

FACULDADE LIVRE DE MEDICINA DE PORTO ALEGRE

THESE

apresentada a 14 de Novembro de 1911

e defendida a 26 de Dezembro do mesmo anno

pelo

Dr. Augusto Etzberger

natural do Rio Grande do Sul,

filho legitimo de Frederico Etzberger e D.^a Magdalena K. Etzberger

DISSERTAÇÃO

Cadeira de Therapeutica

Contribuição á Syphilistherapia

pelo SALVARSAN

(Dioxydiamido-arsenobenzol ou 606 Ehrlich-Hata)

Approvada com distincção



TYPOGRAPHIA DA LIVRARIA DO GLOBO

1911

© No illustrated prof.

Charles Wallau

offrece o Tutor

12 - p 1912

E 85e

1612

A' santa memoria

de meus bons e saudosos Pais

Muitas lagrimas e saudades.



Bib. Fac. Med. UFRGS

T-0312

Contribuicao a syphilistherapi

Ao meu bom irmão

Franklin Etzberger

e sua cara esposa

D.^a Maria Julia Alves Etzberger

Muita amizade e gratidão.

A minha gentil afilhada

Manuelita

Muitos beijos.

Ao meu caro irmão

Menna Etzberger

Sincera amizade e gratidão.

Aos meus prezados irmãos

Adolpho

Arthur

Theodoro

e suas esposas

Sincera amizade.

Ao bom irmão

Oscar

e ás minhas caras irmãs

Amália

Anna

Eugenia

Indissolúvel amizade.

Ao meu cunhado José O. de Souza

e á boa irmã Fulmira

Fraternal amizade.

Aos meus collegas de turma Drs. :

Alcides M. Pereira

Alexandre Snel

Arthur Grecco

Ernesto Werna Coelho

Florencio de Abreu Pereira

Jacinto Godoy Gomes

Landerico Magalhães

Luiz F. Guerra Blessmann

Luiz Kühl

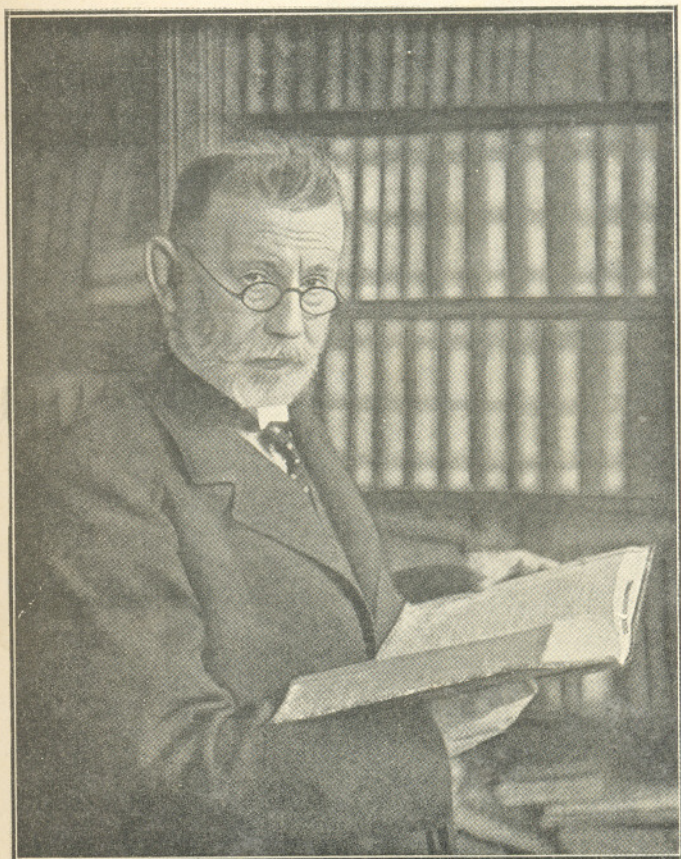
Oscar José Pittman

Ramiro M. d'Avila

Renato Barbosa

Walther Castilho

Um abraço de despedida.



J. G. White

INDICE

Evolução da syphilis	3
Historico da medicação arsenical da syphilis	5
Historico do salvarsan-chimotherapia	8
Propriedades physicas e chimicas do 606.....	13
Absorção e eliminação do arsenobenzol	15
Methodos de administração	17
Injecções subcutaneas e intramusculares	19
a) doses	19
b) preparo das soluções	20
c) technica da injeção	23
d) vantagens e inconvenientes	24
Injeção intravenosa	27
a) doses	29
b) preparo das soluções	30
c) aparelhos	32
d) technica da punção	39
e) vantagens	43
Accidentes locais e phenomenos de reação geral das injecções intravenosas	45
Pathogenia da reacção das injecções endovenosas	47
a) salvarsan e hemolyse	48
b) a filtração do sôro	51

Escolha do methodo	56
Reinjecções	57
Indicações e contraindicações	58
Resultados clinicos	60
<i>a)</i> Accidente primitivo	60
<i>b)</i> Manifestações secundarias	61
<i>c)</i> Accidentes terciarios	63
<i>d)</i> Syphilis do systema nervoso	64
<i>e)</i> Syphilis visceral	68
<i>f)</i> Heredo-syphilis	69
<i>g)</i> Salvarsan e gravidez	71
<i>h)</i> 606 e olhos	71
<i>i)</i> Controlle microscopico	76
Reacção de Wassermann e 606	77
Insucessos	82
Reincidencias	84
Neurorecidivas	85
Accidentes e casos de morte	90
Observações	95



CAPITULO I

Historico

A) **Evolução da syphilis**

Podemos affirmar sem exitar, que a Syphilis é actualmente entre todos os males e flagellos da humanidade, um dos mais terriveis, formando com a Tuberculose e o Alcoolismo, essa trindade implacavel, que vem assolando a seculos o genero humano e zombando dos esforços dos medicos e hygienistas para debellal-a.

A syphilis não ataca bruscamente, nem faz davastações, como a cholera, a peste e outros males epidemicos, os quaes só raramente apparecem e por isso não exercem uma influencia duradoura sobre o nosso destino; porém, ella está sempre ahi, sugando a força vital e sepultando pouco a pouco a constituição physica a psychica de milhares de individuos, e, na verdade, dos moços, dos esperancosos, dos fortes, aniquilando o vigor e o futuro da sua descendencia.

Nenhuma molestia tem degenerado tanto o ser humano, como a syphilis. Entre as classes pobres, principalmente das cidades, encontra-se poucos organismos, que não estejam infectados. Quando o individuo proprio não foi contaminado, seus antepassados o foram, herdando assim d'estes uma constituição já mais ou menos depauperada. Das outras classes quasi que se póde dizer o mesmo.

A *historia scientifica da syphilis* remonta ao tempo da edade média (fim do seculo XV). A sua origem está até hoje coberta d'uma certa obscuridade, havendo duas opiniões a respeito: Alguns autores sustentam que ella foi levada da America, por Christovão Colombo, em Abril de 1493, para Barcelona e dahi para Napoles, onde appareceu sob forma epidemica nas tropas francezas que cercavam Napoles. Muitos outros escriptores pensam que, confundida até então com diversas outras molestias de manifestações cutaneas, como lepra, lupus, psoriaris, etc., a syphilis tivesse sido melhor estudada e differenciada n'esta época, em que græssou com grande intensidade.

Com o correr dos seculos, a syphilis perdeu muito da sua virulencia e o seu character epidemico, devido ás medidas de hygiene. Porém, apesar de todas as pesquisas e trabalhos dos experimentadores, a infecção hunterianna guardou até estes ultimos annos, o segredo da sua natureza e a sua etiologia continava preocupando os pesquisadores.

Só n'este ultimo decenio com as grandes descobertas, que haviam sido feitas nos laboratorios de bacteriologia e biologia, é que se resolveu o problema, e o estudo da syphilis teve um grande impulso.

Não é demais registrar aqui as tres grandes descobertas, que são outros tantos marcos na evolução da syphilis, abrindo caminho para os trabalhos de Ehrlich, côrados por sua genial descoberta.

O primeiro passo e o mais importante, foi a descoberta do agente microbiano da infecção de Hunter, o *spirochêta pallida*, pelo zoologo allemão F. Schaudinn, que abriu assim um vasto campo para as pesquisas modernas de laboratorio.

Coube, em seguida, ao sabio russo Metchinikoff, provar que a molestia era inoculavel nos macacos, mostrando assim não ser a syphilis uma molestia privativa do homem como se julgava. Ficaram pois assim os experimentadores

com material para dirigirem suas pesquisas para o lado therapeutico.

Para completar esta serie de triumphos da bacteriologia, recentemente, Wassermann apresentou o seu processo de sero-diagnostico da syphilis: a reacção de Wassermann. Esta reacção, já tão estudada e criticada, permittiu a Ehrlich verificar a efficacia dos centenaes de corpos chimicos experimentados antes de chegar a sua 606.^a preparação.

Passemos agóra, a fazer em ligeiro resumo historico da medicação arsenical na syphilis.

B) Historico da medicação arsenical na syphilis

O arsenico é um dos mais activos medicamentos e ha seculos que é empregado em quasi todas as mólestias, assim como na syphilis: «*quod non sanat ferrum, sanat arsenicus, quod non sanat arsenicus, sanat ignis.*»

No começo do seculo XVII David de Planiscampy tratou lueticos, friccionando-lhes as palmas das mãos e planta dos pés com arsenico e deu tambem arsenico internamente.

No correr dos seculos XVII e XVIII a arsenicotherapia encontrou ainda alguns adeptos, tendo até Horn, de Berlim, publicado um livro sobre o tratamento arsenical na syphilis.

