

J. B. LAOBADA

—
CHLORHYDRATO
DE PEREIRINA

Secção de Encadernação
Fac. de Medicina
da
Univ. de São Paulo



12.246

DEDALUS - Acervo - FM



10700059569

INVESTIGAÇÕES EXPERIMENTAES

SOBRE A

ACÇÃO PHYSIOLOGICA DO 'CHLORHYDRATO DE PEREIRINA

MUSEU NACIONAL

INVESTIGAÇÕES EXPERIMENTAES

SOBRE A ACÇÃO PHYSIOLOGICA DO

CHLORHYDRATO DE PEREIRINA

PELO

DR. J. B. DE LACERDA

Sub-director do Laboratorio de Physiologia Experimental.



RIO DE JANEIRO

Typ. e lith. a vapor, encadernação e livraria LOMBAERTS & C.

7 — RUA DOS OURIVES — 7

1381

INVESTIGAÇÕES EXPERIMENTAES

Sobre a Acção Physiologica do Chlorhydrato de Pereirina



Não é de hoje que são conhecidas as propriedades febrifugas da casca do *pau pereira* (*Geissospermum Vellozi*. Apocy. Freire Allemão ; *Geissospermum loeve*. Baillon). Suppõe-se que foi um viajante brasileiro, de nome Antonio Moniz de Souza, (1) quem primeiro divulgou as propriedades dessa planta, até então sómente empregada pelos indigenas do Brasil para combater as febres. O que é certo é que, ha quasi meio seculo, já varios medicos brasileiros, alguns dos quaes ainda hoje existem, tinham reconhecido os bons resultados que se póde obter do emprego dos banhos preparados com as cascas dessa arvore nos casos de febres intermittentes rebeldes. As-

(1) Vid. Sigaud. *Maladies du Brésil*.

sim o eminente practico brasileiro Barão de Petropolis, o Barão do Lavradio, o Dr. Sigaud, o finado Dr. Silva e outros usaram então muitas vezes desse meio e puderam consignar verdadeiros successos na sua practica.

Em 1838, o distincto pharmaceutico do Rio de Janeiro, Ezequiel Correia dos Santos conseguiu extrahir das cascas dessa planta um principio activo que elle denominou *pereirina*. Quasi na mesma época Behrend, pharmaceutico em Hamturgo, reunido a Pfaff, professor de chimica em Kiel, chegou a resultado identico. O principio activo, porém, que conseguiram aquelles chimicos extrahir das cascas do pau pereira era uma substancia amorpha resinosa, apenas soluvel no alcohol, qualidades essas que deviam ter muito contribuido para a sua não vulgarisação como agente da materia medica. Só ultimamente, graças aos esforços do Dr. Freire, professor de chimica da Faculdade de Medicina, e á bôa vontade do Sr. Silva Araujo, acreditado pharmaceutico do Rio de Janeiro, se pôde obter um sal de pereirina, offerecendo todas as vantagens e condições exigidas para o uso therapeutico. O chlor'hydrodrato de pereirina preparado por estes senhores e que começa a ser empregado por muitos dos mais distinctos practicos do Rio de Janeiro, apresenta-se sob a forma de pequeninas palhetas irregulares, de um roxo muito carregado, e um sabor amargo muito pronunciado. Elle dissolve-se perfeitamente n'agua e tem reacção neutra. As suas

soluções tratadas quer pelo chlorureto de ouro, quer pelo reactivo de Bouchardat, dão as reacções proprias dos alcaloides.

Nascido da observação vulgar como tantas outras substancias da materia medica, o emprego do pau pereira atravessou uma longa phase de empirismo, que só agora parece chegar ao seu termo. Quasi desconhecido na Europa, sem occupar um lugar na therapeutica official, mesmo no Brasil, não admira que houvessem decorrido muitos annos antes que alguém se lembrasse de estudar cuidadosa e scientificamente a sua acção physiologica. Ha dois annos, durante a sua estada em Paris, o meu distincto collega e amigo Dr. C. de Freitas procedeu com o Sr. Bochefontaine, no laboratorio do professor Vulpian, a uma serie de experiencias com a pereirina, das quaes concluíram que esta substancia tem uma acção sobre o eixo cinzento bulbo-medullar. Essas experiencias foram feitas em cães, coelhos e rans. A má qualidade, porém, e a impureza do producto chimico de que se serviram os Srs. Freitas e Bochefontaine poderão talvez explicar as differenças entre os resultados obtidos por aquelles dois experimentadores na Europa e os nossos aqui no Brasil. (1)

A reconhecida obsequiosidade do Sr. Silva Araujo, a quem peço permissão para render aqui os meus sinceros

(1) *Comptes Rendus* da Academia das Sciencias. Sessão de 13 de Agosto de 1877.

agradecimentos, devo o ter podido obter uma quantidade de chlorhydrato de pereirina sufficiente para um grande numero de experiencias. Com elle procedendo a investigações no laboratorio de physiologia experimental do Museu Nacional, cheguei a resultados que auctorisam conclusões já bastante precisas sobre a acção physiologica do alcaloide do pau pereira. São estas experiencias e as suas conclusões que vão constituir o assumpto principal desta pequena memoria.

Antes de tudo tenho por dever manifestar o meu reconhecimento aos Srs. Salles e Guimarães, o primeiro preparador e o segundo practicante do laboratorio de physiologia experimental do Museu Nacional, pelos bons auxilios que me prestaram durante essas investigações. Sem esse auxilio de certo seria quasi impossivel levar ao cabo as minhas experiencias, que exigiam verificações numerosas e complexas. Cumpre não esquecer o Sr. M. Motta, a quem cabe tambem uma parte não pequena do meu reconhecimento pelo util concurso que nos prestou na dosagem da substancia.

Fizemos as nossas experiencias em cães, e rans. A maior parte dellas, porém, foram feitas em cães, não só porque é o animal que se tem mais facilmente á mão, como ainda porque elles se prestam melhor que qualquer outro ao estudo das modificações da circulação. A temperatura rectal e peripherica, o pulso, a tensão nas arterias, o es-

tado da excitabilidade reflexa medullar e dos nervos periphericos, a contractilidade dos musculos, as variações das pupillas., etc, foram cuidadosamente examinadas e estudadas durante as diversas phases da acção da pereirina. Esta substancia pesada em quantidade determinada, depois pulverisada em um gral, era dissolvida em agua distillada e utilizada sob essa forma. Na maior parte das experiencias servimo-nos como meio de introduccão no organismo das injeccões intravenosas; em outros, porém, empregamos as injeccões subcutaneas e as injeccões na cavidade do estomago por meio de uma sonda oesophagiana.

Conhecendo a influencia da curarisação profunda sobre o sympathico, segundo provaram as minhas recentes experiencias e do Dr. Couty, evitei, sempre que me foi possivel, servir-me do curare como meio contentivo nos animaes sobre os quaes foi experimentada a pereirina; apenas duas vezes utilizei-me da curarisação para esse fim, empregando porém doses minimas e graduadas que não podessem accionar fortemente o sympathico.

O methodo de exposiçãõ que vamos seguir é aquelle que nos parece mais apropriado aos trabalhos deste genero : cada uma das experiencias será aqui descripta com todas as suas particularidades, podendo assim acompanhar-se pari passu a successão ás vezes rapida dos phenomenos e as diversas phases da acção physiologica da

substancia. As conclusões baseadas sobre os resultados dessas experiencias guardaremos para o fim.

Exp. 1, em 5 de Fevereiro de 1881. — Cão de pequeno porte, pesando 5 kilos. 80 pulsações do coração por minuto, um pouco irregulares. 12 respirações por minuto. Pupillas dilatadas. Temperatura no recto $40^{\circ},4$; na pata posterior direita 33° ; na pata anterior do mesmo lado $38^{\circ},8$.

Um quarto de hora depois do meio dia descobre-se a carotida e communica-se com o tubo de kymographo. A tensão sobe á 17 cent.

Toma-se o primeiro traçado normal.

Meia hora depois do meio dia. Descobre-se o sciatico, liga-se e secciona-se. A extremidade peripherica deste nervo excitada pelas correntes 30, 20, 10, do aparelho de Du Boys-Reymond determina apenas uma contracção limitada aos artelhos. A excitação da extremidade central a 20 determina uma elevação da tensão a 19, gritos de dor do animal, augmento de saliva e grande dilatação pupillar.

35 m. depois do meio dia. Injecção na saphena de 3 cent.c. de uma solução de 10 centigr. de chlorhydr. de pereirina em 10 gram. d'agua distillada.

