

Como todos os predecessores, LARA não vê que o novo methodo therapeutico determine effeito algum nocivo, geral ou local, immediato ou afastado.

Na mesma sessão da referida *Academia*, Bozzolo communica cinco observações pessoases. O soro em quatro pneumonicos fez baixar quasi rapidamente a temperatura, seguindo-se pouco depois a convalescença; no quinto houve ainda remissão febril, mas succumbiu.

HUGUES na «*Gazette thérapeutique de Philadelphie*», de 15 de outubro de 1892, publica um caso de pneumonia curado pela transfusão sanguinea de um convalescente d'esta molestia.

Vejamos a observação nos seus traços geraes:

OBS. I (HUGUES)

F. ... 43 annos de idade; um tanto alcoolico. Pneumonia dupla, grave, no quinto dia da sua evolução. N'este mesmo dia recebe por transfusão na veia mediana basilica 200^{cc} de sangue desfibrinado e filtrado, extrahido de um pneumonico com treze dias de convalescença. Meia hora depois da transfusão a temperatura sóbe de 38^o,9 a 40^o,2, mas, no fim de tres horas e meia, baixa a 38^o. Passadas seis horas e meia a temperatura eleva-se a 40^o, mas á decima terceira hora a crise manifesta-se. Temperatura 36^o,7.

No dia immediato a hepatisação principia a resolver, continuando em seguida regularmente até á cura completa do doente.

No mesmo genero d'esta, onde o sangue foi extrahido de um convalescente, temos mais duas de AUDEOUD, publicadas na « *Revue médicale de la suisse romande,* » fevereiro de 1893.

OBS. II (AUDEOUD)

F. . . . 56 annos; um pouco alcoolico. A 9 de dezembro de 1892, sem causa apreciavel, sente um calefrio intenso, seguido de mal estar geral, violenta pontada no lado esquerdo, tosse, anorexia, vomitos e febre. No dia immediato entra no hospital com signaes de hepatisação na parte inferior e posterior do pulmão esquerdo: matidez, sopro tubar, bronchophonia, etc. P=100, T=38°,9 e R=32. No dia 11 expectoração caracteristica; o sopro tubar augmenta de intensidade e acompanha-se de fervores subcrepitanes. P=96 e T=39°,4. O mesmo estado no dia 12 só com a expectoração mais abundante. Injecção sob a pelle da coxa de 2^{cc} de sangue de um convalescente no decimo primeiro dia de uma pneumonia classica do lobo superior direito. Ás seis horas da tarde, P=100, T=39°,6, R=44: o doente diz sentir-se melhor; a pontada diminuiu. Ás oito horas da noite, T=39°,2: suores abundantes desde as tres horas da tarde. Á meia-noute T=37°,6. No dia 13 de manhã T=37°,4 P=88 e R=32: euphonia completa. O doente julga-se curado e pede comida; a pontada desapareceu. Ás cinco horas da tarde T=39°,2, P e R estacionarios. Ás seis horas da tarde segunda injecção de 2^{cc} de sangue do mesmo convalescente. Ás oito horas da noite T=39°. No dia 14 ás nove horas da manhã T=37°,6:

segunda crise. Às quatro horas da tarde $T=39^{\circ},6$ $P=100$. No dia 15 crise definitiva: a apyrexia persiste e a hepatisação vaee desaparecendo. O doente sahe curado do hospital a 3 de janeiro.

Esta observação mostra-nos, como vemos, duas crises prematuras, provocadas pelas injeccões, uma ao quarto dia e outra ao sexto; e, se a primeira não foi logo definitiva, isto parece-nos ter dependido da fraca dóse de sangue injectado.

OBS. III (AUDEOUD)

F. . . . 52 annos. Em 17 de dezembro de 1892, expondo-se ao frio, contrahe uma pneumonia. No dia 20 á noute dá entrada no hospital.

No dia 21 hepatisação de todo o lobo inferior direito: matidez, sopro tubar e bronchophonia. $T=39^{\circ},1$ $P=88$ e $R=36$. Às onze horas e meia da manhã primeira injeccão sub-cutanea de 3^{cc} de sangue do doente da Obs. II no sexto dia depois da sua crise. Às duas horas da tarde $T=39^{\circ},8$ e $R=40$. Às oito horas da noite $T=37^{\circ},8$: suores abundantes. Á meia-noute $T=37^{\circ}$. No dia 22 $T=36^{\circ},8$, $P=72$ e $R=24$: abundante diurese; sopro tubar menos intenso; começo de resolução. Esta continua e o doente deixa em pouco o hospital, curado.

Este doente teve a sua crise definitiva ao quinto dia de molestia e treze horas depois da injeccão.

Eis, summariamente, as diversas applicações clinicas da

sero-therapia, que podémos recolher, em relação á pneumonia.

Não contando um dos doentes de JANSON, visto o seu estado moribundo ao instituir-se o tratamento, temos um total de cincoenta e oito casos com dois insucessos apenas, ou seja uma mortalidade de 3,44 %.

Este numero é bem significativo. Poderá dizer-se que esta fraca percentagem na mortalidade não tem importancia alguma para a molestia em questão, molestia que cura muitas vezes espontaneamente, derivando até d'este facto empirico o chamado *methodo expectante da pneumonia*; os que pensassem, porém, d'este modo, não traduziriam a verdade.

A pneumonia é, sem duvida, uma molestia de evolução cyclica com terminação rapida do quadro symptomatico e que cura por vezes sem os recursos da therapeutica; mas, se consultarmos as estatisticas dos sectarios da *expectação*, não encontramos, mesmo na mais baixa, um numero que se avisinhe sequer de 3,44.

O soro parece, pois, ter beneficiado os pneumonicos.

Este beneficio tambem se nos afigura não depender unicamente do seu effeito tonico, como poderia julgar-se.

Provam isto não só as melhoras consideraveis e por vezes a crise completa, definitiva, consecutivamente ás injectões, mas ainda a inefficacia d'estas em doentes não pneumonicos. KLEMPERER, com effeito, empregando o referido soro em doentes de febre typhoide, não tirou resultado algum; o que de resto estava previsto, segundo os dados da experimentação.

O mesmo numero 3,44 é tambem inferior a qualquer

dos das estatísticas fornecidas por todos os tratamentos da pneumonia, systematicos ou não, até hoje preconizados.

Assim nas estatísticas de QUINKE a percentagem da mortalidade é de 15,3%, nas de SCHROEDER de 23,1%, nas de JÜRGENSEN de 26,1%, nas de HUSS de 14,5% e nas de RYCHNER de 27,6%.

Mais ainda. GRISOLLE, apreciando a proporção da mortalidade nos pneumonicos, segundo os dias de molestia ao entrarem no hospital, dá-nos os numeros seguintes :

Nos tres primeiros dias a mortalidade é de 1:13 ou 7,7%; no quarto dia de 1:8 ou 12,5%; no quinto de 1:6 ou 16,6%; no sexto de 1:4 ou 25%; no setimo de 1:3 ou 33,3%; no oitavo de 1:2 ou 50%; no nono e decimo de 1:3 ou 33,3%. Ora, tomando o numero mais baixo de 7,7, vemos que ainda excede o de 3,44.

Mas, collocando de lado este confronto estatistico, suppondo mesmo que os numeros não traduzem fielmente a verdade, temos ainda na pneumonia um outro elemento de comparação muito apreciavel — a *crise*.

É sabido que a terminação favoravel d'esta molestia se revela ordinariamente pela crise, e por isso mesmo em todos os tempos todos os tratamentos têm visado á sua antecipação. A sero-therapia tambem tem obedecido a este principio.

Posto isto, vejamos, se esta, melhor que qualquer outro methodo therapeutico, correspondeu ao fim; e para isso procuremos primeiro a frequencia das crises, consoante os dias.

JÜRGENSEN, desejando saber, se os dias impares figuravam em maior escala que os dias pares, encontrou que 65 % das pneumonias terminavam do quinto dia ao oitavo, sendo favorecido o setimo com 22,7%, vindo em seguida o sexto e depois o oitavo.

QUINKE dá do quinto ao oitavo 70 %, pertencendo ao setimo 22,6%.

AUDEOUD em um total de trezentos casos, tratados na clinica de Genova de 1876 a 1893, recolhe os dados seguintes entre os dias e as crises:

Ao 4.º dia	4 casos	ou	1,3%
Ao 5.º dia	11 casos	ou	3,7%
Ao 6.º dia	27 casos	ou	9%
Ao 7.º dia	64 casos	ou	21,3%
Ao 8.º dia	68 casos	ou	22,7%
Ao 9.º dia	55 casos	ou	18,3%
Ao 10.º dia	22 casos	ou	7,3%
Ao 11.º dia	24 casos	ou	8%
Ao 12.º dia	9 casos	ou	3%
Ao 13.º dia	10 casos	ou	3,3%
Ao 14.º dia	6 casos	ou	2%

Como vemos d'este quadro, o dia que figura com maior numero de casos é o oitavo, vindo depois o setimo, nono, sexto, decimo primeiro, decimo, quinto, decimo terceiro, decimo segundo, decimo quarto e quarto. Convém ainda notar que os pneumonicos, comprehendidos no quarto e

quinto dias, pertencem quasi todos a uma idade baixa, oscilando entre 17 e 29 annos.

Examinando agora, sob este ponto de vista, os casos submettidos á sero-therapia, vê-se uma differença bem sensivel paro melhor.

Assim, no doente de FOA e CARBONE a crise deu-se ao quarto dia; nos dez de FOA e SCABIA, tres ao quarto e tres ao quinto; nos dez de JANSON dois ao quarto e um ao quinto; nos dez de LARA todos entre o terceiro e o quinto; e em um de AUDEOUD ao quinto dia. E no outro doente de AUDEOUD a crise não appareceu ao quarto dia muito provavelmente por ser pequena a quantidade de sangue utilizada.

Nos casos restantes, póde-se ainda affirmar que houve crise prematura, não prematura quanto á duração da molestia, por ser impossivel, mas prematura relativamente ás applicações do soro.

Talvez ainda haja alguém, ousando affirmar que os numeros citados não encerram o valor, que se pretende attribuir-lhes, dependendo as crises prematuras de puras coincidencias e particularmente da serie feliz de casos, submettida á sero-therapia.

Seja. Todavia, se tamanha felicidade acompanhou a serie, ainda bem para beneficio do enfermo e para satisfação do clinico; se a coincidencia se deu, gloria ao novo methodo que, ao menos, teve a boa sorte a protegel-o. E só por isso talvez merecesse a admiración e o consenso unanimes.

Singular coincidencia esta que surge tão frequentemente,

quando, decorridas algumas horas após as primeiras injeções de soro ou de sangue, os phenomenos criticos se desenrolam em toda a sua nudez.

Mas basta examinar, ainda que de leve, as observações mencionadas, mesmo aquellas, em que a crise se não desenvolveu rapidamente, para se reconhecer, desde logo, uma relação bem manifesta entre as injeções e a referida crise.

Os resultados, pois, fornecidos pelo soro dos animaes vaccinados no tratamento da pneumonia, antolham-se-nos já de tal modo animadores, que não duvidamos em aconselhar o seu emprego em ampla escala, tanto mais, quanto é certo poder contar-se com a sua innocuidade.

E os resultados salientar-se-hão cada vez mais, á medida que o novo methodo se fór aperfeiçoando.

FEBRE TYPHOIDE

O estudo experimental do soro de animaes, previamente immunisados contra a febre typhoide, foi iniciado, em 1892, por BRIEGER, KITASATO e WASSERMANN.

