



Sala 5  
Gab. -  
Est. 56  
Tab. 8  
N.º 3



UNIVERSIDADE DE COIMBRA  
Biblioteca Geral



1301500833



b24528 328



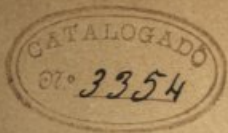


A TOXIDEZ DA URINA

REVISED EDITION


THE HISTORY OF THE UNITED STATES





ELYSIO MOURA

---




# A TOXIDEZ DA URINA

---

VOLUME I

---

---

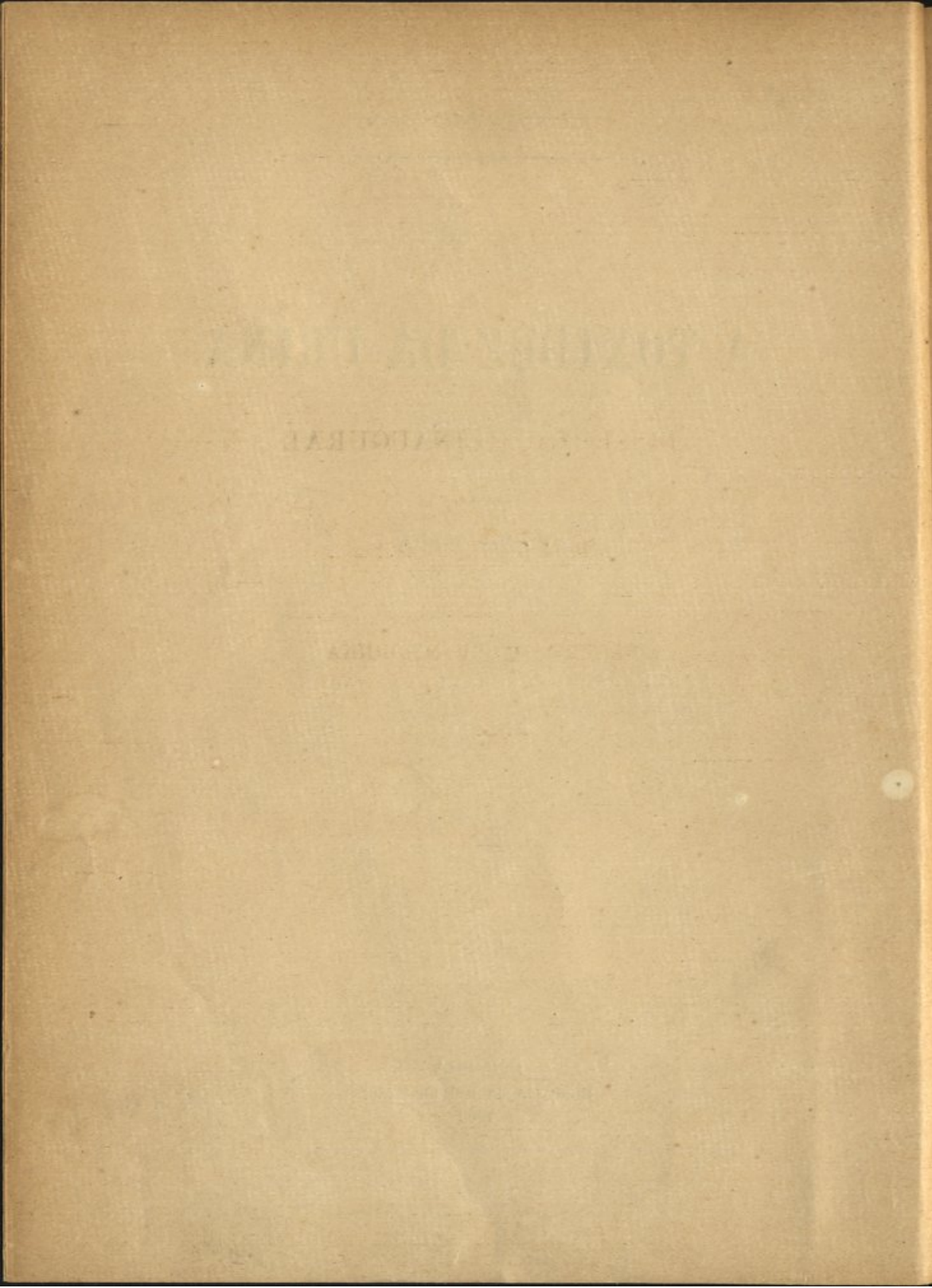


COIMBRA  
IMPRESA DA UNIVERSIDADE  
1902

---

2

(1)





DISSERTAÇÃO INAUGURAL

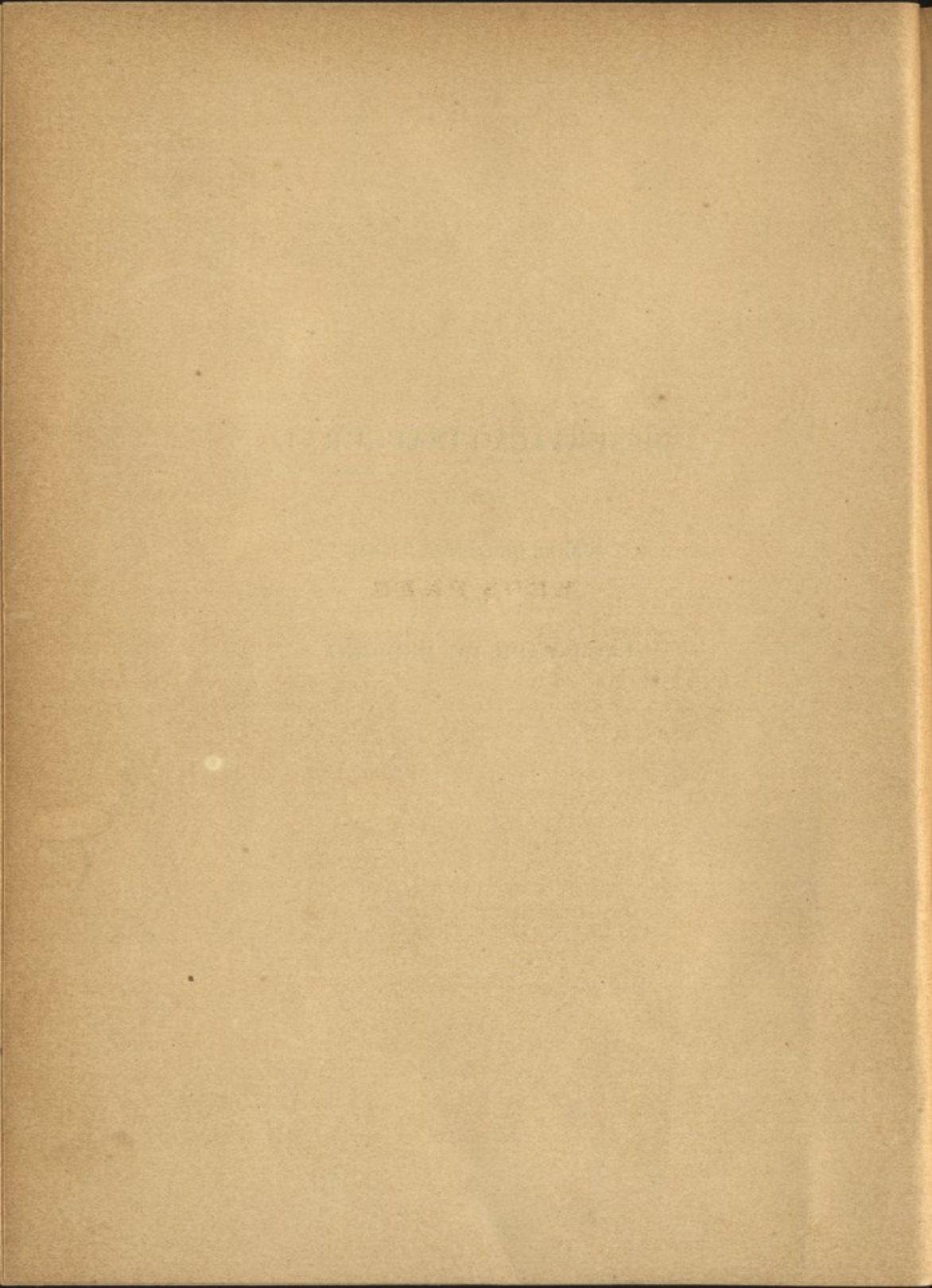
---

PARA O

ACTO DE CONCLUSÕES MAGNAS

NA

FACULDADE DE MEDICINA





A

MEUS PAES





## INTRODUÇÃO

---

A urina, antes por intuição que por experiencia, foi em todos os tempos considerada como toxica. Era tal a evidencia de que o facto parecia revestido, que as primeiras tentativas duma demonstração só apparecem quando o methodo experimental adquire direito de cidade no dominio das sciencias biologicas.

Dois physiologistas francêses, VAUQUELIN e SEGALAS, foram os primeiros que, quasi incidentemente, no começo do seculo findo, a proposito dos seus estudos sobre a presença da urêa no sangue de animaes nephrectomizados, puzeram em relevo, em duas experiencias de laboratorio, operando sobre cães, a acção, nociva até á morte, da urina introduzida no organismo por via intra-venosa.

Dos effeitos physiologicos destas injecções, nomeadamente dos phenomenos precursores da terminação fatal, que num dos casos sobreveiu tardiamente, bem como das alterações necropsicas, foi dada uma descripção, rica em pormenores, que, tendo suscitado discussões sobre a causa

real dos phenomenos observados, foi o ponto de partida do estudo experimental da toxidez urinaria.

Medicos e physiologistas de vulto deixaram o seu nome vinculado a esta ordem de investigações: — FRERICHS, ROSENSTEIN, FELTZ e RITTER, BOCCI, SCHIFFER, LEPINE e AUBERT . . . , e pairando sobre todos o genio de CLAUDIO BERNARD.

Mas como a technica posta em pratica, sobre falta de uniformidade, era por via de regra inçada de defeitos de toda a ordem, ao tempo incomprehendidos, emquanto os resultados obtidos por uns vieram sancionar a ideia tradicional da venenosidade da urina, foram outros levados a pôr em duvida a realidade dessa acção toxica, chegando ainda outros, como MURON (1872), a proclamar a absoluta innocuidade das injeções de urina.

BOUCHARD, em 1887 (1), regulamentando numa porfiada serie de trabalhos memoraveis as condições experimentaes que permittem reconhecer e medir o poder uro-toxico, veio pôr termo a um periodo, que já ia longo, de discussões quasi de todo o ponto estereis: debateram-se as opiniões mais encontradas, mas, mercê da falta dum criterio experimental seguro, pouca luz se fez. A doutrina da toxidez urinaria atravessou, como sequencia de taes controversias, as mais variadas vicissitudes antes de ser definitivamente estabelecida. Todavia nem sequer em leves traços tentaremos esboçar a marcha evolutiva da questão no transcurso daquelle periodo tam accidentado. As phases caracteristicas, dominantes, dessa evolução encontram-se signaladas na obra, já citada, de BOUCHARD e offerecem presentemente um interesse mediocre.

Com o advento dos trabalhos deste insigne professor, raiou para a doutrina da toxidez urinaria uma era de

(1) *Les auto-intoxications dans les maladies*, Paris.



completa fortuna; tam decisivo foi o caracter que logo se julgou dever attribuir-se aos resultados do seu methodo experimental.

\*

O methodo preconizado por BOUCHARD consiste essencialmente em praticar a injeção de urina recente, e aspticamente recolhida, em determinadas condições de velocidade e de pressão, na veia marginal da orelha dum coelho previamente pesado, ininterruptamente até ao momento da morte do animal assignalado pela cessação dos movimentos respiratorios.

Devem ser objecto duma attenta observação as manifestações reaccionaes produzidas no curso da experiencia: — a intensidade e a natureza desses phenomenos biologicos permitem a apreciação qualitativa da toxidez da urina.

A intensidade do seu poder toxico avalia-se pelo calculo seguinte.

Designemos por  $p$  o peso do animal expresso em grammas e por  $q$  a quantidade exacta de urina introduzida nas veias até á superveniencia da terminação fatal. A quantidade da mesma urina necessaria para matar um kilo de materia viva será dada pela fórmula  $\frac{q \times 1000}{p} = U \dots (1)$ .

Este quociente representa a unidade de toxidez, ou *urotoxia*. O seu valor médio para a urina physiologica do adulto é de 40 c. c. (BOUCHARD).

Faremos desde já notar que, quando uma urina mata immediatamente um kilo de coelho na dóse de 40 c. c., não é licito dizer — embora isto vá de encontro á lingua-

gem quasi correntemente adoptada — que a sua toxidez é de 40 c. c., mas que a dóse mortal desta urina é de 40 c. c., ou ainda, que a toxidez desta urina é de 1 toxia por 40 c. c.

A necessidade de insistencia neste ponto levou-nos a interromper a descripção summaria, que vinhamos fazendo, do methodo de BOUCHARD. É que se não trata duma simples questão de correcção de linguagem, mas duma concepção falsa que conduz naturalmente a erros graves. Supponhamos duas urinas, uma das quaes mata um kilo de materia viva na dóse de 60 c. c. e a outra na dóse de 100 c. c.; não se deverá dizer que a differença de toxidez é 100 — 60 c. c. ou 40 c. c., mas que no primeiro caso 60 c. c. e no segundo 100 c. c. contêm uma unidade de toxidez ou toxia.

A quantidade de toxidez contida num litro de urina, por exemplo, será  $\frac{1000}{60}$  toxias naquelle caso, e  $\frac{1000}{100}$  toxias neste. A differença de toxidez entre um litro daquella urina e outro desta será (16,6 — 10) toxias ou 6,6 toxias; um litro da primeira urina poderia matar 16<sup>k</sup>,6 de coelho, um litro da segunda mataria apenas 10 kilos.

A simples estimação da quantidade de urina mortifera para um kilo de animal sómente póde instruir-nos ácerca das variações no numero das uro-toxias contidas num volume determinado de urina, deixando-nos no desconhecimento dum ponto sobremaneira importante:—a quantidade de productos toxicos que num tempo dado são elaborados e eliminados pela economia.

Em 24 horas será fabricado um numero N de uro-toxias igual a  $\frac{Q}{U}$  . . . (2), representando por Q o numero de c. c. da totalidade de urina emittida naquelle espaço de tempo; o denominador U já nos é conhecido. O numero de uro-



toxias ou, em geral, a fração de uro-toxia, que um individuo elimina naquelle mesmo tempo por kilo do seu peso, será dada pela relação  $\frac{N}{P} = C, \dots$  (3) em que P representa o numero de kilos de peso desse individuo.

Ao valor desta relação, que designamos pela letra C, deu BOUCHARD o nome de *coefficiente uro-toxico*. No adulto normal a média do seu valor corresponde a 0<sup>k</sup>,460.

A unidade que BOUCHARD denominou uro-toxia, não indica uma quantidade de urina determinada, nem a natureza do toxico nella existente, ou dos venenos multiples cuja acção combinada dá logar á morte do animal; tambem nada nos diz ácerca do peso dessas substancias necessario para a obtenção do effeito mortal. «A uro-toxia é um valor physiologico».

O coefficiente uro-toxico é um numero abstracto, que indica a relação entre a quantidade das uro-toxias eliminadas e a necessaria para matar um peso de materia viva igual ao do individuo observado; esta relação é, como facilmente se vê substituindo na fórmula (3) N pelo seu valor, função de quatro elementos, que é indispensavel conhecer: o peso do individuo observado, a quantidade total da urina das 24 horas, o peso do animal reagente, e a dóse de urina que o matou.

Com estes dados podemos ainda ir mais além e chegar, com effeito, á determinação da quantidade de principios toxicos fabricados e eliminados por cada kilo da materia proteica constitutiva dos tecidos, da albumina fixa de todo o corpo.

Exprimindo com BOUCHARD, por 0<sup>k</sup>,460 o valor médio do coefficiente uro-toxico physiologico, como um kilo do corpo normal de homem normal encerra em média 152 grammas de albumina fixa, um kilo desta substancia deve fabricar e eliminar em 24 horas no estado hygido uma dóse

de principios toxicos suficientes para matar  $\frac{460^{\text{gr}} \times 1000}{152} =$   
 = 3026 grammas de materia viva.

Tendo demonstrado que a urina humana póde produzir a morte quando introduzida em natureza nas veias dum animal, sem que os caracteristicos accidentes sobrevindos sejam imputaveis á massa liquida injectada, BOUCHARD procurou determinar a natureza das substancias que conferem á urina o seu poder toxico; e, sobretudo, pelo emprego do alcool como solvente, chegou á conclusão de que a multiplicidade dos symptomas da intoxicação urinaria experimental reconhecia por causa substancias multiphas, sete pelo menos, caracterizadas mais pelas suas propriedades physiologicas do que chemicas, á excepção de duas: a urêa *diuretica* e a potassa *convulsionante*. Das cinco restantes — uma seria *sialogenea*, outra *narcotica*, a terceira *hypothermisante*, a quarta *myotica* e a ultima *convulsionante*, mas de natureza organica.

\*

As investigações concernentes á toxidez urinaria — que sob o impulso dos trabalhos de BOUCHARD pareciam destinadas a assumir uma alta importancia na Pathologia e ás quaes interessantes problemas pathogenicos haviam perdido esclarecimentos — têm sido nos ultimos annos objecto de reiteradas criticas, mórmente depois que na physiologia normal e pathologica foram introduzidas as novas noções sobre a tensão osmotica dos humores do organismo. A par de objecções menos bem fundadas, com que alguns dos detractores da Obra de BOUCHARD pretendem amesquinhar o valor do seu methodo experimental, tem este sido vigorosamente impugnado, por um eleito grupo de investiga-



dores, com argumentos que têm pleno direito a serem discutidos.

É cheia de interesse a historia da questão no ultimo decennio. Não nos propomos entretanto fazê-la aqui: — os factos isolados que a compõem serão apresentados no decorrer da discussão, que nos vae occupar, á medida que ella fôr suscitando o seu interesse e fornecendo subsidios para a sua interpretação; e não reunidos numa fastidiosa enumeração chronologica.

Se alludimos ás investidas contra o methodo, foi para desde já deixarmos consignado que dahi resultou, como nota um critico, «uma certa instabilidade e fluctuação nas ideias actuaes sobre a legitimidade do emprego do methodo de BOUCHARD» (1).

Esse facto, conjugado com o de ter o methodo servido para edificar theorias, algumas já classicas, levou ao nosso espirito a convicção de que não seria despedido de oportunidade e interesse o trabalho de quem, sem *parti pris*, procurasse precisar-lhe o valor. Tal tarefa ousadamente nos impuzemos; e da fórma por que della nos desobrigamos, dizem as paginas que vão ler-se na primeira parte deste trabalho.

Fazendo a analyse critica da opinião dos adversarios, ficamos compenetrado da excellencia do methodo; é por conseguinte um ensaio da sua defeza o que ahi se encontra, mas do methodo primitivo, extreme de quaesquer modificações que subsequentes investigações tenham pretendido introduzir-lhe, inclusivamente daquellas que o proprio BOUCHARD aceita.

Assim pois, o nosso trabalho é contrario á corrente ora dominante: . . . *mais il est permis même au plus faible d'avoir une bonne intention et de la dire . . .*

---

(1) L. BERNARD, *Rev. méd.*, 1901, n. 2.

A segunda parte versa o estudo das causas da toxidez urinaria.

Procuraremos que da nossa exposição resáia clara a demonstração de que os progressos realizados posteriormente á publicação daquellas magistraes lições sobre as *Auto-intoxications dans les maladies* são sufficientes, e de mais, para capitularmos de menos exacta a affirmação, que tantas vezes se nos deparou reproduzida, segundo a qual as já mencionadas conclusões de BOUCHARD constituem ainda as mais lidimas representantes do estado actual da questão; e de menos para que o problema deixe de conter variadas incognitas.

Outras questões affectas ao assumpto e sobretudo a sua importancia clinica serão tratadas em volume subsequente.

---



PRIMEIRA PARTE

O METHODO DE BOUCHARD

«Le plus grand dérèglement de  
l'esprit est de croire les choses parce  
qu'on veut qu'elles soient».

BOSSUET.





# I

## Principios fundamentaes

### I. Toxidez verdadeira e toxidez experimental. — Equivalentes toxicos

Equivalente toxico duma substancia é, segundo BOU-CHARD, o numero que exprime a menor quantidade de materia toxica susceptivel de matar immediatamente um kilogramma d'animal.

«Esta definição não é sufficientemente explicita, por não conter nenhuma indicação experimental definida» (1); e com o intuito de evitar interpretações differentes e consequentemente a variabilidade nas condições experimentaes, JOFFROY e SERVAUX precisam aquelle enunciado com o additamento seguinte: — equivalente toxico dum corpo é a quantidade minima de materia toxica que, *contida integralmente num momento dado no sangue dum animal*, mata fatalmente um kilo de materia viva.

Assim modificada, a definição traduz claramente a opinião destes e doutros auctores, que entendem ser necessario entrar em linha de conta com a quantidade de liquido emittido pelo animal durante a experiencia e subtrahida da totalidade do liquido injectado; e, duma maneira mais

---

(1) *Archives de médecine expérimentale*, 1897, pag. 1.



geral, implica a necessidade de não serem desprezados os *excreta* na avaliação da toxidez real.

Não perfilhamos esta maneira de ver no caso particular que nos occupa, sem entretanto deixarmos de admittir com JOFFROY e SERVAUX que seja indispensavel a presença actual da totalidade da substancia, cujo equivalente toxico se pretende determinar, no meio interior do animal que serve de reagente vivo. Desprezar, com effeito, na determinação da toxidez a dóse de toxico eliminado, o mesmo seria que pretender conhecer com o auxilio duma medida exacta a capacidade dum recipiente, cujo precario estado de integridade obstasse á retenção total do liquido nelle lançado. Uma vez cheio, dar-se-ia como medida da sua capacidade o numero de unidades de liquido gastas na consecução desse resultado; o que seria evidentemente um erro: se é certo que o numero encontrado não deixaria de estar em relação com a verdadeira capacidade, não soffre por egual duvida que—dada a variação da quantidade de liquido perdido em função do tempo—elle seria tambem dependente da rapidez com que, pelo processo indicado, se houvesse diligenciado satisfazer essa capacidade.

Como se vê por este simile comezinho não recusamos o nosso assentimento á opinião dos que, como DUMAREST (1), affirmam ser «a definição de JOFFROY e SERVAUX inquestionavelmente a melhor de quantas têm sido apresentadas até ao presente». Temos porém a registar o facto destes auctores haverem repudiado a supra-citada enunciação de BOUCHARD, com o fundamento de que ella não continha nenhuma indicação experimental definida, para irem fazer illogicas deducções experimentaes da definição que propõem. É que estes auctores abstrahem, sem justificação possivel, da circumstancia de que a urina emittida pelo

---

(1) DUMAREST, *Th. de Lyon*, 1897.

animal submettido a uma experiencia de determinação de uro-toxidez, não é de composição identica á que lhe é injectada. E para desde já demonstrarmos que ella é desprovida de poder toxico, citaremos a seguinte experiencia de Guinard (1), dentre as varias por elle effectuadas, já em data anterior á referida publicação de JOFFROY e SERVAUX.

Guinard injectou em dois coelhos urina humana, cuja toxina era representada por 127 c. c.; e, recolhendo a excreção urinaria dos dois animaes em experiencia, obteve 642 c. c. dum liquido claro, com uma quantidade insignificante de uréa, de densidade igual a 1011, o qual, injectado a um terceiro coelho, que pesava 1<sup>k</sup>,11, não provocou o apparecimento de nenhum dos symptomas typicos da intoxicação urinaria, vindo o animal a succumbir 5 horas depois da experiencia. Seguidamente o exame necropsico veiu revelar uma infiltração dós tecidos e abundantes derrames nas cavidades abdominal e thoracica. Eis as proprias palavras de Guinard: «la mort du troisième animal doit être attribuée aux suites de l'injection, ce que démontraient, du reste, les symptomes et les lesions bien typiques qui ont été observés».

Devemos, pois, concluir que as substancias toxicas existentes na urina humana, que matava (toxidez immediata) na dose de 127 c. c. por kilo de animal, e que provocou a eliminação dos 642 c. c. de liquido injectado na 3.<sup>a</sup> experiencia, foram retidas pelo organismo dos dois coelhos; ora os factos da natureza deste insurgem-se contra a pratica recommendada por JOFFROY e SERVAUX.

Todavia KOHLARD (2), referindo-se á definição de coefficiente toxico apresentada por JOFFROY e SERVAUX, accres-

---

(1) *C. R. de la Société de Biologie*, 1893.

(2) *La médecine moderne*, 1897, pag. 215.



centa: «importa, por conseguinte, que durante a experiencia não haja eliminação notavel de substancia toxica pela diurese; a injeção deve ser praticada com rapidez para que seja supprimida esta causa d'erro; é necessario que a injeção esteja terminada antes da eliminação ter começado».

Causas de erro, e graves, podem ser introduzidas na experiencia, como adiante demonstraremos, pela velocidade de injeção requerida por este auctor; a morte do animal pôde mesmo então ser produzida por um mecanismo estranho á verdadeira intoxicação.

Para que a maneira de vêr de JOFFROY, SERVAUX e KOHLARD fosse defensavel, necessario seria não só que o liquido eliminado fosse identico ao injectado nas veias — e contra tal supposição protestam as observações de GUINARD, que demonstram ser illusorio o perigo da eliminação dos toxicos diluidos introduzidos no sangue, e que as recentes investigações cryoscopicas apoiam, demonstrando que na urina eliminada por effeito diuretico de injeções intra-venosas de soluções hyper-tonicas (e a urina humana é hypertonica em relação ao sôro do coelho), ha uma notavel diminuição global das substancias dissolvidas, o que nos permite dizer que o effeito diuretico recae sobre o dissolvente, deixando os principios toxicos encorporados aos elementos anatomicos; — senão tambem que a eliminação pela via renal fosse exclusivamente função da rapidez de injeção do liquido no systema circulatorio, sem que no facto pudessem intervir factores de outra ordem, como as qualidades toxicas da urina ensaiada. Mesmo no caso desta ultima parte ser exacta, quer-nos parecer que não seria facil demonstrar a necessidade de realisar a injeção «assez vite»: a causa de erro seria constante em todos os casos, e portanto sem valor, desde que se adoptasse uma velocidade invariavel e sempre a mesma.

Mas tal não succede.

Os auctores esquecem que um dos effeitos toxicos da urina injectada pôde ser justamente provocar a diurese, como noutros casos, embora mais raros, exercer uma acção inhibitoria sobre a funcção renal de excreção.

A pratica, que vimos criticando, pôde induzir-nos a erro, pois que, é obvio, dá margem a augmentarmos, pelo calculo, o poder toxico duma urina; e, o que é tudo, a convertermos, por identico processo, uma urina pouco toxica, relativamente á média normal, noutra de toxidez superior, se porventura ella fôr muito diuretica, o que aliás parece proprio das urinas hypotoxicas. Com effeito, QUINTON, em numerosas experiencias sobre a toxidez de urinas pathologicas, estabeleceu a seguinte lei, a que não fazia excepção um só dos factos observados: a eliminação renal provocada por injeções de urinas desegualmente toxicas é funcção inversa da toxidez (1).