No começo do seculo XIX a arsenicotherapia começou a cair; entretanto o notavel syphilographo Ricord empregou-a em alguns casos. No livro de Wirchow sobre Therapeutica e pathologia, o arsenico ainda é prescripto como antisiphilitico sob forma de tinct. de Fowler.

Porem, esta arsenotherapia de então, tinha um caracter puramente empirico e symptomatico, e assim era ainda até os ultimos tempos; alem d'isso eram só empregados compostos mineraes do As, muito toxicos, trazendo graves accidentes. Procurou-se depois derivados arsenicaes que fossem menos toxicos, conservando o seu effeito therapeutico.

Appareceu, então, o acido cacodylico, descoberto por Bunsen e introduzido na clinica depois dos bellos trabalhos de Gautier que foi o fundador da medicação arsenical organica.

Em 1896, Danlos havia já empregado o cacodylato de sodio contra a syphilis e certas dermatoses e Brocq o cacodylato iodohydrargirico.

Entretanto, quasi todos estes clinicos haviam empregado o arsenico combinado com o tratamento mercurial, isto é, não como medicamento especifico. Só em 1907 é que appareceu o primeiro composto arsenical, usado como especifico contra a syphilis, foi o atoxil ou anilarsinato de Hg.

O atoxil é um sal monosodico do acido paramino-phenyl-arsenico; foi descoberto na França por Bechamp em 1863 e empregado por Koch contra a molestia do somno. Sendo o atoxil um especifico da Trypanosomiasis, como o verificou Koch nos seus estudos na Africa e, o *treponema pallidum*, pertencendo como o trypanosoma da molestia do somno, a mesma familia dos protozoarios, as relações estreitas entre estas duas entidades nosologicas, levaram os clinicos a experimentar o atoxyl na syphilis.

O primeiro, que o fez, foi Salmon em Paris, seguindo-lhe immediatamente outros clinicos allemães, como Uhlenhut, Neisser e outros, que publicaram grande numero de trabalhos sobre o assumpto. O atoxil deu excellenter resultado em certos casos de lues, porém, a sua toxicidade era grande, tendo provocado graves accidentes em muitos casos e foi depois muito criticado, principalmente pela sua neurötropia para o nervo optico, trazendo a atrophia optica e consequente amaurose. Koch reuniu 21 casos de amaurose nos doentes de trypanosomiasis, na Africa, tratados pelo atoxyl. O Atoxyl ficou limitado aos casos de insuccessos com o mercurio.

Porém, os pesquisadores não desanimaram, assim Uhlenhut e Manteufel formaram novas combinações de Atoxyl

e mercurio. Estes compostos, si bem que na syphilis animal davam bom resultado, na syphilis humana não eram superiores ao Hg.

A *hectina* de Hallopeau, é tambem um composto arsenical empregado contra a syphilis. Introduzido na clinica, em 1908, por Balzer e Mouneyrat, foi experimentado por outros clinicos, que attestaram sua acção therapeutica. As doses usadas são de 0,20 a 0,30 g. Actualmente ainda é usada na França por alguns clinicos, principalmente como tratamento local abortivo, durante o cancro inicial. Quasi sempre é combinado com o tratamento mercurial.

Feita esta digressão, á guiza de introdução, passemos agora a fazer um estudo synthetico dos brilhantes trabalhos de laboratorio, praticados por Ehrlich e seus auxiliares e que tiveram como resultado a descoberta do 606 ou dioxydiamido-arsenobenzol.



CAPITULO II

Os trabalhos de Ehrlich-Hata. Historico do 606; suas propriedades

Tendo Ehrlich chegado á synthese do 606, partindo do atoxyl, pôde parecer que a descoberta deste corpo, tenha sido simples, porém tal não se dá; o merito do sabio allemão é incontestavel, e a descoberta do arseno-benzol é o fructo de pesquisas longas e methodicas, que vamos expôr aqui resumidamente.

Ehrlich foi um dos primeiros, entre os grandes experimentadores, quem melhor estudou as reacções de defeza do organismo, contra a invasão dos parasitas, e conheceu os phenomenos que ahi se passavam. Aos seus geniaes e profundos trabalhos, deve-se principalmente agradecer, si hoje, já um grande numero de molestias infecciosas pôdem ser combatidas com excellent resultado *especificamente*, no sentido hodierno, isto é, directa ou indirectamente, por meios de productos bacterianos.

Ehrlich reconheceu porém, que em algumas molestias a reacção salutar do organismo, encontrava resistencia da parte dos parasitas. Nós sabemos que nestes casos procura-se, si bem que empiricamente, destruir os parasitas

por meios chimicos, como exemplificando: o tratamento da malaria, pelo quinino; da syphilis, pelo mercurio e iodo, e a trypanosomiase, pelo atoxyl.

Assim, não conhecia-se o modo porque estes medicamentos agiam. Era sobre este ponto que Ehrlich ha muitos annos fazia seus estudos, procurando esclarecer como se comportam os medicamentos não só nos orgãos, mas nos seus elementos mais finos, nas cellulas.

Ehrlich chegou então á conclusão, depois de muitos annos de estudo, que os medicamentos só podiam actuar, quando absorvidos e fixados pelos elementos, fundando uma verdadeira therapeutica experimental, a sua denominada *chimotheapia*.

Toda sua sua theoria póde ser comprehendida n'um axioma, e si é verdade para chimica que, « *corpora non agunt nisi soluta* », póde se dizer para a *chimotheapia*: « *corpora não agunt nisi fixata.* »

A chimotheapia baseia-se sobre a electividade, que as differentes especies de cellulas têm para certas substancias chimicas, as quaes são fixadas por meio de agrupamentos do protoplasma cellular denominados, *chimoceptores*, por Ehrlich. As substancias que têm maior affinidade ou *tropia*, para as cellulas d'um organismo, são chamadas *organotropicas* no sentido geral, e especializando, *lipotropicas*, *neurotropicas* etc.; e aquellas substancias que são menos fixadas pelas cellulas, do que pelos parasitas do organismo, são denominadas de *parasitotropicas*, isto é, têm mais tropia para os parasitas.

Assim, um medicamento será tanto menos toxico e, portanto, tanto mais activo, quanto menor fôr a sua *organotropia* e tanto maior a sua *parasitotropia*.

Porém, para poder continuar praticamente nos seus estudos, Ehrlich foi mais longe e tratou de penetrar mais profundamente no mechanismo, e saber de que maneira os medicamentos eram fixados pelas cellulas organicas. Utilizou-se, então, dos estudos sobre trypanosomas, e por meio

de experiencias systematicas, chegou a crear raças de trypanosomas resistentes a diversos compostos chimicos. Por estudos aprofundados, feitos com uma raça de trypanosomas resistentes ao atoxyl, chegou á conclusão de que o effeito do atoxyl e suas combinações, sobre os parasitas da molestia do somno, não é uma simples acção do composto chimico, mas depende essencialmente de pequenas transformações da constituição chimica do preparado.

Assim os trypanosomas resistentes ao atoxyl, são destruidos facilmente por uma serie de combinações do atoxyl, que têm um radical acido (arsacetina).

Por estas experiencias, Ehrlich admitte nas cellulas a presença de diversos agrupamentos chimicos—os *receptores*—; p. ex: no protoplasma dos trypanosomas, ao lado do *arsenoreceptor*, um *aceticoceptor*, o qual, em determinados casos é capaz de atrahir para si o radical acido, para o qual elle tem grande affinidade e que não é toxico, deixando assim que o radical arsenico, combinado com elle, possa agir. Póde-se descobrir assim, para os diferentes agentes infecciosos, os diversos componentes fortemente parasitotropicos, realisando uma rapida combinação da parte arsenical com os parasitas, apesar desta ser fortemente organotropica (affinidade para os tecidos) e destruindo-os.

Está claro que poderá ser assim descoberto para cada parasita, um composto muito activo.

Ehrlich tomou para ponto de partida, seus estudos sobre o *atoxyl*. Por um estudo aprofundado, realisado com o chimico Bertheim, Ehrlich provou que o atoxyl, descoberto por Bechamp, ha 30 annos, tinha uma constituição differente da que lhe era attribuida. Era um sal sodico d'um acido paramino-phenylarsenico, isto é, um corpo perfeitamente combinavel, prestando se facilmente á formação de compostos novos, o que não era possivel, si o atoxyl tivesse a constituição que lhe era attribuida.

Ehrlich e seus auxiliares fabricaram assim milhares de compostos chimicos, aos quaes elles procuraram diminuir a

organotropia e augmentar a *parasitotropia*. Estes preparados iam sendo experimentados, em animaes infectados com as molestias, em que aquelles deviam ter acção.

O primeiro composto arsenical de acção therapeutica notavel empregado foi a *arsacetina*, que Ehrlich, Broning e Salmon provaram ser, para muitos animaes, 3—4 a 5 vezes menos organotropico do que o atoxyl.

A arsacetina tomou, então, o lugar do atoxyl na arsenotherapie. Sowade (de Bonn) tratou 29 casos de lues com este preparado, e chegou á conclusão que o Hg. lhe era superior, e ella teve o mesmo fim do atoxyl.

Durante este tempo, tinha Ehrlich penetrado mais profundamente no modo de acção dos arsenicaes.

Verificou elle que o atoxyl e arsacetina, si bem que nos animaes experimentados, destruiam rapidamente os *trypanosomas* e *spirillos*, não tinha acção sobre elles *in vitro*. A acção do atoxyl e seus derivados devia, pois, ser indirecta. Desde que Binz e Schultz haviam notado, que o acido arsenico era reduzido no organismo a acido arsenioso, era de admittir, que o radical acido do atoxyl soffria igualmente no corpo uma redução, e adquiria, então, um poder parasitotropico. D'este modo, por meio de reduções particulares, que tornaram trivalente o As. pentavelente do atoxyl, Ehrlich e Bertheim obtiveram corpos que exterminavam os *trypanosomas in vitro*.

