

**INSTITUTO DE HIGIENE DE SÃO PAULO**

CAIXA POSTAL. 1955 - SÃO PAULO - BRASIL

**BOLETIM N.º 33**

**DIRECTOR: DR. G. H. DE PAULA SOUZA**

---

# **Contribuição ao estudo da dosagem dos sôros antipeçonhentos**

**Confronto entre dosagens pela determinação dos anticoagulinas  
especificas do plasma e o poder antitoxico do sôro**

PELO

**DR. LUCAS DE ASSUMPÇÃO**

ASSISTENTE DO  
INSTITUTO DE HIGIENE DE S. PAULO

(Separata de "São Paulo Medico" - Anno I - Vol. II - N. 2)



1929

Estabelecimento Graphico Irmãos Ferraz  
Rua Brigadeiro Tobias, 28  
SÃO PAULO

# INSTITUTO DE HYGIENE DE SÃO PAULO

Caixa Postal 1985 - São Paulo - Brasil



- Dr. Geraldo de Paula Souza* — Director do Instituto e Cathedratico de Hygiene da Faculdade de Medicina.
- Dr. F. Borges Vieira* — 1.º assistente chefe de laboratorio e livre docente de Hygiene da Faculdade de Medicina.
- Dr. Samuel B. Pessôa* — Assistente do Instituto e livre docente de Hygiene da Faculdade de Medicina.
- Dr. Benjamim Ribeiro* — Assistente.
- Dr. Lucas de Assumpção* — Assistente.
- Dr. Vicente de Sampaio Lara* — Assistente.
- Dr. Alberto Santiago* — Instructor.
- Dr. Gastão F. da Silveira* — Instructor.
- Dr. Alexandre Wancolle* — Instructor.
- Dra. Angela de Mesquita* — Secretaria.
- Sr. Sebastião Pestana* — Bibliothecario Archivist.

**INSTITUTO DE HYGIENE DE SÃO PAULO**  
CAIXA POSTAL, 1985 — SÃO PAULO — BRASIL

**BOLETIM N.º 33**

**DIRECTOR: DR. G. H. DE PAULA SOUZA**

---

---

# **Contribuição ao estudo da dosagem dos sôros antipeçonhentos**

**Confronto entre dosagens pela determinação dos anticoagulinas  
especificas do plasma e o poder antitoxico do sôro**

PELO

**DR. LUCAS DE ASSUMPÇÃO**

ASSISTENTE DO  
INSTITUTO DE HYGIENE DE S. PAULO

(Separata de "**São Paulo Medico**" - Anno I - Vol. II - N. 2)



1929

Estabelecimento Graphico Irmãos Ferraz  
Rua Brigadeiro Tobias, 28  
SÃO PAULO

## Contribuição ao estudo da dosagem dos sôros antipeçonhentos

### Confronto entre dosagens pela determinação das anticoagulinas específicas do plasma e o poder antitoxico do sôro

PELO  
**Dr. Lucas de Assumpção**  
Assistente do Instituto de  
Hygiene de S. Paulo

#### I

#### METHODOS DE DOSAGEM DO VALOR ANTITOXICO DOS SOROS ANTIPEÇONHENTOS

A sorotherapia antivenenosa teve os seus precursores em *Sewalt* (1887) e *Kaufmann* (1889), conseguindo o primeiro vacinar pombos contra o veneno de *Crotalus*, nos quaes injectou quantidades gradativamente maiores até poderem supportar 10 doses mortaes; obtendo *Kaufmann*, com o veneno de *Vipera*, mais ou menos o mesmo resultado.

Esses estudos foram continuados por *Calmette* com o veneno de Cobra, e *Phisalix* e *Beltran* com o veneno de *Vipera*, em cobayas e coelhos, que, após vacinação lenta, supportavam doses de veneno muitas vezes mortaes e cujo sôro transmittia immunitade passiva a outros animaes.

Desde que o sôro desses pequenos animaes continha substancias immunisantes, convinha ir adiante e vacinar ou immunisar grandes animaes como o cavallo, com o fim de obter sôro antitoxico contra o veneno das serpentes, sôro em quantidade utilisavel na pratica. Foi o que fez *Calmette*, cabendo-lhe a primazia do preparo dos sôros antipeçonhentos.

Sendo *Calmette* o primeiro a preparar sôro antipeçonhento, foi tambem o primeiro a estudar methodos de medir o valor desses sôros.

Como em quasi todos os sôros immunes, para a dosagem dos sôros anti-peçonhentos têm sido estudados methodos *in vitro* e *in vivo*.

#### Methodos de dosagem *in vitro*

Em um livro publicado em 1907 (1), expõe Calmette alguns methodos de dosagem dos seus soros anti-venenos por processos *in vitro* e *in vivo*.

Baseando-se nas suas experiencias, estabelece que o veneno das serpentes contem duas substancias principaes: a *neurotoxina* e a *hemorrhagina* ou *diastase proteolytica*.

A *neurotoxina*, exercendo acção predominante sobre o systema nervoso — é a acção do veneno das Colubrideas.

A *hemorrhagina* ou *diastase proteolytica*, de efeitos differentes conforme a via de introduccão do veneno: se sub-cutanea — acção local; se intra-venosa — produzindo a coagulação do sangue

Observando estreita relação entre as acções neurotoxica e hemolytica dos venenos e constatando que o poder anti-neurotoxico dos seus sôros antitoxicos em relação ao veneno das Colubrideas caminha parallelamente ao seu poder anti-hemolytico, julga possivel medir *in vitro* a acção antineurotoxica desses sôros pelo seu poder antihemolytico.

Faz essa medida tomando em uma serie de tubos 1 c.c. de uma diluição a 5 % do sangue de cavallo desfibrinado, aos quaes junta quantidades progressivamente crescentes do sôro a dosar — de 0,01 c.c. a 0,1 c.c. Em seguida introduz em todo os tubos 0,0001 gr. de veneno a 0,2 c.c. de sôro normal de cavallo inativado. Um tubo testemunha não recebe sôro. O resultado é lido após 2 horas na temperatura mais ou menos de 16°

Entre nós esse methodo de forma alguma poderia ser usado, pois os diversos venenos dos nossos ophidios alem de serem pouco hemolyticos — o contrario do que se observa com o veneno de naja e o de bangarus, que são muito hemolyticos — não apresentam parallelismo entre os poderes hemolytico e toxico, como ficou demonstrado no trabalho do sr Bruno

---

(1) Les venins, les animaux venimeux et la sérothérapie anti-venimeuse.