Até este tempo os bacteriologistas, perscrutadores da biologia do bacillo d'EBERTH, marchavam na conquista do melhor processo vaccinal contra esta molestia, mas nos seus ensaios só entravam os proprios agentes, virulentos ou atenuados, e os seus productos culturaes. O soro dos vaccinados não lhes despertara a attenção.

Os auctores allemães, acima citados, volveram-se, porém, para este humor, movidos muito provavelmente pelas noções adquiridas em outros estados morbidos infectuosos e particularmente no tetano e na diphteria.

Vaccinando ratos brancos com uma substancia precipitada pelo alcool das culturas do *bacillus typhicus*, collocadas préviamente á temperatura de 80° a 90°, constataram que o soro d'estes animaes, assim vaccinados, conferia por sua

vez a immuidade a cavia contra a infecção typhoide experimental.

Era o primeiro facto conhecido de prophylaxia pelo soro.

Desde então diversas communicações sobre o mesmo assumpto vieram á luz da publicidade, devidas a BRUSCHETTINI (de Bolonha), BITTER, SANARELLI, CHANTEMESSE e WIDAL, STERN, etc.

Como mais importantes destacam-se as dos ultimos, que, não satisfeitos com as investigações unicamente sob o ponto de vista da therapeutica preventiva, caminharão além em procura das manifestações da verdadeira therapeutica curativa.

SANARELLI nos «*Annales de l'Institut Pasteur*», novembro de 1892, expoz minuciosamente os seus trabalhos, realisados em coelhos e cavia. Conseguida a vaccinação com os productos culturaes, reconheceu que o soro dos vaccinados, além das propriedades preventivas, já conhecidas, possuia tambem propriedades curativas de um certo valor.

Se inocularmos, diz elle, no peritoneo ou sob a pelle de uma cavia ou de um coelho uma dose mortal de cultura do bacillo d'EBERTH, misturada com 0^o.^c.5 de soro therapeutico, torna-se *absolutamente impossivel* — *sem excepção alguma* — o desenvolvimento da febre typhoide. O resultado é ainda evidente, quando as duas inoculações da cultura e do soro são feitas em regiões affastadas, simultaneamente ou com intervallo de algumas horas.

As propriedades curativas poude o auctor verifical-as nos mesmos animaes. Citemos uma das suas experiencias:

Duas cavias recebem por inoculação uma certa dose de culturas virulentas; pouco tempo depois principia a manifestar-se a hypothermia. Uma d'ellas é submettida ao soro therapeutico; a outra serve de testemunha. Esta succumbe á infecção no tempo ordinario; aquella resiste e cura completamente.

Nada mais frisante do que esta prova experimental.

STERN ensaiou por sua vez o soro de cinco individuos em convalescença da febre typhoide. Com o soro de quatro susteve a marcha da infecção em animaes, sobrevivendo, em breve, a cura completa; com o do quinto apenas conseguiu retardal-a, mas devemos lembrar que este humor só foi utilisado seis dias depois de extrahido o sangue ao convalescente.

CHANTEMESSE e WIDAL, tão notaveis pelos seus estudos sobre o bacillo d'EBERTH, quizeram tambem contribuir com os seus esforços para a solução d'este problema, e, como os auctores citados, reconheceram os poderes, preventivo e curativo, do soro, tanto dos animaes immunisados como dos convalescentes da febre typhoide. No emtanto, declararam, ao publicar os seus trabalhos, que os bons effeitos do soro dependiam não só da quantidade e qualidade mas ainda do tempo decorrido entre a sua inoculação e a injecção virulenta.

A identicos resultados chegou STERN (de Breslau), empregando do mesmo modo o soro dos convalescentes da febre typhoide.

Em presença d'este conjuncto de provas experimentaes, e conhecido por outro lado os resultados animadores da

sero-therapia no tetano, diphteria e pneumonia, o entusiasmo pelo novo methodo levou alguns clinicos á sua applicação ao homem a braços com o agente dothienenterico.

Vejamos estas applicações e as suas consequencias.

CHANTEMESSE e WIDAL submetteram a este methodo dois doentes.

O primeiro, com dez dias de molestia, recebe, em 16 de outubro de 1892, 10^{c.c.} de soro de cavia immunisadas e no dia immediato mais 15^{c.c.} do mesmo soro. Doze horas depois da primeira injeccção, a temperatura desce de 40° a 37°,5, mas, decorrido pouco tempo, continua novamente a subir e a molestia segue a sua marcha.

O segundo, doente desde onze dias, supporta por duas vezes, com intervallo de um dia, a dóse de 180^{c.c.} do mesmo soro de cavia vaccinada. Como no primeiro caso a temperatura baixa consideravelmente após a primeira injeccção, mas de novo se eleva e o processo infectuoso prosegue indifferente á therapeutica estabelecida.

HAMMERSCHLAG na clinica de Nothnagel, em Vienna, tratou tambem cinco doentes de febre typhoide com o soro de individuos convalescentes d'esta molestia.

Nos tres primeiros as melhoras foram pouco sensiveis; nos dois ultimos a primeira injeccção fez remittir completamente a febre, baixando de 40° a 35°,2 e o numero das pulsações radiaes, que era de 100, passou a 72. No dia seguinte, porém, diz o auctor, taes melhoras desapareceram e a molestia continuou a progredir.

São estas as unicas applicações clinicas que consegui-

mos haver, e que, pelo menos, aparentemente, não ajudam a elevar o merito do novo methodo therapeutico. Mas poderão ellas mostrar a impotencia presente ou futura d'este methodo no tratamento da febre typhoide?

Não o pensamos. A queda da curva thermica consecutivamente á primeira dose de soro injectada comprova o nosso juizo. A descida, tão sensivel, tão evidente, da temperatura não é um facto significativo de algum effeito benefico do soro? Parece-nos que sim.

É verdade que os doentes apresentaram-se posteriormente, como se nenhuma medicação fosse instituida contra o seu estado morbido, mas tambem não vemos que se insistisse no emprego do soro, nas injectões successivas d'este humor, semelhantemente ao modo de proceder nas molestias, atraz descriptas; e querer exigir do soro um effeito rapido e radical, seria uma exigencia sem precedentes nos annaes da therapeutica.

No primeiro doente de CHANTEMESSE e WIDAL a quantidade de soro ministrada foi muito fraca, elles proprios o confessam; no segundo, para evitar este reparo, injectaram 180^{c.c.}, dose supposta sufficiente, deduzida da necessaria para curar uma cavia.

Ora, quanto a nós, o reparo persiste ainda. Do facto de uma cavia de 600^{gr.} poder ser curada com 1^{c.c.} a 2^{c.c.}, não nos parece muito logico concluir, desde logo, que um homem de peso medio deverá curar-se com 180^{c.c.} E senão veja-se o que occorreu na diphteria, onde a dose sufficiente para o animal não o era, comtudo, para o homem; e isto porque

para este não basta attender unicamente á quantidade, sendo necessario ter em vista a qualidade.

Aqui deu-se provavelmente o mesmo. Se os auctores utilisassem um soro mais activo, dá modo que, sob um pequeno volume, a sua potencia curativa fosse ainda claramente manifesta, estamos certos de que colheriam melhores fructos das suas primeiras tentativas.

Como dissemos, e agora mais uma vez repetimos, a qualidade do soro é um elemento de primeira ordem na manifestação da sua efficacia. A quantidade de principios essenciaes n'elle contidos após a vaccinação do animal póde ser tão fraca, tão diminuta que, para se exteriorisarem os seus effeitos, indispensavel se torna recorrer a grandes doses; ora, como isto nem sempre é possivel sem risco para o doente, taes effeitos ou não apparecem ou lá se desenham mas vaga e frouxamente. A qualidade, por seu turno, depende da especie animal e em particular do processo de immunisação.

O insuccesso, pois, dos primeiros ensaios clinicos, parece-nos ter unicamente derivado tanto da quantidade como da qualidade do soro, e ainda da falta de oportunidade do seu emprego.

E, sendo assim, longe de levar ao abandono da sero-therapia na febre typhoide, deve, pelo contrario, incitar os experimentadores á continuacão da obra encetada, ao progredir por esta via, que melhor poderá conduzir ao verdadeiro, ao racional tratamento d'esta molestia.

CHOLERA

As investigações bacteriologicas dos humores dos immunisados contra a cholera tiveram o seu inicio em fins do anno de 1892.

G. KLEMPERER na ardua tarefa que se impoz para descobrir a vaccinação anti-choleric, chegou a verificar que os animaes vaccinados com as culturas do bacillo virgula, previamente attenuadas pelo calor, apresentavam um soro com manifestas propriedades prophylacticas.

Pouco tempo depois tentou no homem o seu processo vaccinal, e, desejando conhecer da segurança dos seus resultados para, no caso affirmativo, o vulgarisar amplamente, dirigiu-se ao exame do soro dos vaccinados. KLEMPERER seguiu esta via indirecta, unica que se lhe deparava nas condições especiaes, em que se collocou, levado pela ideia de que este humor devia traduzir com exactidão o gráo de immunidade dos submittidos ao seu processo.

Vaccinados alguns medicos e estudantes e inoculado

o seu soro em caviás, estas mostraram-se immunes para com o bacillo de KOCH.

D'aqui em deante o assumpto é alvo de successivos estudos, recahindo, todavia, sobre os humores de individuos cholericos; a experimentação no animal quasi ficara no olvido.

Assim LAZARUS e o mesimo KLEMPERER conseguem mais tarde vaccinar algumas caviás com o soro de convalescentes da cholera ou curados d'esta molestia desde tempos; e, quasi um anno depois, WASSERMANN e METCHNIKOFF confirmam estes dados.

Mas até aqui os ensaios só respeitam à prophylaxia. Recentemente, porém, PAWLOWSKY e BUCHSTAB vieram a publico com uma notavel memoria, dando conta das suas investigações, orientadas tambem no tocante ao poder curativo.

Tendo vaccinado caviás e coelhos com as culturas cholericas, a principio esterilizadas e em seguida cada vez mais virulentas, reconheceram no seu soro evidentes propriedades não só preventivas mas ainda curativas.

Dezeseis coelhos foram por elles inoculados com os bacillos virulentos e, ao annunciarem-se as primeiras manifestações morbidas, injectaram-lhes alguns centimetros cubicos do referido soro. D'estes dezeseis, doze resistiram á infecção e só quatro succumbiram.

Para mostrar a innocuidade absoluta do novo tratamento não recearam injectar em um creado do laboratorio e em si proprios o soro de um cão vaccinado; nenhum d'elles experimentou a mais leve perturbação organica ou funcional.

Plenamente convictos do bom exito dos seus trabalhos,

pediam para elles na sua memoria toda a attenção possível, declarando mais que o seu methodo podia desde logo entrar na pratica medica. Tudo haveria a ganhar e nada a perder.

Eis, a traços rapidos, o estado da sero-therapia na cholera.

Faltam, por emquanto, as applicações clinicas, pelo menos não nos foi possível encontral-as, mas tal falta deriva, sem duvida, da fraca exploração da analyse experimental, mercê talvez, em parte, das incertezas ainda reinantes no campo etiologico d'esta molestia.

Prosiga-se, porém, com tenacidade na via indicada por PAWLOWSKY e BUCHSTAB, interrogue-se demorada e convenientemente a experimentação animal, e temos a esperanza, quasi mesmo a certeza, de não vir longe o dia, em que se possa combater efficazmente pelo novo methodo therapeutico das molestias infectuosas o terrivel flagello, terror e assombro das populações.