A tensão, que já havia então descido a 15 não se modifica depois da injecção; as pupillas continuam dilatadas, o coração lento e irregular. Não ha vomito, defecação nem micção.

3 quartos depois de meio dia. Nova injecção na saphena de 4 cent.c. de solução de 0,2 de chlorhydrato de pereirinã para 100 gram. d'agua distillada. Meio minuto depois coração extremamente acelerado, queda brusca da tensão a 7, 6, 3, 0. Ataque convulsivo de forma tonica; contracção das pupillas.

Nesta occasião excita-se a extremidade central do sciatico com a corrente 15 do aparelho de Du Boys-Reymond; a tensão sobe de 2 a 7; mas uma vez acabada a excitação ella cahe a 4, a 3 para logo depois subir outra vez a 7. Toma-se então a temperatura; no recto ella chega a $40^{\circ},8$, na pata anterior direita a 33; na pata posterior direita a 37.

12246

1. h. Descobre-se o pneumogastrico, liga-se e secciona-se. Nesta occasião a tensão sobe a 9 para descer logo depois a 7. A excitação da extremidade peripherica deste nervo com a corrente 20 determina um pequeno augmento da tensão, o coração continuando sempre acelerado. Com a corrente 15 e 10 a tensão cahe de alguns millimetros apenas e o coração torna-se ligeiramente retardado. O animal parece superexcitado; basta bater com força sobre a mesa para fazel-o agitar-se.

1 h. 10 m. Acções reflexas conservadas; excitando-se a extremidade central do sciatico com a corrente 20, o animal grita, agita-se, as pupillas dilatam-se. Temperatura no recto $40^{\circ},8$.

1 h. 20 m. Tensão = 13. Injecção na saphena de 3 cent.c. da mesma solução de de chlorhydrato de pereirina. A tensão não se modifica, o coração continua acelerado. Um minuto depois ataque de convulsões clonicas durando apenas um minuto e repetindo-se poucos minutos depois. Neste momento a temperatura no recto chega a $41^{\circ},3$.

1 h. 30 m. Injecção na saphena de 2 cent.c. da mesma solução de chlorhydrato de pereirina. Logo depois a tensão qui estava a 12 sobe a 13 e um minuto depois já estava a 17. Cessação da respiração, convulsões asphyxicas. Nesta occasião a temperatura no recto chega a 41° .

O coração começa a enfraquecer-se; cinco minutos depois não se sente mais as suas pulsações. Morte de animal.

Autopsia immediata. Sangue negro; coração em diastole, com um grande coagulo no ventriculo direito e uma pequena placa hemorrhagica subendocardica no ventriculo esquerdo. Pulmões, fígado, baço e rins, normaes.

Os resultados desta primeira experiencia nos fornecem já indicações muito importantes sobre a acção do chlorhydrato de pereirina. Elle tem uma acção evidente sobre a circulação; accelera excessivamente o coração, e faz cahir a tensão arterial até nullifical-a. Accresce a esses

dois factos, outros não menos interessantes. Assim vimos que a temperatura central subiu quasi um grau em menos de uma hora e que a extremidade peripherica do pneumogastrico estava com a sua excitabilidade normal muito diminuida. Nas experiencias seguintes vamos assistir á reproducção dos mesmos factos.

Exp. II. 7 de Fevereiro de 1881. — Cadella de porte mediano. Coração fraco, batendo 112 vezes por minuto. Pupillas dilatadas, muito sensiveis á luz. Temperatura no recto 40°, na pata anterior esquerda 34°,5.

2 h. Descobre-se a femoral e communica-se com o tubo do kymographo. Tensão variando entre 13 e 14. Toma-se o primeiro traçado.

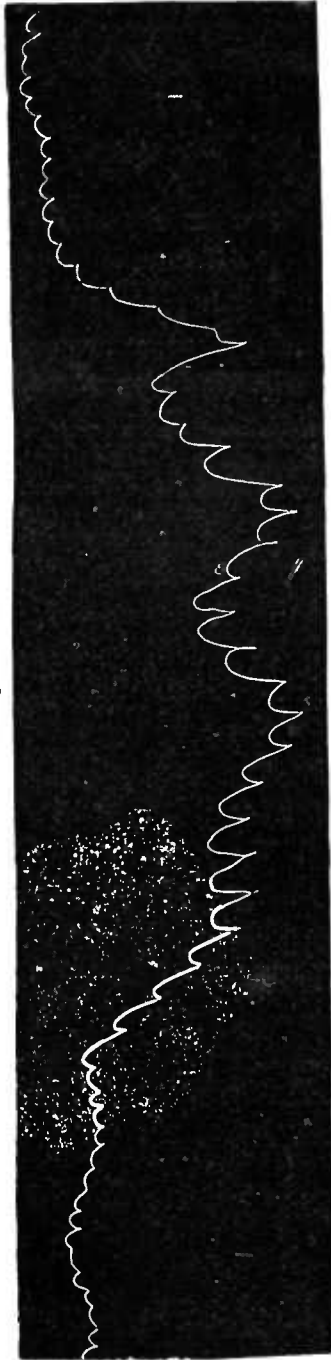
Descobre-se em seguida o pneumogastrico, liga-se e secciona-se, Emquanto se executa esta operação a tensão sobe a 21.

2 h. 10 m. A excitação da extremidade peripherica do pneumogastrico com a corrente 20 nada produz; com a corrente 15 ha parada do coração e queda da tensão durante todo o tempo da excitação. Uma vez terminada a excitação a tensão eleva-se acima do nivel primitivo, o coração torna-se acelerado.

Quando vamos excitar a extremidade central do pneumogastrico, percebe-se que ha um coagulo formado no tubo do kymographo. Lava-se o tubo e põe-se de novo em communicação com a arteria. A excitação da extremidade central do pneumogastrico com a corrente 15 faz augmentar ligeiramente a tensão; com a corrente 10 porém ella sobe a 25.

2 h. 20 m. Injecção na saphena de 4 cent. c. de uma solução de 0,2 de chlorhydrato de pereirina para 100 gram. d'agua. Alguns segundos depois da injecção o coração accelera-se, a tensão começa a baixar lentamente: ella cahe de 21 a 17. A partir deste nivel, porém, a queda é brusca e em menos de dois minutos ella desce a 7 e a 5. O animal agita-se, as pupillas dilatam-se mais; ha defecação. A tensão conserva-se a 5.

2 h. 30 m. A excitação da extremidade periphérica do pneumogástrico com a corrente 15 apenas produz um ligeiro retardamento no coração; o animal urina e defeca depois desta excitação. A tensão em vez de baixar eleva-se ligeiramente; ella cahe, porém, a 15, terminada a excitação. Coração excessivamente frequente.—Vide o traçado.



TRAÇADO I

EXP. II. Excit. do pneumog. extr. periph. a 15. dez m. depois da injec. da pereirina.

2 h. 35 m. Toma-se a temperatura no recto, ella chega a $40^{\circ},3$. Enfraquecimento notavel do coração, os seus battimentos são quasi imperceptiveis através das paredes do thorax. A tensão baixou de novo a 5. Respiração profunda, irregular, diaphragmatica.

2 h. 45 m. Descobre-se o sciatico, liga-se e secciona-se. Nesta ocasião o animal solta gritos de dor, agita-se, ha uma micção, a tensão eleva-se a 13 para descer logo depois a 10.

2 h. 50 m. Injecção na saphena de 4 cent. c. da mesma solução de chlorhydrato de pereirina. A tensão que estava a 10 desce a 5 e a 4. Respiração profunda. No fim de cinco minutos a tensão conservava-se ainda a 5. Então abrimos a thorax e vemos o coração pulsar debaixo dos nossos olhos. As contracções ventriculares são incompletas, fluctuantes, o coração contrahindo-se quasi vasio. A distensão da aorta junto a emergencia

desta arteria no ventriculo, é muito pequena a cada systole ventricular.