Dr. A. Calmette. 1907.

*Rangel Pestana* (1) sobre a acção hemolytica dos venenos das cobras brasileiras, no qual o veneno de cascavel, o mais toxico dos nossos venenos, foi classificado em quarto lugar, quanto á sua acção hemolytica, ao passo que o veneno de jararacuçu, o segundo na ordem dos hemolyticos, mostrou-se menos toxico que o de cascavel.

Na sua obra acima citada, propõe ainda *Calmette* um outro processo de dosagem *in vitro* do poder antitoxico dos seus soros pela medida da sua actividade antihemorrhagica, dizendo que o parallelismo existente entre a acção antineurotoxica e a acção antihemolytica dos venenos foi por elle e *Noc* encontrado entre a acção antihemorrhagica e a acção antiprotheolytica desses mesmos venenos.

Determinam a acção antiprotheolytica usando uma solução de gelatina a 20 %, thymolada a 2 por 1000. A partes eguaes dessa solução distribuida em pequenos tubos, solução que se mantem liquida na estufa, juntam em cada tubo uma quantidade crescente de sôro e em seguida, em todos elles, a mesma dose de veneno.

Durante 6 horas ficam os tubos na estufa a 36., doade são retirados e immergidos em agua fria. Verificam os tubos em que a gelatina se solidifica "estabelecendo assim a dose de sôro antivenenoso que impede a proteolyse dessa substancia".

O methodo de dosagem do poder antiprotheolytico comporta as mesmas objecções que o anterior. Não ha parallelismo entre a acção proteolytica e a acção toxica dos venenos.

A acção proteolytica dos venenos tem sido estudada principalmente por *Flexner e Noguchi*, *Délezenne*, *L. Iannoy*, *Calmette*, *Noc* e entre nós por *Vital Brazil* e *Bruno Rangel Pestana*.

No trabalho de *Vital Brazil* e *Bruno Rangel Pestana* (2) os venenos das principaes especies de cobras brasileiras foram classificados, segundo a sua actividade proteolytica, na seguinte ordem: 1.º *L. atrox*. 2.º *L. Alteranatus*. 3.º *L. mutus-*

---

(1) Notas sobre a acção hemolytica dos venenos de diversas especies de cobras brasileiras. Memoria apresentada ao Sexto Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia, reunido em S. Paulo em 1907, por *Bruno Rangel Pastana*.

(2) Nova contribuição ao estudo do envenenamento ophidico. Drs. *Vital Brasil* e *Bruno Rangel Pestana*. Revista Medica de S. Paulo, 1909, ns. 19, 21 e 22.

4° L. neuwiedii. 5° L. lanceolatus; 6° L. jararacuçu. Ao passo que os venenos de *Crotalus terrificus*, *Lachesis itapetingo* e *Elaps frontalis* não se mostraram proteolyticos.

Vê-se, portanto, que o veneno crotalico, muito mais activo do que o das *Lachesis*, é muito menos proteolytico do que o destas. Como diz *Vital Brasil*: (1) “De facto, a acção proteolytica do veneno é independente da acção toxica e não é possivel adoptar-se como base de mensuração para varios seruns, o valor anti-proteolytico dos mesmos”.

Em recente trabalho de *Vital Brazil* em collaboração com *J. Vellard* (2) sobre a coagulação e a proteolyse, usando technica completamente differente da do seu trabalho anterior com *Bruno Rangel Pestana*, os resultados foram mais ou menos identicos no estudo da acção proteolytica dos venenos, notando-se apenas pequenas alterações.

*Methodo de Vital Brazil e J. Vellard para a dosagem in vitro de soros anti-peçonhentos.* Ultimamente os *drs. Vital Brazil e J. Vellard* têm feito notaveis estudos sobre a coagulação, cujos trabalhos foram apresentados á Soc. de Biologia e Hygiene de São Paulo e á Soc. de Med. e Cir. do Rio de Janeiro, e publicados em diversas revistas nacionaes e estrangeiras.

Começaram estudando a acção coagulante e proteolytica dos venenos.

Com referencia á acção coagulante — que mais nos interessa — notaram os resultados contradictorios a que chegaram os estudos de *Fontana, Calmette, Noc, Lamb, Noguchi, W. Michell e Martin, Arthus, Massol, Houssay e Naur Martins*.

A technica commumente usada por esses experimentadores consistia na mistura, *in vitro*, de um volume de plasma oxalatoado ou citratoado, com uma quantidade fixa de veneno, em geral um milligrammo, medindo em seguida o tempo em que se dá a coagulação.

Os resultados contradictorios a que chegaram os scientistas acima citados, foram devidos — como dizem os *Drs. Vital Brazil e J. Vellard* (3) — a duas principaes cauass de erro: uma, a proveniencia do plasma, variavel de uma a outra especie animal e mesmo individualmente entre animaes da mesma

(1) Dosagem do valor anti-toxico dos seruns anti-peçonhentos. Dr. Vital Brasil. Revista Medica de S. Paulo, n.º 22.

(2) Contribuição ao estudo da coagulação e da protelyse. Drs. Vital Brasil e J. Vellard. Brasil Medico, 1926, n.º. 18.

(3) Loc. cit.

especie; outra, "o emprego da mesma dose de peçonha, marcando-se a actividade da acção coagulante pelo tempo em que esta se verificava. Sendo extremamente variavel, nas diferentes peçonhas, a energia da acção coagulante, desde as reputadas coagulinas até as de acção quasi instantanea, é claro que a dose que convinha ás menos coagulantes não dava resultados apreciaveis para as de acção mais energica".