E assim, com o correr dos annos, foram fabricados centenas de preparados por synthese e reduções, e que iam sendo experimentados em animaes.

As pesquisas para a syphilis foram praticadas, primeiramente em gallinhas infectadas de *spirillose*, molestia cujo agente microbiano é da mesma classe que o *spirocheta*. Depois os preparados approvados foram experimentados em macacos e coelhos syphilisados.

Estava encarregado d'este serviço o medico japonéz *Hata*, que tem grande parte na descoberta do 606. Este

observador determinou assim, o valor therapeutico dos diversos compostos e as suas doses therapeuticas e toxicas.

Entretanto poucos apresentavam um valor therapeutico notavel, e o primeiro que appareceu com algum valor foi a *Arsenophenyglycina*, que era o 414 d'esta serie.

Foi possivel curar, com uma injeção, animaes com trypanosomiase, por isso empregou-se tambem na molestia do somno, na Africa, com excellentes resultados.

Alt empregou tambem a *Arsenophenyglycina* na syphilis humana, em 121 casos; em 16,6 dos casos a *R. W.* tornou-se e conservou-se negativa. As doses foram 0,8 a 1,0,g duas vezes, intravenosamente. Os resultados clinicos foram animadores, tendo havido regressão rapida das manifestações.

N'este meio tempo, porém, Ehrlich e seus auxiliares tinham descoberto uma nova preparação da serie arsenical, com o numero 606.

Este composto chimico, era o *dioxydiamido-arseno benzol* e, pelas experiencias de Hata, ficou provado ser elle o que fornecia os melhores resultados nas spirilloses e na syphilis animal. Assim, a febre recorrente de ratos e camodongos, podia ser curada radicalmente com uma unica injeção. Em seguida, foi ensaiado na syphilis experimental dos coelhos e macacos, com os mesmos resultados. Este preparado era 8 a 10 vezes mais toxico, para os spirichétas que o 414 (*arsenophenyglycina*).

Ehrlich, baseado na experimentação animal, preferiu tambem applicar na syphilis humana, o tratamento agudo, a *therapia magna sterilisans*, ao tratamento chronico. Devemos agir d'um modo tão intenso possivel, para obter d'um só golpe a esterilisação do individuo e a cura completa.

Este principio, Ehrlich applicou-o na experimentação animal, e obteve a esterilisação dos animaes infectados, com uma unica injeção.

Quando todos os parasitas, (trypanosomas) não eram mortos, os que ficavam tornavam-se resistentes e forma-

vam depois colonias *arseno-resistentes*, para cuja destruição eram necessarias doses muito superiores. O mesmo, era de suppor, devia dar-se com os treponemas. Si bem que seja o tratamento agudo muito bruto e perigoso, tem dado melhores resultados que o tratamento chronico. Mais adiante ainda fallaremos sobre este ponto.

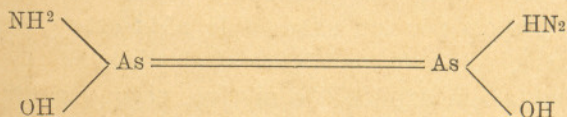
Depois de fechada a experimentação animal, Ehrlich confiou o 606 á Alt (de Uchtspringe). para a experimentação humana:

As primeiras experiencias foram praticadas em Setembro de 1909. Depois que a dosagem da toxidez em cães foi satisfactoria, dous medicos injectaram em si mesmo o 606 intramuscularmente. Estes sentiram fortes dôres e infiltração local, porém não appareceram signaes de intoxicação. Alt injectou então os doentes do Hospicio, com lesões nervosas de origem syphiliticas.

Ehrlich distribuiu em seguida, aos clinicos e syphilographos mais notaveis o 606, e este entrou definitivamente na clinica, onde se conservou até hoje, com resultados muitissimo superiores ao Hg.

Propriedades physicas e chimicas do arsenobenzol

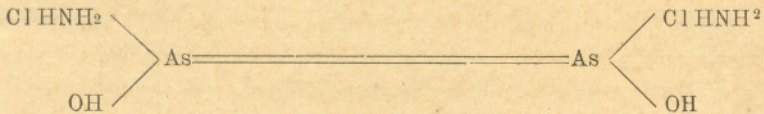
O dioxydiamido-arsenobenzol, abreviadamente arsenobenzol ou salvarsan, é um composto de arsenico organico trivalente; sua constituição chimica é a seguinte: $C_{12} H_{12} O_2 N_2 As_2$ ou



O arsenobenzol é um pó amarellado, podendo reagir como um acido devido ao seu radical phenol, ou como uma base por seu radical anima: elle dá portanto com a solução sodica um sal de sôda e por outro lado com um acido, ex., o acido chlorhydrico, um chlorhydrato.

A base do 606 (o dioxydiamido arsenobenzol), é pouco solúvel na água, ao passo que os seus sais o são facilmente. Em contacto com o ar o salvarsan oxida-se em pouco tempo, augmentando de toxicidade e mudando de cor, a oxidação fazendo-se mais facilmente, como muitas substancias organicas, n'uma solução alcalina do que n'uma acida.

Por este motivo o arsenobenzol é expedido sob a forma de dichlorhydrato, isto é, um sal acido, em ampoulas cujo ar foi substituído por um gaz inerte, afim de evitar a oxidação. Este dichlorhydrato de dioxydiamido-arsenobenzol tem então a seguinte formula chimica:



Este dichlorhydrato de 606 é mais solúvel n'água e mais facilmente n'água quente. No começo os clinicos utilisavam uma pequena quantidade de alcoolmethylico para a dissolução, e depois o alcool ethylico, hoje porém este processo está abandonado.

A solução obtida com o dichlorhydrato é naturalmente acida e é difficilmente absorvida pelo organismo, dahi a necessidade de alcalinizar estas soluções. Ajunta-se para isto uma solução de soda normal; fórma-se a principio um monochlorhydrato e depois um sal neutro, que se precipita sob a forma de flocos gelatinosos d'um amarello esverdinhado. Depois por um excesso de sôda este precipitado se redissolve, sob a forma d'um sal alcalino.

Fica assim explicado o motivo, porque alcalinisa-se as soluções para injecções intravenosas, pois as soluções acidas são mais toxicas e coagulam as albuminas.

O 606 ou preparação Ehrlich-Hata é vendido sob a forma de dichlorhydrato em ampoulas, onde se fez o vaculo e contendo 0,60 g. do sal; ha dois typos, o *ideal* e o *hyperideal* sendo este mais puro e activo.

E' um pò amarello dando n'agua uma solução limpida d'um amarello dourado. O seu peso atomico é 439 e contém mais ou menos 34 % de As.

As ampoulas vêm fechadas á lampada e toda vez que estiver aberta já, deve ser regeitada, assim como si a cõr fôr outra.

PROPRIEDADES THERAPEUTICAS

O arsenobenzol é um effcaz e poderoso especifico das spirilloses e principalmente da febre recorrente e syphilis. Porém, tem sido ainda empregado em diversos outras molestias como: Framboesia, variola, lepra, filaria, lichen ruber, psoriasis, lupus e em molestias infecciosas, scarlatina etc. Nós temos a nos occupar sómente com syphilis.

Absorpção e eliminação do salvarsan

a) *Absorpção*. — A absorpção depende do methodo empregado. Nas injeções intravenosas, o sangue, é immediatamente banhado por toda dóse injectada.

Com os outros processos, não é possível lançar o salvarsan na circulação, tão rapidamente e em tão alta concentração, a absorpção é muito mais lenta.

Das injeções intramusculares, as soluções alcalinas, são as que se absorvem mais rapidamente. Além d'isso, ás vezes formam-se infiltrações ou enkystamentos que retardam a absorpção, ou mesmo a annullam completamente.

Dahi explica se as reincidencias de muitos casos, pela falta de absorpção do medicamento. Ehrlich diz, que os successos das injeções intramusculares são devidos a que mesmo em pequena dóse o salvarsan dá bons resultados.

b) *Eliminação do arsenobenzol*. A eliminação do salvarsan se faz sob a fórmula de arsenico, em pequena parte pelo intestino e sobretudo pela urina.

As pesquisas foram feitas pelos methodos de Gosio e Bongault. Dos trabalhos de Greven, vê-se que a eliminação

dá-se rapidamente; em qualquer dos methodos começa 1/2 ou 1 h. depois da injeção.

Abelin e Hesser, porém, baseando-se sobre 34 casos, julgam que o salvarsan, em injeções intravenosas elimina-se rapidamente pela urina, si bem que uma parte deixa o organismo não modificado. Estes clinicos dizem que a eliminação começa quasi immediatamente após a injeção (5 á 15 minutos) e leva em geral 5 á 6 horas, porém, havendo casos, em que ella póde durar mais (11 h.).

Segundo Fischer e Hoppe a eliminação leva 3 á 4 dias nas intravenosas e 13 á 14 nas outras. Porém está verificado que a eliminação ainda é mais longa.

Em caso de autopsia foi encontrado depois de 14 e 36 dias, grande quantidade de arsenico no gluteo. N'outro caso, em que foi retirado da nadega o deposito formado, havia ainda 5 semanas depois, 80 % da substancia injectada.

Os resultados acima fundam-se sobre a pesquisa do arsenico na urina, admittindo-se a eliminação acabada, quando esta não accusa mais arsenico.