Depois de termos verificado estes factos, injectamos na saphena 4 cent. c. da mesma solução de chl. de pereirina; um minuto

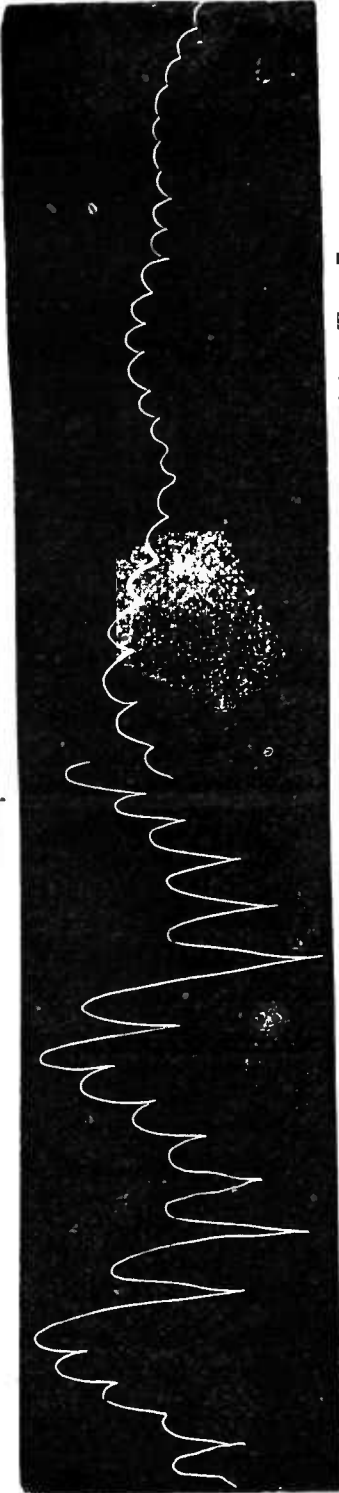
depois o coração pára em diastole. Excitando-o então com uma forte corrente electrica, vemos produzirem-se ainda algumas contracções fibrillares no ventriculo, que cesam logo.

Autopsia immediata. Pulmões congestos com algumas pequenas placas hemorrhagicas. Coração normal. Fígado muito congesto Baço retrahido. Estomago, intestinos e rins normaes.

Vimos ainda nesta experiencia produzirem-se as mesmas perturbações de circulação que na experiencia precedente. Logo em seguida á injeccção nas veias de 1 centigram. mais ou menos do chlorhydrato de pereirina o coração accelera-se; depois a tensão baixa lentamente de 21 a 17 para cahir em menos de dois minutos a 5. Ella é, porem, susceptivel ainda elevar-se a 13 quando se excita a extremidade central do sciatico, o que indica que os reflexos vasculares no centro bulbo-spinal não estão totalmente abolidos. Tambem a excitação da extremidade peripherica do pneumogastrico com a corrente 15, não produzio depois da injeccção da perçirina senão um ligeiro retardamento do coração, quando antes excitada com a mesma corrente produzia uma parada completa do coração. A temperatura central que estava antes da injeccção em 40°. subio a 40°, 3 um quarto de hora depois de se ter injectado nas veias a pereirina. Juntamos aqui um traçado, tomado durante esta experiencia, no qual se pode bem ver as modificações soffridas pelo coração pereirinisado.

Passamos agora a mostrar que resultados perfeitamente

TRAÇADO II E III



Exp. II. Traçado normal. T = 21 | Logo depois da injeção da pereinina T = 7

identicos a estes se obtem por meio das injeções subcutaneas e que a contractilidade dos musculos e a excitabilidade dos nervos periphericos parecem não soffrer modificações apreciaveis depois da injeção da pereinina.

Exp. III, em 8 de Fevereiro de 1881. — Cão de pequeno porte, pesando 4 kilos e meio. Coração com 128 pulsações por minuto, regulares e bastante fortes 32 respirações por minuto. Pupilla de medio diametro. Temperatura no recto 39°, 6, na pata posterior 37,7, na pata anterior, 37,7.

1 h. 25 m. Descobre-se o sciatico, liga-se e secciona-se. A excitabilidade limite da extremidade peripherica deste nervo está a 37. Com esta corrente produz-se uma pequena contracção nos artelhos, esta contracção durando tanto quanto a excitação. Com a corrente 15 ha movimento na totalidade do membro e a contracção persiste ainda depois da excitação. Descobre-se o musculo gluteo e vê-se que a sua excitabilidade limite está a 35.

1 h. 28 m. Injeção debaixo da pelle da virilha e do ventre de 15

cent. c. da solução de chlorhy. de pereirina (0,2 para 100 gr. d'agua.)

1 h. 35 m. O animal mostra-se agitado; coração frequente ainda, porém menos do que no principio; elle bate 120 vezes por minuto. A respiração chega a 24 por minuto. Pupillas mais dilatadas, contrahindo-se rapidamente pela acção da luz. Nota-se um fremito fibrillar nos musculos da côxa e da espadua.

1 h. 50 m. Voltamos á excitação da extremidade peripherica do sciatico; elle está ainda excitavel a 37, as contracções nos artelhos parecem, porém, mais fortes. Com a corrente 15 ha uma contracção muito forte da totalidade do membro, ficando este ainda contrahido depois da excitação. A contractilidade limite do musculo gluteo não variou; ella conserva-se a 35. Temperatura no recto 39, 5.

1 h. 55 m. Coração excessivamente frequente, dando 240 pulsações por minuto. Respiração profunda. Pupillas mais contrahidas. O animal pode-se manter de pé e anda sem difficuldade. Continúa o fremito fibrillar nos musculos da espadua.

2 h. Injecção debaixo da pelle do ventre de mais 5 cent. c. da mesma solução de chorhydrato de pereirina.

2 h. 5 m. O animal não póde mais manter-se de pé, quando se procura colloca-lo nessa posição elle cahe sobre o flanco. Toma-se então de novo a excitabilidade do sciatico, extremidade peripherica. Ella está a 35, não tem portanto variado sinão de uma quantidade insignificante.

A excitabilidade limite do gluteo continúa a 35. Temperatura no recto 39, 8. Hypercitabilidade reflexo medullar.

2 h. 10 m. Ataque de convulsões clonicas, repetindo-se tres vezes com pequenos intervallos; estas convulsões são evidentemente de origem asphyxica. Abre-se rapidamente o thorax; o coração pulsa ainda, mas as suas contracções são lentas e fluctuantes. O animal faz ainda dous esforços respiratorios, e um minuto depois o coração cessa de contrahir-se.

Autopsia immediata. Coração pulmões e figado normaes.

Rins anemiados. Baço, estomago, intestinos normaes.

Examinando-se os logares em que foram feitas as injecções, verifica-se que todo o liquido não tinha sido ainda absorvido. Não se nota signaes de irritação local.

Esta experiencia deixa ver perfeitamente que a contractilidade muscular assim como a excitabilidade dos nervos motores não apresentam modificações apreciaveis com a pereirina. Na ultima phase, é verdade, a excitabilidade limite do sciatico cahio de 37 a 35 na escala de Du-Boys Reymond; esse facto, porém, tem a sua natural explicação nas perturbações da circulação peripherica, produzidas pela pereirina.

Na experiencia seguinte vamos ver as modificações da tensão, empregando ainda as injeccões subcutaneas.

Exp. iv, em 9 de Fevereiro de 1881.—Cão de grande porte, em trabalho de digestão, pesando 12 kilos. 124 pulsações do coração por minuto. Pupilla contrahida. Salivação nulla. Mucosas buccaes rubras. Temperatura no recto 40°; na pata anterior 35,4; na pata posterior 35°,4.

1 h. 15 m. Descobre-se a carotida e communica-se com o tubo do kymographo. Tensão arterial = 19; primeiro traçado.

1 h. 25 m. Descobre-se o pneumogastrico, liga-se e secciona-se. A excitação da extremidade peripherica deste nervo com a corrente 20 produz um ligeiro retardamento do coração sem queda da tensão. Com a corrente 15 a tensão cahe e ha uma parada momentanea do coração. Continuando a excitação, o coração accelera-se e retarda-se de novo. Com a corrente 12 grande queda da tensão, durando todo o tempo da excitação. Toma-se um traçado que registra estes factos.

1 h. 30 m. Injecção debaixo da pelle da virilha de 5 centigr. de chlorhydrato de pereirina dissolvidos em 5 gram. d'agua. Neste momento a tensão na carotida é = 21.

1 h. 45 m. Tensão = 22; grandes oscillações da columna de mercurio do hemodynamometro. Coração excessivamente frequente. Toma-se novo traçado, excitando-se a extremidade peri-

pherica do pneumogastrico com as correntes, 20, 15, 12. A 20 ligeiro retardamento do coração ; a 15 queda da tensão e grande retardamento sem parada completa do coração ; a 12 grande queda da tensão durando tanto quanto a excitação. Temperatura no recto 40°,4.

2 h. A tensão tem cahido a 14 ; coração sempre acelerado. A excitação da extremidade peripherica do pneumogastrico com a corrente 12 produz uma grande queda da tensão.