Fixaram a seguinte technica para medir a acção coagulante dos venenos: 1 c.c. de plasma fluoretado a 3‰, sempre de um mesmo cavallo — plasma padrão, — em uma serie de pequenos tubos + 1 c.c. de solução de veneno em doses variaveis. Misturar agitando suavemente. Banho-maria a 37.º durante uma hora. Leitura.

Indicam que deve ser verificado o começo de coagulação, o que se consegue virando-se o tubo bruscamente, após se ter tapado a sua abertura com um dedo, começo de coagulação que se caracteriza pelo apparecimento de um floco de fibrina.

O poder coagulante de um veneno será, portanto, a sua menor dose capaz de determinar, numa hora, a 37.º, o começo de coagulação de 1 c.c. de plasma padrão fluoretado a 3‰.

Damos a seguir o poder coagulante dos venenos de serpentes dos generos *Lachesis* e *Crotalus* determinados no trabalho dos *Drs. Vital Brazil e J. Vellard*.

Gen. <i>Lachesis</i>	{	<i>Lachesis lanceolatus</i> — começo de coagulação	0.00025 mgr.
		" <i>atrox</i> — " " "	0.0009 "
		" <i>neuwiedii</i> — " " "	0.00035 "
		" <i>alternatus</i> — " " "	0.0006 "
		" <i>cotiara</i> — " " "	0.0007 "
		" <i>mutus</i> — " " "	0.00075 "
		" <i>jararacuçu</i> — " " "	0.003 "
		" <i>itapetininga</i> — " " "	0.007 "
Gen. <i>Crotalus</i>	{	<i>Crotalus terrificus</i> — começo de coagulação	0.0008 mgr.
		" <i>adamanteus</i> — " " "	0.0002 "
		" <i>horridus</i> — " " "	0.001 "
		" <i>confluentus</i> — " " "	0.5 "

Essas minimas coagulantes foram determinadas em venenos padrões, isto é, venenos da extracção de diversas serpentes da mesma especie, misturados e demoradamente centrifugados; são, portanto, medias.

Tivemos ocasião de verificar a minima coagulante da maior parte dos venenos acima, encontrando raramente numeros iguaes; mas julgamos que, como medias, ellas indicam approximadamente as differenças entre as diversas especies de serpentes.

Se determinarmos as minimas coagulantes de venenos de diversas serpentes de uma mesma especie, mas separadamente, notamos differenças individuaes bem assignaladas; como tambem, se tomarmos tres ou quatro venenos padrões, cada um preparado com o veneno de umas dez serpentes da mesma especie, ainda são notadas differenças nas m. c. (1) de cada um, embora menores do que as differenças individuaes.

Vamos dar as minimas coagulantes de tres venenos padrões de *Lachesis lanceolatus* (jararaca) aos quaes denominaremos V. j. 1, V.j. 2 e V.j. 3.

V.j. 1	—	Padrão	—	Minima coagulante	—	0,00045	mgr.
V.j. 2	—	"	—	"	"	0,00035	"
V.j. 3	—	"	—	"	"	0,00015	"

*A relação existente entre o poder coagulante desses venenos padrões de Lachesis lanceolatus e o seu poder toxico, é uma das partes principaes deste trabalho e a nossa contribuição aos estudos dos Drs. Vital Brazil e J. Vellard, assim como a parte que se refere ás suas consequencias na dosagem dos soros anti-peçonhentos.*

Outra parte dos estudos que estamos commentando é a que se refere ás modificações do poder coagulante do sôro e da coagulabilidade do plasma sob a influencia dos diferentes estados pathologicos e no periodo de immunização.

A parte referente a essas modificações no periodo da immunização, interessa-nos particularemnte por ser a base da dosagem *in vitro* dos sôros anti-peçonhentos proposta pelos AA.

Notaram que durante o periodo de immunização, sob o ponto de vista da coagulação normal, as modificações que se operam no sangue não são especificas, independendo da natureza do antigeno, embora guardando certa relação com o apparecimento dos anticorpos; e que, em se tratando de antigenos coagulantes como os das nossas serpentes, ao lado dessas modificações sanguineas não especificas, formam-se anticoagulinas especificas, constatando ainda uma estreita relação entre o apparecimento destas anticoagulinas e o das antitoxinas.

(1) m. c. = minima coagulante

Esperimentaram dosar estas anticoagulinas no sôro e no plasma, verificando que no plasma os resultados são mais regulares e constantes.

*Technica* — A technica para a dosagem das anticoagulinas dos sôros antipeçonhentos é a mesma acima apresentada para a medida da acção coagulante dos venenos, tomando-se em vez do plasma padrão, o plasma a dosar: colloca-se 1 c. c. de diluições progressivamente crescentes de veneno + 1 c. c. do plasma a dosar, fluoretado a 3 %<sub>100</sub>; homogenisa-se a mistura por movimentos brandos, collocando-a em banho maria a 37° e fazendo-se a leitura após uma hora.

Tambem aqui aconselham seja lido o começo de coagulação pela mesma technica acima citada da leitura da dosagem do poder coagulante dos venenos.

Os *Drs. Vital Brazil e J. Vellard* estudaram em seguida as relações existentes entre os resultados que nos forneciam as dosagens das anticoagulinas do plasma e o poder antitoxico do sôro, tanto em cavallos immunizados contra o veneno crotalico como com o veneno bothropico.

Encontraram que em relação ao veneno crotalico a dosagem das anticoagulinas do plasma coincide quantitativamente com o poder antitoxico do sôro determinado em pombo, pelo methodo usual. Quer isto dizer: que a menor quantidade de veneno crotalico que produz o começo de coagulação de um sôro anticrotalico, coincide com a maior quantidade do mesmo veneno que o mesmo sôro é capaz de neutralisar.

Com o veneno bothropico (*L. lanceolatus*), encontraram que a dose minima coagulante é cerca de um terço do poder antitoxico do sôro.