Perém, actualmente está verificado pelos trabalhos de Borstein, que o arsenobenzol conserva-se mais tempo no organismo do que se julgava. Emquanto após uma injeção intramuscular, o As. é encontrado na urina, 3 semanas mais ou menos, elle ainda existe nos órgãos internos depois de mezes.

Nas injeções intravenosas, como nas intramusculares, o arsenobenzol injectado no corpo, não circula em grande porção no sangue, mas se accumula nos «depositos naturaes» do organismo, principalmente no figado, baço e rins. Os depositos artificiaes são transformados em naturaes.

Tambem no leite das mulheres que amamentam, foi encontrado o As. e na placenta das gravidas.

CAPITULO III

Methodos de administração do salvarsan. Technica das injeções subcutaneas e intramusculares.

Considerações geraes

Após um longo periodo de 2 annos de experimentação e ensaios, a technica das injeções de salvarsan, simplificou-se bastante, e está definitivamente fixada com o uso quasi esclusivo do methodo *intravenoso*. Com o emprego das injeções intramusculares, a technica complicava-se cada vez mais, pois, cada clinico, usava um processo proprio, para o preparo da solução e injeção, recommendando-o como o melhor, a ponto do prof. Neisser dizer que em breve haveriam tambem 606 methodos.

Em tempo, porém, com o aperfeiçoamento da technica da injeção intravenosa, e conhecimento das suas vantagens, sobre as outras (subcutaneas e intramusculares), estas foram sendo abandonadas e hoje só empregadas nos casos em que a injeção endovenosa é contraindicada ou impossivel de praticar.

Antes de passarmos á descrição dos methodos empregados, convêm fixar bem o seguinte :

a) Em todas as manipulações deve haver absoluta asepsia, pois, só assim, poderão ser evitados os abscessos e infecções septicæ.

b) Só poderão ser usadas soluções de salvarsan preparadas na occasião, tendo em vista a fraca estabilidade do preparado e sua facil oxydação em contacto com o ar, dando productos toxicos. Este ponto acarreta difficuldades, não para a clinica hospitalar, mas para a clinica privada e para os médicos da campanha, onde falta muitas vezes o estritamente necessario. Actualmente, com o aperfeiçoamento da technica e graças á filtração do sôro artificial, que evita os phenomenos reaccionarios post-injecção, as injecções podem ser praticadas no consultorio, recolhendo-se o doente em seguida sua residencia. Ficam assim removidas muitas difficuldades, como a esterilisação dos apparatus etc. e ganha-se muito tempo. Entretanto, as paquenas difficuldades d'uma injecção intravenosa de salvarsan são fartamente recompensadas, pelo tempo que se ganha no tratamento e resultados obtidos.

c) O arsenobenzol não é administrado tal qual se o obtem; elle é injectado sob a fórma de base, quer nas injecções de depositos, quer nas intravenosas.

Entretanto, Duhot empregou-o como vem nas ampoullas, em injecções acidas intramusculares e ultimamente também *endovenosamente*.

Os methodos usados até hoje para o emprego do dioxydiamido-arsenobenzol são tres :

- a) *subcutaneo*;
- b) *intramuscular*;
- c) *intravenoso*.

A via buccal ainda não foi ensaiada, dada a forte toxicidade do preparado. A via rectal foi experimentada, porém, abandonada pela forte irritação e descamação da mucosa réctal verificada. Entretanto Jessner lembra que

a mucosa rectal não é mais delicada que o endothelio dos vasos, e a absorpção rapida das preparações soluveis, pela mucosa rectal, mostra ser de interesse a continuação das pesquisas.

Injecções subcutaneas e intramusculares

Estes dois methodos foram os primeiros usados para o emprego do salvarsan. Actualmente elles são methodos de excepção e são indicados: 1.º quando o methodo intravenoso é perigoso pela absorpção rapida do arsenobenzol, como nos doentes de degenerações do systema nervoso central ou do myocardio muito adiantadas; 2.º quando é impossivel por todos os meios encontrar as veias d'um doente: 3.º nos recém-nascidos heredos-syphiliticos.

Vamos, pois, descrevel-os resumidamente, estudando successivamente:

- A) as doses a empregar;
- B) o preparo das soluções;
- C) a technica da injecção;
- D) as vantagens e inconvenientes.

A) **Doses.** As doses, n'estes methodos, são mais elevadas do que nas injecções intravenosas. A principio, as doses, que não passavam de 0,30 g. a 0,40 g., foram depois muito mais elevadas, variando conforme os autores, com a idade e a natureza das lesões. Ehrlich preconiza 0,40 a 0,50 g. para as mulheres e 0,50 a 0,60 g. para os homens.

Froenkel e Grouven vão até 1,20 g.; Duhot chega a dar 1 gramma ao adulto vigoroso. Nós injectamos nas mulheres 0,50 a 0,60 g. e no homem sempre 0,60 g. A dose media é de 0,01 g. por kg. de peso. Nas creanças é preciso ir com toda prudencia e Wechselmann aconselha doses muito pequenas e fraccionadas de 0,015 a 0,02 g. nas creanças de peito.

B) Preparo das soluções.

As preparações podem ser :

- | | | |
|----------------|---|------------------------|
| 1.) insolúveis | { | a) em suspensão neutra |
| | } | b) emulsão oleosa. |
| 2.) solúveis | { | c) alcalinas |
| | } | d) ácidas. |

a) SUSPENSÃO NEUTRA. Este processo chamado de Wechselsmann foi o mais usado no começo e o preferido por nós, para as injeções intramusculares das nossas observações.

Instrumental necessario:

1 pequeno gral com pistillo; ou 1 pequena capsula de porcellana;

1 vareta de vidro;

1 conta-gottas com lixivia de soda a 15 %;

1 conta-gottas com acido chlorhydrico; papel de turnesol vermelho e azul.

Preparo da solução:

Deita-se a quantidade do 606 (0,60 g.) no gral e tritura-se cuidadosamente, á proporção que vae-se deixando pingar as 9 ou 10 gottas de lixivia, necessarias para a neutralisação do sal acido que é o 606; depois junta-se pouco a pouco, triturando ainda, a agua esterilizada ou sôro artificial (cerca de 3 a 10 c. c.) para vehiculo da injeção.

Em seguida, por meio do papel de turnesol, verifica-se si a reacção da emulsão assim obtida é neutra e, conforme estiver acida ou alcalina, junta-se mais uma gotta de lixivia ou de HCl.

Esta neutralisação é a parte delicada da preparação e deve ser feita com cuidado, pois, della depende a acuidade da dôr, si a solução for muito alcalina. Eis a tabella:

606	<i>sol. de soda caustica á 15 %</i>
gram.	
0,05	----- 1 gotta
0,1	----- 1 a 2 gottas
0,2	----- 3 « 4 «

0,25	-----	4 gottas
0,3	-----	4 a 5 «
0,4	-----	6 «
0,5	-----	6 a 7 «
0,6	-----	8 «

b) EMULSÕES OLEOSAS.

E' o processo de Volk e Kromayer que emulsionavam em parafina liquida na proporção de 0,01 g. para 1 c. c. de emulsão e injectavam todos os dias ou todos os 2 dias 0,10 a 0,20 g. de arsenobenzol, até a dóse total de 1 g. a 1,20 g., variando o lugar da injeccão.

Foram empregadas tambem como vehiculo, por outros clinicos: o oleo de sesamo, oleo de oliva, de vaselina, lanolina, etc.

Technica: Tritura-se o 606 n'um gral com 2 ou 3 cc. do vehiculo oleoso, até obter-se uma emulsão perfeita e depois junta-se, triturando, o resto do vehiculo necessario. Injecta-se com uma canula grossa em 2 ou 3 lugares *intramuscularmente*.

Vantagens e inconvenientes. As preparações oleosas têm a vantagem de serem indolores e de fácil preparo, podendo ser guardadas durante alguns dias, sem alteração, segundo Kromayer. Têm, porém, o inconveniente de não prehencher os desejos de Ehrlich, que visa uma absorpção massiça e rapida de 606, ao passo que ellas são lentamente absorvidas. Além d'isso, ellas *enkytam-se* parcial ou totalmente, ficando sua acção diminuida ou annullada. Ha ainda o perigo das embolias gordurosas.

Kromayer preconizou depois o fraccionamento da dóse massiça em um certo numero de doses successivas injectadas em diversos pontos, a titulo de tratamento de reserva, após as injeccões intravenosas.

c) SOLUÇÕES ALCALINAS.

Este methodo, de Alt, foi o primeiro utilizado para o emprego do 606. E' baseado na dissolução da base do 606 por um excesso de lixivia de soda.

Technica: O instrumental é o mesmo para o methodo de Wechseamann. Num pequeno gral tritura-se os 0,60 g. da substancia com 8 a 10 cc. de ag. distill. ou sôro artificial quente esterilizados, até obter-se uma solução clara. Esta solução acida é então alcalinizada pela lixivia até a dissolução ligeira do precipitado, para não alcalinizar muito. Injecta-se depois n'uma nadega ou metade em cada uma.

Estas soluções são muito activas, porém, têm o inconveniente de serem muito dolorosas; a dôr sobrevem immediatamente depois da injeção e dura muitos dias. Estas dôres são causadas principalmente pela grande alcalinidade das preparações e a distenção dos tecidos.

d) SOLUÇÕES ACIDAS.

Este processo era preconizado por Taege e Duhot. N'estas soluções o salvarsan é injectado, sem transformação, em solução acida.

Taege dissolve o 606 n'uma mistura de glicerina e agua quente. O processo de Duhot é o seguinte: n'uma pequena capsula molha-se o 606 com 1/2 c.c. de alcool methylico, tritura-se e depois dissolve-se em 4 á 5 c.c. de sôro; pôde-se passar sem o alcool e empregar só a agua ou o sôro bem quente, que dissolvem bem o arseno-benzol. Alguns dos nossos doentes foram injectados por este processo.

