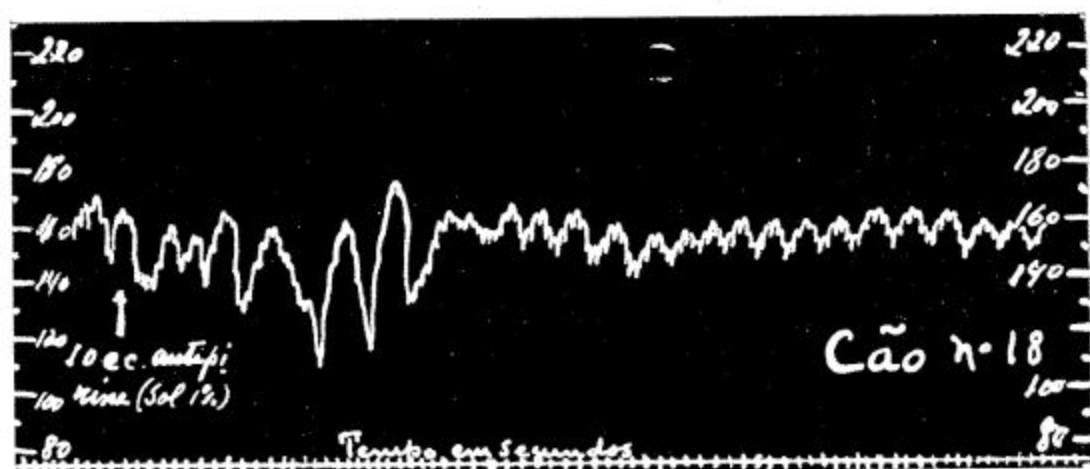
Nem a contagem de leucócitos deste animal, nem a formula hemoleucocitária, demonstram a existência de um choque semelhante ao anafilaxico.

Pelo hemodinamograma deste animal se poderá verificar que a pressão arterial que apresentava uma pressão constante de 100 mm. de Hg., com uma pressão variavel de 40 mm. de Hg. e uma máxima de 140 mm. de Hg., logo após a injeção de 20 c. c. da solução de antipirina, apresentou-se muito irregular, com um aspeto muito semelhante ao apresentado na figura 8. As oscilações cardiacas e respiratórias tornaram-se muito irregulares.

A pressão, entretanto, subiu logo após a queda.

Durante a mesmo o cão não apresentou os sinais característicos do choque anafilático. Teve portanto unicamente um choque toxico.





CÃO N.º 18 COM 13 QUILOS.

No dia 11 de julho de 1939 injetamos 15 c. c. da suspensão de Azul-Tripanico a 1 %, 5 c. c. da suspensão de Nanquim a 1 % e mais 10 c. c. da solução de antipirina a 1 %. O animal apresentou uma reação fraca. Alguns vomitos e pouco abatimento. Bebeu muito durante a tarde, tornando-se as urinas bem azuladas.

Nos dias seguintes, a não ser as mucosas e pele muito coradas de azul, nada se pode constatar. Comeu pouco e bebeu muito.

No dia 15 foi feita uma injeção intramuscular de 10 c. c. da solução de antipirina.

No dia 16 e 17 nada apresentou de anormal.

No dia 18 o animal apresentava a coxa direita, onde tinha sido feita a injeção intramuscular, muito edemaciada.

Nos dias seguintes o animal apresentou-se muito abatido, com uma anorexia profunda e uma polidipsia exagerada. Havia elevação de temperatura e o animal quasi não se alimentava.

No dia 25 foi tomada a pressão arterial que, neste caso, foi tirada na arteria femural esquerda pois, sobre a coxa direita, tinha-se desenvolvido enorme abscesso e, na face interna da mesma coxa, os ganglios estavam grandemente hipertrofiados. Durante a experiência foram-lhe injetados 10 c. c. da solução de antipirina. Finda a experiência incisamos o abscesso que era formado por uns 300 c. c. de um pús hemático, muito fétido. Juntamente com o pús evacuaram-se pedaços de tecido necrosado.

A contagem de leucócitos apresentou um número elevadissimo de elementos.

Assim antes da experiência podemos contar 46.398 leucó-

citos e após a experiência 33.399. Esta elevação corria, certamente, por conta do abcesso.

A formula hemoleucocitária apresentou o seguinte resultado:

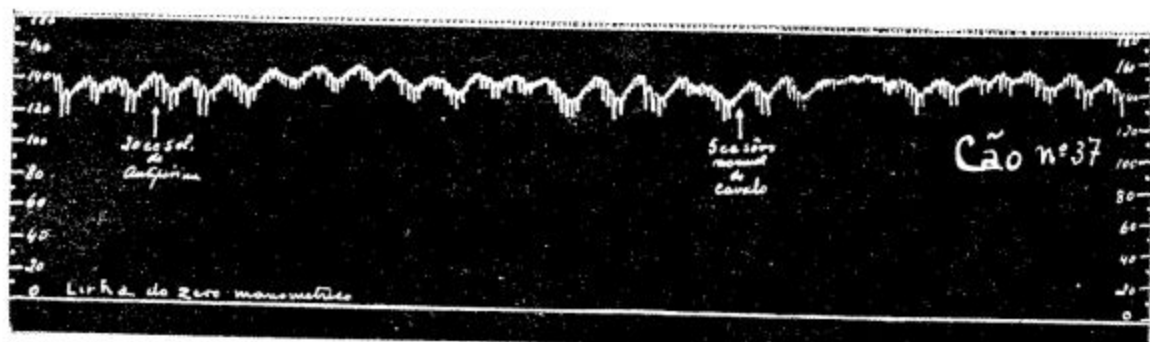
	Antes da experiência	Depois da experiência	
Basófilos	0	0	
Eosinófilos	0,5%	0	
Neutrófilos {	Mielócitos	0	
	F. jovens	0	
	F. em bastonetes	1,0%	5,5%
	F. segmentadas	81,0%	75,5%
Linfócitos	4,5%	2,0%	
Monócitos	12,5%	16,5%	
Celulas de Türk	0,5%	0	
Plasmócitos	0	0,5%	

Tanto antes como depois da experiência foram encontrados alguns eosinófilos vacuolados e algumas placas reticuladas.

Nem a formula hemoleucocitária nem a contagem dos elementos, pleiteiam em favor de um choque anafilático. Os neutrófilos diminuíram muito pouco depois da injeção iodurada e os linfócitos diminuíram, em vez de aumentar.

O gráfico da pressão arterial, que apresentava uma pressão constante de 140 mm. de Hg. com uma pressão variavel de 30 mm. de Hg. e uma máxima de 170 mm. de Hg., logo após a injeção da solução de antipirina, apresentou modificações nítidas, que podem ser observadas no hemodinamograma anexo. Passado esse periodo de grandes oscilações, a pressão tomou um aspeto regular, diminuindo consideravelmente de amplitude as oscilações cardiacas e respiratórias.

A pressão, entretanto, manteve-se num nivel próximo ao inicial.



CÃO N.º 37 COM 5.200 GRMS.

No dia 23 de julho de 1939 foi este animal injetado com 5 c. c. de sôro normal de cavalo, por via intramuscular (músculos supero-externos da coxa esquerda). Nada apresentou de anormal, nem no dia da injeção nem nos seguintes.

No dia 26 foram-lhe injetados, por via intravenosa 10 c. c. do sangue total de um cão injetado com antipirina (cão da experiência n.º 13). Este sangue, retirado 24 horas antes, foi conservado assepticamente, à temperatura do laboratório, durante 24 horas, misturado a 5 c. c. da solução de antipirina a 1 %.

O animal não apresentou nenhuma reação anormal.

No dia 8 de agosto de 1939 foi-lhe tomada a pressão arterial, sendo-lhe nessa ocasião injetados, primeiramente 10 c. c. da mesma solução de antipirina que tinha sido injetada no cão n.º 13 e que tinha sido adicionada ao sangue desse animal antes de ter sido injetada no cão em experiência. Após foram-lhe injetados 5 c. c. de sôro normal de cavalo, para o qual havia sido sensibilizado no dia 23, por via intra-venosa.

A contagem de leucócitos deu um número de 19.100 antes da experiência, contra 19.200 depois.