Na dosagem do sôro anti-crotalico, portanto, determinada a minima coagulante do plasma está dosado o sôro, por corresponder esta ao seu poder antitoxico; ao passo que na dosagem do sôro antibothropico, feita em relação ao veneno de *Lachesis lanceolatus* pelas anticoagulinas do plasma, a minima coagulante deve ser multiplicada por tres, para corresponder ao poder antitoxico. *Esta parte referente á dosagem do soro antibothropico tem que ser modificada de accordo com este nosso trabalho, como veremos adiante.*

#### Methodos de dosagem *in vivo*

Os primeiros methodos conhecidos foram os de *Calmette* (1)

---

(1) *Loc. cit.*

*Calmette* dosava o poder antitoxico do seu sôro antivene-noso em relação ao veneno de *cobra*.

Determina a dose seguramente mortal de veneno de *cobra* em 2 a 6 horas, para camondongos brancos de 15 gram-mas, dose que é collocada em cada um de uma serie de tubos aos quaes são ajuntadas quantidades progressivamente cres-centes do soro a dosar, como por ex: 0,1 c.c., 0,2 c.c., 0,3 c.c. 0,4 c.c., etc. em seguida iguala o volume com agua physio-logica.

Passados 30 minutos de repouso na temperatura ambien-te, cada uma dessas misturas é injectada sobre a pelle de ca-mondongos.

Actualmente 0,2 c.c. de sôro antivene-noso do Instituto Pasteur de Paris neutralisa pouco mais ou menos 0,1 mgr. de veneno de *cobra* (1)

Parece ser esse o methodo agora usado por *Calmette*.

O professor *Calmette* tambem indicou o coelho como ani-mal reactivo em lugar do camondongo, sendo identico o pro-cesso: determinar a menor dose de veneno de *cobra* segura-mente mortal em 30 minutos e verificar, na veia marginal da orelha, a menor quantidade do sôro a dosar que após 30 mi-nutos de contacto neutraliza os effeitos toxicos do veneno.

*Vital Brazil* iniciou a dosagem dos sôros anti-peçonhentos brasileiros por este ultimo methodo, deixando-o mais tarde por não o achar proprio para a dosagem dos nossos sôros.

Tambem verificou *Vital Brazil* se poderiam ser dosados os nossos sôros anti-peçonhentos pelo methodo hoje universal-mente adoptado para a dosagem dos sôros anti-tetanico e anti-diphtherico — o methodo de Ehrlich, adoptando-o a esses sôros.

Basea-se esse methodo em se tomar uma dose fixa de to-xina misturada com doses variaveis de sôro a dosar e injectal-a em cobaya, para verificar qual a mistura neutra.

No caso dos sôros anti-peçonhentos, segundo o methodo de Ehrlich, deveria ser tomada dose fixa de veneno, de 10 a 100 minimas mortaes e doses variaveis de sôro.

Mas, entre nós, tendo que lidar com veneno crotalico o veneno bothropico, deve-se levar em conta que elles se com-portam differentemente quando injectados em animal, como

---

(1) A. Colmette, L. Negre, A. Bouquet — Manuel thechnique de microbiologie et sérologie — 1925; pg. 507

verificou Vital Brazil (1) "O veneno crotalico exerce acção toxica na razão directa de sua progressao posologica", o que se não observa com o veneno bothropico: neste, a minima mortal, que é grande, quasi que se confunde com a maxima mortal.

Portanto, tendo de se tomar 10 a 100 minimas mortaes o methodo não teria muita segurança na dosagem do sôro anti-bothropico; mas poude ser usado por *Vital Brazil*, por algum tempo, na dosagem do sôro anti-crotalico, dando-lhe soffri-veis resultados.

Todos esses commentarios estão desenvolvidos no trabalho de *Vital Brazil* sobre a dosagem do valor antitoxico dos sôros antipeçonhentos, no qual apresenta o seu methodo, que tem sido usado no Instituto de Butantan para a dosagem desses sôros.

*Methodo de Vital Brazil.* — Este methodo consiste em verificar quanto de veneno neutralisa 1 c.c. do sôro a dosar, sendo a mistura injectada na veia axillar do pombo.

A technica em seus pormenores é a seguinte: tomam-se tres a quatro pequenos tubos de ensaio nos quaes é introduzido 1 c.c. do sôro a dosar. Num delles, no tubo n.º 2, por ex., colloca-se a dose de veneno que se julga ser neutralisavel por 1 c.c. de sôro; no tubo n.º 1 introduz-se 1 a 2 decimos de milligrammas menos do que no tubo 2, e nos tubos 3 e 4, respectivamente 1 a 2 decimos de milligrammas mais do que no tubo 2. Em todos os tubos a quantidade de liquido deve ser igualada para 2 c.c.

As misturas de sôro e veneno ficam em contacto durante uma hora, na temperatura ambiente.

Em seguida toma-se a mistura do tubo n.º 2, que é injectada na veia de um pombo. Tratando-se de veneno bothropico espera-se uns quinze minutos, e uma a duas horas ou mais se fôr veneno crotalico.

Não apresentando o pombo nesse espaço de tempo symptomas de envenenamento, injecta-se em outro pombo dose mais forte; no caso do primeiro pombo injectado morrer ou apresentar symptomas de envenenamento, será injectada a dose mais fraca.

---

(1) Dr. Vital Brasil — Dosagem do valor anti-toxico dos sôros anti-peçonhentos — Revista Medica de S. Paulo — Anno X - n.º 22.

Em relação ao veneno bothropico, se os pombos injectados não morrerem até 20', raramente morrem depois, dahi a maior facilidade e rapidez da sua dosagem por esse methodo, o que na maior parte das vezes pôde ser feito com o sacrificio de dois pombos.

Com o veneno crotalico — na dosagem do sôro anticrotalico — é preciso muitas vezes injectar mais pombos, tendo-se que esperar 24 horas após a inoculação, devido á acção lenta do veneno de cascavel.

*Dosagem levando em consideração a avidéz (Kraus) dos soros.* — Os estudos de Kraus e seus collaboradores *Pribam* e *Doerr*, *Shwoner* e *Bacher* em diversas communicções deixaram affirmado que o poder antitoxico do sôro antidiphtherico dosado *in vitro* não corresponde exactamente ao seu poder curativo.