Levados pela communicação de Duhot com 325 casos, praticamos algumas injeções, porém, abandonamos o processo por ser muito doloroso e por causa dos accidentes attribuidos ao alcool methylico. Os resultados são excellentes com estas soluções (vid. obs. n. 14), porém, as dôres eram violentas. N'um caso foi necessario darmos duas vezes morphina para o doente dormir.

As soluções alcalinas e acidas têm a vantagem de serem d'umã manipulação rapida e simples; não se enkystam, como os outros dois processos e absorvem-se totalmente; não expõe ás necroses, esphacelos e suppurações.

C) **Technica da injeccão.** — O instrumental é o mesmo para as injeccões intramusculares e sub-cutaneas: uma Seringa de vidro de 10 ou 20 c.c. do typo Roux ou Record com embolo de metal, especialmente fabricadas para este fim; as agulhas são de aço ou platina, devendo ter 6 a 7 cms. de comprimento e 1 mm. de diametro; as de aço approvam melhor, porque são mais resistentes, as emulsões e suspensões não passando nas agulhas de platina, pouco calibrosas.

1) **INJECCÃO SUB-CUTANEA.** Esta injeccão é praticada de cada lado da columna vertebral, entre esta e o bordo do omoplata ou na região peitoral, por ser a pelle, n'estes pontos, mais espessa, mais resistente ao esphacelo e ser a injeccão menos incommoda e dolorosa.

Depois de desinfectada a região escolhida, introduz-se a agulha no tecido cellular, de cima para baixo ou ao contrario, adapta-se a seringa e injecta-se lentamente, sem malaxar depois. A absorpção nesta é menos rapida que na intramuscular.

2) **INJECCÃO INTRAMUSCULAR.** Os pontos de eleição são os mesmos que os das injeccões mercuriaes, isto é, o mais longe possivel do sciatico. O melhor ponto é o seguinte indicado por Duhot e situado na união do terço externo com o terço médio, d'uma linha traçada da espinha iliaca postero-superior ao apice da dobra interglutea.

Deita-se o doente sobre o ventre e, depois da asepsia regional pelo iodo, introduz-se a agulha profundamente no musculo e verifica-se si a agulha não cahiu n'algum vaso; em seguida adapta-se a seringa e injecta-se lentamente toda solução. Depois de terminado, retira-se a agulha bruscamente, procurando não deixar solução no tracto desta.

Benario para evitar este inconveniente empregava agulhas duplas, trocades: a injeccão terminada, elle retirava primeiro a agulha interna e depois a externa, que não continha mais solução.

Alguns clinicos injectavam metade da solução em cada gluteo, para evitar a distensão demasiada das fibras musculares e a infiltração da solução.

Deve-se evitar de injectar a solução subcutaneamente ou sob o periosteo do iliaco, porque n'estes casos as dôres seriam intensas.

D) Vantagens e inconvenientes. A unica vantagem das injectões sub-cutaneas e intramusculares é a sua manipulação facil, em alguns processos, e principalmente a simplicidade da technica na injectão. Porém, o methodo intravenoso lhe è superior, sob todos os pontos de vista, apesar da technica da injectão necessitar um cuidado rigoroso, sem o que pôdem apparecer accidentes graves. Entretanto, estes foram muito mais frequentes com o uso das injectões intramusculares.

Estas injectões provocam fortes reacções locais:

DÔRES LOCAES. As dôres agudas, accusadas pelos doentes, variavam conforme as soluções por nós empregadas e as suscetibilidades dos doentes. Quasi sempre toleraveis, estas dôres eram, ás vezes, muito agudas, dando a sensação de arrancamento e impedindo aos doentes de dormirem a primeira noite após a injectão.

O doente da obs. 14 não poude dormir as 2 primeiras noites que se seguiram a injectão, sendo necessario dar morphina e chloral. N'este caso (de solução acida) as dôres duraram 15 dias, apesar de não se notar tumefacção local. Alguns doentes sentiam as dôres irradiarem pelo membro todo, provavelmente por uma infiltração do sciatico.

Com as suspensões neutras, as dôres appareciam 1 ou 2 horas depois e eram as mais das vezes supportaveis, durando em média 6 a 8 dias. Nas soluções alcalinas e acidas as dores eram immediatas; variando o tempo.

A's vezes, as dôres appareciam ou antes tinham uma recrudescencia 4 ou 5 dias depois.

Nós ordenavamos sempre a applicação de compressas quentes que alliviavam as dores.

Nas injeccões sub-cutaneas tambem as dôres são intensas, não só no local, entre as espaduas, como dôres irradiantes ao redor do thorax, que, ás vezes, estorvavam a respiração.

Estas dôres, que, ás vezes, eram um verdadeiro martyrio para os doentes, foram a principal causa da preferencia do methodo intravenoso.

INFILTRAÇÃO INFLAMMATÓRIA — ABCESSOS. As injeccões de deposito provocavam frequentemente uma tumefacção dolorosa do local, dando pela palpação a sensação d'um tumor duro, quente e com rubor da pelle, analogo á formação d'um abcesso. Porém, a maior parte das vezes, o empastamento da nadeга regressava em poucos dias. Entretanto, alguns autores observaram no começo, com o primeiro methodo de Wechselsmann, a formação de abcessos, que requereram largas aberturas, com eliminação de partes necrosadas e levando semanas a fechar.

Outras vezes, formou-se um enkystamento da substancia injectada, sendo necessaria a sua extirpação. Aqui tivemos noticias de 2 casos. Felizmente nas nossas observações, não temos a registrar nenhum d'estes serios accidentes, apenas ligeiras tumefacções que desapareceram em poucos dias. Foram ainda registrados casos de esphacelos locais.

FEBRE. Na grande maioria dos casos notamos na tarde, após a injeccão ou no dia seguinte, uma elevação de temperatura, variando de 37, 5.º á 39.º

Quasi sempre ficava entre 37, 5.º e 38.º, sendo que no dia seguinte a temperatura já era normal. A's vezes, a temperatura apparecia tardiamente, 2 ou 3 dias depois, acompanhando uma reacção local.

ERUPÇÕES. As injeccões de deposito pódem tambem trazer erupções, que affectam o typo morbillifórme ou scarlatinifórme. Nós podemos verificar alguns casos.

Era, pois, impossivel, com estes methodos, injectar uma dóse massiça sufficiente de 606, sem provocar accidentes locais desagradaveis, que incommodam seriamente o doente, prejudicando muitas vezes o seu estado geral e obrigando-o a deixar as suas occupações, durante alguns dias. Assim, enquanto não se achar um meio pratico e indolor para as injectões intramusculares ou sub-cutaneas, o *Salvarsan* só deverá ser empregado pela via endovenosa.



CAPITULO IV

Da injeção intravenosa

Noções geraes. — A injeção endovenosa é hoje o methodo de escolha para o emprego do salvarsan e é quasi o unico empregado actualmente pela maioria dos clinicos. Aqui tambem nenhum pratico mais usa d'outro methodo.

O primeiro que utilisou este processo foi Iversen, na febre recorrente, acompanhando-o, em seguida, Schreiber e Weintraud que introduziram este methodo na syphilisterapia do salvarsan.

Os phenomenos de reacção geral, bastante alarmantes, que appareceram nas primeiras injeções com este methodo (calafrio intenso, temperatura até 41°, cephaléa, diarrhéa, vomitos, abatimento etc.), fizeram com que muitos clinicos, a principio, não o adoptassem. Só depois dos trabalhos e estatisticas publicadas pelos dois observadores acima citados, é que este methodo começou a ser empregado por todos os clinicos, estando actualmente os outros processos quasi completamente abandonados.

Com o aperfeiçoamento dos apparatus e cuidados no preparo da solução, foram diminuindo os phenomenos de reacção geral, que se observavam e, hoje, graças ás pesquisas de Wechselmann e outros, podemos praticar a injeção endovenosa, sem reacção alguma por parte do doente.

A injeção intravenosa de salvarsan é *uma solução alcalina* muito diluida, que se obtem, ajuntando á solução acida, primeiramente formada, uma quantidade de lixivia

de soda sufficiente, para redissolver a base do 606, que o alcali precipita no começo.

As soluções acidas eram contraindicadas por Ehrlich, por estar provado, serem ellas bastante toxicas. Entretanto, ultimamente Espietoff e Duhot fizeram communicações de casos injectados intravenosamente, dizendo que as soluções acidas são mais toxicas que as alcalinas, porem, os resultados são melhores.

Cuidados pré e post-injecção. — Eliminadas as contra indicações, todo doente que vae receber uma injecção de salvarsan deve ser examinado, para se verificar o estado do apparelho circulatorio e renal; pelo exame da urina deve-se verificar a permeabilidade dos rins. No dia da injecção o doente deve passar com ligeira dieta antes e depois d'ella. Entretanto, alguns doentes que tinham almoçado antes, não tiveram vomitos nem outros phenomenos de reacção.

Depois da injecção, é prudente o doente repousar um dia ou dois, e, si a injecção foi praticada em consultorio, recolher-se immediatamente á sua residencia. Houve casos de doentes serem surprehendidos pela reacção, em caminho para casa, um tendo tido uma syncope. Tres doentes nosos, que nada sentiram após a injecção, sahiram logo em seguida a passear, sem nada acontecer-lhes, o que constitue, todavia uma imprudencia; e mesmo actualmente, em que as reacções não são mais a temer, o doente deve repousar no minimo algumas horas.