A parte que se refere ao pagamento das despesas com a
construção do prédio da escola de ensino primário de
São Paulo, a despesa de 100.000\$ 000,00, inscrita no
art. 100, inciso I, do Ato das Disposições Constitucionais
de 1934, e a despesa de 100.000\$ 000,00, inscrita no
art. 100, inciso I, do Ato das Disposições Constitucionais
de 1934, são de natureza de capital e não de
despesa corrente.

Despesas de natureza de capital não entram no âmbito
de aplicação do art. 100, inciso I, do Ato das Disposições
Constitucionais de 1934, e, portanto, não estão sujeitas
à limitação estabelecida no referido inciso.

Conclui-se, portanto, que a despesa de 100.000\$ 000,00,
inscrita no art. 100, inciso I, do Ato das Disposições
Constitucionais de 1934, não está sujeita à limitação
estabelecida no referido inciso.

O resultado foi favorável ao requerente e não há
que se proceda a qualquer outra providência.

RAIVA

A raiva, não obstante os maravilhosos resultados conseguidos pelo genial methodo do sabio PASTEUR, nem por isso tem escapado ás investigações sero-therapicas.

Em 1889, BABES e LEPP estabeleceram nitidamente o poder prophylactico do soro sanguineo dos animaes vaccinados, e, dois annos mais tarde, repetindo os seus primitivos trabalhos, só encontraram a confirmação das suas conclusões.

Desejosos de verificar praticamente no homem a importancia d'este humor, procuravam a occasião propicia e esta não tardou em deparar-se-lhes em vinte e seis individuos, mordidos terrivelmente na cabeça por um lobo raivoso, os quaes, receando uma morte horrivel, demandaram o Instituto PASTEUR.

O resultado foi animador; dos submettidos á sero-therapia só um succumbiu. É verdade que conjunctamente com o soro foi instituido o tratamento pasteureano, mas, se

nos recordarmos de que só com este ultimo tratamento a mortalidade é um pouco mais sensível nas condições dos individuos indicados, não podemos deixar de ver no referido soro, pelo menos, um bom adjuvante do bom exito.

TIZZONI e SCHWARTZ na «*Riforma medica*», de 23 de agosto de 1891, vieram por sua vez afirmar que, como BABES e LEPP, tinham conseguido a immunisação em coelhos com alguns centímetros cubicos de soro de outros coelhos vaccinados pelo methodo pasteuriano.

Conhecido assim o poder immunisante do soro, a curiosidade scientifica não podia parar aqui; devia ir mais além, e foi, realmente, em busca da potencia curativa.

A curiosidade avivou-se com maior energia em TIZZONI e CATTANI. Os conspicuos bacteriologistas italianos, fazendo repetidos ensaios no tocante a esta potencia, declararam, não ha muito tempo, que com o mesmo soro tinham assistido á cura de coelhos com manifesta infecção rabica.

Eis, pois, um novo elemento em favor do novo methodo therapeutico. A raiva é já, presentemente, do dominio da sero-therapia, dentro da esphera da experimentação animal. E, se os factos experimentaes não abundam, como nas molestias atraz descriptas, se faltam as tentativas no homem em começo ou já em plena infecção rabica, tudo isto é, sem duvida alguma, a obra do methodo vaccinal de PASTEUR, que com os seus bellos resultados tem des-

viado a verdadeira attenção do assumpto, attenção, no emtanto, bem merecida e reclamada pelos desgraçados em lucta desigualissima com o terrivel virus, cujos effeitos não foram ou não puderam ser prevenidos.

O método experimental também se aplica às condições de vida em que se encontram os indivíduos da espécie em estudo. Este método tem sido empregado com sucesso em muitos casos.

É sabido que os indivíduos de uma mesma espécie apresentam diferenças individuais. Estas diferenças podem ser de natureza física, química ou fisiológica. Estas diferenças podem ser de natureza hereditária ou adquirida. Estas diferenças podem ser de natureza constante ou variável. Estas diferenças podem ser de natureza qualitativa ou quantitativa. Estas diferenças podem ser de natureza absoluta ou relativa. Estas diferenças podem ser de natureza direta ou indireta. Estas diferenças podem ser de natureza positiva ou negativa. Estas diferenças podem ser de natureza simples ou complexa. Estas diferenças podem ser de natureza elementar ou avançada. Estas diferenças podem ser de natureza básica ou especializada. Estas diferenças podem ser de natureza geral ou específica. Estas diferenças podem ser de natureza comum ou rara. Estas diferenças podem ser de natureza frequente ou infrequente. Estas diferenças podem ser de natureza habitual ou incomum. Estas diferenças podem ser de natureza normal ou anormal. Estas diferenças podem ser de natureza saudável ou doente. Estas diferenças podem ser de natureza forte ou fraca. Estas diferenças podem ser de natureza rápida ou lenta. Estas diferenças podem ser de natureza curta ou longa. Estas diferenças podem ser de natureza pequena ou grande. Estas diferenças podem ser de natureza leve ou pesada. Estas diferenças podem ser de natureza simples ou complicada. Estas diferenças podem ser de natureza direta ou indireta. Estas diferenças podem ser de natureza positiva ou negativa. Estas diferenças podem ser de natureza simples ou complexa. Estas diferenças podem ser de natureza elementar ou avançada. Estas diferenças podem ser de natureza básica ou especializada. Estas diferenças podem ser de natureza geral ou específica. Estas diferenças podem ser de natureza comum ou rara. Estas diferenças podem ser de natureza frequente ou infrequente. Estas diferenças podem ser de natureza habitual ou incomum. Estas diferenças podem ser de natureza normal ou anormal. Estas diferenças podem ser de natureza saudável ou doente. Estas diferenças podem ser de natureza forte ou fraca. Estas diferenças podem ser de natureza rápida ou lenta. Estas diferenças podem ser de natureza curta ou longa. Estas diferenças podem ser de natureza pequena ou grande. Estas diferenças podem ser de natureza leve ou pesada. Estas diferenças podem ser de natureza simples ou complicada.

As experiências realizadas em condições controladas com indivíduos de uma mesma espécie, sob condições semelhantes de ambiente, demonstram que os indivíduos de uma mesma espécie apresentam diferenças individuais. Estas diferenças podem ser de natureza física, química ou fisiológica. Estas diferenças podem ser de natureza hereditária ou adquirida. Estas diferenças podem ser de natureza constante ou variável. Estas diferenças podem ser de natureza qualitativa ou quantitativa. Estas diferenças podem ser de natureza absoluta ou relativa. Estas diferenças podem ser de natureza direta ou indireta. Estas diferenças podem ser de natureza positiva ou negativa. Estas diferenças podem ser de natureza simples ou complexa. Estas diferenças podem ser de natureza elementar ou avançada. Estas diferenças podem ser de natureza básica ou especializada. Estas diferenças podem ser de natureza geral ou específica. Estas diferenças podem ser de natureza comum ou rara. Estas diferenças podem ser de natureza frequente ou infrequente. Estas diferenças podem ser de natureza habitual ou incomum. Estas diferenças podem ser de natureza normal ou anormal. Estas diferenças podem ser de natureza saudável ou doente. Estas diferenças podem ser de natureza forte ou fraca. Estas diferenças podem ser de natureza rápida ou lenta. Estas diferenças podem ser de natureza curta ou longa. Estas diferenças podem ser de natureza pequena ou grande. Estas diferenças podem ser de natureza leve ou pesada. Estas diferenças podem ser de natureza simples ou complicada.

MORMO

O mormo experimental tambem se conta já hoje no quadro das applicações do novo methodo therapeutico das molestias infectuosas.

É sabido que os bovideos se mostram refractarios a esta molestia, cujo agente productor nos deram a conhecer LÖFLER e SCHUTZ, BOUCHARD, CAPITAIN e CHARRIN; ora CHENOT e PICQ, partindo d'este dado, procuraram verificar se o sangue e soro d'estes animaes possuam propriedades preventivas e curativas contra os effeitos de tal agente, semelhantemente ao que se estava passando em outras entidades morbidas.

As experiencias recahiram em cavia, inoculadas com productos de órgãos de animaes atacados de mormo. D'estas, umas receberam o soro antes da inoculação virulenta, outras muitos dias depois da infecção e outras ainda ficaram para elemento de prova. As testemunhas succumbiram todas em cinco dias, as tratadas pelo soro resistiram em grande

parte, vivendo por espaço de vinte e um a quarenta e um dias as poucas que falleceram.

Ahi temos nós nas investigações de CHENOT e PICQ um resultado, que, se não inspira de todo a confiança, tambem não leva ao desanimo. Ellas mostram, com effeito, que continuadas, mas por um rumo um pouco diverso, devem fazer-nos chegar á meta desejada.

A razão da pouca nitidez do resultado é a mesma que já se nos deparou nos primeiros ensaios sobre a tuberculose e na syphilis. O animal fornecedor do soro não pertence ao numero dos vaccinados mas ao dos naturalmente refractarios, e n'estes, como por muitas vezes temos dito, ou os principios immunisantes e curativos não existem, o que é o caso geral, ou lá se encontram em tão insignificante quantidade, que não podem exteriorisar a sua presença por um modo bem visivel.

Reforce-se, no emtanto, a immuniidade natural dos bovidéos, ou procure-se a vaccinação nos animaes sensiveis, e teremos assim um soro nas condições de melhor exito.

Apesar d'isto, CHENOT e PICQ ficarão sendo os iniciadores da sero-therapia no mormo, cabendo-lhes ao mesmo tempo a honra de ter contribuido com o seu trabalho e com a sua intelligencia para dilatar os seus limites, para augmentar o numero das suas conquistas.

GRIPPE

A corrente das novas ideias, a moderna orientação da therapeutica pathogenica das molestias microbianas, no seu caminhar constante, já abrangeu e arrastou a grippe, não obstante as dissidencias levantadas na sua parte etiologica, embora ainda não bem determinado o seu verdadeiro agente productor.

BRUSCHETTINI, preparador no Laboratorio de TIZZONI, em Bolonha, encontrando, no anno findo, no sangue de individuos portadores de grippe uma bacteria identica á descrita por PFEIFFER, lembrou-se de vaccinar com ella alguns animaes e de estudar as propriedades do seu soro.

Conseguida a vaccinação com as culturas filtradas, constatou no decurso das suas bem orientadas experiencias que o soro dos vaccinados, inoculado em outros, mesmo em fraca dóse, lhes conferia uma immundade segura contra os effeitos da referida bacteria.

Caminhando mais além, poude ver que o mesmo soro ma-

nifestava propriedades curativas de um certo apreço, bastando-lhe a quantidade de 6^c para curar um animal em plena infecção, á qual succumbiria no espaço de cinco a seis dias. A quantidade do mesmo soro, como vaccina, mostrou-se-lhe bem mais diminuta, pois com menos de um gramma conseguiu immunisar um coelho do peso de um kilogramma.

Não nos foi possível encontrar a confirmação dos trabalhos do bacteriologista italiano, facto que de resto nos não surprehende se attendermos ao seu recente conhecimento e ao longo tempo necessario para experiencias d'esta ordem; mas, como vemos, apresentam-se com aspecto tão animador que nos fazem esperar essa confirmação, e mesmo um mais amplo desenvolvimento com as suas consequencias praticas.

Apesar do limitado numero de observações experimentaes, é indubitavel que as já feitas constituem outro elemento a mais, corroborativo da importancia, bem manifesta, da sero-therapia.