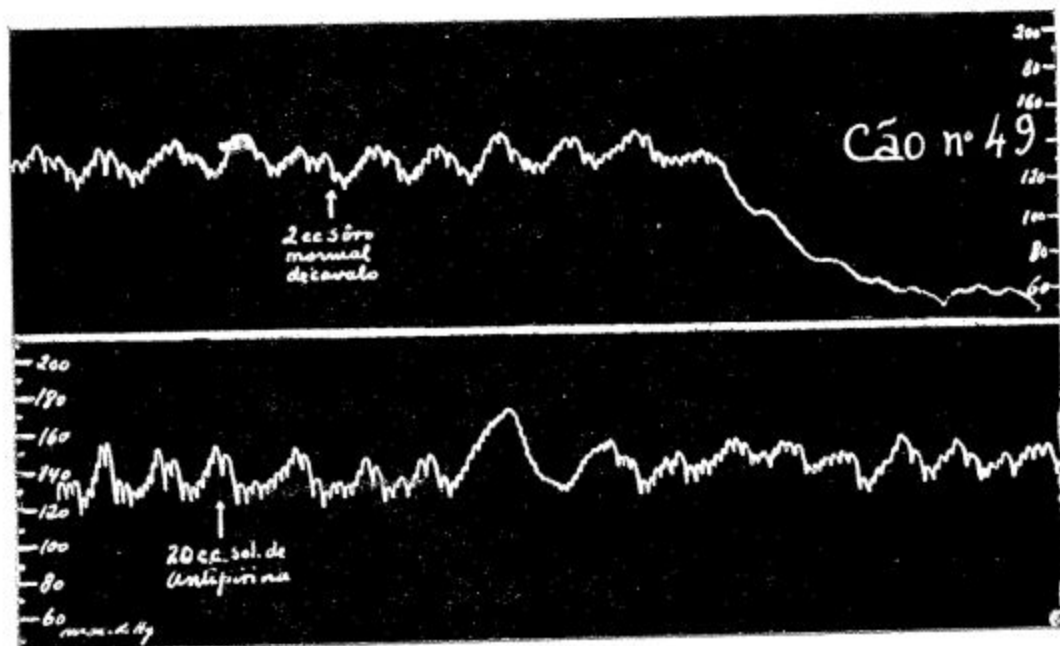
A formula hemoleucocitária apresentou os seguintes resultados.

	Antes da experiência	Depois da experiência	
Eosinófilos	6,0%	4,0%	
Basófilos	0	0	
Neutrófilos {	Mielócitos	0	
	Metamielócitos	0	
	F. em bastonetes	5,0%	7,0%
	F. segmentadas	64,0%	54,0%
Monócitos	4,0%	8,0%	
Linfócitos	21,0%	27,0%	

Neste animal não conseguimos desencadear, nem com a antipirina nem com o sôro, um choque que chamasse a atenção. Os leucócitos aumentaram depois dessas injeções. A formula hemoleucocitária também apresentou uma inversão tão pequena, que não podemos considerá-la característica do choque anafilático.

O hemodinamograma pouco nos mostra de anormal. Apenas algumas alterações do ritmo respiratório, repercutindo sobre o gráfico, chamam a atenção.

De qualquer maneira, esta observação serve para mostrar, mais uma vez, que muitas vezes não se consegue sensibilizar o animal ao sôro. Por outro lado, demonstra a falta de choque, por provavel transmissão de sensibilidade à antipirina.



CÃO N.º 49, COM 16 QUILOS.

Foi este animal injetado no dia 23 com 20 c. c. da suspensão de Azul-Tripanico a 1 %, por via intravenosa (veia safena externa esquerda). Na mesma ocasião foram injetados 10 c. c. de soro normal de cavalo, ainda por via intravenosa. O animal apresentou uma reação violentíssima. Vomitos profusos, de aparência biliosa. Diarréia profusa e sanguinolenta. Tremores musculares generalizados. Grande abatimento. Forte anorexia e intensa polidipsia. As urinas apresentaram-se logo coradas de azul. A pele e as mucosas já à tarde estavam coradas de azul.

No dia 26 estando o animal ainda profundamente abatido, foram injetados, por via intravenosa, 10 c. c. do sangue total de um animal que tinha sido várias vezes injetado com fortes doses da solução de Antipirina, por nós usada (cão n.º 18). O doador era um animal que tinha sido igualmente bloqueado pelo Azul Tripanico-Nanquim. O sangue do doador foi conservado assepticamente, à temperatura do laboratório, durante 24 horas, misturado com 5 c. c. da sol. de antipirina a 1 %.

O animal nem melhorou nem piorou após a injeção. Nos últimos dias antes da experiência, alimentou-se melhor.

No dia 8 de agosto foi tomada a pressão arterial sendo por essa ocasião injetados 20 c. c. da solução de antipirina e, depois, 2 c. c. de soro normal de cavalo. Depois da injeção de antipirina nada foi notado de anormal, mas depois da injeção do

sôro apresentou a sintomatologia característica do choque anafilático.

A contagem de leucócitos apresentou 18.800 elementos antes da experiência, 17.300 depois da injeção de antipirina e 11.600 depois da injeção de sôro para o qual tinha sido sensibilizado.

As formulas hemoleucocitárias apresentaram os seguintes resultados:

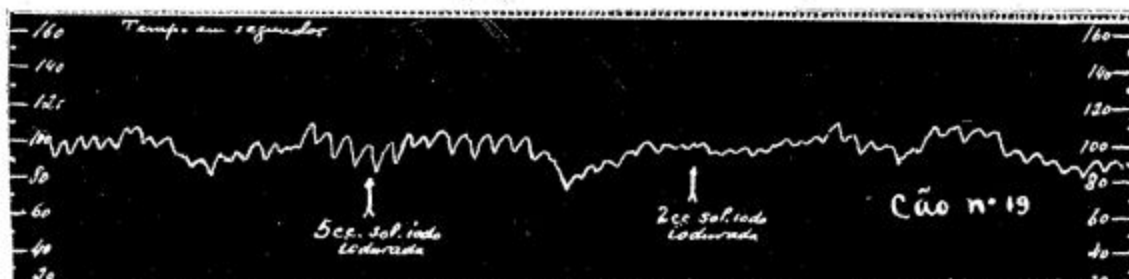
	Antes da experiência	Depois da injeção de antipirina	Depois da injeção de sôro
Eosinófilos	4,0%	2,0%	5,0%
Basófilos	0	0	0
Neutrófilos {	Mielócitos	0	0
	Metamielócitos	0	0
	F. em bastonetes	3,0%	5,0%
	F. segmentadas	78,0%	78,0%
Monócitos	1,0%	3,0%	4,0%
Linfócitos	14,0%	12,0%	31,0%

Observando o número de leucócitos, verificamos que, após a injeção de antipirina, a queda de leucócitos foi relativamente pequena, enquanto que, após a injeção de sôro, ela foi bastante acentuada.

Examinando as formulas leucocitárias, verificamos que, enquanto na segunda formula, isto é, depois da injeção de antipirina, os neutrófilos aumentaram e os linfócitos caíram, após o choque desencadeado pelo sôro, houve uma acentuada inversão. Os neutrófilos diminuíram os linfócitos aumentaram.

Examinando os hemodinamogramas, observamos que a pressão constante era de 120 mm. de Hg. a máxima de 160 mm. de Hg. e a variável de 40 mm. de Hg., no início da experiência. Depois da injeção de 20 c. c. da solução de antipirina houve um forte aumento da pressão arterial, seguida de grandes irregularidades no ritmo das oscilações respiratórias e cardíacas. Essas irregularidades rapidamente melhoraram, sendo então injetados 2 c. c. de sôro sensibilizador que, sem demora, desencadearam o choque, caíndo a pressão a 60 mm. de Hg.

Tanto pela contagem dos elementos, como pelo hemodinamograma, podemos verificar que não houve outro choque a não ser talvez o toxico, após a injeção de antipirina, enquanto que, com a injeção de sôro, se desencadeou um choque anafilático típico.



CÃO N.º 19, COM 5.500 GRMS..

No dia 11 de julho de 1939 foram injetados, por via intravenosa, 10 c. c. de nossa solução iodo-iodurada. No momento não apresentou fenômeno algum que chamasse a atenção. No dia seguinte apresentou forte secreção nasal muco-purulenta, da qual melhorou rapidamente.

No dia 15 foram injetados mais 15 c. c. do mesmo liquido, por via intramusculas. No momento da injeção acusou fortes dôres, apresentando no dia seguinte intensa reação local. Pouco a pouco esse estado desapareceu e no dia 24 nada apresentava de anormal.

A 25 foi tomada a pressão arterial, sendo injetados, por via intravenosa, durante a experiência, primeiro 5 c. c. da solução iodo iodurada e, depois, mais 2 c. c.

A contagem de leucócitos apresentou os seguintes valores: antes da experiência 23.700 elementos e depois 29.100.

A formula hemoleucocitária apresentou os seguintes resultados.