Technica

Para boa exposição vamos dividir o estudo da technica das injecções intravenosas em quatro partes :

- 1) as doses ;
- 2) o preparo da solução ;
- 3) o instrumental ;
- 4) a technica da punção e injecção.

1. **Dóses.** — As dóses variam conforme a constituição physica dos individuos, o sexo e a natureza dos accidentes a combater. No começo as dóses eram de 0,30 á 0,40 g.; foram augmentadas e, hoje, dá-se quasi sempre a um adulto em boas condições geraes 0,60 g.

Alguns clinicos foram mesmo a 0,80 e 0,90 g., porém, estas dóses são muito fortes, a nosso vêr, e nunca usamos mais de 0,30 a 0,50 g. nas mulheres e 0,50 a 0,70 g. nos homens. Não ha necessidade de augmentar as dóses, quando podemos já 3 dias depois reinjectar os doentes.

Nos doentes idosos, cardiacos, renaes ou atacados de perturbações nervosas graves, começa-se por dóses fracas, que depois são augmentadas nas reinjecções; assim começa-se com 0,20 ou 0,30 g. e, si estas foram bem supportadas, eleva-se para 0,40 g. ou 0,50.

Nós sabemos hoje, que uma injecção só de salvarsan, mesmo em dóse elevada, não basta para esterilisar um doente syphilitico, como julgava Ehrlich, si bem que já houvesse alguns casos em que esta esterilisação parece provada por uma reinfecção do individuo.

Por isso, devemos esclarecer os doentes, afim de que elles se submettam ás reinjecções necessarias ou completem o tratamento, com uma cura auxiliar de mercurio.

O intervallo das *reinjecções* varia, confórme os clinicos e está no criterio do medico que trata o doente. Estas reinjecções já têm sido feitas 4 ou 5 dias depois; porém, convem espaçar mais este tempo, agora que se sabe não se eliminar o *606* tão rapidamente como se pensava, formando depositos nos orgão internos. Nos praticavamos as reinjecções num tempo que variava entre 8 a 15 dias e, ás vezes, mais cedo para não deixar o doente sahir com uma injecção só, pois, as reincidencias nestes casos são frequentes. As dóses das reinjecções devem, sempre que fôr possível, ser augmentadas ou iguaes e não inferiores.

Nos casos de accidente primitivo, deve-se tentar uma cura abortiva e praticar 2 ou 3 injecções de 0,60 g., com

intervallos de 15 a 20 dias cada uma, para jugular o mal na sua origem.

A maioria das reincidencias que observamos são certamente devidas a insufficiencia das doses usadas. O salvarsan é um medicamento heroico, porém, é preciso maneja-lo sem receio, nas doses e reinjecções necessarias.

Não é com uma simples injecção, que vamos esterilisar o organismo atacado duma infecção generalisada, na maioria dos casos antiga e rebelde ao tratamento.

2. Preparo da solução — a) Abre-se a ampoula contendo o 606, immediatamente antes de preparar a solução, fazendo um traço de lima no gargalo e quebrando-o.

b) Deita-se a dose de salvarsan no calice esterilizado, junta-se 50 ou 100 c.c. de sôro artificial filtrado, esterilizado e quente, e dissolve-se o medicamento neste sôro, misturando bem com a vareta de vidro e procurando desmanchar, contra as paredes do calice, os grumos que se formaram, até obter-se a solução completa e transparente.

c) Esta solução assim preparada é *acida* e, por motivos já referidos, devemos alcalinisa-la, empregando para isso a solução normal de soda caustica a 15 %, que vae se juntando gotta a gotta, e agitando ao mesmo tempo com a vareta. Pela addição da soda, o dichlorhydrato de 606 é decomposto e a base deste é libertada, precipitando-se sob a fórma de fiócos gelatinosos de um amarello esverdeado, que se redissolve por um excesso de soda, sob a fórma de um sal de soda soluvel, dando uma solução clara e transparente, dum amarello côr de ouro.

Esta solução nunca deve ser turva.

De regra, são necessarias 23 gottas de lixivia de soda para obter uma solução clara, devendo tomar-se cuidado quando a turvação começar a desaparecer, de juntar as gottas, uma á uma, e misturar fortemente com a vareta de vidro, para não empregar lixivia demais, augmentando assim a alcalinidade, e que poderia trazer alguma reacção.

d) Obtida assim uma solução clara e alcalina, eleva-se o volume da mesma a 300 c.c., juntando o sôro necessario.

e) Antes de collocar a solução arseno-benzolica no aparelho injectador, é preciso filtral-a para eliminar as particulas ou grumos, que se formaram durante a preparação d'aquella: passa-se então n'um filtro de papel esterilizado, ou n'um pouco de algodão hydrophilo, previamente lavados com sôro quente e collocados sobre um funil.

OBSERVAÇÕES — Em vez d'um calice, pôde-se empregar um balão de vidro de 200 ou 300 c.c., contendo 20 ou 30 perolas de vidro; derrama-se, então, o salvarsan e o sôro no balão, e, agitando este, as perolas dissolvem em 2 ou 3 minutos o medicamento. Alcalinisa-se em seguida, continuando a agitar o balão, até obter-se de novo uma solução clara.

Este processo é mais rapido e mais elegante, porém os balões são difficeis de se obter, e quebram se facilmente na esterilisação. Pôde-se tambem na falta do calice ou balão, dissolver o salvarsan n'uma capsula: colloca-se o 606 n'esta, junta-se as 23 gottas de lixivia, triturando-se com um pistillo e, obtida assim uma solução clara, adiciona-se os 300 c. c. de sôro para injectar.

O sôro — O sôro a empregar para a solução, deve ser *novo*, preparado no mesmo dia, si fôr possivel *filtrado* n'uma vella Chamberland, e *esterilizado*, em autoclave ou fervido durante 20 á 30 minutos; o sôro deve ser utilizado *quente* no acto da injeccção, não só porque facilita a solução do medicamento, como tambem a solução deve ter a temperatura de 38.º mais ou menos. Mais adiante, estudando os phenomenos de reacção, observados depois das injeccões intravenosas, trataremos ainda do sôro e esta é uma das questões mais interessantes, actualmente.

A *quantidade* de sôro empregado por nós, foi, de regra, 300 c. c., o que nos dava a proporção de 0,10 g. por 50 c. c., facilitando assim a dosagem, quando não queriamos inje-

ctar toda a dóse; assim 150 c.c. continham 0,30 g.; 200 c. c. 0,40 g. Póde-se, porém, concentrar mais a solução, até 200 c. c. e mesmo 150 c.c., para os 0,60.; e é até conveniente, quando se injecta 0,60., porém nunca menos.

ALCALINISAÇÃO — A lixivia de soda usada é, como já dissemos, uma solução normal de soda a 15 %. Esta solução deve ser nova, pois sendo velha. póde estar mais concentrada.

Eis a tabella indicada por Ehrlich, para a alcalinisação das soluções intravenosas :

Para 0,60 de 606 são precisas 23 gottas de lixivia.

» 0,50	»	»	»	»	19	»
» 0,40	»	»	»	»	15	»
» 0,30	»	»	»	»	12	»
» 0,20	»	»	»	»	8	»

Entretanto, ás vezes, são necessarias um numero maior ou menor de gottas do que as da tabella indicada, quer devido ao tamanho das gottas, quer á solução. Por isso não devemos nos preoccupar com o numero, e ir gottejando até obter uma solução limpida.

Côr — A côr da solução deve ser d'um amarello claro, devendo ser regeitadas as soluções, que tiverem outra côr, assim como não podem ser empregadas as soluções turvas. As soluções depois de preparadas, devem ser immediatamente injectadas e não podem ser conservadas, porque se decompõem e, se turvam já 1/2 hora depois.

Alguns clinicos, a principio, juntavam uma pequena quantidade de acido acetico ou methylico, para dissolver o arsenobenzol; verificou-se, porém, logo não ser tal necessario e ser até prejudicial.

Instrumental — Iversen, inventor do methodo intravenoso, empregou como aparelho injector, o mesmo que serve para as injeções de sôro artificial, isto é, de um balaõ de vidro armado. Porém, este tinha o inconveniente da agulha estar ligada directamente ao tubo de cautchouc,

ocasionando, ás vezes, a infiltração da solução no tecido cellular, por não se ter a certeza da penetração na veia.

Dos apparatus então inventados, dois tiveram principalmente, o favor dos clinicos :

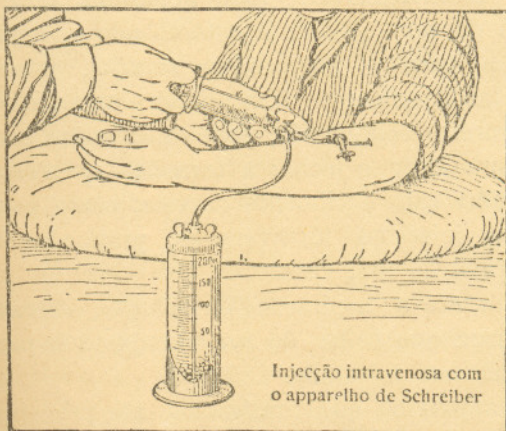
1) O apparatus de Schreiber e Hoppe composto d'um cylindro de vidro, communicando por um tubo com uma seringa e esta, por uma torneira, com o tubo da agulha, de funcionamento identico ao aspirador de Dieulafoy.

2) O apparatus de Weintraud baseado no principio do irrigador.