Kraus verificou, em 1903, que o sôro normal pode neutralisar a toxina do vibrão Nasik, desde que esta fique em contacto com esse sôro durante uma hora ou mais na estufa. Se a mistura for injectada immediatamente, em coelhos, em injectão endovenosa, estes morriam como as testemunhas. No caso dos cavallos serem immunisados por algum tempo, o sôro poderá neutralizar immediatamente a toxina quando injectada após sua mistura *in vitro*, ou injectando-se sôro e toxina separadamente.

*Kraus* denomina *avidéz* essa qualidade dos sôros de neutralizar com maior ou menor rapidez as toxinas. Para elle os sôros normaes são dotados de pouca *avidéz* para com as toxinas, mas neutralizam algumas lentamente, após um contacto *in vitro* mais ou menos longo. Com a immunisação dos animaes a neutralização pode dar-se immediatamente, por terem adquirido esses sôros immunes maior *avidéz*.

Ha tambem estudos sobre o mesmo assumpto feitos por *Kraus* e *Doerr* com toxina e sôro anti-dysenterico.

Ultimamente, entre nós, no Instituto de Butantan, esses estudos foram recommçados na parte referente á dosagem dos sôros anti-peçonhentos pelo prof. *Kraus* e *Dr. Rocha Botelho*. (1).

---

(1) "Sobre a avidéz dos novos anti-toxicos e dosagem dos soros anti-peçonhentos". "Sobre a dosagem dos soros anti-peçonhentos". — Prof. R. Kraus e Dr. Rocha Botelho. Collectanea dos trabalhos do Instituto de Butantan. (De 1918 a 1924). 1927.

Verificaram estes AA. se haveria differença injectando as misturas de sôro e veneno após uma hora de contacto na estufa, ou immediatamente, tendo constatado quasi sempre accentuadas differenças: a dose de veneno neutralizada após 1 hora de contacto com 1 c.c. de sôro homologo matava o pombo quando a mistura era injectada immediatamente. O mesmo encontraram tanto em sôros frescos como em sôros concentrados, assignalando, comtudo, ser possivel encontrar sôros cuja *avidéz* seja uniforme, não mostrando differença no seu valor quer se injecte a mistura immediatamente ou após 1 hora de contacto.

Embora não estejamos estudando esse assumpto neste trabalho, tomamos um sôro anti-bothropico, dosando-o pelos dois processos, conforme os protocollos que damos a seguir :

**DOSAGEM EM POMBOS — INJEÇÃO INDOVENOSA**

Mistura injectada após uma hora de contacto

Pombos	Sôro anti-Bothropico	V. j.	AGUA PHYS.	1 hora contacto	RESULTADO
1	1 c. c.	0,8 mgr.	q. s. p. 2 c. c.		sem symptomas
2	1 c. c.	1 mgr.	” ” ”		sem symptomas
3	1 c. c.	1,2 ”	” ” ”		Paralysisa em 10' morte em 25'

**Mistura injectada immediatamente**

Pombos	Sôro anti-Bothropico	V. j.	AGUA PHYS.	Imediatamente	RESULTADO
1	1 c. c.	0,8 mgr.	q. s. p. 2 c. c.		Vertig. sobrevie
2	1 c. c.	1 mgr.	” ” ”		Paralysisa em 8' e morte em 22'
3	1 c. c.	1,2 ”	” ” ”		Paralysisa em 8' e morte em 17'

Como se acaba de ver, o mesmo sôro anti-bothropico do-sou 1 mgr. de veneno de jara-ráca pelo methodo após uma hora de contacto e 0,8 mgr. quando a mistura foi injectada im-me-diatamente.

Tomamos sôro anti-bothropico de outro cavallo e a dif-ferença da dosagem pelos dois methodos foi de 0,1 mgrs., isto é, a mistura injectada imediatamente neutralizou 0,1 mgr. de V.j. menos do que a mistura injectada após uma hora de contacto.

Evidentemente essa neutralização não é instantanea como affirmou *Maurice Arthus*. (1)

Os trabalhos de *Kraus* e *R. Botelho* deixaram affirmado que a neutralização dos sôros anti-peçonhentos em relação aos venenos de *Lachesis* e *Crotalus* pode dar-se immediatamente, como o suppõe *M. Arthus*, ou lentamente, segundo *Vital Brazil*, mas que não se pode *a priori* conhecer a *avidez* desses sôros.

Verificaram tambem os AA. que ha diferenças nas dosagens feitas injectando a mistura immediatamente ou injectando separadamente o sôro e em seguida o veneno, julgando este o melhor methodo para determinar ou medir a maxima *avidez* e o melhor poder curativo do sôro.

A nossa experiencia sobre o assumpto não nos auctoriza emittir opinião sobre elle. Comtudo, nos inclinamos a acreditar que na realidade os sôros anti-toxicos e anti-venenosos não agem somente sobre as toxinas e venenos pela quantidade das suas antitoxinas ou anti-venenos, mas tambem por essa qualidade variavel que *Kraus* denominou *avidez*. *Kraus* e *R. Botelho* acham que o melhor methodo é o que tambem mede essa *avidez*, injectando ao mesmo tempo, separadamente, sôro e veneno, o que seria, portanto, fazendo-se a dosagem em pombo e injectção endovenosa — a nosso ver o melhor processo conhecido — o methodo de *Vital Brazil modificado*.

## II

### DOSAGEM PELA DETERMINAÇÃO DAS ANTICOAGULINAS DO PLASMA EM CONFRONTO COM O PODER ANTITOXICO DO SORO

Para melhor orientação do assumpto vamos dividil-o em quatro partes, que serão estudadas separadamente :

a) — Relação entre o poder coagulante do veneno de *Lachesis lanceolatus* e o seu poder toxico.

b) — Relação entre o poder toxico do veneno de *Lachesis lanceolatus* e o seu poder de neutralização pelo sôro especifico.

c) — Relação entre o poder coagulante do veneno de *Crotalus terrificus* e o seu poder toxico.