SEPTICEMIAS

As septicemias provocadas pelo *streptococcus pyogenes* principiam hoje a olhar-se, como podendo tambem entrar na esphera da acção do novo methodo therapeutico, graças aos trabalhos de MIRONOFF, executados no laboratorio do professor STRAUSS.

Com a mira em verificar se os principios d'este novo methodo podiam ser applicaveis ás manifestações morbidas do *streptococcus*, MIRONOFF encaminhou-se primeiro em procura da vaccinação contra este agente; e, realisada ella por um processo differente dos preconizados por LINGELSHHEIM e FRÄNKEL, explorou sem demora as propriedades do soro dos vaccinados. Não lhe foi necessario dispendir grande somma de esforços para reconhecer o poder immunisante e curativo d'este humor.

Pelo que respeita ao primeiro, viu que, inoculado o soro em animaes na dóse de 3^{c.c.} a 4^{c.c.} por cada kilogramma do seu peso, os collocava nitida e accentuadamente ao abrigo dos effeitos do *streptococcus* como com qualquer outro pro-

cesso vaccinal; quanto ao poder curativo demonstrou que com doses de 4^{cc} a 5^{cc} por kilogramma do animal, é facil jugular, no espaço de tres a quatro dias, uma septicemia aguda já em evolução.

Citemos duas das suas muitas experiencias:

Dois coelhos de 2150^{gr}. cada um, são inoculados com 5^{cc} de uma cultura virulenta de streptococcus; passadas vinte e quatro horas declara-se a septicemia.

Um d'elles é submettido ao tratamento pelo soro, recebendo por uma só vez 8^{cc}; o outro serve de prova. Este morre ao decimo terceiro dia com todo o quadro symptomatico de um processo septicemico agudo; aquelle resiste, restabelecendo-se desde o terceiro dia da infecção.

Um coelho de 2100^{gr}. soffre a 5 de fevereiro de 1893 uma inoculação de 5^{cc} da cultura streptococcica virulenta; no dia seguinte o animal apresenta-se abatido, com diarrheia e uma temperatura de 40°,6. N'este mesmo dia dá-se-lhe uma injeção de 5^{cc} de soro de coelho vaccinado. O mesmo estado em 7; segunda injeção de 5^{cc}. Em 8 a temperatura baixa a 39°,6 e o appetite volta; terceira injeção de 5^{cc}. Continuam a accentuar-se as melhoras no dia 9; quarta injeção de 2^{cc} apenas. A temperatura desce á normal e o coelho cura, augmentando de peso nos dias posteriores.

Devemos confessar que o soro que preveniu e combateu a septicemia aguda, geral, mostrou-se impotente quanto aos processos septicos inflammatorios locais; todavia, a importancia d'este segundo facto é bem minima comparativamente com a do primeiro.

Os trabalhos, a que nos vimos referindo, antolham-se-nos de grande valor, levando-nos a predizer um futuro reservado á sero-therapia nas infecções streptococcicas generalizadas, primitivas ou secundarias, de fórma septicemica, pyohemica ou septo-pyohemica.

Se não ha duvida de que a frequencia de taes infecções tem diminuido consideravelmente, mercê do advento da anti-sepsia e asepsia, é certo, comtudo, que ainda apparecem uma ou outra vez, quer consecutivamente aos traumatismos accidentaes ou operatorios, quer no decurso de certas molestias como a diphteria, escarlatina, variola, etc., uma das causas da sua terminação fatal.

Utilizando-se animaes de maior tamanho que as caviás e os coelhos, e conferindo-se-lhes o maior gráo possível de immuidade, cremos bem que se conseguirá um soro nas devidas condições para ser applicado ao homem. E, embora este humor se manifeste impotente contra as affecções septicicas locaes, nem por isso deixará de prestar valiosos serviços; localizando o processo morbido, evitará que o organismo seja presa de uma septicemia aguda, a que póde succumbir (1).

(1) Ás applicações sero-therapicas nas molestias communs ao homem e aos animaes podemos ainda acrescentar outras em molestias só proprias d'estes ultimos. Estão n'este caso o mal vermelho dos suinos (EMMERICH), a pneumo-enterite dos mesmos (METCHNIKOFF) e a infecção produzida pelo *Vibrio Metchnikovii* (SANARELLI).

CONCLUSÃO

A sero-terapia alcançou os seus fins, não só por proporcionar
no tratamento das profusas micróticas, como que para
as poder ser tratadas, pois pelos estudos de nós, para
pela observação de outros.

Os dados dos exames, feitos no Laboratório, e os re-
sultados publicados, demonstram de forma elocaz a sua efica-
cia. Os resultados obtidos têm sido tais, e nos permitem
relatar, novamente no futuro, na literatura e na imprensa,
que o estudo desta doença e novo método de diagnóstico, nos
mais conhecidos.

Os seus elementos de reação e de ampliação vêm sur-
tindo, dia a dia, a medida que os nossos estudos
pela saúde e vida de milhares de indivíduos, não querendo nos
os diversos e complexos fenômenos da biologia do
animal e do ambiente humano.

A patologia, através desta, os fundamentos pelas vá-
rietas do ser humano, há de ser, cada vez, e aperfeiçoar-

CONCLUSÃO

A sero-therapia alcançou já hoje um logar importante no tratamento das molestias infectuosas, logar que jámais lhe poderá ser usurpado, quer pelos ataques de uns, quer pela descrença de outros.

Os dados tão salientes, sahidos do Laboratorio, e os resultados palpaveis, dimanados da Clinica, elevaram-n'a a tal logar. Os resultados clinicos têm sido taes, e nós pudemos vel-os, mórmente no tetano, na diphteria e na pneumonia, que o estudo d'este grande e novo methodo se impoz aos mais incredulos.

Os seus elementos de reforço e de amplitude vêm surgindo dia a dia, á medida que os infatigaveis luctadores pela saude e vida da humanidade vão interrogando um a um os diversos e complicadissimos phenomenos da biologia do animal e do infinitamente pequeno.

A pathologia, abalada desde os fundamentos pelas descobertas do sabio mestre PASTEUR, continuadas e aperfeiçoa-

das pelos seus notaveis e talentosos discipulos, soffreu a revolução que taes descobertas faziam esperar.

A therapeutica cirurgica, arrastada pelo redomoinho revolucionario, entrou resolutamente em uma nova phase. A therapeutica medica cabe agora a sua vez; não podia ficar muda na vasta contemplação de tantas e tão colossaes conquistas.

Inaugura-se o novo methodo e ella lá vae tambem de conquista em conquista; e, se, por emquanto, está longe da terra promettida, é porque o caminho é, longo, a jornada penosa e, só ha pouco, principiou a caminhar. O methodo é novo e por isso mesmo é-lhe impossivel satisfazer, desde já, ás exigencias reclamadas pelos impacientes ou pelos scepticos; conserva-se ainda imperfeito e consequentemente não póde, por ora, manifestar todo o seu valor.

Mas a iniciação é em extremo auspiciosa. Por um lado, procura-se o melhor processo vaccinal para obter um soro o mais activo possivel; por outro lado, o que é ainda mais importante, tenta-se isolar d'este humor os seus principios therapeuticos para só elles serem applicados na dóse conveniente. E, quando o chimico no seu labutar incessante nos entregar taes principios, a sero-therapia, assim o pensamos, será de vez proclamada e preconisada ampla e rasgadamente.

Garantem-lhe o brillantismo do seu futuro não só a sua perfeita e completa racionalidade, mas ainda a sua absoluta innocuidade.

III

INTERPRETAÇÃO DOS EFEITOS THERAPEUTICOS DO SORO

É este um dos assumptos, cuja analyse circumstanciada muito alongaria o nosso trabalho; mas o que escrevemos na *Introdução*, encurta o caminho a percorrer.

Surge, desde já, a questão prévia: os effeitos therapeuticos do soro, que tivemos occasião de apreciar no capitulo anterior, dependem dos seus effeitos physiologicos? A resposta não embarça; tudo quanto dissemos depõe na falta de correlação intima entre uns e outros. Demonstram-n'o á saciedade, não só o facto do soro dos animaes sensiveis jámais despertar tães effeitos therapeuticos, mas tambem o facto do mesmo humor dos animaes vaccinados contra uma dada molestia só n'esta revelar os seus beneficios.

Trata-se, pois, de uma acção especial; e a natureza d'esta acção é o alvo, em torno do qual gravitam as opiniões,

Na therapeutica das molestias infectuosas dois pontos ha em mira:—atacar directamente o agente morbigeno ou indirectamente, reforçando o organismo nã sua lucta com elle. Para o acertado e conveniente emprego d'estes dois meios, porém, têm-se sempre perscrutado o modo como o organismo se desembaraça do inimigo na cura espontanea, natural, para se imitar o seu processo; vae n'isto a noção pathogenica, noção preciosissima.

D'aqui resulta que as hypotheses levantadas a proposito das defezas organicas degladiam-se agora na interpretação dos effeitos therapeuticos do soro dos vaccinados.

A eschola allemã, crendo ver n'este humor certos principios bactericidas, que impedem completamente o desenvolvimento do agente pathogenico productor da immuidade, suppõe que o soro actua por estes mesmos principios, quando introduzido no organismo doente. Trata-se, pois, de uma acção, visando directamente o agente morbigeno.

Não nos demoraremos sobre esta hypothese. Já vimos o seu pouco ou nenhum fundamento no tocante ás defesas organicas, e, com maioria de razões, não a cremos admissivel na interpretação dos effeitos therapeuticos do soro. A falta de relação constante entre a immuidade adquirida e o estado humoral bactericida, a desharmonia completa entre o que se passa *in vitro* e no organismo animal, não permitem suppor as resistencias organicas dependentes de puras modificações estaticas, nem os effeitos therapeuticos subordinados a uma mera acção antiseptica directa.

Os sectarios d'esta doutrina insistem tenazmente em al-

guns factos bem averiguados do poder destruidor do soro para certos elementos pathogenicos; ora, se é certo que em alguns casos, como no *Vibrio Metchnikovii*, o soro dos vaccinados manifesta realmente tal poder, não é menos exacto tambem que este não persiste no animal e que fóra d'elle só dura um pequeno espaço de tempo, findo o qual, as bacterias principiam a vegetar exuberantemente, dando bellas culturas altamente virulentas.

Se tal poder só apparece em casos raros, se mesmo n'estes casos não subsiste no organismo, e se, por outro lado, a sua duração é ephemera, parece-nos estarmos em presença de um dos phenomenos reveladores da grande lei da adaptação dos seres. Estes, com effeito, para poderem viver em um meio differente d'aquelle em que viviam, têm de lutar contra todas as influencias nocivas, e n'esta lucta succumbem os mais fracos, resistindo unicamente os mais fortes, os melhores adaptados, cujas gerações povoam o novo meio.

Ha mesmo factos comprovativos d'esta adaptação. Assim o soro muito microbicida para a bacteridia carbunculosa permite, todavia, a germinação dos seus esporos; e os virus nascidos d'estes vivem perfeitamente no mesmo soro.

HAFKINE, CHRISTMAS e FRENDEIREICH observaram a morte de muitas bacterias, quando, tendo vivido no soro, eram bruscamente transportadas para o caldo cultural; e aqui, por certo, não podem ser invocadas as *proteides* de HANKIN ou as *alexinas* de BUCHNER.

Os dados fornecidos pela analyse experimental são ainda corroborados pela clinica, mostrando-nos a ausencia de pro-

priedades bactericidas do soro de individuos, que resistiram á infecção, e, pelo contrario, a sua presença em outros mortos da mesma; e isto certamente não succederia, se por ventura os effeitos therapeuticos do soro dependessem do seu poder antiseptico directo.