De todo o exposto conclue-se que convem respeitar todos os phenomenos produzidos no decorrer da experiencia e não subtrahir arbitrariamente a quantidade dos excreta da do liquido injectado. DASTRE e LOYE (2) nas suas importantes e fecundas — *Recherches sur les injections d'eau salée dans les vaisseaux* — demonstraram «ser possivel augmentar o conteúdo do systema vascular, numa proporção consideravel, sem que a pressão arterial variasse dum decimo»: é que nas condições normaes estabelece-se um jogo dos emunctorios que impede a accumulção de liquido em excesso; a hypertensão vascular não se produz e por isso falta o cortejo dos accidentes mechanicos, que necessaria e consecutivamente appareceriam, se, com as substancias que elle vehicula e que ordinariamente abandona ao or-

---

(1) *Presse médicale*, 1900, pag. 246.

(2) *Archives de physiologie*, 1888 e 1889.



ganismo, o proprio liquido injectado fosse retido. Esta actividade de emuncção renal póde ser augmentada pelo effeito de toxicos diureticos injectados, como póde ser attenuada ou supprimida pela acção de venenos inhibidores.

\*

A maneira de proceder do professor BOUCHARD differe dos methodos geralmente seguidos na avaliação da toxidez dos corpos. Ordinariamente determina-se, com effeito, a dóse minima destes, susceptivel de provocar effeitos toxicos ou a morte, mas sem se prolongar a experiencia até que surja o primeiro signal de extincção de vida: assim se avalia o que podemos denominar — *toxidez verdadeira*.

Na investigação do poder uro-toxico pelo methodo de BOUCHARD tem-se em vista a *toxidez experimental*: a injeção só é interrompida e suspensa quando se verifica que o animal já não respira. É, pois, introduzida uma quantidade de veneno superflua: o animal não sobreviveria se a injeção tivesse sido sustada algum tempo antes da morte. De sorte que o *equivalente toxico experimental* é representado por um numero relativamente elevado, por ser a quantidade de urina introduzida nas veias do animal, excessiva em relação á que seria estrictamente necessaria para que a morte sobreviesse ao cabo dum certo lapso de tempo.

Quando se procede á determinação da toxidez verdadeira procura-se surprehender o momento preciso em que o animal tem recebido a quantidade de toxico necessaria e bastante para que entre o final da experiencia e o momento da morte medeie curto intervallo. A quantidade de substancia toxica que realisa este effeito, representa o

*equivalente toxico verdadeiro*, que mede a toxidez verdadeira.

É este o equivalente toxico mais importante sob o ponto de vista da physiologia pathologica, da therapeutica, da toxicologia e da hygiene; mas, visto que só pôde ser estabelecido por tentativas, não ha que menosprezar o equivalente toxico experimental, o unico ao alcance dos nossos meios em numerosos casos.

No manual de urologia clinica mais moderno que temos presente (1) vem ainda indicado o seguinte processo para a determinação da toxidez urinaria:— numa serie de coelhos do mesmo peso é injectada a urina em dósés crescentes, na veia marginal da orelha; a partir duma certa dósé todos os animaes succumbem; a toxidez da urina será representada pela média entre a quantidade mais elevada que pôde ser injectada sem causar a morte do animal, e a dósé minima que produziu este resultado.

A investigação da toxidez verdadeira exige que o experimentador tenha por assim dizer á sua disposição uma quantidade illimitada de substancia a analysar, porque demanda experiencias multiplas; é portanto incompativel com as condições geralmente impostas no estudo dos liquidos physiologicos.

Assim é que, pelo que respeita á urina, é a toxidez experimental a que ha sido quasi sempre determinada. Tem entretanto logar aqui a distincção de que nos vimos occupando, dada a illegitimidade da approximação dos resultados do methodo de BOUCHARD, com os obtidos pelos raros auctores que se tõem abalançado á determinação da toxidez verdadeira da urina: elles são absolutamente incomparaveis. Não se pôde por fórma alguma assimilhar

---

(1) *Traité pratique d'analyse chimique, microscopique et bactériologique des urines*. Paris, 1901.



um caso em que a morte sobrevem no curso da experiencia, a outro em que só se produz ulteriormente e com um intervallo variavel; por isso, na indicada approximação reside uma causa de confusões contra a qual importa estar prevenido. Vemos por exemplo, PICHINI e CONTI (1) que determinaram a toxidez mediata, confrontarem os seus coefficients toxicos verdadeiros com as uro-toxias de BOUCHARD, e, o que é mais, da discordancia notada deduzirem um argumento (?) contra «o valor das experiencias sobre a determinação da toxidez urinaria».

A determinação da toxidez experimental importa ainda comsigo a remoção dum obice de vulto, que vem a ser o da descriminação, certamente impossivel, da parte que, para o effeito mortal, podem reivindicar as complicações pulmonares ou outras, mais ou menos independentes do poder toxico, que não raro apparecem nos casos de morte secundaria.

\*

Assim reahimos na concepção de toxidez, tal como foi formulada por BOUCHARD e segundo a qual o equivalente toxico é definido pela quantidade de materia toxica susceptivel de produzir a morte immediata.

Ella tem entretanto levantado diversas criticas. Apon-tam os auctores o que se passa com a agua distillada, que mata um animal, se em certa dóse fôr introduzida nas suas veias. O facto ninguem o contesta; só é variavel com os experimentadores o valor da dóse mortal: esta é, para BOUCHARD, BOSC e VEDEL, proximamente igual a 100 c. c.

---

(1) *Il Morgagni*, 1893, pag. 430.

Deveremos dizer que a toxidez da agua distillada é de 100 c. c. ?

Por outro lado, se é certo que a urina normal mata 1 kilo de coelho na dóse média de 40 c. c. (BOUCHARD), e que portanto a morte não póde ser attribuida á agua da urina, tornando-se necessario admittir uma toxidez propria ás substancias nella dissolvidas, urinas ha que só matam em dóses muito mais elevadas (1). Deveremos admittir que sejam menos toxicas que a agua distillada ?

Na verdade, segundo a definição de BOUCHARD, trata-se em qualquer dos casos dum effeito de toxidez, porquanto este termo implica simplesmente o effeito nocivo dum corpo, sem interpretação da sua natureza. Mas tal concepção afasta-nos do objectivo da clinica, que procura por este methodo determinar a quantidade de substancias verdadeiramente toxicas contidas na agua da urina.

A questão deve ser posta noutros termos: a agua distillada é certamente toxica, mas para um determinado sistema anatomico — o sangue; a morte, causada pela introdução da agua distillada na corrente circulatoria, não é o resultado duma intoxicação do organismo, mas duma alteração do sangue, que aquelle liquido torna improprio para a vida, destruindo as hemacias e, sem duvida alguma, os leucocytos.

Teremos ensejo de mostrar como este phenomeno, hoje perfeitamente estudado, se produz e bem assim as leis que o regem. São estas que nos hão de levar á comprehensão de como um liquido contendo saes, como a urina,

---

(1) Nas experiencias de avaliação da toxidez verifica-se que a urina eliminada em certos casos de lesões renaes, póde ser introduzida na dóse de 300, 400, 500 e até 600 c. c. na circulação dum animal, cuja massa sanguinea não excede 180 ou 200 gr. Deviam ter causado verdadeira surpresa as primeiras observações deste genero.



se póde approximar mais das soluções ditas physiologicas, conservadoras do sangue, e parecer menos toxico que a agua distillada.

Do referido resulta que, para o estudo da toxidez dum corpo, convém levar este ao seio do organismo animal, sem que possam intervir factores estranhos, devidos ás reacções deste corpo e do systema anatomico vector postos em presença.

Na estimação da toxidez urinaria, para que os resultados fornecidos pelo animal-reagente sejam merecedores de confiança, não é tudo, pelo que propriamente a este respeita, a ausencia absoluta de quaesquer alterações pre-existentes: convém egualmente que não soffra, provocada pelo liquido d'ensaio, alguma lesão *inicial e parcial* que venha perturbar o futuro da experiencia.

Para realisar estas condições qual é a via preferivel para a introdução da urina no organismo? Será a urina, injectada nas vias circulatorias, um veneno do sangue?

## II. A via sanguinea nas experiencias de toxidez .

Tres vias principaes se offerecem ao experimentador que pretende levar ao organismo substancias extranhas: a *via digestiva* (ingestão), a *via lymphatica* (injecções subcutaneas) e a *via sanguinea* (injecções intra-venosas).

A superioridade da via sanguinea nas experiencias de determinação de toxidez urinaria está de ha muito demonstrada por BOUCHARD com argumentos dos que com o tempo nada perdem do seu valor.

Duma maneira geral, quando se pretende conhecer a toxidez duma substancia, o que importa determinar não é a dóse desta substancia que foi introduzida num ou noutra ponto da economia, mas a que se encontra no seio dos tecidos, no momento em que se manifestam os effectos

physiologicos ; pouco interessa saber a quantidade que foi ingerida ou levada ao organismo por qualquer outra via, mas é indispensavel conhecer a que foi absorvida e se encontra actualmente presente no momento em que surgem os accidentes de intoxicação.

Por esta razão a via digestiva é extremamente defeituosa para as investigações da physiologia. Por ingestão a absorpção effectua-se morosamente, e por isso é dado ao organismo tempo para se defender, eliminando ou destruindo os principios toxicos. A isto accresce que uma parte da substancia, quando mesmo não seja eliminada pelo vomito, é expulsa com as materias fecaes. Como determinar, pois, rigorosamente a quantidade absorvida? E a diluição e as acções chemicas exercidas pelos succos digestivos serão sem influencia alguma?

Tendo de renunciar, pelas razões expostas, á via digestiva, facil é demonstrar que não podemos vantajosamente recorrer á via sub-cutanea, que não está ao abrigo duma parte da mesma critica. Neste caso far-se-á, certamente, a eliminação apenas pelo sangue ; pelo meio hematico terá de passar a totalidade da substancia absorvida ; mas, como ha pouco, a eliminação rapida do liquido lentamente absorvido, cria reaes difficuldades. Como calcular a quantidade de substancia injectada que se encontra no sangue no momento exacto da producção dum dado phenomeno? Em nenhum momento o sangue póde conter sensivelmente a quantidade de principios toxicos injectados, tanto mais que alguns delles podem ser destruidos ou modificados por acções chemicas locaes (1).

---

(1) MURON, que declarou inoffensivas as injeccões de urina, introduzia lentamente o liquido no tecido cellular sub-cutáneo de coelhos: a economia não encerrava pois, em momento algum, principios toxicos em quantidade bastante para produzirem os effectos de que eram susceptiveis.



Por outro lado, a injeção origina por si mesma certas perturbações, que podem encobrir a acção propria da urina ensaiada: é dolorosa e provoca reacções nervosas. Notaremos, finalmente, a impossibilidade de introduzir por esta via, nos animaes de laboratorio, as grandes quantidades de liquido, não raras vezes necessarias para a determinação da toxidez experimental da urina.

Resta a via intra-venosa. Tem-lhe sido imputados muitos defeitos; tem sido considerada cheia de perigos. E todavia a introdução de urina por esta via é quasi tão facil e tão expedita como a injeção no tecido cellular: é menos dolorosa e tem sobretudo a defendê-la o maior rigor que confere aos resultados; é por ella que nos é permittido conseguir, no espaço de tempo duma revolução total do sangue, a repartição pelo organismo duma quantidade conhecida de materia toxica, e saber exactamente a dóse contida no sangue no momento em que o primeiro accidente toxico fere a attenção do observador.

Já anteriormente alludimos de passagem, como agora o faremos tambem, ás experiencias em que DASTRE e LOYE demonstraram que o jogo normal dos emunctorios impede a hypertensão vascular de produzir-se, com o cortejo dos accidentes mechanicos consecutivos, que poderiam impor-se por effeitos toxicos; quando este mecanismo regulador faltar, deve-se invocar uma inibição destes *organes-soupapes*, a qual é, por si mesma, um effeito toxico.

Dos inconvenientes da via intra-venosa, resultantes das modificações do sangue pelo liquido injectado, vamos occupar-nos detidamente.

Não o faremos, porém, sem nos referirmos a duas outras vias de introdução de liquidos no organismo — a *via intra-cerebral* e *via intra-arachnoide*, que só nos ultimos tempos têm sido exploradas.

A via intra-cerebral foi proposta, para as investigações experimentaes, por WIDAL, SICARD e LESNÉ, inspirados

certamente no methodo de therapeutica anti-tetanica de ROUX e BORREL. Eis em breves palavras a technica descripta por LESNE: — pratica-se por meio duma broca um pequeno orificio no craneo; a penetração é limitada por um cursor, que evita a lesão da dura-mater; seguidamente crava-se em plena substancia cerebral, até á profundidade de cerca de meio centimetro, a agulha da seringa, e injecta-se docemente o liquido, cuja toxidez se pretende determinar» (1).

Não temos por difficil a demonstração de que esta via, cujo estudo, muito bem feito por LESNÉ, apresenta verdadeiro interesse, não pôde ser utilizada no methodo geral de investigação da toxidez dos corpos. Ella só pôde verdadeiramente instruir-nos sobre a fórma de reacção dos elementos nervosos, tão complexos e delicados, á substancia toxica injectada; determina, pois, uma toxidez parcial e não a toxidez real.

Do facto de os symptomas, pelos quaes se traduz a intoxicação urinaria experimental (e o que dizemos relativamente á urina, é applicavel ao sôro) serem principalmente — mas não exclusivamente — symptomas nervosos, não nos parece que estejamos no direito de localisar systematicamente a intoxicação numa parte do systema nervoso, e suppôr que os dados desta intoxicação localisada representem o equivalente toxico real do liquido ensaiado. E se os principaes argumentos dos que combatem o emprego da via intravenosa nas experiencias de avaliação do poder uro-toxico, são deduzidos, como veremos, do facto de a urina actuar como toxico do sangue e não sómente como toxico do organismo, — entendemos que as reacções infinitamente mais complexas e desconhecidas das cellulas nervosas nos obrigam ainda mais a acceitar, com reserva, os effeitos

---

(1) LESNÉ, *These de Paris*, 1898, pag. 41.



que resultam de ser levado directamente ao contacto destas cellulas, um liquido com venenos multiplos, como é a urina.

Supponhamos mesmo que o liquido injectado não vae provocar effeitos mechanicos, uma dilaceração do tecido nervoso, — o que, a dar-se, teria um papel importante na génese dos phenomenos observados; supponhamos que as condições creadas pela experiencia são sempre identicas a si mesmas, — embora seja certo que, feita a trepanação invariavelmente no mesmo ponto, a menor mudança na direcção da agulha por exemplo, póde mudar a região injectada, e além disso, a profundidade da injecção, ainda que o experimentador a pretenda sempre igual, pelo limite que impõe á penetração da agulha, deve variar com as diferenças de volume e as dimensões do cerebro do animal, e taes diferenças, que podem parecer minimas, vêem a sua importancia crescer com a complexidade estrutural do órgão sobre que incidem; — ainda assim a substancia cerebral não deixará de ser um reagente mal escolhido por ser muito sensivel e, por assim dizer, demasiadamente especial para o estudo da toxidez global da urina ou do sôro.

E de facto, os symptomas de intoxicação, que estas experiencias nos revelam, são quasi sempre identicos. LESNÉ, o proprio LESNÉ, diz-nos que as substancias toxicas do sôro estudadas pelo methodo das injecções intra-venosas, provocam quasi sempre a mesma symptomatologia.

A seguinte phrase deste auctor envolve a condemnação do methodo: «les phénomènes produits ne diffèrent que par leur intensité» (1). E nós teremos ainda occasião de dizer que as injecções intra-cerebraes de urina não permitem a apreciação de certos effeitos toxicos, alguns dos

---

(1) LESNÉ, obr. cit., pag. 56.

quaes derivam, pelo menos em parte, de componentes bem conhecidos: está neste caso a diurese, por exemplo.

Estamos, portanto, privados desta rica e variada gamma de symptomas, que os liquidos injectados no sangue determinam, e cuja physionomia variavel nos ministra elementos para qualificar a sua toxidez.

Ha ainda mais. «A dóse mortal de urina humana, incluindo a normal e a pathologica, está comprehendida entre 1 e  $\frac{1}{4}$  de c. c.» (LESNÉ). Daqui se infere que a escala quantitativa da toxidez, semelhantemente ao que vimos succeder com a escala qualitativa, é muito mais restricta com este methodo do que com o das injeções intra-venosas. Ora, o facto de a determinação numerica da toxidez só poder ser effectuada entre limites muito proximos, constitue uma má condição para a sua exacta apreciação.

É provavelmente ao conjuncto destas condições defeituosas que é devida a differença, por vezes notavel, entre os resultados fornecidos por um e pelo outro methodo.

A via sub-arachnoide foi tambem recentemente preconizada para o estudo da toxidez dos humores. REALE e BOARI (1) attribuem-lhe multiplas vantagens:— não lhe são applicaveis as objecções que o emprego da via sanguinea tem levantado; permite que pequenas quantidades de liquido provoquem effeitos toxicos; os symptomas que resultam da injeção dum liquido determinado são duma notavel fixidez; o liquido impregna desde logo o nevraxe subjacente, donde resulta uma acção rapida.

Temos alguns embargos a oppôr.

Se considerarmos na via sub-arachnoide a vantagem de ser a mais proxima dos centros nervosos, reencontramos os mesmos inconvenientes indicados a proposito da via intra-

---

(1) *Riforma medica*, 1898, n.º 32, pag. 374.



cerebral; ella far-nos-á conhecer uma toxidez localisada e não a toxidez real e, se offerece sobre a precedente a superioridade de exercer um menor traumatismo sobre os órgãos que vão reagir, é-lhe inferior a outros respeito.

Na verdade, SICARD (1) demonstrou que as substancias liquidas depositas no interior da cavidade sub-arachnoide não se diffundem rapidamente, nem são transportadas immediatamente pelo liquido cephalo-rachidiano a todo o eixo nervoso cerebro-espinhal.

De harmonia com as suas observações devemos sob este ponto de vista considerar isoladamente os espaços sub-arachnoides cerebraes e os espaços sub-arachnoides lombares. As substancias inoculadas nos primeiros — que com extrema difficuldade se prestam ás injeções em doses elevadas, só muito lentamente passam nas cavidades sub-arachnoides visinhas exercendo assim, sobretudo, uma acção localisada nos centros subjacentes.

Os espaços sub-arachnoides lombares supportam mais facilmente a inoculação de altas doses de liquido, mas a respeito da lentidão com que se effectua a sua diffusão atravez de todo o liquido cephalo-rachidiano, sabe-se, pelas experiencias de SICARD, que «a densidade e a natureza da substancia introduzida pela via sub-arachnoide lombar desempenham um papel capital nesta repartição uniforme; a persistencia da substancia a nivel dos centros e das raizes medullares lombares, ou o seu accesso aos centros nervosos superiores, estão subordinados, para uma mesma dose de substancia activa, ao grau de diluição e á rapidez da injeção». Ora este facto impede que as condições experimentaes possam ser sempre reproduzidas com identidade.

Se considerarmos a via sub-arachnoide como via de ab-

---

(1) *Presse Médicale*. 1899, n.º 39, pag. 22.

sorpção geral, vemos que ella apresenta os inconvenientes da via hypodermica, sem offerecer as suas vantagens.

Para resumirmos toda esta discussão, diremos que é ainda hoje a via sanguinea — que foi proposta por BUCHARD — a que apresenta vantagens em mais alto grau para a introdução da urina no organismo animal nas experiencias de toxidez, e menos inconvenientes (1). É o valor destes ultimos que agora procuraremos precisar.

Varios auctores combatem o emprego desta via com o fundamento de que na autopsia dos animaes victimados por injeções intra-venosas de urina se encontram coagulos nas cavidades cardiacas e na arteria pulmonar; e de que em taes casos a morte será devida á coagulação do sangue e não á intoxicação do organismo. «La mort ne peut donc servir d'étalon de mesure de la toxicité» (GUILHON).

Vejamos, pois, se as propriedades coagulantes da urina devem preoccupar-nos na determinação do seu equivalente toxico.

---

(1) Os auctores americanos preferem a via *intra-peritoneal* de pequenas quantidades de urina no coelho e sobretudo no rato, e avaliam o grau de toxidez pela sobrevida ou pela morte, mais ou menos rapida, do animal.

Este methodo carece absolutamente de precisão, e os resultados obtidos evidenciam as multiplas causas de erro que comporta.



Tortues inter-venosa da urina

A urina das tortugas apresenta uma característica peculiar, a presença de uratos em quantidade considerável. Este fato já foi observado por vários autores, como por exemplo, por H. H. Schlegel, em 1845, e por J. J. Van Beneden, em 1846. Posteriormente, em 1880, J. J. Van Beneden publicou um trabalho sobre a urina das tortugas, onde descreve a presença de uratos e a sua formação.

A urina das tortugas é caracterizada por ser muito viscosa e opaca, devido à presença de uratos. A viscosidade é causada pela presença de mucina, e a opacidade pela presença de uratos. A urina das tortugas é muito rica em uratos, e estes são eliminados sob a forma de urato de cálcio.

A formação dos uratos na urina das tortugas é causada pela presença de ácido úrico no sangue. O ácido úrico é oxidado e combinado com o cálcio, formando o urato de cálcio. Este urato de cálcio é eliminado sob a forma de urina.

A presença de uratos na urina das tortugas é uma característica muito peculiar, e não é encontrada em outros animais. A presença de uratos na urina das tortugas é causada pela presença de ácido úrico no sangue, e este ácido úrico é oxidado e combinado com o cálcio, formando o urato de cálcio.

A urina das tortugas é muito viscosa e opaca, devido à presença de uratos. A viscosidade é causada pela presença de mucina, e a opacidade pela presença de uratos. A urina das tortugas é muito rica em uratos, e estes são eliminados sob a forma de urato de cálcio.

A formação dos uratos na urina das tortugas é causada pela presença de ácido úrico no sangue. O ácido úrico é oxidado e combinado com o cálcio, formando o urato de cálcio. Este urato de cálcio é eliminado sob a forma de urina.

A presença de uratos na urina das tortugas é uma característica muito peculiar, e não é encontrada em outros animais. A presença de uratos na urina das tortugas é causada pela presença de ácido úrico no sangue, e este ácido úrico é oxidado e combinado com o cálcio, formando o urato de cálcio.

A urina das tortugas é muito viscosa e opaca, devido à presença de uratos. A viscosidade é causada pela presença de mucina, e a opacidade pela presença de uratos. A urina das tortugas é muito rica em uratos, e estes são eliminados sob a forma de urato de cálcio.

A formação dos uratos na urina das tortugas é causada pela presença de ácido úrico no sangue. O ácido úrico é oxidado e combinado com o cálcio, formando o urato de cálcio. Este urato de cálcio é eliminado sob a forma de urina.

A presença de uratos na urina das tortugas é uma característica muito peculiar, e não é encontrada em outros animais. A presença de uratos na urina das tortugas é causada pela presença de ácido úrico no sangue, e este ácido úrico é oxidado e combinado com o cálcio, formando o urato de cálcio.

A urina das tortugas é muito viscosa e opaca, devido à presença de uratos. A viscosidade é causada pela presença de mucina, e a opacidade pela presença de uratos. A urina das tortugas é muito rica em uratos, e estes são eliminados sob a forma de urato de cálcio.

A formação dos uratos na urina das tortugas é causada pela presença de ácido úrico no sangue. O ácido úrico é oxidado e combinado com o cálcio, formando o urato de cálcio. Este urato de cálcio é eliminado sob a forma de urina.

A presença de uratos na urina das tortugas é uma característica muito peculiar, e não é encontrada em outros animais. A presença de uratos na urina das tortugas é causada pela presença de ácido úrico no sangue, e este ácido úrico é oxidado e combinado com o cálcio, formando o urato de cálcio.

## II

### Toxidez intra-venosa da urina

---

#### I. O poder uro-coagulante

A injeção de urina nas veias dum animal mata-o—não por intoxicação, mas coagulando-lhe o sangue; ou pelo menos tal coagulação torna impossível a apreciação exacta da toxidez propria daquelle liquido.

Assim pensam muitos auctores.

JOFFROY e SERVAUX observaram a formação de coagulos, algumas vezes nas quatro cavidades cardiacas, outras sómente no coração direito; umas vezes no coração apenas, outras nos pulmões tambem.

Para estes investigadores a morte do animal depende inteiramente da localisação, extremamente variavel e fortuita, dos referidos coagulos; e, como corollario, entendem que ou se ha de banir o methodo das injeções intravenosas sempre que se pretenda determinar a toxidez dum liquido, o qual seja, como a urina, dotado de propriedades coagulantes, para não confiar ao acaso o resultado da experiencia que ha de revelar e medir o seu valor toxico, ou terá de ser evitada a coagulação. E foi para conseguirem este desiderato que aconselharam adicionar á urina o sôro de enguia, a cujas propriedades anticoagulantes exclusivamente attenderam, commettendo o grave erro de esquecer a sua notavel toxidez, que iria falsear os resultados de todas as determinações feitas com a urina e aliás com outro liquido qualquer (1).

---

(1) A injeção intra-vascular de muito pequenas quantidades de sôro de enguia determina no coelho, com extrema rapidez, le-



Depois aproveitaram as indicações dadas, havia já muitos annos, por HAYCRAFT, ácerca das propriedades anti-coagulantes do liquido boccal da sanguessuga officinal.

Em face das suas experiencias, fez este auctor a affirmação de que a injeção nas veias dum animal (cão ou coelho) dum extracto preparado com tres ou quatro sanguessugas não determina «perturbações geraes muito apreciaveis» e torna o sangue incoagulavel.

JOFFROY e SERVAUX começaram por empregar o extracto alcoolico de cabeças de sanguessugas; mais tarde, tendo reconhecido que o mesmo effeito anti-coagulante podia obter-se com o macerado (1), substituíram o extracto por este.

Admittindo por um momento a necessidade ou a conveniencia da adjunção de substancias anti-coagulantes á urina, não encontramos verdadeira justificação para a preferencia dada ao macerado, já porque o extracto é mais facil de manipular (GUILHON), já porque o macerado é sempre acompanhado duma certa quantidade de mucus (CONTEJEAN); dada, portanto, a possivel formação de pequenos flocos de mucus coagulado, é sempre para recear o apparecimento duma embolia. Pela addição de mucus numa certa quantidade, póde a viscosidade adquirida pelo sangue difficultar a circulação no animal; e certos auctores têm notado o apparecimento de convulsões precoces, que faltam quando se emprega o extracto. A preparação deste extracto comporta um tratamento pelo alcool que tem justamente por fim a precipitação e a separação do mucus

---

sões estruturales dos elementos constitutivos dos rins; «é um exemplo notavel da facilidade com que os elementos cellulares podem soffrer modificações histologicas profundas». PETTIT, *Arch. de pharm. et therap.*, 1901, t. VIII, p. 409.

(1) O terço anterior do corpo das sanguessugas, cortado em pequenos fragmentos, era posto a macerar por espaço de 6 horas em agua salgada.

segregado em tão grande abundancia por todo o revestimento cutaneo da sanguesuga.

GUILHON e LESNÉ attribuem egualmente ao poder coagulante da urina a origem duma importante causa de erro na determinação do poder uro-toxico pelo methodo de Bouchard; e, para a removerem, o primeiro destes auctores submete os coelhos a injeções previas daquelle extracto alcoolico; o segundo recorre á addição de chloreto de sodio á urina.

A pratica destes experimentadores será defensavel?

Elles pretendem insinuar que BOUCHARD obteve, para valor dos coefficients uro-toxicos, numeros muito elevados por ter desprezado o preceito de tornar o sangue incoagulavel, de sorte que «o animal morre, não só em virtude da toxidez propria da urina, mas ainda *e talvez unicamente* em consequencia da coagulação do sangue».

Por considerações d'esta ordem, GUILHON é levado a dizer que a uro-toxia deve definir-se — a quantidade de materia toxica que mata um kilo de animal vivo sem produzir a coagulação do seu sangue.

