

de 0,3 a 0,7, e affirma a impossibilidade de se obter um numero fixo com a mesma urina, o que o leva a appellar o coelho de «*cattivi reagenti*».

É outro auctor italiano, o professor MURRI (1), quem vai responder a PAVESI.

Com uma mesma urina injectada a tres coelhos, para determinar a sua toxidez *mediata*, MURRI obteve os resultados que vamos indicar.

O primeiro animal, com 1^k,410 de peso, morreu em 7 minutos depois de ter recebido sem interrupção e sem o minimo incidente 38 c. c.; o segundo, de 1^k,320, em 5 minutos, com 31 c. c.; o terceiro, de 1^k,375, em 5 minutos, com 38 c. c.

Relativamente aos phenomenos apresentados pelos animaes ha a notar:

No 1.º coelho — myose, convulsões tonico-clonicas com 31 c. c. e exophtalmia com os 38 c. c. que produziram a morte; no 2.º, myose e convulsões com 27 c. c. e exophtalmia com 31 c. c.; no 3.º, myose e convulsões com 31 c. c. e exophtalmia com 38 c. c. A temperatura rectal desceu cerca de 1º em todos os animaes; nenhum expelliu urina nem fezes.

Acerca dos caracteres da urina injectada o auctor apenas nos diz que a quantidade total era de 0,893; peso especifico igual a 1016, reacção alcalina, urea — 0,89 %.

Será possivel deixar de ver nestas tres experiencias uma notavel concordancia no modo de reagir dos tres coelhos? Juntamente com outras de igual natureza e valor, permitem-nos affirmar decisivamente que, se os coelhos que vão ser sacrificados se encontram em perfeitas condições de saude e robustez, e se a urina que nelles se pretende injectar é a mesma para todos, os animaes reagem com

(1) *Il policlinico*, 1899.

tanta precisão que se póde, morto o primeiro, estabelecer *a priori*, quasi exactamente, a quantidade necessaria para matar os outros, em relação é claro com o seu peso. Referindo-se aos resultados daquellas tres experiencias, escreve MURRI: «cio infallantemente se verifica ogni quavolta l'iniezioni procede ininterrota, valga a dimonstrar quanto siano trascurabili le differenze di resistenza fra animale ed animale».

Não é mesmo raro obter numeros eguaes, quando, com a mesma technica, se praticam injeções da mesma urina em animaes collocados em identicas condições de peso, idade, alimentação, etc.

E é para supprimir ou «diminuir muito a reacção individual da parte do coelho» que CLAUDE e BALTHAZARD adoptam a pratica de injectar a urina nas veias, com uma velocidade egual ou ainda superior a 20 c. c. por minuto!

*

Agora que conhecemos toda a influencia que aos resultados deste genero de experiencias imprimem a porta de entrada, a velocidade, a pressão, etc., facil é explicar os resultados negativos a que chegou MURON declarando innoxia a urina, e bem assim a variabilidade do numero exprimindo a mesma toxidez nas experiencias de FELTZ e RITTER, FAVELIER, MAIRET e BOSC, e tantos outros.

Estamos, pois, de posse do meio seguro de remover a principal causa da variabilidade e multiplicidade das oscillações a que estava sujeita, sob varios pontos de vista, a toxidez urinaria antes da adopção duma technica invariavel e uniforme.

Outras causas de oscillações subsistem ineluctavelmente e dizem respeito ao individuo, que fornece a urina. No

proprio estado de saude são numerosas as condições que modificam o poder uro-toxico: a idade, as occupaões, trabalho physico ou intellectual, fadiga, repouso, somno ou vigilia, alimentação, etc.

Mas estas oscillações, cuja realidade ninguem se permitirá contestar, tornarão inutil, como varios auctores crêem, «de demander aux injections d'urine le moindre renseignement»?

Tal opinião será discutida quando, em volume subsequente, nos occuparmos das applicaões praticas desta ordem de investigaões. Por ora é bastante deixar registrado que no meio daquellas oscillações é possivel estabelecer medias. Ha uma media thermica — e a temperatura varia até com a hora do dia, como ha uma media de numero de cyclos respiratorios e de pulsações cardiacas — e taes movimentos oscillam ao sabor dum sem numero de causas banaes. Ha medias para a força muscular, para a agudeza visual, para a percepção auditiva, para a sensibilidade olfactiva e tactil, que podem comportar variantes notaveis dum individuo para outro. Em summa, toda a physiologia assenta medias; não faz excepção o valor toxico da excreção urinaria.

BOUCHARD representa por 40 c. c. o valor medio da uro-toxia normal dum adulto de 65 kilos de peso e eliminando num nyctemero 1200 c. c. de urina. Para valor do coefficente uro-toxico obteve o numero 461, expresso em grammas.

Um calculo muito simples mostra que um adulto gastaria assim um pouco mais de dois dias na elaboraão de productos, que bastem á intoxicaão do seu proprio organismo.

Nas creanças o coefficente uro-toxico eleva-se como veremos.

Em certos casos de impermeabilidade renal o seu valor pôde descer a 0,05; mas na convalescença dalgumas doen-

ças, quando o organismo se liberta dos productos toxicoinfecciosos, o valor do coefficiente toxico do liquido excretado pelo emunctorio renal póde ascender a 1,5; este e aquelle limites podem ainda ser excedidos, embora excepcionalissimamente.

O coefficiente uro-toxico normal não tem, nem póde ter um valor fixo.

Se a nutrição se effectuasse duma maneira imperturbavel, a toxidez urinaria não estaria sujeita a variações; a linha representativa do valor uro-toxico de cada dia seria absolutamente horisontal. Mas não succede assim, porque, como a proposito diz ROGER, na natureza não existe a harmonia perfeita, na natureza não existe o movimento uniforme. Na verdade, no mundo organico como no inorganico, os movimentos são constituídos por series de oscillações. Ora a assimilação sobreleva a desassimilação, ora se realisa o contrario. Dahi as oscillações da toxidez urinaria no sentido de diminuição no primeiro caso, mercê da menor quantidade de toxicos excretados, no sentido de augmento no segundo, por um motivo inverso.

A quantidade e a composição da urina variam nas diferentes horas do dia; estas variações dependem em grande parte duma influencia alimentar. E em clinica póde ser util o exame fraccionado das urinas, mesmo sob o ponto de vista exclusivamente quantitativo.

Lembraremos de passagem as recentissimas investigações de GILBERT e LEREBoullet (1) sobre «as urinas retardadas nas cirrroses». Em numerosos casos de molestias do aparelho jecural ha uma inversão da formula normal da eliminação aquosa, consecuencia dum retardamento na absorpção intestinal devido a uma hypertensão portal.

(1) *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1891, n.º 7, pag. 164.

Esta opisuria constitue um signal, cuja importancia theorica e pratica nós não pretendemos desenvolver aqui.

A este retardamento da eliminação aquosa vem juntar-se por vezes, nos casos de ictericia, a inversão do rythmo córante, que deve ser attribuida á passagem em maior abundancia dos pigmentos biliares no sôro e na urina no momento do periodo digestivo.

Este phenomeno tem tambem um certo valor semiologico. É sobretudo quando a eliminação dos pigmentos biliares pela urina é pouco pronunciada que elle adquire a sua verdadeira importancia. E então possivel reconhecer, com effeito, pelo exame fraccionado, a presença de pigmentos biliares, em casos em que o exame global levava a sua conclusão negativa.

BALTHAZARD estudou num individuo normal a excreção urinaria de hora em hora, sob o ponto de vista do volume, da concentração molecular, da quantidade da urea, do azoto total, da relação azoturica $\frac{Az_u}{Az_t}$, dos chloretos e do poder toxico. No quadro immediato reproduzimos alguns dos resultados obtidos. Na sua confecção, na parte relativa aos valores inscriptos na ultima columna, desprezamos os valores da toxidez total, que aquelle auctor determinou, para cada hora ou grupo de horas, depois da correção isotonica.

Horas	Volume	Densidade	Δ	Urea	Cloroio de sodio total	Toxidez
11 ^h -M. D.	72 c. c.	—	-0 ^o ,66	1 ^{er} ,5	1 ^{er} ,04	
12-1	80	1025	-1,83	1,36	1,30	Urina das 11-4 h. da t. $\Delta = -1,77$ Vol. 372 c. c. Dóse mortal por kilo de coelho: 42 c. c.
1-2	65	1015	-1,81	1,24	0,90	
2-3	70	—	-1,80	1,44	0,84	
3-4	85	1027	-1,77	1,63	1,06	
4-5	80	1026	-1,86	1,52	1,12	Urina das 4-9 h. da n. $\Delta = -1,94$ Vol. 294 c. c. Toxia = 85 c. c.
5-6	75	1027	-1,93	1,56	0,97	
6-9 (1)	45	1028	-1,98	1,18	0,48	
9-10	80	1029	-1,54	1,79	0,52	Urina das 9-1 h. da n. $\Delta = 1,66$ Vol. 432 c. c. Toxia = 184 c. c.
10-11	125	1020	-1,66	2,57	1,25	
11-M. N.	112	1025	-1,72	2,24	1,37	
12-1	115	1023	-1,69	2,53	0,98	
1-6 (1)	62	1024	-1,74	1,63	0,42	Urina da 1-6 h. da m. $\Delta = -1,74$ Vol. 325 c. c. Toxia = 106 c. c.
6-9 (1)	70	1024	-1,70	1,57	0,54	Urina das 6-11 h. da m. $\Delta = -1,73$ Vol. 290 c. c. Toxia = 20 c. c.
9-11 (1)	40	1023	-1,85	1,08	0,34	

A quantidade de urea excretada numa hora pôde, como se vê, variar do simples ao dobro, e mais: de 1^{er},08 das 9 ás 10 da manhã a 2^{er},57 das 10-11 da noite. A toxidez varia entre mais largos limites: 3^o,06 durante 5 horas da noite e 8^o,8 das 11 da manhã ás 4 da tarde. O seu maximo

(1) Tendo sido recolhida conjuntamente a urina de varias horas damos no quadro a media por hora.

verifica-se nas horas que seguem á refeição do meio dia. A outra refeição era ás 8 horas da noite.

Estes resultados concordam com os de YVON (1).

A demonstração de que os processos metabolicos são influenciados por condições physiologicas, resalta a plena luz do confronto do valor toxico da urina do somno com o da urina da vigilia.

As urinas de somno, ainda que mais densas e mais ricas em materiaes solidos, são, em egualdade de volume, menos toxicas que as da vigilia. Segundo BOUCHARD, a eliminação de principios toxicos pela urina é minima no momento em que o homem adormece.

As observações de CHIBRET e de IZARN, perfeitamente concordantes, demonstram que a toxidez da urina normal humana é maxima 8 horas depois de terminado o periodo de somno.

Entre a toxidez da urina da vigilia e a da do somno ha tambem differenças qualitativas, como mais adiante veremos.

Ha mesmo um tal ou qual antagonismo entre as substancias toxicas das urinas do periodo de repouso nocturno e as do periodo de actividade cerebral, porquanto a mistura da urina de cada um destes periodos do nyctemero feita proporcionalmente ás suas respectivas massas, é duma toxidez inferior á da urina menos toxica.

Como a toxidez da urina do somno é proximamente igual a metade da toxidez da urina excretada durante igual tempo de vigilia, poder-se-ia suppôr que, dum modo geral, o repouso reduz essa toxidez e o trabalho realisa um effeito opposto. Todavia BOUCHARD verificou que a realidade desmente esta presumpção, quando o trabalho não chega a produzir fadiga.

(1) *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1901, pag. 291.

A alimentação é a principal causa das variações physiologicas do poder uro-toxico; porém, o estudo desse ponto, que envolve problemas interessantes, será feito ulteriormente, quando nos occuparmos da origem das substancias toxicas da urina e da analyse das relações entre o coefficiente uro-toxico e os demais coefficientes urinarios.

VI. Efeitos physiologicos das injeções de urina

A injeção de urina no sangue do coelho tem um duplo fim: determinar a intensidade do seu poder toxico, e investigar as qualidades das suas substancias toxicas ou os phenomenos que ellas provocam no organismo vivo.

Estabelecido o grau da toxidez normal, segue-se o estudo do segundo ponto.

Bocci, em 1822, tentou a analyse experimental dos effeitos dessas injeções. Operando sobre rãs, descreveu uma paralyisia analoga á que o curare produz.

É a BOUCHARD que se deve o estudo mais completo das propriedades biologicas da urina, manifestadas pelos phenomenos apresentados pelo animal no curso da experiencia.

Como um dos primeiros symptomas, chronologicamente fallando, da intoxicação urinaria experimental é a contracção pupillar, começaremos o estudo das qualidades toxicas da urina pela analyse das modificações que se passam do lado do

Apparelho visual. — A urina introduzida nas veias provoca uma myose symetrica e progressiva, as pupillas podem tornar-se absolutamente punctiformes. «A extremidade da agulha mais fina não poderia penetrar neste minuscuro orificio; é a imagem do que a tabes realisa por

vezes» (CHARRIN). Esta estenose está ordinariamente em relação directa com o valor toxico do liquido ensaiado. (MACRYCOSTAS). Pelo momento da sua appareição pôde prever-se se a urina é muito ou pouco toxica (FRENKEL).

Por vezes esta myose é intervallada de mydriase; neste caso a urina é convulsionante e a pupilla dilatada a cada contracção mantem-se por vezes dilatada nos periodos de socego. *Post mortem*, a myose é, em geral, gradualmente substituida por uma mydriase pouco pronunciada (1).

Frequentemente se observa a partir do meio da experiencia uma exophthalmia, que pôde accentuar-se sobretudo durante as grandes convulsões em que o globo ocular é saliente e fixo.

Os reflexos palpebraes e da cornea mantêm-se, postó que enfraquecidos, por todo o tempo que a experincia dura; a sua abolição é mesmo symptoma de terminação fatal.

O *nystagmus* é symptoma menos frequente e final.

Apparelho circulatorio. — As alterações observadas neste aparelho são muito pouco sensiveis, a sua ausencia constitue mesmo um dos caracteres da toxidez urinaria. No começo as pulsações são geralmente mais frequentes e mais energicas; o pulso arterial é nitidamente perceptivel na orelha, cujos vasos são turgidos e quentes. O exaggero de frequencia e sobretudo o augmento de tensão desvanecem-se gradualmente para darem logar a um funcionamento regular do coração, apenas levemente diminuida a frequencia e menos distinctos os sons.

Morto o animal é ainda por v. zes possivel distinguir pela auscultação os movimentos cardiacos. Em certos

(1) Pelo aquecimento a 80° a urina perda as suas propriedades myoticas.

casos, quando a urina é convulsionante, observa-se uma leve arhythmia caracterisada por intermittencias, ou tachycardia exaggerada no momento das contracções.

Apparelho respiratorio. — A acceleração dos movimentos com diminuição da sua amplitude é um phenomeno toxico precoce. Á polipnea primitiva succede frequentemente uma hypopnea crescente, intervallada de passageiras apneas, que sobrevêm ordinariamente durante as grandes convulsões.

Num periodo mais avançado de intoxicação póde observar-se o phenomeno de SCHEINE-STOKES. Ás narinas assoma por vezes uma espuma sanguinolenta; os fervores são então intensos.

As ultimas respirações são lentas e ruidosas. A morte do animal sobrevem por suspensão do funcionamento deste apparelho.

Apparelho digestivo. — São pouco evidentes as modificações do lado deste apparelho. Ás vezes produz-se diarrhéa nos periodos finaes.

A salivação é um phenomeno raro; BOUCHARD não o inclue entre os effeitos physiologicos da urina em natureza (1). Este auctor admite que a hypersecreção salivar só póde ser observada consecutivamente á injeccção de extracto alcoolico da urina. Conhecemos entretanto alguns casos em que se produziu uma sialorrhéa abundante desde o começo da experiencia (2).

(1) BOUCHARD, a exemplo doutros auctores, descreve o sialismo entre os symptomas da uremia.

(2) *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1898.

MAZAUD notou que o aquecimento augmentava o poder sialagôgo das urinas de escarlatinosos.

Apparelho urinario. — Com frequencia se observa a emissão de urina durante a experiencia. A urina excretada nem sempre é expulsa; assim é que na autopsia a bexiga se encontra por vezes repleta e distendida por um volume consideravel de liquido.

Numa serie de injeções comparativas de urinas pathologicas, em cães, QUINTON verificou que a eliminação renal era tanto mais fraca quanto mais elevada era a toxidez da urina experimentada.

Apparelho nervoso. — O quadro das modificações produzidas neste apparelho reveste aspectos muito variaveis. Umaz vezes o coelho mantem-se em socego durante toda a experiencia, com os seus reflexos conservados, mas levemente diminuidos. Para o fim da operação cae em estado comatoso, com fraqueza de reflexos e ligeira paresia dos membros que, quando o animal é desprendido, se conservam em cruz. Este estado termina por uma contracção toxica mais ou menos violenta e suspenso da respiração.

Outras vezes o coelho ou é desde o começo agitado ou esta agitação é precedida dum periodo de calma. Os reflexos exaltam-se e, expontanea ou provocadamente, sobrevêm contracções clonicas, seguidas de violentas convulsões tonicas generalisadas e acompanhadas de trismo, opisthótono, tremor muscular, mydriase, por vezes apnéa e pulsações cardiacas tumultuarias. Com a ultima convulsão sobrevem em geral a morte (1).

(1) Uma observação muito curiosa, recolhida pelo professor MERZ, na Algeria, fornece uma nova demonstração da toxidez da urina e põe particularmente em relevo as suas propriedades convulsionantes.

Um agente do serviço activo duma linha de caminho de ferro na Algeria havia contraído febres intermitentes. Num certo dia foi aquelle clinico advertido de que o doente não estava curado, e

Entre estes dois estados observam-se todos os intermediarios.

Calorificação.— A injeção intravenosa de urina produz um abaixamento de temperatura. Este effeito produz-se quer o liquido haja sido previamente aquecido á temperatura do animal, quer não; reside, pois, numa sua propriedade hypothermisante (1). De 39°, media da temperatura rectal inicial, esta desce gradualmente a 37, 36, 35 e algumas vezes a 33 e a 32°.

A quantidade de calorico perdido pelo animal é superior á que seria necessaria para elevar á temperatura do sangue a quantidade de urina injectada; a introdução de

que ainda na manhã desse mesmo dia havia sido acommetido dum accesso muito violento com movimentos convulsivos. Recomeçado o tratamento pelo quinino, novo accesso se manifestou no dia immediato com os mesmos caracteres. MERZ, assistindo ao terceiro destes accessos, observou os abalos convulsivos mas notou a ausencia de elevação thermica.

Multiplicando e aprofundando as suas investigações e o seu interrogatorio, chegou finalmente a saber que, perante a rebeldia da febre, o doente havia cedido aos conselhos dalguns amigos e, seguindo uma pratica aliás não excepcional nos paizes de malaria (BOUCHARD), passou a beber todas as manhãs um grande copo da sua urina, daquella «urine du reveil, la plus convulsivant» de que falla BOUCHARD.

Não se póde invocar neste caso uma mudança na tensão osmotica do plasma; só a toxidez da urina póde ser incriminada. O singular remedio foi abandonado e os accessos convulsivos não se repetiram.

