HARVARD UNIVERSITY.

LIBRARY

OF THE

MUSEUM OF COMPARATIVE ZOÖLOGY

60.375

GIFT OF

Author

October 9, 1922.

OCT 9 1922

60, 375

NOTAS DE SOROTHERAPIA

— DADOS ESTATISTICOS SOBRE OS RESULTADOS OBTIDOS COM O EMPREGO DE SÔROS DO BUTANTAN —

PELO

DR. AFRANIO AMARAL

(DIRECTOR INTERINO DO INSTITUTO)

(COMMUNICAÇÃO FEITA Á SOCIEDADE DE MEDICINA E CIRURGIA DE SÃO PAULO EM SESSÃO DE 1-VII-1921 E PUBLICADA NO "BOLETIM" DA MESMA SOCIEDADE: VOL. IV; 2.^a SERIE; N. 5; JULHO DE 1921). —

— SÃO PAULO —

SECÇÃO DE OBRAS D' "O ESTADO DE S. PAULO"

— 1921 —

Museum of Comp. Zoölogy.
Cambridge

NOTAS DE SOROTHERAPIA

— DADOS ESTATISTICOS SOBRE OS RESULTADOS OBTIDOS COM O EMPREGO DE SÔROS DO BUTANTAN —

PELO

DR. AFRANIO AMARAL

(DIRECTOR INTERINO DO INSTITUTO)

(COMMUNICAÇÃO FEITA Á SOCIEDADE DE MEDICINA E CIRURGIA DE SÃO PAULO EM SESSÃO DE 1-VII-1921 E PUBLICADA NO "BOLETIM" DA MESMA SOCIEDADE: VOL. IV; 2.^a SERIE; N. 5; JULHO DE 1921). —

———— SÃO PAULO ————

SECÇÃO DE OBRAS D' "O ESTADO DE S. PAULO"

———— 1921 ————

Venho trazer ao conhecimento desta Sociedade alguns dados concernentes á estatística que pude organizar sobre os resultados obtidos com o emprego de sôros anti-toxicos e anti-microbianos do Instituto de Butantan, reconhecendo muito embora que taes dados são ainda deficientes, posto que na maioria das vezes os productos são entregues ao commercio e usados pelos clinicos, que só excepcionalmente têm ensejo de publicar os resultados observados.

De alguns, de cujo emprego o Instituto recebe comunicação com maior frequencia, por expedir, conjuntamente com as empolas, boletins impressos de observação, se pôde organizar estatística rigorosa, porquanto, nas occasiões de insuccesso, os interessados sempre se apressam a transmittir os resultados obtidos; tal é o caso dos sôros anti-peçonhentos (anti-crotalico, anti-boithropico e anti-ophidico).

De outros, pode-se colher uma informação bastante satisfactoria, pelo facto de serem empregados em larga escala em um hospital, o de Isolamento desta capital, cuja directoria, com grande exactidão e clareza, communica annualmente á directoria geral do Serviço Sanitario, em relatorio, o movimento geral de doentes, com esclarecimentos completos sobre mortalidade e curas e resultados observados com o uso da sorotheapia. A este grupo se filiam, por ordem decrescente de emprego, o sôro anti-diphtherico, o anti-meningococcico, o anti-tetânico e o anti-pestoso.

Finalmente, de dois tem tido o instituto raros elementos de informação, já por terem indicação mais frequente em casos de clinica particular, já por serem de uso ainda pouco corrente em nosso meio, dado o numero relativamente pequeno de doentes, cujo diagnostico bacteriologico é feito; taes são, respectivamente, o anti-pneumococcico e anti-dysenterico.

Erysipela e sôro anti-estreptococcico polyvalente.

(Secção a cargo do assistente J. P. Fleury)

Methodo de immunização adoptado: o usado no Instituto "Oswaldo Cruz", que consiste em inoculações sub-cutaneas repetidas de muitas raças de estreptococos virulentos e vivos, provenientes de casos de erysipela, infecção puerperal, escarlatina, arthrite, etc.

Sobre os excellentes resultados obtidos com tal sôro, preparado em Butantan, já o dr. J. A. Arantes, director do Isolamento, baseado na vasta experiencia que todos lhe reconhecemos, teve occasião de manifestar-se em comunicação feita a esta Sociedade.

O processo seguido no tratamento foi o de injeccões maciças de 100, 200, 300 e até mais centímetros cubicos, administrados por diversas vias, inclusive a venosa.

Em 1919, no Hospital de Isolamento, foram tratados de erysipela, pelo sôro, 40 doentes, dos quaes 2, inclusive 1 tuberculoso, falleceram nas primeiras 24 horas, antes, portanto, que o sôro pudesse exercer qualquer acção, e 4, mais tarde, sendo só de 10,5 % a porcentagem da mortalidade reduzida.

Cumprê observar que, nos casos de doentes tratados no Isolamento, a estatística cresce de valor, pela circumstancia de, quasi sempre, ser melindroso o estado dos pacientes que para ali são removidos, aggravante para a qual, com referencia especial aos diphthericos, já o dr. José de Toledo Piza, medico interno daquelle hospital, em sua excellente these ("Da Diphtheria em S. Paulo e seu tratamento", 1919) chamara a attenção dos poderes publicos.