Á expressão «coefficiente uro-toxico» GUILHON pospõe o qualificativo «verdadeiro», por opposição ao coefficiente uro-toxico apparente (coefficiente uro-toxico de BOUCHARD), que elle considera como um coefficiente uro-coagulante, isto é, um numero representativo da quantidade de materia coagulante que a unidade de peso dum dado individuo fabrica na unidade de tempo.

Para os auctores citados e muitos outros, a necessidade do emprego de substancias anti-coagulantes nas experiencias de investigação sobre o poder toxico da urina — impõe-se.

Não assentimos a esta opinião; as experiencias e os argumentos com que a vemos fundamentada não nos parecem convincentes. Discutamo-los, pois.

Registremos, desde já, que a existencia dos coagulos,



cuja formação se pretende tão cautelosamente evitar, não pode offerecer a constancia nem a frequencia, que certos auctores admittem, porquanto outros ha, como MARETTE e ROGER, que jámais os observaram.

GUILHON, o citado auctor que distingue o coefficiente uro-toxico verdadeiro do coefficiente uro-toxico apparente, emprehendeu varias series de experiencias para o estudo comparativo da coagulação do sangue por effeito de injeções intra-venosas de agua distillada pura, de agua distillada com extracto de cabeças de sanguesugas e chloreto de sodio, e de urina.

Na primeira serie de experiencias, «para ficar habilitado a dar uma significação mais precisa aos resultados das subsequentes», praticou GUILHON injeções de agua distillada á temperatura constante de 37° e com a velocidade de 0,5 c. c. por minuto e por 100 grammas de animal.

Os resultados destas experiencias vão por nós resumidos no pequeno quadro que segue:

Numero de ordem das experiencias	Peso do animal	Numero de c. c. injectados por miunto	Numero de c. c. que produzem a morte		Autopsia
			Do animal	De 1000 gr.	
I	2 <sup>l</sup> ,265	11,5	309	136,4	O coração, o figado e os pulmões nada apresentavam digno de nota.
II	2 <sup>l</sup> ,010	10	283	140,8	O coração é o unico órgão que contém flocos de fibrina.
III	1 <sup>l</sup> ,950	10	275	141	As cavidades direitas do coração contêm um enorme coagulo escuro, adherente ás paredes ventriculares. Os grandes vasos apresentam tambem coagulos, sobretudo na visinhança do hilo do pulmão.

Estas tres experiencias, de resultados duma grande concordancia numerica, o que GUILHON admira, «attendendo á difficuldade em se encontrar, a despeito de condições experimentaes tanto quanto possivel identicas, animaes que reajam duma maneira absolutamente semelhante a uma acção destructiva na apparencia simples» — são inteiramente dissimilhanes sob o ponto de vista que ora especialmente nos interessa: o da formação das coagulações.

Com effeito, pela narrativa de GUILHON, que no quadro precedente reduzimos ao essencial, sabemos que o exame



necroscopico só mostrou coagulos no animal da 3.<sup>a</sup> experiencia; no da 2.<sup>a</sup> tudo se reduz a alguns flocos de fibrina; no da 1.<sup>a</sup>, «pas de caillots».

A conclusão, realmente bem adversa para o auctor, não vemos que possa ser outra, que não a seguinte: o equivalente hydrotoxico é relativamente constante, emquanto são inconstantes os phenomenos de coagulação; e a ausencia de coagulos coincidiu precisamente com o equivalente hydrotoxico mais forte!

Não attentou elle neste facto; e nas suas deducções finaes chega a pôr em duvida o papel da hemolyse, aliás tam claro como a propria agua distillada de que se servira, e raciocina e procede como se estivera vendo coagulos, onde elle mesmo diz não existirem.

Não sabemos esquivar-nos á tentação de transcrever, sem mais commentarios, as seguintes palavras do referido experimentador, cujos trabalhos nos parecem ser menos bem conhecidos pelos varios auctores, que acceitam, sem discussão, as suas conclusões.

«A morte do animal por effeito de injeções intra-venosas de agua distillada deve ser imputada, ou a uma alteração do sangue, que se torna incapaz de vehicular o oxygenio, ou á sua coagulação, que entrava o movimento circulatorio.

«As investigações de RICHARDSON, de PICOT e de HAYEM ácerca das alterações rapidas dos globulos rubros ao contacto de certos liquidos, da agua em particular, parecem dar razão ao primeiro modo de vêr, mas a presença de coagulos no coração e nos grossos vasos pulmonares vêem em apoio da segunda hypothese e indicam que *«la mort résulte d'un arrêt mécanique de la circulation du sang à la suite de la coagulation de ce dernier»*. Mas o exclusivismo, que esta phrase denuncia, não está afinal nos propositos do auctor; elle faz uma concessão generosa quando, logo a seguir, escreve: — *peut être aussi que les deux effets s'ajoutent*» . . .

Não nos deterá o seu segundo grupo de experiencias, no qual são comparados aos valores precedentes os fornecidos pela agua distillada com extracto de cabeças de sanguesugas e chloreto de sodio, porque o effecto destas adjunções não se reduz a annullar as propriedades coagulantes do liquido, mas modifica tambem a sua concentração molecular; e é desta modificação que dependem os resultados, como resalta á evidencia da circumstancia do equivalente hydrotoxico minimo ter sido encontrado precisamente para uma solução salgada a 9 por 1000, que póde dizer-se isotonica com o sangue do coelho.

E assim caímos nas experiencias do 3.º grupo, incontestavelmente as mais importantes. Vamos analysá-las.

**OBSERVAÇÃO I.** Individuo do sexo masculino, de 26 annos, bem constituido e pesando 26 kilos. Totalidade da urina das 24 horas: 1700 grammas.

*Experiencia I.* A urina, depois da sua neutralisação pelo carbonato de sodio e filtração consecutiva, foi injectada, com a velocidade de 6 c. c. por minuto, a um coelho de 1250 grammas; 117 c. c. produziram a morte, ou seja 95 c. c. por kilo de animal. Na autopsia encontraram-se coagulos no coração e numa veia pulmonar.

*Experiencia II.* Nova porção da mesma urina foi injectada depois da addição do extracto de sanguesugas, com a velocidade de 7 c. c. por minuto a um coelho de 1410 grammas. A terminação fatal sobrevem com 162 c. c.; a cada kilo de animal correspondem, pois, 115 c. c.

O auctor descreve os phenomenos apresentados pelo animal no curso da intoxicação; á parte outras ligeiras modificações nas qualidades toxicas da urina, nota-se, nesta segunda experiencia, o apparecimento de repetidas convulsões. Nas restantes experiencias em que á urina foi associado o extracto de sanguesugas este phenomeno observa-se com uma frequencia insolita.



Calculando pela fórmula de BOUCHARD o coefficiente uro-coagulante e o coefficiente uro-toxico desta urina, teremos :

$$\text{OBS. I} \left\{ \begin{array}{l} \text{Exp. I... Coefficiente uro-coagulante} = \frac{1700}{73 \times 95} = 0,247 \\ \text{Exp. II... } \quad \quad \quad \text{uro-toxico} = \frac{1700}{73 \times 115} = 0,202 \end{array} \right.$$

$$0,247 : 0,202 :: 0,82 : 1.$$

O coefficiente uro-toxico representa, portanto, 0,82 do coefficiente uro-coagulante.

Para tornar tam succinta quanto possivel esta exposiçãõ, limitar-nos-emos, nas referencias ás restantes observaçoẽs de GUILHON, a indicar o valor dos dois coefficientes, calculados como fica dito, com os resultados que este investigador obteve.

$$\text{OBS. II} \left\{ \begin{array}{l} \text{Exp. III... Coefficiente uro-toxico} = 0,206 \\ \text{Exp. IV... } \quad \quad \quad \text{uro-coagulante} = 0,160 \end{array} \right.$$

$$\text{OBS. III} \left\{ \begin{array}{l} \text{Exp. V... Coefficiente uro-toxico} = 0,186 \\ \text{Exp. VI... } \quad \quad \quad \text{uro-coagulante} = 0,163 \end{array} \right.$$

$$\text{OBS. IV} \left\{ \begin{array}{l} \text{Exp. VII... Coefficiente uro-toxico} = 0,195 \\ \text{Exp. VIII... } \quad \quad \quad \text{uro-coagulante} = 0,171 \end{array} \right.$$

$$\text{OBS. V} \left\{ \begin{array}{l} \text{Exp. IX... Coefficiente uro-toxico} = 0,335 \\ \text{Exp. X... } \quad \quad \quad \text{uro-coagulante} = 0,268 \end{array} \right.$$

$$\text{Média dos coefficientes uro-coagulantes} \dots\dots\dots = 0,234$$

$$\text{Média dos coefficientes uro-toxicos} \dots\dots\dots = 0,193$$

Relaçãõ dos dois coefficientes :

$$\text{OBS. I} \dots \frac{0,202}{0,247} = 0,82.$$

$$\text{OBS. II... } \frac{0,160}{0,206} = 0,77.$$

$$\text{OBS. III .....} = 0,87.$$

$$\text{OBS. IV.....} = 0,87.$$

$$\text{OBS. V .....} = 0,80.$$

$$\text{Média .....} = 0,82$$

É assás constante esta relação, e isso nos basta.

É bem certo, como diz BERNARD duma maneira geral, que «dans la mesure des phénomènes biologiques on ne peut espérer obtenir des nombres d'une rigueur mathématique; il convient de se contenter de déterminer des rapports numériques, suffisants pour reconnaître les lois de ces phénomènes».

Os numeros por que é representada a toxidez das urinas normaes ou pathologicas, não tõem, não podem ter valor absoluto; em breve mostraremos como elles variam, o que aliás era facil de prevêr, com a technica adoptada por cada investigador. O que importa é procurar reconhecer, graças a uma technica fixa, se uma urina é hypertoxica ou hypotoxica; e que não haja, na propria applicação do methodo de investigação, factores que viciem não só os termos numericos, mas ainda as relações entre estes termos.

Ora, parece-nos fóra de duvida que as citadas experiencias de GUILHON não podem entrar na categoria destas causas de erro.

Outras experiencias do mesmo auctor e publicadas na mesma obra, võem afinal corroborar a nossa asserção. Assim é que, estudando num quarto grupo de experiencias, pelo mesmo methodo comparativo, a toxidez de urina de individuos portadores de neoplasmas malignos, epithe-



liaes, aquelle investigador obtém resultados, que nos dão para valor dos coefficients uro-toxico e uro-coagulante em cada caso, numeros cuja relação, comquanto diversa da serie precedente, é egualmente constante. O seu valor médio é de 0,62.

Outros auctores, como GAUDIER, HILT (1) e SURMONT (2), determinaram pelo methodo de BOUCHARD o coefficiente uro-toxico (coefficiente uro-coagulante de GUILHON) de urina de doentes desta mesma natureza. É certo que os coefficients por elles encontrados divergem, por superioridade numerica, dos de GUILHON, da mesma sorte que o coefficiente uro-toxico normal de BOUCHARD é superior ao *coefficiente uro-toxico verdadeiro*, mas — e é precisamente isso que devemos notar — a relação entre os coefficients uro-toxicos dos cancerosos e o coefficiente uro-toxico normal (GUILHON) é sensivelmente analogá á que foi encontrada na mesma doença, mas com coefficients diferentes, por GAUTIER, HILT e SURMONT, empregando o methodo de BOUCHARD.

Finalmente na obra citada deparou-se-nos uma experiencia, que reputamos decisivamente adversa á these que o auctor pretende sustentar. Com effeito, GUILHON, conhecedor dos trabalhos de FELTZ e RITTER sobre a toxidez dos saes de potassio, depois de haver notado que nalgumas das suas experiencias em animaes, cujo sangue havia sido tornado incoagulavel pelo processo já indicado, era necessario, para que se desse a terminação fatal immediata, injectar urina numa quantidade que excedia a que era licito prever em face das conclusões daquelles auctores, e que por este facto pareciam contestaveis, foi soccorrido pela ideia de que os saes de potassio poderiam talvez

---

(1) *C. R. de la Société de Biologie*, 1894, pag. 822.

(2) *Arch. gén. de méd.*, 1892, pag. 324.

dever a propriedades coaguladoras uma parte da sua toxidez.

Para resolver a questão injectou num primeiro coelho uma solução de chloreto de potassio a 3 0/0. A quantidade de liquido que produziu a morte foi de 136<sup>c. c.</sup>, isto é, 65 c. c. por kilo de animal. Pela autopsia verificou-se a ausencia de coagulos no coração e de alteração na côr dos pulmões. Num segundo coelho, que previamente havia recebido uma injeccão de 20 c. c. de extracto de cabeças de sanguesugas, foi egualmente introduzida na veia marginal da orelha a mesma solução de chloreto de potassio e verificou-se ser necessaria uma dósé de 107 c. c. para matar um kilo de animal, ou seja quasi o dobro da mesma solução toxica para obter o mesmo effeito toxico da experiencia precedente.

Acaso poderá ser incriminada, na explicação desta differença, uma coagulação do sangue do primeiro animal?

A resposta deu-no-la GUILHON ao descrever a autopsia: «Pas de caillots visibles dans l'appareil circulatoire; coloration normal des poumons».

A addição do extracto de sanguesugas altera, pois, as condições da experiencia independentemente da questão das coagulações; e introduz uma causa de erro attenuando a toxidez. Não nos parece, na verdade, que seja sem inconvenientes alterar o meio hematico do animal, que vae ser utilizado para a experiencia: as materias albuminoides, que elle contém, podem e devem soffrer, ao contacto do extracto de sanguesugas, reacções que modificam as condições dentro de limites não identicos para todos os casos, e que é impossivel calcular.

Empregar, portanto, o extracto de sanguesugas, equivale a substituir, por uma causa de erro importante, a outra, muito hypothetica, da formação de coagulos. A inconstancia, a raridade deste phenomeno, demonstra que



elle deve ser respeitado, se quizermos operar em condições sempre as mesmas.

LESNÉ (1) procurando igualmente conhecer a nocividade uro-coagulante, instituiu varias experiencias em que substituiu pelo chloreto de sodio, de conhecidas propriedades anti-coagulantes, o extracto de cabeças de sanguesugas empregado por GUILHON. Injectou, para confronto de resultados, urinas normaes e pathologicas, quer sem modificação alguma, quer após a adjuncção daquelle sal na proporção de 10 c. c. dum soluto a 10 0/0 para 100 c. c. d'urina. Analysemos esses resultados, que para o auctor são de molde a evidenciar a necessidade da addição do sal anti-coagulante á urina, cujo coefficiente toxico se pretende determinar.

Foram doze as experiencias realizadas, repartidas por quatro grupos.

Na primeira serie empregou urina de adultos sãos; na segunda, de adultos doentes; na terceira, de creanças sãs; na quarta, de creanças de peito com gastro-enterites.

Eis, por ordem decrescente do poder toxico da urina em natureza, os valores dos equivalentes uro-toxicos e dos uro-coagulantes:

---

(1) Obr. cit., pag. 30.

Experiencias		Resultados	
Numero de ordem na sua respectiva serie	Serie a que pertencem	Dose toxica por kilo de animal	
		Urina sem addição de NaCl	Urina com addição de NaCl
2	IV	13,88	20
* 1	II	16	73,33
4	IV	19	26
5	IV	23	31
1	IV	23,33	31,84
* 4	II	49,16	95
* 1	III	53,67	85,15
3	II	60	81,58
* 2	II	63,24	121
2	III	73,32	100
2	I	86	103,68
1	I	110	165

Uma rapida inspeção deste quadro mostra que o grau de *nocividade* é parallelamente decrescente nas duas columnas dos resultados, salvo para as experiencias que têm um signal á margem; e, duma maneira mais geral, aberta uma excepção apenas para a experiencia 1 da serie II, uma urina que era primitivamente hypertoxica, continua-o sendo após a addição do sal anti-coagulante, e semelhantemente uma urina hypotoxica persiste hypotoxica.

Ainda nestas experiencias as relações não mudam, mas



sómente os numeros isolados; e, num trabalho de physiologia applicado á clinica, esta constancia de relações nos basta. Discordamos portanto da opinião de LESNÉ e, para a podermos rejeitar ainda mais fundadamente, transcreveremos as suas proprias palavras: «C'est seulement avec les urines additionnées de NaCl que nous avons obtenu des crises convulsives chez le lapin».

A phrase é manifestamente contraria ao fim que o auctor se propõe, porquanto diz-nos que a addição do sal não é isenta de inconvenientes. O facto a que nella se allude não nos causou grande surpresa; mais ou menos o haviamos previsto, pelo conhecimento dos trabalhos de HOFFMANN e BOHNE (1), contemporaneos dos de LESNÉ, embora com outro objectivo, e que vieram, com effeito, tornar conhecida a grande facilidade com que se podem produzir convulsões num animal intoxicado por pequenas doses de chloreto de sodio. Dahi o nosso receio de que a introdução deste sal vá modificar qualitativamente a toxidez da urina. E deve modifica-la tambem quantitativamente, alterando as condições de tensão osmotica, de que em breve nos occuparemos.

Assim responderemos á pergunta, que naturalmente occorre fazer, sobre se a addição de chloreto de sodio não irá communicar á urina alguma qualidade nova ou modificar em sentido quantitativo alguma das já existentes.

Aquella phrase de LESNÉ tem applicação ao caso. Mas o conhecimento dos effeitos physiologicos das injeções de sôro artificial permite talvez ir um pouco mais além. Assim é que, tendo as recentes investigações de TOMPSON (2) posto em relevo os notaveis effeitos diureticos das injeções de doses minimas de chloreto de sodio, devemos

---

(1) *Deutch. Archiv. f. klin. med.* 1898. Bd. Lx pag. 603.

(2) *Journal of Physiol.* xxv, 1901, pag. 487.

suppôr que os efeitos diureticos da urina ensaiada serão modificados pela operação additiva de LESNÉ (1).

Por ultimo, as experiencias que LESNÉ invoca para estabelecer a existencia do poder uro-coagulante são muito complexas e podem ser interpretadas diversamente. Pela addição de NaCl á urina vê-se a sua toxidez diminuir; mas não devemos esquecer que este sal pôde formar combinações estaveis com as substancias organicas; está especialmente bem estabelecida a existencia das combinações da glucose e dos albuminoides com o sal marinho; ora, é bem possivel que estas combinações sejam menos toxicas que as substancias primitivas.

Já tivemos occasião de dizer, quando nos referimos á discutida frequencia do apparecimento de coagulos no coração e nos vasos dos animaes mortos por injecções intravenosas de urina, que alguns observadores jámais os notaram. É por isso licito suppor que aquelles auctores, que os descrevem como de grande frequencia, se collocaram em más condições para a autopsia dos seus animaes, talvez por terem sido menos diligentes na pratica desse exame. De facto, BERNARD (2), considerando o animal morto desde o momento em que cessaram os movimentos respiratorios e procedendo acto continuo ao exame necropsico, em 24 experiencias, com urina humana, obteve o seguinte resultado:

Coagulos no coração direito.....	2 vezes
Ausencia de coagulos .....	22 »

Pela descripção do auctor se vê além disso que, num

(1) 2 a 5 c. c. duma solução isotonica de NaCl por kilo de animal são sufficientes para provocar rapidamente uma diurese muito sensivel, que pôde representar mais de 100 vezes a quantidade de liquido injectado.

(2) Obr. cit., pag. 192.



dos dois casos em que havia coagulos, a agonia do animal foi muito prolongada; e certamente foi durante este periodo que os coagulos se formaram.

As duas urinas coagulantes eram hypotoxicas; entre as não-coagulantes havia umas de toxidez normal, outras hypertoxicas e as restantes hypotoxicas: o que mostra a ausencia de relação entre as propriedades coagulantes da urina e a sua toxidez.

MAZAUD (1), descrevendo os resultados da autopsia, praticada sem delongas, de animaes que succumbiram á intoxicção intra-venosa de urinas de esscarlatinosos, escreve as seguintes palavras: — «Presque toujours le cœur continuait à battre quelques minutes, et jámais soit dans le cœur, soit dans les gros vaisseaux nous n'avons relevé trace de la moindre coagulation; du fait sans doute de la dilution par l'urine, le sang paraît beaucoup plus fluide qu'à l'état normal».

Interrogando a respeito do phenomeno da formação dos coagulos as experiencias em que CLAUDE e BALTHAZARD têm estudado o poder toxico da urina (e são ellas em numero superior a 400, algumas das quaes vão já occupar-nos no capitulo immediato para lhe rebatermos a certo respeito as conclusões) reconhecemos ser baldado o trabalho de os pesquisar, assim no coração como nos vasos (2).

Afigura-se-nos agora que podemos julgar-nos de posse de seguros motivos senão para negar absolutamente o chamado poder uro-coagulante, ao menos para o pôr em duvida.

O que é indubitável é que a importancia desta causa de erro, se ella existe, tem sido singularmente exagerada. O emprego de substancias anti-coagulantes modifica o valor

(1) *Les urines au cours de la scarlatine*, Paris, 1898, pag. 46.

(2) *Journ. de Phys. et de Path. génér.*, 1900, n. 1.

numerico, mas não em regra a relação dos equivalentes toxicos das urinas, e póde viciar a experiencia alterando o meio interior do animal-reagente ou a constituição toxica do liquido d'ensaio; deve, pois, ser abandonada nas experiencias de determinação do poder uro-toxico. Se a propria coagulação, quando chegue a produzir-se, fôr um effeito toxico — e nada se oppõe a que assim seja, antes o leva a crer a inconstancia do phenomeno, supprimi-la será falsear a experiencia.

Nas experiencias de determinação da toxidez da urina e do sôro, tem por varios auctores sido conferida uma alta importancia a certas propriedades destes liquidos em virtude das quaes seriam destruidos os globulos do sangue do animal, que soffresse a transfusão: porque dahi resultaria ser posto em liberdade o fermento da fibrina, e a formação de coagulos (KÖHLER, NAUNYN e PAGANI).

Em face das considerações expendidas podemos julgar sufficientemente discutida esta opinião na parte que respeita á urina.

Para outros (PIANNIZZI, ALBERTONI, LANDOIS e HUETER), estes globulos alterados iriam formar embolias nos capillares (1).

Finalmente, CASTELLINO, que attribue á *nucleina*, actuando como zymogeneo do fermento da fibrina e posta em liberdade pela acção globulicida do liquido injectado, os effeitos coagulantes da urina e do sôro, admite que

---

(1) *Il policlinico*, 1899, n.º 19, pag. 796.



«as pretensas qualidades toxicas daquelles liquidos se reduzem fundamentalmente ás suas propriedades globulicidas» (1).

Por seu lado BERNARD affirma que «o poder globulicida da urina não tem sido devidamente estabelecido *in vitro* nem *in vivo*; sabe-se, pelo contrario, da technica histologica que a maior parte das urinas conservam muito bem as hemacias. É só theoreticamente, sob o influxo de considerações attinentes aos phenomenos physicos da tensão osmotica, que se tem supposto que a urina exerceria uma acção globulicida» (2).

Contrariamente ao modo de pensar do seu auctor, estas palavras não valem um argumento de defesa do methodo de BOUCHARD, pois não traduzem rigorosamente a verdade.

Vamos mostral-o. Comecemos por analysar a segunda parte da proposição.

## II. O papel da tensão osmotica na avaliação do poder uro-toxico

Graças, especialmente, aos trabalhos de VANT'HOFF sobre a pressão osmotica, foi nos ultimos annos introduzida nas sciencias biologicas uma noção nova: — a da isotonia ou da egualdade das tensões osmoticas das soluções aquosas.

Sempre as grandes descobertas realizadas no dominio das sciencias physicas têm tido a sua repercussão immediata no estudo dos phenomenos physiologicos e pathologicos da vida animal e vegetal.

Logo que H. DE VRIES reconheceu que as membranas de envolvero das cellulas vegetaes se comportavam como

---

(1) *Sulla tossita del siero de sangue*, etc., Millano, L. VALLARDI, 1895.

(2) BERNARD, loc. cit., pag. 198.

membranas semi-permeaveis, a physiologia dos seres vivos passou a ser estudada á luz dos principios da tensão osmotica.

Os trabalhos de HAMBURGER, de KORANYI, de WINTER, de FANO e BOTAZZI permitem-nos hoje considerar sob um ponto de vista inteiramente novo certas questões, e não das menos importantes, da physiologia geral. Estamos até um tanto propenso a crer que as hypotheses ousadas, que estes trabalhos suscitaram, precederam a accumulção de factos sufficientemente numerosos e estabelecidos que deviam servir-lhes de fundamento. Talvez se tenha um pouco injustamente deixado na sombra a participação activa e intelligente dos elementos proprios do organismo, para se considerar nas trocas nutritivas sómente uma perpetua applicação da lei que tende a equilibrar mathematicamente as pressões dos liquidos organicos.

Seja porém como fôr, e qualquer que venha a ser a sorte que o futuro reserve a estas concepções, é indispensavel para a sequencia do nosso estudo indicar a sua natureza e examinar o alcance da sua applicação ao caso sujeito.

Na platina do microscopio, com cellulas vegetaes vivas e intactas, verificou DE VRIES, que o protoplasma cellular, em presença dum soluto de concentração molecular superior, perde da sua agua de constituição; soffre, por consequente, uma certa retracção; a este phenomeno foi dado o nome de plasmolyse. As mesmas cellulas, mergulhadas numa solução hypoconcentrada, em vez de se retrahirem, tumefazem-se. O equilibrio só se estabelece quando ha isotonia entre o succo cellular e o meio exterior.

O phenomeno de plasmolyse foi estudado por HAMBURGER nas cellulas animaes e especialmente no sangue.

Este auctor observou nas hemacias phenomenos identicos aos descriptos por DE VRIES nas plantas. Ha equili-



brio osmotico entre o conteúdo dos globulos e o plasma sanguineo; as funcções daquelles ressentir-se-ão, pois, se a concentração deste fôr modificada.

Um globulo rubro numa solução de NaCl a 0,55% tumefaz-se por absorpção de liquido e a sua hemoglobina diffunde-se no meio ambiente; nisto consiste o phenomeno da hematologyse. Se pelo contrario a solução fôr a 2%, o globulo reduz-se de volume por perda de agua.

Entre estes dois extremos está a solução que realisa o estado de equilibrio osmotico com o globulo rubro e, portanto, com o sôro. Immerso, com effeito, numa solução de NaCl a 9%, o globulo comporta-se como se fôra banhado pelo plasma sanguineo; ha pois neste caso isotonia. Mas sempre que este equilibrio não fôr estabelecido, isto é, quando o liquido fôr hypotonico ou hypertonico haverá absorpção ou perda de agua. A força que produz este movimento — *força attractiva de agua* (SPANKRAFT), recebeu o nome de *tensão osmotica*.

O que se passa *in vitro* permite-nos a previsão do que se deve passar no animal vivo, quando no seu systema vascular fôr introduzido um liquido não isotonico com o sangue.

A urina humana, que em regra tem uma tensão osmotica mais elevada que o sangue de coelho, sendo só muito excepcionalmente hypotonica; que, em summa, não é isotonica, deve, quando injectada no systema circulatorio daquelle animal, produzir alterações globulares que são a expressão de phenomenos physicos, e não toxicos.

Assim se comprehende como a urina seja dotada dum poder globulicida, cujas manifestações vêm viciar os resultados das experiencias de determinação do seu poder toxico. É o que dizem recentes investigadores, que por considerações deste theor justificam a necessidade de proscrever o methodo das injeções intra-venosas de urina em natureza.

Entretanto, como noutro capitolo demonstraremos, a urina póde manifestar propriedades globulicidas que não sejam a expressão das leis osmoticas. Não deixaremos tambem de notar desde já, que nem todos os corpos estão igualmente submettidos a estas leis; assim, por exemplo, as soluções de uréa actuam sempre sobre as hemacias como a agua distillada, seja qual fôr a sua concentração molecular.