(1) A simples contenção póde produzir um effeito desta natureza e cuja intensidade está em relação directa com a duração da experiencia. Mas eliminando esta causa de erro, pela comparação dos resultados da injeção intravascular de urina com os obtidos pela simples contenção do animal, tornam-se evidentes as referidas propriedades hypothermisantes.

agua fria na circulação provoca uma muito menor diminuição thermica. «Após a injeção de urina o organismo perde uma parte do seu poder calorificador, cada unidade de peso do corpo fabrica num dado tempo menos calorias que normalmente» (BOUCHARD).

Duma maneira geral, o poder toxico e o poder hypothermisante variam parallelamente; assim, o poder hypothermisante da urina pathologica dos febricitantes revela-se excessivo nos periodos em que os venenos cellulares são eliminados.

ROGER descobriu, porém, que o effeito hypothermico da urina é passageiro. Certo que nas experiencias de determinação da toxidez immediata, só este effeito thermico pôde ser notado; porém, se a urina previamente aquecida á temperatura do coelho fôr injectada sómente na dóse de 10 a 30 c. c. por kilo de animal, áquelle effeito inicial depressa se vem substituir uma hyperthermia secundaria, que pôde persistir por muitas horas: em regra, uma hora depois da injeção, a temperatura volta á normal, a que só novamente regressa decorridas 7 ou 8 horas, depois de haver attingido por vezes um grau muito elevado. Segundo ROGER, esta hyperthermia oscilla entre 1, 5 e 7° (7).

As urinas emittidas durante o dia são menos thermogenicas que as urinas da noite, mas a hypothermia primitiva é sensivelmente igual.

O trabalho augmenta o poder thermogenico da urina. «A vida do organismo, das cellulas, dá origem a substancias dotadas da propriedade de elevar a temperatura, e que podem ser encontradas na urina numa quantidade tanto maior quanto mais activa for a vida» (GUIMON).

Em breve voltaremos a referir-nos a este ponto. Não entraremos todavia no estudo das substancias que con-

(7) *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1893, pag. 633.

ferem á urina a sua venenosidade, sem discutirmos as objecções que tẽem sido levantadas ao methodo de Bouchard applicado ao estudo da toxidez do sôro.

Assim é necessario, attentas as estreitas relações que ligam o estudo clinico do poder toxico da urina ao do poder sôro-toxico; e os argumentos adduzidos e as experiencias instituidas pelos adversarios daquelle methodo não são identicos para os dois casos.

III

Toxidez intra-venosa do sôro

I. O poder coagulante do sôro

Foi posteriormente aos trabalhos de BOUCHARD sobre a toxidez urinaria, que, como consequencia natural do conhecimento dos venenos excretados e das suas oscillações, se passou a pesquisar os mesmos venenos no seio do organismo, onde as suas modalidades e transformações exercem sobre a vida uma influencia evidentemente consideravel.

A questão da toxidez do sôro está, pois, na ordem do dia ha poucos annos apenas; como porém desde logo se entremostrou fertil em ensinamentos, que aproveitavam sobretudo á pathologia e á therapeutica, tem sido objecto de numerosos trabalhos.

RUMMO e BORDONI foram quem primeiro apprehendeu o estudo dos effeitos physiologicos das injecções da urina. Introduziam na carotida ou na jugular dos animaes uma canula aseptica e recolhiam o sangue em vasos igualmente esterilizados; o sôro, separado do coagulo espontaneamente formado, era filtrado, depois aquecido á temperatura do animal (coelho) e lentamente injectado na veia marginal posterior da orelha.

Os effeitos succediam-se quasi sempre pela mesma ordem e consistiam numa diminuição na amplitude e au-

gamento no numero dos cyclos respiratorios, mydriase (precedida geralmente de myose), paresia seguida de paralysisa dos quatro membros, alguns movimentos convulsivos, exorbitismo, muitas vezes hemoglobinuria e um escoamento sanguinolento pelas narinas; e terminavam ou não pela morte em hypothermia, ao fim dum lapso de tempo mais ou menos longo, conforme á toxidez do sôro e á quantidade injectada.

Um dos primeiros factos, que feriram a attenção dos experimentadores, foi o da maior nocividade do sangue das especies mais heterogeneas: a morte de coelho era provocada por uma menor dose de sôro de homem, ou de galinha, etc., do que de coelho. Encontraram para valor medio da dose de sôro humano normal capaz de produzir a morte de 1 kilo de coelho com os caracteres da intoxicacão aguda — 10 c. c.

A clinica obstetrica foi a que primeiro se apresentou a colher o fructo da descoberta de RUMMO. CHAMBRELENT, em 1882, iniciou o estudo da toxidez do sangue das mulheres gravidas e particularmente das eclampticas; e com TARRIEZ (1) verificou que nestas doentes a toxidez da urina e a do sôro variam uma em relação á outra duma maneira inversamente proporcional, diminuindo a primeira e augmentando a segunda; além disso o poder nocivo do sôro progride em razão directa da gravidade da doença. A seu tempo veremos o que ha de verdadeiro e falso nestas affirmacões, perfilhadas pela generalidade dos auctores actuaes.

O trabalho de GIUSEPPE DE ABUNDO (2) contemporaneo daquelle, versava especialmente as propriedades toxicas do sangue dos alienados. Notou o auctor a seguinte par-

(1) *Annales de gynecologie*, nov. 1892.

(2) *Rev. speriment. di freniatria e di med. legale*, dez. 1892.

ticularidade, registrada de resto por outros experimentadores: a forma convulsiva é apanagio dos sôros muito toxicos, emquanto a comatosa se observa geralmente com liquidos de fraca venenosidade; e creu ter surprehendido a existencia duma certa relação entre os phenomenos produzidos e o character das psychoses estudadas.

Com os trabalhos de LECLAINCHÈ e REMOND (1) a questura numa nova phase e toma um logar importante entre os estudos biologicos. Adoptando nas suas linhas geraes a technica dos seus predecessores, injectam o liquido na veia marginal da orelha do coelho cinzento, com a velocidade maxima de 10 c. c. por minuto e prolongam a experiencia até á morte do animal. Determinaram, portanto, a toxidez experimental, e obtiveram para valor da sôro-toxia — 23 c. c.

No mesmo anno publicou MASSOIN (2) os resultados das suas experiencias com o sôro do sangue humano, ensaiado 24 horas depois da sangria. MASSOIN adoptou esta pratica movido certamente pelo receio de ver o sôro alterar-se com o envelhecimento. Esta menção do espaço de tempo decorrido entre o momento da extracção do sangue e o da experiencia com o sôro, dá ao seu trabalho, por motivos a que em breve nos hemos de referir, um valor particular.

Entretanto as criticas a esta ordem de investigações appareceram, justificadas é verdade pela inconstancia flagrante dos resultados e pelas divergencias nas avaliações dos auctores que pretendiam ter operado em condições identicas. E o *methodo* foi abalado até aos seus imos fundamentos, pois a propria causa da morte por effeito toxico foi contestada.

(1) *C. R. de la Soc. de Biol.*, dez. 1893.

(2) *Th. de Paris*, 1893.

Um grande numero de auctores invocam uma dissolução parcial dos globulos do animal em experiencia. Sabe-se pelos trabalhos de NAUNYN, RANKE, SCHIFFER e HOGYES, com sangue desfibrinado, cujos elementos figurados haviam sido destruidos por congelações e degelos successivos, que os productos de destruição das hemacias são extremamente toxicos.

RUMMO e BORDONI objectam a esta interpretação mostrando que a filtração por porcelana diminue o poder toxico do sôro sem ter influencia sobre a sua acção dissolvente.

KOELER e NANNYN admittem que o sangue heterogeneo produz coagulações por acção do fermento da fibrina posto em liberdade. Outros incriminam as alterações renaes (PONFICH) e a obliteração dos capillares pelos globulos alterados (PIANIZZI, ALBERTONI, HUETER e LANDOIS).

O emprego da via sanguinea no estudo experimental da toxidez do sôro tem principalmente sido combatido por HAYEM, desde a publicação dos trabalhos de LECLAINCHÉ e REMOND.

Baseando-se nos phenomenos de congestão e de thrombose revelados pela autopsia, quer a morte tivesse sido immediata, quer secundaria, HAYEM concluiu que «o sôro exogeno mata por coagulação e o papel nocivo do sangue infundido a um organismo deve ser attribuido não a substancias toxicas, mas a substancias que gosam normalmente da propriedade de provocar coagulações intra-cardiacas e intra-vasculares, que importam uma asphyxia mechanica».

Esta opinião deve ser desde já discutida, porque no caso de corresponder á realidade, é obvio que são completamente illusorias as experiencias de determinação da toxidez do sôro por injeções intra-vasculares.

Como consequencia destas injeções pôde dar-se, segundo o citado auctor :

- 1.º a coagulação por estase; os coagulos por suspensão da circulação produzem-se nos casos em que se emprega um sôro homogeneo;
- 2.º a precipitação grumosa ou granulosa, determinada pela presença do sôro duma especie animal differente;
- 3.º a coagulação em massa, occupando o coração direito e os vasos que com elle communicam.

Na opinião de HAYEM taes phenomenos de coagulação são devidos ao poder globulicida do sôro estranho, o qual, conforme á sua intensidade, provoca a precipitação grumosa ou a coagulação em massa; esta propriedade coagulante desaparece pelo aquecimento de 56º a 59º, e parece devida não ao fermento da fibrina, mas a materias albuminoides ainda mal determinadas, de que dependem conjunctamente as propriedades coagulantes, globulicidas e bactericidas.

A hypothese de HAYEM parece tanto mais verosimil quanto é certo que o aquecimento faz a um tempo perder ao sôro, sem lhe promover nenhuma modificação apparente, o poder coagulante e o poder toxico, o que parece evidenciar uma solidariedade estreita entre estes. Mas solidariedade apparente apenas, pois dissocia-se manifestamente, como veremos, em varios casos.

Primeiramente consignemos que ao facto da formação dos coagulos falta a constancia, que seria condição *sine qua* para a opinião ser admittida.

Em 19 experiencias com sôro de individuos affectados de molestias de diversa natureza, os phenomenos coagulantes foram cuidadosamente pesquisados por BERNARD. Nem uma só vez foi observada a coagulação grumosa, ou antes, foi-o uma vez, mas sem que tal facto possa ser tomado em conta, attenta a circumstancia de se ter dado accidentalmente a introducção de ar nas veias.

Por 10 vezes foram encontrados coagulos nas cavidades direitas do coração; coagulos molles, certamente muito recentes, agonicos. E de facto BERNARD assistiu por 3 vezes á sua formação: «extinctos os movimentos respiratorios, foi rapidamente aberta a cavidade thoracica; incisado o coração, escapou-se uma onda de sangue circulante, mas vimos um começo de coagulação no ventriculo direito». Nos casos restantes não foi encontrado coagulo algum.

Numa outra experiencia, que não incluímos naquelle numero, porque não satisfaz ás condições de determinação da toxidez experimental, injectou BERNARD 52 c. c. de sôro dum pneumonico por kilo de animal: produziram-se varios phenomenos toxicos (myose, dispnea, paralyasia dos membros posteriores), mas não a morte immediata. O coelho succumbiu passados 5 minutos e a autopsia immediatamente praticada veiu mostrar a ausencia total de coagulas nas cavidades cardiacas.

Em face do exposto, parece que os coagulos só se formam no final da experiencia, e que a sua producção é antes concomitante que determinante da morte; concomitancia aliás longe de necessaria.

Como pretender então reduzir as propriedades toxicas do sôro ás suas propriedades coagulantes?

BERNARD não está isolado. Outros experimentadores têm observado os mesmos factos, que impedem o nosso assentimento á opinião de HAYEM.

LECLAINCHÉ e REMOND, repetindo as experiencias que os haviam levado á admissão da realidade da acção toxica do sôro, mas modificando a technica, responderam victoriosamente a HAYEM (1).

(1) *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1892, 26, 1.

Renunciando á injeção intravenosa, operaram directamente a passagem do sangue da jugular para a cavidade peritoneal. A acção toxica do sôro, na ausencia de qualquer irritação peritoneal e de accidentes perturbadores, manifestou-se evidente, posto que attenuada pelas condições da absorpção ; a morte sobrevinha com uma demora variavel com as doses e com o animal.

Estas experiencias, de alto valor pelas conclusões que envolvem, não são afinal mais que a reproducção doutra annos antes feita por RICHET e que HAYEM parecia desconhecer ao emittir a opinião que vimos discutindo.

Os referidos auctores mostraram, com effeito, que « a dóse toxica do sangue de cão introduzido no peritoneu do coelho é de 40 a 45 c. c. por kilo ».

Ha ainda um facto que tem para o caso uma importancia decisiva, porquanto realisa a dissociação das propriedades toxicas e das propriedades coagulantes do sôro : o sôro de enguia, dotado dum notavel poder toxico, obsta á coagulação do sangue dos animaes a que é injectado. É tambem sabido que o sangue do coelho injectado nas veias do cão diminue muito a coagulabilidade do sangue deste animal.

Parece-nos pois indubitavel que o sôro sanguineo é dotado de propriedades toxicas e que as suas propriedades coagulantes se não podem substituir áquellas. Importa entretanto saber se a producção de coagulos pôde prejudicar a apreciação da toxidez provocando mechanicamente a morte.

Ha experiencias que podem seguramente fundamentar uma conclusão a este respeito.

MAIRET e BOSCH (1) estudaram comparativamente a to-

(1) *C. R. de la Société de Biologie*, 1894, 16, v e 20, x.

xidez do sôro de cão em natureza, e depois de privado das suas propriedades coagulantes. Em 8 experiencias na primeira destas condições, por 4 vezes foram encontrados coagulos e por outras tantas o sangue circulava liquido.

Pela addição do chloreto de sodio, sal anti-coagulante, na proporção de 0^{gr},50 de NaCl para 50 a 60 c. c. de sôro, verificaram que o equivalente toxico era diminuido de 8 a 10 c. c.; mas a morte sobrevinha precedida dos mesmos accidentes toxicos que nas experiencias anteriores. Pela autopsia verificou-se a ausencia de coagulos.

Eis ahí, pois, mais uma prova da toxidez do sôro sanguineo, o qual, expoliado do seu poder coagulante, mata ainda e dá lugar ás mesmas manifestações toxicas que quando injectado em natureza.

A importancia deste facto impõe-se; e a symptomatologia da intoxicacão pelo sôro não é merecedora do desdem que lhe vota HAYEM, quando escreve: «les autres effets (além da coagulação) des transfusions de sérum, tels que les frissons, les modifications de la temperature, les troubles respiratoires, les symptomes nerveux, sont moins intéressants».

Noutra serie de experiencias, MAIRET e BOSC estudaram a influencia da temperatura sobre as propriedades toxicas do sôro e notaram que este perde a 57° o seu poder mortifero; que depois do aquecimento a 52° ou 53° mata em dóse muito mais elevada; que a temperatura de 43° é sem influencia apreciavel.

O sôro de cão que tinha, antes de aquecido, 18 a 20 c. c. para valor da toxia, só é mortal na dose de 40 c. c. depois de haver soffrido a acção duma temperatura de 52°; a addição de NaCl a esse mesmo sôro eleva a dose mortal a 27 c. c.

Da comparação destes numeros entre si resulta, que a

toxia do sôro em natureza, com as suas propriedades coagulantes intactas, é a de menor valor numerico; além disso ha differença entre a toxidez do sôro tornado incoagulante e a do sôro aquecido, e o sentido e o valor dessa differença deixam ver que o calor attenua as propriedades toxicas e destroe as propriedades coagulantes, o que leva a pensar que estas duas ordens de qualidades são devidas a substancias de natureza chimica muito proxima.

Noutro trabalho, finalmente, MAIRET e BOSC mostram que a analyse semiologica fina dos effeitos das injeções de sôro, tornado incoagulante, revela que elles differem muito pouco entre si. A coagulação pertence sómente a apparição brusca da resolução e da procurção, phenomenos que precedem immediatamente a morte. «A propriedade coaguladora do sôro deve pois ser considerada como uma propriedade que se desenvolve rapidamente, talvez mesmo bruscamente, no decurso da intoxicação e que vem sobreajuntar, num momento dado, a sua acção á das propriedades toxicas».

Vimos anteriormente como as observações de BERNARD levam a uma conclusão identica.

Depois de assim haverem dissociado indirectamente, physiologicamente, as propriedades toxicas das propriedades coagulantes, mostrando que o sôro aquecido a 52° perde o seu poder coagulante, mas conserva em parte a sua toxidez, que só desaparece a uma temperatura superior, aquelles mesmos investigadores as dissociaram chimicamente, mediante a acção do alcool fraco, que rouba ao sôro as suas propriedades coagulantes; separado por filtração o precipitado que o alcool fraco formou, obtém-se pelo emprego do alcool forte a precipitação dos principios toxicos.

Devemos concluir que o sôro é verdadeiramente toxico. Póde ainda dizer-se que os seus effeitos não são devidos

ás substancias mineraes, porque as cinzas são inoffensivas (ALBERTONI); nem ás materias crystalloides, porque é sem acção notavel o liquido que passa atravez da membrana do dialisador. Devem ser imputados ás materias albuminoides que o alcool precipita.

Em resumo: O sôro do sangue possui na realidade propriedades toxicas e propriedades coagulantes, mas estas não impedem o estudo daquellas, porque só se manifestam no final da intoxicação; por outro lado o facto destas duas ordens de propriedades derivarem de substancias chimicamente semelhantes, torna preferivel não tentar separa-las pelo aquecimento ou por qualquer outro meio, para evitar substituir ao pequeno inconveniente da coagulação, aliás inconstante, o inconveniente muito grave da attenuação destas propriedades toxicas, cujo estudo quantitativo e qualitativo se pretende fazer; finalmente, a addição ao sôro de substancias anticoagulantes comporta inconvenientes que já foram signalados, quando nos occupamos das propriedades coagulantes da urina.

II. O poder globulicida do sôro

CASTELLINO attribue, como para a urina, ás propriedades globulicidas do sôro «as pretensas qualidades toxicas» deste liquido.

O facto de taes propriedades serem modificadas, enfraquecidas ou supprimidas, sob a influencia de certos agentes physicos, luz, calor ou oxygenio, como BUCHNER mostrou, prova que ellas derivam, pelo menos em parte, da acção de certas substancias nelle contidas (1).

(1) Não é possivel recorrer a uma acção hemolytica por anisotonia para explicar a venenosidade do sôro. Os sóros dos animaes

DAREMBERG já havia anteriormente verificado a existencia deste poder globulicida do sôro e o seu desaparecimento pela acção duma temperatura entre 50 e 60°. Tais reacções demonstram que elle pertence, ao menos parcialmente, a certas substancias que, como vimos, MAIRET e BOSCH reconheceram duma natureza chimica vizinha das substancias toxicas; e as razões já expostas levam-nos a crer que ellas não devem preoccupar-nos nas experiencias de toxidez.

Estes phenomenos de destruição globular fazem parte do cortejo de effeitos toxicos de certos e não de todos os sôros; devem portanto ser respeitadas.