	Antes da experiência	Depois da experiência	
Basófilos	0	0	
Eosinófilos	0,5%	0,5%	
Neutrófilos {	Mielócitos	0	
	F. jovens	0	
	F. em bastonetes	2,0%	2,5%
	F. segmentadas	78,0%	84,0%
Linfócitos	5,5%	3,5%	
Monócitos	12,0%	6,0%	
Celulas de Türk	2,0%	3,5%	

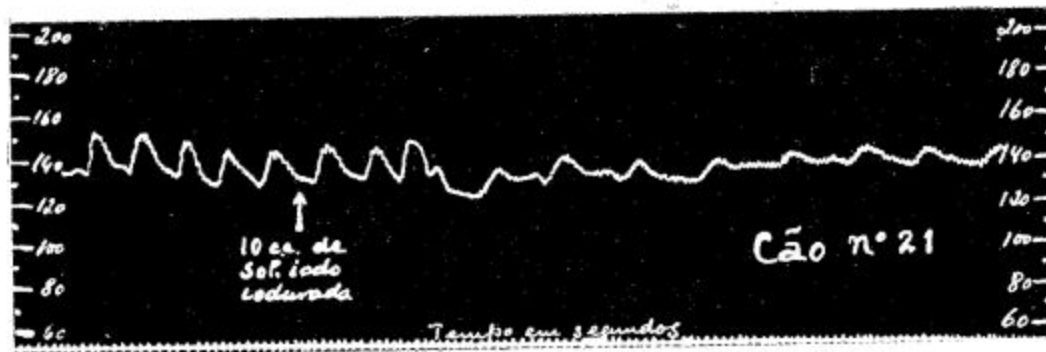
O hemograma estudado antes da experiência, revelou a existência de proeritroblastos, eritroblastos ortocromáticos e policromatófilos. Tanto antes como depois da experiência foi constatada a presença de placas reticuladas e de leve policromasia.

O número de leucócitos aumentou bastante depois da injeção da solução iodo-iodurada. Na formula hemoleucocitária observou-se que os neutrófilos aumentaram enquanto que os linfócitos diminuíram assim como os monócitos.

Deste animal foram retirados 10 c. c. de sangue, depois da experiência, que foram injetados no cão n.º 41.

A pressão arterial apresentou-se com suas oscilações muito irregulares. A pressão constante era 90 mm. de Hg. apresentando-se a variavel numa faixa correspondente a 20 mm. de Hg. As oscilações cardiacas tinham sua amplitude muito diminuida. As oscilações respiratórias, além de muito irregulares, eram de pequena amplitude. Injetados 5 c. c. da solução iodo-iodurada a pressão elevou-se um pouco, para ter uma leve descida da qual em seguida retornou à pressão anterior. A pressão variavel é que se apresentou com uma extensão menor. Feita segunda injeção de solução iodo-iodurada, mas apenas de 2 c. c., a pressão comportou-se da mesma maneira. Subiu a principio, teve uma pequena queda e se elevou de novo à altura inicial.

O animal não apresentou sintomatologia de choque e curou rapidamente.



CÃO N.º 21, COM 5.500 GRMS..

No dia 11 de julho de 1939 injetamos 5 c. c. da nossa solução iodo-iodurada, por via endoflébica (veia safena externa). Nem no momento da injeção nem nos dias subsequentes, o animal apresentou qualquer sintoma que chamasse a atenção. Apenas um pouco de mucosidade nasal a mais.

No dia 15 foram injetados mais 5 c. c. da solução iodo-iodurada, por via intramuscular (nos músculos da coxa). A não ser uma pequena reação local, muito dolorosa, nada mais se observou de anormal nos dias seguintes.

A 25 foi tomada a pressão arterial, tendo sido feita, durante essa experiência, uma injeção intravenosa de 10 c. c. da solução iodo-iodurada.

O número de leucócitos apresentou os seguintes valores: antes da experiência, 22.698 elementos e depois 26.700.

A fórmula hemoleucocitária apresentou os seguintes resultados.

	Antes da experiência	Depois da experiência	
Basófilos	0	0	
Eosinófilos	2,0%	2,0%	
Neutrófilos {	Mielócitos	0	
	F. jovens	0	
	F. em bastonetes	1,5%	0,5%
	F. segmentadas	83,0%	79,5%
Linfócitos	5,0%	6,5%	
Monócitos	7,5%	10,5%	
Celulas de Türk	1,0%	1,0%	

Tanto antes como depois da experiência, foram encontrados eosinófilos vacuolados e eritroblastos policromatófilos.

O número de leucócitos, ainda neste caso, aumentou, em contraste frizante com o que comumente se observa no choque

anafilático. A formula hemoleucocitária, afora pequenas modificações, não chama a atenção.

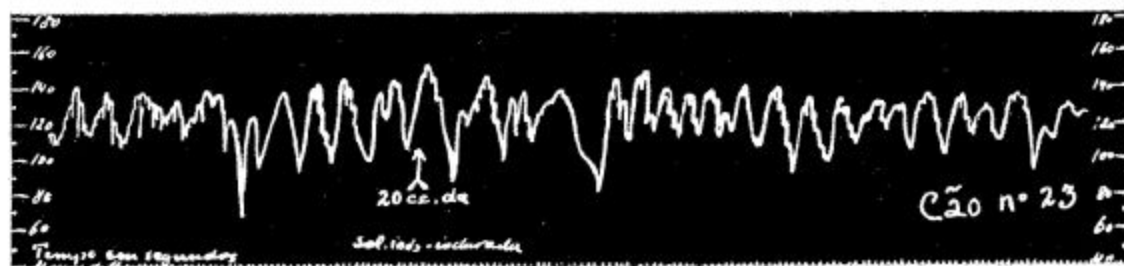
O hemodinamograma apresentava no inicio da experiência uma pressão constante de 130 mm. de Hg. e uma variavel de 20 mm. de Hg., atingindo a máxima em alguns pontos até 160 mm. de Hg. As oscilações cardiacas e respiratórias apresentavam-se ritmicamente, apenas se constatando pequena amplitude das oscilações e taquicardia.

Após a injeção da solução iodo-iodurada, houve uma pequena elevação da máxima, seguida de uma queda da pressão, logo voltando ao seu nivel inicial. A pressão variavel estreitou seu raio de ação e a experiência terminou com uma pressão de 140 mm. de Hg.

Neste caso não se póde, de maneira alguma, falar em choque anafilático. Não houve, pois, sensibilisação ao iodo.

Durante a experiência este animal não apresentou nenhum dos sintomas classicos do choque anafilático.

Em poucos dias estava completamente restabelecido.



CÃO N.º 23, COM 10 QUILOS.

No dia 15 de julho de 1939 foram injetados, por via intravenosa, 15 c. c. da suspensão de Azul-Tripanico a 1 %, 5 c. c. da suspensão de Nanquim a 1 % e mais 5 c. c. da solução iodo-iodurada. O animal apresentou de inicio fortissima reação, grande abatimento, muitos nauseas e vomitos, diarréia, descargas de urina muito seguidas e azuladas. Nesse dia e no seguinte o animal não aceitou os alimentos e apresentava-se sonolento. No fim de dois dias seu estado geral melhorou consideravelmente, passando a se alimentar. Como unico "reliquat" da reação ele apresentava as mucosas e a pele completamente coradas de azul. As micções sempre foram de urina azulada.

No dia 28 tomamos a pressão arterial, na artéria femural direita, sendo injetados, durante a experiência 20 c. c. da solução iodo-iodurada, por via intravenosa.

Não apresentou reação apreciavel.

A contagem de leucócitos apresentou 10.500 elementos antes da experiência e 10.100 depois.

A formula hemoleucocitária apresentou os seguintes resultados.