Por outro lado ainda, HAMBURGER demonstrou que os phenomenos de hemolyse, observados *in vitro*, nem sempre se produzem *in vivo* no sangue circulante; talvez os effeitos devidos á falta de isotonia sejam quasi totalmente compensados pela acção da causa, qualquer que ella seja, que mantem constante a força hydrophila das hemacias: «quando é injectada no sangue uma solução hypertonica ou hypotonica, o equilibrio osmotico do meio sanguineo não tarda a restabelecer-se e a força hydrophyla das hemacias fica constante» (HAMBURGER e HEIDENHAIM).

Poder-se-ia todavia dizer que, se as leis osmoticas não intervêm, no caso de injecções de soluções anisotonicas como a urina, para produzir a destruição globular, podem entretanto determinar no seio dos succos cellulares da economia, onde o sangue transporta as substancias injectadas, phenomenos de plasmolyse generalisada, puramente physicos, que virão perturbar o estudo da toxidez propriamente dita.

Importa, pois, verificar o facto e precisar em que medida os phenomenos de tensão osmotica interferem nas experiencias de avaliação do poder uro-toxico.

Crêem muitos auctores, que pelo facto de a urina humana e o sôro do coelho não serem equimoleculares, a doutrina da toxidez urinaria, estabelecida por BOUCHARD antes do advento das novas noções sobre a isotonia, não repousa sobre bases solidas. HYMANS VAN DEN BERGH vae



até á affirmação de que «esta ordem de investigações recebeu um golpe mortal» (1).

Áparte esta opinião radical, a critica ao methodo de BOUCHARD, iniciada e sustentada especialmente na Allemanha, e assente nos principios que vimos de expôr, tem sido essencialmente formulada nos seguintes termos: — A tensão osmotica das urinas é muito variavel e a do sangue é quasi constante; a injeccão em proporção notavel duma urina de tensão osmotica muito elevada nas veias dum animal, deve modificar brusca e sensivelmente a tensão osmotica do plasma sanguineo e quebrar, em detrimento dos elementos figurados, a isotonia deste plasma, a qual representa a condição physica da acção normal dos globulos e até da sua existencia.

CLAUDE e BALTHAZARD tomaram sobre si o encargo de determinar experimentalmente a parte que deve ser reservada aos phenomenos physicos de plasmolyse dos elementos cellulares na avaliação da toxidez chimica da urina pelo methodo das injeccões intra-venosas.

Do resultado desses estudos nos vamos occupar detidamente.

Seja-nos, porém, permittido abrir aqui um parenthesis a fim de resalvarmos uma verdade historica, pois não desejâmos encetar a exposição e a critica dos trabalhos de CLAUDE e BALTHAZARD sobre a «osmotoxidez» da urina, sem deixarmos consignado que o professor BOUCHARD já anteriormente ao conhecimento das leis da tensão osmotica tinha notado, como se infere com toda a clareza da leitura dalguns trabalhos seus, que as variações de densidade da urina — elle não dizia ainda as variações da isotonia — exercem uma influencia sobre o grau de nocividade de acção da

---

(1) *Zeitschr. f. Klon. med.* Bd. xxxv, 1898, cit. por BERNARD.

urina injectada; que a agua distillada mata na dóse media de 100 c. c. por kilo de animal, ao passo que com uma solução salgada a 7‰ se pode chegar a sextuplicar a massa do sangue antes de provocar a morte que, quando sobrevem, é o resultado da distensão excessiva do systema vascular e de rupturas capillares, ficando os globulos indemnes, emquanto a agua distillada os intumescce e dissolve a hemoglobina; que a morte por injeção de agua salgada só é produzida sendo a introdução do liquido feita muito rapidamente, pois se a absorção fôr moderada por fôrma a realisar-se proporcionalmente á capacidade secretoria renal, póde fazer-se penetrar no sangue e eliminar pelos rins, num dado espaço de tempo, sem provocar accidentes, uma quantidade de liquido vinte vezes superior á totalidade da excreção urinaria normal no mesmo tempo.

As experiencias de DASTRE e LOYE sobre a lavagem do sangue vieram, com o emprego doutra via de introdução (BOUCHARD havia recorrido á via intra-bronchica), demonstrar o mesmo facto.

Finalmente BOUCHARD estabelecera que certas urinas actuavam como a agua salgada, sendo menos toxicas que a agua distillada. Eram urinas de individuos affectados de nephrite intersticial, nos periodos visinhos da uremia; a maior parte das materias toxicas ficavam retidas e apenas certas substancias — um pouco de urêa e saes, sobretudo chloreto de sodio — se eliminavam e davam á urina a moderada densidade que preservava os globulos da destruição. BOUCHARD não dizia o grau de tensão osmotica que a fazia isotonica.

Tinha este auctor razões de sobra para não desconhecer a influencia physica exercida sobre os globulos pela maior ou menor concentração da urina injectada.

Segundo cremos foi elle o primeiro a abordar este assumpto experimentalmente. Para o seu processo de dosa-



gem dos globulos do sangue no estado fresco chegou a descobrir, por tentativas, recorrendo ao microscopio, um liquido que não provocava nenhuma modificação na composição das hemacias; que não augmentava nem diminuía as suas differentes dimensões; que, pela sua densidade, pela maior ou menor quantidade de saccharose contida em dissolução, era indifferente: dir-se-ia hoje — isotonico (1).

As primeiras tentativas de MALASSEZ, para a obtenção de um liquido indifferente aos globulos rubros, são posteriores áquellas a que vimos de nos referir. Todavia, BUCHARD, que revela ter tido a noção da influencia, nociva para os globulos, da mistura do sangue com uma solução de substancias solidas duma concentração demasiadamente reduzida ou elevada; que applicou esta noção, mostrando que em virtude das substancias dissolvidas, a urina póde ser menos toxica que a agua distillada, antes de DE VRIES publicar os seus trabalhos sobre a força de turgescencia nas cellulas vegetaes, antes de HAMBURGER emprehender a sua serie de estudos sobre a influencia que as soluções salinas exercem sobre os globulos, antes de VANT'HOFF ter estabelecido as leis da tensão osmotica, — aceita como justa a critica feita ao seu methodo e formulada nos termos já expostos; e patrocina com toda a auctoridade do seu nome as conclusões de CLAUDE e BALTHAZARD. Nós não as perflhamos; ao contrario, contestando-lhes o valor, propomos sustentar a seguinte these: — a anisotonia da urina em relação ao sôro não deve preoccupar-nos na determinação do seu poder toxico pelo methodo das injecções intra-venosas.

---

(1) *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1870.

CLAUDE e BALTHAZARD consideram na toxidez global da urina dois elementos distintos:— a acção nociva das substancias toxicas que ella contém, e a *osmotoxidez* (1) devida á falta de isotonia da urina com o sangue.

Designando por U a toxidez experimental, por T a toxidez chimica e por I a osmonocividade, será:  $U = T + I$ .

Numa primeira serie de experiencias ácerca das relações entre a «toxidez verdadeira» (toxidez chimica) duma solução e a sua tensão osmotica, aquelles auctores chegaram ás conclusões seguintes: (2).

1.º — Em solução isotonica a toxidez verdadeira é inversamente proporcional ao volume da diluição.

2.º — Em solução não isotonica a relação precedente é ainda exacta, sob a condição de que as soluções ensaiadas tenham a mesma falta de isotonia em relação ao organismo do animal em experiencia.

3.º — Em solução não isotonica a toxidez verdadeira duma substancia cresce com a falta de isotonia.

Estas proposições têm no debate uma importancia minima; não nos occupámos por tal motivo das experiencias que as fundamentam, e que foram feitas com soluções simples de substancias toxicas (sulfato de strychnina ou chlorhydrato de morphina). Reproduzimo-las comtudo, por termos de alludir a uma interpretação que uma dellas re-

(1) Por este termo exprimem os auctores uma acção physica, não verdadeiramente toxica; é pois preferivel dizer — *osmonocividade*.

(2) *C. R. de la Société de Biologie*, 1899, pag. 430.



cebeu da parte de BERNARD (1) e que não está, manifestamente, no pensamento dos seus auctores.

Em publicações subsequentes apresentaram dois processos de suppressão das causas de erro inherentes á osmonocividade, a saber: — tornar a urina isotonica com o sangue do coelho, mediante a diluição com agua distilada ou — caso raro — por meio da addição de NaCl; — effectuar a correcção por intermedio duma formula e duma taboa de valores deduzidos das suas experiencias, uma vez determinada a toxidez global das urinas anisotonicas.

\*

Para determinar o gráu de nocividade, que deve ser imputado á anisotonia (osmonocividade) na génese dos accidentes toxicos mortaes, parece licito subordinar o trabalho experimental ao seguinte raciocinio.

Tomemos uma urina qualquer, injectemo-la e determinemos a sua toxidez; como a tensão osmotica desta urina differia da do sangue do animal, a toxidez determinada comprehenderá as alterações phisicas resultantes desse facto e as acções chimicas a que é devida a toxidez propriamente dita.

Tomemos seguidamente outra porção de urina da mesma proveniencia e reduzamo-la, por uma diluição prévia, á tensão osmotica do plasma sanguineo e procedamos de novo á determinação da dóse necessaria para a producção do effeito mortal; como foi evitada a alteração da tensão osmotica do plasma, foi eliminada a osmonocividade e

---

(1) Obr. cit., pag. 203.

obtida a toxidez verdadeira. Por uma simples differença facil será calcular o coefferente da osmonocividade na primeira experiencia.

Assim procedeu LESNÉ, que estudou comparativamente no coelho os effeitos toxicos da urina em natureza e depois de tornada isotonica com o sôro. Para conseguir este ultimo resultado fundou-se sobre o facto — que, como é sabido, se verifica quando a osmose se estabelece atravez duma membrana rigorosamente impermeavel ás substancias dissolvidas, — da egualdade de tensão osmotica se realisar quando os dois liquidos, submettidos á cryoscopia, apresentam o mesmo abaixamento do ponto de congelação.

«Adoptei, diz LESNÉ, o processo cryoscopico de RAOULT e DRESER que é baseado no seguinte principio: — duas soluções que contêm egual numero de moleculas no mesmo volume de dissolvente, têm egual ponto de congelação; ora duas soluções equimoleculares são isotonicas».

Ha outros processos para a apreciação da tensão osmotica duma solução: o das cellulas vegetaes DE VRIES, o do hematocrito de HAMBURGER e o do osmometro de PFEFFER.

O processo das cellulas vegetaes DE VRIES é, porém, em physiologia e sobretudo em clinica, duma importancia minima. É falta de precisão, além de nem sempre ser facil encontrar folhas vegetaes que conttenham cellulas proprias para a plasmolyse. Só por uma fôrma indirecta, por meio de diluições successivas, elle poderá servir para medir uma pressão osmotica e, portanto, uma concentração molecular qualquer; com relativa facilidade permite sómente apreciar a isotonia ou a anisotonia duma solução em relação a outra.

Hamburger escolheu para reagente as hemacias.

Pelo processo da hematolyse, que pareceria dever ser o de eleição, porquanto permite observar o facto contra o



qual, segundo as ideias em discussão, nos devemos precaver nas investigações sobre a toxidez urinaria pelo processo das injeções intra-venosas, o calculo duma concentração molecular qualquer é, como no processo DE VRIES, muito complicado.

Em certa ordem de investigações clinicas o seu emprego é mesmo impossivel; por exemplo, quando o liquido a examinar possuir uma côr mais ou menos sanguinolenta, o que não raro succede com as serosidades, ou quando contiver uma substancia destruidora das hemacias.

O osmometro de PFEFFER e bem assim a cryoscopia permitem calcular directamente o numero das moleculas em solução.

Mas o primeiro destes methodos é extremamente delicado, e demanda grandes quantidades de liquido, o que difficulta ou impossibilita o seu emprego á determinação da tensão osmotica dos humores do organismo.

Resta a cryoscopia. É pela sua simplicidade e sufficiente precisão o methodo preferido pelo physiologista.

LESNÉ não justifica no seu trabalho a preferencia dada á cryoscopia; mas, como acabamos de vêr, facil é encontrar razões abonatorias da excellencia deste processo nas suas applicações biologicas em geral; nada diremos por emquanto do que pensamos sobre a sua applicação ao caso sujeito.

A cryoscopia permite apreciar rapidamente a concentração molecular dos humores do organismo.

As leis que regem a pressão osmotica e as da cryoscopia podem condensar-se em duas proposições geraes:

$\alpha$ . Duas soluções equimoleculares tem o mesmo  $\Delta$ ; duas soluções equimoleculares são isotonicas.

Portanto: duas soluções que têm o mesmo  $\Delta$  são isotonicas.

$\beta$ . Duas soluções não equimoleculares não têm o mesmo  $\Delta$  e não são isotonicas; a que encerra mais moleculas

tem um  $\Delta$  mais elevado, possui uma pressão osmótica mais forte, é hipertónica, e vice-versa.

A cryoscopia pôde, pois, servir para reconhecer as modalidades da pressão osmótica: isotonia, hipertonia, hypotonia.

Nos quadros seguintes condensamos, reduzindo-os ao essencial, os resultados das doze observações daquelle auctor:

Urinas normaes			
	Toxidez (l)		Toxidez
$\Delta = \begin{cases} -1,68 \\ -1,68 \end{cases}$	35	$\Delta = -0,59$	35,5
	35		72

Urinas patho'ojicas			
	Toxidez		Toxidez
$\Delta = \begin{cases} -0,76 \\ -1,28 \\ -1,32 \\ -1,16 \\ -0,86 \\ -1,79 \\ -1,85 \\ -2 \\ -1,12 \\ -0,70 \end{cases}$	88	$\Delta = -0,59$	98
	85		77
	56		44
	52		43
	72		125
	63		48
	33		51
	36		28,5
	46		98
	113		118

(1) Já noutra parte tivemos ensejo de mostrar os inconvenientes desta maneira de dizer; é entretanto a que LESNÉ emprega.





	Urina em natureza			Urina isotônica		
	Densidade	Valor de $\Delta$	Equivalente tóxico	Densidade	Valor de $\Delta$	Quantidade de urina contida na dose da mistura mortal para 1 kilo de coelho
De homem	1021	-1,8	42	1005	-0,59	50
Urina normal	Exp. I					
	Exp. II	1021	-2,06	254	1007	64
	Exp. III	1022	-1,72	244	—	+126 ( $\alpha$ )
Urina pathologica	Letargia chronica; insuficiencia hepatica	1006	0,72	37	—	74
	Nephrite chronica; anasarca	1017	-1,24	72	—	76
	Gotta; nephrite intersticial	1007,5	-0,77	118	—	78
	Hypertrophia prostatae; pyelo-nephrite esquerda	1010	0,91	136	—	221

( $\alpha$ ) O animal não morreu com 369 c. c. de diluição por kilo do seu peso; nesta massa de liquido havia 126 c. c. de urina.



Os resultados destas experiencias são inquestionavelmente interessantissimos a multiplos respeitos; procuraremos fazer sobresair o valor dos ensinamentos que elles nos fornecem. É, como veremos, decisiva a sua importancia para a regulamentação da technica experimental nas investigações do poder toxico da urina. Um auctor recente (1) avançou a affirmação de que nas experiencias sobre toxidez os phenomenos physicos da osmose desempenham não só um papel preponderante, mas exclusivo. Tal asserção é, porém, formalmente desmentida pela variabilidade numerica representativa da toxidez das soluções isotonicas.

E sendo parcial, será porventura esse papel preponderante? Em tal caso deverá a toxidez estar em relação com o abaixamento do ponto de congelação. Ora as experiencias de BERNARD auctorisam-nos a uma conclusão contraria. Confrontando, na verdade, os coefficients toxicos (servindo-nos da linguagem, aliás incorrecta, daquelle auctor) indicados na 2.<sup>a</sup> columna do quadro immediato, deduzido do precedente, aos correlativos coefficients isotonicos, que se encontram na mesma linha da columna seguinte, desde logo se nota que uma urina não é tanto mais toxica quanto mais elevada é a sua concentração molecular, isto é quanto mais se afasta de  $-0,59$  o seu ponto  $\Delta$ :

Experiencias	Dóse mortal de urina para 1 kilo de coelho, expressa em c. c.	Valor de $\Delta$
IV	37	- 0,72
VI	118	- 0,77
VII	196	- 0,91
V	72	- 1,24
III	274	- 1,72
I	42	- 1,98
II	254	- 2,06

(1) HYMANS VAN DEN BERGH, loc. cit.

A corroborar e a completar a demonstração da influencia accessoria da tensão osmotica estão os Algarismos deste outro quadro, onde as experiencias se encontram dispostas por ordem decrescente do valor toxico: elle nos mostra que as urinas isotonicas tẽem uma toxidez proporcional á das urinas anisotonicas; uma urina hypertoxica persiste hypertoxica depois da correcção isotonica; e semelhantemente para as urinas hypotoxicas. E é isso unicamente o que importa.

Experiencias	Toxidez		Valor de $\Delta$
	Urina em natureza	Urina isotonica	
IV	37	44	— 0,72
I	42	50	— 1,98
V	72	76	— 1,24
VI	118	98	— 0,77
VII	196	221	— 0,91

Não incluimos neste quadro duas das experiencias de BERNARD anteriormente indicadas: a exp. II e a exp. III.

Em ambas estas experiencias a urina foi filtrada pela vela CHAMBERLAND e despojada assim duma parte da sua toxidez. A exp. III não figura no quadro, porque não póde ser interpretada devidamente: Bernard interrompeu a injecção antes da morte do animal.

A exp. II suggerẽ-nos considerações que desejamos deixar desde já consignadas. A urina era duma elevada concentração molecular ( $\Delta = -2,06$ ) e a dóse necessaria para produzir a morte de um kilo de animal foi de 254 c. e.; parece, pois, que os phenomenos de osmose tiveram um papel nullo. E, na verdade, depois da correcção isotonica, esta urina mata na razão de 236 c. e. por kilo, numero



que pouco differe do que havia sido obtido na experiencia com a urina em natureza; o que leva a crêr que a morte deve ser antes imputada á propria massa do liquido do que a qualquer qualidade do mesmo.

Mas o que convém especialmente notar é que o calculo da toxidez, feito neste caso como para as outras experiencias, entrando em linha de conta a diluição para ser obtida a isotonia, quer dizer, deduzindo do numero que representa a dóse mortal a quantidade de agua addicionada, dá um coefferiente de toxidez igual a 64, em vez de 254, que é o da mesma urina em natureza e notavelmente hypertonica!

Seríamos assim conduzidos a admittir que a urina isotonica é muito mais toxica que a urina não isotonica, o que CLAUDE e BALTHAZARD não deixarão certamente de confessar que é um erro.

Devemos pois concluir que o processo de correcção pela diluição vicia as experiencias em muito mais alto grau que os phenomenos devidos á anisotonia da urina.

Não aceitaremos que a urina diluida de maneira a ser tornada isotonica seja mais toxica que a urina em natureza, mas concluiremos que as causas de erro introduzidas nas experiencias, pelo methodo das diluições, podem levar a resultados absurdos.

LESNÉ obteve, como vimos, resultados identicos aos de BERNARD; por elles se vê igualmente que a diluição effectuada para tornar a urina isotonica com o sôro, introduz uma causa de erro no calculo da toxidez real:— uma causa de erro, cuja importancia sobreleva á da osmonocividade.

Pelo que respeita ás qualidades toxicas da urina, BERNARD notou, nas experiencias comparativas a que alludimos, que as mesmas manifestações symptomaticas se succediam pela mesma ordem e com uma regularidade perfeita nos animaes injectados com urina da mesma

proveniencia; sómente nos casos de redução á isotonia esses phenomenos appareciam com um atrazo proporcional á diluição da urina.

\*

Antes de proseguirmos, faremos notar que ha no trabalho de BERNARD uma passagem que merece ser rectificada. O auctor, depois de ter sido levado á conclusão de que «não ha relação entre o coefficiente toxico e o coefficiente isotónico duma urina», accrescenta: «o que é contrario á 3.<sup>a</sup> proposição de CLAUDE e BALTHAZARD» (1).

Na verdade, estes auctores affirmam que — em solução não isotónica, a toxidez verdadeira duma substancia augmenta com a falta de isotonia; e no mesmo trabalho em que se encontra esta proposição, os auctores definem toxidez verdadeira a toxidez chimica das substancias em dissolução na urina.

Uma approximação destas duas affirmações exprime realmente uma opinião opposta á que resulta das experiencias de BERNARD: estas demonstram, com effeito, que a toxidez da urina não está necessariamente em relação inversamente proporcional ao seu coefficiente isotónico. Mas que BERNARD attribue a CLAUDE e BALTHAZARD uma opinião que estes auctores não podem perfilhar, resalta á evidencia do simples facto delles se referirem a uma experiencia com uma urina que congelava a  $-0^{\circ},86$  e que matava na dóse de 17 c. c. por kilo de animal, muito mais toxica, conseguintemente, que outra urina que tinha  $-1^{\circ},68$  para valor de  $\Delta$  e 42 c. c. para valor da toxia.

---

(1) Vid. pag. 61.



CLAUDE e BALTHAZARD não dizem que a toxidez global da urina, tal como é determinada pelo methodo de BOUCHARD, seja tanto maior quanto mais se afaste de  $-0^{\circ},59$  o seu ponto  $\Delta$ ; o que affirmam é que, á parte a acção physica nociva resultante da falta de isotonia (osmotoxicidez), uma mesma quantidade de substancia toxica exerce uma acção mais importante em solução anisotonica que em solução isotonica. «L'anisotonie de l'urine injectée a pour effet d'amener des échanges osmotiques qui favorisent la diffusion des poisons injectés et accroissent la rapidité de leur action». É a ideia expressa na 3.<sup>a</sup> proposição.

\*

Varios auctores, e entre elles principalmente CLAUDE e BALTHAZARD, disseram: tornemos a urina isotonica com o sangue do coelho, fazendo que ella congele a  $-0^{\circ},56$ , e teremos supprimido a osmonocividade.

Mas o numero que representa a tensão osmotica do sangue do coelho é fixo e invariavel?

Esta pergunta deve naturalmente ser formulada aos que entendem que a urina injectada nas experiencias de determinação do seu poder toxico, deve ter o mesmo ponto de congelação que o sôro de coelho normal.

Para aquelles auctores a invariabilidade deste numero não parece duvidosa, pois admittem que a concentração do sôro deste animal corresponde, como ficou dito, a um abaixamento de  $0^{\circ},56$  e do ponto de congelação da agua: « $0^{\circ},56$  é, na opinião de todos os auctores, o valor de  $\Delta$  do sôro do coelho». Esta affirmacção é menos exacta. O  $\Delta_{\sigma}$  tem sido determinado na serie animal por varios experimentadores; e pelos resultados de que temos conhecimento

vemos que o seu valor no coelho é expresso pelos numeros seguintes : (1).

WINTER.....	1 experiencia	:	-0,57
KORANYI.....	14 experiencias	:	-0,55 a -0,62
KORANYI e FISCH.....	9	>	-0,55 a -0,62
FISCH e MORIEZ.....	33	>	-0,54 a -0,67

Como é pois que CLAUDE e BALTHAZARD supõem que escolhendo um coelho ao acaso operam sobre um animal, cujo  $\Delta$  do sangue é egual a  $-0,56$ ? Aceitemos por hypotese que esse valor é de  $-0,67$ ; nas veias do animal será então injectado um liquido duma concentração inferior, de menos  $\frac{1}{6}$ , á do seu sangue.

LESNÉ e BOUSQUET tomaram para valor de  $\Delta$  nas suas experiencias o numero  $-0,59$ , que mais se approxima da média geral.

Não ha na realidade senão um meio de operar com rigor: é fazer a determinação do ponto de congelação para cada animal. Entretanto, se os auctores tivessem procedido assim, não deixariamos de lhe objectar que a extracção do sangue, na quantidade necessaria para a determinação do seu ponto cryoscopico, constitue um traumatismo equivalente a uma nova causa de erro.

A breve trecho, porém, CLAUDE e BALTHAZARD adoptaram uma nova maneira de proceder, que parece judiciosa: injectaram a mesma urina em graus diversos de concentração; o grau de concentração, correspondente ao minimo de nocividade global, foi considerado como o que supprimia a osmonocividade.

Desta fórmula procuraram os auctores responder á obje-

(1) *Presse médicale*, 1900, pag. 261.



ção de que se a urina isotónica com o sêro poupa o glóbulo rubro, pôde ir entretanto lesar physicamente outros elementos, porventura os mais diferenciados da economia, cujas lesões importem perturbações graves e cuja porosidade molecular é desconhecida. E não se diga que o sangue banhando estas cellulas é isotónico com o seu conteúdo; se assim fosse a vida não existiria, porque não haveria trocas entre o sangue e os tecidos. O que se pôde dizer é que as tensões osmoticas dos diversos tecidos oscillam em torno duma média, representada pela tensão osmotica do sangue; mas quando são injectadas substancias toxicas nas veias, difficil é dizer se a sua osmonocividade será minima quando as soluções injectadas foram isotonicas com o sangue, ou com um qualquer dos tecidos; é mesmo verosimil admittir que este minimo seja obtido no caso da solução ser isotónica com o tecido mais delicado.

Certos auctores foram assim levados a concluir que para a urina humana o ponto de congelação da diluição isotónica (a diluição isotónica sendo assimilhada á que corresponde ao minimo de toxidez global) era  $-0,55$ .

O facto de conhecermos experiencias de HALLION e CARRION, (que, acceitando este numero para  $\Delta_{\tau}$  do coelho, diluiam a urina até que ella apresentasse este ponto de congelação) nas quaes esta diluição comportava, pelo contrario, uma toxidez global exagerada em relação á da urina simples, levava-nos desde logo a não acceitar sem reserva, como geral, a conclusão de CLAUDE e BALTHAZARD.

Occorreu-nos procurar em differenças de technica a explicação desta divergencia. Seguimos, porém, um caminho mais seguro: analysando os trabalhos destes auctores, facil nos foi reconhecer que as suas proprias experiencias se não coadunavam com o gráu de generalidade com que formularam tal conclusão.

Sem allegarem razão alguma operam num conjunto de seis experiencias uma selecção das mais arbitrarías.

Os auctores fundam-se, com effeito, em quatro experiencias, nas quaes o ponto de congelação da diluição que tornava a urina menos offensiva era respectivamente: — 0,56; — 0,55; — 0,55; — 0,54. Não conhecemos pormenores das tres ultimas; mas na primeira memoria de CLAUDE e BALTHAZARD encontramos descriptas tres experiencias, uma das quaes forneceu o primeiro dos quatro algarismos citados, isto é — 0,56. Vamos resumi-la.

Trata-se duma urina que congelava a — 1°,30. A sua toxidez era de uma toxia por 40 c. c.

Progressivamente diluida, verificou-se experimentalmente que a addição de egual volume de agua eleva a dóse mortal da mistura a 100 c. c.

Nesta quantidade de liquido, que equivale a uma toxia, ha 50 c. c. de urina; portanto, 40 c. c. da urina que não diluida e congelando a — 1°,30 continham uma toxia, contêm apenas 0,8 quando a esta urina é addicionado o seu volume de agua.

Diluida com duas vezes o seu volume de agua, a dóse mortal por kilo ascende a 153 c. c. O numero de c. c. de urina primitiva contidos na dóse mortal da diluição é de 51. A toxidez correspondente a 40 c. c. de urina pura será  $\frac{40}{51} = 0,78$ .

Diluida com tres vezes o seu volume de agua a dóse mortal da mistura é, como ha pouco, egual a 153 c. c. Mas o numero de c. c. de urina primitiva que esta dóse contém é apenas 38, e portanto a toxidez correspondente a 40 c. c. da urina não diluida é 1°,05.