Não se pôde tambem admittir que exista uma relação constante entre o poder coagulante e o poder globulicida: o sôro de enguia, admiravelmente estudado por GLEY e CAMUS, é a um tempo anti-coagulante e muito fortemente globulicida; e, como pelos mesmos auctores foi demonstrado, esta propriedade globulicida é estreitamente solidaria com as outras propriedades toxicas.

Tambem se lhes deve o conhecimento dum phenomeno extremamente interessante e vem a ser o da possibilidade de immunisar animaes contra a acção globulicida do sôro de enguia; produz-se nas hemacias do animal immunisado uma antitoxina, que neutralisa a acção globulicida daquelle sôro.

Donde resulta que esta acção pertence, por uma larga parte, á toxidez global dos soros; é a parte da toxidez que se exerce sobre o sangue do animal em experiencia.

de sangue quente são quasi equimoleculares, e as fracas variações dependentes da especie e do individuo estão muito longe de corresponder ás differenças toxicas (a); facto este que destrua as opiniões de STRAUSS, BATTISTINI, SCOPHON e outros.

(a) WINTER, *Arch. de Phys.*, 1896.

Deve, pois, ser respeitada para a exacta apreciação de toxidez do sôro empregado.

III. Sorotexia normal

A dóse toxica de sôro humano normal para 1 kilo de animal varia com os experimentadores:

RUMMO.....	10	centímetros	cubicos
MASSION	10	»	»
CASTELLINO	13,5-15	»	»
MAIRET e BOSC	15	»	»
LECLAINCHÉ e REMOND	23	»	»
CHARRIN	25-27	»	»

Estas divergencias explicam-se, já pela especie do animal reagente, já e talvez principalmente por differenças de technica. A importancia daquella condição pode deduzir-se deste simples facto observado por ROGER: 6 c.c. de sôro de boi matam 1 kilo de frango, 20 c. c. são sem effeito no pombo.

Relativamente á technica operatoria, temos desde já a notar que uns, como RUMMO TARNIER, CHANBRELENT, etc., determinam a toxidez mediata ou a distancia, isto é a dose minima de sôro sufficiente para matar um kilo de animal; outros como BOUCHARD, LECLAINCHÉ, REMOND, DUMAREST. GUINARD, CHARRIN e ROGER, etc., procuram obter um effeito mortal immediato.

Esta ultima pratica offerece muito maior precisão nos resultados.

Uma das principaes causas da divergencia no valor numerico da sôro-toxia normal reside por certo na modificação espontanea das propriedades toxicas do sôro do sangue.

É bem raro que os auctores indiquem que espaço de

tempo mediou entre a extracção do sangue e a injeção de sôro, e todavia o sôro normal aseptico soffre espontaneamente uma attenuação das suas propriedades toxicas, a qual se opera com uma rapidez variavel com os individuos, mas que é constante, e geralmente rapida sobretudo do 5.º ao 15.º dia, fixando-se depois num valor que resiste á influencia do tempo.

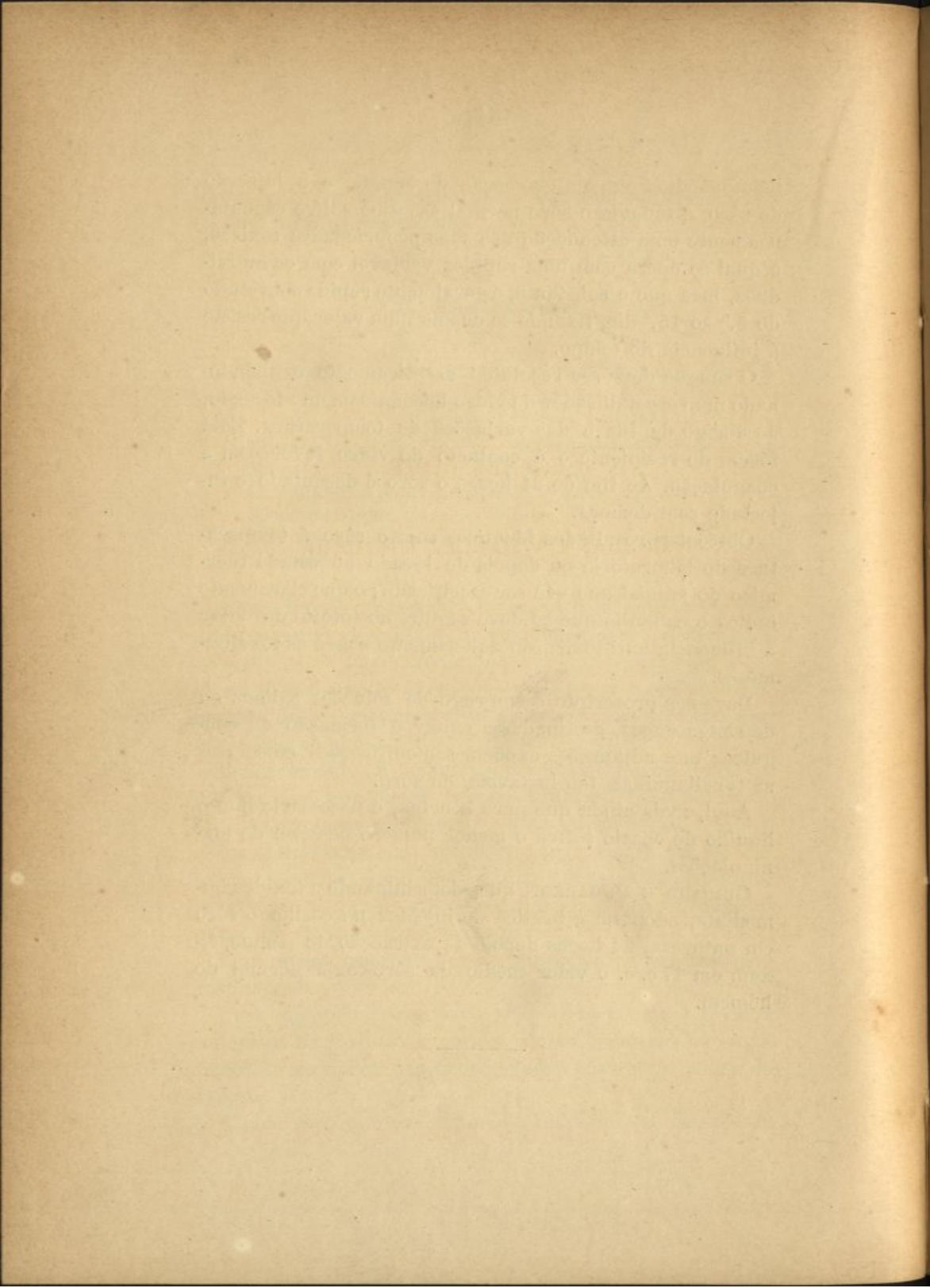
O sangue deve ser recolhido asepticamente e abandonado num crystallizador de vidro hermeticamente fechado, ao abrigo da luz e das variações de temperatura. Esta fórma do recipiente e o contacto do vidro favorecem a coagulação. Ao fim de 24 horas o sôro é decantado e injectado sem demora.

Obtêm-se resultados identicos com o sôro á temperatura do laboratorio ou depois de levado ao estado thermico do animal que vae ser sacrificado; o que claramente indica o caminho que se deve seguir, no intuito de evitar a influencia anti-toxica do aquecimento sobre as toxalbumoses.

Deve ser proscripto o emprego de soluções salinas ou de sanguesugas, destinadas a evitar a formação de coagulos; taes adjuncções expõem a modificações essenciaes as toxalbuminas, tão instaveis, do sôro.

Aqui, mais ainda que para a urina, é necessario que o liquido de ensaio soffra o menor numero possivel de manipulações.

GUINARD E DUMAREST, que, determinando a toxidez immediata, adoptam a pratica de injectar no coelho o sôro em natureza, 24 horas depois da extracção do sangue, fixam em 17 c. c. o valor medio da sôro-toxia normal do homem.



SEGUNDA PARTE

CAUSAS DA TOXIDEZ URINARIA

Causas da toxidez urinaria

Desde muito tempo se procura definir a causa da venenosidade da urina.

Antes das investigações com que BOUCHARD demonstrou que um adulto de 55 kilos elimina em média no espaço de 24 horas a quantidade de urina sufficiente para matar o peso enorme de 30^k,192 de materia viva, a toxidez da urina havia sido successivamente a attribuida aos seus diversos componentes.

Nem as materias volateis deixaram de ser incriminadas.

Estas não parecem entretanto contribuir para o poder toxico da urina. Tal conclusão foi deduzida por BOUCHARD de resultado das injeções intravenosas de urinas emittidas desde longo tempo, e ainda do augmento da toxidez urinaria por effeito da evaporação lenta.

LESNÉ demonstrou por sua vez, que a urina mantém inalteravel a sua toxidez intra-cerebral durante mezes, quando filtrada por vela de CHAMBERLAND e conservada em tubos esterilizados, ou addicionada de naphthol β , que impede a fermentação ammoniacal.

As urinas reduzidas por evaporação em banho-maria a 60° á metade do seu volume, apresentam uma toxidez superior á primitiva. Evidentemente este resultado do aquecimento, que concentra a urina sem lhe moderar as propriedades offensivas, do mesmo passo que lhe rouba os principios volateis, odoriferos, exclue a possibilidade duma intervenção apreciavel destes elementos instaveis na acção physiologica da urina (1).

E apresentando o ensejo offerecido pela referencia á acção do aquecimento sobre as propriedades deste liquido, deixaremos desde já registrado um facto que condemna a hypothese dum fermento, a qual não deixou tambem de ser aventada: é que nem a ebulição por espaço dum quarto de hora, nem a temperatura de 100° durante uma hora, fazem variar sensivelmente a toxidez urinaria, ao passo que, como LESNÉ verificou, a toxidez intra-cerebral de sôro normal e pathologico desaparece depois da exposição por meia hora a 50°.

Hoje aceita-se, mercê dos trabalhos de BOUCHARD, a possibilidade da repartição das causas chimicas da toxidez urinaria em dois grupos: productos toxicos que se dissolvem no alcool absoluto quando o extracto secco é tratado por este solvente, e productos toxicos insoluveis no alcool, mas soluveis na agua.

BOUCHARD fez evaporar em banho-maria uma determinada quantidade de urina em natureza, cujo poder toxico havia sido préviamente determinado, e effectuou repetidas vezes a lavagem do residuo secco pelo alcool absoluto; este vehiculo, contendo uma parte do residuo em solução,

(1) CHARRIN admite que os principios odoriferos, volateis, têm acção sobre os vaso-motores. *Tr. de Path. gén.* de BOUCHARD, t. v, 1900.

foi em seguida evaporado até á secco. Assim obteve dois extractos, que, dissolvidos na agua, formam: *a*) uma solução contendo as substancias toxicas da urina soluveis no alcool; *b*) uma solução contendo as substancias toxicas da urina insolueis no alcool.

Ambos estes solutos são toxicos, mas a sua modalidade toxica é differente.

O soluto aquoso do extracto secco das substancias soluveis no alcool produz — *somnolencia*, *coma* profundo, *diurese*, *salivação* e, segundo ROGER, *hyperthermia*.

Experimentado por sua vez isoladamente, o extracto das materias insolueis no alcool provoca a *myose*, como a urina em natureza, e *convulsões*, que jámais se obtêm com o extracto das materias soluveis no alcool e que se não produzem ordinariamente com a urina total. As convulsões são um phenomeno mais tardio, o que indica a necessidade duma maior quantidade de extracto para determinar este effeito do que para fazer contrahir a pupilla. Observa-se além disso uma *diminuição da calorificação*, mas nunca o *coma*, a *diurese*, nem a *salivação*.

Somos assim levados a admittir a pluralidade das substancias toxicas da urina.

«Podemos dizer, escreve BOUCHARD, que o coma, a diurese e a salivação não são produzidos pelas materias mineraes: destas apenas uma fraca parte (alguns saes de potassio) passa na lavagem alcoolica; que a myose, as convulsões e o abaixamento da calorificação não são attribueis ás materias organicas, que foram arrastadas na lavagem alcoolica».

Não é rigorosamente assim. M.^{me} ELIACHEFF, estudando no laboratorio do prof. GAUTIER o extracto aquoso da urina, fez ver que as materias insolueis no alcool eram separaveis em dois gaupos, um dialysavel, crystalloide, e outro não dialysavel, colloide. Estas ultimas substancias

incristallisaveis seriam as mais toxicas. Devemos ainda acrescentar que o extracto alcoolico da urina é ainda susceptivel de produzir um effeito hyperthermico, desconhecido de BOUCHARD ao tempo da publicação dos seus trabalhos.

I. A uréa, o acido urico e o acido hyppurico

É bem sabido que a uréa foi considerada como o grande agente toxico da urina. Em 1827, o resultado de analyses do sangue de animaes nephrectonisados mostrou a PREVOST e DUMAS que, quando a função renal estava supprimida, o sangue era mais rico em uréa que no estado normal. BOSTOCH, CHRISTSON e WILSON, aproveitando-se deste facto, admittem a toxidez da uréa, e edificam com tal base uma theoria pathogenica da uremia. Os phenomenos clinicos da uremia são por elles considerados como symptomas da intoxicacão do organismo pela uréa. Propagadas sobretudo pelos auctores inglezes, as ideias de WILSON foram geralmente acceitas por largos annos. A contrarias, porém, havia já algumas experiencias de VAUQUELIN e SEGALAS, que não reconheceram pela injeccão intravenosa de uréa propriedades toxicas nesta substancia; apenas a consideraram «como um diuretico poderoso e sem acção sensivelmente prejudicial sobre o organismo».

Os partidarios de WILSON despresavam estas experiencias, cujos resultados se acatam hoje, accusando os seus auctores de haverem introduzido no sangue dos animaes muito pequenas quantidades da *substancia toxica* e de se não terem preocupado com impedir a sua eliminacão rapida; pois entendiam que para se provocar a intoxicacão pela uréa era mister compensar, pelo emprego de grandes quantidades, aquella rapidez de eliminacão, ou

recorrer a doses menores depois de supprimida a função renal.

GALLOIS, TREITZ (1860) RICHARDSON (1862), GIGOT SUARD (1870) GREHANT e QUINQUAUD empregaram o primeiro processo. São muito variadas as condições das suas experiencias. Foram injectadas doses notaveis de urêa no sangue, no estomago, no peritoneu e no tecido cellular subcutaneo. Grande divergencia, opposição mesmo, nos resultados.

HAMMOND, FRERICH, OPPLER e PETROFF realizaram a segunda indicação experimental, fazendo a laqueação dos ureteres. Obtiveram egualmente resultados contradictorios. Era por tal fôrma singular esta contradicção, que FELTZ e RITTER repetiram as experiencias empregando urêa de diversas proveniencias. Fazendo a analyse chimica da urêa do commercio, empregada como pura, demonstraram que ella continha por via de regra saes ammoniacaes (chloretos e sulfatos) e que os accidentes que lhe haviam sido imputados provinham destas impurezas.

A urêa pura, por elles proprios preparada, não era causa de accidente algum, a não ser uma abundante diurese.

Em 1887, BOUCHARD veio por seu turno declarar que considerava inoffensiva a urêa na dose em que ella se pôde encontrar na economia nos estados pathologicos. Para matar um homem seria necessario, segundo este auctor, uma quantidade de urêa egual á que só pôde ser fabricada em mais de duas semanas. «Ora, nos casos de anuria calculosa dupla e repentina os accidentes uremicos apparecem algumas vezes ao fim do segundo ou no começo do terceiro dia, quando o individuo apenas tem ainda fabricado uma pequena fracção da dose de urêa necessaria para o matar».

De resto, muito antes dos trabalhos deste auctor, desde que WURTZ mostrou quanto era defeituoso o processo de

LIEBIG adoptado pelos antigos observadores para a dosagem da uréa no sangue, e cujos resultados constituiram o fundamento da theoria de WILSON, demonstrando que o nitrato de mercurio não precipita sómente a uréa, mas egualmente outras substancias derivadas das materias albuminoides; desde que a analyse do sangue de individuos com as manifestações clinicas da uremia não revelaram a WUZZT e BERTHELOT a presença dum excesso de uréa, — a theoria de WILSON havia começado a perder terreno. Mesmo o golpe decisivo, que a feriu de morte, já lhe havia sido vibrado por CHALVET quando, por analyses muito precisas, dera a demonstração de que é justamente durante os accessos uremicos que a quantidade de uréa no sangue se encontra no seu valor minimo; e da mesma sorte ha casos em que o sangue se sobrecarrega de uréa sem que se observe o syndroma uremico.

Já nos simples albuminuricos a quantidade de uréa é inferior á normal. No sangue physiologico a dóse média é de 0^{gr},18 ‰, nos albuminarios 9 a 12 centigrammas em 1000 e durante os accessos uremicos esta cifra desce a 0,07 e 0,07. Por outro lado, no cholera por exemplo, a percentagem de uréa no sangue póde attingir um valor consideravel — 3,60 ‰ (CHALVET), sem provocar accidentes. Coisa semelhante se passava num caso de anúria hysterica relatado por GRÉHANT e CHALVET. Deixemos pois a theoria de WILSON, hoje repudiada sem discrepancia dum só auctor, tanto mais que não é no presente volume que pretendemos discutir a pathogenia da uremia, nem prescrutar as causas dos phenomenos a distancia, evidentemente toxicos, que acompanham por exemplo a retenção chronica e incompleta de urina.

Com o estudo que nos propuzemos fazer das substancias toxicas da urina temos especialmente em vista a interpretação genetica dos symptommas da intoxicação urinaria

experimental. Prosigamos, pois, no exame dos resultados das investigações de BOUCHARD.

Por injeções intravenosas de soluções fortes de uréa foi por elle demonstrada a fraca toxidez desta substancia; «a dóse mortal para um kilo de materia viva é de 6^{gr},31, proporção que é sensivelmente a de substancias reputadas praticamente inoffensivas».

Para matar um adulto de 6,5 kilos necessario seria injectar-lhe $65 \times 6,31 = 410$ grammas. Representando por 25 grammas a quantidade de uréa eliminada quotidianamente, o anurico, que não resiste além de 4 a 6 dias, deveria viver, no caso de ser a uréa a causadora dos accidentes mortaes, $\frac{410}{23}$ isto é, 16 dias e meio.

BOSC e VEDEL, procurando tambem determinar a toxidez da uréa em diluição a 1 p. 10, verificaram ser a dóse de 125 c. c. de liquido, ou seja 13^{gr},60 de uréa, sufficiente para matar um kilo de coelho.

Estes dois resultados são muito differentes, mas deve notar-se que neste ultimo caso o vehiculo foi uma solução isotonica de ehloreto de sodio, ao passo que nas determinações de BOUCHARD se trata de agua distillada. Ora, mesmo com uma concentração a 1 p. 10 é ainda necessario injectar agua distillada bastante para que ella actue por si mesma e eleve a taxa da toxidez da uréa.