	Antes da experiência	Depois da experiência	
Eosinófilos	1,2%	4,0%	
Basófilos	0	0	
Neutrófilos {	Mielócitos	0	
	Metamielócitos	0	
	Nucleo simples	11,8%	18,6%
	Nucleo segmentado ...	56,6%	55,4%
Monócitos	10,2%	6,2%	
Linfócitos	20,2%	15,2%	
Celulas de Türk	0	0,6%	

A contagem de leucócitos nada demonstra. A formula hemoleucocitária mostra que os neutrófilos aumentaram depois

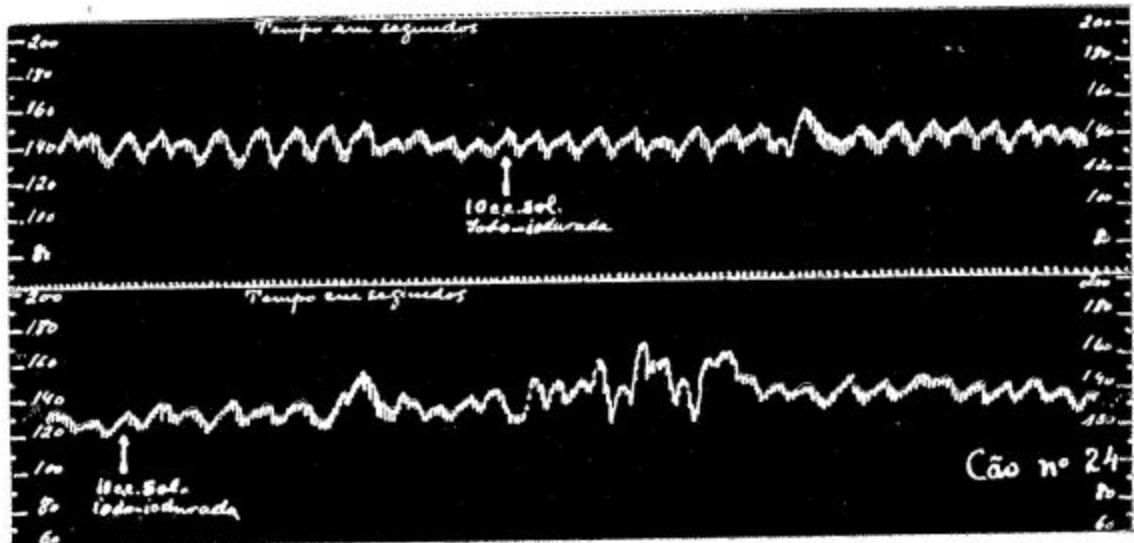
da experiência, diminuindo o número de linfócitos assim como os monócitos. Os eosinófilos sofreram um pequeno aumento.

O hemodinamograma apresentava, antes da injeção da solução iodo-iodurada, uma pressão constante de 110 mm. de Hg. e uma pressão variável de 30 mm. de Hg., com uma máxima de 145 mm. de Hg. As oscilações, tanto respiratórias como cardíacas, eram irregulares, mas de boa amplitude.

Depois da injeção de 20 c. c. da solução iodo-iodurada, houve uma elevação da pressão, seguida logo depois por uma queda de curta duração. Atingido o nível anterior, a pressão variável se conservou diminuída. No fim da experiência já ele se encontrava normal. As oscilações cardíacas e respiratórias mantiveram-se sempre irregulares.

Neste caso podemos dizer, tanto baseados no hemograma como no hemodinamograma, que não houve choque anafilático.

O animal durante a experiência nada apresentou de anormal. No fim de alguns dias estava completamente curado.



CÃO N.º 24, COM 10 QUILOS..

No dia 15 de julho de 1939 fora injetados 15 c. c. da suspensão a 1 % de Azul-Tripanico, 5 c. c. da suspensão a 1 % da Nanquim e mais 5 c. c. da solução iodo-iodurada. O animal apresentou forte reação, vomitos, diarréia, urinas logo azuladas, tremores musculares, anorexia profunda durante o dia e nos dois seguintes, grande abatimento.

Do dia 18 em diante melhorou consideravelmente, apresentando apenas uma pequena secreção muco-purulenta nasal. Passou a aceitar bem os alimentos.

No dia 28 foi tomada a pressão arterial, sendo feitas, durante a experiência, duas injeções intravenosas de 10 c. c. da solução iodo-iodurada.

Aparentemente a reação apresentada foi nula.

A contagem dos leucócitos revelou os seguintes resultados: antes da experiência 29.000 elementos, depois 22.500.

A formula hemoleucocitária apresentou os seguintes resultados.

	Antes do choque	Depois do choque	
Eosinófilos	0,4%	1,6%	
Basófilos	0	0	
Neutrófilos {	Mielócitos	0	
	Metamielócitos	0	
	Nucleo simples	20,0%	24,8%
	Nucleo segmentado ...	62,6%	59,4%
Monócitos	7,8%	6,2%	
Linfócitos	9,2%	7,4%	
Celulas de Türk	0	0,6%	

Antes da administração da solução iodo-iodurada, encontraram-se eritroblastos na proporção de 16,6 por 100 leucócitos, sendo 7,8 policromáticos e 8,8 ortocromáticos. Depois da administração dessa solução, foram os eritroblastos encontrados na proporção de 3,6 para 100 leucócitos, sendo 1,2 policromáticos e 2,4 ortocromáticos.

A contagem de leucócitos revela uma pequena leucopenia. A fórmula hemoleucocitária quasi não apresentou variações apreciáveis. Indiscutivelmente, não se póde falar no caso de uma inversão de fórmula.

Deste animal foram retirados depois da experiência 10 c. c. de sangue que foram injetados no cão n.º 52.

O gráfico da pressão arterial mostra que, antes da injeção da solução iodo-iodurada, a pressão era bem regular. A pressão constante era de 130 mm. de Hg. e a variavel de 20 mm. de Hg., com uma máxima de 150 mm. de Hg.

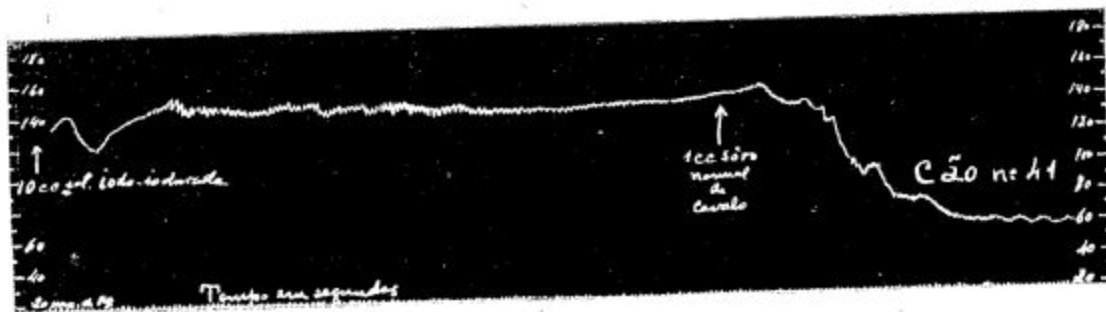
Logo após a injeção iodo-iodurada a pressão variavel diminuiu de tamanho, tornando-se menores as oscilações cardiacas e respiratórias. Passados alguns segundos houve uma elevação brusca da pressão, com aumento da amplitude das oscilações cardiacas.

A pressão não baixou de 130 mm. de Hg. Cinco minutos depois foram novamente injetados 10 c. c. da solução iodo-iodurada, obtendo-se os mesmos resultados. Ao terminar a experiência a pressão tinha baixado a 120 mm. de Hg.

O animal durante a experiência não apresentou nenhum dos sintomas do choque anafilático.

No fim de alguns dias estava completamente restabelecido.

Neste animal não podemos dizer, sob hipotese alguma, que houve sensibilização pelo iodo.



CÃO N.º 41, COM 5.700 GRMS..

Este animal foi injetado no dia 23 de julho com 5 c. c. de soro normal de cavalo por via intra-muscular (face postero-superior da coxa esquerda). Nada apresentou de anormal.

No dia 26 foram-lhe injetados, por via intravenosa, 10 c. c. do sangue total de um animal que tinha sido injetado, repetidas vezes, com a solução iodo-iodurada (cão n.º 19). Este sangue foi conservado, durante 24 horas, misturado a 5 c. c. da mesma solução de iodo que tinha servido para injetar o cão doador. O animal não apresentou sintoma algum anormal.

No dia 9 foi tomada a pressão arterial, sendo injetados, durante a experiência, 10 c. c. da solução iodo-iodurada e mais tarde 1 c. c. do soro para o qual tinha sido sensibilizado.

Pela contagem de leucócitos, verificamos a existência de 32.000 elementos antes da experiência, 27,130 depois da injeção da solução iodo-iodurada e 8.500 depois da injeção de soro.

As formulas hemoleucocitárias apresentaram os seguintes resultados:

	Antes da experiência	Depois da injeção da solução iodo-iodurada	Depois da injeção do soro sensibilizador	
Eosinófilos	2,4%	2,3%	2,2%	
Basófilos	0	0	0	
Neutrófilos {	Mielócitos	0	0	
	Metamielócitos	0	0	
	F. em bastonetes	17,2%	16,3%	32,4%
	F. segmentadas	63,2%	64,2%	46,0%
Monócitos	13,6%	12,6%	6,2%	
Linfócitos	3,6%	4,6%	13,2%	

Nos hemogramas foram encontradas raríssimas hemacias nucleadas.

Pela contagem de leucócitos verificamos que seu número

pouco diminuiu, depois da injeção da solução iodo-iodurada, e que, depois de desencadeado o choque pela injeção do sôro sensibilizador, houve uma leucopenia acentuada.

Os mesmos fatos característicos do choque anafilático podem ser vislumbrados no hemograma. Depois da injeção iodurada, houve um aumento dos neutrófilos e dos linfócitos, enquanto que, depois da injeção de sôro, apareceu uma queda dos neutrófilos e um aumento dos linfócitos.