Effectuando estas e outras diluições com a mesma urina, os auctores verificam que a toxidez global dum volume determinado vae diminuindo a principio para augmentar em seguida. A toxidez verdadeira essa deve conservar-se



invariavel; e, para lhe determinarem o valor, procuraram o grau de diluição que annullava a osmonocividade.

Com os resultados das suas experiencias constroem uma curva. Numa linha vertical marcam um comprimento que representa uma toxia, quantidade de toxidez contida em 40 c. c. de urina não diluida; e, numa linha horizontal, comprimentos proporcionaes a 1, 2, 3...9, pois á urina ajuntaram successivamente 1, 2, 3...9 vezes o seu volume de agua. Sobre o eixo das abscissas levantam, nestes diferentes pontos, ordenadas, cujo comprimento representa a quantidade de toxidez correspondente ao volume da diluição que contém os 40 c. c. de urina primitiva, isto é, nos ensaios que transcrevemos: 0,8; 0,78; 1,05.

O ponto mais baixo desta curva deve ser aquelle em que a toxidez dos venenos contidos nos 40 c. c. de urina seja menor, quer dizer, aquelle em que a osmonocividade fôr nulla. Este ponto, ao qual corresponde a diluição isotonica, está, como o mostra o traçado da referida curva (1), comprehendido entre as diluições 1 e 2. Para o determinarem exactamente recorreram ao calculo e verificaram que neste caso a diluição isotonica é dada pela mistura de uma parte de urina para 1,32 de agua. Para esta diluição a toxidez dos venenos urinarios contidos em 40 c. c. de urina primitiva é de 0,76. Este valor deve representar a toxidez verdadeira.

Portanto, a quantidade de urina que encerra 1 toxia de toxidez global, seja 40 c. c., contém apenas 0,76 de toxidez verdadeira.

A differença :  $1 - 0,76 = 0,24$ , representa a quantidade de osmonocividade contida em 40 c. c. de urina não diluida. Assim 40 c. c. de urina, que matavam um kilo de animal pela somma da toxidez verdadeira e da

---

(1) *Journ. de Phys. et de Path. génér.*, 1900, n. 1, pag. 59.

osmonocividade, matariam sómente  $0^{\circ},760$  de coelho pela toxidez verdadeira.

Para determinarem o ponto de congelação da diluição isotónica, os auctores fazem o seguinte raciocínio que, se é simples, não deixa de ser, pelo motivo que dentro em breve exporemos, menos exacto: a urina primitiva congelava a  $-1^{\circ},30$ ; pela addição de 1,32 de agua para 1 de urina, obtém-se um volume total de 2,32 vezes o volume primitivo da urina; e, como o mesmo numero de moleculas se encontra dissolvido numa quantidade de agua 2,32 vezes maior, o ponto de congelação da diluição será 2,32 vezes menor, portanto  $\frac{1,30}{2,32} = 0^{\circ},56$ . Eis o numero encontrado para valor de  $\Delta$  da diluição isotónica nesta experiencia.

Em poucas palavras se póde resumir a maneira de proceder de CLAUDE e BALTHAZARD: injectam a um coelho urina em natureza e as suas diluições successivas; e a experiencia mostra-lhes que o volume da urina primitiva contido na dóse mortal vae a principio augmentando, diminuindo em seguida.

Por consequencia a venenosidade dum volume determinado de urina vae decrescendo a principio para crescer depois; ora, a nocividade chimica sendo constante, só a nocividade physica varía, annullando-se na isotonia. Logo, será isotónica a diluição que corresponder ao ponto em que a nocividade total cesse de crescer para começar a decrescer. Representando estas variações por uma curva, a isotonia corresponderá ao ponto mais baixo dessa curva. Determinada experimentalmente essa linha por um certo numero de pontos encontrados pela investigação directa da toxidez das diversas diluições da urina, o ponto mais baixo foi dado pelo calculo. E assim souberam os auctores que o ponto de congelação para a qual havia isotonia era, na experiencia descripta,  $0,55$ . Generalizando os re-



sultados de quatro experiencias deste theor, os auctores formularam este principio: «para supprimir a nocividade physica exercida pela urina em injeção intravenosa, é necessario dilui-la de tal maneira que a mistura congele a  $0^{\circ},56$ » (1).

Impugnamos tal conclusão.

A curva em questão só foi obtida sob a condição de ser desprezado um dos numeros experimentalmente obtidos e que tem como os outros direito a ser representado. Mas ha mais e ha peor: se construirmos as curvas correspondentes ás duas experiencias descriptas a par da precedente, obtemos não o numero  $-0,56$ , mas  $-0,48$  num caso, e  $-1,25$  no outro!

Esta flagrante discordancia diz tudo. É inutil insistir. Portanto e em conclusão: — CLAUDE e BALTHAZARD procedem duma maneira menos rigorosa quando, para tornarem a urina isotonica com o sangue do coelho, a diluem até que o seu ponto de congelação seja  $-0^{\circ},56$ , porquanto o  $\Delta$ , daquelle animal pôde ter um valor muito diverso,  $0,77$  por exemplo (FILTZ e MORIEZ); — CLAUDE e BALTHAZARD deduzem das suas experiencias uma conclusão menos bem fundada; o seu pequeno numero e a maneira por que foram conduzidas não auctorisam a admittir que uma urina que congela a  $-0^{\circ},55$  seja destituida de acção osmonociva.

Os experimentadores esqueceram justamente o que constitue a caracteristica differencial entre as substancias organicas e os saes mineraes, sob o ponto de vista da obediencia ás leis da osmose. As soluções salinas não seguem estas leis rigorosamente. O  $\Delta$  duma solução diluida de certos saes é mais baixo, mais longe de  $0^{\circ}$ , do que se

---

(1) *Soc. de Biologie*, 1900, pag. 525.

podia prever pelo calculo, partindo de  $\Delta$  duma solução concentrada. Parece, em summa, que na solução diluida ha mais moleculas que na solução concentrada. Para explicar este facto, SWANTE ARRHENIUS aventou a hypothese de que certas moleculas se dissociam espontaneamente nos seus iões. Á medida que se vae diluindo a solução vae augmentando o numero das moleculas assim transformadas e o de iões livres, particulas activas que retardam a congelação.

A molecula de NaCl, por exemplo, dissocia-se, segundo a concepção de ARRHENIUS, nos seus iões Na e Cl.

Ora os iões comportam-se como verdadeiras moleculas não dissociadas, e como o ponto de congelação, ou o que vale o mesmo, a tensão osmotica, é função do numero de moleculas, não de moleculas chimicas, mas de moleculas cryoscopicas, de monadas, segundo a expressão de RAOULT (*mollen* dos physiologistas allemães), abrangendo este termo todas as particulas physicas existentes no liquido, a diluição não deixa de influir sobre o ponto de congelação (1).

É o que a experiencia demonstra.

Não se póde portanto admittir que uma urina que congelava a  $-1,3$ , tenha, após a sua diluição com igual volume de agua, um valor de  $\Delta = 0,65$  ou igual a  $-0,13$  quando diluida com nove vezes o seu volume de agua.

Aquelles auctores, para tornarem a urina physicamente indifferente, isotonica com o sôro, para extinguirem a sua acção osmonociva, procedem duma maneira duplamente viciosa. Determinam o  $\Delta$  da urina e suppondo constante o  $\Delta_{\sigma}$  do coelho, calculam a quantidade de agua que é ne-

---

(1) Não desconhecemos que a theoria da ionisação dos saes em soluções diluidas tem sido muito combatida; ella constitue, porém, a melhor explicação dos factos observados.



cessario juntar-lhe para o effeito desejado. Assim, a urina que congela a  $-1,30$  receberá uma quantidade de agua indicada pelo calculo  $\frac{-1,30}{-0,56} = 2,32$ ; quer dizer, a 1 c. c. de urina ajuntar-se-á 1,32 de agua.

Para o sôro esta influencia da diluição é muito grande; é menos accentuada, posto que por vezes notavel, para a urina. Para o sôro, que ora nos não interessa, limitarnos-emos a citar uma das muitas observações comprovativas, de HAMBURGER:

Sôro não diluido. ....	$\Delta = -0,64$
Sôro diluido com cinco volumes de agua ...	$\Delta = -0,136$

Ora, partindo deste valor, o calculo daria para  $\Delta$  do sôro primitivo :  $-0,816$ .

A respeito da influencia da diluição sobre o  $\Delta$  da urina urina referiremos as observações seguintes:

	$\Delta$ observado	$\Delta$ calculado	Diferença
I			
Urina normal.....	0,875	—	—
1 de urina + $\frac{1}{2}$ de agua .....	0,61	0,583	0,027
1 " + 1 " .....	0,45	0,437	0,013
1 " + 2 " .....	0,31	0,291	0,019
1 " + 3 " .....	0,235	0,218	0,017
1 " + 4 " .....	0,19	0,175	0,015
II			
Urina normal.....	1,99	—	—
1 de urina + 1 de agua .....	1,04	0,995	0,045
1 " + 3 " .....	0,53	0,497	0,033
III			
Urina normal.....	1,73	—	—
1 de urina + 1 de agua .....	0,91	0,865	0,045
1 " + 2 " .....	0,66	0,643	0,017
1 " + 3 " .....	0,505	0,432	0,073
1 " + 4 " .....	0,21	0,173	0,037

Inversamente, a investigação do ponto cryoscopico mostra que a concentração diminue o numero dos iões livres e o abaixamento de  $\Delta$  não augmenta parallelamente.

Donde se infere que só experimentalmente e não pelo calculo, se poderá determinar a diluição isotonica (1).

(1) Aos iões dos saes parece caber o desempenho duma importante funcção reguladora nos organismos vivos.

ACHARD e LOEPER communicaram á Sociedade de Biologia de Paris, na sua sessão de 15 de junho do anno corrente (a), o resul-

(a) *C. R.*, n.º 2, 1901.



Para reduzir a urina a um gráu de concentração tal que o  $\Delta$  seja egual a  $-0,56$ , póde ser necessario ajuntar

tado das suas investigações emprehendidas no proposito de determinar a velocidade com que se effectuam as transmissões de substancias entre o sôro sanguineo e as diversas serosidades do organismo. Então foi a estes auctores dado observar o seguinte phenomeno, muito interessante, que se limitam a registrar sem procurar explica-lo: a ingestão de sal marinho determina ao cabo de certo tempo uma sensivel elevação da percentagem de chloreto de sodio do sôro e das serosidades (mais pronunciada e sobretudo mais duradoura nas serosidades), e entretanto o abaixamento cryoscopico destes liquidos augmenta muito pouco ou nada.

Citaremos alguns exemplos:

	$\Delta$	Chloretos (p. 1000)
Sangue:		
Antes da ingestão de NaCl.....	-0,52	7
Depois ".....	-0,52	7,75
Serosidade pleural:		
Antes da ingestão de NaCl.....	-0,46	7,80
Depois ".....	-0,46	8,50
Serosidade de ascite:		
Antes da ingestão de NaCl.....	-0,59	6,80
Depois ".....	-0,595	7,60
Liquido de cephalo-rachidiano:		
Antes da ingestão de NaCl.....	-0,65	6,10
Depois ".....	-0,65	6,80

Os trabalhos de MAILLARD (a) sobre a importancia physiologica da ionisação dos saes, permitem aventar uma explicação para aquelle facto. Sendo certo que o coefficiente de dissociação dos

(a) C. R. de la Soc. de Biologie, 1901, n.º 31.

uma quantidade de agua consideravel; e então, sobretudo se a urina além de hypertonica fôr hypotoxica, a massa liquida injectada produzirá accidentes de plethora no animal que serve de reagente physiologico, e a determinação da toxidez será impossivel.

CLAUDE e BALTHAZARD terão em casos taes de contentar-se com a toxidez global ou de recorrer ás suas fórmulas de correcção, cujo valor discutiremos em breve.

Se a urina fôr duma concentração inferior á do sangue, o valor de  $\Delta$  será tornado igual a  $-0,56$  mediante a addição de NaCl numa quantidade que será indicada pelo calculo.

Supponhamos, por exemplo, uma urina que congele a  $-0,46$ . A dóse de NaCl necessaria e sufficiente para pro-

saes dissolvidos se eleva quando a sua concentração diminue, e soffre um abaixamento quando a sua concentração augmenta, é licito pensar que o numero total das particulas dissolvidas, iões livres e moleculas integras, que concorrem conjuntamente para o estabelecimento da pressão osmotica (e por conseguinte, do abaixamento do ponto de congelação), deve variar muito menos que a quantidade bruta da materia existente nos liquidos do organismo.

A variabilidade do coefficiente de dissociação electrolytica, conforme á concentração, deve constituir um poderoso mecanismo regulador das pressões osmoticas, protegendo o organismo contra variações quantitativas muito pronunciadas de substancias normaes, ou mesmo contra a introdução de materiaes nocivos.

É obvio que este papel compensador será desempenhado mais efficaizmente pelos saes fortemente ionizados e susceptiveis de variações importantes no seu coefficiente de dissociação. O chloreto de sodio pertence a este numero.

A questão de saber a função dos saes mineraes, passivos na apparencia, e especialmente do chloreto de sodio, tem sido muito debatida entre os physiologistas. No papel regulador da tensão osmotica estará a sua solução, pelo menos parcial?



duzir um abaixamento de  $0^{\circ},11$  ( $56 - 45 = 11$ ) do seu ponto de congelação será dada pelo quociente  $\frac{40}{60} = 0^{\circ},18$ , pois que cada gramma deste sal em 100 grammas de agua congela a  $-0,60$ .

E a lei dos iões?

\*

Foi certamente o desejo de remover as já indicadas difficuldades praticas e os accidentes operatorios, que sobrevêm na avaliação do poder uro-toxico, quando seja necessario injectar uma quantidade de liquido superior a 200 c. c. por kilo de animal, o que não raro succede com o exposto methodo da diluição, — o que levou CLAUDE e BALTHAZARD a procurar outro meio de corrigir a osmonocividade; e as suas ultimas investigações levaram-os ao descobrimento duma fórmula de correção para as urinas anisotonicas.

A sua applicação exige apenas o conhecimento do valor da toxidez global e o de  $\Delta$ , tambem da urina em natureza. Para se obter a toxidez verdadeira T, ha a subtrahir da toxidez global U uma quantidade  $U - T$ :

$$U - T = I + K(\Delta - 0,56)U^2 \quad (1)$$

em que I representa a osmonocividade duma solução de sal marinho congelando a  $\Delta$  (ponto de congelação da urina) e K uma constante egual a 0,0696.

Supponhamos, por exemplo, uma urina que tenha por ponto cryoscopico  $-1^{\circ},72$  e que seja mortal para um kilo de coelho na dóse de 2 c. c. Sendo este o valor da toxia,

(1) *J. de Phys. et de Path. gén.*, 1900, n.º 1.

100 c. c. equivalem a 4<sup>t</sup>,75. A correcção, que para a hypothese figurada ( $\Delta = 1,72$ ) os auctores propõem, e que se encontra no quadro que organisaram com os valores calculados para todos os casos em que o  $\Delta$  esteja comprehendido entre  $-2^{\circ}$  e  $-0,56$ , é igual a  $0,44 + 0,0696 U^2$ , para 100 c. c., isto é:

$$\begin{aligned} 0,44 + 0,0696 \times (4,75)^2 &= 0,44 + 0,0696 \times 22,56 = \\ &= 0,44 + 1,57 = 2^t,01 \end{aligned}$$

Do numero de toxias (4,75) contidas em 100 c. c. de urina ha, pois, a deduzir um numero toxias igual 2,01. Portanto esta quantidade de urina contém 2<sup>t</sup>,74 daquillo que CLAUDE e BALTHAZARD denominam «toxicité vraie supposée mesurée à l'isotonie».

Para ajuizarmos do valor desta fórmula de correcção, o meio mais simples que se nos offerece é o de compararmos os resultados obtidos pela sua applicação a uma dada urina, com o valor da toxidez da mesma urina, determinado depois della haver sido tornada isotonica.

BOUSQUET determinou a toxidez de varias urinas com a sua concentração natural e depois da diluição isotonica com o sangue do coelho. A technica experimental que este auctor adoptou é precisamente a mesma de CLAUDE e BALTHAZARD. Por isso preferimos para o alludido confronto os seus resultados.

Citaremos duas experiencias apenas; as restantes levarnos-iam a identicas conclusões.

$\alpha$ ) A urina congela a  $-0^{\circ},98$  e é mortal na dósé de 54 c. c. por kilo de coelho.

Tornada isotonica, a dósé mortal eleva-se a 54 c. c. 100 c. c. da urina primitiva contém pois, 2<sup>t</sup>,17. É este o valor que na fórmula é designado pela letra U. A mesma quantidade de urina isotonica contém 1<sup>t</sup>,85, valor de T



na fórmula. A correcção achada experimentalmente será então igual a  $2^t,17 - 1^t,85 = 0^t,32$ .

Entremos agora com o numero 0,98 na taboa de correcção para procurarmos o valor de  $I + K(\Delta - 0,56) U^2$ . Ella nos diz que da toxidez de 100 c. c. duma urina anisotónica que tem aquelle ponto de congelação, ha a subtrahir num numero de toxias igual a  $0,09 + 0,025 U^2 = 0,09 = 0,11 = 0,20$

A correcção *calculada* será de

$$0^t,20.$$

$\beta$ ) Valor de  $\Delta$  da urina em natureza :  $-0,98$ . Valor da toxia : 54 c. c.

$$100^c.c. = 1^t,85$$

A mesma urina tornada isotónica : toxia igual a 84 c. c.,

$$100^c.c. = 1^t,19.$$

Correcção determinada experimentalmente:

$$1^t,85 - 1^t,19 = 0^t,66.$$

Correcção indicada por CLAUDE e BALTHAZARD no quadro:

$$0^t,17.$$

Isto quer simplesmente dizer, que calculando neste segundo caso a osmonocividade pela fórmula de CLAUDE e BALTHAZARD, se commette um erro superior a um terço da toxidez verdadeira.

A applicação das mathematicas a solução tam complexa dá os resultados que estamos vendo, o que não é para surprehender, porque não é possivel resolver equações sem se conhecer o numero exacto das incognitas e, perante

a complexidade e a variabilidade de composição de urina, não se poderá negar a falta desse conhecimento.

O que ahí fica mostra claramente o valor daquella fórmula para a correcção da osmonocividade duma mistura de venenos tam complexa como a urina.

De resto, tal fórmula foi deduzida da equação duma curva escoihida entre tres.

Esta selecção é perfeitamente arbitraria: «é a curva mais regular e a que passa por maior numero de pontos».

Havemos de convir que esta razão é discutivel.

As outras duas curvas differem notavelmente desta e não fornecem portanto os mesmos valores. Como pretender então applicar a fórmula tirada da primeira curva, construida para o caso duma determinada urina normal, a todas as urinas de que se queira conhecer a toxidez real? Tivessem mesmo os auctores obtido uma curva para cada doença, que nem assim ella nos poderia aproveitar. Elles proprios o demonstram, apresentando duas curvas, totalmente differentes, de typhosos.

Visto que a fórmula não serve, deveremos, sempre que possivel, tornar a urina isotonica com o sangue do animal reagente, de harmonia com as correcções que apresentamos á maneira de proceder de CLAUDE e BALTHAZARD, afim de evitarmos o *erro* devido á osmonocividade?

Esta pergunta poderá parecer inutil, pois já mostramos como o pretenso methodo de correcção por diluição pôde levar a resultados absurdos, como os que foram obtidos nas experiencias em que LESNÉ e BERNARD reconheceram um menor grau de nocividade, digamos assim, na urina com a sua concentração molecular natural, do que depois de tornada isotonica. Mas é justamente sobre esses resultados que é mister insistir; é para elles que vamos volver agora a attenção, procurando a sua interpretação genetica.



Para este fim constituem valioso subsidio as experiencias de BOSC e VEDEL sobre os efeitos physiologicos das soluções de urêa, e tambem ácerca da influencia da isotonia sobre a toxidez do sulfato de potassio numa mistura que realisa artificialmente um liquido urinario de composição conhecida assim como a acção dos componentes, e em que aquelle sal representa o conjuncto dos corpos verdadeiramente toxicos. A essas investigações nos vamos pois referir, posto que duma maneira rapida.

BOSC e VEDEL começaram por determinar a toxidez do sulfato de potassio em soluções de concentração variavel, e verificaram que havia um augmento progressivo do grau de toxidez a partir das soluções hypotonicas para as soluções isotonicas e hypertonicas, como se vê no pequeno quadro que segue:

Soluções de  $K_2SO_4$

Hypertonicas		Isotonicas		Hypotonicas	
$\Delta$	Toxidez por kilo	$\Delta$	Toxidez por kilo	$\Delta$	Toxidez por kilo
-1,10	0gr,11	-0,55	0gr,20	-0,27	0gr,37
		-0,55	0 ,18		
			M. : 0,19		

Praticando em seguida uma serie de experiencias com a urêa verificaram em primeiro logar, que uma solução equimolecular desta substancia na agua distillada (20 gr. por 1000) produz, como a propria agua distillada, lesões globulares, hematuria e um derrame sanguinolento do peritoneu. Eguamente dizem haver notado que o grau de toxidez desta solução era inferior ao da agua distillada, por isso que emquanto esta mata na dóse de 100 c. c. por

kilo de coelho, o valor da *toxia* daquella solução é de 182 c. c. «A urêa diminue a toxidez da agua distillada; não é, por consequencia, absolutamente certo que a urêa não participe de maneira alguma das propriedades dos corpos isotonicos» (1).

Se, porém, aquella mesma dóse de urêa fôr associada a uma solução isotonica de NaCl, a hematuria deixa de produzir-se e a solução persiste innócua: injectada na dóse de 1850 c. c. a um coelho de 2060 grammas (1850 gr. por kilo), a morte do animal só sobreveio 16 horas depois.

Parece portanto que *a*) a urêa não tem acção alguma nas soluções na agua distillada, dependendo as hematurias exclusivamente deste liquido, e que *b*) é possivel fazer passar pela circulação do animal, sem o matar, uma enorme quantidade de urêa, dando logar a crer que esta substancia é desprovida de toxidez e constituindo, na expressão de BOSC e VEDEL, um corpo *attenuante* (2).

---

(1) Os auctores não effectuaram, segundo cremos, injectões intravenosas de agua distillada, aceitando os dados das experiencias de BOUCHARD. Ora, como já tivemos ensejo de dizer, nem todos os experimentadores aceitam aquelle numero; alguns têm mesmo obtido resultados bastante discordantes. É crível que se BOSC e VEDEL tivessem effectuado experiencias comparativas com agua distillada e com a solução equimolecular de urêa, empregando rigorosamente a mesma technica, não tivessem encontrado aquella discordancia entre os valores das respectivas doses mortaes, se bem que ella póde ser dalguma maneira explicada pela acção diuretica propria á urêa. Pelas experiencias dos mesmos auctores se vê, com effeito, que antes do apparecimento da hematuria decorre um lapso de tempo durante o qual as urinas são claras e abundantes.

(2) Quando nos occuparmos das causas da toxidez urinaria, especialmente da determinação do valor toxico relativo dos seus componentes, voltaremos a referir-nos a este categoria de corpos, que BOSC e VEDEL denominam «attenuantes».



Tendo reconhecido por estas e outras experiencias que a uréa escapava ás leis da osmose, BOSC e VEDEL procuraram determinar o effeito da presença desta substancia sobre o grau de toxidez do sulfato de potassio a ella associado numa solução *isotonica*. Organisaram para isso uma *urina artificial*, da composição seguinte :

K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> .....	4 <sup>gr</sup> ,80
NaCl.....	7 <sup>gr</sup> ,39
Uréa.....	20 <sup>gr</sup>
Agua distillada.....	q. b. para 1000 c. c.

Esta solução tem para valor de  $\Delta$ : —1,12; portanto para reduzir a —0,56 o seu ponto de congelação, necessario se torna dilui-la proximamente com egual volume de agua. Esta solução, dita *isotonica*, corresponderá á fórmula :

K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> .....	2 <sup>gr</sup> ,69
NaCl.....	1 <sup>gr</sup> ,69
Uréa.....	10 <sup>gr</sup>
Agua distillada.....	q. b. para 1000 c. c.

Ora esta solução só é toxica para o coelho na dóse de 441 c. c. por kilo. A toxidez do sulfato de potassio é pois notavelmente falseada. Este sal nas suas soluções *isotonicas* é toxico na dóse de 0<sup>gr</sup>,19; sem embargo elle existe numa dóse cinco vezes superior na dóse mortal da *urina artificial*; por onde se vê quanto é defeituosa a pratica de reduzir á *isotonia* uma solução complexa, em cuja composição entra a uréa, quando se pretenda avaliar a sua toxidez.

Convém notar desde já que a mistura de dois saes, um muito toxico, como o sulfato de potassio, o outro de fraca toxidez, como o chloreto de sodio em solução *isotonica*, dá logar á diminuição de toxidez do sal toxico. Este facto, que foi estudado por BOSC e VEDEL, em numero-

sas experiencias, não explica todavia aquelle resultado: os citados eperimentadores observaram, com effeito, que a dóse de  $K_2SO_4$  existente na dóse mortal da mistura daquelles dois saes ( $\Delta = 0,56$ ) não excedia 0,48 (1).

BOSC e VEDEL, a despeito daquella phrase duvidosa relativamente á submissão da urêa ás leis da osmose, que que nos provocou as reflexões exaradas em nota á pag, 89. affirmam em mais duma passagem do seu longo trabalho que: «l'urée représente un corps ne participant pas à l'isotonie».

Assim é na verdade; e por isso a diluição daquella urina artificial (solução de urêa a 20 ‰;  $\Delta = -1^{\circ},12$ ) com egualvolume de agua, origina uma solução fortemente hypotonica, que congela a  $-0^{\circ},27$  (2). Com effeito, sendo egual a  $-0,57$  o  $\Delta$  da urêa em soluções daquella concentração molecular (RAOULT), teremos

$$\begin{aligned} (-1^{\circ},12) - (-0^{\circ},57) &= -0^{\circ},55 \\ 0^{\circ},55 : 2 &= -0,27 \end{aligned}$$

Muito mais importante é aquelle facto posto em evidencia nas experiencias de LESNÉ e BERNARD a que tam insistentemente temos alludido, e que não havia sido previsto: a diluição duma urina hypertonica a fim de a reduzir á isotonia nem sempre lhe confere um minimo de nocividade. A expliação deste facto, que encheu de surpresa os observadores, é-nos agora facil.

Sabendo-se que nem todos os corpos estão egualmente submettidos ás leis da osmose; e que a urêa se não comporta perante o globulo rubro como os saes da urina, por-

(1) Loc. cit., pag. 921.

(2) Já dissémos que o sulfato de potassio era menos toxico em soluções hypotonicas que em soluções isotonicas.



quanto as suas soluções, qualquer que seja a concentração molecular, actuam sobre as hemacias como a agua distillada — lembra naturalmente invocar a presença da urêa entre os componentes normaes da urina para explicar aquella á primeira vista tam surprehendente discordancia entre a previsão e o facto: a urea contribue para abaixar o ponto  $\Delta$ , mas as suas soluções provocam sempre a hematolyse.

Já em 1889 DE VRIES havia notado a permeabilidade da cellula vegetal para a urêa.