Injecta-se então debaixo da pelle da virilha mais 1 centigr. de chlorhydrato de pereirina, dissolvido em 5 gram. d'agua. A tensão oscilla entre 13 e 14.

2 h. 20 m. Injecta-se sob a pelle da virilha mais 1 centigr. de chlorhydrato de pereirina dissolvido em 5 gram. d'agua. Temperatura rectal neste momento 40°,1.

2 h. 25 m. Nota-se que a columna de mercurio do hemodynamometro está immovel ; suppõe-se a existencia de um coagulo, lava-se o tubo do kymographo e communica-se de novo com a arteria. A columna de mercurio continúa immovel. Tactea-se a arteria e sente-se uma impulsão muito fraca. Communica-se então o tubo com a carotida do outro lado e os mesmos factos se dão. Torna-se portanto impossivel tomar novo traçado. Nessa occasião abre-se o thorax, o coração contrahe-se com muita frequencia, mas as systoles ventriculares são fluctuantes, a cavidade do ventriculo parecendo encher-se incompletamente. Repete-se a excitação da extremidade peripherica do pneumogastrico : com a corrente 20 nada se produz ; com a corrente 15 nada ; com a corrente 13 ligeira parada não durando sinão dois segundos, o coração continuando depois frequente apesar da persistencia da excitação ; com a corrente 11 parada completa do coração durando apenas 15 segundos.

Apparecem as convulsões asphyxicas ; o coração enfraquece-se gradualmente e cessa de contrahir-se por uma vez.

Autopsia immediata. Coração em diastole ; ausencia de placas hemorragicas nos ventriculos. Pulmões congestos com pequenas placas hemorragicas. Estomago cheio de gazes e de alimentos ; mucosa gastrica um pouco rubra. Intestinos anemiados. Fígado e baço normaes. Rins ligeiramente hyperemiados.

Nesta experiencia vemos ainda a tensão que estava a 19 cahir a 14, meia hora depois da injeção do chlorhydrato de pereirina. Por fim ella torna-se quasi nulla, não communicando mais o impulso á columna do hemodynamometro. A temperatura central que estava no principio da experiencia a 40°, eleva-se depois a 40°,4 para mais tarde descer a 40°,1. O coração accelera-se 15 minutos depois da injeção do chlorhydrato de pereirina, e o pneumogastrico tem a sua excitabilidade consideravelmente diminuida na ultima phase da experiencia. Não póde, pois, haver a menor duvida que a pereirina tem uma acção sobre os vaso-motores, assim como sobre as terminações intracardiacas do nervo vago: as experiencias de injeções intravenosas e subcutaneas demonstram esses factos.

Exp. v, em 11 de Fevereiro de 1881. — Cadella de porte mediano. Coração pulsando 140 vezes por minuto. Pupillas bastante dilatadas.

Temperatura no recto 38°,8 ; na pata anterior 34°,7 ; na pata posterior 34°,5.

1. h. Curarisa-se com uma dose pequena de curare injectado sob a pelle e pratica-se a respiração artificial. Descobre-se depois a carotida e communica-se com o tubo do kymographo. Tensão= 17. Primeiro traçado.

1 h. 15 m. Descobre-se o sciatico, liga-se e secciona-se. Emquanto se pratica esta operação a tensão eleva-se a 20. Excitando com a corrente 20 a extremidade central de sciatico a tensão sobe a 25 e produz-se uma grande dilatação pupillar.

1 h. 20 m. Liga-se e secciona-se o pneumogastrico. Excitando com a corrente 20 a extremidade peripherica deste nervo nenhuma modificação se produz no coração ; com a corrente 15, porém, a tensão cahe e o coração pára.

1 h. 30 m. Abre-se o thorax e põe-se o coração á vista. Elle pulsa com frequencia, systoles ventriculares energicas, completas e regulares.

Toma-se a tensão ; ella baixou a 14.

1 h. 32. m. Injecção na saphena de 4 cent. c. de uma solução de 10 centigr. de chlorhydrato de pereirina para 10 gram. d'agua. O coração augmenta de frequencia, as systoles ventriculares são menos completas. Examina-se a columna do hemodynamometro, ella conserva-se immovel. A excitação da extremidade peripherica do pneumogastrico com a corrente 10 e 9, cinco minutos depois da injecção, não determina a menor modificação no coração : ha, portanto, perda completa da excitabilidade desse nervo. Nessa occasião abre-se a carotida, o sangue escorre pelos bordos da canula sem jacto.

1 h. 40 m. Nova injecção na saphena de 2 cent. c. da mesma solução de pereirina. O coração torna-se ainda mais frequente, as systoles ventriculares coincidem quasi com as systoles auriculares. As pupillas estão muito dilatadas.

A excitação da extremidade central do sciatico não modifica as contracções cardiacas.

1 h. 45 m. Nova injecção de 2 cent. c. de uma solução de 08^r.2, de chlorhydrato de pereirina para 100 gram. d'agua. O coração continua muito frequente, mas ha momentos em que elle se retarda um pouco. Temperatura no recto 38^o.2.

1 h. 55 m. Injecção na cavidade do ventriculo esquerdo de 1 1/2 cent. c. da mesma solução de pereirina. Logo depois as contracções cardiacas modificam-se, tornam-se irregulares, retardadas, mas um minuto depois adquirem a frequencia primitiva.

2 h. 10 m. O coração continua acelerado, pulsando 180 vezes por minuto.

Nova injecção na saphena de 5 cent. c. da mesma solução de pereirina. 1 minuto depois as contracções tornam-se retardadas, este retardamento dura 2 minutos, tornando-se de novo o coração acelerado.

2 h. 30 m. Cessa-se a respiração artificial ; o coração pulsa ainda durante 4 minutos, por fim retarda-se e pára em diastole.

Autopsia immediata. Pequenas placas hemorrhagicas sob o endocardio do ventriculo esquerdo nas circumvisinhanças da valvula mitral.

Pulmões congestos ; estomago e intestinos congestos.

Nesta experiencia vimos a perda completa da excitabilidade do pneumogastrico dar-se alguns minutos apenas depois da injeção da pereirina, assim como o abaixamento consideravel da tensão. A temperatura central baixou de 38°,8 a 38°,2. A respiração artificial porém e a curarisação previa podiam bem ter contribuido para esse resultado.

Si attendermos para as grandes quantidades de pereirina empregadas nesta experiencia em injeções intravenosas e para a resistencia que offereceu o animal, não succumbindo sinão no fim de uma hora e por cessação da respiração artificial, seremos levados a suppôr que a respiração artificial tem a propriedade de prolongar a existencia do animal mesmo profundamente pereirinisado. Na experiencia seguinte vamos observar os mesmos effeitos sobre a circulação, injectando a pereirina na cavidade do estomago.

Exp. vi, 12 de Fevereiro de 1881. — Cadella de pequeno porte, pesando 4 kilos e meio. Coração pulsando 120 vezes por minuto. Pupilla de medio diametro, muito retractil. Mucosas buccaes ru-

bras. Temperatura no recto $40^{\circ},4$; na pata posterior $37^{\circ},8$; na pata anterior $38^{\circ},4$.

10 h. 20 m. Afasta-se as maxillas do animal com o freio de Czermack e introduz-se uma sonda pelo esophago. Atravez desta sonda injecta-se no estomago gr. 0,4 de chorhydrato de pereirina dissolvidos em 10 grams. d'agua. Uma pequena porção do liquido perde-se no momento da injeção.

10 h. 35 m. Coração muito mais frequente, pulsando 200 vezes por minuto. Pupillas um pouco mais contrahidas. Temperatura no recto $39^{\circ},8$; na pata posterior $36^{\circ},9$; na pata anterior $37^{\circ},4$.

11 h. menos 5 m. Coração menos frequente que ainda ha pouco, batendo 192 vezes por minuto, com irregularidades no rythmo. Pupillas mais contrahidas. Temperatura no recto $39^{\circ},5$; na pata posterior $36^{\circ},6$; na pata anterior $37^{\circ},4$.

11 h. 20 m. 192 pulsações do coração por minuto. Temperatura no recto $39^{\circ},4$; na pata posterior $36^{\circ},7$; na pata anterior $36^{\circ},8$. Mucosas buccaes mais pallidas. Pupillas sempre contrahidas.

11 h. 45 m. Descobre-se a carotida e communica-se com o tubo do kymographo. Tensão variando entre 14 e 15; grandes oscillações da columna de mercurio do hemodynamometro.