O hemodinamograma era muito irregular. A pressão constante era de 130 mm. de Hg., a variável de 30 mm. de Hg., com uma máxima de 160 mm. de Hg.

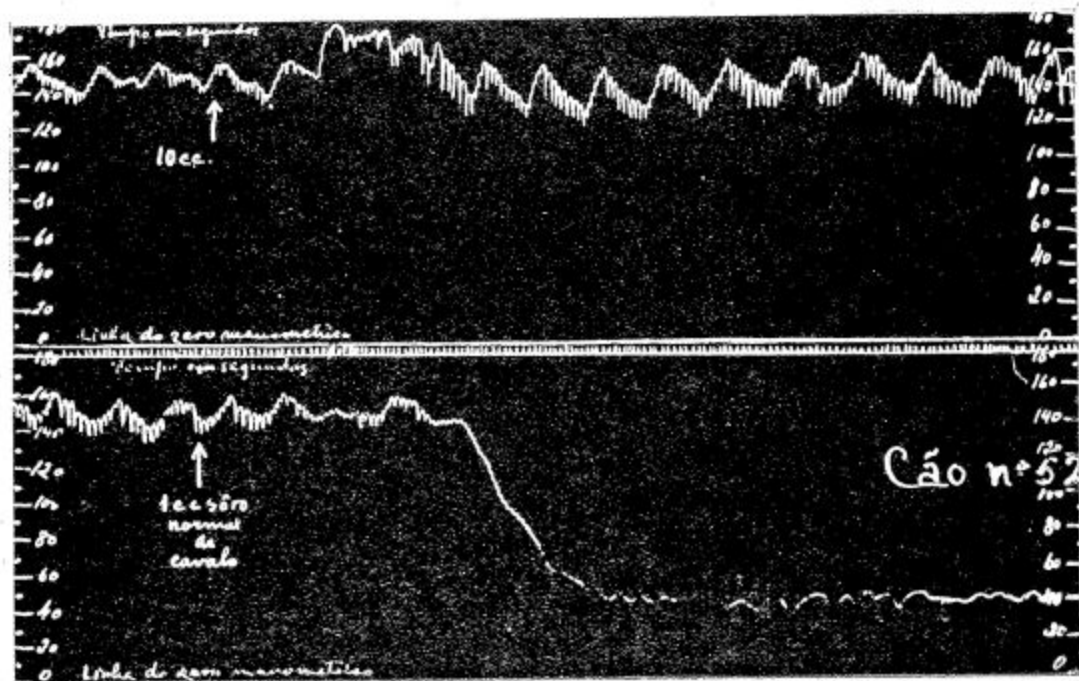
Logo após a injeção da solução iodo-iodurada, houve queda da pressão que em seguida se elevou a 150 mm. de Hg. As oscilações cardíacas, que já eram irregulares, tornaram-se ainda mais anormais, diminuindo de amplitude. O ritmo respiratório tornou-se muito superficial.

Feita a injeção de 1 c. c. do sôro que tinha servido para sensibilizar o animal, houve forte leucopenia, com acentuação das oscilações cardíacas e respiratórias. A pressão baixou a 60 mm. de Hg., aí se conservando até ao fim da experiência.

O animal que com a injeção iodo-iodurada tinha ficado levemente abatido e com respiração muito superficial, depois da injeção do sôro apresentou incontinência dos esfínteres, vômitos e grande abatimento. Os reflexos ficaram presentes, mas o animal estava num estado de grande torpôr.

Este animal veio a falecer 5 horas após.

Acreditamos que, neste caso, choque tóxico e choque anafilático ficaram bem patentes.



CÃO N.º 52, COM 5.500 GRMS..

No dia 16 de julho foi este animal injetado com 15 c. c. da suspensão de Azul-Tripanico e 5 c. c. da suspensão de Nanquim a 1 %. Apresentou forte abalo.

Durante todo dia se apresentou muito abatido, com vômitos frequentes, diarréia sanguinolenta, urinas coradas de azul, grande anorexia e forte polidipsia.

No dia seguinte foram injetados, por via intramuscular, 10 c. c. de sôro normal de cavalo (face supero-externa da coxa direita). O animal continuou muito abatido, para, do dia 24 em diante, apresentar sensíveis melhoras.

No dia 29 foram injetados, por via intravenosa, 10 c. c. de sangue total de um animal que tinha recebido várias injeções da solução iodo-iodurada (cão n.º 24). O animal nada apresentou de novo, depois desta injeção. O sangue que lhe foi injetado tinha sido conservado assepticamente, durante 24 horas, misturado a 5 c. c. da solução iodo-iodurada que tinha servido para injetar o animal doador.

Do dia primeiro em diante o animal apresentou-se muito abatido, negando-se a se alimentar. A magreza apresentada por este cão no dia da experiência era excessiva.

No dia 11 de agosto foi tomada a pressão arterial, sendo injetados, durante a experiência, 10 c. c. da solução iodo-iodurada que tinha servido para injetar o cão n.º 24 e com a qual tinha sido misturado o sangue do animal doador. No fim da

experiência injetamos 1 c. c. do sôro sensibilizador, afim de lhe desencadear o choque anafilático.

A contagem de leucócitos mostrou que antes da experiência existiam 20.800 elementos, depois da injeção da solução iodo-iodurada, 19,900 e depois da injeção de sôro, 5.500.

As formulas hemoleucocitárias apresentaram os seguintes resultados:

	Antes da experiência	Depois da injeção da solução iodo- iodurada	Depois da injeção do sôro sensi- bilizador	
Eosinófilos	8,8%	8,0%	0,2%	
Basófilos	0	0	0	
Neutrófilos {	Mielócitos	0	0	
	Metamielócitos	0	0	
	F. em bastonetes	23,2%	20,8%	6,8%
	F. segmentadas	35,8%	44,0%	16,6%
Monócitos	7,0%	1,0%	1,6%	
Linfócitos	20,2%	26,2%	74,8%	

Pela contagem de leucócitos observamos que, logo após a injeção da solução iodo-iodurada houve uma pequenissima queda no número dos elementos, enquanto que, depois da injeção de sôro, a leucopenia foi franca.

Nas formulas hemoleucocitárias vamos observar que o número de neutrófilos se conservava identico depois da injeção iodurada, apenas tendo havido modificação na porcentagem dos elementos encontrados, enquanto que, depois da injeção de sôro, o número de elementos baixou consideravelmente. Os linfócitos, logo após a injeção de iodo, cresceram em número mas depois da injeção de sôro o seu número foi enorme. Os monócitos diminuíram.

A linfocitose observada foi a mais alta que tivemos ocasião de constatar em nossas experiências. Essa exageradissima linfocitose, depois do choque anafilático com consideravel diminuição dos neutrófilos, é rarissima.

Linfócitoses desta natureza são quasi que exclusivamente observadas no homem em casos graves de agranulocitose.

O gráfico da pressão arterial apresentou tambem modificações interessantes. A pressão constante era, antes da experiência, de 140 mm. de Hg. e a pressão variavel de 20 mm. de

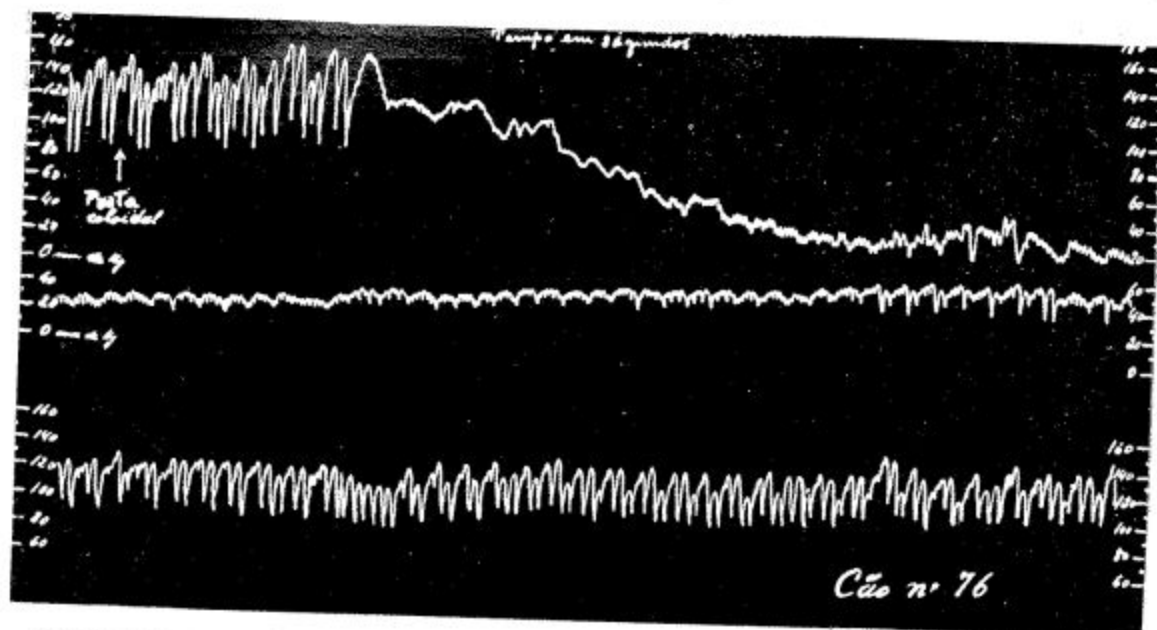


Hg., com uma máxima de 160 mm. de Hg. Imediatamente depois do choque se observou uma subida brusca da pressão, seguida de uma pequena queda. As oscilações cardíacas e respiratórias aumentaram de amplitude, depois da injeção iodurada, alargando-se o espaço do elemento variável da pressão à custa da pressão mínima.