(1) *Maurice Arthus* — "De l'Anaphylaxia á l'Imunité".

d) — Confronto entre a dosagem das anticoagulinas e o poder antiotxico.

a) — Relação entre o poder coagulante do veneno de *Lachesis lanceolatus* e o seu poder toxico.

Tomemos os venenos padrões de *Lachesis lanceolatus* por nós atraz apresentados com as suas minimas coagulantes são elles: V.j. 1, cuja minima coagulante é 0,00045 mgr.; V.j.2, com a minima coagulante igual a 0,00035 mgr; V.j. 3, com a minima coagulante de 0,00015 mgr.

Determinando a minima mortal desses venenos em pom-bos, injeccão na veia, encontramos: V.j. 1 — minima mortal 0,060 mgr.; V.j. 2 — minima mortal 0,040 mgr.; V.j. 3 minima mortal 0,020 mgr.

Damos a seguir um quadro mostrando os tres venenos pa-drões cada um com a sua minima coagulante e minima mortal.

Ven. Padrão de <i>L. lanceolatus</i>	Minima coagulante	Minima mortal
V. j. 1	0,00045 mgr.	0,060 mgr.
V. j. 2	0,00035 „	0,049 „
V. j. 3	0,00015 „	0,020 „

Vê-se claramente que quanto mais forte é o poder coagu-lante do veneno maior é a sua toxicidade.

Nos quadros abaixo damos comparativamente as rela-ções entre as minimas mortaes e as relações entre as minimas coagulantes.

Relações entre as minimas mortaes

Veneno padrão de <i>Lachesis lanceolatus</i>	Minima mortal	Veneno padrão de <i>Lechesis lanceolatus</i>	Minima mortal	Relação
V. j. 1	0,060 mgr.	V. j. 2	0,040 mgr.	1,5
V. j. 2	0,040 mgr.	V. j. 3	0,020 mgr.	2
V. j. 3	0,020 mgr.	V. j. 1	0,060 mgr.	3

## Relações entre as minimas coagulantes

Veneno padrão de Lachesis lanceolatus	Minima coagulante	Veneno padrão de Lachesis lanceolatus	Minima Coagulante	Relação
V. j. 1	0,00045 mgr.	V. j. 2	0,00035 mgr.	1,2
V. j. 2	0,00035 mgr.	V. j. 3	0,00015 mgr.	1,7
V. j. 3	0,00015 mgr.	V. j. 1	0,00045 mgr.	3

A leitura desses quadros diz o que queremos demonstrar e dispensa commentarios longos: a relação entre as m.m. (1) dos venenos padrões V.j. 1 e V.j. 2 é 1,5, sendo de 1,2 a relação entre as m. c. desses mesmos venenos. A differença é insignificante, como tambem nas relações dos outros venenos, sendo que as relações entre os venenos V. j. 3 e V. j. 1 são guaes.

A seguir damos os resumos dessas relações:

Venenos padrões de Lachesis lanceolatus	Relações entre as minimas mortaes	Relações entre as minimas coagulantes	Differenças
V. j. 1 - V. j. 2	1,5	1,2	0,3
V. j. 2 - V. j. 3	2	1,7	0,3
V. j. 3 - V. j. 1	3	3	0

Tambem a este quadro não accrescentaremos palavras, que lhe não augmentariam o effeito.

*Portanto, fica affirmado o parallelismo que existe entre o poder toxico e o poder coagulante do veneno de Lachesis lanceolatus.*

b) — Relação entre o poder toxico do veneno de Lachesis lanceolatus e o seu poder de neutralização pelo sôro especifico.

Se tomarmos sôros de diversos cavallos immunisados com veneno de Lachesis lanceolatus e medil-os no seu poder anti-toxico, cada um com dois ou mais venenos padrões da mesma especie de serpente, mas que apresentem minimas mortaes differentes, observaremos factos interessantes, que vamos analysar nesta parte do nosso trabalho.

(1) m. m. = minima mortal.

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA DOSAGEM DOS SOROS ANTIPEÇON.

A' primeira vista parece que um sôro antilachesico sendo dosado ao mesmo tempo com os nossos dois venenos padrões V.j. 1 cuja m. m. é 0,060 mgr. e V. j. 3 com a m. m. igual a 0,020 mgr. — este, tres vezes mais toxico do que aquelle, — os resultados não devam ser identicos, mas proporcionaes á toxicidade desses venenos. O sôro, por ex., que dosasse 1 mgr. com o V. j. 3, deveria dosar 3 mgr. com o V. j. 1.

No entanto, isso não se dá: já é conhecido que não ha relação entre a m. m. de uma toxina e o poder neutralizante de um sôro antitoxico especifico; comtudo, quanto menos toxica é a toxina, ella tem para cada dose mortal um maior poder neutralizante.

Com os venenos, os sôros antipeçonhentos procedem nesse sentido de maneira irregular, como passamos a ver.

No curso da immunisação de cavallos para a producção de sôros antipeçonhentos fizemos seis sangrias exploradoras, dosando os sôros no seu poder antitoxico com os venenos padrões V. j. 1 e V. j. 3, cujas minimas mortaes estão na relação de 3 para 1.

O protócollo dessas dosagens é o seguinte :

Numero do cavallo	Data da sangria	DOSAGEM DO PODER ANTITOXICO		Relação 3
		V. j. 1 m.m. = 0,060 mgr.	V. j. 3 m.m. = 0,030 mgr.	
25	27 - X - 927	0,8 mgr.	0,4 mgr.	2
27	9 - XI - 927	1,2 „	0,7 „	1,7
34	23 - XI - 927	0,8 „	0,2 „	4
811	13 - XII - 927	0,7 „	0,8 „	1,1 (1)
811	14 - XII - 927	0,8 „	0,8 „	1
27	23 - XII - 927	1,2 „	0,8 „	1,5
Somma =		5,5 mgr.	3,7 mgr.	1,4
Media =		6,61 mgr.	0,61 mgr.	

Como se vê nesse quadro a media foi de 0,91 mgr. para os sôros dosados com o V. j. 1 (m.m. = 0,060 mgr.) e de 0,61 mgr. com o V. j. 3 (m.m. = 0,020 mgr.).