Mal se comprehenderia mesmo n'esta hypothese, como alguns centímetros cubicos de soro — onde tudo leva a crer que o principio ou os principios activos existem em pequena quantidade — fossem sufficientes para determinar os resultados descriptos atraz, diffundindo-se, demais, pela grande massa dos liquidos organicos. Um soro de tal força antiseptica, jámais conhecida, devia destruir em alguns minutos toda a vegetação cultural, onde se lançasse; e tal não se dá.

A theoria da acção bactericida não a julgamos, pois, viavel; de resto a grande legião dos seus defensores com BUCHNER á frente, vendo faltar-lhe os recursos, têm retirado do combate, ficando apenas algum obstinado a esgrimir o ultimo argumento que lhe resta. Assim vemos nós PFEIFFER e WASERMANN, ainda ha pouco acerrimos apologistas de tal theoria, mudarem hoje de rumo, confessando publicamente, em trabalhos sobre a cholera, a pouca importancia das propriedades bactericidas dos humores dos vaccinados na interpretação da immundade e da cura.

Mas, sem tocar os extremos, o soro não poderá actuar sobre os elementos pathogenicos, impressionando a sua vida, a sua multiplicação, o seu funcionamento?

Assim o pensam os adeptos da *theoria attenuante* das resistencias organicas, patrocinados pelo professor BOUCHARD.

Para estes, com effeito, o soro opera os seus resultados curativos, attenuando os micro-organismos. A interpretação é interessante. A eschola de BOUCHARD sustenta, como vimos, que a nocividade dos infinitamente pequenos depende mormente de certos dos seus productos, que, actuando sobre os centros nervosos vaso-motores, os paralyza, impedindo assim que possam reagir ás irritações periphericas dos proprios agentes ou das suas toxinas; e d'este modo, faltando a dilatação vascular activa, a diapedese e consequentemente a phagocytose leucocytaria, o organismo, inhibido de uma importante defesa, succumbe sem poder lutar energicamente.

Posto isto, a referida eschola suppõe que o soro dos vaccinados, levando ao organismo infectado os seus principios attenuantes, modera consideravelmente a virulencia dos agentes, não lhes permittindo, pelo menos, a elaboração dos taes productos paralyzadores e collocando-os por outro lado em melhores condições de serem englobados e destruidos pelo elemento cellular luctador, pelo phagocyto.

A theoria desperta, na verdade, o enthusiasmo pela sua concepção original, mas não convence, porque lhe faltam para isso as verdadeiras provas.

Em primeiro logar o seu fundamento é demasiadamente instavel, pois vimos como carecia de positividade a hypothese de BOUCHARD sobre o papel das toxinas microbianas no determinismo da infecção; por outro lado escasseïam os factos comprovativos do poder attenuante dos humores dos animaes vaccinados; e os poucos, que se lançam na arena da discussão, vão rareando, á medida que os experimenta-

dores, não satisfeitos com os phenomenos observados *in vitro*, mais se preocupam em sondar o que se passa no verdadeiro meio cultural — o organismo.

A molestia pyocyanica é constantemente invocada como prova irrefragavel de tal poder; mas esta mesma é ainda posta em duvida e que o não fosse, ella só não poderia arvorar-se em creadora de uma theoria geral.

Suppondo incontestaveis para a molestia pyocyanica as propriedades attenuantes do soro dos vaccinados, ainda assim não vemos bem como interpretar com ellas os effeitos curativos; com attenuação tão fraca difficilmente se comprehende o estado refractario e muito menos os frisantes resultados no que respeita á cura.

Para BOUCHARD a sero-therapia não representa um novo methodo therapeutico das molestias infectuosas, mas uma variante da therapeutica antiseptica com a differença apenas do antiseptico ser fornecido pelo animal em logar de o ser pelo mineral ou pelo vegetal.

Já esperavamos este modo de ver do talentoso professor.

Concebendo a possibilidade da realisação da antiseptia interna, lançou-se ardentemente em cata da substancia a mais microbicida e a menos toxica, substancia capaz de destruir o inimigo nos mais infimos meandros da economia sem offender ou perturbar no seu equilibrio funcional o elemento cellular, pelo menos, o elemento nobre por excellencia — a cellula nervosa.

O seu denodado empenho serenou, porém, ao cabo de algum tempo; a sua energia fraquejou, provavelmente por

lhe ter surgido a visão de que o caminho trilhado mal poderia conduzi-lo ao almejado fim.

No entanto, sempre alerta, ouve as communicações de HERICOURT e RICHEL sobre a vaccinação pelos humores animaes; concorre com a sua actividade para o estabelecimento do principio da immunisação; e, conhecidas as propriedades preventivas e curativas dos humores dos vaccinados, eis que julga realisado o seu ideal. Os taes antisepticos, que tanto procurara no mundo mineral e vegetal, escapavam-lhe occultos no organismo animal.

Respeitamos muito o sabio professor, temos mesmo pelo seu bello talento a maior veneração, mas por este caminho não podemos acompanhal-o.

O que dissémos leva-nos a rejeitar a hypothese dos effeitos therapeuticos do soro serem funcção principal de principios bactericidas, attenuantes, n'elle contidos. Com isto não pretendemos negar em absoluto que, uma ou outra vez, n'esta ou n'aquella molestia, elles não possam existir e exercer uma certa acção; mas esta jámais passará de um fraco adjuvante ou auxiliar da acção principal.

Se, o soro não realisa os seus effeitos therapeuticos por uma acção directa sobre o elemento pathogenico, não o fará elle por intermedio de principios antitoxicos neutralisadores das toxinas microbianas?

É esta a opinião dos partidarios da *theoria antitoxica* das defesas organicas, de que já fallámos.

Segundo estes, na economia invadida ha sempre ao lado da toxina a antitoxina, predominando a primeira no animal

que succumbe e a segunda no que resiste á infecção. No organismo immune a antitoxina abunda em grande quantidade.

Esta interpretação dos effeitos do soro, verdadeira, sem duvida, para o tetano e diphteria, deixa de o ser para as outras molestias de que nos occupámos. As razões já foram apontadas. Todas as investigações dirigidas n'este sentido com as bacterias diferentes das de KLEBS-LÖFFLER e NICOLAÏER tem sido negativas, quer realisadas *in vitro*, quer no proprio organismo dos animaes sensiveis e vaccinados.

As tentativas de generalisação na pneumonia e na cholera foram infructiferas. Para a pneumonia já vimos isso; para a cholera as ultimas observações de METCHNIKOFF, PFEIFFER e WASSERMANN, confirmando as de GRUBER e VINCENZI, mostram que as propriedades preventivas e curativas do soro dos vaccinados, não residem no seu poder antitoxico. Isto mesmo foi constatado por SANARELLI para com o vibrão de GAMALEIA (*Vibrio Metchnikovii*), bacteria muito visinha do bacillo virgula de KOCH.

O tetano e a diphteria são duas molestias, verdadeiros typos de intoxicação, onde os agentes productores, localisados estrictamente em uma pequena superficie, não se propagam pela economia, mas fabricam productos altamente toxicos, que, diffundindo-se pela intimidade dos tecidos, a intoxicam; e já por este facto era licito suppor que a explicação proposta para ellas não seria applicavel ás outras.

De tudo quanto fica dito, deprehende-se que a doutrina humoral, excepção feita do tetano e diphteria, é por demais

insuficiente para nos dar a verdadeira interpretação dos resultados colhidos pela sero-therapia. E, sendo assim, se não é por uma acção directa sobre o elemento morbigeno ou sobre os seus productos que o soro opera os seus effeitos, então só vemos que o possa fazer indirectamente, sobre o proprio organismo, reforçando-lhe ou excitando-lhe as suas naturaes defesas.

É este o modo de pensar dos solidistas ou melhor dos phagocytistas, visto que das differentes theorias cellulares, no tocante ás defesas organicas, a phagocytaria é a unica admissivel e largamente accete.

Já vimos como o genio de METCHNIKOFF, do insigne zoologo e bacteriologista, conhecedor das propriedades englobantes dos leucocyots, obra de BERNARD, FREIRICH, HOFMEISTER, RANVIER, etc., lhes attingiu bem o alcance, revelando em toda a sua grandeza a sua extrema importancia. Estes leucocyots, como toda a cellula de origem mesodermica, não só apprehendem e digerem substancias inertes, mas ainda corpos vivos, agentes pathogenicos na pujança da sua actividade e virulencia (1).

Vimos tambem como as noções adquiridas sobre as di-

(1) Nem todos os leucocyots são phagocyots. Das quatro variedades, estabelecidas por EHLICH e FLEMMING — *lymphocyots*, *leucocyots mono-nucleares*, *eosinophilos* e *neutrophilos* — só a segunda e quarta pertencem a esta cathegoria. Estas duas variedades manifestam ainda uma certa differença, uma especie de selecção quanto ao englobamento das bacterias. Assim o bacillo da lepra é recusado pelos *neutrophilos* e apprehendido pelos

versas especies de sensibilidade dos leucocyts e sobre as propriedades chimiotaxicas dos productos microbianos tinham vindo esclarecer a doutrina, explicando o motivo, porque o phagocyto vem ou não ao encontro dos invasores. Estas affinidades dos leucocyts para com certas substancias chemicas, comparaveis ás que outras cellulas manifestam em presença de determinados elementos, como as dos espermatozoides para o ovulo, as dos infuzorios para o oxygenio, etc., permittem-lhes ser impulsionados a distancia, semelhantemente aos organismos superiores, que, graças aos seus sentidos, experimentam sentimentos de attracção ou de repulsão pelos objectos que os rodeam.

Vimos mais como a chimiotaxia leucocyteria podia modificar-se durante a infecção, permittindo ao phagocyto, até ali repellido, caminhar agora para o campo da lucta.

Os sectarios d'esta doutrina admittem nos humores dos animaes vaccinados a existencia de principios particulares; mas estes, longe de exercerem uma acção directa sobre os agentes morbigenos ou as suas toxinas, actuam, pelo contrario, sobre o proprio organismo, sobre os seus defensores cellulares, levantando-lhes a energia na refrega contra o inimigo.

Applicada ás resistencias organicas, á immuidade, esta doutrina tem supportado violentos ataques; mas, resistindo sempre, tem caminhado triumphante, robustecendo-a mesmo

mono-nucleares, dando-se o contrario com o *streptococcus erysipelatis* e com o *gonococcus*.

muitos dos argumentos com que pretendem assetteal-a. Os factos que a confirmam abundam dia a dia e, como já dizia BROUSSAIS, nada ha tão brutal como um facto.

Ao lado de todos os elementos comprovativos da sua validade e de que já fallámos, existe outro, talvez de maior alcance convincente. Referim'o-n'os ás modificações quantitativas dos leucocytes nos organismos sensiveis durante a infecção, natural ou provocada, e nos vaccinados, consecutivamente ás inoculações microbianas.

ROEMER e BUCHNER constataram que as injeções intravenosas de *proteínas* bacterianas, particularmente do bacillo pyocyanico, provocavam uma abundante leucocytose geral do sangue; LIMBECK e PÉE chegaram ao mesmo resultado com a inoculação do *staphylococcus pyogenes aureus*. WERIGO estudou a influencia das inoculações de diversas bacterias sobre os leucocytes e viu que ella se manifestava por dois factores principaes: — diminuição immediata (hypoleucocytose) e augmento secundario (hyperleucocytose). A primeira é constante; a segunda só se revela, quando o animal resiste á infecção.