Passados 5 minutos resolvemos injetar 1 c. c. do sôro normal de cavalo que tinha servido para sensibilisar o animal. O choque anafilático não tardou em aparecer, caíndo a pressão a 40 mm. de Hg., e aí se mantendo até ao fim da experiência. Estão bem nitidos, neste hemodinamograma, o choque toxico e o choque anafilático, que não podem de maneira alguma ser confundidos.

Este animal que depois da injeção da solução iodo-iodurada nada tinha apresentado de anormal, depois do choque anafilático apresentou o quadro classico.

Algumas horas depois este animal sucumbiu.



CÃO N.º 76, COM 13 QUILOS..

No dia 13 de maio foi este animal injetado com 15 c. c. da suspensão de prata coloidal (Eletrargol) por via intravenosa.

Nessa mesma ocasião foi tomada a pressão arterial na artéria femoral direita, sendo-lhe injetada a prata coloidal na veia satélite.

Durante a experiência o animal apresentou pequena reação. Ficou abatido, enquanto se conservou baixa a pressão arterial.

Pela contagem de leucócitos verificamos existirem 20.100 elementos antes da experiência, contra 8.400 depois.

A formula hemoleucocitária apresentou os seguintes resultados.

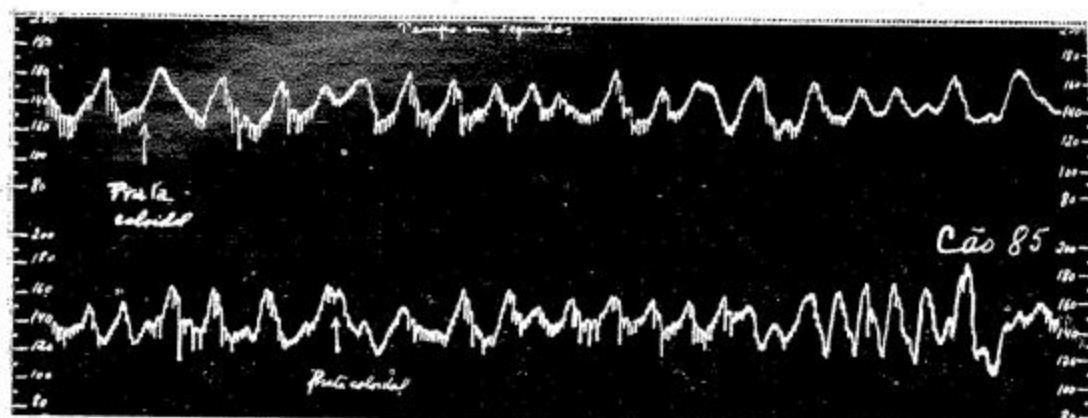
	Antes da experiência	Depois da experiência	
Eosinófilos	1,8%	1,0%	
Basófilos	0	0	
Neutrófilos {	Mielócitos	0	
	Metamielócitos	0	
	F. em bastonetes	31,6%	38,4%
	F. segmentadas	44,6%	41,6%
Linfócitos	16,4%	15,4%	
Monócitos	5,6%	3,6%	

Como se pode verificar, conquanto tivesse havido forte leucopenia, a formula hemoleucocitária pouco se modificou, diminuindo mesmo o número de linfócitos e aumentando o número de neutrófilos. Os monócitos diminuíram de número.

O hemodinamograma apresentava, antes da experiência,

uma pressão constante de 80 mm. de Hg., com uma pressão variavel de 70 mm. de Hg. e uma máxima de 150 mm. de Hg. As oscilações cardiacas e respiratórias eram pouco regulares. Depois da injeção da prata coloidal, o espaço da pressão variavel diminuiu e as oscilações cardiacas e respiratórias tornaram-se menores. Houve uma pequena elevação da pressão, seguida de uma queda que atingiu 20 mm. de Hg. Depois de alguns minutos começou a pressão a subir, tendo, ao terminar a experiência, atingido o nivel inicial.

O animal, poucos dias depois, estava completamente restabelecido.



CÃO N.º 85, COM 13 QUILOS..

Este animal foi bloqueado com 15 c. c. da suspensão de Azul-Tripanico e 5 c. c. da de Nanquim no dia 1.º de junho de 1939. No dia 13 foi tomada a pressão arterial, tendo nessa ocasião injetados 15 c. c. da suspensão de prata coloidal (Eletrargol), por via intravenosa. O animal não apresentou nenhum sintoma que chamasse a atenção e, após a experiência, ficou completamente bem, tendo se curado em poucos dias do ferimento que se lhe tinha feito na face interna da coxa.

A pressão arterial foi tomada na artéria femural direita, sendo a prata coloidal injetada na veia femural do mesmo lado.

A contagem de leucócitos mostrou que antes da experiência existiam 36.600 elementos e depois 20.500.

A formula hemoleucocitária apresentou os seguintes resultados.

	Antes da experiência	Depois da experiência	
Eosinófilos	0	0	
Basófilos	1,0%	0	
Neutrófilos {	Mielócitos	0	
	Metamielócitos	0	
	F. simples	10,0%	7,5%
	F. segmentadas	70,5%	67,5%
Linfócitos	9,5%	17,0%	
Monócitos	9,0%	7,5%	
Celulas de Türk	0	0,5%	

A pressão arterial, neste animal, marcou inicialmente 160 mm. de Hg. de máxima e 110 mm. de pressão constante. A pressão acompanhava bem o ritmo respiratório, havendo uma

pressão variavel de 50 mm. de Hg. Introduzidos 15 c.c. da suspensão de prata coloidal na corrente circulatória, apenas se verificaram modificações no ritmo respiratório. O animal continuou aparentemente normal. Como, após 6 minutos o animal se mantivesse com sua pressão quasi identica à inicial injetamos novamente prata coloidal, mas apenas na dose de 5 c. c. da suspensão, por nos ter faltado o material nesse momento.

No fim de um minuto, ao em-vez-de presenciarmos uma queda de pressão, observamos uma elevação da pressão arterial, em que a máxima acompanhava a mínima, com aumento das excursões respiratórias, atingindo a máxima 190 mm. de Hg. O animal curou-se rapidamente.

A contagem de leucócitos conquanto apresente uma leucopenia tipica, a formula hemoleucocitária apresenta pequenas variações, que não caraterisam o choque.

É interessante notar que, neste animal, não houve queda da pressão arterial.

Este mesmo fenômeno foi por nós observado em animais submetidos a outras injeções de substâncias coloidais, quando os animais apresentavam seu sistema reticulo endotelial bloqueado por outro coloide.