(1) Neste caso houve neutralisação de mais 0,1 mgr. com o veneno mais toxico.

*A relação entre as m. m. desses dois venenos é de 5, no entanto a relação entre as medias das dosagens — 0,91 mgr. com o V. j. 1 em 0,61 mgr. com o V. j. 3, — é de 1,4.*

Nota-se tambem uma actividade variavel dos diversos sôros do nosso quadro em relação aos venenos usados. Assim : os sôros dos cavallos 25 a 34 têm muito fraca actividade para com o V. j. 3 em relação ao V. j. 1 ; as duas sangrias do cavallo 811 mostraram actividade, pode-se dizer, igual com os dois venenos; e, entre a fraca actividade d'aquelles e a forte ou igual destes — para com o V. j. 1, — encontram-se as duas sangrias do cavallo 27.

*Quer isto dizer que esses soros têm alem do seu poder especifico, uma actividade individual.*

Considerações analogas foram feitas recentemente por Sordelli e Pacella (1) no estudo da dosagem do sôro antiophidico em relação ao veneno de outra Lachesis, a Lachesis alternatus (urutu).

Se os venenos padrões não fossem a mistura do veneno de muitas serpentes da mesma especie, mas sim constituídos pelo veneno de uma só serpente, maior seria a differença observada na actividade dos sôros.

Damos tambem a dosagem de tres sôros concentrados em relação ao veneno bothropico (*L. lanceolatus*): sôros antiophidicos, operações 296 e 297, e sôro antibothropico, operação 126 (estes sôros são quasi sempre formados pela mistura de sangrias de diversos cavallos).

O resultado foi o seguinte:

Sôros concentrados	Dosagem do poder antitoxico		Differenças
	V. j. 1. m. m. = 0,060 mgr.	V. j. 3 m. m. = 0,020 mgr.	
Sôro antiophid. Op. 296	2,1 mgr.	2,1 mgr.	0
Sôro antiaphid. Op. 297	2,1 mgr.	2,1 mgr.	0
Sôro antibothr. Op. 126	2,2 mgr.	2,1 mgr.	0,1

(1) A. Sordelli e G. Pacella — Consideraciones sobre la valorisation del suero antiophidico. Revista de la Sociedade Argentina de Biologia, n.º 4. — Junho de 1927.

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA DOSAGEM DOS SÓROS ANTIPEÇON.

*Portanto, praticamente nula a diferença na dosagem desses soros concentrados, com dois venenos de poder toxico tão desigual.*

Deve-se notar que aqui, por se tratar de mistura de sôros de diversos cavallos, a dosagem com os dois venenos deu resultados quasi iguaes, um pouco diferentes, portanto, do quadro anterior, cujas maiores desigualdades são devidas á actividade individual de cada sôro.

Reunimos a seguir, em um só quadro, todas essas dosagens, tirando uma media geral.

Sôros	Data da sangria	Dosagem do poder antitoxico		Relação 3
		V. j. 1 m. m. = 0,060 mgr.	V. j. 3 m. m. = 0,020 mgr.	
25	27-X -927	0,8 mgr.	0,4 mgr.	2
27	9-XI -927	1,2 "	0,7 "	1,7
34	23-XI -927	0,8 "	0,2 "	4
811	13-XII-927	0,7 "	0,8 "	1,1
811	14-XII-927	0,8 "	0,8 "	1
27		1,2 "	0,8 "	1,5
Op. 296		2,1 "	2,1 "	1
Op. 297		2,1 "	2,1 "	1
Op. 126		2,2 "	2,1 "	1,1
	Somma =	11,9	10,0	1,2
	Média =	1,3	1,1	

Como acabamos de ver e de accôrdo com as medias obtidas, é possivel que uma mistura em partes iguaes desses nove sôros dosasse 1,3 mgr. com o veneno padrão V. j. 1 cuja m. m. é 0,060 mgr., e 1,1 mgr. com o V. j. 3 com a m. m. tres vezes mais toxica.

*Não ha, por conseguinte, relação entre a toxicidade de um veneno de Lacheis lanceolatus e o seu poder de neutralisação por um soro antilachesico.*

c) — Relação entre o poder coagulante do veneno de Crotalus terrificus e o seu poder toxico.

Não nos foi possível estudar este assumpto com o mesmo desenvolvimento que o fizemos em relação ao veneno de *L. lanceolatus*.

Motivos de força maior impediram-nos de continuar e dar a este trabalho maior desenvolvimento.

O veneno padrão de cascavel estudado, denominamos V. C. 2. A minima coagulante desse veneno por nós determinada foi de 0 001 mgr.; e a minima mortal também foi de 0,001 mgr.

Nesse veneno correspondeu a minima coagulante com a minima mortal.

Veneno padrão de <i>Crotalus terrificus</i>	Minima coagulante	Minima mortal
V. C. 2	0,001 mgr.	0,001 mgr.

Com um só veneno padrão de cascavel, o nosso estudo neste ponto não nos auctorisa a tirar conclusões. Apenas podemos dizer que *com o nosso veneno padrão V. c. 2 a minima mortal correspondeu á sua minima coagulante, de accôrdo com o que foi verificado pelos Drs. Vital Brazil e J. Vellard.*

d) — Confronto entre a dosagem das anticoagulinas e o poder antitoxico.

Estudámos sôros anti-bothropicos e antiophidicos dosando-os com veneno bothropico (*L. Lanceolatus*) e sôros anticrotalicos e antiophidicos, com veneno crotalico (*C. terrificus*).

No quadro abaixo damos a dosagem de doze sangrias de cavallos immunizados contra o veneno bothropico — soro antibothropico, — e contra os venenos bothropico e crotalico — soro antiophidico, — dosagens feitas ao mesmo tempo com o nosso veneno de jararaca V. j. 1, medindo as anticoagulinas especificas do plasma pelo methodo dos *Drs. Vital Brazil e J. Vellard* e o poder antitoxico do soro pelo methodo habitual em pombos e injecção endovenosa.