EVERARD, DEMOOR e MASSART, em um trabalho de collaboração, publicado ha um anno, fazem sobre o assumpto revelações importantissimas. Operando com varios agentes, notam, como WERIGO, que nos animaes, que succumbem ás inoculações virulentas, a hypoleucocytose persiste e accentua-se até á morte; nos que resistem, é, pelo contrario, passageira, seguindo-se-lhe de perto a hyperleucocytose, voltando o sangue aos seus caracteres normaes, só depois

da cura completa. Comparam, sob este ponto de vista, os animaes sensiveis e vaccinados e verificam, desde logo, que o sangue d'estes encerra maior quantidade de leucocytes e que a hypoleucocytose é n'elles muito mais fraca e quasi ephemera. Notam mais que na phase da hyperleucocytose os leucocytes predominantes são os *neutrophilos*, elementos de maior energia phagocytaria, e que todas estas modificações não têm logar com o emprego de agentes não pathogenicos.

SANARELLI veio tambem a publico com um trabalho não menos importante. Verificando que os humores dos animaes vaccinados contra o *Vibrio Metchnikovii* não manifestam propriedades bactericidas, attenuantes e antitoxicas, e, reconhecendo o papel importante da phagocytose na immunnidade e na cura, tentou uma serie de experiencias com o fim de estudar a variação do numero de cellulas brancas nos animaes sensiveis e vaccinados, submettidos ás inoculações virulentas.

As conclusões não diferem das precedentes. Assim vê que, emquanto nas caviae vaccinadas o numero de leucocytes emigrados no fóco de infecção attinge, no fim de cinco horas, o numero de 205:000 por mm. c., na cavia sensivel quasi não ha leucocytes. Estes dados concordam plenamente com os fornecidos pelo sangue. Na cavia sensivel a quantidade de leucocytes principia a decrescer rapidamente após a inoculação virulenta e o decrescimento persiste até á morte; na cavia vaccinada dá-se o contrario, produzindo-se uma verdadeira hyperleucocytose, que permanece até á cura.

N'estes trabalhos de subido valor resaltam, como vemos, cinco elementos de primeira ordem:— *diminuição persistente e accentuada dos leucocytos* (hypoleucocytose) no animal que succumbe e *augmento consecutivo e duradouro* (hyperleucocytose) no animal que resiste; *maior quantidade de leucocytos no sangue dos vaccinados e ausencia completa da phase de hypoleucocytose*; *agglomeração consideravel de leucocytos no ponto da inoculação virulenta nos vaccinados e falta quasi absoluta dos mesmos nos sensiveis*; *predominio em toda a hyperleucocytose dos leucocytos neutrophilos*; *emfim carencia de todas estas manifestações com as bacterias não pathogenicas.*

Estes cinco elementos representam incontestavelmente uma das melhores provas em favor da extrema importancia da phagocytose, tanto na immuidade como na cura natural ou espontanea.

Todo o facto anatomico tem a sua razão de ser, e o apparecimento da hyperleucocytose no animal, que resiste á infecção, encontra-a em a natural defesa organica pelos phagocytos.

A pitoresca phrase de FLÜGGE — *«les phagocytes produisent l'impression de tombes, apparaissant derrière la ligne de bataille, après l'achèvement de la lutte»* — phrase que foi bastante para convencer muitos sabios de que os phagocytos só englobavam bacterias, préviamente mortas pelos humores, cahiria certamente perante os factos, acima descriptos, se por ventura outros a não tivessem já eliminado da sciencia bacteriologica.

A economia invadida defende-se, pois, principalmente, pelos seus phagocytos. Durante a infecção, a par das modificações no seu numero, operam-se outras na sua chimiotaxia; repellidos a principio pelos productos chimiotaxicos negativos, tornam-se depois insensiveis a elles e muito excitaveis pelos attractivos, correndo d'este modo em massa para o campo da batalha.

Dito isto, voltemos agora ao nosso ponto.

Se os effeitos therapeuticos do soro não procedem da accção directa sobre os agentes ou as suas toxinas; se é sobre o proprio organismo que esta accção incide; e, se a phagocytose representa a defesa organica por excellencia, a boa logica leva-nos a admittir, como unica aceitavel, a hypothese da accção do soro sobre os phagocytos. Este modo de ver não é apenas a legitima deducção do que atraz exposemos; factos ha já que o comprovam.

SANARELLI nos trabalhos a que, ha pouco, nos referimos, comparou entre si, sob o ponto de vista da intervenção dos elementos cellulares na immundade e na cura, animaes sensiveis, vaccinados e tratados pelo soro. Inoculadas as tres series de animaes com os virus activos, viu que a reacção cellular, quasi nulla na primeira, era, pelo contrario, muito pronunciada nas duas ultimas. Este facto harmonisava-se com as modificações numericas dos leucocytos na massa sanguinea. Na primeira serie a hypoleucocytose manifestou-se cedo e persistiu até á morte; nas duas restantes foi substituida pela hyperleucocytose que continuou até á cura completa.

Para que nenhuma duvida restasse sobre o verdadeiro valor das suas investigações, não se esqueceu de as submeter á contra-prova.

Se o soro exerce uma acção directa sobre os agentes pathogenicos, como pensam os humoristas, tal acção deve ser independente de uma temperatura estrictamente normal; se, ao contrario, actua sobre os phagocytos, as variações thermicas devem influir nos resultados.

Pois bem, SANARELLI, tomando quatro caviás, a primeira só inoculada com o virus, a segunda e terceira inoculadas e tratadas com o soro e a quarta nem inoculada nem tratada, collocou esta ultima e a terceira em um recipiente metallico com agua a 20° e as outras nas suas respectivas gaiolas; ora, a primeira e a terceira succumbiram ao cabo de algumas horas, a segunda curou completamente e a quarta não se resentiu do resfriamento.

A contra-prova não podia ser mais significativa; a temperatura influiu completamente na terminação do processo infectuoso; o soro dos vaccinados excita a actividade phagocytaria.

Não se limita a isto a sua acção. A hyperleucocytose, revelada nos animaes tratados com o soro, mostra que este provoca tambem o augmento dos leucocytos, augmento a que SANARELLI sempre assistiu com as simples injecções do soro dos vaccinados.

O soro excita, pois, o phagocyto para a lucta e engrossa as fileiras dos combatentes; com a sero-therapia copia-se o processo da cura espontanea, natural. A sero-therapia não

é, como julga BOUCHARD, apenas uma variante da therapeutica antiseptica; constitue um novo methodo therapeutico, baseado na verdadeira pathogenia, pedra angular do grandioso edificio da therapeutica racional.

E, para terminar, duas palavras apenas sobre a natureza e origem dos principios activos do soro.

As reacções a que se tem submettido este humor com o fim de isolar taes principios, levam a crer que se tracta de corpos de natureza proteica; resta ainda saber, em que grupo ou grupos das substancias albuminoides devem incluir-se.

Relativamente á sua origem levanta-se a controversia. Uns consideram-n'os como as proprias materias vaccinaes microbianas, retidas no organismo do vaccinado; outros como os proprios productos toxicos dos agentes em combinação especial com os corpos albuminoides do mesmo vaccinado; outros ainda como o resultado de uma elaboração cellular.

A primeira hypothese, já formulada por TOUSSAINT na sua theoria da immuidade, é inadmissivel. Vejamos. Com as materias vaccinaes microbianas a immuidade só se revela ao quarto dia, com os principios contidos no soro apparece desde logo; as primeiras resistem a temperaturas elevadas, os segundos são destruidos.

As materias vaccinaes eliminam-se completamente, quatorze dias depois da vaccinação, e, não obstante, o soro dos vaccinados continua a manifestar as propriedades preventivas e curativas, propriedades que ainda se mantêm no caso mesmo do animal soffrer espoliações successivas na sua massa sanguinea.

Como estes, muitos outros argumentos poderíamos invocar; mas julgamos desnecessario tal trabalho.

Com esta hypothese a transmissão da immuidade seria inexplicavel; e bastaria a simples ideia de que o organismo, nas suas mutações constantes, não poderia esquecer taes materias, para se ver desde logo a impossibilidade absoluta da sua longa permanencia no sangue dos vaccinados.

A segunda hypothese foi apresentada por EMMERICH e TSUBOI. Estes invocam a presença no sangue de uma substancia particular — a *immunproteina* — que, combinando-se com as toxinas microbianas, originaria outra — a *immuntoxinproteina* —. Esta, mantida nos humores, penetraria no corpo das bacterias no momento da infecção e, desdobrando-se nos seus dois componentes, destruil-os-hia.

Sem um unico factio positivo a corroboral-a, a hypothese dos dois auctores allemães tem contra si os mesmos argumentos, que invocamos contra a primeira. É uma pura concepção e nada mais.

Resta-nos a da elaboração cellular. As considerações expostas contra as duas primeiras provam a veracidade d'esta ultima. Mas ha mais. BOUCHARD em numerosas e importantes experiencias demonstrou que os principios activos do soro, injectados em um animal, não se mostravam nas suas urinas, e como elles, passado algum tempo, desaparecem do organismo do mesmo animal, deve admittir-se que são destruidos.

Ora, destruindo-se no transfundido e não se eliminando tambem pelas urinas do fornecedor do soro, é logico pensar

que n'este ultimo se passa o mesmo phenomeno; e, como, por outro lado, taes principios persistem nos seus humores, é evidente que são elaborados pelas cellulas.

Esta hypothese é a unica acceitavel. Com ella comprehende-se perfeitamente a transmissão da immundade e a persistencia, durante annos, das propriedades preventivas e curativas do soro dos animaes vaccinados.

As colonias cellulares, impressionadas pelas materias vaccinaes, adquirem novas propriedades que transmittem ás suas gerações; mas, como toda a funcção inutil tende a desapparecer — é a grande lei da evolução — para que taes propriedades permaneçam, urge que, de longe em longe, o animal seja novamente impressionado.

É isto mesmo o que se faz com a pratica das revaccinações; é este mesmo principio que se tem sempre em vista na colheita do soro para as applicações clinicas do novo methodo therapeutico.

BIBLIOGRAPHIA

PARTIE THÉORIQUE

- GARALIA — Les poésies sacrées. Bibliothèque Médicale
(Charcot-Dobner, 1892)
- BOUILLON — Traité pratique des maladies infectieuses. Paris
1889.
- BOUCHARD — Les microbes pathogènes. Paris, 1892.
- ARAGO — Les comètes. (Bibliothèque scientifique internationale)
Paris, 1891.
- CHARCOT et BOUCHARD — Traité de médecine, tome I.
MÉTCHNIKOFF — Leçons sur la pathologie comparée de l'homme.
Paris, 1892.
- LECLERC — L'infériorité. Paris, 1893.
- MÉTCHNIKOFF — Annales de l'Institut Pasteur, 1887, page
197, 200, 321, 503, et 505 — 1888, pag. 25 — 1889,
pag. 280 — 1890, pag. 35, 65 et 193 — 1891, pag.
465 et 531 — 1892, pag. 289 — 1893, pag. 50 et
403 — 1894, pag. 1.