Cremos pelo contrario muito elevado o numero obtido por BOSC e VEDEL, justamente em razão das propriedades *attenuantes*, que noutras experiencias estes auctores reconheceram ao chloreto de sodio. A dóse de uréa mortal para um kilo de coelho deve certamente ser representada pelo numero médio de 9 gr. Com effeito, injectando soluções a 2 p. 10, já na agua distillada, já na solução isotonica de NaCl, por fórma a ser reduzido ao minimo o vehiculo, reconhece-se que no primeiro caso são necesarios para matar um kilo de animal 38 c. c. de liquido

e 7^{gr},84 de uréa, e no segundo, respectivamente, 63 c. c. e 11^{gr},30.

Estas experiencias com soluções fortes (20 p. 100) permitem reconhecer que a acção toxica da uréa tem por resultado a destruição do globulo rubro e a producção de hematurias e de derrames sanguinolentos intra-peritoneaes. Estes phenomenos, que poderão não parecer anormaes com a solução a 20 p. 100 na agua distillada, bem que a quantidade do solvente injectado seja relativamente minima (25 c. c. por kilo), observam se com igual intensidade quando se substitue a agua distillada pela solução isotonica de NaCl.

Não se nota portanto a differença, que noutra parte vimos existir, entre os effeitos das soluções de uréa na agua e no denominado, aliás bem imprprioamente, sôro physiologico, quando a concentraçãõ é igual a 20 gr. de uréa por 1000 de vehiculo.

A uréa constitue, pois, um corpo de acção variavel conforme a concentraçãõ das suas soluções. Pelo que respeita a sua acção na urina onde ella se encontra em soluçãõ fraca, não ha que imputar-lhe verdadeiros accidentes de toxidez.

Entre as sete substancias toxicas distinctas contidas na urina e definidas physiologicamente por BOUCHARD, figura uma *substancia diuretica*, de natureza organica, pois que é destruida pelo calor; não se fixa sobre o carvão, é solavel no alcool e encontra-se no extracto alcoolico junta a outras substancias de propriedades differentes.

Porque esta substancia possui, além dos caracteres precedentes, a propriedade, que a experimentaçãõ permite attribuir á uréa, de augmentar a quantidade das urinas, admite-se que é a uréa a substancia diuretica existente na urina normal.

Nem sempre a injectãõ da urina em natureza ou dos

seus productos alcoolicos provoca a diurese, que parece não ter tempo de se manifestar, attenta a rapidez da injecção e a brevidade da experiencia. Mas quando a morte não é determinada immediatamente, assiste-se á superveniencia nas primeiras horas consecutivas, de repetidas e abundantes micções, que representam sério obstaculo ao envenenamento do animal.

A narcose, que as injecções de urina em natureza são susceptiveis de produzir, sobresaie com a diurese entre os efeitos da solução do extracto secco das substancias solueis no alcool. «Ha na urina, diz BOUCHARD, uma *substancia narcotica*, fixa, de natureza organica, não retida pelo carvão e soluvel no alcool. Ácerca da natureza desta substancia, o mesmo auctor escreve: «La substance narcotique que contient l'urine, je ne puis vous la nommer. L'analyse clinique n'en a pas été faite».

É certo que a substancia narcotica a despeito daquellas suas propriedades communs á uréa, é distincta da substancia diuretica, porque nas experiencias com esta ultima jámais se vê a narcose produzir-se.

Tambem não deve ser, pelo menos exclusivamente, uma materia córante, visto como a unica propriedade que o descórimento pelo carvão faz perder completamente á urina é a de fazer contraír a pupilla.

*

O *acido urico* foi tambem apontado como causa da toxidez da urina. E todavia, diz BOUCHARD, a simples comparação da quantidade em que esta substancia é produzida no nosso organismo (50 a 60 centigrammas em 24 horas) com as centenas de grammas de urato de sodio

*

que podem encontrar-se nos *tophus* dum gottoso, sem elle ser por esse facto intoxicado, deviam fazer crêr pelo menos na sua relativa innocuidade.

A experimentação physiologica veiu demonstrar que a injeccão intravenosa de 30 centigrammas de acido urico por kilo de animal não provoca accidentes notaveis. BOUCHARD chegou a injecta-lo na dóse de 1 gramma em 250 centimetros cubicos de agua addicionada da quantidade de soda necessaria para produzir a dissolução, sem fazer succumbir immediatamente um coelho de 1^k,560. A morte, tardiamente sobrevinda, devia ser imputada ao excesso de vehiculo: prova-o a identidade de resultados desta e doutra experiencia em que foi injectada justamente a mesma quantidade de agua e soda, sem acido urico.

Póde, pois, dizer-se que na dóse de 0^{sr},64 por kilo o acido urico não é toxico, mas satura uma quantidade de agua que é toxica por si mesma.

O *acido hyppurico* apenas póde ser encontrado no estado de vestigios na urina humana. CHALLAN, FELTZ e RITTER opinam que esta substancia só póde ser toxica numa quantidade superior á que é eliminada pelo coelho em 10 ou 12 dias. Neste animal injectou BOUCHARD acido hyppurico dissolvido na agua com o auxilio dum pouco de soda, na dóse de 4^{sr},31 por kilo de animal, sem provocar o menor accidente toxico; ora, esta quantidade representa a que o animal póde fabricar em 100 dias.

Admittindo para valor da urotoxia normal -- 40 c. c., já vimos que um kilo de homem normal, elimina em 24 horas a quantidade de productos toxicos urinarios sufficiente para matar 0^k,461 de materia viva; ora, um kilo de homem normal não fabrica em 24 horas mais de 8 milligrammas de acido hyppurico.

Promettemos, quando nos occupámos das vias de introdução das substancias toxicas no organismo nas experiencias para a avaliação da toxidez, dar conta dos effectos das injeções intra-cerebraes da urina.

Chegou o momento de o fazermos ainda que duma maneira muito summaria, pois temos em projecto, neste estudo das substancias toxicas da urina, fazer o confronto dos effectos das injeções intra-venosas com as das injeções intra-cerebraes dalgumas dessas substancias; porém, para que este confronto possa tornar-se dalgum proveito para o conhecimento das causas da venosidade urinaria, é indispensavel o conhecimento prévio da toxidez global da urina introduzida por esta nova via.

A analyse dos effectos das injeções intra-venosas de urina em natureza já nos levou ao conhecimento de que a acção uro-toxica incide especialmente sobre o systema nervoso.

As alterações da motilidade tornam-se em regra, primeiramente apparentes na pupilla, que se faz punctiforme; pôde a myose persistir até á morte sem que haja alteração dos musculos iridianos, pois a mydriase *post-mortem* é, como já indicámos, de observação corrente. Os movimentos dos musculos respiratorios são accelerados, os dos musculos locomotores enfraquecidos. A perda dos reflexos, na phase avançada da intoxicação, a somnolencia e o coma attestam ainda a influencia exercida sobre o systema nervoso; é no mesmo sentido que depõem as perturbações dos apparatus secretorios e o abaixamento de temperatura por diminuição da calorificação.

A julgar pois, pelos symptomas referidos, as substancias toxicas da urina devem ser dotadas duma affinidade

muito particular para o systema nervoso central. Mas, introduzidas na torrente circulatoria, antes de haverem alcançado a cellula nervosa são diffundidas pelos tecidos, que podem certamente rete-las e transforma-las em parte.

Donde se depreheende que, se a via intravenosa deve, como noutra parte ficou demonstrado, ser preferida para levar ao seio do organismo a urina, ou o sôro, cujo poder toxico se pretende determinar, tendo sobre a via intracerebral a vantagem dominadora de permittir que o liquido injectado vá actuar como toxico do organismo e não simplesmente como toxico dum determinado systema anatomico, — a via intra-cerebral deverá poder esclarecer-nos particularmente em relação aos effeitos da acção directa da urina sobre os elementos nervosos.

As experiencias de ROUX e BORREL mostrando que certos alcaloides e certas toxinas introduzidos na corrente sanguinea não produzem os mesmos effeitos que quando levados directa e immediatamente ao contacto da substancia cerebral, suscitam naturalmente o desejo de investigar se com as substancias toxicas da urina se passa alguma coisa de semelhante; desejo que augmenta em face da variedade de opiniões ácerca da toxidez, investigada por via intravenosa, dalguns principios da urina, a creatina por exemplo.

LESNÉ, adoptando a technica daqueles experimentadores, estudou no coelho e na cobaya a toxidez intracerebral da urina humana. A injeccão era praticada atravez duma perfuração craneana a nivel da parte média da sutura longitudinal, um pouco adeante da linha bi-auricular e, para não ser ferido o seio, a alguns millimetros da linha média.

Ordinariamente a urina humana por inoculação intracerebral é mortal para o coelho em doses comprehendidas entre $\frac{1}{4}$ $\frac{3}{4}$ de c. c., em doses fraccionadas de $\frac{1}{4}$ de c. c., intervalladas por um quarto de hora.

Os unicos effeitos physiologicos, que ella póde determinar, consistem em dyspnea, coma, convulsões, salivação e myose. Nunca se observa diurese nem hypothermia.

No coelho, a injeccão intra-cerebral duma soluçãõ de uréa a 5 0/0 provoca o apparecimento duma diurese intensa depois do animal ter recebido em tres dôses, com um quarto de hora de intervallo. $\frac{3}{4}$ de c. c. de soluçãõ.

A uréa não é, pois, toxica numa dôse dupla daquella em que se encontra na urina.

Uma soluçãõ de urato neutro de sodio a 0,12 p. 100, que corresponde a 1 gramma de acido urico por litro, é absolutamente inoffensiva em injeccões intra-cerebraes fraccionadas, no coelho, na dôse total de c. c. Com uma soluçãõ mais concentrada conseguiu LESNÉ injectar, sem provocar accidentes, no cerebro daquelle animal, 5^{sr},05 deste sal.

II. As materias córantes

Um certo numero de experiencias faceis, elegantes mesmo, serviram de fundamento á opiniãõ, porfiadamente sustentada por MAIRET e BOSC, de que as materias córantes constituem a causa essencial da toxidez das urinas.

BOUCHARD, depois de haver determinado o poder toxico duma urina em natureza, descórrou-a pelo carvão.

Injectando esta urina assim descórada, verificou que ella tinha perdido quasi o terço da sua toxidez; uma quantidade egual á que era sufficiente para causar a principio a morte, limitava-se a provocar ligeiros accidentes; a contracção pupillar, uma das primeiras reacções biologicas que as injeccões de urina em natureza provocam, não chegava agora a produzir-se.

Será entretanto licito attribuir ás materias córantes, fixas pelo carvão animal, um terço da toxidez da urina?

Tal conclusão deveria impôr-se se o carvão não retirasse concomitantemente outras substancias, mas, com as materias córantes, ficam a decima sexta parte da potassa e a quasi totalidade dos alcaloides (BOUCHARD) (1).

MAIRET e BOSC abordaram por uma fôrma diversa o problema da determinação do grau de venenosidade das materias córantes: estudaram comparativamente os effeitos physiologicos destas substancias e os da urina *in toto*.

Para a sua extracção precipitavam a urina por um excesso de sub-acetato de chumbo, que tem a propriedade de fixar a maior parte das materias córantes. Em seguida, para ultimarem o seu descórimento, filtravam esta urina por carvão. Aquelles experimentadores, tendo ainda notado que quando a urina é precipitada pelo sal de chumbo se fôrma no fundo do vaso um precipitado amarello dourado constituido por acido urico, que fixou uma certa porção de materias córantes, procediam á extracção destas por meio do ether e do acido acetico, que eram seguidamente evaporados, e ajuntavam-nas ás obtidas pelos dois processos precedentes (2).

Estas substancias eram injectadas nas veias, depois de

(1) O carvão animal é um pessimo reagente, que fixa num gráu variavel as materias toxicas de urina. Com effeito, BENECH (a) verificou que, uma vez obtida a descoloração, a urina incolor tratada por uma nova quantidade de carvão perdia ainda da sua toxidez, o que o levou a formular o preceito de que não se deve recorrer ao carvão animal na apreciação relativa dos principios toxicos da urina. Como BOUCHARD, BENECH notou que a descoloração da urina pelo carvão importa a perda duma certa quantidade de potassa; mas emquanto aquelle auctor fixa esta quantidade na decima sexta parte da potassa total, BENECH pelo contrario affirma que ella é variavel para cada experiencia.

(2) Nos *Archives de Physiologie*, 1891, pag. 280 e seg. encontram-se desenvolvidamente expostos estes processos.

(a) *C. R. de la Soc. de la Biol.*, 1900, pag. 865.

dissolvidas numa quantidade de agua inferior á necessaria para matar o animal, pelo mesmo processo empregado para a urina.

MAIRET e BOSC realizaram cinco experiencias, mas sómente em duas procederam pela fórma indicada; nas tres restantes contentaram-se com as materias obtidas mediante a precipitação pelo sub-acetato de chumbo.

Tendo observado que «as injecções das materias córantes eram seguidas de accidentes quasi identicos aos produzidos pela urina total», concluíram que a urina devia ás materias córantes os seus caracteres toxicos.

MAIRET e BOSC esqueceram, que simultanea e conjuntamente com as materias córantes, que são visiveis, o carvão animal e o extracto saturnino podem arrastar muitas outras, que se não võem. Não seguiram o aviso de BUCHARD, que não chegou a arriscar uma affirmação nitida sobre o poder toxico das materias córantes, embora claramente deixe perceber, por exemplo, que crê na possibilidade de ser uma destas a substancia que confere á urina o seu poder myotico. Aquellas experiencias não estão por fórma alguma ao abrigo de tal objecção e não nos auctorizam por isso a admittir que o poder uro-toxico esteja ligado, na dependencia intima duma relação de causalidade, a estas substancias e não a outras, mais ou menos desconhecidas, que hajam compartilhado a sua sorte.

Para a demonstração da toxidez das materias córantes não conhecemos auctor que não invoque as experiencias de MAIRET e BOSC.

A ellas allude visivelmente GAUTIER, por exemplo, quando escreve: «De todas ellas (materias organicas crystallisaveis) as que se encontram em maior abundancia, as mais activas, as que produzem perturbações que lembram as que a urina em natureza provoca, são as materias córantes; os seus effeitos traduzem-se por uma contracção pupillar, acceleração cardiaca, enfraquecimento da respi-

ração, somnolencia, o coma e a morte; as contidas em 150 a 200 c. c. de urina bastam para matar coelho (1).

Todavia, quer-nos parecer que ellas são insufficientes para o esclarecimento desta questão, que, se não foi posta primeiramente por BOUCHARD — porquanto muito tempo antes havia THUDICUM concedido, não ás materias córantes em geral, como menos rigorosamente nalguns trabalhos se diz, mas á uropithina e ao acido omicholico, resultantes da decomposição do uro-chromo, uma grande influencia na génese de uremia, — é indubitavel que recebeu da sua parte as primeiras tentativas seguramente orientadas para a descoberta duma solução. Foi elle que demonstrou, com dados experimentaes, que a urina despojada das suas materias córantes e outras, em consequencia da descórção pelo carvão, é ainda muito toxica.

Por outro lado, — e o facto foi especialmente posto em evidencia por MARETTE, não ha relação alguma entre a toxidez da urina e a sua coloração.

Finalmente ROGER, recorrendo á dialyse, demonstrou que a parte da urina, que atravessa a membrana (e nella comprehendidas as materias córantes), é pouco activa, ao passo que as substancias que não dialisam encerram toxicos energicos apezar da sua falta de coloração.

É, pois, bem de crer que, pelo seu processo, MAIRET e BOSCH hajam arrastado, com as materias córantes, diferentes substancias nocivas.

MARETTE (2), sem chegar a produzir uma affirmação cathorica, inclina-se claramente á não admissibilidade da toxidez das materias córantes.

Nas suas experiencias notou que ora a toxidez e a côr da urina variavam parallelamente, ora a divergencia era

(1) GAUTIER, *Les tox. micr. e anim.* Paris, 1896.

(2) *Th. de Paris*, 1894.

absoluta. Entre todas as suas observações avultam, pela importancia das deducções que a respeito do ponto em litigio comportam, as referentes á urina dos individuos submettidos a uma alimentação lactea exclusiva.

Este regimen determina na composição da urina dois effeitos concomitantes: um pronunciado augmento na toxidez e uma consideravel diminuição de côr (1). E que se não diga que neste caso se trata duma maior diluição e não duma diminuição das materias córantes, porque MARETTE teve o cuidado de indicar que as suas determinações colorimetricas foram feitas com a urina concentrada, tal como era empregada para as injeccões intra-venosas (2), depois de ter verificado que as materias córantes não soffriam alteração por esta concentração a baixa temperatura; e com effeito, a côr das urinas em natureza e depois de assim concentradas são comparaveis ao mesmo padrão colorimetrico.

Mas não é só com o regimen lacteo que o parallelismo entre as materias córantes e a toxidez se não verifica; com qualquer outro regimen se podem observar divergencias significativas. Assim o attestam varias experiencias daquelle mesmo auctor, que nos dá nos seus quadros representativos das variações da toxidez da urina physiologica sob a influencia do exercicio, o resultado da colo-

(1) Em volume subsequente demonstraremos que a crença geral na redução do poder toxico da urina sob a influencia da dieta lactea, não encontra afinal sancção nos resultados do methodo de BOUCHARD rigorosamente instituido.

(2) Para a investigação da toxidez o auctor tomava uma parte aliquota da urina (geralmente $\frac{1}{4}$) e reduzia-a, pelo aquecimento a uma temperatura não excedente de 50°, ao volume constante de 100 c. c. A toxidez era representada pelo numero de kilos de coelho que a totalidade da urina das 24 horas era susceptivel de matar.

rimetria para cada caso (1). E esta circumstancia é tanto mais para ser assignalada, quanto é certo que MARETTE nos diz ter encontrado na urina de dois individuos que estavam fazendo uso de alimentação exclusiva pelo leite, que aliás não era da mesma proveniencia nos dois casos, um bella fluorescencia verde, que poderia fazer pensar na possivel producção dalgum toxico novo. Todavia, o exame dos resultados das suas experiencias com urinas daquelles individuos, revela que estas matam justamente com os mesmos phenomenos toxicos.

Depois de BOUCHARD e sobretudo depois de MAIRET e BOSC haverem referido o facto da perda do poder myotico da urina consecutivamente ao seu descórimento pelo carvão (2), têm os varios auctores attribuido ás materias córantes o phenomeno da contracção pupillar.

BOUCHARD assigna a substancia urinaria que faz contrahir a pupilla os seguintes caracteres: «é fixa, organica, retida pelo carvão e insolúvel no alcool; por este ultimo facto não é provavelmente um alcaloide; é talvez uma materia córante».

No trabalho de MARETTE encontramos factos e observações que parecem confirmar este parentesco.

Para realisar a condição, que reputava indispensavel na avaliação do poder uro-toxico, de fazer conter a totalidade da substancia toxica eliminada pela urina durante 24 horas numa solução de volume constante, MARETTE,

(1) Na falta duma dosagem chimica da materia córante, MARETTE calculava as variações da cõr urinaria por meio do colorimetro de DUBOSC, no qual a urina reduzida a um volume constante, pela fórmula já indicada, era comparada a uma solução de perchloreto de ferro (solução officinal a $\frac{1}{3}$) preparada duma vez para sempre.

(2) Como no caso de injeccão intra-venosa, a urina descórada inoculada no cerebro não produz myose.

antes de recorrer ao processo já indicado, empregava a ebulição a fogo nu numa capsula (1).