Meio dia. Injeção sob a pelle da virilha de 5 centigr. de chlorhydrato de pereirina dissolvidos em 5 gram. d'agua.

11 h. 55 m Tensão = 14; um pouco de salivação. Coração muito frequente, mas já enfraquecido. Nova injeção debaixo da pelle da virilha opposta de 5 centigr. de chorhydrato da pereirina, dissolvidos em 5 gram. d'agua.

25 m. depois do meio dia. Temperatura no recto $39^{\circ},1$; na pata posterior $32^{\circ},7$; na pata anterior $35^{\circ},9$. Coração sempre muito acelerado; respiração profunda; gritos do animal e agitação. Tactando a carotida no ponto de junção com o tubo do kymographo, sente-se uma pulsação muito fraca.

A columna do hemodynamometro mantem-se a 12.

Corta-se então a extremidade de um dos artelhos; um minuto depois começa a escorrer um pouco de sangue da ferida. Descobre-se o sciatico liga-se e secciona-se. Nesta occasião o animal solta gritos de dor e agita-se, o que prova que as acções reflexas geraes estão intactas. Um minuto depois da secção do sciatico, toma-se a temperatura na pata correspondente a esse nervo; ella elevou-se

de 32º,7 a 36º,6. Excitando com a corrente 20, e 15 a extremidade peripherica do sciatico, diminue muito o corrimento do sangue na ferida do artelho. Logo a excitabilidade dos vaso-motores periphericos não está abolida.

1 h. menos 5 m. Coração sempre acelerado, mas fraco; tremor fibrillar nos musculos da côxa, do dorso e das espaduas.

1 h. Tensão quasi nulla. Retira-se a canula da arteria e não corre uma gotta de sangue. Um minuto depois sobrevem um ataque de convulsões tonicas com opisthotonos, durando apenas alguns segundos. O coração conserva-se sempre acelerado. As pupillas estão mais dilatadas. Neste momento voltamos á excitação da extremidade peripherica do sciatico com a corrente 15; o corrimento do sangue na ferida do artelho não de modifica pela excitação.

1 h. 20 m. Começam as convulsões asphyxicas, as quaes, duram de 7 a 8 minutos, as pupillas dilatam-se excessivamente, o coração enfraquece-se cada vez mais e pára em diastole. No momento da parada do coração ha ainda dois esforços respiratorios. Temperatura no recto nesse momento 38º, 2.

Autopsia immediata. Coração em diastole sem coagulos nem placas hemorrhagicas. Pulmões normaes. Estomago e intestinos muito congestos. Rins hyperemiados. Fígado normal. Baço muito augmentado de volume. Sangue negro.

Nesta experiencia, em que a substancia foi injectada no estomago, vimos ainda no fim de 15 minutos o coração passar de 120 pulsações a 200. No fim de uma hora e um quarto a tensão estava a 14; ella foi, porém, baixando progressivamente, de sorte que em pouco menos de duas horas estava quasi nulla.

Estando a tensão a 12 vimos pela excitação da extremidade peripherica do sciatico que os vasos constrictores periphericos reagiam ainda.

Este facto leva-nos a suppôr que a paralytia vasomotora é de origem central. Notamos tambem um abai-xamento progressivo da temperatura central, que sendo antes de começar a experiencia de $40^{\circ},4$ desceu no fim a $38^{\circ},2$. Convém advertir, porém, que a experiencia teve uma longa duração e que as lentas modificações operadas na circulação peripherica por doses lentamente absorvidas podem dar perfeitamente a razão desse facto.

A experiencia seguinte feita ainda com injeção no estomago, vai nos mostrar um resultado differente; a temperatura central oscillando, ora para menos, ora para mais.

Exp. VII, 14 de Fevereiro de 1881. — Cadella de pequeno porte, pesando 4 kilos e meio. Coração pulsando 100 vezes por minuto. Pupillas de medio diametro, muito sensiveis á acção da luz. Temperatura no recto $40,3$; na pata posterior $33^{\circ},9$; na pata anterior 32° . Mucosas buccaes um pouco rubras; salivação nulla.

Meio dia menos 10 m. Afasta-se as maxillas do animal e por meio de uma sonda introduzida no esophago, injecta-se na cavidade do estomago 0,4 gram. de chorhydrato de pereirina dissolvidos em 20 gram. d'agua.

15 m. depois do meio dia. Temperatura no recto $39^{\circ},8$; na pata posterior $36^{\circ},5$; na pata anterior $36^{\circ},2$.

1 h. menos um quarto. 160 pulsações cardiacas por minuto. Temperatura no recto $39^{\circ},8$ na pata posterior $36^{\circ},5$; na pata anterior $36^{\circ},2$.

1 h. 20 m. Temperatura no recto $40^{\circ},3$.

1 h. 30 m. Injeção debaixo da pelle da virilla de uma solução de 0,2 gr. de pereirina em 10 gram. d'agua. No momento da injeção nota-se o corrimento de um pouco de sangue pela agulha da

seringa. Meio minuto depois o animal cahe de flanco com um ataque de convulsão tónica; ha defecação e as pupillas tornam-se muito dilatadas. O coração excessivamente fraco é quasi imperceptivel atravez das paredes do thorax. Estes phenomenos indicam que a injeccão penetrou em uma veia.

Tres minutos depois as convulsões tónicas desapparecem. O animal levanta a cabeça, mas não póde erguer-se. Temperatura no recto nesse momento 40.

2 h. menos 10 m. Descobre-se rapidamente a carotida e communica-se com o tubo do kymographo. Tensão = 7. Coração muito frequente, pulsando 180 vezes por minuto. Temperatura no recto 39°7; na pata posterior 33°3; na pata anterior 33°5.

2 h. menos 6 m. Convulsões asphyxicas; respiração incompleta; tensão = 2.

Trez minutos depois o coração cessa de contrahir-se. Neste momento a temperatura no recto já havia cahido a 38°9.

Autopsia immediata. Coração flaccido em diastole, sem placas hemorrhagicas. Pulmões normaes. Estomago e intestinos muito congestos. Baço um pouco augmentado de volume. Fígado e rins normaes.

Até agora temos mostrado com os resultados das diversas experiencias já referidas, que a aceleração cardíaca e o abaixamento mais ou menos rapido da tensão arterial são dois effeitos capitaes das injeccões de chlorhydrato de pereirina. As variações, porém, da temperatura não têm sido sempre as mesmas. Com as injeccões intravenosas a temperatura central subio sempre de alguns decimos; com as injeccões subcutaneas, empregando doses relativamente fortes, ella elevou-se tambem quasi sempre, com as injeccões intraestomacaeas, ora baixou progressivamente, ora apresentou oscillações para mais e para menos

Na experiencia seguinte de injeccão subcutanea, com uma dóse massiça, vamos vêr a temperatura elevar-se, de quasi 1 grau como nas injeccões intravenosas.

Exp. VIII, 14 de Fevereiro de 1881.—Cão de porte mediano, pesando 7 kilos. Pupilla de medio diametro. Coração pulsando 80 vezes por minuto, irregular. Temperatura no recto 39°; na pata anterior 35°; na pata posterior 34°

2 h. 20 m. Injeccão debaixo da pelle da virilha de ambos os lados de gr. 0,3 de chlorhydrato de pereirina dissolvidos em 10 gram. d'agua.

2 h. 30 m. Temperatura no recto 39°,7; na pata anterior 36°; na pata posterior 36° Coração pulsando 182 vezes por minuto. Animal prostrado; respiração difficil; pupillas um pouco mais dilatadas. Micção.

2 h. 35 m. O animal não póde mais ter-se em pé. Secreção nasal abundante.

2 h. 45 m. Temperatura no recto 39°,7; na pata posterior 35°; na pata anterior 35°,5. Pequenos movimentos convulsivos irregulares; pupillas mais dilatadas; coração enfraquecido quasi imperceptivel.

2 h. 50 m. Convulsões asphyxicas durando 6 minutos e terminando com a parada do coração.

Autopsia immediata. Coração flaccido em diastole. Excitado por uma forte corrente electrica elle se contrahe ainda. Pulmões normaes. Estomago e intestinos muito congestos. Fígado normal. Baço crescido. Rins ligeiramente hyperemiados.