Meningite cerebro-espinhal e sôro anti-meningococcico polyvalente.

(Secção a cargo do assistente J. P. Fleury)

Methodo de immunização adoptado: o de Harold Amoss e Martha Wollstein (in The Jour. Exp. Med., 1916, t. XXIII, p. 403) que consiste em inoculações intravenosas, em séries successivas, de doses progressivamente crescentes de emulsões de varias raças de meningococos virulentos e vivos, e, depois, de autolysatos de culturas.

O ensaio therapeutico desse sôro começou a ser feito no Isolamento em fins de Agosto de 1920, logo depois do reaparecimento brusco, em nosso meio, dos casos de meningite cerebro espinhal epidemica.

Sobre sua efficacia o dr. Arnaldo Paulo Godoy, em sua these ("Meningite cerebro espinhal por meningococco em São Paulo", 31 de Janeiro de 1921), organizada de accôrdo com a observação de 53 casos tratados no referido hospital, onde fôra interno, assim se manifesta, comparando o valor de tal sôro ao de outros de varias procedencias: "O sôro anti-meningococ-

cico polyvalente preparado no Instituto Sorotherapico de Butantan, segundo o processo de H. Amoss e M. Wollstein, do Instituto Bockefeller, provém de cavallos immunizados por injeccões endophlebicas, de diversas raças de meningococcus. E' o que mais nos convem não só pela sua efficacia indubitavel, como tambem pelo preço e pela facilidade maior com que o encontramos em grande proporção". (p. 55).

De referencia á mortalidade, sabe-se que, não tratada pelo sôro, a meningite mata na porporção de 65 a 90 por cento dos casos, chegando a 100 por cento entre os doentes edosos.

Com o emprego do sôro, já em 1908 Flexner e Jobling (in *The Jour. of Exp. Med.*, 1908, t. X, p. 141) mostraram que, em 400 casos, a mortalidade baixou de 75 para menos de 30 por cento; em 1909 (in *The Jour. of Am. Med. Assn.* t. LIII, p. 1.443) em 712 casos observaram mortalidade de 31,4 por cento; em 1912, Abraham Sophian ("Epidemic Cerebro-Spinal Meningitis", S. Louis, 1913) obteve uma porcentagem de 37 por cento de mortalidade entre 1.394 casos tratados, contra 77 por cento entre 562 de não tratados pelo sôro; em 1913, Flexner (in *The Jour. of Exp. Med.*, t. XVII, p. 553) colheu dados sobre cerca de 1.300 casos tratados todos pelo sôro preparado no Instituto Rockefeller, com uma mortalidade de 30,9 por cento, contra mais de 75 por cento entre os não tratados por sôro; em 1917, este mesmo cientista (in *The Jour. of Am. Med. Assn.*, t. LXIX, pp. 639-731) observou que, quando o tratamento serico era feito até o 3.º dia de molestia, a mortalidade era de 18 por cento; entre o 3.º e 7.º dias, era de 27 por cento, passando a 36,5 por cento, quando iniciado mais tarde. Finalmente, em 1918, W. W. Herrick (in *Arch. of Int. Med.*, n. 21, p. 541 e n. 71, p. 612) verificou que, nas phases scepticemica e pre-meningitica do mal, o methodo de inoculação de sôro por via intravenosa e intra-racheana, fazia que a porcentagem de mortes descesse de 62,5 a 18,5 por cento.

No Hospital de Isolamento de S. Paulo, o dr. Arantes, em 1919, observou uma mortalidade de 33,3 por cento entre 6 meningiticos que tratara com sôros de diversas procedencias. Em 1920, com o reaparecimento dos casos, teve occasião de observar 46 doentes, todos com diagnostico bacteriologico, e de tratá-los por sôros de differentes laboratorios, até Setembro, quando Butantan deu a ensaio os sôros que recentemente havia preparado. Nesse anno a mortalidade desceu a 27,5 por cento. No anno corrente, até 15 de Junho, no Hospital de Isolamento, em 25 meningiticos tratados exclusivamente pelo sôro de Butantan, empregado pelas vias racheana e venosa, a mortalidade baixou a 22,7 por cento, o que é um excellente resultado, comparavel aos que têm sido colhidos nos Estados Unidos — paiz em que esses trabalhos alcançaram maior desenvolvimento —, não superior á maioria delles.

Tetano e anti-toxina tetanica (sôro concentrado).

(Secção a cargo do assistente J. Lemos Monteiro).

Methodos de immunização adoptados: o de William H. Park, com ligeira modificação, que consiste na substituição da dose inicial de 5 c. c. por uma de 1 c. c. apenas de toxina; e o de Loewenstein e Eisler (in *Wiener klinische Wochenschrift* v. 45, p. 1.224, 1915), com toxoides tetanicos, cuja technica de preparo constituiu objecto de um trabalho do dr. Lemos Monteiro, communicado a esta Sociedade em sessão de 16 de Novembro de 1920, processo que já fôra utilizado com exito pelo dr. Alfredo Sordelli, na Argentina (in *Revista do Inst. Bact.*, Buenos Aires, 1918, v. I, n. 4., p. 3).