No mesmo anno MASSART (1), nas suas investigações sobre o tonotactismo, estabeleceu para um grande numero de corpos em solução, que a repulsão por elles exercida sobre as bacterias era função do numero de moleculas dissolvidas; o mesmo auctor, porém, verificou que a urêa fazia excepção. Em 1896 GRYS (2) foi mais além, mostrando que numa solução de urêa o globulo rubro se tumefaz, hemato lysando-se em seguida; que a addição de urêa a um soluto physiologico de NaCl onde se encontram globulos rubros, sem embargo de augmentar o numero das moleculas dissolvidas, não vae provocar alteração das hemacias (3). GRYS attribue este resultado ao facto de os globulos não serem semi-permeaveis ás soluções de urêa. Pouco tempo depois HELIN (4), num trabalho desenvolvido, confirmou as observações de GRYS.

Este auctor não especifica o sangue sobre que opera, mas como no decurso do seu trabalho emprega indiffe-

(1) *Arch. de Biologie*, tom. IX, pag. 515.

(2) *Arch. gesam. Physiol.*, t. LXIII, pag. 86.

(3) Phenomenos hemorrhagicos podem entretanto observar-se, quando a percentagem de urêa na solução isotonica de NaCl fór notavelmente elevada (200 p. 1000).

Vid. segunda parte.

(4) *Arch. gesam. Physiol.*, t. LXVIII, pag. 86.

rentemente o sangue de mamífero e de ave, a maior parte das vezes este último, as suas conclusões parecem abranger as duas espécies de sangue, entre as quaes o auctor não signala diferenças.

Ora, experiencias recentes de QUINTON (1) demonstram que a proposição de GRYNES — «sob o ponto de vista osmótico a molecula de urêa numa solução comporta-se como se não existisse» — só é exacta para as hemácias sem nucleo. Experimentando com as duas espécies de globulos reconheceu QUINTON que a molecula de urêa é capaz de fazer equilibrio ao globulo rubro nucleado, oppondo-se á saída da sua materia córante, embora não seja da mesma maneira que uma molecula salina, cuja acção é por assim dizer indefinida.

Em poucas palavras se pôde resumir a diferença, que em face das experiencias de QUINTON é necessario estabelecer entre as duas espécies de globulos rubros a respeito da osmose: — o globulo rubro sem nucleo não offerece resistencia alguma á penetração da urêa no seu protoplasma, é-lhe immediatamente permeavel; o globulo rubro nucleado resiste por algum tempo a esta penetração, á qual só cede a pouco e pouco; numa solução de urêa, pura, as hemácias desta especie ficam a principio intactas, mas vão-se alterando gradual e progressivamente, perdendo por fim a sua hemoglobina.

E a proposito notaremos que OVERTON (2) admite que as cellulas vegetaes apresentam esta mesma resistencia á penetração da urêa; MASSART faz a mesma nota para as bacterias que possuem nucleo. Sendo assim, vemos que, sob o ponto de visto da permeabilidade do protoplasma á molecula de urêa em solução, o globulo rubro anucleado

---

(1) *C. R. de l'Académie des Sciences*, 1901, t. LXXXII, pag. 347.

(2) Cit. por HEDIN, loc. cit.



se afasta por uma fôrma imprevisita do globulo com nucleo, para pelo contrario se approximar de elementos muito dissimilhantes, como a cellula vegetal e as bacterias.

Occorre, pois, naturalmente perguntar se a presença de nucleo, indice de vitalidade cellular, entrará em jogo neste phenomeno. A resistencia da cellula ás acções phisicas exteriores não derivará em parte da sua vitalidade? É esta uma hypothese que se nos afigura verosimil, visto como entre aquelles elementos a existencia de nucleo parece ser o unico character commum.

Operando sobre o vivo, QUINTON observou por sua vez phenomenos identicos aos já referidos a proposito das experiencias de BOSC e VEDEL, a saber: uma injeção intravascular duma solução equimolecular de urêa na agua distillada não é isotonica com o sôro; provoca lesões globulares, hematurias e um derrame sanguinolento do peritoneu, tal como a agua distillada.

Se a urêa fôr addicionada a uma solução equimolecular de NaCl, os globulos rubros não serão lesados, dissolvidos, e a hematuria não apparecerá.

Em summa, a urêa, pelo menos perante os globulos dos mammiferos, escapa ás leis da osmose. Ora, no abaixamento do ponto de congelação duma urina a urêa é um factor importante, pois que em solução pura a 1 0/0 congela a  $-0,286$  (RAOULT); portanto, uma parte do  $\Delta$  da urina é devido ao abaixamento produzido por uma substancia que nas suas soluções se comporta, sob o ponto de vista osmotico, como se ahi não existisse. Os experimentadores não se tõem entretanto preocupado com este facto; mas elle é de per si sufficiente para nos fazer vêr que uma urina e um sôro que tiverem o mesmo  $\Delta$  não poderão ser isotonicos. Vamos mesmo mostrar como a diluição, longe de corrigir o erro devido á osmonocividade, pôde accentua-lo.

Seja por exemplo uma urina congelando a  $-1^{\circ},18$  (é o caso duma das experiencias já citadas de LESNÉ) e contendo 20 grammas de urêa por litro. Para a levar ao ponto de congelação do sôro de coelho é necessario juntar-lhe approximadamente o seu peso de agua; a mistura congela então a  $-0,59$  ( $\Delta$  do coelho segundo BERNARD e LESNÉ).

É pois isotonica, mas só na apparencia: sob o seu novo volume ficará contendo 10 gr. de urêa por litro, isto é uma quantidade de urêa que vale por 0,286 no abaixamento global do ponto de congelação; portanto, sob o ponto de vista da hematology, o numero cryoscopico que representa na realidade a tensão osmotica da mistura é  $(-0,59) - (-0,28) = -0,31$ . Donde se conclue que esta urina diluida, longe de ser isotonica, é hypotonica e por conseguinte hematomolysante.

Poderá restar ainda alguma duvida de que a diluição seja uma correcção illusoria? (1).

Importa ainda notar que, com a sua concentração natural, a urina escolhida como exemplo, a despeito do seu valor de  $\Delta = -1,18$ , era quasi isotonica. Com effeito, as 20 grammas de urêa, que existiam por litro, equivaliam a  $0,57 = 0,286 \times 2$  no abaixamento global do ponto de congelação; e subtrahindo de  $-1,18$  este valor obtém-se  $-0,71$ , numero proximo de  $-0,59$ .

A diluição, effectuada com o proposito de tornar a urina isotonica com o sôro, veiu, pois, aggravar a differença de tensão osmotica preexistente.

E assim encontramos nós explicação para o facto, que tam extraordinario se nos afigurava, de LESNÉ, BERNARD (e ainda outros investigadores como HALLION e CARRION)

(1) QUINTON diz ter observado frequentes vezes hematurias no coelho por effeito de injecções intra-venosas de urinas isotonicas.



haverem observado um augmento de toxidez consecutivamente á pratica da correcção por diluição; a urina, que suppunham isotonica, mostrara-se-lhes mais toxica que a urina bruta. É este augmento de toxidez, contrario a todas as previsões dos observadores, mas que é afinal susceptivel duma clara interpretação, foi por CLAUDE e BALTHAZARD attribuido a «*causas de erro nas experiencias*»...

### III. O poder uro-globulicida

BERNARD engana-se, quando, defendendo a pratica das injecções de urina em natureza para lhe determinar o seu poder toxico, vae até á affirmacão de que «o poder globulicida da urina não foi ainda devidamente constatado *in vitro* nem *in vivo*».

Sobre ser falsa, é esta affirmativa dalguma maneira contraria aos propositos do citado auctor, porquanto as propriedades hemolyticas da urina podem constituir uma nova prova do poder uro-toxico.

Normalmente e mesmo em numerosos estados morbidos a urina é hypertonica; o seu ponto de congelacão é muito elevado:  $\Delta = -1,40$ , em media, para urina normal, segundo CAMUS e PAGNIEZ (1).

Se misturarmos, a exemplo destes auctores, 1 centimetro cubico de urina com 20 millimetros cubicos de sangue, veremos os globulos rubros sedimentarem-se, sem perderem a sua hemoglobina. Mas é facil tambem a demonstracão experimental de que as urinas podem ser hemolysantes por simples acção osmonociva, quando fôr muito fraca a sua concentraçãõ molecular e consequentemente muito elevado o seu ponto de congelacão.

---

(1) *Journ. de Phys. et de Path. gen.*, 1901, n.º 4.

Assim é que a urina de doentes albuminuricos submetidos ao regimen lacteo rigoroso pode dissolver instantaneamente as hemacias. Estas urinas são muito pobres em chloretos; 2 a 3 grammas por litro.

Fazemos esta observação, porque na verdade não é da sua maior ou menor riqueza em urêa que dependem as propriedades globulicidas; estas subsistem com uma percentagem de urêa ainda superior a 30 gr. por litro; desaparecem, pelo contrario, quando a taxa dos chloretos attinge 7 ‰.

SABRAZEZ e FAUQUET (1) verificaram egualmente que a urina dum individuo normal, alimentado exclusivamente a leite por um periodo superior a 20 dias, dissolvia os globulos do sangue.

Pela suppressão brusca deste regimen e substituição pelo regimen ordinario, a urina perdeu em 24 horas esta propriedade. A percentagem dos chloretos, que era anteriormente de 1,95 gr., ascendeu, por effeito da alimentação mixta, a 8,95 gr., e o  $\Delta$ , de  $-0^{\circ},51$  desceu a  $-1^{\circ},14$ .

A urina das creanças de mamma comporta-se duma maneira analoga. Num caso que estes mesmos auctores referem, a percentagem des chloretos era de 0,93 gr. por litro e o ponto de congelação correspondia a  $-0^{\circ},19$ . A urina e bem assim o leite da ama não dissolviam os proprios globulos sanguineos, nem os da creança.

Trata-se, porém, nestes casos duma simples acção osmonociva e não duma acção globulicida verdadeira. E desde logo se antevê o interesse pratico de factos desta natureza, reveladores de que a alimentação exclusiva pelo leite, prolongada por espaço de algumas semanas, confere á urina a propriedade de dissolver os globulos rubros,—porquanto nos fornecem um meio de reconhecer se um

---

(1) *C. R. de la Soc.été de Biologie*, 1901, n.º 10.



individuo a quem foi prescripta a dieta lactea observa ou não rigorosamente este regimen.

Não se contesta, pois, que a urina humana pôde ser susceptivel de provocar a saída da hemoglobina dos globulos rubros. Mas sempre que se verificar este facto da diffusão da hemoglobina a causa residirá na tonicidade, na concentração molecular da urina, ou na sua produção poderá intervir algum factor doutra especie?

Sabe-se pelas leis da isotonia que a destruição dos globulos num liquido pôde reconhecer duas causas differentes:

1.<sup>a</sup> uma notavel hypotonia deste liquido em relação ao sôro, meio natural dos globulos; ou,

2.<sup>a</sup> sendo o liquido duma concentração molecular igual ou visinha da do sôro, a presença duma substancia toxica para o globulo, duma substancia globulicida.

A urina conterá alguma das substancias denominadas hematomolysantes?

Para o esclarecimento deste ponto é obvia a necessidade de nos collocarmos em condições especiaes; congelando a urina normal a  $-1^{\circ},40$ , os globulos collocados neste meio hypertonico estão protegidos por esta mesma hypertonia contra uma acção hemolysante muito pronunciada.

Vejam os pois, se pelo processo de HAMBURGER, que passamos a expôr, a urina normal, hypertonica, será globulicida para o coelho. As experiencias de CAMUS e PAGNIEZ não podem deixar a menor duvida a tal respeito. Eis a summula destas experiencias:

Num tubo com 5 c. c. duma solução de NaCl a  $0,66\%$  ou a  $0,70\%$ , na qual os globulos de coelho não soffrem alteração alguma, como o demonstrem os tubos testemunhas, é lançado um numero determinado de gottas de urina (de 1 a 10; em média 4 a 6); addiciona-se em seguida uma gotta de sangue de coelho, ou, de preferencia, uma gotta de emulsão de globulos previamente lavados numa solução chloretada sodica isotonica.

Esta mistura é levada á estufa, onde permanece por espaço de 1 a 2 horas, findo o qual é centrifugada.

Sendo a urina ensaiada desprovida de acção globulicida, os globulos accumulam-se no fundo do tubo e o liquido fica absolutamente incolor; se, pelo contrario, o liquido se apresenta córado, póde-se aquilatar o grau da destruição globular, ou, o que vale o mesmo, da intensidade de poder hemolytico, já pelo tom mais ou menos carregado do liquido, já pelo volume do deposito globular restante, que chega a desaparecer totalmente nos casos em que a acção globulicida é muito energica.

Operando como fica dito, foi dada por aquelles auctores a demonstração de que a urina humana normal é globulicida para o coelho.

É para notar que esta propriedade da urina parece estar em relação com o seu grau de acidez. Vê-se, effectivamente, pelas experiencias que CAMUS e PAGNIEZ relatam, que della é isenta a urina normal neutra ou levemente alcalina, tal como a que é emittida após as refeições; e semelhantemente a urina normal perde-a depois de neutralisada.

Resta pois saber se este poder hemolytante da urina normal deve ser attribuido ás proprias substancias que conferem á urina a sua reacção acida ou se é o resultado da acção exercida em meio acido por um dos componentes da urina, ou se na producção do phenomeno podem intervir factores duma e outra especie. A solução da questão não se afigura facil, visto o facto do desaparecimento da hemolyse consecutivamente á neutralisação pela soda, não nos auctorisar a crer que a primitiva acção globulicida deva ser attribuida á acidez, porquanto nada repugna admittir que a addição de soda a uma substancia hemolytante diversa dum acido possa supprimir a sua acção.



Vejamos como CAMUS e PAGNIEZ procuraram esclarecer este ponto.

A acidez da urina é devida mui principalmente aos phosphatos acidos e numa pequena parte aos acidos urico e hyppurico.

O phosphato acido de sodio, monobasico, numa solução chloretada sodica a 7‰ é globulicida na dóse de 0<sup>gr.</sup>,06‰; operando, porém, com uma solução salgada isotonica a 9,5‰, aquelles experimentadores verificaram que com as mesmas quantidades se não observa a menor diffusão de hemoglobina.

Parece pois que não poderá ser senão accessorio o papel do phosphato acido no phenomeno da hemolyse produzida pela urina.

Não foram feitas investigações do mesmo genero com o acido urico, falta esta que certamente encontra justificação plena na circumstancia de ser este acido duma fraca solubilidade.

A acção hemolysante do acido hyppurico parece consideravel; com effeito, tres gottas dum soluto a quente deste acido a 0,50‰ em 5 c. c. da solução salgada a 7‰ produzem uma acção globulicida total.

Os globulos humanos, mais resistentes que os do coelho, deixam tambem diffundir a sua hemoglobina em solução isotonica, por acção do acido hyppurico.

As tentativas de acidificação de urinas neutras ou alcalinas tanto com o phosphato acido de sodio como com o acido urico, mostraram que a obtenção de resultados positivos demandava a adjuncção destes corpos em quantidades que muito se afastavam das dóses physiologicas.

JEAN CAMUS e PAGNIEZ dizem ter conseguido tornar globulicida, mediante a addição de acido hyppurico na proporção de 1‰, uma urina fracamente alcalina e desprovida de acção hemolytica. Noutros casos, porém, esta

operação feita sobre urinas neutras ou levemente alcalinas á emissão ficou sem effeito (1).

Independentemente da acção globulicida devida á hypotonia e da que está em relação com a acidez normal póde a urina revelar propriedades globulicidas que sejam o resultado da actividade de substancias, já determinadas ou não, nella existentes?

Devemos pronunciar-nos pela affirmativa.

BARD refere o caso dum doente (nephrite chronica) cuja urina, neutra e congelando a  $-0^{\circ},54$ , dissolvia rapidamente os globulos rubros. «Ha, na verdade — dizem por sua vez CAMUS e PACNIEZ, algumas urinas pathologicas que, mesmo depois da sua neutralisação são susceptiveis de produzir a destruição globular; e, embora raras, existem tambem urinas neutras ou ligeiramente alcalinas, dotadas dum poder globulicida».

Eis dois exemplos, um de cada caso:

A. — Urina *alcalina* proveniente dum individuo affectado de nephrite chronica.

$$\Delta = -1^{\circ},14; \text{ NaCl} = 10^{\text{gr}},3^{\circ},00$$

A mistura de 5 c. c. de solução chloretada sodica e de  $0^{\text{cc}},3$  de urina com uma gotta de emulsão de globulos dá, depois de levada á estufa e centrifugada, uma globulolyse muito nitida.

B. — Urina acida dum pneumonico no periodo de defervescencia.

Observa-se uma grande diffusão com uma mistura de 5 c. c. de solução chloretada sodica,  $0^{\text{cc}},2$  de urina e uma gotta de emulsão de globulos de coelho.

A mesma urina depois de neutralisada pela soda dá ainda uma diffusão nitida numa mistura feita nas mesmas proporções.

---

(1) Talvez estes resultados negativos possam ser explicados pela fixação ou pela neutralisação do acido hyppurico pelas bases da urina.



A que será devida, nestas condições, a acção hemoly-  
sante da urina?

Aquelles auctores não o dizem, e tam facilmente se comprehende a difficuldade da resposta como que entre as numerosas substancias, que na urina podem passar no estado pathologico, algumas possam ser hemòlyszantes.

Não mencionam uma só urina icterica que fosse globulicida; e o facto é curioso, pois que a bilis tem uma acção globulicida bem conhecida. Talvez que as urinas ensaiadas, posto que ricas em pigmentos, fossem pobres em ácidos biliares. Supponho não ter sido feita esta apreciação quantitativa.

Terão algum papel nessa acção as substancias córantes da urina? Parece ser este um ponto de facil esclarecimento. Os auctores dizem que a descórção pelo carvão animal fazia desaparecer o poder uro-globulicida. Qualquer que seja, porém, o grau de toxidez admittido para as materias córantes, os auctores não podem tirar daquelle facto uma conclusão segura, sobre se entre o descórimento duma urina, primitivamente globulicida, e a perda desta propriedade existirá uma relação de causalidade.

E isto por duas ordens de razões. Em primeiro lugar, o carvão animal retira da urina alguma coisa mais do que as suas materias córantes. Vê-lo-emos mais adiante.

Por outro lado, as urinas descóradas não são acidas. Será por este facto que ellas não serão globulicidas? (1).

---

(1) A acção de albumina no phenomeno da hemolyse é conhecida.

JULLIARD, a proposito dos seus estudos sobre a cryscopia e a hemolyse dos derrames das serosas articulares e vaginal, procurou determinar a parte que nos resultados devia ser attribuida á acção da albumina nos liquidos em questão.

A influencia desta substancia no abaixamento do ponto de congelção havia já sido objecto de investigações da parte de DRESER,

O que é irrecusavelmente exacto é que para a interpretação causal dos efeitos hemolyticos dalgumas urinas humanas não podemos invocar a falta de isotonia, mas deve, sim, ser incriminada a acção globulicida duma substancia componente, ainda não determinada. Em que embaraça, pois o poder globulicida — que para CASTELLINO

NERST, ALEXANDREW, SANABEJW, etc. Assim era já sabido, que uma solução de albumina a 100 por 1000 tem o mesmo ponto de congelação que, por exemplo, uma solução de uréa a 1 por 1000:  $\Delta = -0,032$ .

Era todavia de grande interesse o conhecimento preciso da maneira como a albumina em solução se comporta perante os globulos rubros, neste momento em que o estudo das substancias hemolysantes, das lysinas, veio complicar notavelmente a interpretação dos resultados fornecidos pelo methodo de HAMBURGER para a determinação da tonicidade dos liquidos pathologicos. Não é bastante ter-se posto em evidencia que a albumina provoca a saída dos globulos rubros mesmo em solução muito concentrada; é mister averiguar se o papel da albumina em solução no phenomeno da hemolyse, será exclusivamente dependente de tonicidade, do grau de concentração, ou se ella actuará á maneira das substancias ditas hemolysantes. É este um ponto que ainda não mereceu ser considerado pelos adeptos do methodo cryoscopico para a redução á isotonia dos liquidos organicos, cuja toxidez se pretende determinar, não obstante estes liquidos serem, em geral, muito ricos em albumina. Felizmente, porém para elles, JULLIARD verificou que os resultados fornecidos pela cryoscopia e pelo methodo hemolytico sobre a concentração duma solução de albumina são absolutamente comparaveis. Daqui resulta que a albumina em solução não tem nenhuma acção especifica sobre as hemacias, sobre as quaes não actua senão em razão da sua tonicidade. Confirmando anteriores investigações, reconheceu ainda JULLIARD que a albumina só duma maneira muito restricta é que contribue para abaixar o ponto de congelação duma solução; e mesmo em concentrações relativamente elevadas provoca a homolyse. O valor de  $\Delta$  duma solução de albumina a 1750 p. 1000 é igual a  $-0,56$  (JULLIARD (a)).

(a) *C. R. de la Societe de Biologie*, 1901, n.º 2.



é tudo na génese dos «pretensos effeitos toxicos» das injeções intra-venosas de urina — na determinação experimental do poder uro-toxico?

A acção globulicida devida á acidez não influe no resultado final; graças á hypertonia não deve mesmo manifestar-se ordinariamente. De resto, os auctores são accordes em admittir que a neutralisação duma urina não vae alterar o valor do seu coefficiente toxico.

Sobre o papel da osmonocividade não insistiremos mais. E quando, independentemente da falta de isotonia, uma urina revelar propriedades globulicidas? Em tal caso tambem não é mister acume de vista para se reconhecer que essa acção globulicida pertence á toxidez global da urina, é justamente a parte de toxidez que se exerce sobre o sangue do animal que soffre a injeção.

É como diziamos no começo deste paragrapho: as propriedades hemolysantes da urina constituem uma nova prova da sua toxidez.

Os casos de hemoglobinuria de origem urinaria provam que esta acção globulicida, toxica, da urina, tanto se manifesta *in vitro* como *in vivo*. O primeiro caso de hemoglobinuria por acção toxica da urina cremos ter sido observado por TUFFIER e FANQUET, que delle fizeram objecto duma communicação á Sociedade de Biologia de Paris numa das suas sessões do anno corrente (1). A urina do doente em questão hemolysava muito rapidamente as hemacias. Com effeito, fazendo a contagem dos elementos do sangue e servindo-se da urina como liquido conservador, TUFFIER e FANQUAT notaram que ao cabo de dez minutos o numero das hemacias («de hemacias fragmentadas ou estromas») não excedia 800:000 por millimetro cubico; esse numero ascendia a 3.441:000 em liquido

---

(1) *C. R. Soc. de Biol.*, n.º 30, 1901.

isotonico. Ha a notar neste caso a ausencia de hemoglobinemia, e o facto de a esterilisação no autoclave converter esta urina num meio desprovido de propriedades hemolyzantes, num meio conservador dos globulos. Nada nos dizem os auctores ácerca do valor de  $\Delta$  desta urina. É uma falta saliente nesta communicacção. Mais demonstrativo é o caso descripto por CAMUS e PAGNIEZ (1) na sessão de 23 de abril deste anno da Sociedade medica dos Hospitaes de Paris. Tratava-se dum nephritico, que emittia urinas rubras, que, no dia da sua analyse, congelavam a  $-0,54$  e não davam globulos pela centrifugação. O exame espectroscopico mostrou as duas riscas caracteristicas de oxyhemoglobina. O sôro deste doente obtido por picada do dedo polegar era normal e não córado; a urina em contacto com os globulos, num tubo collocado na estufa, dissolvia-os rapidamente. Os auctores não se limitam a indicar o valor de  $\Delta$ ; indicam tambem a percentagem de NaCl:  $4,7\%$ . E esta indicacção é precisa. Sabe-se que as hemacias normaes só começam a perder a sua hemoglobina em soluçao de chloreto de sodio que contêm  $0,44$  a  $0,48\%$  deste sal (reacção limite de HAMBURGER).

Admittindo que esta urina não fosse composta senão de NaCl e de urêa, não se deveria, pois, ter observado diffusão; mas além disso entravam na sua decomposicção outras substancias, que contribuiam para abaixar o ponto de congelacção.

Eis ahi, pois, um caso de hemoglobinuria de origem urinaria. Em razao dos symptomas de nephrite chronica que os auctores nos descrevem, é bem de crêr que a origem do sangue seja renal; tal origem nada tem entretanto de necessaria e a hemorrhagia que, nestes casos, não é mais que o estado premonitorio da hemoglobinuria, facil-

---

(1) *Journ. de Phys. et de Path. gén.*, 1901, n.º 4.



mente se pôde dar em qualquer ponto do aparelho urinario; e uma hemorrhagia vesical poderá tanto como uma hemorrhagia renal ser seguida de destruição globular.

Estes casos não são talvez excepcionaes, o interesse que a sua novidade naturalmente desperta levou-nos a fazer a curta exposição que precede, aliás intimamente ligada ao assumpto que este capitulo versa.

Em conclusão: independentemente das acções devidas a fermentações secundarias, as urinas frescas, recentes, podem ser hemolysantes pela sua falta de isotenia, pela sua acidez e por substancias ainda indeterminadas. Esta acção globulicida pôde existir não só *in vitro* mas ainda no organismo, realisando, ao lado das hemoglobinurias de origem sanguinea ou de origem renal, um typo de hemoglobinuria de origem urinaria. Mas tal acção não deve, pelas razões já ditas, paralyzar-nos a acção pelo que respeita ás experiencias de toxidez.

#### IV. Objecções mais geraes

O methodo de investigação da toxidez urinaria por injecções intra-vasculares, introduzido na sciencia por FELTZ e RITTER em 1881, e desde 1893 successivamente aperfeiçoado por BOUCHARD, que o tornou fecundo em resultados, tem sempre encontrado contradictores.

Uma das primeiras objecções apresentadas foi a de que o simples augmento da tensão intra-vascular podia ser causa de morte.

A resposta é facil. Pôde a alludida hypertensão produzir este effeito nas experiencias em que se chega a triplicar a massa do sangue; mas isto prova precisamente que, quando um liquido não é toxico, é necessario, para provocar a morte por excesso de tensão vascular, injecta-lo em quantidades consideraveis. O que vale pois a

objecção perante o reduzido numero de centímetros cubicos que representam a uro-toxia normal de BOUCHARD, perante o facto de 40 c. c., em média, serem sufficientes para fazer succumbir um kilo de animal ?

Os adversarios do methodo não deixaram tambem de invocar um reflexo partido da endoveia ; mas se este mechanismo, que VULPIAN tanto receava quando a injeccão era praticada nas veias visinhas do coração (o que não é o caso da veia marginal da orelha do coelho), excepcionalmente se produz, não pôde passar despercebido ao experimentador, que é immediatamente advertido pelos symptomas apresentados pelo animal desde o começo da injeccão.

Uma objecção mais séria — a da inconstancia dos resultados, a principio formulada timidamente por um ou outro observador isolado, chegou a abalar convicções, revigorada como foi por successivas e numerosas experiencias, cujos resultados differiam dos alcançados pelos promotores e propugnadores do methodo.

Os diversos experimentadores, collocados em condições arbitrariamente escolhidas, obtinham resultados discordantes, variaveis com estas condições. Nem outra cousa devia ser esperada nem podia succeder. Os phenomenos biologicos, como os phenomenos physico-chimicos, só se reproduzem identicamente quando as condições experimentaes são exactamente as mesmas.

Desde que nesta ordem de experiencias se deixa subsistir, como condições differentes, um elemento apenas — a variavel resistencia dos animaes (e esta causa de erro torna-se minima e pôde ser desprezada, pelo menos na immensa maioria dos casos, sendo feita uma selecção conveniente dos animaes), os resultados são, como veremos, duma concordancia surprehendente.

Foi na Allemanha que as ideias de BOUCHARD sobre a toxidez urinaria começaram a ser acolhidas com reserva.