PARTE THEORICA

- GAMALEIA — *Les poisons bactériens*, (Bibliothèque Médicale Charcot-Debove, 1892).
- BOUCHARD — *Thérapeutique des maladies infectieuses*, Paris, 1889.
- BOUCHARD — *Les microbes pathogènes*, Paris, 1892.
- ARLOING — *Les virus*, (Bibliothèque scientifique internationale, 1891).
- CHARCOT et BOUHARD — *Traité de médecine*, tomo I.
- METCHNIKOFF — *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation*, Paris, 1892.
- LETULLE — *L'inflammation*, Paris, 1893.
- METCHNIKOFF — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1887, pagg. 197, 200, 321, 503 e 505 — 1888, pag. 25 — 1889, pag. 289 — 1890, pagg. 35, 65 e 193 — 1891, pagg. 465 e 534 — 1892, pag. 289 — 1893, pagg. 50 e 403 — 1894, pag. 1.

- CHAUVEAU — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888, pag. 66.
 LUBARSCH — id. 1888, pag. 160.
 DUCLAUX — id. 1888, pag. 494.
 MASSART ET BORDET — id. 1888, pag. 249
 — 1891, pag. 417.
 TCHISTOWISCH — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1889, pag.
 337.
 BUCHNER — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1889, pag. 491.
 GABRITCHEWSKY — id. 1890, pag. 346.
 DANILEWSKY — id. 1890, pag. 545.
 VAILLARD ET VINCENT — id. 1891, pag. 1.
 METCHNIKOFF ET ROUDENKO — id. 1891, pag. 479.
 — ET ROUX — id. 1891, pag. 567.
 ROUX — id. 1891, pag. 517.
 PTERMAN — id. 1891, pag. 506.
 ROUDENKO — id. 1891, pag. 515.
 RUFFER — id. 1891, pag. 673.
 CHRISTMAS — id. 1891, pag. 487.
 MASSART — id. 1892, pag. 321.
 VAILLARD — id. 1892, pag. 224 e
 676.
 VAILLARD ET ROUGET — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892,
 pag. 385.
 BORDET — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892, pag. 328.
 WERIGO — id. 1892, pag. 478.
 CHANTEMESSE ET WIDAL — id. 1892, pag. 755.
 SANARELLI — id. 1892, pag. 721 —
 1893, pag. 225.

- VAILLARD ET ROUX — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1893,
 pag. 65.
- ISSAEFF — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1893, pag. 260.
- EVERARD, MASSART ET DEMOOR, — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1893, pag. 165.
- EHRLICH — *Arch. de méd. exper. et d'anat. pathol.*, 1891,
 pag. 696 e 796.
- ARKHAROW — *Arch. de méd. exper. et d'anat. pathol.*, 1892,
 pag. 498.
- GAMALEIA — *Arch. de méd. exper. et d'anat. pathol.*, 1892,
 pag. 173.
- GUINOCHE — *Arch. de méd. exper. et d'anat. pathol.*, 1892,
 pag. 487.
- MOSNY — *Arch. de méd. exper. et d'anat. pathol.*, 1892,
 pag. 195.
- METCHNIKOFF — *Semaine médicale*, 1892, pag. 469 — 1893,
 pag. 27.
- CHARRIN, — *Semaine médicale*, 1892, pagg. 268, 489, 493
 — 1893, pagg. 85 e 257.
- PEKLEHARING — *Semaine médicale*, 1892, pag. 503.
- COURMONT — id. 1893, pag. 122.
- GAMALEIA — *Gazette hebdomadaire*, 1891, pag. 558.
- BARD — id. 1893, pag. 591.
- GAMALEIA — *Médecine moderne*. 1891, pag. 397.
- JUMON — id. 1891, pag. 647.
- CHARRIN ET GLEY — *Arch. de physiologie*, 1890, pagg. 625
 — e 724 — 1891, pag. 146 — 1892, pag. 168 — 1893,
 pagg. 74, 369 e 586,

QUEYRAT — *Révue de médecine*, 1892, pag. 68 — 1893,
pag. 162.

METCHNIKOFF — *Révue scientifique*, 1886, 1.^o s., pag. 683,
— 1892, 2.^o s., pag. 421.

Congrès international d'hygiène et de démographie à Lon-
dres, 1891.

Congrès de médecine interne à Leipzig, 1892.

PARTE EXPERIMENTAL E CLINICA

TUBERCULOSE

- HERICOURT ET RICHEL — *Académie des sciences*, 1888.
— — — *Société de biologie*, 1889, 1890 e
1891.
- HERICOURT, LANGLOIS ET SAINT-HILAIRE — *Société de biologie*,
1891.
- CHARRIN — *Société de biologie*, 1890.
- COUPARD ET SAINT-HILAIRE — *Société de biologie*, 1891.
- BERTIN ET PICQ — *Académie de médecine*, 1890.
- LEPINE — *Semaine médicale*, 1891.
- GRANGHER ET MARTIN — *Médecine moderne*, 1891, pag. 373.
- COURMONT ET DOR — *Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol.*,
1891, pag. 746.
- HERICOURT — *Arch. gén. de méd.*, 1892, pag. 385.

- PINARD — *Annales de gynécologie*, 1891.
 A. LE RAY — *Contribution à l'étude de l'hémathérapie*,
 (Thèse de Paris, 1891).
 DELANGLE — *Contribution à l'étude physiologique et thérapeu-
 tique du sérum*, (Thèse de Paris, 1891).
 Congressos de 1891 e de 1893.

SYPHILIS

- FEULARD — *Bulletin de la Société française de dermatologie
 et de syphiligraphie*, 1891.
 HERICOURT — *Arch. gén. de médecine*, 1892, pag. 393.
 DELANGLE — *Contribution à l'étude physiologique et thérapeu-
 tique du sérum*, (Thèse de Paris, 1891).
 TOMMASOLI — *Médecine moderne*, 1892, pag. 560 — 1893,
 pag. 652.
 KOLMANN — *Revue des sciences médicales*, 1893, pag. 627.
 PELIZZARI — *Médecine moderne*, 1893, pag. 563.

TETANO

- RENON — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892, pag. 233.
 VAILLARD ET ROUGET — id. 1892, pag. 385.
 — ET ROUX — id. 1893, pag. 64.
 SCHWARTZ — *Arch. méd. exp. et d'anat. pathol.*, 1891,
 pag. 802.

- TIZZONI ET CATTANI — *Arch. méd. exp. et d'anat. pathol.*,
1891, pag. 664.
- BARTH — *Semaine médicale*, 1893, pag. 105.
- TEISSIER — id. 1893, pag. 133.
- SCHWARTZ — id. 1893, pag. 156.
- RIKLIN — *Revue intern. de thérap. et de pharm.*, 1893, (26
de agosto).
- TALL — *Revue des sciences médicales*, 1893, pag. 510.
- ROTTFR — *Gazette hebdomadaire*, 1893, pag. 142.
- MORITZ, RANKE, ZIEMMSEN, BRUNNER — *Mercredi médical*,
1893, pag. 428.
- RARTH — *Semaine médicale des hopitaux*, 1893, (março).
- ALBERTONI — *Médecine moderne*, 1892, pag. 691.
- CAILLERET — *Des injections de sérum antitoxique dans le trai-
tement du tétanos*, (Thèse de Paris, 1893).
- GALMARD — *Contribution à l'étude du traitement du tétanos
traumatique, particulièrement par la méthode de TIZZONI*
(Thèse de Paris, 1893).
- Bulletin de l'Académie de médecine*, 1893, pag. 595.
- Revue des sciences médicales*, 1894, (janeiro).

DIPHTERIA

- ARONSON, BAGINSKY ET HENOCH — *Semaine médicale*, 1892,
pagg. 529 e 530.
- ARONSON — *Semaine médicale*, 1893, pag. 284.
- ..

- ARONSON — *Revue scientifique*, 1893. 2.° s., pag. 91.
 — *Mercredi médicale*, 1893, pag. 307.
 BEHRING — id. 1893, pag. 345.
 —, KOSSEL — *Revue des sciences médicales*, 1893, pagg.
 67 e 68.
 SALOMON — *Médecine moderne*, 1893, pagg. 532, 535 e 572.

PNEUMONIA

- EMMERICH ET FOWITSKY — *Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol.*, 1891, pag. 692.
 KLEMPERER — *Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol.*, 1891,
 pag. 692.
 ARKHAROW — *Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol.*, 1892,
 pag. 498.
 MOSNY — *Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol.*, 1892, pag.
 195 — 1893, pag. 259.
 FOA ET SCABIA — *Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol.*, 1892,
 pag. 423.
 ISSAEFF — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1893, pag. 260.
 KLEMPERER — *Médecine moderne*, 1892, pagg. 119 e 292.
 L. G. — id. 1893, pag. 184.
 PANSINI — *Revue des sciences médicales*, 1893, pag. 77.
 LARA — id. 1893, pag. 112.
 PANSINI, KRUSE — id. 1893, pag. 490.
 AUDEOUD — *Revue médicale de la suisse romande*, 1893,
 pag. 130.

HUGUES — *Gazette thérapeutique de Philadelphie*, 1892 (15 de outubro).

CHARCOT ET BOUCHARD — *Traité de médecine*, tom. IV, pagg. 898, 900 e 901.

FEBRE TYPHOIDE

CHANTEMESSE ET WIDAL — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892, pag. 748.

SANARELLI — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892, pag. 755.

BRUSCHETTINI — *Médecine moderne*, 1892, pag. 692.

BITTER — *Semaine médicale*. 1893, pag. 76.

HAMMERSCHLAG — *Gazette hebdommadaire*, 1893, pag. 537.

STERN — *Revue des sciences médicales*, 1893, pag. 499.

— *Mercredi médical*, 1893. pag. 264.

CHOLERA

JAWIN — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892, pag. 708.

METCHNIKOFF — id. 1893, pag. 403.

KETSCHER — *Arch. de méd. exper. et d'anat. pathol.*, 1893, pag. 765.

KLEMPERER — *Semaine médicale*, 1892, pag. 515.

LAZARUS — *Revue des sciences médicales*, 1893, pag. 81.

PAWLOWSKY, KLEIN — id. 1893, pag. 459.

—, BUCHSTAB — *Gazette hebdommadaire*, 1893, pag. 311.

KLEMPERER — *Gazette hebdommadaire*, 1892, pagg. 399 e 484.

RAIVA

BABES ET CHERCHEZ — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1891,
pag. 625.

BABES ET CATTANI — *Revue scientifique*, 1892, 2.° s., pag. 61.

TIZZONI ET SCHWARTZ — *Riforma medica* (agosto de 1891)
e *Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol.*, 1891, pag. 694.

MORMO

CHENOT ET PICQ — *Revue scientifique*, 1892, 1.° s., pag. 541.

GRIPPE

BRUSCHETTINI — *Revue scientifique*, 1893, pag. 346.

SEPTICEMIAS

MIRONOFF — *Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol.*, 1893,
pag. 441.

BAVA

Italia et Casertae — Anales de l'Institut Français, 1801,

pag. 625.

Bava et Casertae — Anales de l'Institut Français, 1802, 2^e s., pag. 61.

Italia et Casertae — Anales de l'Institut Français (agosto de 1801)

e titolo de Bava, Casertae et d'Almon, pag. 604.

MORNO

Casertae et Bava — Anales de l'Institut Français, 1802, 1^{re} s., pag. 541.