A technica de refinação da anti-toxina, na secção que está a meu cargo, tem sido ou a 2.ª de Banzhaf (in *Collect. Stud. Resear. Labs. Dep. Health*, Nova York, 1912-1913, VIII, p. 114) ou a 2.ª de Annie Homer (in *The Jour. of Hyg*, Londres, 1918, vol. 17, n. 1, pp. 51-55).

O poder da anti-toxina é sempre expresso pelo methodo de Anderson e Rosenau (in *Unit. St. Publ. Health Serv. Hyg. Lab. Bull.*, 43, 1908), de accôrdo com o que está geralmente adoptado nos Estados Unidos. Na França, no Japão e na Suissa a dosagem da anti-toxina é ainda geralmente representada por centímetros cubicos, o mesmo se dando na Argentina, pois que na relação de productos do Instituto Bacteriologico, que pude obter, essa praxe ainda era conservada. Na Alemanha e na Italia, ella é indicada por unidades anti-toxicas, embora ali a anti-toxina tetanica não attinja muito alto poder, ao contrario do que se dá geralmente nos Estados Unidos, cuja Pharmacopéa prescreve como valor minimo admissivel 100 u. a. por c.c.. No Brasil, foi primeiro em S. Paulo que este assumpto ficou devidamente regulamentado, sendo somente permittido o consumo de sôro tetanico curativo cuja dosagem minima fosse de 400 u.a. por c.c.

Quanto ás doses aconselháveis no tratamento do tetano declarado, o que é um assumpto ainda desconhecido de alguns clinicos, peço venia para fazer um ligeiro resumo dos diversos trabalhos até agora publicados.

Data de 1905 o artigo de Neugebauer (in *Wiener klinische Wochenschrift*, v. XVIII, p. 450), em que foram colligidos, no periodo de 1903-1905, 43 casos de tetano tratados pelo sôro, com mortalidade de 51 %, tendo seu autor pessoalmente tratado de 3 casos, com o coefficiente de morte de 33 %.

Em 1913, Carl Permin, na Dinamarca (in *Mitteilung. a. d. Grenzgebiet. d. Med. u. Chir.*; XXVII, i; cit. in *Collected Studies from the Bureau of Laboratories*, v. VIII, 1914-1915, p. 98) demonstrou experimentalmente em coelhos e outros animais que o processo razoavel de destruição de toxina tetanica, introduzida no

systema nervoso, era o de applicação intra-espinhal da anti-toxina respectiva; também accentuou (cit. in Kolmer, "Infection Immunity and Specific Therapy", 2.^a ed., 1917, p. 731) que o uso da anti-toxina conseguira até aquelle momento reduzir de cerca de 20 % o coefficiente da mortalidade por tetano: em 199 casos não tratados pelo sôro, a mortalidade foi de 79 %, e em 189 casos tratados, a mortalidade passou a 57,7 %. em 84 casos de tetano agudo, com incubação de menos de 10 dias, não tratados pelo sôro, 94,7 % morreram, ao passo que em 92 outros em identicas condições, mas tratados, a mortalidade baixou a 75,8 %.

Em 1914, Irons (in Jour. Am. Med. Ass., 1914, v. LXII, pp. 20-25) reuniu 225 casos, occorridos entre 1907 e 1913, e tratados pelo sôro em hospitaes ou em clinicas particulares, verificando que entre os não tratados pelo sôro a mortalidade foi de 85,7 % e entre os tratados a mortalidade baixou a 61,77 %, tendo também demonstrado a influencia que as doses de sôro exercem sobre o resultado geral do tratamento: com doses pequenas, até 3.000 u. a. por via sub-cutanea, a mortalidade era de 73,7 %, ao passo que com as grandes doses, mais de 3.000 u. a. por via subcutanea, ou até essa dose por via venosa ou racheana, a mortalidade descia a 57,3 %.

Nesse mesmo anno apparecem os memoraveis trabalhos de M. Nicoll e William Park ("Experiments on the Curative Value of the Intraspinal Administration of Tetanus Anti-Toxin", in Jour. Am. Med. Ass., 18-7-1914, p. 235; e "Intraspinal Administration of Tetanus Anti-toxin", in "Collected Studies from the Bureau of Laboratories", vol. VIII, 1914-1915, p. 79) que iniciam na medicina a era do tratamento racional e definitivo do tetano, pois, no primeiro de seus artigos, os dois scientists citam a observação de 4 doentes tratados com successo pela nova technica de applicação do sôro; e no segundo artigo, Nicoll dá a observação de 20 casos tratados, com 4 mortes somente, isto é, 20 % de mortalidade.