Teve então ensejo de verificar que a ebulição faz perder á urina o seu poder myotico. Ora é facil verificar que nas urinas fervidas a materia córante está profundamente alterada. «A cór torna-se escura e não se deixa comparar exactamente com o padrão ordinario; mas, apesar desta colorometria ser impossivel, póde reconhecer-se que o augmento da intensidade córante é muito superior ao que a concentração comporta».

O facto das propriedades myoticas desapparecerem pela fervura, levou MARETTE a investigar se taes propriedades não estariam dependentes da presença dalgum fermento solúvel. Com este intuito submetteu a urina a uma temperatura inferior á da ebulição, mas sufficiente para destruir as zymases. E assim uma porção de urina concentrada, que se havia revelado numa experimentação physiologica prèvia fortemente myotica, foi aquecida em em banho-maria, a 80°, por espaço de 10 minutos; a temperatura era indicada por um thermometro que mergulhava no proprio liquido.

Injectada num coelho verificou-se que a urina havia conservado, e no grau primitivo, a propriedade de fazer contrahir a pupilla.

Deve notar-se que o aquecimento a 80° não altera a cór da urina. Este facto, bem como o outro da coincidência do desapparecimento das propriedades myoticas com o da alteração da materia corante sob a influencia da ebulição, parecem de molde a fazer crêr naquella relação de causalidade suspeitada por BOUCHARD.

(1) BOUCHARD affirmara que se a concentração fosse feita muito rapidamente, a toxidez não variaria. MARETTE reconheceu, porém, modificações se não na cifra representativa da toxidez, pelo menos nos phenomenos toxicos.

Vemos, porém, em varias experiencias nas quaes MARETTE estuda as variações physiologicas da toxidez da urina concentrada a uma baixa temperatura, que respeitava por igual o poder myotico e a côr—divergencias, verdadeiros antagonismos, entre estas duas ordens de factos. Como para a toxidez, as urinas do regimen lacteo occupam a este respeito o primeiro logar.

O que é curioso é que alguns auctores, por exemplo LESNÉ (1), que tantas vezes temos já citado, affirmam que MARETTE attribue ás materias córantes o poder myotico da urina.

Difficilmente se comprehende a compatibilidade dos factos, a que vimos de alludir, com uma conclusão deste theor. Mas podemos asseverar, sem receio de contestação, que no trabalho de MARETTE, que lemos da primeira á ultima palavra, não se encontra a mais ligeira phrase que de longe possa sequer auctorisar a suspeita de o auctor professar tal opinião. De resto elle formula em termos bem precisos as suas conclusões (2): «Les matiéres colorantes ne sont pas le cause, ni du myosis, ni des convulsions, ni des trouble respiratoires, ni de la mort».

Segundo M.^{me} ELIACHEFF a substancia myotica da urina não atravessa a membrana do dyalisador, contrariamente aos pigmentos. Todavia GILLEMARD (3) affirma que um, pelo menos, dos pigmentos urinarios, «que desde os trabalhos de MAIRET e BOSE sabemos dotados dum poder toxico tão activo», é uma substancia ao mesmo encrystalisavel e nitidamente alcaloidica.

A questão é, pois, ainda litigiosa.

(1) Ob. cit., pag. 74.

(2) Ob. cit., pag. 57.

(3) *L'acide silicotungstique comme reactif des alcaloïdes*, Paris, 1901.

«Mas serão as materias córantes absolutamente destituidas de qualquer acção physiologica conhecida?»

Ao lado da uréa e da substancia narcotica, a que já nos referimos, ha na urina uma *substancia sialogenea*, egualmente «fixa, organica, que o carvão não retém, e soluvel no alcool».

Já tivemos ensejo de dizer que BOUCHARD não descreve a salivação entre os effeitos physiologicos das injeções de urina em natureza; inclue entretanto a substancia sialogenea entre as 7 substancias toxicas postas em evidencia pelas propriedades physiologicas dos extractos da urina, dizendo que a quantidade total de urina sufficiente para matar não contém a substancia sialagôga em dóse sufficiente para produzir o effeito physiologico de que é susceptivel.

Eis as suas proprias palavras: «Só se vê a salivação apparecer depois das injeções duma urina despojada duma parte das suas substancias toxicas, daquellas que determinam a morte do animal duma maneira demasiadamente rapida para que a substancia sialogenea tenha tempo de manifestar a sua propriedade». Como vimos, esta affirmacão é contestada por alguns factos.

«Nons ignorons encore son nom et sa nature chimique» continúa BOUCHARD.

A uromelanina, a que este auctor não allude, é entretanto uma substancia dotada de propriedades sialogeneas.

A uremelanina é o corpo que PROUST retirou por meio do alcool da substancia que elle considerava como «a causa da côr da urina» e a que deu o nome de resina urinaria.

Aquelle auctor descreve-a como sendo um pó negro, soluvel no alcool, muito soluvel nos alcalis; os acidos precipitam-na das suas soluções alcalinas sob a fórma de «un caillé fromageuse, noir, volumeux; quand elle est

séche, elle brille et ressemble à de l'asphalte concassé. Elle est le principe essentiellement teignant et odorant des urines».

Afinal está hoje provado que a uromelanina não é, na linguagem de PROUST, a causa da côr das urinas, mas um producto de transformação do pigmento primitivo.

Num estudo de SCHMITT sobre as materias côrantes da urina normal, encontram-se algumas experiencias com a uromelanina que podem fornecer-nos esclarecimentos sobre a sua acção physiologica.

SCHMITT (1898) injectou em tres rãs meio centimetro cubico de uma solução desta substancia na agua muito levemente alcalina. As rãs morreram em menos de tres dias.

Como os effeitos produzidos foram identicos em todos os animaes, referir-nos-emos sómente a uma das experiencias.

Debaixo da pelle da coxa duma rã foi injectado meio centimetro cubico da solução alcalina de uromelanina. A rã entrou num periodo de excitação, que durou 8 a 9 minutos e ao qual succedeu um periodo de torpôr, cujo inicio foi assinalado por uma difficuldade nos movimentos.

Os membros inferiores tornam-se ligeiramente contracturados, todavia a rã ainda procura fugir quando se pretende agarra-la.

Ao cabo de 2 horas accentua-se a impotencia motora; o animal rasteja custosamente e não retoma a attitude ordinaria quando é collocado no decubito dorsal. Ha ainda contractura dos membros. No dia immediato o animal parece immovel, os membros flacidos, não reage á picada. Na manhã do dia seguinte foi encontrado morto.

Foi notavel a rapidez com que appareceu a putrefacção e a côr negra da pelle no local da injecção, facto este que indicava que uma grande parte da materia côrante se tinha fixado sobre os tecidos, não passando, por conseguinte, para a circulação.

Por esta razão SCHMITT fez nova experiencia, injectando 20 c. c. de solução de uromelanina com a seringa de PRAVAZ na veia marginal posterior da face dorsal do pavilhão da orelha dum coelho.

A injectão foi praticada no espaço de 6 minutos. O coelho pesava proximamente 2 kilos; a temperatura rectal inicial era de 38°,4.

Logo após a injectão nota-se que elle apresenta uma muito pronunciada acceleração da respiração e sialorrhéa. Conserva-se agachado a um canto, sem executar o menor movimento. Não ha phenomenos pupillares nem variações thermicas notaveis.

Na manhã do dia immediato a temperatura era de 38°,2. O animal, sempre immovel, não comeu; emittiu 22 c. c. de urina córada de vermelho escuro, que continha uma grande parte da uromelanina injectada.

No dia seguinte mantém-se no mesmo estado. Houve emissão de 10 c. c. de urina mais clara que a da vespera.

Nos dias subsequentes o animal foi-se restabelecendo, havendo durante algum tempo oliguria, mas eliminação de uréa em quantidade muito notavel.

Pela injectão, num coelho testemunha, da mesma quantidade do liquido alcalino que havia servido para dissolver a uromelanina, nada se observou de particular.

Estas experiencias parecem dever levar-nos a admittir que esta substancia possui uma acção physiologica energica, pois que actua ainda mesmo quando eliminada em grande parte pela urina ou fixa sobre os tecidos. A par duma excitação de secreção salivar, provoca uma inibição da secreção urinaria. Parece ser, além disso, um agente de desnutrição e de depressão.

Entre as 7 substancias toxicas da urina indicadas por BOUCHARD ha duas dotadas de propriedades convulsio-nantes. Uma dellas é fixa e organica, pois que é destruida

pela carbonisação; é retida pelo carvão e insolúvel no álcool.

Segundo a generalidade dos auctores, esta materia organica que produz convulsões encontra-se em menor quantidade na urina da vigilia que a materia narcotica, ou é de menor actividade physiologica; e explicam a pequena frequencia das convulsões após ás injecções de urina normal, admittindo que a substancia narcotica mata o animal antes que a substancia convulsionante tenha podido manifestar os seus effeitos; estes observam-se em toda a sua plenitude retirando da urina a substancia narcotica, por meio do álcool no qual se dissolve. Segundo BOUCHARD, ella pertence talvez ao grupo das materias córantes (1).

A substancia convulsionante organica é distincta da substancia myotica, que o carvão retém egualmente e que é tambem insolúvel no álcool, porque são dissociaveis os effeitos physiologicos produzidos por uma e por outra. Ao passo que a urina contrae a pupilla desde as primeiras doses (todas as urinas normaes têm um poder myotico) e as convulsões do resto dos musculos só se observam com doses elevadas (ha mesmo muito poucas urinas normaes que determinem taes convulsões), muitas vezes a urina convulsionante provoca contracções primitivas e uma myose que se accentua lentamente.

(1) «Elle n'est vraisemblablement un alcaloïde, puis qu'elle est insoluble dans l'alcool aussi bien à l'état de sel qu'a celui de base».

O sr. professor ALBERTO D'AGUIAR, no seu estudo sobre *As leucomainas*, Porto, 1894, reconhece «propriedades convulsivantes em certas leucomainas urinarias, umas pertencentes ao grupo dos compostos xanthicos, e sobretudo creatinicos, outras, as mais notaveis, ao grupo de bases precipitando pelo chloreto mercurico e não pelo acetato de cobre, e analogas ás ptomainas».

O auctor serviu-se de urinas de tuberculosos, mais ricas que as urinas normaes em productos desta natureza.

Tambem se tem notado que, durante as grandes convulsões, a pupilla, até ahi contraída, se dilata mais ou menos accentuadamente.

A urina descórada pelo carvão revela ainda propriedades convulsionantes; e, se no extracto das materias insolueis no alcool destruímos pela acção do fogo a materia organica, as convulsões não cessam tambem de se produzir. Estes dois factos explicam-se pela presença da potassa, cujas propriedades physiologicas e grau de toxidez em breve consideraremos.

III. Alcaloides da urina

Eis, repartidas pelas suas duas familias, leucomainas e ptomainas, as bases organicas cuja existencia na urina tem até hoje sido revelada.

A) Leucomainas

a) BASES XANTHICAS

Precipitam pelo acetato de cobre a quente em meio acido e pelo nitrato de prata ammoniacal a frio. Existem na urina em muito fraca quantidade. Segundo CAMERER, as bases xanthicas que passam na urina das 24 horas equivalem, proporcionalmente á sua riqueza em azoto, a 87 milligrammas de xanthina, quando a alimentação fôr mixta, a 44 milligrammas com uma alimentação carnea e a 72 milligrammas nos casos de alimentação vegetal. Num trabalho de TLATOW e REITZENSTEIN (1) encontram-se

(1) *Deutsche med. Wochenschr.*, 1897, cit. por JAMES TYSON in *Brit. med. Journ.*

as bases xanthicas avaliadas em 19,8 milligrammas por litro, isto é, 29,2 milligrammas na urina das 24 horas.

Enumeramos em seguida, cremos que duma maneira completa, as leucomainas xanthicas até hoje encontradas na urina.

1.º Xanthina ($C_5 H_4 Az_4 O_2$).

Descoberta em 1823 por MARCET num calculo urinario, foi mais tarde reconhecida por STRECKER como um elemento constante da urina normal. NEUBAUER extrahiui approximadamente 1 gramma desta base de 300 litros de urina. Augmenta quando se faz uso de pomadas ou de banhos sulfurosos (STROMEYER e DURR) e durante a inanição (GAUTIER).

Póde ser encontrada em muito superior quantidade em varios estados pathologicos; 28,5 milligrammas em 100 c. c. numa creança affectada de nephrite (BAGINSKY); 0^{gr},15 na urina das 24 horas num caso de pachymeningite hypertrophica e 0^{gr},08 num caso de tabes (POUCHET).

A xanthina não é toxica (FELTZ e RITTER).

Empregando uma solução contendo 2 milligrammas de xanthina por centimetro cubico, LESNÉ verificou que a cobaya resiste á inoculação intra-cerebral $\frac{1}{2}$ milligramma de substancia.

Esta dóse provoca entretanto, pelo espaço de meia hora, phenomenos de torpôr com paresia dos membros entrecortados por periodos de excitação, durante os quaes o animal corre como louco, indo de encontro aos obstaculos sem os evitar. Os ruidos e os contactos despertam aquelles phenomenos de excitação, cuja intensidade vae declinando successivamente; ao cabo de meia hora desaparecem.

Na dóse de 2 decimas de milligramma o animal fica inquieto, marcha com rapidez; decorridos dois minutos torna-se somnolento e dyspneico, mas este estado não persiste além de $\frac{1}{4}$ de hora.

O coelho supporta, mostrando-se apenas um pouco abafado, a dose de 1 milligramma.

2.º Sarcina ou hypoxanthina ($C_3 H_4 Az_4 O$).

Apparece na urina normal das 24 horas, na dose de 0^{gr},02 a 0^{gr},03 (SALOMON e VON WOORDEN). É uma substancia pouco toxica; injectada na dose de 0^{gr},05 a 0^{gr},100 produz na rã uma excitação dos reflexos com contracções tetanicas (GAUTIER).

Empregando nas suas experiencias uma solução da qual cada centimetro cubico continha tres milligrammas de substancia activa, LESNÉ reconheceu que, por inoculação intra-cerebral, a hypoxanthina não apresenta toxidez alguma na dose de 1 milligramma na cobaya e na de 3 milligrammas no coelho.

3.º Episarcina ($C_4 H_5 Az_3 O$).

De 1:600 litros de urina normal BALKE extrahiu 0^{gr},4 de episarcina. É soluvel em 13:000 partes de agua fria.

4.º Carnina ($C_7 H_8 Az_4 O_3$).

Foi encontrada por POUCHET na urina normal. A sua quantidade augmenta em certas affecções febris e nas doenças do systema nervoso. «A carnina não tem acção sensivelmente nociva sobre a economia; parece constituir, semelhantemente á cafeina, um excitante muscular» (GAUTIER).

5.º Heteroxanthina ($C_6 H_6 Az_4 O_2$).

Encontra-se em muito pequena quantidade na urina normal: 1 grammam em 1:000 litros (SALOMON); 7^{gr},5 em 10:000 (KRÜGER e SALOMON). É menos escassa na urina dos leucemicos (GUILLEMARD).

6.º Paraxanthina ($C_7 H_8 Az_4 O_2$).

Foi descoberta por THUDICUM na urina, donde foi extraída na dose de 12 grammas por 10:000 litros por KRÜGER e SALOMON. A paraxanthina é toxica. 10 milligrammas desta leucomaina matam no espaço de 1 hora e 20 minutos um rato branco de 15 a 20 grammas por inje-

ção intra-muscular. A morte é precedida de paralyxia dos membros posteriores, com diminuição progressiva dos reflexos. A dispnéa manifesta-se precocemente. O coração só é atingido nas phases ultimas do envenenamento (GAUTIER).

7.º Guanina ($C_5 H_5 Az_5 O$).

Esta base, resultante do desdobramento das nucleinas, fórma, segundo POUCHET, um elemento da urina normal. Não parece toxica. Atravessa a economia, transformando-se, em parte, em ácido urico e uréa.

8.º Adenina ($C_5 H_5 Az_5$).

Só até hoje STADTHAGEN a encontrou em 10 litros de urina de leucemico. Na mesma quantidade de urina normal é impossivel caracteriza-la. Injectada nos animaes atravessa o seu organismo e passa sem alteração na urina.

9.º 1-methylxantina ($C_6 H_6 Az_4 O_2$) (1).

b) BASES CREATINICAS

Estas bases dão um precipitado de agulhas crystallinas de chlorozincato pela addição de chloreto de zinco ás soluções concentradas dos seus chlorydratos.

O acetato de cobre não as precipita a frio nem a quente; e este caracter differencia-as das leucomainas da serie xanthica.

São tres as bases creatinicas da urina até hoje descritas.

(1) A «base innominada» extraída da urina dos alienados por KRÜGER e WULFF, e mencionada na ultima edição do *Tratado de analyses de urina* de NEUBAUER e VOGEL, foi já identificada com a xantina.

1.º Creatina ($C_4 H_9 Az_3 O_2$).

VOIT e MEISNER affirmam a existencia constante da creatina na urina. HOFFMAN contesta este facto.

Segundo CHALAN, a creatina injectada nas veias dum animal é toxica, altera os globulos rubros. A sua toxidez não é admittida por TESTUT e ALBERTONI. FELTZ e RITTER não conseguiram a morte dum animal injectando-lhe por uma só vez a quantidade de creatina correspondente a 17 dias. A creatina ainda menos que a uréa pôde ser incriminada na génese da intoxicação uremica, diz BOUCHARD; porque, se a uréa pôde matar, quando injectada brusca-mente nas veias dum animal, na quantidade que elle pôde fabricar em 16 dias, não é possivel determinar nenhum accidente toxico apreciavel mediante a injeccão de creatina na quantidade produzida em 17 dias.

GAUTIER limita-se a dizer que «esta base não é muito toxica». Nos animaes, a sua solução deposta á superficie da zona motriz do cerebro, determina, segundo LANDOIS, convulsões clonicas.

Vejamos qual a toxidez desta substancia em injeccão intra-cerebral.

Não mata a cobaya na dóse de 3 milligrammas, mas provoca phenomenos de excitação: o animal corre em todas as direcções, tem abalos, e passados 2 minutos cae num estado de torpôr entrecortado de espaço a espaço por periodos de excitação, durante os quaes grita, agita a cabeça e se pôde notar *nystagmus* vertical.

Todos estes symptomas desaparecem ao fim de meia hora e a cabeça fica immovel, o dorso redondo, erriçado o pello. Phenomenos de excitação e depressão fugazes podem mesmo manifestar-se com $\frac{1}{2}$ milligramma de creatina. No coelho a toxidez intra-cerebral desta substancia é nulla na dóse de 5 milligrammas.

2.º Creatinina ($C_4 H_7 Az_3 O$).

Foi encontrada por LIEBIG no precipitado crystallino

formado na urina tratada por chloreto de zinco, e como a creatina foi encontrada no mesmo precipitado, LIEBIG concluiu que as duas bases coexistiam na urina. Mais tarde, HEILTZ mostrou que o precipitado não contém, na realidade, creatina, mas que esta substancia se fórma á custa da creatinina durante a decomposição do chloro-zincato (1).