Passemos a descrevel-os :

A) Apparelho de Schreiber e Hoppe. — Este apparatus se compõe :

a) d'um provette de vidro, graduado, contendo 50 pe-
rolas de vidro e com duas tampas : uma que o fecha a
esmeril, para o preparo da solução, e outra perfurada
no centro para passagem do tubo aspirador no acto da in-
jecção ;



Injecção intravenosa com
o apparatus de Schreiber

b) d'uma se-
ringa do typo
Lüer de 20 c.
c. ;

c) d'uma ca-

nula-agulha de aço, de bisel curto, tendo na parte posterior uma torneira, com duas tubuladuras que communicam, uma com a seringa por ajustamento, e a outra com o provette, por meio d'um tubo terminado por outro de vidro, collocado dentro d'aquelle.

Esta canula não approvou porque ajustada á seringa, formava uma peça inteiriça, inflexivel e, com os movimentos do aparelho, a agulha sahia facilmente da veia ou transfixava-a; foi então modificada, ficando a canula separada da torneira por um tubo de cautchouc e este ajustado á seringa.

FUNCIONAMENTO. Introduce-se a agulha desmontada na veia, fechando-se a abertura da torneira que communica com o provette e, no momento em que o sangue correr pela outra abertura, adapta-se a seringa previamente cheia da solução ou sôro, e injecta-se. Quando a seringa esvaziarse, o auxiliar fecha a communicação com a veia e abre a do provette; o operador então aspira com a seringa até enche-la de novo com a solução. Em seguida o auxiliar fecha a communicação com o provette e abre a da veia, para o operador injectar o liquido aspirado e assim ate exgottar-se a solução á injectar.

VANTAGENS E INCONVENIENTES. Este aparelho tem a pequena vantagem de ser facilmente esterelizado e servir o provette tambem para o preparo da solução, porém, apresenta muitos inconvenientes. Em primeiro lugar, o seu funcionamento é muito complicado, sendo necessario sempre um auxiliar para abrir e fechar a torneira e, n'estes movimentos, a agulha sahe facilmente da veia, como acontecia nas primeiras injectões intravenosas, praticadas na 7.^a secção do Hospital da Sta. Casa.

Alem disso, durante a aspiração da solução, entrava ar tambem na seringa que tinha de ser desajustada para espelil-o, afim de não ser injectado.

Foi com este aparelho que praticamos as primeiras injectões endovenosas, porém, logo o abandonamos, pelos inconvenientes acima referidos e adoptamos o de Weinstraud.

Wechselmann procurou simplificar o aparelho de Schreiber e apresentou a seguinte modificação. O tubo de vidro que mergulha no provette é maior, mais forte

e apresenta na parte superior duas dilatações conicas do canal communicantes, superpostas e fechadas por 2 bolinhas de níquel de tamanhos differentes. Uma tubuladura faz communicar a dilatação inferior e menor do canal, com a seringa e uma outra tubuladura, a dilatação superior do mesmo, com o tubo que conduz á agulha. Enche-se este apparelho de sôro para expellir o ar e mergulha-se-o na solução contida no provette.

Quando a agulha está na veia, pôde-se automaticamente aspirar a solução com a seringa, para o que abre-se a dilatação inferior e injectar na veia, para o que abre-se o cone superior.

Os cones ou dilatações fecham-se automaticamente, pelo peso das bolinhas, ficando assim substituida a torneira e dispensando o auxiliar para abri-la e fechal-a. Este apparelho é fechado em cima por uma rolha de vidro, podendo assim ser facilmente limpo e esterilizado. Diz ainda o autor que tem a vantagem de injectar 200 c. c. em 1 a 2 minutos, ao passo que, com o irrigador, são necessarios 8 a 10 m.

Si bem que não pudessemos usal-o, pareceu-nos um apparelho delicado e facil de quebrar-se. Vem desenhado no n.º 14 da Deut. Med. Voch. d'este anno.

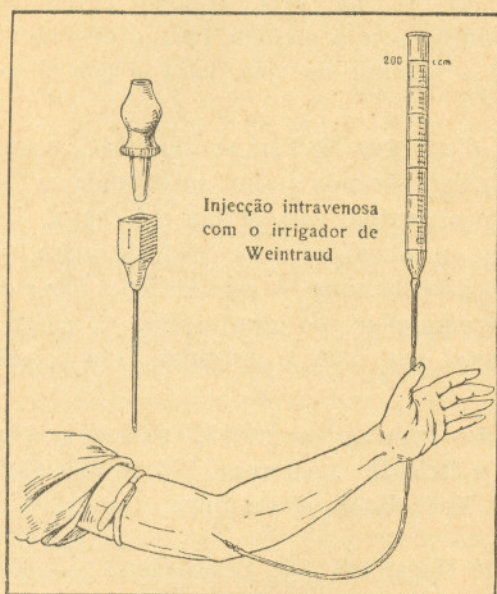
B. Apparelho de Weintraud (de Wiesbaden). — Este apparelho comprehende :

a) Um irrigador de vidro graduado, com capacidade de 300 c. c., de forma cylindrica e alongado.

b) Um tubo de borracha de pouco calibre, com 1 $\frac{1}{2}$ m. de comprimento, unido em cima ao bico do irrigador e terminado na outra extremidade por um pequeno cone de metal, ou de vidro; este cone deve adaptar-se perfeitamente á abertura posterior da agulha; o tubo do irrigador é ainda interrompido, proximo a este e perto do cone, por dois pequenos tubos de vidro, que servem de indicadores

para expellir o ar do tubo e impedir a entrada do ar na veia quando o liquido se exgottar.

c) As agulhas-canulas empregadas são fabricadas especialmente para este fim: possuem um bisel curto, variando, porém, a fôrma, comprimento e calibre, conforme o fabricante. A agulha de Weintraudé de aço, recta e mede 3 cms., sendo terminada por uma base cubica, onde ha uma excavação, para ajustar o cone do tubo.



Nos, a principio, usamos esta agulha, porém, empregamos depois, uma agulha de platina da fabrica Luer muito superior á primeira; é uma agulha formada d'uma parte metalica, apresentando uma curvatura em S que serve para apoiar o dedo, medindo 4 cms., e d'uma parte de platina recta de 3 cms.

de comprimento, 1 mm. de diametro e 2 mms. apenas de bisel.

Estas agulhas com o bisel assim curto, difficultam um pouco a penetração na pelle, porém, offerecem a grande vantagem, de impedir a transficção das duas paredes da veia. Infelizmente, ellas não vêm acompanhadas do cone respectivo para o tubo, mas, esta falta póde ser supprida, como o fizemos, mandando preparar um de metal, ou fazendo um de vidro na lampada.

Observações. — Na falta do irrigador cylindrico, póde-se substituir por um irrigador commum de vidro, de 500 c. c., que serve perfeitamente para este fim, pois, não é muito volumoso, pode ser facilmente esterilizado pela cocção e, até tem vantagem de possuir suporte, que os cylindricos não têm.

Friedländer mandou fabricar ultimamente um suporte para a buretta de Weintraud, semelhante aos thermometros de parede. Deste modo, fica dispensado o auxiliar, que era necessario para levantar a buretta, enquanto se injectava a solução.

Para evitar as poeiras do ambiente, o irrigador de Weintraud, é coberto com uma rolha perfurada por um tubo de vidro e, no irrigador commum, pode-se deixar o funil, que serviu para filtrar a solução, ou collocar uma gaze.

A esterilisação é feita pela cocção durante 20 ou 30 minutos, n'um esterilizador qualquer, e colloca-se dentro deste :

- a) o irrigador com o tubo ;
- b) um calice graduado de 300 c. c., um funil e a vareta de vidro ;
- c) a agulha.

Funcionamento. — Depois da esterilisação, prepara-se a solução arsenobenzolica conforme já dissemos acima ; monta-se o irrigador no seu suporte e lava-se assim como o tubo, com sôro esterilizado quente, deixando o tubo cheio, collocando-se para isto no tubo uma pinça de Mohr, e o aparelho está prompto para receber a solução.

O funcionamento é muito simples. Depois de collocada a solução de salvarsan no irrigador, suspende-se-o a 1 metro de altura, e, uma vez applicada a agulha na veia e expellido o ar do tubo, une-se o cone á agulha e deixa-se correr o liquido.

Este é o methodo empregado pela maioria dos clinicos e foi o que empregamos para as nossas injecções.

Vantagens: É muito menos complicado que o aparelho de Schreiber, o seu manejo muito simples, dispensando até a presença de um auxiliar. Com este aparelho pôde-se praticar a injeção no consultorio.

Além disso, alguma parte que se quebrar, pôde ser facilmente substituída. Enfim é um simples aparelho de irrigador adaptado para injeção intravenosa de salvarsan. O aparelho de Schreiber primitivo ou modificado necessita sempre pelo menos um auxiliar, ao passo que com o de Weintraud a injeção pôde ser praticada no consultorio pelo pratico.

A esterilisação do primeiro é mais difficil devido ás torneiras.

Technica da punção.—1) *Ponto de eleição:* As veias preferidas são as do antebraço e dobra do cotovello. Os autores recommendam, sempre que se puder, praticar a injeção nas veias do antebraço, pois, havendo infiltração subcutanea pela solução arsenobenzolica, a reacção inflamatória será menos incommoda e dolorosa do que na dobra do cotovello.

Entretanto, nem sempre é possível injectar na veia cubital ou radial, e nós eramos quasi sempre obrigados a recorrer ás veias da dobra do cotovello, visto que as mulheres, em quem foram praticadas a maioria das nossas injeções, têm as veias do antebraço pouco calibrosas e mascaradas pelo tecido adiposo que ahi é abundante.

Em algumas pacientes foi necessario a descoberta da veia, pois, era impossivel sentir e muito menos vel-a.

Nestes casos, de individuos adiposos e principalmente em mulheres, pôde-se então pôr a veia a descoberto. Depois de uma anesthesia local pela novocaina, faz-se no trajecto da veia escolhida uma incisão de 2 cms., e dissocia-se o tecido subcutaneo, até encontrar a veia; encontrada esta, introduz-se a agulha, não sendo necessario ligadura, e depois da injeção dá-se 2 pontos na ferida cutanea.