A technica desses autores, que o Instituto de Butantan tem aconselhado até agora, consiste no seguinte:

1.^o — Injectar de 3 a 5.000 u. a. por via intra-racheana, tendo o cuidado de retirar previamente de liquido cephalo-racheano, um volume igual ou pouco maior do que o do sôro a ser injectado;

2.^o — Logo depois, injectar 10.000 u. a. por via intra-venosa;

3.^o — 24 horas mais tarde repetir a injectão intra-racheana nas mesmas condições;

4.^o — Injectar, do 3.^o para o 4.^o dia, 10.000 u. a. por via sub-cutanea.

Todavia, mais favoraveis ainda, no momento actual, são as conclusões a que chegou sobre o tratamento do tetano a commissão organizada com esse fim especial, na Inglaterra, durante a ultima conflagração. Entre 1914-1915, a mortalidade por tetano, nesse pais, foi de 58,4 %, tendo baixado, entre 1916-1917 a 19 % nas applicações feitas nos hospitaes

militares do reino, de accôrdo com a technica aconselhada pela alludida commissão e firmada na observação de cerca de 1.000 casos. — ("Memorandum on Tetanus" — War Office Comitee for the Study of Tetanus, 1919).

Baseado nesses resultados, tomo a liberdade de propôr oficialmente, ao lado da tabella de Nicoll e Park, a adopção da seguida na Inglaterra, que, está bem claro, deverá ser alterada para mais ou para menos, respectivamente, de accôrdo com a maior ou menor gravidade de cada caso em particular.

Tabella para tratamento do tetano (inglesa).

1.^o — Injectar 16.000 u. de anti-toxina por via intra-racheana, com substituição de volume do liquido cephalo-racheano igual ou maior que o de anti-toxina a injectar; e logo depois 8.000 u. a. por via intramuscular;

2.^o dia — Repetir as mesmas doses nas mesmas condições;

3.^o dia — Injectar 4.000 u. a. por via intra-muscular;

4.^o dia — Repetir a injectão do dia anterior pela mesma via;

5.^o, 7.^o e 9.^o dias — Injectar, respectivamente, 2.000 a 4.000 u. a. por via sub-cutanea.

— A dose prophylactica continúa a ser de 1.500 u. a., repetida 3 a 4 vezes, com intervallos de uma semana, sendo necessario.

Embora modesta no numero, a estatistica dos resultados alcançados com o emprego de anti-toxina do Butantan, no Hospital de Isolamento, é sobremodo confortadora, pois nos 9 casos tratados de tetano em 1919, 4 morreram, 3 dos quaes já estavam nas ultimas, quando foram para alli removidos (pois a morte se deu nas primeiras 24 horas, antes, portanto, de a acção do sôro se manifestar) sendo, pois, o coefficiente de mortalidade reduzida somente de 16,6 %.

Em 1920 foram tratados 10 casos de tetano, de accôrdo também com a technica aconselhada pelo Instituto, com a mortalidade de 16,5 %.

Peste e sôro anti-pestoso.

(Secção a cargo do assistente J. B. Arantes)

Methodo de immunização adoptado: o de Hata, do Instituto Kitasato, que ultimamente também o Instituto Bacteriologico de Buenos Aires preferiu (Revista del Inst. Bact. Buenos Aires, vol. II, n. 2, pp. 125-138, 1919). Consiste na substituição das emulsões de culturas vivas, conforme é a praxe no Instituto Pasteur de Paris, pelas de culturas mortas, em inoculações intra-venosas successivas.

Kolmer, em sua obra ("Infection, Immunity and Specific Therapy", 2.^a ed., 1917, p. 823) o attribue a Kolle; mas ha nisto um engano, pois que, em seus respectivos tratados, Kolle e Wassermann ("Handbuch der Pathogenen Mikroorganismen", 1912, v. IV, p. 261) e Kolle e Hetsch ("Die Experimentelle Bakteriologie und die Infection-Krankheiten", 4.^a ed., v. I, p. 424, 1916) não descrevem tal methodo, limitando-se o primeiro dos trabalhos referidos a citar a modificação de Hata, sobre a qual se encontra allusão no vol. 34 do "Centralblatt für Bakteriologie", 1904.

Depois de preparado, o sôro é geralmente distribuido em empolas de 10 c. c. e é applicavel por varios methodos, dos quaes o que melhor resultado offerece é o de injeccões macissas (de 80 a 100 c. c. de vez e mais 50 c. c. 12 a 24 horas depois) por via venosa, segundo o chamado methodo de Penna.

Na época pre-sorotherapica as diversas estatisticas mundiaes sobre peste bubonica accusavam mortalidade variavel de 40 a 80 %. Com o advento da sorotherapia a mortalidade foi baixando até 7,2 %, como o dr. Antonio Ferrari observou no Rio e até 9,7 e 7,3 %, coefficients alcançados na Argentina.