Ahi foi iniciada a verdadeira campanha, que tem proseguido sem interrupções, contra o emprego das injeções intravenosas. Ha pouco tempo ainda POSNER, no congresso de Munich de setembro de 1899 (1), e mais recentemente numa comunicação á Sociedade de medicina de Berlim (2), reeditou a longa serie de objecções ao methodo de BOUCHARD: — causas de erro provenientes da grande quantidade de liquido injectado nas veias do animal, das thromboses e embolias, da anisotonia, da variavel resistencia dos animaes, etc. Opina pela rejeição absoluta das injeções intra-vasculares; alem disso manifesta a sua preferencia pelos ratos brancos, em razão da pequena variabilidade do seu peso, que é ordinariamente de 20 grammas. Tendo investigado, pela injeção subcutanea nestes animaes, o grau de toxidez dos liquidos segundo o grau de concentração, é de parecer que, abstracção feita das perturbações geradas pela anisotonia, fica uma toxidez propria á urina, mas «os methodos em uso não permitem differença-la da osmonócividade» (3).

Sem querermos discutir agora, em todas as suas particularidades, taes experiencias, não deixaremos entretanto de exprimir a estranheza que nos causa o facto do seu auctor pretender apreciar a acção nociva por falta de isotonia, injectando liquido no tecido cellula, onde a absorção se realisa com uma lentidão que nos é vedado avaliar e onde o grau de concentração da solução injectada, qualquer que ella seja (natural ou artificial), é modificado pelas reacções dos tecidos ambientes.

As reflexões de POSNER, baseadas num methodo expe-

---

(1) *La medecine moderne*, 1899, n.º 18.

(2) *Journ. de Phys. et de Path. génér.*, 1900, n.º 1.

(3) *Ueber die Giftwirkung des normalen Harns*. Berl. Klin. Woch., 1900, pag. 75.

rimental que expõe a erros consideraveis, não devem occupar-nos por mais tempo.

GODART e SLOSSE impugnam o methodo de BOUCHARD, porque, tendo-o empregado nas suas investigações ácerca da influencia da thyroidectomia sobre a toxidez da urina, lhes não permittiu assignar um valor fixo ao equivalente uro-toxico, tal era a variabilidade e a discordancia dos numeros que obtinham.

LAULANIÉ e GLEY haviam anteriormente verificado não só que aquella toxidez augmenta posteriormente a ablação do corpo thyroide, mas ainda que a curva das suas variações seguia sensivelmente a dos accidentes consecutivos á operação; e bem assim que a hypertoxidez era sobretudo notavel no momento dos ataques epileptiformes e dos accessos de polypnea.

GODART e SLOSSE insistem particularmente sobre o facto, que julgam ter demonstrado pela injeccão intra-venosa de substancias toxicas, como a estrychnina, de que «não existe proporcionalidade alguma entre a dóse toxica e o peso do animal.» (1)

Duas palavras sobre as experiencias que servem de fundamento a esta proposição tão geral:

A quantidade de estrychnina, que GODART e SLOSSE verificaram ser susceptivel de matar um kilo de coelho, varia de 34 a 230 centesimas de milligrammas; oscilla na razão de 1 para 6,76.

MASOIN (2), repetindo estas experiencias com soluções do mesmo titulo de sulfato de strychnina, no laboratorio de physiologia da Universidade de Louvain, chegou a uma conclusão muito diversa. Todas as injeccões foram praticadas na veia crural. Não nos dizem, porém, aquelles in-

---

(1) *Journ. de med. de chir. et de pharm.*, Bruxelles, 1894.

(2) *Arch. de Phys.*, 1895, pag. 369.



investigadores qual a velocidade adoptada. MASOIN injectava duma maneira uniforme e constante 7 c. c. por minuto, em animaes que se encontravam em identicas condições de peso e idade; mantidos em repouso, não lhes era ministrado alimento algum nas doze horas precedentes.

GODART e SLOSSE são mudos a respeito destas condições prévias.

Estes investigadores e aquelle encontraram para valor da quantidade de sal de estrychnina necessaria para matar um kilo de animal os numeros seguintes :

Experiencias de Godart e Slosse	Experiencias de Masoin
34 centesimas de milligramma	27 centesimas de milligramma
38 » » »	35 » » »
48 » » »	38 » » »
57 » » »	45 » » »
65 » » »	48 » » »
78 » » »	48 » » »
86 » » »	52 » » »
230 » » »	57 » » »

Os valores encontrados na 1.<sup>a</sup> serie de experiencias estão entre si como: 1; 1,11; 1,44; 1,67; 1,91; 2,52; 6,76.

Os de MASOIN oscillam entre limites mais estreitos: 1; 1,29; 1,40; 1,66; 1,77; 1,77; 1,92; 2,11.

Poder-se-á acaso aceitar, em face destes ultimos dados, que nenhuma proporcionalidade existe entre a dóse toxical e o peso do animal? Não admitte hesitações uma resposta negativa.

Confrontando os numeros das duas series parallelas do quadro precedente, depois de se ter notado a superioridade dos inscriptos na primeira columna, o que é vero-

simil attribuir a uma maior velocidade nas injeções, a presença no final do numero 230 não poupa uma surpresa.

A passagem brusca do numero 86 para aquelle, uma só vez obtido, leva á suspeita dalguma falta da experimentação, ou relativa ás más condições do animal.

Desnecessaria nos parece, porém, a insistencia sobre este ponto, não obstante a conclusão de GODART e SLOSSE ser de molde a auctorisar as mais graves consequencias sob o ponto de vista experimental e clinico. Aquella proposição tam absoluta e radicalmente formulada é insustentavel.

Não ha certamente uma proporcionalidade rigorosa entre a dóse toxica e o peso do animal.

Relativamente ao que se passa com o homem, ha susceptibilidades, como ha tolerancia para certas substancias medicamentosas. Mas taes variações individuaes, cuja existencia na especie humana é do dominio de todos, deverão encontrar-se em proporção tam consideravel e com igual frequencia nas especies animaes commumente empregadas nos laboratorios?

O genero de vida, os habitos, as doenças anteriores, etc. constituem factores duma importancia capital a este respeito.

Ora, GODART e SLOSSE não deixarão por certo de admittir de boamente que no coelho nada de semelhante se encontra, como não terão nenhuma razão séria para crer que animaes da mesma especie collocados nas mesmas condições não constituam reagentes sufficientemente comparaveis.

Relativamente á strychnina, as predisposições individuaes do coelho parecem variar na relação do simples para o dobro, ou mais rigorosamente, na relação de 1 para 2,11 nas experiencias de MASOIN, e na relação de 1 para 2,52 nas de GODART e SLOSSE, feita a exclusão do numero 6,76, uma unica vez encontrado.

Compulsando os trabalhos dos mais abalisados experi-



mentadores, como os de GLEY e CAPITAN sobre a antipyrina, de RICHET e LANGLOIS sobre o chlorhydrato de cocaína, de ROGER e PINET sobre a estrychnina, e outros que por brevidade omittimos, em todos se nota que o coefficiente toxico duma substancia só é susceptivel de oscillações em limites assás proximos: o que prova a diminuta importancia das variações individuaes dos coelhos de laboratorio.

Em que peze a GODART e SLOSSE, taes resultados são de natureza a não permittir que alguém se arrogue o direito «à dénier toute valeur à la notion du coefficient toxique imaginé por BOUCHARD e aux investigations auxquelles elle sert de base.» (1)

De resto as arguições, assentes em factos negativos, que aquelles auctores dirigem ao methodo de BOUCHARD, cáem deante da consideração de que outros experimentadores, sem duvida alguma collocados em mais favoraveis condições de technica, obtiveram resultados positivos. GLEY MASOIN, CADEAC e GUINARD encontraram cada um de per si, isoladamente, um augmento da toxidez urinaria consecutivamente á thyroidectomia.

A coherencia dos resultados é o melhor criterio de valor dum processo experimental. Ora, o preconizado por BOUCHARD dá resultados coherentes, perfeitamente comparaveis, nas mãos dos que o empregam com as precauções devidas. Certo que a experiencia pode ser falseada por um accidente; mas este é em geral facilmente reconhecivel, quer pela sua natureza, por manifestações especiaes da parte do animal, quer pela circumstancia de conduzir a resultados, cujo absurdo se patenteie num confronto com factos já conhecidos.

E visto que é indispensavel para a proficuidade dos

---

(1) *Arch. de Phys.*, 1895, pag. 368.

resultados que o experimentador se colloque em condições sempre identicas duma technica racionalmente substituida, apuremos essas condições e estabeleçamos esta technica.

#### V. Technica da determinação do equivalente uro-toxico

A urina deve ser recolhida durante um periodo de 24 horas em frascos esterilizados e bem rolhados, no fundo dos quaes póde ser de conveniencia lançar alguns centigrammas de naphtol; este sal insolúvel não altera a toxidez e evita a fermentação ammoniacal.

A reacção da urina é sem influencia sobre o poder toxico; assim o demonstra a sensível concordancia dos resultados fornecidos por injeções comparativas duma mesma urina, antes e depois de neutralizada a sua acidez natural por um soluto concentrado de soda, cujo equivalente alcalino haja sido previamente determinado.

Posto que se diga inoxia a substancia ajuntada na dose em que é sufficiente, parece-nos preferível deixar acido um liquido que é normalmente acido; modificar-lhe no sentido indicado a sua reacção chimica é despoja-lo duma das suas propriedades fundamentaes.

«Por excesso de prudencia», BOUCHARD neutralisa a urina no momento de a ensaiar, e esta pratica é geralmente seguida.

Quasi todos os experimentadores aquecem a urina á temperatura ordinaria do animal que vae ser sacrificado; e procuram manter constante até final essa temperatura. Todavia BOUCHARD affirmou a nulla influencia de tal aquecimento; e este asserto tem recebido confirmações em grande numero. Entendemos portanto, que, no intuito de evitar complicações operatorias inuteis, a urina deve sof-



frer, como operação preliminar, apenas a filtração por papel (1).

Findo o nythemero, durante o qual é recolhida a urina, deve a experiencia ser feita sem tardança; o tempo é um grande factor de modificação dos liquidos organicos, ainda que, no nosso caso, a fermentaçãe ammoniacal não tenha podido produzir-se.

O aparelho primitivamente usado para as injeccões intra-vasculares de urina foi uma seringa. Actualmente, porém, quasi todos os experimentadores (2), seguindo o exemplo de BOUCHARD e seus discipulos, empregam o aparelho de ROGER, no qual o liquido é impellido pela força elastica do ar comprimido por intermedio duma pera de cautchu. A interposição dum gaz elastico e muito compressivel representa um progresso sobre a seringa, na qual a pressão se exerce directa e integralmente sobre os liquidos a injectar, que são por sua natureza muito pouco compressiveis. Esta pressão varia a cada instante e em proporções que podem ser notaveis, donde resultam velocidades de injeccão differentes segundo o momento considerado; e estas variações são susceptiveis de viciar os resultados.

Foi o reconhecimento destes defeitos que incitou os experimentadores á busca dum aparelho que dêsse sob uma pressão constante uma velocidade de injeccão sempre a mesma e mensuravel.

O siphão proposto por VOISIN e por muitos adoptado, é igualmente improprio, pela variabilidade da pressão, que diminue á medida que o liquido se vae escoando (e não

(1) Como a neutralisação e o aquecimento da urina originam a deposição de phosphatos, é obvia a necessidade de, quando se empregar a urina assim modificada, ser a filtração feita em ultimo logar.

(2) Ainda actualmente um ou outro auctor recorre a uma seringa graduada. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1901, n.º 17.

se pôde pensar em restabelecer constantemente o mesmo nível superior sem grandes difficuldades experimentaes), e porque a velocidade da injeção fica desconhecida.

JOFFROY e SERVAUX, para darem uma solução mathematica áquelles desideratos, recorreram ao frasco de MARIOTTE, empregado nos laboratorios quando se pretende obter o escoamento dum liquido com uma velocidade constante. Esta velocidade pôde ser medida num momento qualquer pelo computo das bolhas de ar que entram no frasco durante um espaço de tempo determinado, um minuto por exemplo (1).

Notaram estes ultimos experimentadores que, quando se emprega o frasco de MARIOTTE, a velocidade com que se começa uma experiencia se não mantem em regra até final, sem embargo de ser constante a pressão no frasco com qualquer quantidade de liquido.

Passado algum tempo, e não raro muito rapidamente, a velocidade da injeção affrouxa, por vezes duma maneira consideravel, para entrar a restabelecer-se ao fim dum espaço de tempo maior ou menor e readquirir proxima-mente o primitivo valor.

JOFFROY e SERVAUX, desejando, como os seus predeces- sores, obter uma velocidade constante, procuravam com- pensar as variações de pressão que, já por excesso de liquido, já em consequencia de phenomenos vaso-motores impossiveis de evitar, se produziam no systema circulatorio do animal, collocando a differente altura o vaso de MARIOTTE, que tinham fixo a uma prancheta suspensa por um cordão que passava por uma roldana.

Desta arte conseguiam restabelecer a cada instante o excessó inicial da pressão do liquido em relação á pressão

---

(1) Para uma mesma velocidade de escoamento o numero de bolhas varia, mas muito pouco, com a altura do liquido no frasco.



sanguinea intra-venosa e, por consequencia, obter uma mesma velocidade de escoamento, medida pelo numero de bolhas de ar que entram no frasco.

Hoje, porém, subordinam-se inteiramente ás indicações que o seu «apparelho automatico» lhes fornece e julgam-se nas melhores condições experimentaes. Respeitam os affrouxamentos da injeção, especialmente attribuidos a vaso-constricções, que consideram como um effeito toxico, e repudiam abertamente a seringa e o aparelho de ROGER.

Felicitam-se por conseguirem obter com o seu aparelho uma noção exacta deste phenomeno (que aliás não passa despercebido a quem emprega o aparelho de ROGER, visto que este mesmo auctor diz «verificar-se em certos momentos a necessidade de empregar uma força consideravel para fazer penetrar o liquido»), e insurgem-se contra o emprego da seringa, porque usando della «o experimentador só se preoccupa com praticar a injeção com regularidade — e póde chegar a consegui-lo — sem que possa aperceber-se desta resistencia á injeção, devida ás causas mencionadas».

Certo é que se póde ter conhecimento do phenomeno e exteriorisa-lo duma maneira clara empregando a seringa, se ligarmos o corpo desta á canula por intermedio dum tubo de cautchu. Facil era preve-lo; mas KOHLARD, que aliás recommenda o vaso de MARIOTTE, diz-nos incidentemente, descrevendo antigas experiencias, que «em certos momentos a pressão no tubo elastico augmenta consideravelmente e o distende duma maneira notavel, qualquer que seja aliás a lentidão com que a injeção seja impellida; e se nelle existirem pontos fracos, produzem-se dilatações ampullares, por vezes mesmo rupturas».

Este phenomeno que se passa no tubo de cautchu, patenteia a vaso-constricção, contra a qual não se deve lutar, sob pena de se produzir a distensão exagerada ou mesmo a ruptura dos vasos menos resistentes, isto é, lesões que

nenhuma relação têm com a toxidez do liquido experimentado.

Não deixaremos entretanto de notar que o aparelho de JOFFROY e SERVAUX apresenta um grande inconveniente, derivado da graduação grosseira do frasco, unica que o seu grande diametro comporta. De tal facto resultam difficuldades praticas que têm procurado vencer e affirmam te-lo conseguido, mediante um processo de avaliação da quantidade de liquido injectado, que nós não parece muito pratico. É, com effeito, pelo numero de bolhas de ar entradas no frasco que terá de ser calculada a quantidade de liquido saído; a contra-prova consiste na determinação do augmento de peso do animal.

Ora, por um lado a contagem escurpulosa das bolhas de ar demanda uma vigilancia extraordinariamente attenta; por outro lado, facil é de ver que a contra-prova não é susceptivel de grande precisão, tanto pela circumstancia de não ser possivel entrar em linha de conta com a perda de peso causada pela evaporação pulmonar e pela salivacão, como em razão da difficuldade em recolher integralmente a urina emittida pelo animal e que deve ser pesada, como os mais *excreta*. A isto accresce que, se a experiencia fôr um pouco demorada, uma certa parte deste liquido póde evaporar-se; é ainda possivel que um pouco de sangue se derrame; em summa, uma differença dalgumas grammas póde escapar, o que não é sem importancia.

Para obterem o mesmo fim que JOFFROY e SERVAUX tinham em vista ao empregar o frasco de MARIOTTE, isto é, uma pressão de injeção constante, o que todos consideram como uma preciosa garantia de exactidão, GUINARD, HALLION (1), BERNARD e LESNÉ têm feito construir diversos aparelhos.

(1) *Arch. de Phys.*, 1896.



As nossas preferencias são para o de BERNARD, menos complicado que os outros e cujos resultados são excellentes. É fundamentalmente o apparatus de ROGER, mas de tal sorte disposto, que se pôde mais facilmente ler as pequenas quantidades de liquido, seguir o curso deste e calcular a sua velocidade e a pressão que o expulsa.

Como nas injeções intra-vasculares a rapidez de escoamentos do liquido depende, por uma parte, da pressão a que está submettido e por outra parte, da pressão existente no vaso do animal em que é injectado, segue-se que, embora persista constante o primeiro factor, dada a variabilidade do segundo, a velocidade de injeção não será uniforme.

Com o apparatus de BERNARD é facil, adoptando uma pressão sensivelmente constante, respeitar as variações que aquella velocidade imprimem as modificações vaso-motoras, que a propria injeção provoca. Pressão constante de injeção, mas não velocidade constante, eis o que se deve procurar conseguir, eis uma precaução ainda desprezada por alguns dos mais recentes auctores, LEVET por exemplo (1).

Esta velocidade deve ser pequena.

Em experiencias comparativas sobre a toxidez de varios liquidos, cujas toxias possuam muito desigual valor, será uma illusão suppôr que se opéra em condições semelhantes empregando uma velocidade sensivelmente constante, se essa velocidade fôr grande, porque então o organismo será muito mais intensamente influenciado pela differença na quantidade de substancias toxicas introduzidas com os differentes liquidos no mesmo espaço de tempo.

Além de que, realizada aquella hypothese, se a urina fôr muito toxica, a dóse necessaria para produzir a morte pôde ser excedida com extrema facilidade.

(1) LEVET, *Des parentés morbides*, Paris, 1900.

A adopção duma velocidade pequena nestas investigações de uro-toxidez comporta as vantagens seguintes:

1.º — A ausencia de perturbações, sobretudo cardiacas e vasculares, que o ingresso muito brusco dum liquido estranho é capaz de occasionar. Podem taes perturbações não ser mortaes immediatamente, mas, introduzindo na experiencie factores estranhos, devem ser evitadas.

2.º A impregnação lenta e gradual do organismo, collocando o animal ao abrigo dos choques nervosos, consecutivos ao accesso subito duma substancia estranha aos grandes centros funcionaes.

3.º — O desenvolvimento progressivo dos symptomas — o que proporciona facilidades para a sua analyse — conduzindo quasi insensivelmente á morte, por uma acção tam completa quanto possivel sobre o organismo.

Mas entre as vantagens duma injeccção lenta não ha apenas a notar as que consistem em dar aos phenomenos toxicos uma preponderancia e por assim dizer uma maior pureza, supprimindo ou attenuando certas perturbações de ordem physica: é que o genero de intõxição pôde ser dependente da velocidade.

Como a urina é uma soluçã das mais complexas, supponhamos, para dar a maior clareza ao nosso pensamento, que injectavamos no coelho, tal como o podiamos fazer com urina, uma soluçã contendo duas substancias toxicas, uma das quaes fosse duma acção notavelmente mais lenta que a outra; e que nesta soluçã havia do veneno de acção rapida uma dóse dupla da necessaria e sufficiente para produzir a morte do animal, ou dóse toxica minima e, do veneno lento, cem vezes esta dóse. Injectemos a soluçã rapidamente: o animal morrerá quando tiver recebido sensivelmente a metade do soluto, isto é, uma quantidade necessaria e sufficiente do veneno rapido; succumbirá, com effeito, antes que o outro veneno tenha tido tempo para actuar num grau apreciavel.



Injectemos, pelo contrario, o liquido muito lentamente: dando ao veneno lento o tempo de que carece para entrar em acção, o animal succumbirá antes de ter recebido a mesma quantidade de soluto que na experiencia ha pouco figurada.

Portanto, a despeito de ser sempre igual a riqueza da solução em principios toxicos, a toxidez calculada nos dois casos póde differir notavelmente, sendo constantemente mais elevada no segundo.

Ora, a urina contem venenos de diversas especies, duma desigual promptidão nos seus effectos. Com uma injeccão rapida, que occasiona a morte nalguns minutos, é claro que os venenos de acção lenta, que não serão talvez os que menos interesse possam offerecer á nossa consideração, são privados de manifestarem a sua presença duma maneira sensivel.

Ainda que os ensaios comparativos com uma mesma urina injectada com grandes differenças de velocidade conduzissem a resultados sensivelmente concordantes, deveriamos optar pela velocidade lenta.

A razão é obvia; se a injeccão lenta tende pelo que acabamos de expôr, a elevar o valor do coefficiente toxico, concorre tambem para o diminuir: é que as perturbações de ordem mechanica provocadas pela irrupção relativamente brusca, no systema vascular, duma massa de urina relativamente grande, são diminuidas numa larga medida pela lentidão da penetração.

Claramente se vê que a suppressão destas perturbações deve preoccupar-nos quando pretendermos determinar o valor do poder toxico do liquido urinario.

Entretanto para a lentidão da injeccão ha evidentemente um limite, pois que a experiencia deve estar terminada antes que se tenha produzido uma eliminação ou uma transformação notavel das substancias toxicas, antes da defeza contra os principios toxicos ter tido tempo para se organizar e intervir utilmente.

A discordancia nos resultados das experiencias de determinação numerica da toxidez realizadas por auctores diversos, e até pelo mesmo experimentalador em successivos ensaios, pôde ser em parte a consequencia legitima e necessaria da differença na velocidade das injeccões. Taes variações têm pelo menos oscillado entre 1 c. c. por segundo (1) e 0,75 c. c. por minuto (2).

Por outro lado, a velocidade adoptada deve differir conforme ao pezo do animal sobre que se opera. Mantê-la constante para todos os casos ou, como tambem se tem feito, varia-la arbitrariamente e indifferentemente em qualquer sentido, não nos parece que seja pratica recommendavel.

Bem que os experimentadores aconselhem em regra, e fundadamente, a escolha de coelhos de 2 kilos, a verdade é que o pezo dos animaes empregados tem variado de 1 a 3 kilos. Ora, sendo a capacidade circulatoria variavel com esse pezo, não se pôde dizer que se observa uma perfeita identidade nas condições experimentaes, empregando a mesma velocidade de injeccão em animaes de pezo tão desigual.

A analyse de numerosas experiencias levou-nos á convicção de que a pressão a adoptar deve ser a que determina a velocidade media de 4 a 5 c. c. por minuto, a qual se deve deixar obedecer ás reacções vaso-motoras do animal.

Nesta ordem de experiencias o coelho é o animal preferido, porque apresenta vantagens sobre todos os outros utilizados em medicina experimental. É de facil acquisição. Resiste sufficientemente, sem ser demasiado insensivel aos

---

(1) CHARRIN, *Poisons de l'organisme*, pag. 53.

(2) QUINTON, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 23 de junho de 1900.



efeitos das substancias a estudar. Apresenta na face dorsal do pavilhão da orelha uma veia saliente, facilmente acessivel, desprovida de valvulas, que se deixa penetrar em todo o seu comprimento por uma canula-agulha de Pravaz e se lança no tronco das veias auriculares, que a seu turno desagua na jugular externa.

Uma vez pesado, registadas as pulsações, cyclos respiratorios, temperatura, estado da pupilla e dos reflexos geraes e palpebraes, esvasiada a bexiga por pressão apropriada na região prevesical, cortados ou rapados os pellos que possam encobrir a veia marginal postero-externa, —é o animal fixo convenientemente. Nesta veia é em seguida ousadamente introduzida a agulha de PRAVAZ. A agitação em que o animal se debate ao ser amarrado, provocando uma vaso-dilatação das suas veias auriculares, favorece a introdução da agulha.

Quando esta pequena operação é seguida de completo exito pôde ver-se a urina correr na veia, e não se fórma a tumefacção de edema, que no caso contrario apparece. Quando a agulha em vez de penetrar na veia, passa ao lado, entra o animal de agitar-se immediatamente; a causa deste phenomeno anormal deve ser a dor provocada pela compressão dos filetes nervosos exercida pelo liquido injetado. Então a experiencia será recomeçada.

Se com o liquido for introduzido ar, o animal é acomettido de dispnea, de convulsões, e morre por embolia pulmonar; tambem em tal caso a experiencia não será valida.

A agulha pôde ser fixa a jusante por uma laqueação em massa, por uma pinça ou pelos proprios dedos.

Continuada interruptamente a injeção até ao momento da morte do animal, far-se-á seguidamente a autopsia, que no caso de revelar a par das lesões devidas ás injeções outras que sejam preexistentes annullará a experiencia.

Extincta a respiração, nota-se a quantidade da urina que realizou este effeito. Determinado assim o valor da uro-toxia, calcula-se o coefficiente uro-toxico, que é indispensavel para se estabelecer rigorosamente a relação entre a toxidez das urinas de individuos differentes.

Com effeito, tendo-se verificado que para matar 1 kilo de coelho são necessarios, por exemplo, 50 c. c. de urina dum individuo A e 100 c. c. de urina dum individuo B, poder-se-ia ser induzido a crêr na toxidez superior da urina deste ultimo. Tal conclusão não é entretanto legitima; para que nos dois casos a toxidez seja equivalente, é apenas necessario que A elimine em 24 horas uma quantidade de urina dupla de B.

Mais ainda. O facto de dois individuos emittirem num nyctemero a mesma quantidade de urina mortal na mesma dose para 1 kilo de animal, não se pôde necessariamente concluir que elles tenham o mesmo poder toxico, porque não fica excluida a intervenção possivel doutra causa de variação: o peso dos individuos. Se um delles com um peso metade menor fabrica a mesma quantidade de materia toxica que o outro, o seu poder toxico será duplo.

Assim o coefficiente toxico define-se — a quantidade de materia toxica, avaliada em uro-toxicas, que 1 kilo de individuo elimine em 24 horas.

Supponhamos que foram necessarios 100 c. c. duma urina para matar um coelho de 2 kilos; e que o individuo que a eliminou na dose de 1500 c. c. no espaço de 24 horas, pesava 60 kilos.

Se 100 c. c. de urina contêm a dose de principios toxicos sufficiente para matar um animal que pesa 2 kilos, 1 c. c. deve matar 2 centesimas de kilo e a totalidade do nyctemero,  $\frac{2}{100} \times 1500$  kilos de materia viva.

Ora esta quantidade de uro-toxias foi fornecida pelos 60 kilos do individuo supposto; a dose de toxicos urinaris



correspondente a cada kilo do seu peso deverá ser mortal para uma quantidade de materia viva 60 vezes menor, ou seja um numero de kilos igual a  $\frac{2 \times 1500}{100 \times 60}$ .

O coefficiente uro-toxico será pois neste caso 0,5, valor da relação indicada. Tal numero significa que o coefficiente toxico da urina desse individuo é igual a meia uro-toxia, ou que 1 kilo de individuo elimina pela urina, em 24 horas, materias toxicas numa dose mortal para 0<sup>k</sup>,500 do seu proprio organismo.

O valor do coefficiente uro-toxico normal não é o mesmo para todos os experimentadores. Esta variabilidade — mais uma vez o dizemos — reconhece essencialmente como causa as differenças na technica experimental. A egualdade nos resultados exige a adopção dum *modus faciendi* uniforme e immutavel.