Sabe-se que a digitalina, como outros venenos cardiacos, absorvidos em certas dóses, tem a propriedade de accelerar a principio o coração, depois retardal-o, fazendo-o por fim parar em systole. Segundo a opinião de Traube, Vulpian e outros physiologistas estes effeitos da digitalina

são consecutivos a uma acção exercida por essa substancia sobre os filetes cardiacos de nervo vago. Ora o chlorhydrato de pereirina evidentemente acciona o mesmo ponto do apparelho nervoso do coração, mas produzindo effeitos oppostos, isto é, uma grande acceleração do coração. Era interessante vêr si um coração na phase de retardamento da digitalis poderia acelerar-se pela acção da pereirina. Esta hypothese ficou plenamente confirmada pelas experiencias seguintes.

Exp. ix, 15 de Fevereiro de 1881.—Cadella de porte mediano. Coração irregular, batendo 88 vezes por minuto. Temperatura no recto 39°,5. Pupillas de pequeno diametro.

11 h. 10 m. Injecção debaixo da pelle do ventre de 5 milligr. de digitalina amorpha, dissolvidos em agua distillada.

11 h. 20 m. Coração muito frequente, pulsando 188 vezes por minuto, com irregularidades. Temperatura no recto 40°.

Meio dia menos 10 m. Coração menos acelerado, batendo 152 vezes por minuto. Temperatura no recto 40°,2.

3 quartos depois do meio dia. Injecção sob a pelle do ventre de mais 5 milligram. de digitalina, dissolvidos em agua distillada.

Depois de uma phase de acceleração, que durou quasi meia hora, o coração começou a retardar-se e cahio a 56 e 48 por minuto, com grandes intermittencias.

1 h. 15 m. Injecção debaixo da pelle do ventre em dois pontos diversos de 0,05 de chlorhydrato de pereirina dissolvidos em agua distillada. Cinco minutos depois o coração que estava a 48, torna-se acelerado, mas com longas pausas de 4 em 4 revoluções cardiacas. No fim de 10 minutos essas pausas tinham desaparecido e o coração batia 140 vezes por minuto.

1 h. 30 m. Coração muito acelerado, pulsando 180 vezes por minuto sem intermittencias. Temperatura no recto 40°, 5.

- 1 h. 45 m. Coração a 180 por minuto sem intermittencias.
 2 h. Coração pulsando 200 vezes por minuto sem intermittencias. Descobre-se o pneumogastico, liga-se e secciona-se. Excitando a extremidade peripherica com a corrente 20, nenhuma modificação se produz no coração; com a corrente 15 ha uma ligeira parada. Temperatura no recto 40°

Estes mesmos resultados vamos vêr reproduzidos, experimentando em rans.

Exp. x. 16 de Fevereiro de 1881.—Ran commum, muito vigorosa. Fixa-se sobre uma placa de cortiça e descobre-se o coração. Elle bate 40 vezes por minuto.

2 h. 11 m. Injecção sob a pelle da perna na direcção da pata de 3 gottas de uma solução de 1 milligr. de digitalina para 5 gram. d'agua.

2 h. 14 m. Coração mais frequente, 56 por minuto.

2 h. 19. m. Coração 52; systoles completas e energicas.

2 h. 24 m. Coração 52.

2 h. 50 m. Injecção sob a pelle da perna, na direcção da pata de 4 gottas da mesma solução de digitalina.

3 h. Coração 64. Respiração hyoidiana frequente.

3 h. 7 m. Coração 56; systoles completas e energicas.

3 h. 12 m. Injecção sob a pelle da perna do outro lado de 4 gottas de uma solução de 08^o,05 de chlorhydr. de pereirina para 5 gram. d'agua.

3 h. 15 m. Coração mais acelerado, pulsando 68 vezes por minuto.

3 h. 16 m. Injecção debaixo da pelle da perna de mais 5 gottas da mesma solução de pereirina, 1 minuto depois a ran se agita.

3 h. 20 m. Coração pulsando 76 vezes por minuto; systoles ventriculares menos energicas e menos completas.

As 4 horas terminamos a experiencia. Então o coração conservava a mesma frequencia. A ran voltava-

se com facilidade sobre o ventre. Entretanto ella parecia já enfraquecida.

Exp. xi. 18 de Fevereiro de 1881. Ran commum, muito vigorosa. Fixa-se sobre uma placa de cortiça e descobre-se o coração. Elle pulsa 16 vezes por minuto.

17 m. depois do meio dia. Injecção debaixo da pelle da perna de 20 gottas de uma solução de 08r,2 de chlorhydrato de pereirina para 20 gram. d'agua.

25 m. depois do meio dia. Coração a 32.

35 m. depois do meio dia. Coração 52.

1 h. 10 m. Injecção debaixo da pelle da perna de 1/2 milligr. de digitalina dissolvido em agua.

1 h. 13 m. Coração 52.

1 h. 18 m. Coração 48.

1 h. 30 m. Coração 48.

1 h. 40 m. Injecção debaixo da pelle da perna de 20 gottas de uma solução de 2 milligr. de digitalina para 10 gram. d'agua.

2 h. Coração 48. Respiração hyoidiana, frequente.

Na experiencia X vimos um coração ligeiramente digitalinisado, batendo 56 vezes por minuto elevar a sua frequencia a 76, no espaço de 12 minutos, depois da injecção da pereirina, Na experiencia XI um coração acelerado pela pereirina perde apenas 4 pulsações por minuto depois da injecção da digitalina. Para não accumular experiencias, deixamos de reproduzir aqui outras, que nos deram os mesmos resultados. Parece pois, indubitavel que existe um antagonismo entre a pereirina e a digitalina quanto aos seus effeitos sobre o coração.

No intuito de verificar si a acção paralyzante do chlorhydrato de pereirina exerce-se sobre os centros vaso-motores bulbo-spinaes, como se devera suppôr, a priori strychnisamos um animal previamente curarisado e quando a tensão havia se elevado consideravelmente, injectamos a pereirina nas veias, o resultado foi uma queda immediata e permanente da tensão. Este resultado confirma a hypothese, já antes muito provavel, de uma acção sobre os centros vaso-motores bulbo-spinaes. Eis a experiencia a que me refiro.

Exp. XII, 16 de Fevereiro de 1881. — Cão de grande porte, previamente curarisado, e submettido á respiração artificial.

1 h. menos 10 m. Descobre-se a carotida e communica-se com o tubo do hymographo. Toma-se o primeiro traçado. Tensão 10, muito variavel, subindo ás vezes a 11. Coração muito lento.

1 h. Injecção na saphena de $1/2$ milligr. de strychnina, dissolvido em agua distillada. 2 minutos depois percebe-se algumas pequenas contracções limitadas á pata anterior direita. A columna de mercurio do hemodynamometro começa a oscillar e a tensão sobe rapidamente a 20. Injecta-se então na saphena $0^{\text{sr}},03$ de chlorhydrato de pereirina de uma vez. 2 minutos depois coração excessivamente accelerado, a tensão que estava a 20 cahe bruscamente a 13,10 e no fim de tres minutos estava a 5.

1 h. 15 m. Não se percebe mais oscillações na columna do hemodynamometro. Retira-se a canula da carotida; nessa occasião já não se sente pulsar a arteria, o sangue corre sem jacto. Continúa não obstante, a respiração artificial.

2 h. 20 m. Nova injecção na saphena de $5^{\text{sr}},01$ de pereirina, dissolvido n'agua. Continúa a respiração artificial.

3 h. menos 5 m. Coração já muito enfraquecido.

3 h. 10 m. Vamos examinar o animal; o coração havia parado.

A prolongação da vida deste animal durante 2 horas, depois da tensão ter-se quasi nullificado pela acção da pereirina, não póde ser attribuida sinão á respiração artificial. Já na experiencia V, em que o animal foi tambem curarisado e submettido á respiração artificial notou-se o mesmo facto.

Passamos agora a vêr os effeitos produzidos pelas dóses minimas de pereirina, empregadas em injeccões subcutaneas. Com estas dóses não se obtem, como com as dósas verdadeiramente toxicas, effeitos notaveis sobre a tensão. Observa-se, porém, grandes oscillações na columna de mercurio do hemodynamometro, irregularidades nas variações da temperatura central e peripherica, e periodos de acceleração cardiaca alternando com periodos mais curtos de retardamento do coração. A forma destes phenomenos exprime perfeitamente as modificações que experimentam então os centros vasomotores bulbo-spinaes, levemente accionados pela pereirina.

As condições em que elles se acham então podiam bem ser comparadas ás de um freio que afrouxa e aperta alternativamente: os vasos relaxando-se e contrahindo se successivamente produzem essas grandes oscillações da columna do hemodynamometro assim como as irregulares variações da temperatura que se observam nesses casos. A mesma interpretação póde ser applicada ao estado do coração.