Recentemente, em artigo publicado na Revista do Instituto Bacteriologico de Buenos Aires (vol. II, 1919, pp. 135-137), Kraus, tratando do methodo de Penna, cita a estatistica da mortalidade variavel de 4,4 a 22,0 %, attingida com tal methodo. E' obvio accentuar que esses resultados se referem a casos de peste de tórma bubonica e não de septicemica e pneumonica bem configurados, para os quaes a sorotherapia tem sido considerada mais ou menos inutil, conforme se lê no citado tratado de Kolle e Wassermann (p. 272: "Die septische Form gibt manchmal Heilerfolge, wenn sie am ersten Tage zur Behandlung kommt, dagegen ist das Serum bei allen den Pestformen, welche überal eine sehr hohe Mortalität aufweisen, wie Pestpneumonie, ohne Wirkung"), e no livro de Zinsser ("Infection and Resistance, 10,19; X), p. 481: "It seems from the report of this Commission that ordinarily 70 per cent of cases of plague without bacilli in the blood survive while three quarters of those with mild septicemia die, and all of those with a marked septicemia succumb").

Em S. Paulo, no Hospital de Isolamento, o dr. J. A. Arantes tratou em 1920 com o sôro de Butantan 7 doentes de peste pneumonica, 3 dos quaes falleceram dentro das primeiras 24 horas e outros 3 depois desse periodo, tendo assim uma mortalidade reduzida de 75 %.

Pelo contrario, em 2 doentes de peste bubonica recolhidos nesse mesmo anno áquelle hospital, a sorotherapia deu 100 % de curas, o que constitue um resultado brilhante.

— Tendo sido no anno passado a produccão de sôro anti-pestoso do Instituto, de 3.206 ampolas, das quaes sómente 450 foram entregues ao Isolamento desta ca-

pital, vê-se quão poucos elementos nos foram fornecidos para a organização da estatistica em nosso Estado. Cumpre, todavia, assignalar que, em compensação, o Instituto, dilatando sua esphera de acção, soccorreu doentes em outros Estados, pois de Janeiro de 1920 a Maio deste anno, enviou 10 tubos para o Paraná, 34 para Santa Catharina (Marcellino Ramos), onde esteve uma commissão federal, 100 para a Bahia, 150 para o Rio, 220 para Pernambuco, 500 para o Ceará e 1.208 para o Rio Grande do Sul.

Diphtheria e anti-toxina diphtherica (sôros concentrados).

(Secção a cargo do assistente J. B. Arantes).

Methodos de immunização adoptados: o de injeccões de toxina pura (de G. Dean) e, algumas vezes o de misturas neutras. De referencia a este ultimo, cumpre dizer que de 1895 datam as primeiras experiencias de Babés ("in" Bul. Acad. Med. Paris, 1895, t. XXXIV, p. 216) que conseguiu immunizar coelhos; e que depois Pawlowsky e Maksutow ("in" Zeitschrift für Hygiene, 1896, t. 21, p. 485). Kretz ("in" Zeitschrift für Heilkunde, 1901, p. 137), Arloing, Nicolas e Antoine ("in" Compt. Rendus de la Société de Biologie, 1901, t. 53, pp. 13 e 36), Dziergowsky ("in" Centralblatt für Bakteriologie, I, v. 34, p. 259). Park e Atkinson ("in" Proceedings from the New York Path. Soc., maio 1903), e Theobald Smith ("in" Jour. Med. Res., vol. XVI, p. 359), e, finalmente, Mc Clintock e Newell Ferry ("in" Collected Papers Res. Lab. Parke Davis Co., 1913, pp. 29-39) conseguiram progressivamente resolver o problema de um modo pratico, pois chegaram a preparar anti-toxinas diphthericas bastante activas com emprego de toxinas super-neutralizadas.

Todavia, offerecendo o processo de G. Dean (in Nuttall e Graham Smith "Bacteriologie of the diphtherie", p. 508) grandes vantagens economicas, que decorrem do emprego exclusivo de toxina e da abreviação do tempo de preparo dos animaes, a par de resultados sempre animadores, o Instituto o prefere ao de misturas neutras que, embora mais rapido (cerca de 20 dias), é comtudo muito dispendioso, porque consome anti-toxina, vindo a sahir relativamente mais caro. Tal vantagem é todavia annullada pela praxe que o Instituto, zelando antes pelo bem estar dos doentes, do que sómente por seus interesses commerciaes, resolveu seguir, só entregando a consumo anti-toxinas refinadas (sôros concentrados), cujo preparo deixa, como se sabe, um resultado monetario menor do que o das anti-toxinas communs (sôros não concentrados).

Os methodos de refinação têm sido os mesmos que usamos para a anti-toxina tetanica.

O decreto estadual que regula o consumo de sôros therapeuticos entre nós, estabelece como minimo admissivel o valor de 300 unidades de anti-toxina diphterica; assim, dentre os 11 typos que dessa especie de anti-toxina o Butantan prepara, o mais baixo dosa justamente 300 u. a., subindo progressivamente os outros typos até 2.000 u. a. por c. c., sendo assim os de maior actividade anti-toxica que, entre todos os similares nacionaes ou estrangeiros, se encontram no mercado. Repare-se que, nos Estados Unidos o minimo poder de anti-toxina admissivel é o de 250 u. a. por 1 c. c.

Quanto ás doses e ao modo de administração, reputo opportuno fazer algumas considerações.