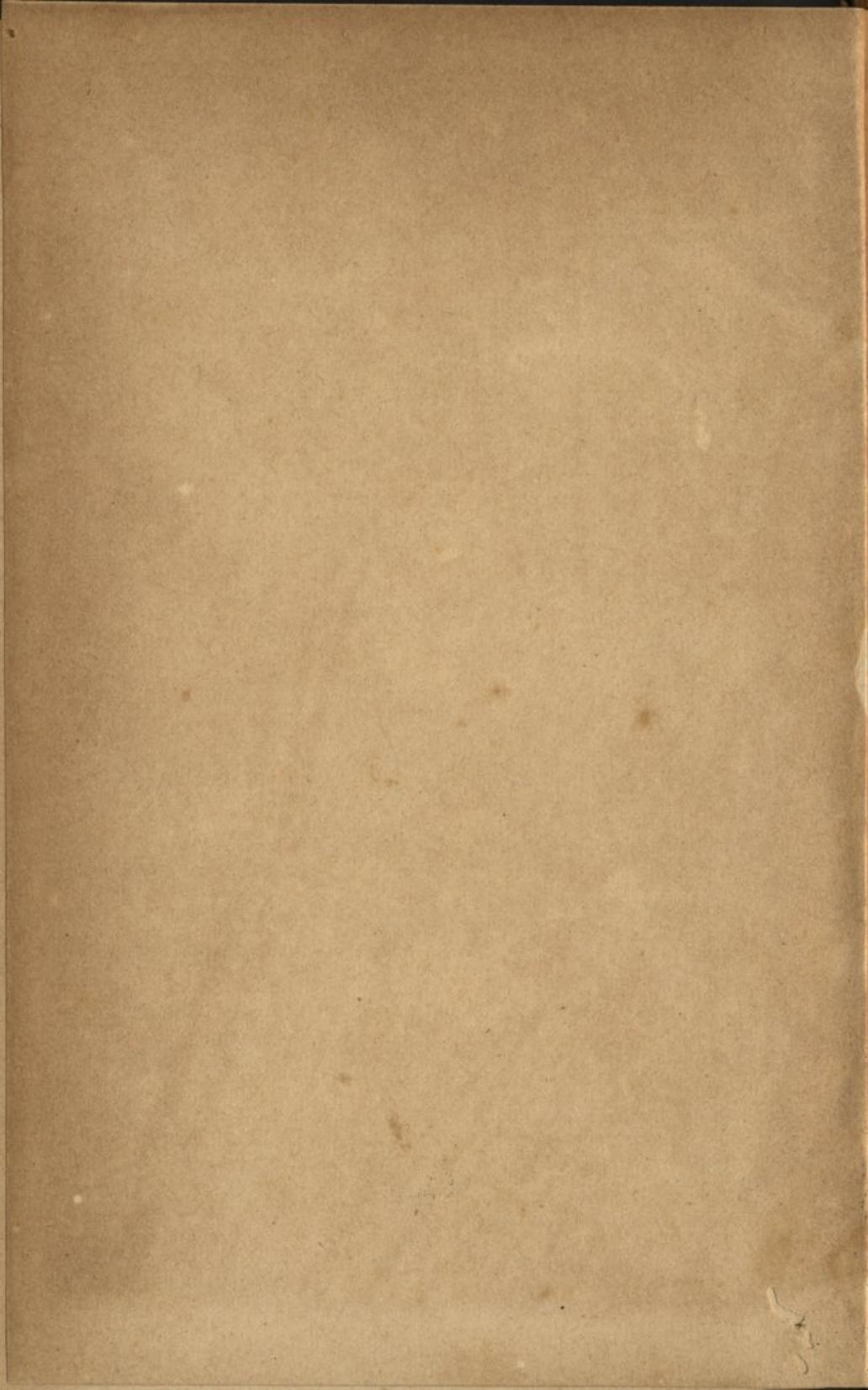
GRIPPA

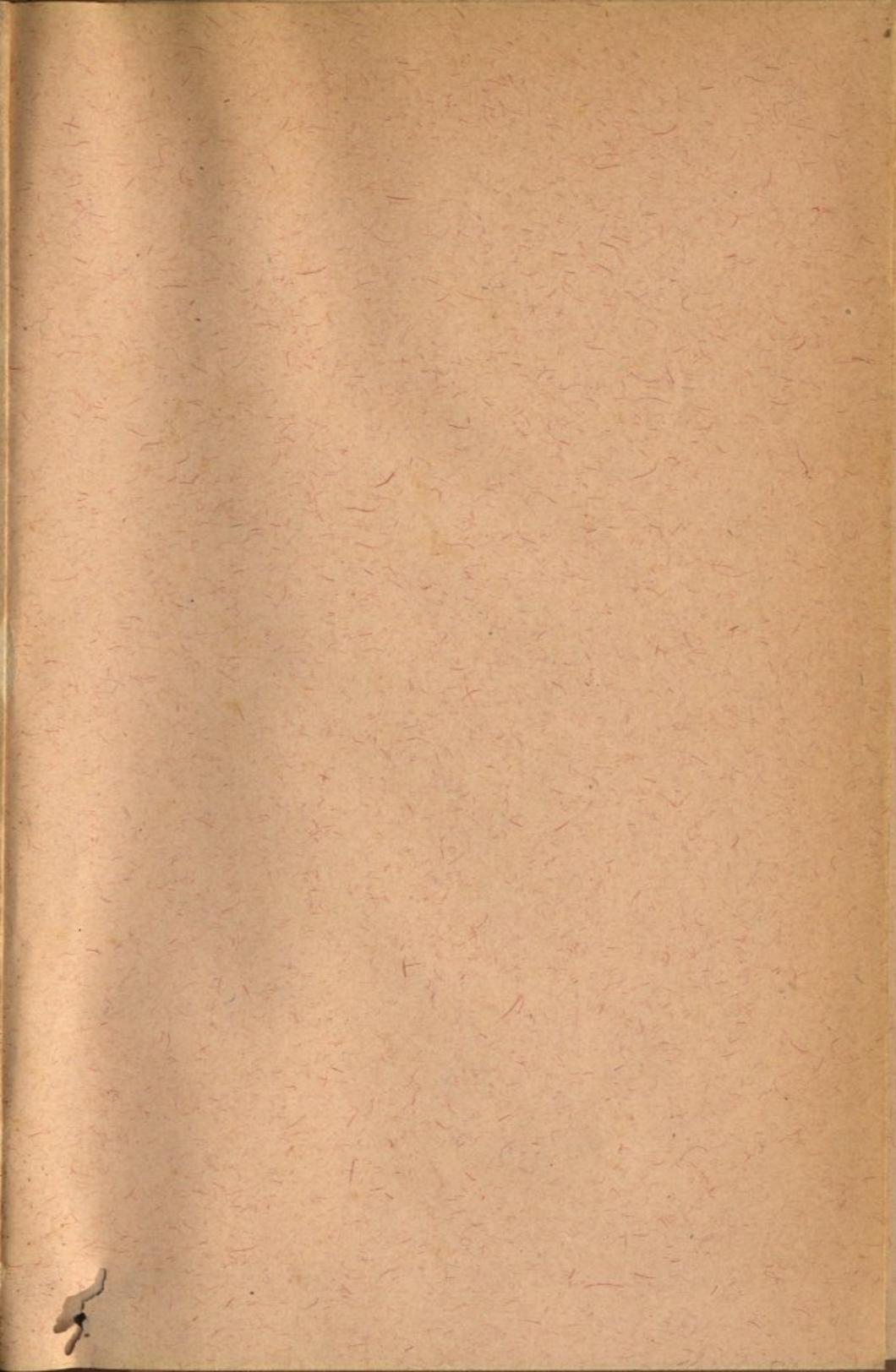
Bassano — Anales de l'Institut Français, 1803, pag. 316.

SEPTIMAS

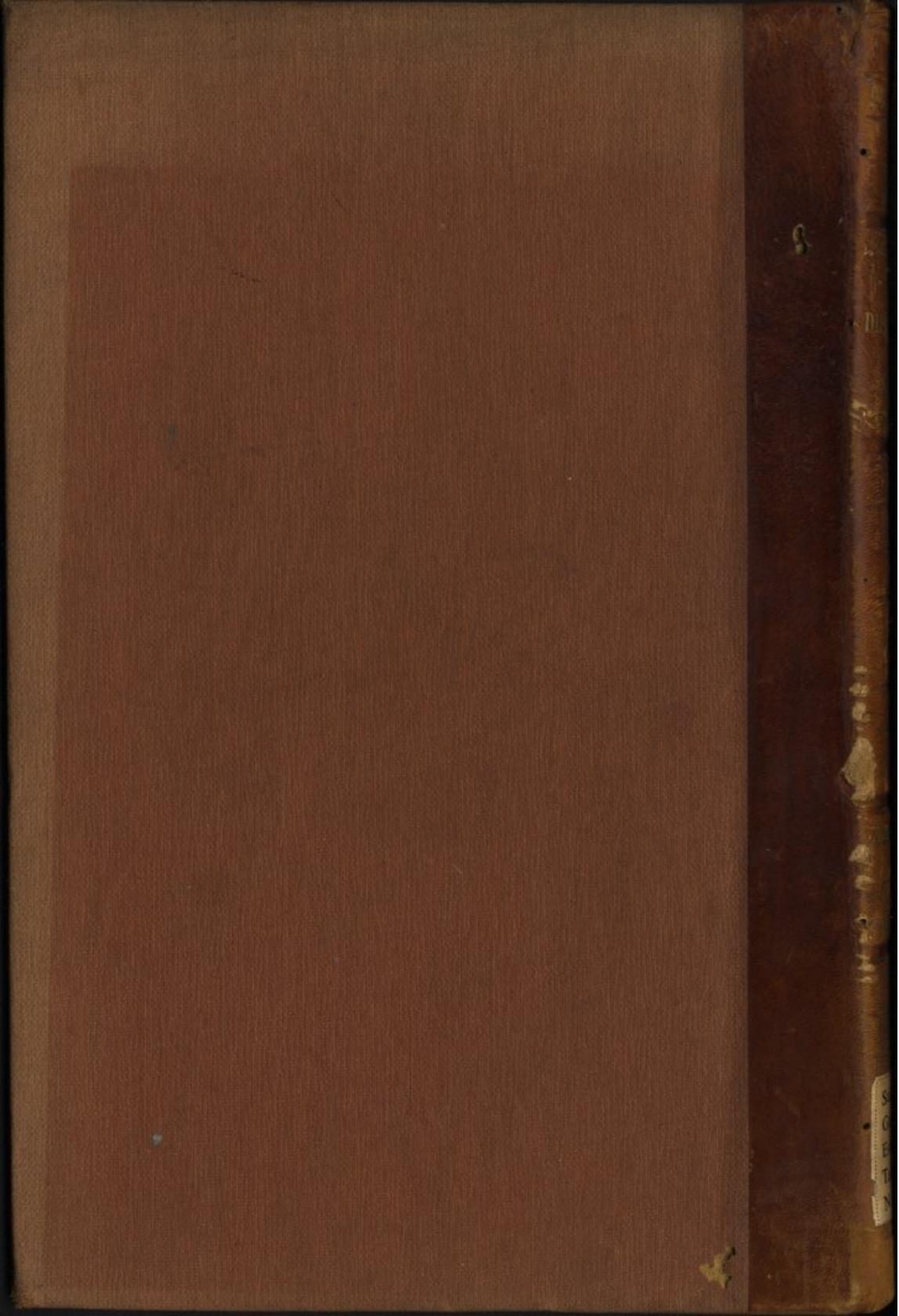
Milano — Anales de l'Institut Français, 1803,

pag. 441.









EDICINA

DA HOCHA

SERTAÇÃO

AUGURAL

1806

1806

1806

1806

1806

1806

1806

1806

1806

1806

1806

1806

1806

1806

1806

1806

Sala
Gab.
Est.
Tab.
N.º