Quando uma urina é submettida a successivas provas, subordinadas rigorosamente á mesma technica, os valores obtidos são quasi sempre eguaes ou muito proximos. Esta é que é a verdade irrecusavel. Exigir mais constancia nos resultados seria desconhecer a intervenção inevitavel de certas circumstancias, variaveis em todos os phenomenos biologicos.

A quem ainda objectasse que a toxidez para o coelho não é necessariamente proporcional á toxidez para o organismo humano, poder-se-ia responder que os dois valores variam em geral, segundo todas as probabilidades, no mesmo sentido; é além disso o caminho que nos resta a seguir, sendo embora para lamentar que as condições ideaes não sejam realisaveis.

PAVESI (1) admite que o coefficiente uro-toxico varia

---

(1) *Urina pneumonica*, 1898.

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

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

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

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

Relativamente aos phenomenos apresentados pelos animaes ha a notar:

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

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

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

---

(1) *Il policlinico*, 1899.



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

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

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

\*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

---

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

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

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

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

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



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

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

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

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

Estes resultados concordam com os de YVON (1).

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

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

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

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

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

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

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



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

#### VI. Efeitos physiologicos das injeções de urina

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

O *nystagmus* é symptoma menos frequente e final.

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

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

---

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



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

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

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

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

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

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

---

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

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

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

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

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

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

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

---

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

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



Entre estes dois estados observam-se todos os intermediarios.

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

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

---

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

---

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



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

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

### III

## Toxidez intra-venosa do sôro

### I. O poder coagulante do sôro

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

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

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

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



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

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

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

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

---

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

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

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

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

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

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

---

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

---

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

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

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

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

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

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

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

MAIRET e BOSCH (1) estudaram comparativamente a to-

---

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



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

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

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

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

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

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

Da comparação destes numeros entre si resulta, que a

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

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

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

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

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



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

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

## II. O poder globulicida do sôro

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

### III. Sorotexia normal

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

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

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

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

Esta ultima pratica offerece muito maior precisão nos resultados.

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

É bem raro que os auctores indiquem que espaço de

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

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

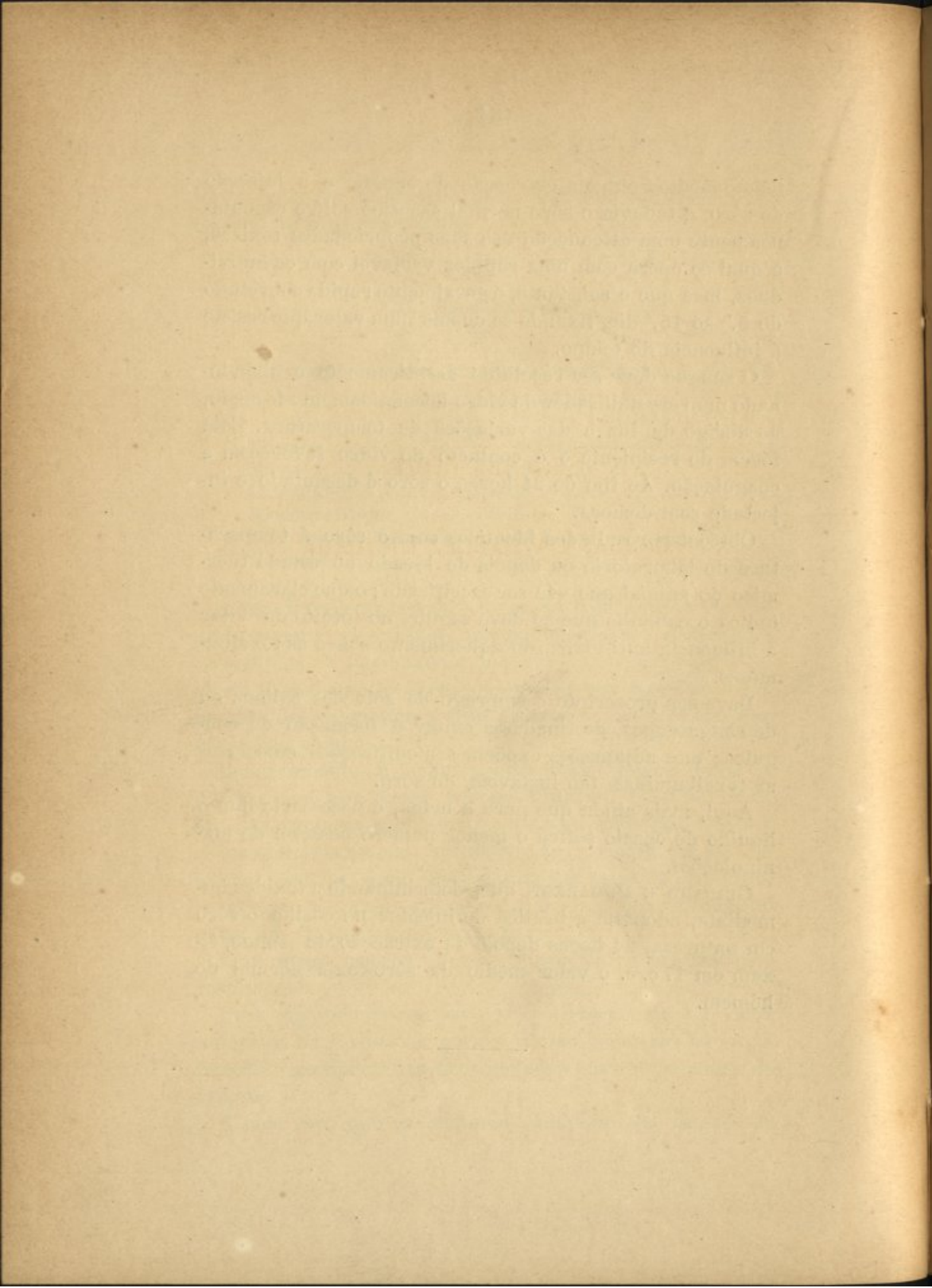
Obtêm-se resultados identicos com o sôro á temperatura do laboratorio ou depois de levado ao estado thermico do animal que vae ser sacrificado; o que claramente indica o caminho que se deve seguir, no intuito de evitar a influencia anti-toxica do aquecimento sobre as toxalbumoses.

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

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

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





SEGUNDA PARTE

CAUSAS DA TOXIDEZ URINARIA



Trabalho de Conclusão de Curso

Trabalho de Conclusão de Curso

Trabalho de Conclusão de Curso

Este trabalho tem como objetivo principal analisar o impacto da tecnologia na educação, com foco especial no uso de plataformas digitais para o ensino de matemática. A metodologia utilizada foi a revisão bibliográfica de artigos científicos e livros publicados entre 2010 e 2020. Os resultados indicam que o uso de ferramentas digitais pode melhorar o engajamento dos alunos e facilitar a compreensão de conceitos complexos. No entanto, é necessário considerar o acesso desigual à tecnologia e a necessidade de formação adequada para os professores. A conclusão é que a integração de tecnologia no currículo deve ser feita de forma planejada e com suporte institucional adequado.

## Causas da toxidez urinaria

---

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

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

Nem as materias volateis deixaram de ser incriminadas.

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

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



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

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

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

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

---

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

recorrer a doses menores depois de supprimida a função renal.

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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



e 7<sup>gr</sup>,84 de uréa, e no segundo, respectivamente, 63 c. c. e 11<sup>gr</sup>,30.

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

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

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

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

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

Nem sempre a injectão da urina em natureza ou dos

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

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

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

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

\*

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

\*



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

## II. As materias córantes

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

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

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

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



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

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

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

Estas substancias eram injectadas nas veias, depois de

---

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

---

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

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

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

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

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

---

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

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



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

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

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

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

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

---

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

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

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

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

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

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

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

---

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



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

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

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

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

A questão é, pois, ainda litigiosa.

---

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

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

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

«Mas serão as materias c6rantes absolutamente destituidas de qualquer acção physiologica conhecida?

Ao lado da ur6a e da substancia narcotica, a que j6 nos referimos, ha na urina uma *substancia sialogenea*, egualmente «fixa, organica, que o carv6o n6o retem, e soluvel no alcool».

J6 tivemos ensejo de dizer que BOUCHARD n6o descreve a salivaç6o entre os effeitos physiologicos das injeç6es de urina em natureza; inclue entretanto a substancia sialogenea entre as 7 substancias toxicas postas em evidencia pelas propriedades physiologicas dos extractos da urina, dizendo que a quantidade total de urina sufficiente para matar n6o cont6m a substancia sialag6ga em d6se sufficiente para produzir o effeito physiologico de que 6 susceptivel.

Eis as suas proprias palavras: «S6 se v6 a salivaç6o apparecer depois das injeç6es duma urina despojada duma parte das suas substancias toxicas, daquellas que determinam a morte do animal duma maneira demasiadamente rapida para que a substancia sialogenea tenha tempo de manifestar a sua propriedade». Como vimos, esta affirmaç6o 6 contestada por alguns factos.

«Nons ignorons encore son nom et sa nature chimique» contin6a BOUCHARD.

A uromelanina, a que este auctor n6o allude, 6 entretanto uma substancia dotada de propriedades sialogeneas.

A uremelanina 6 o corpo que PROUST retirou por meio do alcool da substancia que elle considerava como «a causa da c6r da urina» e a que deu o nome de resina urinaria.

Aquelle auctor descreve-a como sendo um p6 negro, soluvel no alcool, muito soluvel nos alcalis; os acidos precipitam-na das suas soluç6es alcalinas sob a f6rma de «un caill6 fromageuse, noir, volumeux; quand elle est



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

### III. Alcaloides da urina

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

#### A) Leucomainas

##### a) BASES XANTHICAS

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

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



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

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

1.º Xanthina ( $C_5 H_4 Az_4 O_2$ ).

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

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

A xanthina não é toxica (FELTZ e RITTER).

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

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

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

O coelho supporta, mostrando-se apenas um pouco abaido, a d6se de 1 milligramma.

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

Apparece na urina normal das 24 horas, na d6se de 0<sup>gr</sup>,02 a 0<sup>gr</sup>,03 (SALOMON e VON WOORDEN). É uma substancia pouco toxica; injectada na d6se de 0<sup>gr</sup>,05 a 0<sup>gr</sup>,100 produz na rã uma excitaç6o dos reflexos com contracç6es tetanicas (GAUTIER).

Empregando nas suas experiencias uma soluç6o da qual cada centimetro cubico continha tres milligrammas de substancia activa, LESNÉ reconheceu que, por inoculaç6o intra-cerebral, a hypoxanthina n6o apresenta toxidez alguma na d6se de 1 milligramma na cobaya e na de 3 milligrammas no coelho.

3.º Episarcina ( $C_4 H_5 Az_3 O$ ).

De 1:600 litros de urina normal BALKE extrahiu 0<sup>gr</sup>,4 de episarcina. É soluvel em 13:000 partes de agua fria.

4.º Carnina ( $C_7 H_8 Az_4 O_3$ ).

Foi encontrada por POUCHET na urina normal. A sua quantidade augmenta em certas affecç6es febris e nas doenç6as do systema nervoso. «A carnina n6o tem acç6o sensivelmente nociva sobre a economia; parece constituir, semelhantemente á cafeina, um excitante muscular» (GAUTIER).

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

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

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

Foi descoberta por THUDICUM na urina, donde foi extraída na d6se de 12 grammas por 10:000 litros por KRÜGER e SALOMON. A paraxanthina é toxica. 10 milligrammas desta leucomaina matam no espaço de 1 hora e 20 minutos um rato branco de 15 a 20 grammas por inje-



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

7.º Guanina ( $C_5 H_5 Az_5 O$ ).

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

8.º Adenina ( $C_5 H_5 Az_5$ ).

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

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

b) BASES CREATINICAS

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

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

São tres as bases creatinicas da urina até hoje descritas.

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

1.º Creatina ( $C_4 H_9 Az_3 O_2$ ).

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

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

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

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

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

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

2.º Creatinina ( $C_4 H_7 Az_3 O$ ).

Foi encontrada por LIEBIG no precipitado crystallino



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

Segundo NEUBAUER, um adulto no estado de saude e com um regimen mixto elimina 0<sup>gr</sup>,6 a 1<sup>gr</sup>,3 de creatinina, seja approximadamente 1 gramma nas 24 horas. STILINGFLE e JONHSON indicam uma cifra mais elevada: 1<sup>gr</sup>7 a 2<sup>gr</sup>,1 nas 24 horas.

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

Para RUNKE a creatinina não é toxica.

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

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

---

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

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

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

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

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

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

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

#### c) BASES NEVRINICAS

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

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

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

#### d) BASES INNOMINADAS DE POUCHET

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

---

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



## B) Ptomainas

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

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

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

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

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

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

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

Ptomaina da escarlatina. — Tem por formula  $C_5H_{12}AzO_4(?)$

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

(1) É esta a fórmula que se encontra no extracto da comunicação de GRIFFITHS á Academia das Sciencias de Paris. Vid. *Comptes rendus*, tom. CXV, pag. 185. GUILLEMARD, na sua obra intitulada *Contribution à l'étude de l'acide silico tungstique comme reactif des alcaloides*, Paris, 1901, attribue a esta ptomaina a formula  $C_{10}H_{15}Az_5O_7$ . Para GAUTIER a eczemina tem por formula  $C_{12}H_5A_2O_7$ .

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(3) *Revue de medecine*, 1892.

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

Vejamos os resultados da experimentação directa.

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

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

---

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

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

Mas não é assim. Ha, ao lado dos chloretos, sulphatos e phosphatos potassicos, que so toxicos respectivamente nas doses de 0<sup>gr</sup>,26 e 0<sup>gr</sup>,18 por kilo de coelho; e phenil-sulphatos, que so, como os productos sulfo-conjugados, relativamente pouco activos; com este sal tem-se conseguido produzir accidentes, mas nunca a terminação fatal.

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

Entrando em linha com a desigual toxidez dos differentes saes desta base e com as suas relativas proporções na urina, pode obter-se uma media que nos diz que K<sub>2</sub>O intoxica 48 em vez daquelles 66 p. 100.

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

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

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

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

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



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

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

Um milligramma provoca apenas uma ligeira excitação e dispnéa.

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

O chloreto de sodio, o mais toxico dos saes de sodio da urina, mata por injeção intra-venosa um kilo de animal na dóse de 5<sup>gr</sup>,19.

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

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

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

É necessario injectar no cerebro deste animal uma dóse de 0<sup>gr</sup>,035 para provocar excitação com dispnéa, seguida a breve trecho de torpôr.

Só uma dóse de 0<sup>gr</sup>,70 é sufficiente para produzir a morte.

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

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

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

Convem notar que a urina de 24 horas contem, segundo YVON, 4<sup>sr</sup>,03 de sulfatos alcalinos.

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

Os saes de magnesio existem na urina das 24 horas na dóse de 0<sup>sr</sup>,60 (YVON).

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

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

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

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

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



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

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

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

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

Mas prosigamos por enquanto.

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

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

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

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

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

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

Se estivessemos no proposito de defender a serie de

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

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

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

---

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

O ammoniacò goza da propriedade de abaixar a temperatura.

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

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

Não é solúvel no alcool nem dialisavel (ROGER). Aos

---

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

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



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

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

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

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

---

(1) FÜRHBINGER dá para a urina das 24 horas a dóse de 0<sup>gr</sup>,20, GAUTIER a de 0<sup>gr</sup>,25, SCHULTZEN a de 0<sup>gr</sup>,70.

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

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

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

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

\*

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

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

---

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



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

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

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

\*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Para interpretar «este resultado paradoxal» basta effe-



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

\*

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

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

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

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

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

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

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

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



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

## INDICE

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

### PRIMEIRA PARTE

#### O methodo de Bouchard

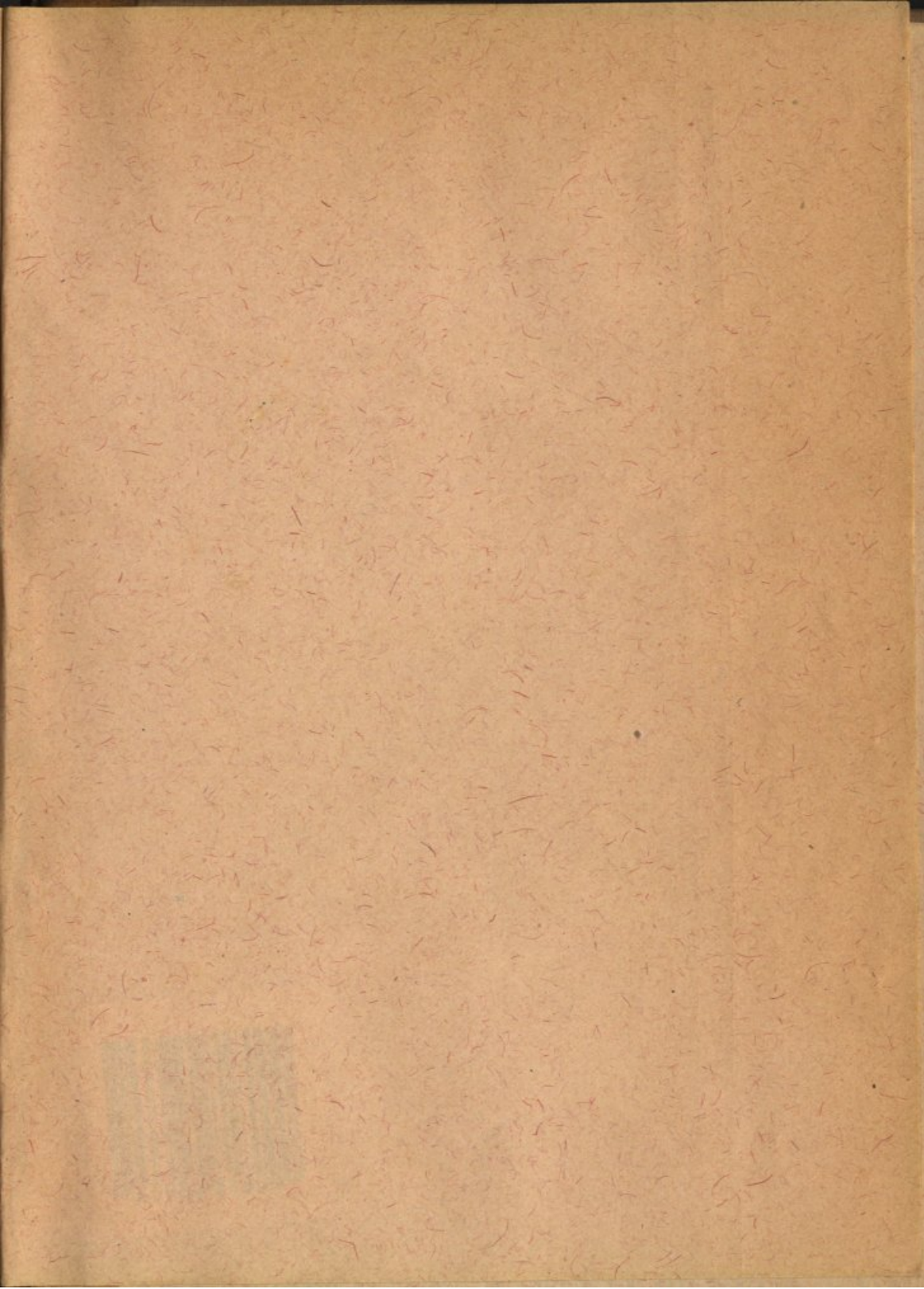
I. — PRINCIPIOS FUNDAMENTAES.....	19
I.-Toxidez verdadeira e toxidez experimental. Equi- valentes toxicos.....	»
II.-A via sanguinea nas experiencias de toxidez .....	28
II. — TOXIDEZ INTRA-VENOSA DA URINA .....	37
I.-O poder uro-coagulante.....	»
II.-O papel da tensão osmotica na avaliação do poder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



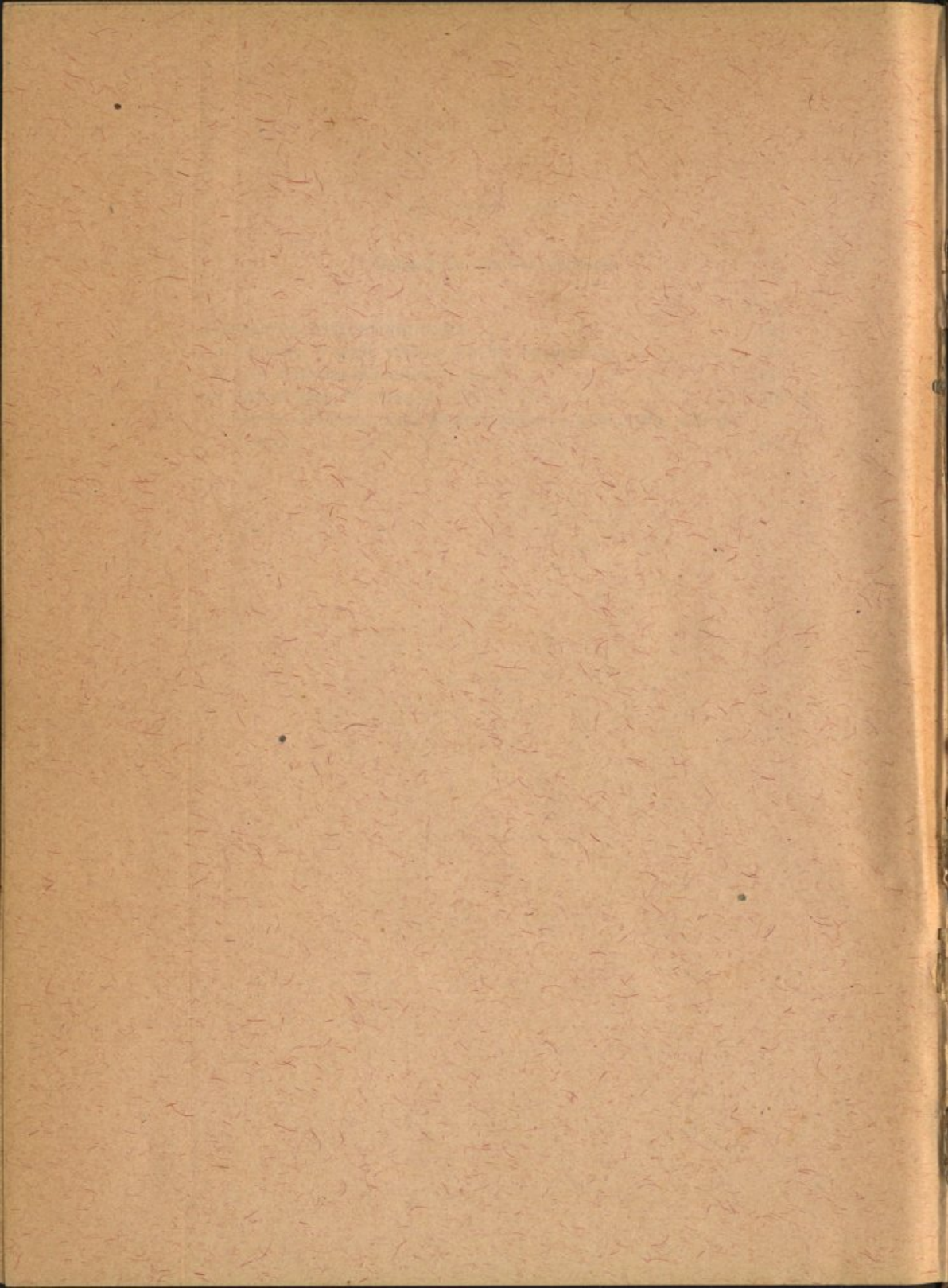
## SEGUNDA PARTE

## Causas da toxidez urinaria

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



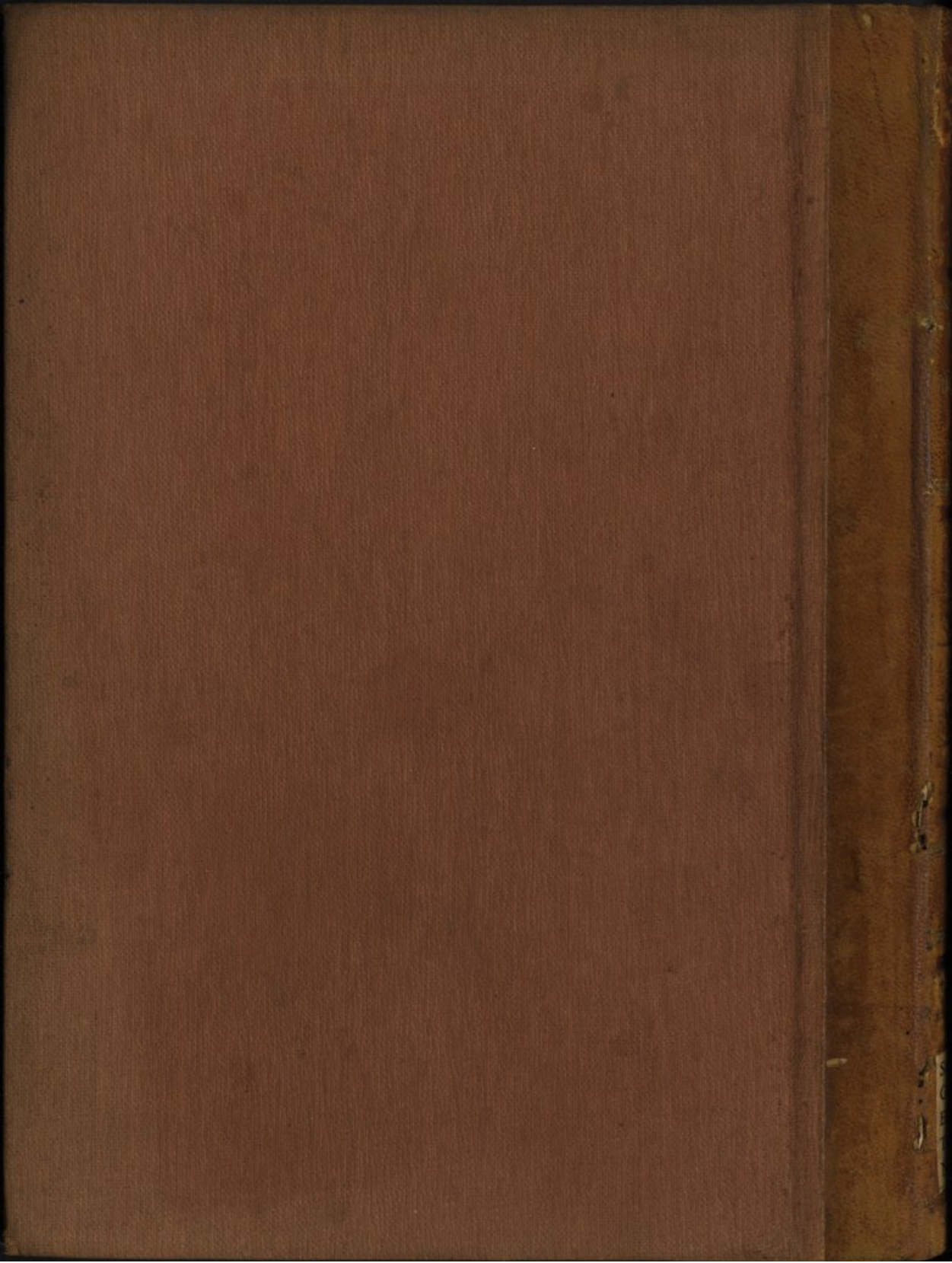






60984 81800





MEDICINA

ANUL 1902

NUMERUL 3

B. MOBEA

DISERTAȚĂ

NAȚIONALĂ

1902

1902

1902

1902

1902

1902

1902

1902

1902

1902

Sala 5  
Gab. —  
Est. 56  
Tab. 8  
N.º 3