A tabella de Park e Biggs offerece, como as demais, a desvantagem de limitar ao medico o emprego das doses necessarias a cada individuo, cujas reacções, como é bem de vêr-se, muitas vezes não se enquadram nos estreitos limites de uma prescripção mathematica; de outro lado, a dôse maxima que nella se indica para os casos muito graves, em pessoas de mais de 10 annos (20.000 u. a.) é deveras insufficiente algumas vezes, conforme o dr. J. A. Arantes, director do Isolamento, em seu relatorio de 1919-1920 e o dr. J. T. Piza, medico interno do mesmo hospital, em sua these inaugural já citada, baseados ambos em inumeras observações, claramente declaram, tendo ali adoptado a seguinte tabella, que já se tornou official, e cujos valores se approximam dos aconselhados pelo Dep. de Saude de Nova York.

Numero de unidades a injectar nos casos:

- Benignos e medios:
10.000 a 20.000 u. a.;
vias: intra-muscular e sub-cutanea.
- Graves e gravissimos:
25.000 a 35.000 u. a., sendo 1/3 pela via intra-venosa e o restante pelas vias intra-muscular e sub-cutanea.

Cumpre notar, de passagem, que Ker, de Edinburgo, de um lado, e Mc. Cullon, de Boston, e Woody, de Philadelphia, de outro lado, chegam com frequencia a injectar, respectivamente, 62.000 u. a. e até 200.000 u. a. em casos graves de diphteria. Ha todavia visivel exaggero

em taes dôses, sobre as quaes assim se manifesta Kolmer (op. cit., p. 764; "Time must be allowed for absorption to take place, and the serum should not be pushed so far as to be wasted, and quite possible, excreted unchanged").

Com o emprego do sôro por unidades anti-toxicas e não por centimetros cubicos, conforme é usado ainda em alguns paizes, inclusive na França, as estatisticas de mortalidade melhoraram consideravelmente. Em Philadelphia, em 100.000 habitantes, a porcentagem de mortes por diphteria antes da sorotherapia, era a seguinte:

1891		127,4
1892		156,3
1893		103,9
1894		122,5
1895		115,9

e 5 annos após o uso generalizado dos sôros passou a:

1906		37,78
1907		34,60
1908		36,35
1909		33,60
1910		31,70

Em Paris, segundo Jaeger (in Kolle e Ketsch, op. cit., v. II, 1917, p. 634), a porcentagem media de obitos por diphteria, entre 100.000 habitantes era de 146,9, na época pre-sorotherapica (1886-1894), tendo passado a 35,4 depois da sorotherapia (1894-1900).

Em Philadelphia, entre 1909 e 1911 a mortalidade por diphteria, de casos tratados com anti-toxina na clinica particular, de accôrdo com a estatística de Woody, foi de 13,07 %, contra 40,34 % observada na clinica dos medicos que ainda se recusavam a empregar sôro ou no seio de familias que se oppunham a tão racional medida; e, no Hospital de Doenças Infeccuosas da mesma cidade, a estatística de mortalidade media, entre 1894 e 1913, deu 7,96 % para os doentes tratados por anti-toxina (in Kolmer, op. cit. p. 761 e in "Potter's — Therapeutics, Materia Medica and Pharmacy", 1917, p. 435).

No Isolamento desta capital as estatisticas, de accôrdo com os dados que se encontram na these do dr. Piza, são as seguintes (p. 61):

ANNOS (Hospital de Isolamento de São Paulo)	Entrados	Mortalidade bruta	Mortalidade reduzida
1910	62	32,8	18,8
1911	86	22,0	11,8
1912	110	32,7	11,9
1913	154	30,5	9,3
1914	111	25,2	12,6
1915	166	12,0	4,7
1916	257	8,1	4,0
1917	305	10,5	4,5
1918	490	8,7	4,2

São do dr. Piza as seguintes palavras: "Em relação ao sôro anti-diphtherico, a julgar pelos de varias procedencias existentes no mercado, o Estado de S. Paulo é o que possui o melhor, preparado no Instituto Butantan". "O titulo do sôro empregado no tratamento dos doentes de nossa observação varia entre 1.000 e 1.250 unidades por c. c. Algum tempo usámos um que dosava 3.000 unidades por c. c., reservando sempre os sôros mais fortes para as injectões endovenosas e para os casos graves". (these cit., p. 41).

"Para tratamento de seus enfermos, o clinico deve escolher um sôro bom, isto é, aquelle que, além de ser de uma procedencia não duvidosa, encerre grande numero de unidades anti-toxicas num pequeno volume de vehiculo. E' o chamado sôro concentrado. Entre nós, com essa qualidade, como dissemos, só existe o preparado no Instituto Butantan". (these cit., p. 42).

"Alguns autores, principalmente os francezes, e quasi todos os formularios, referindo-se ao tratamento da diphtheria, aconselham injectões dosadas em centimetros cubicos. Hoje, com a nova orientação por que têm passado os processos de dosagem do sôro, tal designação é totalmente errada, porque o numero de anti-toxinas por centimetros cubicos varia nos differentes sôros. O clinico só deve medir a quantidade de sôro pelo seu valor em unidades anti-toxicas e não em centimetros cubicos, porquanto o que vae curar o doente são as anti-toxinas e não o volume do medicamento". (these cit. pp. 43 e 44).