Conclusões

Do que acabamos de expor crêmos que nos seja licito fazer as seguintes considerações:

- 1.º — o choque anafilático no cão é muito facil de determinar;
- 2.º — a administração de doses medias de sôro normal de cavallo ao cão, não determina, por si só, choque siquer comparavel ao anafilático;
- 3.º — em animais sensibilizados pelo sôro normal de cavallo, no fim de 13 dias, desencadeia-se facilmente o choque anafilático em quasi todos;
- 4.º — em alguns animais velhos, o choque anafilático não se desencadeou após a injeção do sôro sensibilizante. São muito raros, aliás, os casos desta natureza;
- 5.º — a leucopenia foi constante em todos os choques anafiláticos caraterísticos;
- 6.º — o mesmo se observou para a formula hemoleucocitária que, nestes casos, quasi sempre se apresentou invertida. Em alguns hemogramas, entretanto, não foi essa inversão caraterística;
- 7.º — a incoagulabilidade sanguinea nos choques anafiláticos apresentou variações muito grandes que não nos permitiram tirar conclusões;
- 8.º — no choque anafilático observamos sempre uma hipopiése caraterística exceto nos animais velhos e em alguns bloqueados;
- 9.º — na anafilaxia passiva, a hipopiése parece estar em relação com a quantidade de sangue transfundido ao animal em que se desencadeia o choque;
- 10.º — esta hipopiése é de curta duração;

- 11.º — com as injeções de soluções de sulfato de quinino, antipirina, e solução iodo-iodurada, não conseguimos, em geral, modificar o número de leucócitos nem a formula hemoleucocitária, de uma maneira identica ao choque anafilático;
- 12.º — nos animais várias vezes injetados com essas substâncias, que tinhamos a intenção de sensibilisar, as injeções das mesmas, 13 dias após as primeiras, não trouxeram modificações diferentes das observadas nos animais que nunca as haviam recebido. Não houve sensibilisação;
- 13.º — nos animais a que procuramos transmitir uma anafilaxia passiva ao quinino (sulfato), à antipirina, à solução iodo-iodurada, não conseguimos desencadear o choque por intermedio dessas substâncias;
- 14.º — com tal procedimento pretendiamos conseguir combinações que tivessem propriedade de antigenos, capazes de determinar uma sensibilisação para o sulfato de quinino, antipirina e solução iodo-iodurada;
- 15.º — de acordo com os trabalhos de Friedberg, os animais só se tornam sensiveis à associação da substância com o sôro. Paula Esteves comprovou estes resultados com o Néó-salvarsan. As simples injeções de Néó-salvarsan ou sôro, não desencadeariam o choque anafilático em animais sensibilizados pela mistura. Unicamente as injeções da mistura da substância com o sôro teria essa propriedade. Isso dever-se-ia à formação de um corpo novo, dotado de propriedades antigenicas específicas;
- 16.º — nos animais com o sistema reticulo-endotelial excitado por um bloqueio parcial, os choques anafiláticos parecem levar mais tempo para se desencadear;
- 17.º — a sensibilisação não é nunca tão acentuado como nos animais normais sensibilizados;
- 18.º — nem a formula hemoleucocitária nem a hipopiése são tão caraterísticas;
- 19.º — a leucopenia é, entretanto, às vezes muito acentuada;
- 20.º — a volta à pressão inicial, depois do choque, faz-se mais rapidamente nos animais parcialmente bloqueados que nos apenas sensibilizados;

- 21.º — a anafilaxia passiva nos animais com sistema reticulo-endotelial excitado, apresenta as mesmas características que nos animais simplesmente sensibilizados;
- 22.º — nos animais com o sistema reticulo-endotelial bloqueado às injeções de quinino (sulfato de), antipirina e solução iodo-iodurada, os choques que chamaremos tóxicos, parecem ter-se melhor evidenciado;
- 23.º — em animais nas mesmas condições, os choques pela peptona, não foram tão nitidos como nos animais não bloqueados;
- 24.º — ainda nas mesmas condições, os choques pela prata coloidal, apresentaram-se também muito menos nitidamente que nos animais sãos;
- 25.º — as suspensões de Azul-Tripanico e Nanquim produzem choques caracteristicamente coloidoclasicos;
- 26.º — nos animais bloqueados parcialmente, os choques anafiláticos e os desencadeados pela peptona e a prata coloidal, falharam mais vezes que nos animais com o sistema reticulo-endotelial perfeito;
- 27.º — os choques produzidos pelas soluções de sulfato de quinino, antipirina e iodo-iodurada, não puderam nunca ser comparados aos choques anafilático ou coloidoclasico.

* * *

De todas estas considerações concluímos que, o bloqueio parcial do sistema reticulo-endotelial, por pequenas porções de Azul-Tripanico e Nanquim, que excitam esse sistema, atenua o efeito dos choques dos coloides de prata e da peptona e modifica as reações decorrentes dos choques anafiláticos.

As idiossincrasias, não puderam ser experimentalmente determinadas por nós. Consequentemente não conseguimos identificar os fenômenos do choque anafilático àqueles determinados pelas idiossincrasias.

Não cremos que seja nos fenômenos anafiláticos que as idiossincrasias escondem o seu segredo.

Bibliografia

- Arthus (M.) — Précis de Physiologie — 6.^a edição — Paris — 1920.
- Arthus (Maurice) — De L'Anaphylaxie à L'Immunité — Masson & Cie — 1921.
- Achard e Flandin — Société méd. des Hospitaux — 1914.
- Abelous e Soula — Presse méd. — 1917.
- Arnaud (Francisco) — Terapéutica Farmacologia y Materia Médica 1.^a edição — Trad. hepanh. de Bellido — Barcelona — 1934.
- Brunton (Lauder) — Action des Médicaments — Paris — 1901.
- Besredka — Compt. Rend. Soc. Biol. Tom.
- Belin — Buletin de l'Institut Pasteur — 1918.
- Edmunds e Gunn — Cushny's Pharmacology and Therapeutics — 11.^a edição — London — 1936.
- Clark — Farmacologia Aplicada — Trad. de Méndez e Ochoa — Barcelona — 1930.
- Capocaccia — L'apparato reticulo-endotheliale. Pathologica — 1927.
- Castaigne — Le Journal Médical — 1910.
- Cruveilhier — Comptes Rendus Soc. Biol. — 1911.
- Castro (Antonio) — Os coloides em medicina — Union Medica T. I — n.º 249 — 1923.
- Dautrebande (L.) — Travaux Pratiques et Demonstrations de Pharmacodynamie — Paris — 1938.
- Dubois (R.) & Couvrer (E.) — Leçons de Physiologie expérimentale — Paris — 1900.
- Dopter et Sacquépée — Bactériologie — 2 vol. 3.^a edição — Paris — 1926.
- Eicholtz — Intolerancias terapeuticas. Rep. da Deutsch. Med. Wschr. n.º 10 — 1933 — Publicado pela Revista Terapeutica — Março e Abril de 1934 — n.º 34 — ano XIV — pag. 35.
- Escudero (Pedro) — La suppression progressive et totale du pancreas chez le chien ne produit pas le diabetes. Le tissu réticulo-endothelial est le tissu vicariant du pancreas. — Rev. Sud. Americ. Med. et Chir. n.º 1 — 1932.
- Esteves (Paula) — Anafilaxia Medicamentosa (Ensaos experimentais com Neo-salvarsan) — 1919.

- Esteves (Paula) — Da Sôro á Proteinothérapie — Revista dos Cursos — 1928 — Ano XIV — pag. 134.
- Esteves (Paula) — Da Citobiologia em Farmacodinamica — Revista dos Cursos — Ano 1 — 1915 — pag. 20.
- Frederico (Leon) — Manipulations de Physiologia — Paris — 1892.
- Galvão (Argymiro Chaves) — Idiossincrasias, anafilaxia, coloidoclasias e suas mutuas relações — Revista dos Cursos — Ano IX — 1923 — pag. 57.
- Galvão (Argymiro Chaves) — Ação dos medicamentos — Revista dos Cursos — Ano XI — 1925 — pag. 80.
- Galvão (Argymiro Chaves) — Lições de Farmacologia — Porto Alegre — 1925.
- Galvão (Argymiro Chaves) — Ação dos medicamentos — Revista dos Cursos — Ano VIII — 1922 — pag. 77.
- Galvão (Argymiro Chaves) — Os agentes farmacodinamicos — Suas metamorfoses — Tese de concurso — 1925.
- Galvão (Argymiro Chaves) — Estudo das idiossincrasias à luz dos coloides — Tese de concurso — 1925.
- Gaglio (Caetano) — Trattato di Farmacologia e Terapia — 4.^a edição — Milano — 1926.
- Gautrelet (Jean) — Eléments de Technique Physiologique — Paris — 1932.
- Gradwohl — Clinical Laboratory Methods and Diagnosis — 2.^a edição de Mosby — 1938.
- Gurgel (Nascimento) — Sobre a especificidade dos sôros — Novoterapia n.º 19 — 1924.
- Gurgel (Nascimento) — Papel dos glandulas endocrinas na produção da coloidoclasia — Novoterapia n.º 12 de 1922 e 14-15 de 1923.
- Gurgel (Nascimento) — Relações e correlações neuro-quimicas e neuro-glandulares — Novoterapia n.º 26 — 1925.
- Gurgel (Nascimento) — Proteinothérapie e choque coloidoclasico terapeutico — Novoterapia — n.º 10 — 1921.
- Gley (E.) — Traité Élémentaire de Physiologie — Paris — 6.^a edição — 1924.
- Houssay (B. A.) — Guia de Trabajos Practicos de Fisiologia — El Ateneo — Buenos Ayres.
- Henrijean (F.) — Pharmacodynamie — Paris — 1913.
- Jackson (Dennis) — Experimental Pharmacology — St Lous — 1917.
- Jullien (A.) — Travaux Pratiques de Physiologie et Principes d'Experimentation. — B. Baillièrre et Fils — Paris — 1935.
- Kolmer (John A.) — Fred Boerner — Técnica de Laboratorio — Tradução de Luiz Viana da 2.^a edição americana — Editora Guanabara — 1939.
- Kopaczewski — Pharmacodynamie des colloïdes — Choc Pathologique & Therapeutique — 1923.