Segundo NEUBAUER, um adulto no estado de saude e com um regimen mixto elimina 0^{gr},6 a 1^{gr},3 de creatinina, seja approximadamente 1 gramma nas 24 horas. STIL-LINGFLE e JONHSON indicam uma cifra mais elevada: 1^{gr}7 a 2^{gr},1 nas 24 horas.

É quasi nulla a quantidade de creatinina na urina da creança de mamma; no velho a quantidade orça por metade da do adulto. Augmenta nas doenças febris, com o regimen carneo e com o trabalho muscular, etc.

Para RUNKE a creatinina não é toxica.

Para provocar accidentes toxicos é necessario introduzir na economia a quantidade de creatinina produzida em 13 dias (SCHIFFER).

A creatinina excretada em 20 dias e injectada no estado de chloreto de creatinina por via intra-venosa não apres-sou sequer dum minuto a morte dum cão que tinha sof-

(1) Lembraremos, a proposito, as observações de GERARD (a) sobre a transformação da creatina em creatinina no organismo.

Este auctor, com intuito de verificar se, como VOIT pretendia, era no rim que a creatina se convertia em creatinina, submetteu *in vitro* creatina á acção do extracto aquoso de rim de cavallo. Em todos os casos obteve, por este meio, a producção de pequenas quantidades de creatinina; donde concluiu que era realmente no rim que se produzia a alludida transformação, provavelmente sob a influencia dum fermento soluvel deshydratante segregado por este orgão.

(a) *Gaz. hebd. de med. et chir.*, 1901, n.º 11.

frido a nephrectomia: a morte sobreveiu, como de ordinario, ao terceiro dia.

3.º Xanthocreatina ($C_3 H_{10} Az_4 O$).

Esta base foi descoberta por GAUTIER na carne muscular. Um violento exercicio muscular determina o seu apparecimento na urina do homem, como MONARI verificou. Póde ser encontrada em quantidade consideravel.

Parece ser ligeiramente toxica. Em dóse um pouco elevada, póde provocar a defecação e vomitos repetidos, além dum certo grau de somnolencia.

c) BASES NEVRINICAS

Dos corpos deste grupo apenas um foi até hoje encontrado na urina normal. Foi LIEBREICH quem extrahiu da urina a

Betaina ($C_3 H_{11} Az O_2$).

É, na opinião de GAUTIER, sem acção sobre a economia.

d) BASES INNOMINADAS DE POUCHET

($C_7 H_{12} Az_4 O_2$ e $C_3 H_5 Az O_2$)

A primeira destas bases foi encontrada por POUCHET na parte dialisavel da urina.

Precipitando esta pelo tannino em excesso, decompondo o tannato precipitado pelo hydrato de chumbo em presença do alcool forte, evaporando o alcool e submettendo o residuo, tratado pela agua, á dialyse, a base $C_7 H_{12} Az_4 O_2$ ou talvez $C_7 H_{14} Az_4 O_2$ crystallisavel, passa atravez do dyalizador.

Depois da concentração, a parte não dyalisavel das urinas é xaroposa e in-crystallisavel. Tratada pelos reagentes geraes dos alcaloides dá a maior parte das reacções

destes. Corresponde duma maneira muito approximada á fórmula $C_3 H_5 Az O_2$, ou antes um polymero.

As bases que THUDICUM denomina *reducina*, *parareducina*, *aromina*, etc., são substancias que ainda não foram bem estudadas e cuja realidade não é mesmo sufficientemente estabelecida (GAUTIER) para que ellas possam occupar-nos com alguma utilidade (1).

Ao lado das leucomainas indicaremos um certo numero de corpos pertencentes a duas familias visinhas, a dos ureides e a dos acidos amidados e que constituem verdadeiras bases das urinas normaes.

Ureides. — A allantoína encontra-se na urina dos recém-nascidos durante os oito primeiros dias (WOHLER), na urina das mulheres grávidas (GUSSEROW) e até na dos homens (ZIEGLER). POUCHET diz também tê-la encontrado, em pequena quantidade, na urina normal dos homens e numa quantidade superior na gravidez, na diabetes insipida e na histeria convulsiva.

Acidos amidados. — Acido carbâmico ($Az H_2 C O O H$). Existe na urina humana normal e sobretudo nos casos de perturbações funcionaes do fígado (MUIRHEAD e NENKI).

Cystina ($C_6 H_{12} Az_2 S_2 O_4$).

Na opinião de GAUTIER não existe no estado physiologico nos tecidos nem nos humores animaes. «Parece que resulta duma infecção microbiana da economia, que faz apparecer no sangue a cystina e as tetra- e penta-methylenadiaminas, encontradas conjuntamente nas urinas».

BAUMANN e GOLDMANN dizem ter encontrado esta base em insignificante quantidade na urina normal.

(1) Não deixaremos ainda de mencionar o corpo azotado de BAUMSTARK ($C_4 H_4 Az O_2$), base crystallina, visinha da allantoína sob o ponto de vista analytic.

Leucina ($C_6 H_{13} Az O_2$).

Fórma, segundo POUCHET, em muito pequena quantidade um dos elementos de urina normal. A agua saturada de leucina não possui propriedades toxicas (VIEILLARD).

LESNÉ estudou a toxidez intra-cerebral da leucina empregando nas suas experiencias uma solução a $0^{gr},0333$ por centimetro cubico.

Na cobaya esta substancia determina phenomenos de torpôr e paresia dos musculos dos membros da nuca e dos membros, precedidos duma breve crise convulsiva, que se manifesta acto continuo á inoculação e cuja intensidade depende da dóse inoculada.

A morte não sobrevem mesmo com a dóse de $0^{gr},008$. Qualquer que seja a quantidade de leucina inoculada, a duração dos phenomenos não excede uma hora; o animal conserva o pello erriçado durante as primeiras 3 ou 4 horas.

No coelho não se produz a crise convulsiva mesmo depois da inoculação duma dóse de $0^{gr},24$; o animal apenas manifesta uma certa somnolencia e torpôr, cuja duração não vae além de $\frac{1}{2}$ hora.

Em summa, a leucina não é toxica para o coelho. Não mata a tobaya na dóse de 8 milligrammas, mas produz phenomenos fugazes de torpôr e de somnolencia.

Não é, pois, uma das substancias nocivas da urina.

Tyrosina ($C_9 H_{11} Az O_3$).

Como a leucina, entra em muito fraca proporção na constituição da urina normal (POUCHET). Encontra-se em maior quantidade nos casos de atrophia amarella do fígado, de envenenamento pelo phosphoro, etc.

BLENDERMANN não conseguiu caracteriza-la na urina normal. A injeção da quantidade de tyrosina excretada em 3 dias por homens doentes não é seguida de effeito toxico algum (GUILLEMARD).

B) Ptomainas

São bases pobres em oxygenio, reductoras e geralmente muito venenosas. Da urina têm sido extrahidas muitas.

Em 1882, quando GAUTIER publicava os seus trabalhos sobre os alcaloides dos tecidos normaes, BOUCHARD chegava á conclusão de que a urina normal continha productos alcaloides provenientes de putrefacções intestinaes; e outrosim demonstrava que em certas doenças microbianas os alcaloides podiam provir dos respectivos agentes pathogenicos.

Entre todos os trabalhos sobre as ptomainas urinarias apparecidos ulteriormente — e merecem especial menção os de LÉPINE e GUÉRIN, VILLIERS, SELMI e LUFF, occupam um logar primacial os de GRIFFITHS.

Posto que o methodo empregado lhe permittisse apenas isolar as bases susceptiveis de serem estrahidas pelo ether á urina alcalinizada pelo carbonato de sodio, este auctor conseguiu retirar de cada uma das urinas pathologicas examinadas um corpo differente, cuja composição indica; estas bases foram, além d'isso, por elle mesmo encontradas nas culturas dos microbios pathogenicos correspondentes.

GRIFFITHS não encontrou ptomainas especiaes sómente em urinas de individuos affectados de molestias infectuosas; extrahiu-as tambem, como vamos vêr, da urina dos epilepticos, por exemplo.

Eis a enumeração dessas ptomainas, por ordem chronologica da sua descoberta.

Ptomaina do tesorêlho. — Tem por formula $C_6H_{13}Az_3O_2$. «É muito venenosa. Administrada a um gato, produz excitação nervosa, suppressão da secreção salivar, o coma e a morte».

Ptomaina da escarlatina. — Tem por formula $C_5H_{12}Az_4(?)$

Foi extraída das urinas dos scarlatinos e de culturas puras de *micrococcus scarlatinae* em gelatina peptonizada.

Ptomaina da diphteria. — Da urina dos diphtericos e das culturas puras do bacillo de KLEBS-LOEFFLER foi extraída uma ptomaina correspondente á formula $C_{14}H_{17}Az_2O_6$ (?) Nada sabemos ácerca do seu grau de venosidade. GAUTIER assigna-lhe a formula $C_{14}H_{16}Az_2O_6$.

Estas tres ptomains, constituem o objecto duma primeira communicacão do auctor sobre «as ptomains das urinas pathologicas», á Academia das Sciencias de Paris (1).

No anno immediato GRIFFITHS deu conhecimento da descoberta de quatro novas ptomains, que, como as precedentes, se não encontram na urina normal (2).

Ptomaina do sarampo. — Os resultados da analyse da *rubecolina* ou *glyco-cyamidina* conduzem á fórmula $C_3H_5Az_3O$. É muito venenosa: administrada a um gato produz uma febre elevada e a morte em 36 horas.»

Ptomaina da coqueluche. — Da urina dos individuos affectados de coqueluche, e das culturas de bacillo encontrado por AFANASSIEFF nos escarros destes doentes, foi extraída uma ptomaina á qual GRIFFITHS attribue a formula $C_5H_{19}AzO_2$, que GAUTIER reputa inexacta (3).

Ptomaina do mormo (4). — O *bacillus mallei* em culturas puras segrega uma ptomaina, que se encontra tambem na urina dos individuos affectados de mormo. Tem por formula $C_{15}H_{10}Az_2O_6$. É muito venenosa. Uma soluçãõ desta ptomaina, injectada debaixo da pelle dum coelho produz um abcesso no ponto da inoculaçãõ, nodosidades nos pul-

(1) *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, tom. cxiii, pag. 656.

(2) *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, tom. cxiv, pag. 497.

(3) Esta fórmula é, com effeito, mais que saturada. A fórmula, theoreticamente mais rica possivel em hydrogenio, para estas proporções de C, Az e O, é $C_5H_{17}Az_2O_2$.

(4) *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, tom. cxiv, pag. 1382.

mões e no baço, abcessos metastaticos em varios orgãos e, finalmente, a morte.

Ptomaina da pneumonia. — Os resultados da analyse da ptomaina extrahida por GRIFFITHS da urina dos pneumonicos correspondem á formula $C_{20}H_{26}Az_2O_6$ (1).

Ptomaina da epilepsia. — Na urina dos epilepticos foi encontrada uma ptomaina da formula $C_{12}H_{16}Az_2O_5$ (2). É muito venenosa; produz tremores, evacuações intestinaes e urinarias, mydriase, convulsões e a morte (2).

Ptomaina da erysipela. — A *erysipelina* tem por formula $C_{11}H_{13}AzO_3$. É muito toxica; produz febre elevada e a morte dentro 18 horas.

Não está determinado se o micrococcus erysipelatis de FEHLEISEN (cuja especificidade não admittimos) cultivado em tubos de gelatina produz a mesma ptomaina (CHARRIN).

Ptomaina da febre puerperal. — A urina das mulheres com infecção puerperal grave contem bases muito venenosas. A *puerperalina* extrahida por GRIFFITHS tem por formula $C_{22}H_{19}AzO_2$; administrada a um cão produz a morte em 12 horas.

Ptomaina do eczema. — A *eczemina* ($C_7H_{15}AzO$) é venenosa. Uma solução em agua esterilizada injectada num coelho produz uma inflammação no ponto da injeção, febre elevada e a morte (3).

Ptomaina da influenza. — Da urina dos doentes de grippe extrahiram GRIFFITHS e LADEL uma ptomaina da formula

(1) É esta a fórmula que se encontra no extracto da comunicação de GRIFFITHS á Academia das Sciencias de Paris. Vid. *Comptes rendus*, tom. CXV, pag. 185. GUILLEMARD, na sua obra intitulada *Contribution à l'étude de l'acide silico tungstique comme reactif des alcaloides*, Paris, 1901, attribue a esta ptomaina a formula $C_{10}H_{15}Az_5O_7$. Para GAUTIER a eczemina tem por formula $C_{12}H_5Az_2O_7$.

(2) *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, tom. CXV, pag. 667.

(3) *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, tom. CXVI, pag. 1205.

$C_9H_9AzO_4$ (1). Não dizem se o bacillo de PFEIFFER, KITASATO e CANON produz nos tubos de cultura a mesma ptomaina.

Ptomaina do cancro.—Na urina de doentes com carcinoma uterino foi encontrada uma ptomaina ($C_8H_5AzO_3$) de elevado poder toxico. A *cancerina* é pyrethogenica e mata em tres horas (2).

Ptomaina da angina de peito.—Na *angor pectoris* encontraram GRIFFITHS e MASSEZ uma ptomaina, que, como as precedentes, não existe na urina normal. Produz febre e mata em duas horas.

BOINET e SILBERET conseguiram isolar num caso de doença de RASEDOW tres ptomainas, que reproduziam por injeção nos animaes o quadro symptomatico d'esta doença (3).

CHIATURINI, estudando as urinas de nevropathas (epilepticos, hystericos, choreicos, etc.), affirma ter encontrado em todos os casos alcaloides susceptiveis de reproduzirem nos animaes os symptomas caracteristicos das doenças correspondentes. As doses elevadas produziam a morte precedida de convulsões.

KIJANITZIN extrahiui da urina de coelho e de cães com queimaduras extensas uma substancia com propriedades semelhantes ás da *peptotoxina* e do mesmo poder toxico.

Na urina dos addissonianos, EWALD e JACOBSON (4) encontraram uma base correspondente á formula $C_3H_7AzO_6$. Nada dizem ácerca do seu poder toxico.

Recentes investigações de GARDEUR, demonstram que as urinas dos alienados são extraordinariamente ricas em ptomainas, talvez porque, como diz GAUTIER referindo-se

(1) *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, tom. CXVII, pag. 774.

(2) *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, tom. CXVIII, pag. 1350.

(3) *Revue de medecine*, 1892.

(4) *Riforma medica*, 1893, pag. 133.

aos trabalhos de POUCHET, nestes doentes um vicio primitivo da nutrição seja antes a causa do que o effeito das perturbações nervosas.

Para ultimarmos esta enumeração das ptomainas das urinas pathologicas (1), cuja descoberta veiu enriquecer a sciencia posteriormente á publicação dos trabalhos de BOUCHARD (2) sobre as substancias toxicas da urina, restanos fallar de duas diaminas gordas: a *putrescina* ou pentamethylena-diamina ($C_4H_{12}Az_2$) e a *cadaverina* ou tetramethylena-diamina ($C_3H_{14}Az_2$).

(1) O *bacillus pestes bubonicae* produz uma ptomaina, que não nos consta tenha sido pesquisada na urina dos pestosos, onde é de crêr que se encontra, mas que já foi extrahida dum grande numero de tubos de cultura, por GAUTIER, BRIEGER e GRIFFITHS. Esta base é venenosa; a sua solução na agua esterilizada produz, por injeção subcutanea, a morte dum coelho em tres horas. GRIFFITHS attribue-lhe a fórmula $C_{10}H_9Az_3O$, a qual deve ser admittida com a reserva, que a circumstancia do microbio não ter sido cultivado num meio chimicamente definido naturalmente impõe. (*J. de sc. math. ph. e nat.*, Lisboa, 1901, p. 144.)

(2) Não esqueçamos, porém, que a demonstração da passagem pelo rim de productos microbianos especificos já estava dada por este auctor, com as suas experiencias sobre a urina de cholericos, e bem assim de coelhos injectados com o bacillo do pús azul; e por YERSIN e ROUX operando com urinas de creanças dipthericas. Em 1885 conseguiu o professor BOUCHARD reproduzir experimentalmente o quadro symptomatico do cholera humano (enterite, anuria, cyanone, hypothermia, etc.), injectando na circulação de coelhos, urinas de individuos victimas desta doença; e, introduzindo nas veias de varios coelhos a urina de individuos da mesma especie préviamente inoculados com o bacillo-pyocianico, assistiu ao desenvolvimento, já dum estado refractario, já de perturbações da motilidade, consoante a dóse injectada; effeitos estes analogos aos originados pela inoculação dos productos elaborados pelo mesmo bacillo nos caldos de cultura.

Por sua vez YERSIN e ROUX mostraram que a injeção intravenosa da urina de creanças dipthericas pôde crear um estado refractario, ou dar logar a uma paralyisia, analoga sob o ponto de vista clinico á que frequentemente sobrevem no homem.

Na urina de dois paludicos, com perturbações gástricas, ROOS verificou a existência destas duas ptomainas acompanhadas de cystina. UDRANSZKY e BAUMANN igualmente reconheceram a sua presença na urina de cystinuricos. Uma e outra são inoffensivas.

Em dois casos de cystinuria observados por STADTHAGEN e BRIEGER existia apenas a cadaverina.

IV. Saes mineraes, saes de ammoniaco e acidos dos saes da urina

Recordemos que um kilo de homem normal elimina nyctemericamente por via renal a quantidade de principios toxicos sufficiente para matar 461 gr. de materia viva, representando por 65 kilos o peso do individuo, por 40 c. c. o valor da uro toxia e por 1300 c. c. a totalidade da urina das 24 horas, cuja densidade oscilla entre 1 015 e 1 018.

Nas 59 gr. de substancias soluveis que estas urinas encerram, os principios organicos contam-se por 43, os inorganicos por 16; estas 16 gr. podem dividir-se assim: 2 para os saes terrosos (calcio e magnesio), 4 para os saes de potassio, 10 para os de sodio, comprehendendo neste peso os acidos destas bases.

Referidos á composição dum litro de urina, estes numeros dão: compostos solidos — 44 gr., sendo: corpos organicos — 32 e mineraes — 12; finalmente, nestas 12 gr. os saes terrosos correspondem a 1^{gr},30, os potassicos a 3 gr. e os sodicos a 7^{gr},50.

Os saes terrosos são difficeis de dissolver, e de tal facto derivam obstaculos para a experimentação por via intravenosa; alem d'isso, a inferioridade do seu peso torna-os quasi despreziveis. Pelo contrario os alcalinos, que são extremamente soluveis, merecem occupar-nos pela sua quantidade e pelas suas propriedades.

Consideremos em primeiro logar os saes potassicos, indiscutivelmente os mais importantes, não tanto, como vimos, pela sua massa, mas, como vamos mostrar, pela sua acção physiologica.

FELTZ e RITTER, nas suas notaveis *Lições sobre a uremica experimental*, não vêem na urina outros toxicos além dos saes mineraes; e a importancia concedida aos saes de potassio é tal que propõem o neologismo *potassiemia* para a designação do syndroma produzido pela retenção dos productos toxicos da urina.

Esta opinião envolve um erro, mas sómente parcial relativo; podemos julga-la tam visinha da verdade como a diametralmente opposta, sustentada pelos que affirmam a innocuidade dos saes potassicos (1).