Recorrendo aos relatorios do dr. J. A. Arantes, lá se encontram as seguintes referencias:

"O sôro concentrado tem sido sempre usado no Hospital desde que começou a

ser fornecido pelo Butantan. Elle tem sido sempre preferido não só por ter uma accção mais rapida sobre a molestia como tambem pelas grandes vantagens que offerece nos casos graves em que a injectão endovenosa é indispensavel". (Relatorio de 1919, p. 2).

"Sôro concentrado: Este deve ser o sôro preferido, por offerecer maiores vantagens aos doentes, principalmente nos casos graves, em que ha necessidade de uma absorpção mais prompta de anti-toxinas por parte do organismo. Para as injectões endovenosas elle é indispensavel, já por conter em um menor volume, maior numero de u. a., já por ser menos toxico que o sôro total. Com o emprego dessa qualidade de sôro e com as doses que vimos administrando desde 1916 (tabella acima indicada) a mortalidade tem diminuido consideravelmente, não só nos doentes communs, em que é quasi nulla, como nos operados (tracheotomia), conforme se verifica nas estatisticas adiante indicadas. Ainda mais, com esse methodo de tratamento, desapareceu por completo a indicação da intubação". (Relatorio de 1920, p. 2).

Em 1919, no Isolamento, foram tratados 173 casos de diphtheria e a mortalidade reduzida foi de 2,8 %. Em 1920, foram tratados 284 doentes e a mortalidade foi de 3,8 %. No anno corrente, até 15 de Junho, haviam sido tratados 102, tendo baixado a mortalidade á cifra bem significativa de 1,9 %!

Nos casos de diphtheria laryngéa (garrotinho ou "croup"), casos de incubação, a estatistica levantada no Hospital de Doenças Infectuosas de Philadelphia, entre os annos de 1903 e 1913, exclusive casos de morte na ambulancia, ou occorridos dentro das primeiras 24 horas de tratamento, accusa os seguintes resultados:

ANNOS	Numero de casos	Mortalidade o/o
1903	67	26,60
1904	125	39,20
1905	136	36,76
1906-07	72	49,29
1908	162	33,95
1909	183	42,62
1910	89	39,34
1911	104	54,80
1912	133	48,87
1913	136	58,82
Total	1.207	Média. 35,60

No Isolamento de S. Paulo a mortalidade, em igualdade de condições, dos diphthericos que necessitavam de intervenção, tem sido de 12,1 por cento em 1916, 17,5 por cento em 1917, 17,3 por cento em 1918, 17,7 por cento em 1919,

17,7 por cento em 1920 e 17,4 por cento até 15 de Junho do corrente anno.

— A dose prophylactica continua a ser, em média, a de 1.000 u. a.

— Terminando, posso affirmar que,

dentre todas as estatísticas publicadas no mundo, inclusive as mais modernas de que tive conhecimento, a do Isolamento de S. Paulo é seguramente aquella que apresenta menor porcentagem de mortes por diphteria.

Se semelhantes resultados falam bem alto do espirito de dedicação, do zelo e da capacidade profissional do pessoal tecnico daquelle Hospital, não deixam todavia de demonstrar á sociedade o formidavel valor do elemento therapeutico ali empregado, que, conforme é geralmente sabido, é exclusivamente a antitoxina diphterica do Instituto de Butantan.

Envenenamentos ophidicos e sôros anti-peçonhentos:

anti-erotalico, anti-bothropico monovalente e polyvalente e anti-ophidico
(Secção de Ophiologia a meu cargo)

Methodo de immunização adoptado: o de Vital Brazil, modificado por João Florencio, conforme communicação que fiz a esta sociedade em sessão de 1.º de Junho de 1920.

Em 1916, o ex-assistente de Butantan, Dorival de Camargo Penteado, apresentou ao 1.º Congresso de Medicina, realizado nesta capital, uma memoria intitulada "Accidentes ophidicos. Effeitos do tratamento especifico sobre a mortalidade ophidica", em que estudava os casos cujas observações foram communicadas ao Instituto, dando uma estatistica das mortes até então occorridas.

Do quadro publicado e baseado em 1.393 observações recebidas de 1902 a 1916, se deprehendem os seguintes dados:

Os primeiros casos de morte communicados deram-se em 1907, quando houve 1 morte (1,6 %): criança;

em 1908 houve 2 mortes (2 %): 1 menino, tratado tardiamente, e 1 homem;

em 1909 não houve morte;

em 1910, 3 mortes (2, 2 %); 1 mulher, 1 cavallo e 1 burro;

em 1911, 6 mortes (3, 6 %); 3 homens, dos quaes um tratado tardiamente, 1 mulher e 2 cavallos, dos quaes um tratado tardiamente;

em 1912, a estatistica não accusava

morte alguma: todavia, revendo o antigo archivo, encontrei 2 boletins de resultado negativo incluídos, por engano, entre os de cura; 1, 2 % (mortos: 1 burro, tratado tardiamente e 1 cão);

em 1913, 1 morte (0,8 %); 1 menino tratado 23 horas após o accidente;

em 1914, 2 mortes (1, 2 %); 1 menino tratado quando já estava anurico; e 1 vacca;

em 1915, 4 mortes (2, 3 %); 2 homens, sendo 1 velho, tratado tardiamente e após ter ingerido bebida alcoolica; e 2 bovinos;

em 1916, 6 mortes (4,3 %); 5 homens, dos quaes 1 tratado 48 horas após o accidente, e 1 bovino.