Eis aqui duas experiencias em que verificamos esses factos.

Exp. XIII, 9 de Fevereiro de 1881. Cão de pequeno porte. Coração pulsando 100 vezes por minuto, irregular. Temperatura no recto 40°; na pata anterior 31°; na pata posterior. Pupillas pequenas.

Descobre-se a carotida e communica-se com o tubo de kymographo.

Tensão = 14.

Meia hora depois do meio dia. Injecção debaixo da pelle do ventre de 0gr.,01 de chlorhydrato de pereirina.

1 h. menos 20 m. Coração pulsando 128 vezes por minuto. Temperatura no recto 39°,5 na pata anterior 29°,5; na pata posterior 28°,5.

Tensão = 14.

1 h. menos 5 m. Injecção debaixo da pelle do ventre de 0gr.,01 de pereirina.

1 h. 5 m. Grandes oscillações da tensão; ella varia entre 15 e 13.

Temperatura no recto 39°,6; na pata posterior 29°; na pata anterior 28°. Coração pulsando 80 vezes por minuto.

1 h. 11 m. Injecção debaixo da pelle do ventre de 0gr.,01 de pereirina.

1 h. 21 m. Grandes oscillações da tensão: ella varia entre 12 e 14.

Temperatura no recto 40°; na pata anterior 29°; na pata posterior 27°,8. Coração pulsando 140 vezes por minuto. Aparece uma especie de tremor fibrillar, como o do calafrio, a principio limitado aos membros posteriores. Pupillas contrahidas.

1 h. 40 m. Temperatura no recto 40°; na pata anterior 28°,7; na pata posterior 28,2.

Terminamos aqui a experiencia, passando a repetir-a em outro animal.

Exp. xiv, 19 de Fevereiro de 1881.— Cadella de pequeno porte, vigorosa. Coração batendo 120 vezes por minuto. Temperatura no recto 39°; na pata posterior 33°,3; na pata anterior 33°.

Descobre-se a carotida e communica-se com o tubo do kymographo.

Tensão = 14.

2 h. menos 8 m. Injecção debaixo da pelle da virilha de gr. 0,01 de chlorhydrato de pereirina.

2 h. 15 m. Temperatura no recto 38°,7; na pata posterior 30°; na pata anterior 33°,5. Tensão = 14; pequenas oscillações.

2 h. 16 m. Injecção debaixo da pelle do ventre de gr. 0,01 de pereirina.

2 h. 20 m. Coração pulsando 140 vezes por minuto.

2 h. 25 m. Coração batendo 172 vezes por minuto. Temperatura no recto 38°,3; na pata posterior 30°; na pata anterior 35°,5. Tensão oscillando entre 15 e 17. Tremor fibrillar limitado ao membro posterior direito.

2 h. 35 m. Injecção debaixo da pelle do ventre de meio centigr. de pereirina. O tremor, estende-se aos membros anteriores.

2 h. 40 m. Coração batendo 120 vezes por minuto, irregular. Temperatura no recto 38°,3; na pata anterior 35°,5; na pata posterior 30°,2.

2 h. 45 m. Injecção debaixo da pelle da virilha de 2 1/2 centigr. de pereirina.

3 h. menos 5 m. Coração batendo 132 vezes por minuto. Contrações fibrillares nos musculos da côxa.

3 h. Tensão oscillando entre 15 e 17. Injecção debaixo da pelle do ventre de gr. 0,05.

3 h. 5 m. Todo o membro posterior esquerdo é agitado por pequenas contracções rythmicas. Secciona-se o sciatico: as contracções parecem diminuir durante alguns minutos, mas voltam logo depois. Coração pulsando 100 vezes por minuto.

3 h. 15 m. Injecção debaixo da pelle do ventre e da côxa de gr. 0,12 de pereirina.

3 h. 20 m. Coração batendo 160 vezes por minuto. Temperatura no recto 38°,3. Especie de calafrio ou tremor fibrillar generalizado. Pelle descorada e retrahida no abdomen.

3 h. 24 m. Tensão oscillando entre 12 e 13. Coração pulsando 180 vezes por minuto. Temperatura no recto $38^{\circ},1$; na pata posterior $37^{\circ},5$; na pata anterior $35^{\circ},5$. Pupilla punctiforme.

3 h. 35 m. Tensão = 10. Coração pulsando 200 vezes por minuto.

3 h. 40 m. Tensão = 7. Coração já muito enfraquecido. Temperatura no recto $37^{\circ},8$.

Terminamos aqui a experiencia. Convêm notar que a tensão só começou a baixar depois de terem sido absorvidas quantidades relativamente consideraveis de pereirina. Nesta, como na experiencia VI, houve um abaixamento lento mas progressivo da temperatura central, a qual desceu no espaço de uma hora e 30 minutos de 39° a $37^{\circ},8$.

Temos, pois, que o chlorhydrato de pereirina é ao mesmo tempo um paralyzante dos nervos vaso-motores e das terminações periphericas intracardiacas do nervo vago. Essas duas ordens de nervos, tão rapidamente impressionados pela acção do chlorhydrato de pereirina, o são tambem, posto que mais lentamente, pelas doses massiças de curare. As minhas recentes experiencias e do Dr. Couty deixaram este facto sufficientemente provado. Ora, é bem notavel essa identidade de efeitos localizados sómente em certos nervos, cuja funcção physiologica é presidir e regular a circulação do sangue. O pneumogastrico parece estar para o coração como

os nervos vaso-constrictores para o systema vascular; quer um quer outros são nervos moderadores e a paralysisia destas duas ordens de nervos não pôde deixar de trazer como consequencia uma grande perturbação na distribuição e circulação do sangue.

Ao passo que, em geral, os chamados venenos cardiacos localisam a sua acção sobre a fibra cardiaca ou sobre o aparelho nervoso intrinseco do coração, respeitando os nervos vasculares, o chlorhydrato de pereirina, como o curare em dóses massiças, toca em todo o aparelho nervoso circulatorio. N'um e n'outro caso, a condição proxima da morte é a suppressão da circulação do sangue; no primeiro caso, porém, a circulação supprime-se porque cessa a força propulsora do centro; no segundo porque se quebram ou se relaxam as molas reguladoras da periphèria.

Mas si nos lembrarmos que a contractilidade dos vasos representa apenas o papel de uma força auxiliar na funcção da circulação, achando-se esta mais directamente dependente da acção do centro propulsor, comprehender-se-ha facilmente como a morte produzida pelo chlorhydrato de pereirina, veneno nervo-vascular, pôde ser mais demorada do que pelo upas anthiar e outros venenos cardiacos.

Não obstante, injectando nas veias gr. 0,05 de chlorhydrato de pereirina de uma só vez, vimos a morte

produzir-se rapidamente no espaço de 8 a 10 minutos. Ella deve ser attribuida nestes casos ao abaixamento brusco e consideravel da tensão, a excitabilidade reflexa bulbo-medullar extinguindo-se em poucos minutos pela suppressão da circulação naquelles centros.

Assim com o chlorhydrato de pereirina, em doses toxicas, o effeito principal sobre a circulação é um relaxamento mais ou menos completo da totalidade dos vasos; ao mesmo tempo o coração privado do seu freio, o pneumogastrico, accelera excessivamente as suas contracções. Dessas duas condições physiologicas produzidas pela acção daquella substancia resultam os seguintes effeitos: extrema lentidão da circulação nas redes vasculares periphericas e uma notavel repleção dos vasos abdominaes. Os resultados das autopsias que praticamos provaram muitas vezes estes factos. Ao mesmo tempo o trabalho util do coração diminue de um modo notavel: os ventriculos enchem-se incompletamente e a onda sanguinea que elles projectam na aorta e na arteria pulmonar é muito menos volumosa. Estes effeitos cardiacos pódem ser directamente observados descobrindo-se o coração do animal como fizemos e apreciando-se depois as contracções fluctuantes do ventriculo, as suas diastoles incompletas, e a pequena repleição da aorta a cada systole ventricular.

Essa quasi estagnação do sangue na periphéria e

o seu curso lento nos vasos não póde deixar de trazer como consecuencia physiologica uma asphyxia lenta dos tecidos: o animal fica prostrado e essa prostração, crescendo gradativamente, chega ao ponto de tornar impossivel todo o movimento voluntario; a reflectividade bulbo-medullar, a principio superexcitada, diminue paulatinamente; por fim sobrevêm convulsões asphyxicas com a expulsão do conteudo dos intestinos e da bexiga, as pupillas dilatam-se, os movimentos respiratorios suspendem-se e o coração enfraquecendo-se pouco a pouco cessa de contrahir-se.