A resposta a uma tal affirmação deve ser a dos factos. Analysemo-los.

ROGER, retirando da urina normal, por meio do acido tartarico, a potassa que ella contem, faz-lhe perder 55 0/0 da sua toxidez. Dever-se-á por esse facto admittir que a maior parte da toxidez da urina seja o resultado da acção desta substancia? Duas ordens, pelo menos, de factos obrigam a uma resposta negativa; por um lado, o acido tartarico extráe diversas substancias toxicas; por outro, mostra a dialyse que as materias mineraes pertencem ao numero das que atravessam a membrana, isto é, á parte de menor toxidez.

Vejamos os resultados da experimentação directa.

Em presença dos numeros acima apresentados vê-se que 1 c. c. de urina póde conter 3 milligrammas de saes potassicos; numa uro-toxia deverá, pois, haver 0^{pr},12.

A experiencia demonstra que 18 centigrammas de chloreto de potassio produzem a morte dum kilo de animal;

(1) BRIGER, *Medecine moderne*, 1898.

portanto, a quantidade daquelles saes existente nas 40 gr. de urina que representam o valor da uro-toxia normal deverá matar 666 gr., donde se infere que 66 % da toxidez da urina caberiam a estes productos, se todo o potassio da urina se encontrasse sob a forma de chloreto.

Mas não é assim. Ha, ao lado dos chloretos, sulphatos e phosphatos potassicos, que são toxicos respectivamente nas doses de 0^{gr},26 e 0^{gr},18 por kilo de coelho; e phenil-sulphatos, que são, como os productos sulfo-conjugados, relativamente pouco activos; com este sal tem-se conseguido produzir accidentes, mas nunca a terminação fatal.

Portanto os saes de potassio não podem sequer explicar-nos aquellas duas terças partes da toxidez urinaria.

Entrando em linha com a desigual toxidez dos differentes saes desta base e com as suas relativas proporções na urina, pôde obter-se uma media que nos diz que K₂O intoxica 48 em vez daquelles 66 p. 100.

Representando por 0^l,461 o valor do coefficiente uro-toxico normal, segue-se que destas 461 gr., que um kilo de homem mata, 217 morrem sob a influencia da potassa.

Isto é o que diz a arithmetica. Veremos depois se a physiologia confirma.

Experimentado em injeção intra-cerebral, o sulfato de potassio é ainda mais toxico que o chloreto. Meio centimetro cubico duma solução de sulfato de potassio a 4 p. 1000 (correspondente á dose dos sulfatos alcalinos por litro de urina) ou sejam dois milligrammas de sal, é mortal para o coelho; a morte sobrevem dentro de 12 horas, depois do animal ter apresentado violentas convulsões e dispnéa intensa.

Egual quantidade duma solução phosphato de potassio a 7 p. 1000 é absolutamente inoffensiva, por inoculação intra-cerebral, para o coelho.

Para o mesmo animal e introduzido pela mesma via, o chloreto de potassio é mortal na dose de 2 centigrammas;

como phenomenos prévios ha a notar grandes crises convulsivas, espontaneas e despertadas pelo menor contacto, dispnéa e exorbitismo.

A dóse de 5 milligrammas origina phenomenos de excitação com respiração rapida e irregular, aos quaes succede ao fim de $\frac{1}{4}$ de hora um periodo de torpor, entrecortado por abalos das patas e da cabeça. Decorridas 24 horas o restabelecimento é completo.

Um milligramma provoca apenas uma ligeira excitação e dispnéa.

Segundo estas experiencias, se na urina não houvesse como sal de potassio senão o sulfato, as ideias de FELTZ e RITTER seriam verdadeiras: este sal explicaria por si só a morte por injeção intra-cerebral.

O chloreto de sodio, o mais toxico dos saes de sodio da urina, mata por injeção intra-venosa um kilo de animal na dóse de 5^{gr},19.

Portanto, os saes de sodio da urina das 24 horas não poderão matar mais de 2 kilos de materia viva, enquanto esta quantidade de urina *in toto* mata 30.

Das 461 grammas que um kilo de homem póde matar, a decima quinta parte, isto é, 30 gr., morre por effeito dos saes de sodio.

Um centimetro cubico, em 4 dóses, duma solução a 2% de NaCl, duas vezes mais rica, portanto, que a urina em principio activo, não provoca, por injeção intra-cerebral no coelho, phenomenos toxicos.

É necessario injectar no cerebro deste animal uma dóse de 0^{gr},035 para provocar excitação com dispnéa, seguida a breve trecho de torpôr.

Só uma dóse de 0^{gr},70 é sufficiente para produzir a morte.

O phosphato de sodio que, sendo introduzido por via intra-venosa, é toxico na dóse de 6 gr. por kilo de coelho,

inoculado no cerebro deste animal na dóse de 10 centigrammas, limita-se a produzir uma ligeira somnolencia.

O sulfato de sodio, que é toxico na dóse de 9 gr. por kilo em injecção intra-venosa, é absolutamente inoffensivo para o cerebro do coelho na dóse de 10 centigrammas.

Convem notar que a urina de 24 horas contem, segundo YVON, 4^{sr},03 de sulfatos alcalinos.

Os saes de sodio não têm, por consequencia, importancia alguma para a explicação da toxidez intra-cerebral da urina.

Os saes de magnesio existem na urina das 24 horas na dóse de 0^{sr},60 (YVON).

A quantidade de chloreto de magnesio necessaria para matar por injecção intra-venosa um kilo de animal é 0^{sr},463; para o sulfato a dóse toxica é de 0^{sr},542 (TAPRET). Admittamos, pois, que os saes de magnesio são toxicos na dóse de 0^{sr},500. Sendo assim, a quantidade total destes saes na urina das 24 horas poderá matar 600 gr. de coelho; caber-lhes-ão portanto 7 gr. das 461 que um kilo de homem é capaz de matar.

Finalmente, admittindo que a quantidade de chloreto de calcio existente na urina das 24 horas é 0^{sr},45 (YVON) e que 1^{sr},011 deste sal mata um kilo de coelho, um calculo muito simples dar-nos-á o numero 10 como indicativo da medida em que este sal contribue para a morte daquellas 461 gr. da materia viva.

A toxidez intra-cerebral desta substancia, na dóse em que ella se encontra na urina, é nulla.

Pelos calculos feitos, as materias mineraes que na urina das 24 horas correspondem a 1 kilo de homem seriam susceptiveis de matar $217 + 30 + 7 + 10 = 264$ gr. de materia viva, ou seja mais de metade das 461 gr.

Admittamos que um individuo de 65 kilos elimina nyctemericamente 25 gr. de uréa: 1 kilo fornecerá 38 centi-

grammas; por outra parte, como 6^o,31 intoxicam 1000 gr., 38 centigrammas farão succumbir $\frac{0,38 \times 1000}{6,31} = 60$,

Por conseguinte, das 461 gr., valor do coefficiente urotoxico normal, 63 são mortas pela urea fabricada por um kilo de tecido humano.

Se ao numero 264 precedentemente obtido, adicionarmos este, teremos $264 + 63 = 327$; doñde se segue que os productos organicos da urina das 24 horas (com excepção da uréa), correspondentes a um kilo de individuo, deverão matar $461 - 327 = 134$ gr. de animal. Assim teremos, como é facil de vêr, 56 p. 100 da toxidez urinaria para os principios mineraes, 30 para os productos organicos e 14 para a uréa.

Este raciocinio tem um lado vulneravel, que algumas considerações feitas na primeira parte deixam entrever.

Mas prosigamos por enquanto.

Não podemos avançar muito na determinação das causas que matam aquellas 134 grammas.

Se admittirmos, com BOUCHARD, que a urina abandona ao carvão um terço da sua toxidez, teremos de aceitar que as materias organicas que se fixam sobre o carvão são susceptiveis de matar 140 gr.

Para o demonstrar, basta recordarmos o que já tivemos occasião de dizer, e vem a ser que, na opinião deste auctor, o carvão retém a decima sexta parte da potassa. Teremos, pois,

$$461 : 3 = 154; 154 - (217 : 16) = 154 - 14 = 140,$$

isto é, os materiaes organicos, que se fixam no carvão, representam 30 p. 100 da toxidez total.

Este numero excede de 6 unidades as 134 gr. que restavam por intoxicar.

Se estivessemos no proposito de defender a serie de

raciocínios que permittiram a obtenção deste numero, allegariamos por exemplo a possibilidade de explicar aquella differença, aliás minima, pela fixação sobre o carvão duma parte da uréa ou dalguma materia mineral diversa da potassa (1).

Mas, quer as materias organicas que um kilo de homem elimina nas 24 horas e que são fixaveis sobre o carvão matem 140 grammas de materia viva, quer simplesmente 134 grammas, o que importa accentuar é que ás materias mineraes não podem ser concedidas mais de 56 p. 100 de toxidez urinaria, e que a potassa explica quando muito 47 p. 100 desta toxidez.

BENECH (2), determinando a toxidez da urina descórada e a sua riqueza potassica, notou que a quantidade de K_2O variava de 0,04 a 0,172 na dóse de urina toxica por kilo de animal. Não ha portanto proporcionalidade alguma entre o poder toxico duma urina privada das suas materias córantes e a percentagem de K_2O . E que se não pretenda, para explicar aquellas differenças, invocar uma questão de diluição, porquanto vêmos numa das suas experiencias que um kilo de coelho foi morto por 0^{gr},120 de potassa em solução em 48 c. c. de urina, emquanto noutra experiencia foram necessarios 116 miligrammas em solução em 119 c. c. doutra urina egualmente descórada.

(1) O sr. prof. Alberto d'Aguiar, estudando as leucomainas das urinas de tuberculosos pelo processo de extracção pelo acido phosphomolybdico, avalia em 500 centimetros a quantidade de urina capaz de conter a quantidade de principios basicos suficientes para determinar a morte immediata dum coelho. Ora, como o valor da toxia da urina dos tuberculosos é em media de 51^{cc},5, segue-se que os principios basicos podem fornecer approximadamente $\frac{1}{10}$ da toxidez geral.

(2) *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1900.

Por outro lado os phenomenos apresentados pelos animaes que soffrem as injeções de urinas descóradas, fazem-nos crêr que ahi se encontram ao lado da potassa, que é toxica, outras substancias toxicas (certamente productos azotados pathologicos, pois que o auctor, para obter nos resultados differenças apréciaveis, não recorreu a urinas anormaes, que depois de descóradas só são toxicas em altas doses), que determinam a morte do animal. BENECH diz, com effeito, que «quando a morte do coelho sobrevém, o coração continúa pulsando» (1). Ora sabe-se, desde CL. BERNARD, que «os saes potassicos introduzidos directamente no sangue provocam mesmo em fracas doses convulsões tetanicas e inibem o coração» (2).

A potassa é a *materia convulsionante mineral* de que falla de POUCHARD.

Entre os principios toxicos da urina mencionados por este auctor — e a todos nos referimos já á excepção dum, o que produz a hypothermia, — não encontramos indicação dos que produzem as alterações respiratorias e circulatorias dos animaes. Experiencias de MAIRET e BOSC permitem incriminar a agua para as primeiras, e os saes

(1) Devemos notar que BOUCHARD observou um effeito semelhante com a urina normal.

(2) As experiencias de BENECH invalidam a opinião de HERRINGHAM, que admite que a toxidez da urina humana varia proporcionalmente á sua riqueza em potassa. Este auctor deve assim logicamente attribuir a menor toxidez, que ninguem contesta, das urinas nocturnas a uma diminuição da excreção da potassa durante o somno. Ora esta opinião briga se não tanto com o facto das propriedades convulsionantes da urina nocturna, pelo menos com a interpretação genética que delle dá BOUCHARD, que invoca a presença, em relativa abundancia, da substancia convulsionante mineral.

de sodio como causa da acceleraçãõ das pulsações cardiacas (1).

Relativamente á toxidez dos saes ammoniacaes da urina diremos poucas palavras.

Conhecemos as experiencias de BOUCHARD, de MARFORI e de ROSENSTEIN, que demonstram a toxidez do ammoniaco em injeções intra-venosas e as suas propriedades convulsionantes.

Todavia, a quantidade em que aquelles saes se encontram na urina normal não permite attribuir-lhes um papel apreciavel na gênese dos symptomas da intoxicaçãõ urinaria experimental.

Na toxidez intra-cerebral da urina apenas o carbonato de ammoniaco poderá ter alguma influencia.

O ammoniacò goza da propriedade de abaixar a temperatura.

Por isso que a injeçãõ intra-venosa de agua na dôse de 40 c. c. por kilo de animal a uma temperatura inferior á do corpo provoca um abaixamento de temperatura, mas não uma diminuiçãõ da calorificaçãõ (2), — a acçãõ das urinas sobre o estado thermico do animal deve ser attribuida a substancias dissolvidas, cujo poder hypothermisante vae além do que seria necessario para compensar o augmento da calorificaçãõ, que seria produzido pela injeçãõ de urina se ella só actuasse como um liquido frio.

A substancia hypothermisante de que falla BOUCHARD é fixa, organica e retida pelo carvão; de natureza indeterminada mas não mineral.

Não é soluvel no alcool nem dyalisavel (ROGER). Aos

(1) Ao lado da potassa, veneno mineral cardiaco, ha na urina um veneno cardiaco organico, sobretudo abundante nas doencas infecciosas (LISINI).

(2) *Arch. de Phys.*, 1898, t. I, pag. 286 e segg.

derivados do phenol e do cresol tambem tẽem sido attribuidas propriedades hypothermisantes.

Normalmente a urina contém apenas ligeiros vestigios de acido oxalico ($C_2H_2O_4$) (1). Em certos estados pathologicos (oxaluria) esta substancia, proveniente sobretudo da oxydação incompleta das ureïdes, pôde ser encontrada em quantidades muito superiores. É dotada dum certo poder toxico; pôde provocar algumas lesões renaes e hepaticas. Na dóse, porém, em que pôde ser encontrada na urina humana é incapaz de provocar quaesquer accidentes cerebraes, ao contrario do que pensava BENCE JONES, que sobre uma pretensa acção toxica deste corpo, cuja presença aliás não logrou descobrir nos estados uremicos, edificou uma theoria pathogenica da uremia.

LESNÉ estudou a sua toxidez intra-cerebral empregando uma solução a 0^{gr},5 p. 1000. A dóse de $\frac{1}{4}$ de c. c. injectada no cerebro da cobaya ou do coelho é sem effeito, o que demonstra plenamente que o acido oxalico não pôde explicar a toxidez intra-cerebral da urina. Com uma solução mais concentrada poude ainda LESNÉ verificar que para provocar uma crise convulsiva era necessario inocular no cerebro da cobaya $\frac{5}{10}$ de milligramma e no de coelho 1 milligramma de substancia activa.

Mais insignificante é ainda a importancia do acido lactico. Produzido pelo trabalho muscular, é normalmente retido ou destruido pelo figado (MINKOWSKI). Não se encontra na urina, ou d'elle só apparecem vestigios sob a fórma de lactato de sodio ou de ammoniaco. Se a sua producção se fizer em gráu mais elevado (fadiga, rachitismo, osteomalacia, etc.), ou se a cellula hepatica fôr

(1) FÜRHBINGER dá para a urina das 24 horas a dóse de 0^{gr},20, GAUTIER a de 0^{gr},25, SCHULTZEN a de 0^{gr},70.

impotente para o destruir (affecções chronicas do figado, ictericia grave, intoxicação pelo phosphoro ou pelo arsenio, etc.), apparece no sangue e na urina.

A dóse de $\frac{1}{2}$ milligramma em diluição a $1\frac{0}{100}$ é inoffensiva para o cerebro do coelho. A dóse mortal é 300 vezes superior a esta: 15 milligrammas.

Concluiremos, pois, que o acido lactico, inoculado em doses muito superiores áquellas que a urina póde conter, não manifesta toxidez.

Pelo que respeita ao acido phosphorico, póde affirmar-se que lhe não cabe parte alguma na toxidez dos phosphatos. É absolutamente inoffensiva a inoculação intra-cerebral de $\frac{1}{4}$ de c. c. duma solução de acido orthophosphorico a 5 p. 1000 na cobaya ou no coelho.

*

Não se refere BOUCHARD ás propriedades hyperthermicas da urina. Comtudo BINET descobriu nas urinas dos phthysicos um corpo pyretogenico que, segundo GUINON (1), falta no estado normal.

Affirma GAUTIER, porém, que mesmo normalmente se póde encontrar na urina uma substancia, que gosa da propriedade de ser mechanicamente arrastada pelos precipitados amorphos, o phosphato de calcio especialmente, e de ser precipitada pelo alcool, podendo redissolver-se na glycerina. Ora, estes caracteres são fundamentalmenté os assignados por BINET á referida substancia pyretogenica.

(1) *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1901, 27, VII.

ARDIETA descreve tambem esta substancia em urinas normaes (1).

Comquanto seja pouco sensivel ao calor, a sua precipitação pelo alcool e bem assim a affinidade para o phosphato de calcio levam a suppôr que ella seja formada pelos fermentos urinaes.

Mas com taes caracteres, a substancia pyretogenica de BINET não pôde ser identificada com a substancia hyperthermisante descripta por ROGER e a que já fizemos referencia, porquanto esta tem por propriedades essenciaes a solubilidade no alcool e a indialysabilidade.

*

Dissémos que a maneira como foi calculada a parte que a cada um dos componentes toxicos da urina cabe na explicação da toxidez urinaria total não era rigorosa. É eivada dum erro fundamental, podemos accrescentar.

A demonstração é facil. É que a toxidez duma substancia, seja o chloreto de potassio por exemplo, não é a mesma para uma solução pura e para uma solução complexa em que aquelle sal se encontre justamente na mesma percentagem.

Admittindo que nos 40 c. c. de urina, que representam o valor da uro-toxia normal segundo BOUCHARD, ha 87 milligrammas de chloreto de potássio, — estaremos auctorizados a concluir que este sal representa 48 p. 100 (2) da toxidez da urina, do simples facto de sabermos que 0^{gr},18 de KCl matam um kilo de materia viva?

(1) *Quimica biologica*, Barcelona, 1898, pag. 394.

(2) $\frac{87 \times 1000}{180} = 483.$

Não. BOSC e VEDEL demonstraram, por experiencias multiplas, que «se misturarmos dois saes, um muito toxico e o outro pouco toxico, como o NaCl, a toxidez do sal toxico é diminuida».

O chloreto de sodio, que existe na urina e que pôde chegar a reduzir a metade a toxidez dum sal toxico, invalida, por estas suas propriedades *attenuantes*, os calculos anteriormente feitos.

E não é só o chloreto de sodio. As experiencias de BOSC e VEDEL com a *urina artificial*, a que já noutra parte fizemos referencia, mostram que a uréa deprime a nocividade das substancias a ella associadas numa solução. Desta urina artificial, que congelava a $-1^{\circ},12$, foram necessarios 400 c. c. para matar um coelho de 2^k,160. A quantidade de solução por kilo será de 185 c. c.; e, reportando-nos á sua composição indicada a pag. 90, vêr-se-á que nesta toxia o chloreto de potassio se encontra na dóse de 0^{sr},88. Do confronto deste numero com o que representa a toxidez do mesmo sal em solução pura e que serviu de base aos raciocinios em questão, resalta a plena luz a demonstração que buscávamos. O chloreto de sodio gosa até de propriedades *attenuantes* em relação á uréa. É pois uma arbitrariedade admittir, com BOUCHARD, que a uréa existente na urina é mortal para um kilo de coelho na dóse de 6^{sr},31.