Nessa Memoria, Dorival de Camargo declarava que, apesar de os casos de mortes serem facilmente explicaveis e não poderem ser levados á conta da inefficacia do sôro, elle os incluia na estatistica que, ainda assim, apresentava coefficiente de mortalidade menor do que o de qualquer outro agente therapeutico em qualquer molestia.

Depois de 1916, no Instituto não se condensaram mais em trabalho os resultados contidos nos boletins impressos que, acompanhando os sôros na sua expedição, depois são devolvidos do interior com as devidas informações sobre os accidentes tratados. Todavia, o embarço que em 1916 fora alludido pelo citado collega, isto é, o numero relativamente pequeno de observações que o Instituto recebe, a despeito de as pedir insistentemente, ainda não foi, nem me parece possa ser inteiramente removido, porque o nosso trabalhador rural em geral não tem o cuidado de encher os boletins. Nestes ultimos annos, desde 1915, não obstante o augmento progressivo do n.º de tubos expedidos para o interior, as communicações recebidas sobre accidentes tratados têm decrescido, o que em parte se justifica pela confiança, por bem dizer generalizada, que o povo deposita no precioso recurso therapeutico que o Instituto lhe fornece.

Isto não obstante, de 1917 até hoje (15 de Junho de 1921), o Instituto recebeu 613 novos boletins — que aqui se acham, pondo-os eu á disposição desta Sociedade, para serem devidamente examinados e para sobre elles os meus illustrados collegas se manifestarem —, todos sobre tratamentos sericos em accidentes ophidicos, com 558 curas e 25 mortes, ou seja um coefficiente de mortalidade de 4,1 %:

ANNOS	Total de casos communicados	Numero de mortes	Porcentagem de mortes
1917	168	4	2,3
1918	169	8	4,7
1919	134	8	5,9
1920	101	3	3,0
1921 (até 15 de Junho) . .	41	2	4,8
Total	613	Total 25	Média 4,1

Observações sobre as mortes comunicadas.

em 1917, 1 homem e 3 cães;

em 1918, 3 homens sendo um tratado com dose insufficiente (10 c. c. de sôro anti-ophidico em picada de urutú, de 1m.47); 1 cavallo (tratado com dose insufficiente); 4 cães (dois tratados com dose insufficiente);

em 1919, 1 cavallo; 1 bezerro (tratado com dose insufficiente: 8 c. c.); 5 homens (1 tratado tardiamente, 79 horas após o accidente, e 1 velho); e 1 cão;

em 1920, 1 equino (tratado tardia e erradamente, pois com symptomas de envenenamento de typo bothropico foi injectado com sôro crotalico e 26 horas após o accidente); 1 potrinho; e 1 mulher (em adiantado estado de gravidez, de accôrdo com a informação do dr. Erico Sodré);

em 1921, 1 menino (cuja morte o dr. Penteado Junior, de Rio Claro, attribue "á pouca resistencia do paciente e á quantidade do veneno inoculado") e 1 homem (tratado tardiamente), ao qual já antes haviam administrado medicamentos alcoolicos e empyricos, como: pelle de lobo e couro de jacaré, conforme o boletim enviado pelo sr. João do Val, de Presidente Penna.

Não obstante serem perfeitamente explicaveis os casos de morte occorridos a despeito do emprego do sôro, e apesar de

ser uma tendencia generalizada entre os interessados a de enviarem mais facilmente as observações de resultado negativo do que as positivas, todavia, computados como foram todos os casos de morte comunicados ao Instituto, ainda se verifica que o coefficiente de mortalidade se mantem em um limite que exprime o alto grau de efficacia dos sôros anti-pegonhentos.

Demonstrando assim o real valor dos sôros de Butantan, aproveito o ensejo para lembrar que, além de contribuir para demonstração do grande adiantamento em que entre nós se acham as questões attinentes á therapeutica biologica, a presente nota vale por um apello aos meus illustrados consocios e collegas, afim de que contribuam com suas communicações, trazendo á publicidade os resultados que porventura colham em suas clinicas com os tratamentos sericos, apoiando ou invalidando a conclusão geral do presente trabalho. Tal collaboração, perfeitamente razoavel, viria fornecer maior copia de dados positivos de que o laboratorio não pode prescindir no esclarecimento de algumas de suas justas duvidas e nas modificações de processos technicos que, embora aparentemente excellentes do ponto de vista experimental, são, todavia, ainda passíveis de ulterior aperfeçoamento.

Photomount
Pamphlet
Binder
Gaylord Bros.
Makers
Syracuse, N. Y.
PAT. JAN 21, 1908