- Kopaczewski — Pharmacodynamie des colloïdes — Protheinothérapie — Transfusion du sang. — 1925.
- Kopaczewski — Théorie & Pratique des colloïdes en Biologie & en Médecine — 1923.
- Lumière (Augusto) — Rôle des Colloïdes Chez les Etres Vivants — Paris — 1921.
- Lumière (A.) e Henri Coutier — L'Oleato de Soude dans les Phénomènes de choc — L'Avenir Médical n.º 2 — 1922.
- Lumière (A.) — Sur les raportes du choc anaphylactique avec l'introduction de précipités dans la circulation — Avenir Médical n.º 1 — 1922
- Lumière (A.) — Choc anaphylactique et colloiclasie — L'Avenir Médical n.º 1 — 1922.
- Lumière (A.) — Tension superficielle et choc anaphylactique — L'Avenir Médicale n.º 9 — 1921.
- Laumonier (J.) — La Colloidotherapie — Paris — 1920.
- Meneghetti (E.) — Elementi di Farmacologia — 2.ª edição — Padua — 1936.
- Messina (Raffaele) — Iperglicemia sperimentalle e sistema reticulo-endotelio — Arc. Farm. Sper. Sc. Affin — Vol. LII, Fasc. IX — 1931
- Minet (Jean) e J. Leclercq — Les applications pratiques de l'anaphylaxie — 1913.
- Medeiros (Mauricio) — Colloidoclasia (Synthese da questão) 2.ª edição — 1924.
- Marey (E. J.) — La circulation du sang a l'etat physiologique et dans les maladies — Paris — 1881.
- Marey (E. J.) — La Methode Graphique — Paris — 1885.
- Manquat (A.) — Précis de Therapeutique — 2 vols. — Paris 1922.
- Manquat (A.) — Traité Élémentaire de Thérapeutique — 7.ª edição — 1917 — 4 vols.
- Martinet (A.) — Energétique clinique — Paris — 1925.
- Marfori (Pio) — Tratado de Farmacologia y Terapeutica trad. hespanhol de Francisco Bascompte (4.ª ed. hesp.) — Barcelona — 1935.
- Nicolle — Ann. Inst. Pasteur Tom. XXII.
- Novy (F. G.) e P. H. de Kruif — The Journal of the American Medical Assoc. — 1917.
- Nolf — La Presse Medical — 1919.
- Póvoa (Helion) — Metabolismo — Rio de Janeiro — 1934.
- Póvoa (Helion) — A participação do S. R. E. no metabolismo dos glucídios (conferência realizada na Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo no dia 15 de Julho de 1934) — Lições e Conferências.
- Póvoa (Helion) — Sistema reticulo-endotelial — Jornal dos Clinicos n.ºs. 14 e 16 de 1930.
- Póvoa (Helion) — Sintese histo-fisiologica do sistema reticulo-endotelial — Brasil Médico n.º 23 — 1923.

Póvoa (Helion) e W. Berardinelli — Três sistemas — Editores Oscar Mano — 1938.

Pagniez — Société Médicale des Hospitaux — 1914.

Pelz and Jackson — An investigation of certain phenomena of Allergy with special reference to the respiratory and circulatory systems in relation to the cause of death. Jour. Lab. and Clin. Med. 1918.

Pearce (Richard) e Arthur Eisenberg — Studie from the Roch. Inst. — 1911.

Persci (E.) — Recherches sur la theorie de l'anaphylaxie — Annales de l'Institute Pasteur — n.º 5 — 1921.

Pozzi-Escot — Précis de Physico-Chimie Médicale et Biologique — Paris — 1918.

Pinto (Pedro) — Elementos de Farmacologia geral — Rio de Janeiro — 3.ª edição — 1921.

Pereira (Jayme R.) — Manual de Pharmacologia — S. Paulo — 1929.

Pittaluga (Gustavo) — Las Enfermedades del Sistema Reticulo Endotelil — Spasa — Calpe — Madrid — 1934.

Pauchet (G.) — L'Iode et les Iodiques — Paris — 1906.

Pouchet (G.) — Précis de Pharmacologie et de Matière Médicale — Paris — 1907.

Pouchet (G.) — Leçons de Pharmacodynamie et de Matière Médicale — 5 vols.

Poulsson (E.) — Farmacologia — 2.ª edição hespan. de Panadero e Golferichs — Barcelona — 1931.

Richaud (A.) — Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie — Paris — 1924.

Ramon (L.) — Conferences de Clinique Médicale Pratique (3.ª serie) — 1924.

Rodin (Albert) — Les Ferments Métalliques — Paris — 1907.

Susaeta (José M.) — Coloides y Fermentos — Editorial Labor — Barcelona — 1927.

Stodel (G.) — Les Colloides en Biologie et en Thérapeutique — Paris — 1908.

Sollmann (Torald) — A Manual of Pharmacology — Philadelphia 5.ª edição — 1937.

Sanchez (Jose Casas) — Estudios sobre la intervencion del sistema reticulo-endotelial en el metabolismo. Progreso de la Clinica n.ºs. 6 e 7 — 1936.

Seabra (Paulo) — Introdução ao estudo da Colloidotherapia — Rio — 1928.

Soto (Mario) — Farmacologia y Terapeutica — El Ateneo — Buenos Ayres — 1938.

Soulier (A.) — Colloïdes, Micelles et Diastases — Paris — 1922.

Stokvis (B.J.) — Leçons de Pharmacothérapie — Trad. Franc. de Buck e Moor — 2 vols. — Paris — 1896.

Tzanck (Arnault) — Immunité — Intolérance — Biophylaxie (Doctrinne Biologique et Médecine Experimentale) — Masson & Cie. — 1932.

Vauthey (M.) — Le sisteme réticulo-endothélial hepaticque; Ses fonction, son rôle dans les chimiotherapies — Nutrition n.º 2 — 1923.

Vallery-Radot (Pasteur) — G. Mauric et Mme. Holtzer (Ex-Hugo) — L'Anaphylaxie Expérimentele et Humaine — Masson & Cie. — 1937.

Veiga (Edgar Pires de) — S.R.E. e Farmacodinamica (Estudo experimental em torno da atuação de certos medicamentos sobre o "setor hepato-esplenico") — Tese — Baía — 1938.

Weil (R.) — Journal of Immunology — 1916.

Weil (R.) — Journal of Immunology — 1917.

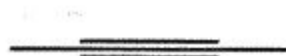
Widal, Abrami, Brissaud e Joltrain — Soc. Méd. des Hosp. — 1914.

Widal Abrami — La Presse Médicale n.º 36 — 1922.

Widal Abrami e Jacques Lermoyez — Anaphylaxie et idiosincrasie. Press médical — 4 de Março de 1922.

Zunz (Edg.) — Éléments de Pharmacodynamie Générale — Masson & Cie — Paris — 1930.

Zunz (Edg.) — Éléments de Pharmacodynamie Spéciale — Masson et Cie. Editeurs — 2 vols. — 1932.



ÍNDICE

	Páginas
Prefacio	5
Fenômenos anafiláticos e idiossincrásicos	7
Idiossincrasias	23
Síntese sobre o sistema reticulo-endotelial	36
Estudo geral dos elementos figurados do sangue, em nossas experiências	44
Estudo do hemodinamograma do cão	50
Observação do cão n.º 1	63
" do cão n.º 36	65
" do cão n.º 39	67
" do cão n.º 5	69
" do cão n.º 25	71
" do cão n.º 27	73
" do cão n.º 31	77
" do cão n.º 42	79
" do cão n.º 44	81
" do cão n.º 48	83
" do cão n.º 53	85
" do cão n.º 50	88
" do cão n.º 51	90
" do cão n.º 43	92
" do cão n.º 8	94
" do cão n.º 9	96
" do cão n.º 11	98
" do cão n.º 12	100
" do cão n.º 38	102
" do cão n.º 47	105
" do cão n.º 13	108
" do cão n.º 18	110
" do cão n.º 37	112
" do cão n.º 49	114
" do cão n.º 19	116
" do cão n.º 21	118
" do cão n.º 23	120
" do cão n.º 24	122
" do cão n.º 41	124
" do cão n.º 52	126
" do cão n.º 76	129
" do cão n.º 85	131
Conclusões	133
Bibliografia	137