Por outro lado, não deixaremos ainda de frisar que a acção antagonista entre algumas das substancias toxicas da urina impede que todas estas manifestem simultaneamente os seus effeitos. BOUCHARD não o desconhece. «Algumas vezes, diz com effeito este auctor, para produzir a morte do animal no meio de convulsões, é bastante injectar as materias mineraes duma quantidade de urina menor que a quantidade de urina em natureza que produziu a morte sem convulsões».

Para interpretar «este resultado paradoxal» basta effe-

ctivamente invocar a acção das substancias organicas que tẽem por effeito corrigir a acção convulsionante da potassa.

*

No estado actual dos nossos conhecimentos a acção toxica da urina deve ser attribuida a tres grupos de corpos:

- 1.º — Principios salinos;
- 2.º — Principios organicos crystallisaveis ou dialysaveis;
- 3.º — Principios organicos não crystallisaveis ou difficilmente dialysaveis.

As materias não dialysaveis são as menos conhecidas; tẽem um notavel poder toxico; são muito mais activas que a urina em natureza, e não são antagonistas das substancias organicas crystallisaveis simplesmente sob o ponto de vista dos respectivos effeitos thermicos (ROGER), visto que, reunindo as duas ordens de substancias separadas pela dialyse, obtêm-se uma mistura duma actividade igual á da urina total.

É minima a quantidade dos principios não dialysaveis, mas «actuam em fraca dóse como os venenos das serpentes, aos quaes se assimilham pela sua composição centesimal»; produzem nos animaes phenomenos de paralyisia e a morte.

A parte não dialysavel de 42 litros de urina forneceu a M.^{me} ELIACHEFF, depois da evaporação no vasio, cerca de 6 gr. de extracto secco, ou seja 0^{gr},14 por litro: «é uma massa dura, vitrea, ligeiramente córada, hygrometrica, acida e dum poder reductor muito pronunciado. Não apresenta nenhum caracter alcaloidico e não contém saes mineraes». Um decigramma deste extracto matou em 45 minutos um coelho de 2^k,200; a uma myose precoce

succederam perturbações da sensibilidade, perda completa da motilidade, mydriase e a morte com o coração em diastole. Estes caracteres approximam notavelmente a acção das materias toxicas incrustallisaveis da urina, da acção dos venenos das serpentes.

Entre os principios extractivos e incrustallisaveis da urina devem ser incluídos os fermentos, pepsina e invertina, que a urina normal contém; são toxicos e mesmo em pequenas doses actuam sobre a temperatura geral.

Remataremos este capitulo consagrado ao estudo das causas da toxidez urinaria, affirmando mais uma vez a impossibilidade de admittir que na toxidez global da urina cada um dos multiplos principios toxicos seja representado proporcionalmente á sua respectiva toxidez isoladamente calculada. A toxidez da urina não representa a somma mathematica da toxidez parcial de cada componente.

18	I - Part 1
19	I - Part 2
20	I - Part 3
21	I - Part 4
22	I - Part 5
23	I - Part 6
24	I - Part 7
25	I - Part 8
26	I - Part 9
27	I - Part 10
28	I - Part 11
29	I - Part 12
30	I - Part 13
31	I - Part 14
32	I - Part 15
33	I - Part 16
34	I - Part 17
35	I - Part 18
36	I - Part 19
37	I - Part 20
38	I - Part 21
39	I - Part 22
40	I - Part 23
41	I - Part 24
42	I - Part 25
43	I - Part 26
44	I - Part 27
45	I - Part 28
46	I - Part 29
47	I - Part 30
48	I - Part 31
49	I - Part 32
50	I - Part 33
51	I - Part 34
52	I - Part 35
53	I - Part 36
54	I - Part 37
55	I - Part 38
56	I - Part 39
57	I - Part 40
58	I - Part 41
59	I - Part 42
60	I - Part 43
61	I - Part 44
62	I - Part 45
63	I - Part 46
64	I - Part 47
65	I - Part 48
66	I - Part 49
67	I - Part 50
68	I - Part 51
69	I - Part 52
70	I - Part 53
71	I - Part 54
72	I - Part 55
73	I - Part 56
74	I - Part 57
75	I - Part 58
76	I - Part 59
77	I - Part 60
78	I - Part 61
79	I - Part 62
80	I - Part 63
81	I - Part 64
82	I - Part 65
83	I - Part 66
84	I - Part 67
85	I - Part 68
86	I - Part 69
87	I - Part 70
88	I - Part 71
89	I - Part 72
90	I - Part 73
91	I - Part 74
92	I - Part 75
93	I - Part 76
94	I - Part 77
95	I - Part 78
96	I - Part 79
97	I - Part 80
98	I - Part 81
99	I - Part 82
100	I - Part 83
101	I - Part 84
102	I - Part 85
103	I - Part 86
104	I - Part 87
105	I - Part 88
106	I - Part 89
107	I - Part 90
108	I - Part 91
109	I - Part 92
110	I - Part 93
111	I - Part 94
112	I - Part 95
113	I - Part 96
114	I - Part 97
115	I - Part 98
116	I - Part 99
117	I - Part 100
118	I - Part 101
119	I - Part 102
120	I - Part 103
121	I - Part 104
122	I - Part 105
123	I - Part 106
124	I - Part 107
125	I - Part 108
126	I - Part 109
127	I - Part 110
128	I - Part 111
129	I - Part 112
130	I - Part 113
131	I - Part 114
132	I - Part 115
133	I - Part 116
134	I - Part 117
135	I - Part 118
136	I - Part 119
137	I - Part 120
138	I - Part 121
139	I - Part 122
140	I - Part 123
141	I - Part 124
142	I - Part 125
143	I - Part 126
144	I - Part 127
145	I - Part 128
146	I - Part 129
147	I - Part 130
148	I - Part 131
149	I - Part 132
150	I - Part 133

INDICE

INTRODUÇÃO.....	Pag. 9
-----------------	--------

PRIMEIRA PARTE

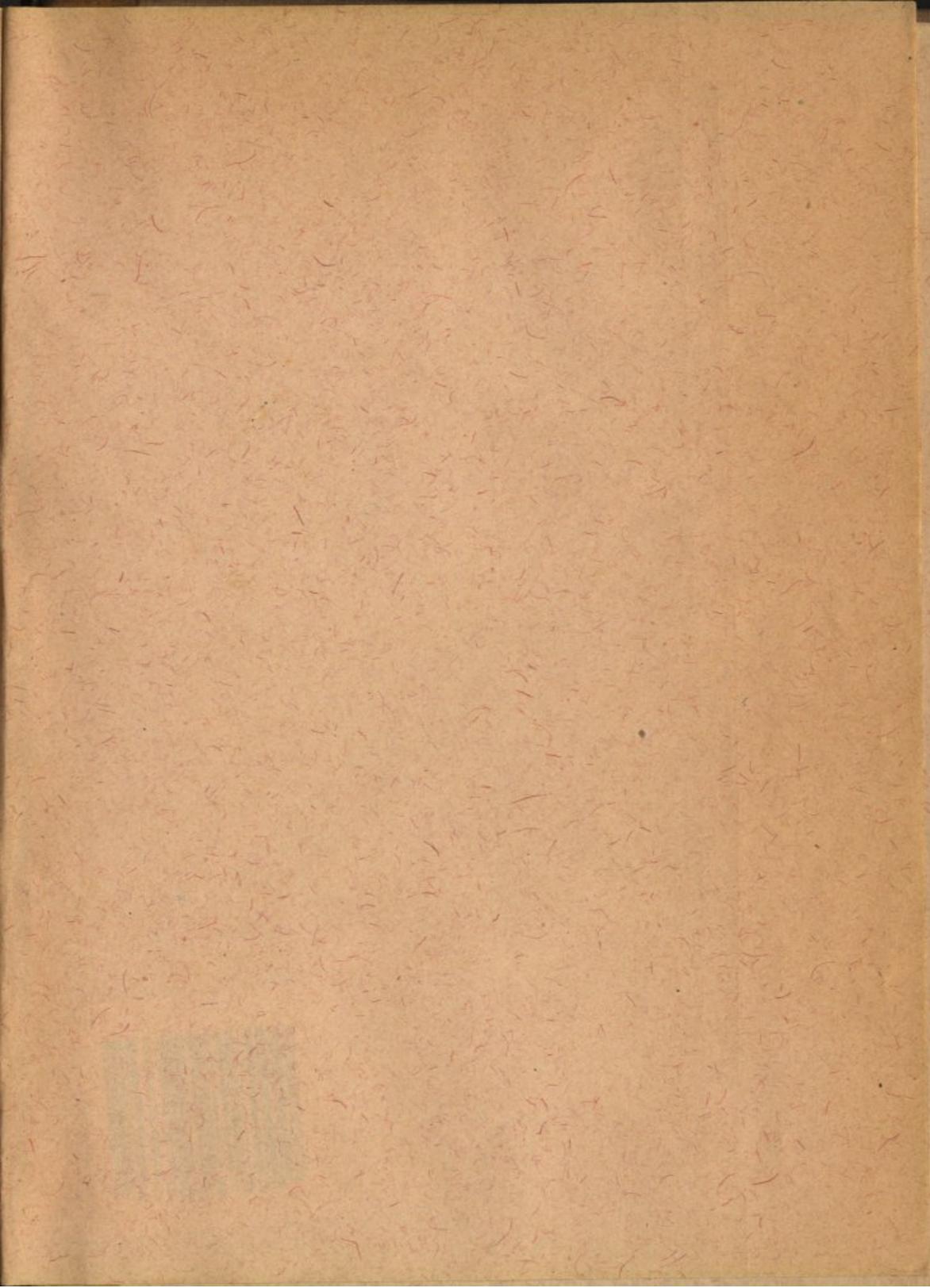
O methodo de Bouchard

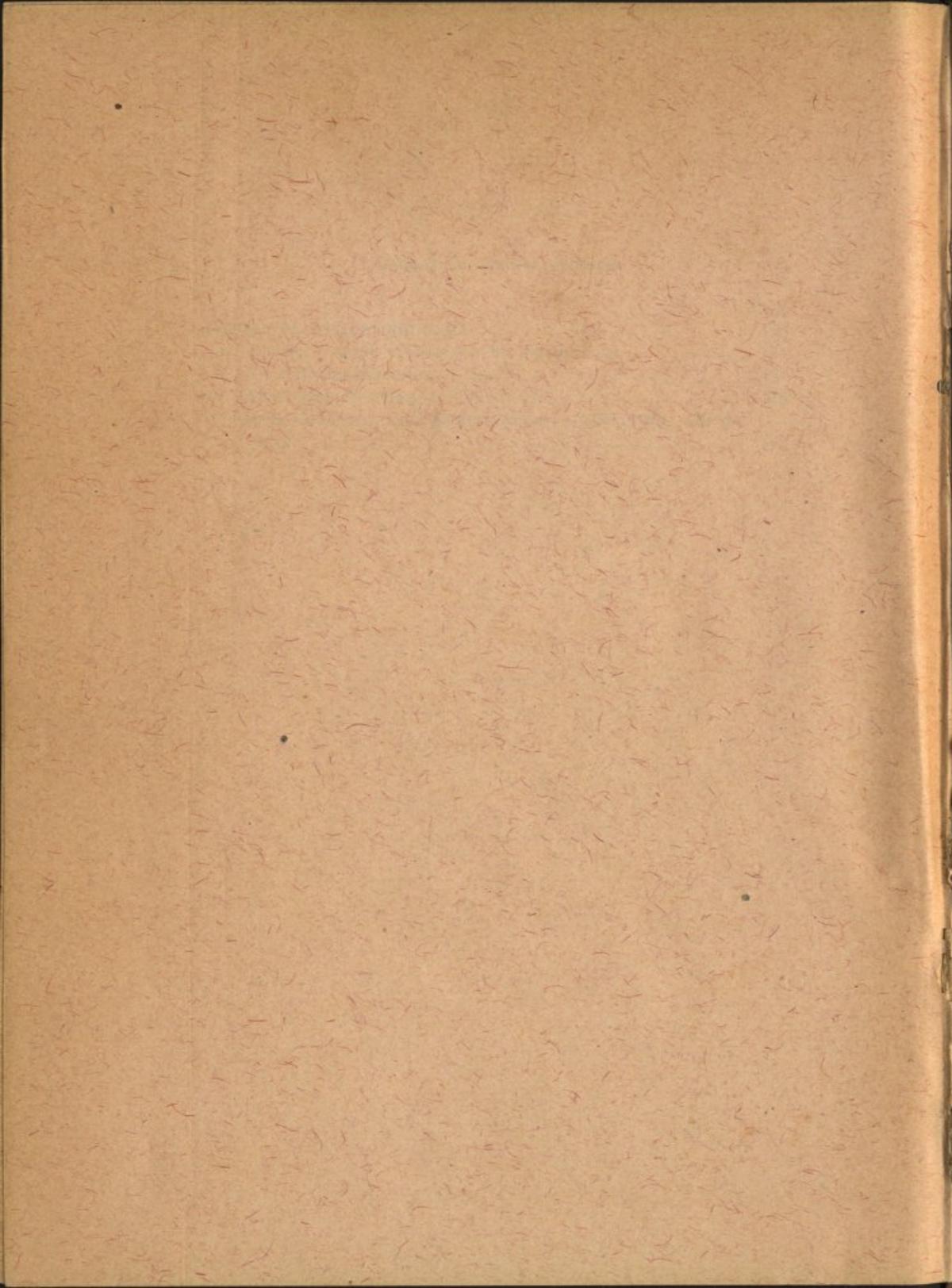
I. — PRINCIPIOS FUNDAMENTAES.....	19
I.-Toxidez verdadeira e toxidez experimental. Equi- valentes toxicos.....	»
II.-A via sanguinea nas experiencias de toxidez	28
II. — TOXIDEZ INTRA-VENOSA DA URINA	37
I.-O poder uro-coagulante.....	»
II.-O papel da tensão osmotica na avaliação do poder uro-toxico.....	54
III.-O poder uro-globulicida	96
IV.-Objecções mais geraes.	106
V.-Technica da determinação do equivalente uro-toxico	113
VI.-Effeitos physiologicos das injeções de urina	132
III. — TOXIDEZ INTRA-VENOSA DO SÔRO.....	139
I.-O poder coagulante do sôro	»
II.-O poder globulicida do sôro	148
III.-Sôro-toxia normal.....	150

SEGUNDA PARTE

Causas da toxidez urinaria

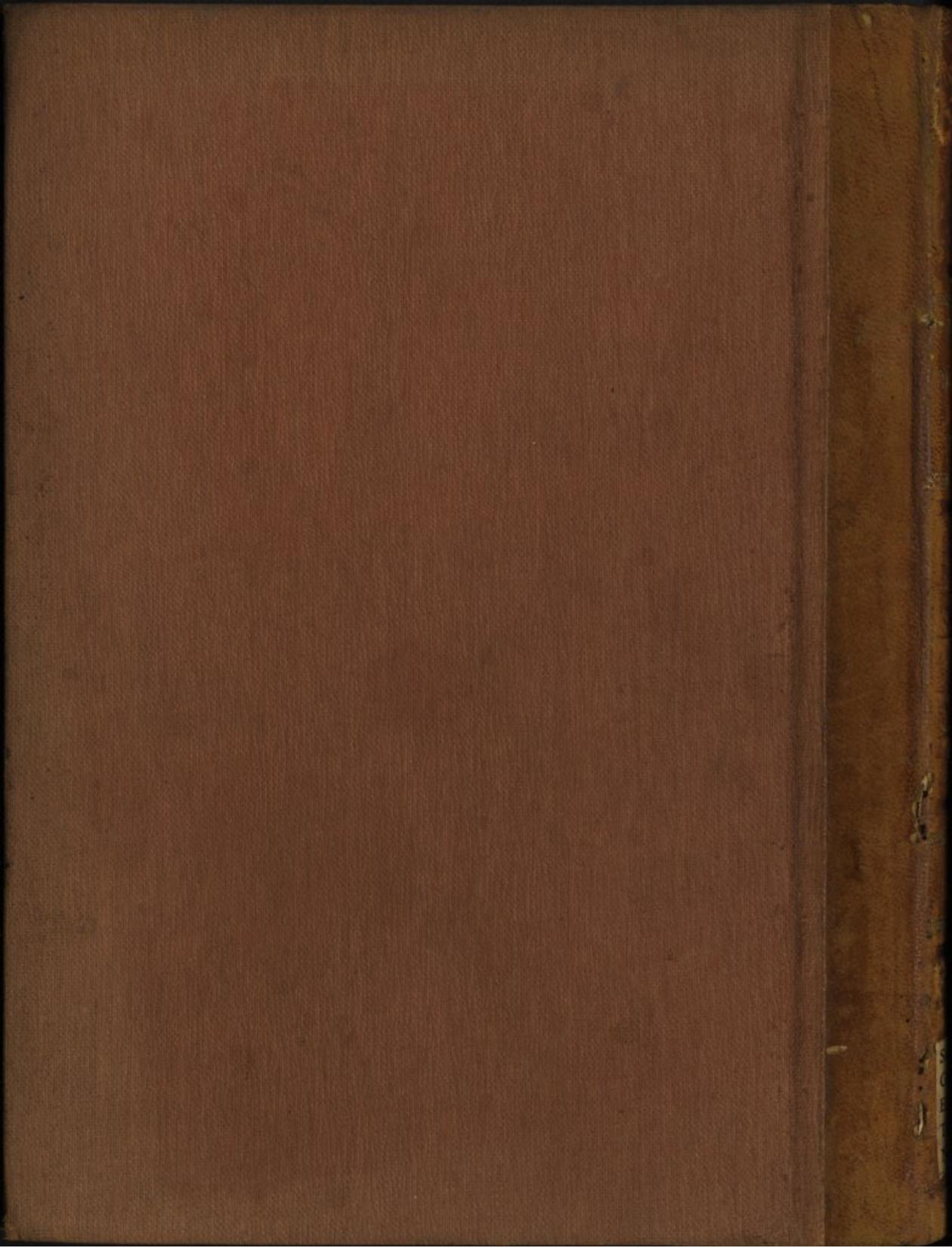
	Pag.
CAUSAS DA TOXIDEZ URINARIA.....	155
I.- A uréa, o acido urico e o acido hyppurico.....	158
II.- As materias córantes.....	167
III.- Alcaloides da urina.....	179
IV.- Saes mineraes, saes de ammoniaco e acidos dos saes da urina.....	193







60984 81800



MEDICINA

ANUL 1902

NUMERUL 3

1902

B. MOBEA

DISERTAȚĂ

NAȚIONALĂ

1902

NUMERUL 3

1902

NUMERUL 3

1902

1902

1902

1902

1902

1902

1902

1902

Sala 5
Gab. —
Est. 56
Tab. 8
N.º 3