Compare-se agora o mecanismo desta asphyxia com a do curare e ver-se-ha quanto elles são differentes. Com o curare a asphyxia dá-se porque o ar deixa de penetrar nas vesiculas pulmonares; com o chlorhydrato de pereirina, porém, é o sangue que deixa de ir alli reformar a sua provisão de oxigeneo. D'ahi esta consecuencia, comprovada pelas nossas experiencias: a respiração artificial não impede a morte do animal envenenado pelo chlorhydrato de pereirina, como impede a do animal curarisado. Si, porém, o emprego desse meio não impede a morte nestes casos, elle parece retardal-a pelo menos.

Assim vimos na experiencia V um animal, em cujas veias se tinha injectado uma quantidade de sal de pereirina sufficiente para causar-lhe a morte em menos de uma

hora, resistir por espaço de duas horas com a respiração artificial.

Passando agora a considerar os effeitos do chlorhydrato da pereirina sobre a temperatura, facil será demonstrar, appellando para os resultados das nossas experiencias, que essa substancia não tem acção anti-thermica. Assim vimos a temperatura, quer central quer peripherica, augmentar muitas vezes depois das injeccões intravenosas ou subcutaneas da pereirina. Em alguns casos esse augmento foi de 4 decimos de gráu para a temperatura central no espaço de meia hora e 2^o,3 para a pata posterior no espaço de um quarto de hora. Cumpre dizer, porém, que o augmento da temperatura peripherica não foi tão constante como a elevação da temperatura central; em muitos casos a temperatura das patas baixou de alguns decimos de gráu ao mesmo tempo que se elevava a temperatura do recto. Com dóses minimas houve variações muito irregulares da temperatura, esta, ora baixando, ora elevando-se, quer no centro, quer na peripheria. Já fizemos vêr que estas irregularidades eram naturalmente produzidas por uma especie de equilibrio instavel do systema vascular.

Com quanto se devesse a priori duvidar da acção da pereirina sobre o tecido muscular não deixamos todavia de examinar attentamente as modificações pro-

duzidas nas propriedades desse tecido. Essas modificações, si existem, são quasi inappreciaveis e as pequenas diferenças que notámos na contractilidade de alguns musculos podem bem ser attribuidas ás perturbações da circulação.

A pereirina não parece tambem influir sobre as secreções. Sómente em um caso notamos um ligeiro augmento de saliva e do fluido lacrymal: esse facto isolado, porém, não auctorisa nenhuma conclusão.

Voltando a occupar-nos dos effeitos da pereirina sobre o apparelho circulatorio, não podemos deixar de chamar a attenção para essa especie de antagonismo, que se nota, entre os effeitos da digitalina sobre o coração e os effeitos da pereirina. As nossas experiencias, em cães e rans provaram que o coração digitalinisado, na phase de retardamento, torna-se em poucos minutos acelerado e perde as irregularidades devidas á acção daquelle veneno cardiaco, quando sobre o mesmo animal injecta-se a pereirina. Dá-se aqui o mesmo facto que se observa entre a atropina e a muscarina, e esse facto vem ainda confirmar a opinião daquelles que admittem uma acção da digitalis sobre os filetes cardiacos do nervo vago.

Vejamos agora que pontos de união é possivel achar entre os effeitos nervo-vasculares da pereirina e as suas applicações therapeuticas nas febres.

Já vimos que elle não obra como antithermico, logo nenhuma indicação racional existe para o seu emprego durante o estadio do calor pyretico. Si elle, porém, não modera o accesso por uma acção sobre a temperatura, é capaz de prevenir a volta delle, como os saes de quinina. A observação vulgar e os resultados clinicos estão ahi para attestar esse facto.

Para explicarmos as propriedades febrifugas, anti-periodicas da pereirina temos necessidade de dizer primeiro algumas palavras sobre as condições nervosas intrinsecas que correspondem aos diversos estadios do accesso febril intermittente.

O accesso intermittente bem caracterisado começa por um curto periodo de calafrio, ao qual succede a elevação thermica ou o estadio de calor. Ora o periodo inicial do calafrio corresponde muito provavelmente a um estado da innervação, caracterisado por uma excitação mais ou menos forte do systema vaso-motor dando em resultado o abaixamento da temperatura peripherica por constricção dos vasos. Esse periodo é ás vezes tão curto e tão pouco accentuado que o accesso fica reduzido sómente ao estadio de calor; não quer isto, porém, dizer que mesmo nesses casos não houvesse como ponto de partida do accesso um certo grau de excitação do systema sympathico vaso-motor promptamente seguido da phase paralytica.

Partindo deste principio, e appellando para os resultados constantes das nossas experiencias, não será difficil explicar como a pereirina introduzida no organismo chega a cortar os accessos ou a prevenil-os. Já vimos que a sua acção exerce-se principalmente sobre os nervos vaso-motores paralyzando-os. Pois bem, essa paralyzia vascular, que com doses toxicas, chega a ponto de supprimir a circulação, produzindo mais ou menos rapidamente a morte, com doses medicamentosas reduz-se apenas a um ligeiro afrouxamento do esforço moderador que exercem esses centros sobre o tonus vascular. E' provavelmente essa condição anormal da innervação vaso-motora, creada pela acção do medicamento, que nullifica ou attenua os effeitos da excitação do sympathico quando esta se apresenta a abrir a scena do primeiro estadio do accesso. São duas condições oppostas ou antagonistas da innervação que entram em jogo, a condição creada pelo medicamento contrabalançando muitas vezes a condição provocada pelo esforço physiologico que deve produzir a febre.

Para tornar mais explicito o nosso pensamento lembremos o que se passa em certos casos de antagonismo physiologico: a atropina, por exemplo, tem uma acção paralyzante sobre as extremidades periphericas intracardiacas do pneumogastrico; a muscarina obra de um modo inverso: a primeira accelera as contracções cardia-

cas, a segunda as retarda produzindo por fim a parada do coração em diastole.

Quando se submete um coração atropinizado á acção da muscarina, o effeito retardatorio não se produz mais; a condição creada no nervo vago pela acção da primeira substancia nullifica os effeitos da segunda. Parece ser justamente isso o que se dá entre a acção paralyso-vaso-motora da pereirina e a acção excito-vaso-motora que preside ao accesso. Pelo menos não achamos para explicar os effeitos febrifugos da pereirina outra hypothese que melhor se coadune com as noções physiologicas que possuímos hoje sobre o mecanismo da febre e a localisação da acção physiologica da pereirina.

Em conclusão :

1º O chlorhydrato de pereirina, em doses toxicas, paralyza os centros vaso-motores bulbo-spinaes assim como os filetes cardiacos do nervo vago.

2º Elle não tem acção anti-thermica, antes, pelo contrario faz augmentar muitas vezes de alguns decimos de grau a temperatura central.

3º Elle não parece influir sobre as secreções nem modificar directamente as propriedades do tecido muscular e a excitabilidade dos nervos motores.

4º Elle exerce sobre o coração uma acção antagonista da digitalina.

W. R. B. C.



ORIENTAÇÕES PARA O USO

Esta é uma cópia digital de um documento (ou parte dele) que pertence a um dos acervos que fazem parte da Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP. Trata-se de uma referência a um documento original. Neste sentido, procuramos manter a integridade e a autenticidade da fonte, não realizando alterações no ambiente digital – com exceção de ajustes de cor, contraste e definição.

1. Você apenas deve utilizar esta obra para fins não comerciais. Os livros, textos e imagens que publicamos na Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP são de domínio público, no entanto, é proibido o uso comercial das nossas imagens.

2. Atribuição. Quando utilizar este documento em outro contexto, você deve dar crédito ao autor (ou autores), à Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP e ao acervo original, da forma como aparece na ficha catalográfica (metadados) do repositório digital. Pedimos que você não republique este conteúdo na rede mundial de computadores (internet) sem a nossa expressa autorização.

3. Direitos do autor. No Brasil, os direitos do autor são regulados pela Lei n.º 9.610, de 19 de Fevereiro de 1998. Os direitos do autor estão também respaldados na Convenção de Berna, de 1971. Sabemos das dificuldades existentes para a verificação se uma obra realmente encontra-se em domínio público. Neste sentido, se você acreditar que algum documento publicado na Biblioteca Digital de Obras Raras e Especiais da USP esteja violando direitos autorais de tradução, versão, exibição, reprodução ou quaisquer outros, solicitamos que nos informe imediatamente (dtsibi@usp.br).