Este processo já é mais complicado e devemos evital-o o mais possível, pois, é nestes casos que têm apparecido as thromboses e as phlebites. Felizmente, estes casos são raros, e nós fomos obrigados a recorrer a este meio só 4 vezes, no principio dos nossos trabalhos.

Casos ha, em que as veias não ficam salientes sob a pelle, porém, palpando-se no trajecto dellas, sente-se perfeitamente o cordão venoso ou distingue-se apenas uma ligeira sombra azulada.

Nestes casos mesmo, com paciencia e procurando sentir com o dedo o cordão venoso, consegue-se guiar a agulha e introduzil-a na veia, sem precisar descobri-la.

Asepsia da região. — Deve ser feita uma bôa limpeza da região; lavar com sabão e agua, alcool, ether e sublimado.

Introducção da agulha. — Terminada a asepsia, colloca-se uma ligadura elastica ou outra acima do cotovello, porém, de modo a não desapparecer o pulso radial, ordenando ao paciente, fazer alguns movimentos com os dedos, para augmentar a turgescencia venosa.

Esta ligadura deve ser applicada de modo a ser facilmente desfeita, para poder ser retirada logo que a agulha esteja dentro da veia e o melhor modo de fazel-o é por meio de um tubo de borracha, com o qual dá-se uma volta ao redor do braço e prende-se-o com uma pinça de Mohr.

Em alguns casos basta um auxiliar fazer uma compressão com as mãos. Wechselsmann recomenda percutir um pouco a veia.

O doente deve estar deitado o seu braço E. estendido ao seu lado e em abducção. Escolhida a veia, fixa-se-a com os dedos da mão esquerda para a punccção.

Punccção. — A punccção é praticada em 2 tempos:

1º) Tomando a agulha fixamente com a mão direita, como uma penna de escrever e dirigindo-a obliquamente no sentido da veia, perfura-se a pelle delicadamente sem violencia.

2º) Em seguida inclina-se um pouco mais a agulha e procura-se penetrar na veia, dirigindo sempre aquella na direcção d'esta; quando a agulha penetra na veia, sente-se um ligeiro resalto, como se cahisse n'uma cavidade e da embocadura da agulha, escoo-se immediatamente o sangue venoso. E' conveniente fazer a agulha penetrar mais um pouco na veia, para que ella não saia facilmente com algum movimento.

Introduz-se então o *cone* do tubo do irrigador na agulha, depois de ter expellido o ar deste, e desfaz-se a ligadura do braço. Póde-se tambem tirar a ligadura do braço antes de adaptar o cone, sem receio de entrar ar na veia, porque a pressão das veias é positiva. A adaptação do cone á agulha deve ser praticada com cuidado e doçura, para não deslocar aquella.

A solução passa assim facilmente para a veia e sente-se, applicando o dedo sobre, esta um fremito iigeiro.

Quando todo o liquido foi injectado e a columna no tubo chega até o indice de vidro inferior, do qual nunca passa, retira-se primeiro o cone e, depois de surgir umas gottas de sangue pela agulha, retira-se esta, para não deixar algumas gottas da solução no trajecto, o que seria doloroso. Em seguida malaxa-se um pouco o ponto da punção, para destruir o parallelismo dos orificios cutaneo e venoso, applica-se depois um curativo oclusivo de collodio ou sparadrapo.

Nota. — Quando o paciente tem bôas veias, bem calibrosas e salientes e quando se quer evitar o escoamento de sangue, que impressiona os doentes nervosos, póde-se fazer a punção na veia, com a agulha montada no cone.

Porém, neste caso, é preciso não esquecer de expellir o ar do tubo e encher este com sôro simples, porque, si a injecção é feita fóra da veia, no tecido cellular, não haverá inconveniente. Esta technica não é de aconselhar para os que têm pouca pratica e nos doentes cujas veias não sejam salientes e nas mulheres gordas.

O tempo que leva para passar a solução varia segundo a canula e o aparelho. Com o irrigador cylindrico e um tubo calibroso, são necessarios somente dois a quatro minutos; porém, com irrigador mais largo e um tubo mais fino, como nós usamos, gasta se 5 a 6 minutos para 250 cc. Este tempo não é longo e mesmo póde haver inconveniente na passagem rapida, em massa ou sem mistura com o sangue, d'uma quantidade regular d'um liquido diferente áquelle do aparelho circulatorio. Intercalando uma seringa ao tubo irrigador, como fez Schönnerberg, póde-se injectar em 1 ou 2 minutos toda a solução.

Como se deprehe de do exposto, a injeção intravenosa, é uma operação simples, ao alcance de todo pratico. Algumas difficuldades apparecem, entretento, ás vezes, que embarçam os que ainda não estão praticos. A principal é a introdução da agulha na veia, que parece mais facil do que o é realmente na pratica, notadamente quando é uma paciente e as veias não apparecem bem, como acima já nos referimos.

Dahi a grande vantagem do methodo de Weintraud, que impede a injeção da solução no tecido subcutaneo, pois, enquanto o sangue não se escoar por esta, é signal que ainda não se penetrou na veia, e não devemos adaptar o cone na agulha.

DIFFICULDADES E ACCIDENTES. — A's vezes, as veias são muito moveis e fogem deante da agulha, depois da penetração da pelle; n'estes casos é preciso fixal-as, entre os dedos, para penetral-as.

Em alguns casos, que não se via as veias, nós sentiamos estas acompanharem a agulha, offerecendo-lhe uma resistencia como um tubo elastico; devemos, então, sem receio introduzir mais a agulha, até penetrar na veia, o que se sente pelo resalto produzido.

As veias estão muito mais superficiaes do que se julga, por isso a agulha não deve penetrar muito profundamente, nem bruscamente, no primeiro tempo, para não transfixal-a.

Em alguns individuos, cuja rêde venosa torna-se muito turgescente, após a constricção do braço, fórma-se, ás vezes, um pequeno hematoma no logar da picada, depois da penetração da agulha na veia. Este hematoma é formado peio sangue que passa atravez do orificio onde se acha a agulha, em virtude da forte tensão do sangue. A agulha pôde ser assim deslocada e a solução injectada fóra. N'estes casos é melhor então punccionar n'outro logar, pois, a picada é menos dolorosa que a injeccção de solução sob a pelle.

Outras vezes, acontece que durante a passagem da solução, começa a se formar no ponto da picada, uma pequena elevação e o doente sente ahi uma sensação de queimadura; é que por um movimento qualquer a agulha deslocou-se da veia, retira-se tambem immediatamente aquella e expreme-se o mais possivel o liquido injectado sob a pelle.

Para evitar a injeccção da solução fóra da veia, no começo da transfusão, é recommendado, por alguns autores, deixar-se o tubo do irrigador cheio de sôro artificial. Este cuidado tem ainda a vantagem de expellir o ar do tubo e poupar a parte da solução perdida para este fim. Alguns clinicos até, têm dois irrigadores, um maior, contendo a solução e outro menor ao lado, contendo o sôro e communicando, por um tubo duplo em Y, com a agulha.

Quanto á *entrada de ar nas veias*, evita-se facilmente, expellindo-o previamente do tubo e enchendo-o com sôro ou solução arseno-benzolica. Todavia, si por descuido no começo ou durante a injeccção, passarem pelo tubo indicador algumas bolhas de ar pequenas e isoladas, não é necessario interromper a injeccção, pois, não apresenta inconvenientes, por quanto ellas são absorvidas pelo sangue ou nos pulmões, depois de passarem pelo coração direito; sómente com a penetração de grande quantidade de ar, o que é difficil nas injeccções, poderia haver embolias serias do coração direito ou pulmão.

VANTAGENS. — A superioridade d'este methodo sobre as injeccões intramusculares e subcutaneas, são indubitaveis e actualmente é o unico processo usado pelos clinicos, ficando os outros methodos, de excepção.

Em primeiro lugar, esta injeccão não provoca as dôres agudas e muitas vezes insupportaveis provocadas pelas injeccões intramusculares, só acalmadas ás vezes pela morphina. Em segundo, na injeccão intravenosa a picada é insignificante e sómente, si houver injeccão subcutanea da solução, o paciente terá algumas dôres que duram no maximo um dia, e que podem ser evitadas com uma boa technica. Poucas vezes os doentes sentem, durante a injeccão, o braço um pouco doloroso e entorpecido.

Nas injeccões por nós praticadas, não verificamos accidentes serios, os doentes sentem-se bem durante a injeccão e muitos ainda ficam agradavelmente surprehendidos, quando terminada. Entretanto, sómente em dois houve durante a injeccão, uma lipotymia passageira, estes doentes eram bastante nervosos e receberam a injeccão recostados n'uma cadeira, motivo pelo qual recommendamos deitar sempre os doentes.

Uma outra doente, cuja injeccão assistimos, teve vomitos durante o acto, talvez pela presença do sangue e repetição da punccão.

O effeito therapeutico d'este methodo é igual ou superior aos outros dois e permite uma absorpção e uma dosagem exactas do medicamento, o que não se consegue com os outros, os quaes trazem muitas vezes o enkystamento do preparado e a absorpção lenta e irregular. E' assim que já se póde reinjectar nova dóse 4 ou 5 dias depois, ao passo que nas injeccões intramusculares, é preciso esperar 1 a 2 mezes para uma nova reinjecção, porque formam-se verdadeiros depositos de salvarsan lentamente reabsorvidos.

Nas injeccões intramusculares as reinjecções com curto intervallo são perigosas.