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA DOSAGEM DOS SOROS ANTIPEÇON.

Numero dos cavallos	Qualidade do soro	DOSAGEM		Relação
		Anticoagulinas V. j. I.	Poder antitoxico V. j. I.	
25	Antibothropico	0,40 mgr.	0,80 mgr.	2
3	Antiophidico	0,15 "	1,00 "	6,6
28	"	0,08 "	0,50 "	6,2
703	"	0,18 "	1,00 "	5,5
808	"	0,12 "	0,60 "	5
814	"	0,12 "	0,40 "	3,8
808	"	0,14 "	0,80 "	5,6
34	"	0,10 "	0,80 "	8
27	Antibothropico	0,36 "	1,20 "	3,3
811	"	0,18 "	0,80 "	4,4
811	"	0,18 "	0,70 "	3,9
27	"	0,26 "	1,20 "	4,6
Somma =		2,27 mgr.	9,80 mgr.	4,3
Média =		0,18 mgr.	0,81 mgr.	

Na discussão do quadro que acabamos de dar, temos que apontar em primeiro lugar que em media a relação entre as dosagens desses soros pelos dois methodos, com o veneno padrão usado (V. j. 1), foi de 4,3. Quer isto dizer, que o poder antitoxico desses soros, em media, é 4,3 vezes maior do que a dose minima coagulante do seu plasma, com o veneno padrão de jararaca V.j. 1, de minima mortal igual a 0,060 mgr. e minima coagulante, a 0,00045 mgr.

Quasi todos esses soros tambem foram dosados ao mesmo tempo e em igualdade de condições com o veneno padrão V. j. 3, como se vê no protocollo seguinte :

Numero dos cavallos	Quantidade do soro	Data da sangria	DOSAGEM		Relação
			Anticoagulinas V. j. 3.	Poder antitoxico V. j. 3.	
27	Antibothr.	9 - XII - 927	0,10 mgr.	0,7 mgr.	7,
8:1	"	13 - XII - 927	0,07	0,8 "	11,4
811	"	14 - XII - 927	0,08 "	0,8 "	10
27	"	23 - XII - 927	0,13 "	0,8 "	6,1
34	Antioph.	23 - XI - 927	0,03 "	0,2 "	6,6
703	"	22 - XI - 927	0,03 "	0,8 "	22,6
814	"		0,03 "	0,4 "	13,3
808	"		0,04 "	0,8 "	20
25	Antibothr.	27 - X - 927	0,07 "	0,4 "	5,7
Somma =			0,58 mgr.	5,7 mgr.	9,9
Média =			0,06 mgr.	0,6 mgr.	

Em média a relação aqui foi de 9,9.

Em summa: com o nosso veneno padrão de jararaca V. j. 1, de m. m. igual a 0,060 mgr. e m. c. igual a 0,00045 mgr., o poder antitoxico desses soros foi em media 4,3 vezes maior do que a dose minima coagulante do plasma; com o outro veneno padrão de jararaca V. j. 3, de m.m. igual a 0,020 mgr. e m.c. igual a 0,00015 mgr., o poder antitoxico dos mesmos soros foi 9,9 vezes maior do que a dose minima coagulante do plasma.

A leitura desses quadros chama a atenção para outros pontos interessantes e que precisam ser assinalados.

Note-se em ambos que nas dosagens dos sôros antithropicos as relações são menores do que nas dos sôros antiophidicos. Para melhor clareza vamos reunir em um quadro todas as relações, separando em columnas diferentes as do sôro antithropico e as do sôro antiophidico, tirando em seguida a media dessas relações :

V. J. 1. { m. m. = 0,060 mgr. m. c. = 0,00045 mgr.		V. j. 3 { m. m. = 0,020 mgr. m. m. = 0,00015 mgr.	
Sôro antithropico	Sôro antiophidico	Sôro antithropico	Sôro antiophidico
2	6,6	7	6,6
3,3	5,5	11,4	22,6
4,4	5	10	13,3
3,9	3,3	6,1	20
4,6	5,6	5,7	
	8		
18,2	34,0	40,2	62,5
Media 3,6	Media 5,6	Media 8	Media 15,6

Portanto, na dosagem dos soros antithropicos e antiophidicos com o veneno bothropico (*L. lanceolatus*) a relação entre as anticoagulinas do plasma e o poder antitoxico do soro varia não só de accordo com os poderes toxico e coagulante desse veneno, como ainda não é igual para esses dois soros.

No quadro acima vê-se que nas dosagens com o V. j. 1, no sôro antibothropico o seu poder antitoxico é 3,6 vezes as anticoagulinas do plasma, ao passo que no sôro antiophidico é 5,6 vezes; com o veneno V. j. 3 as antitoxinas do sôro antibothropico são 8 vezes as anticoagulinas do plasma, e 15,6 vezes em se tratando de sôro antiophidico.

Pode-se inferir tambem que se tomassemos um sôro antilachesico monovalente — de cavallo immunisado unicamente com veneno de *Lachesis lanceolatus*, — talvez alguma differença ainda seria observada com respeito ás relações que estamos estudando.

-----

Estudámos tambem, em confronto, a dosagem das anticoagulinas e das antitoxinas de sôros anticrotalicos e antiophidicos em relação ao veneno de cascavel (*C. terrificus*.)

Nos trabalhos originaes dos *Drs. Vital Brazil e J. Vellard*, na parte que se referem a esse assumpto, deixaram affirmado que: “Com o veneno crotalico (*C. terrificus*) os resultados fornecidos pelas dosagens das anticoagulinas do plasma e do poder antitoxico no pombo (methodo habitual) são quantitativamente iguaes, porque a minima coagulante do veneno para o plasma ensaiado, coincide de modo exacto com a dose maxima neutralisada pelo sôro correspondente”.

O nosso trabalho neste ponto não se poude estender, como era nosso intuito. O estudo deveria ser feito como o fizemos com o veneno de jararaca, tomando no minimo tres venenos padrões de minimas coagulantes differentes, verificando as minimas mortaes, etc., repetindo tudo o que foi feito em relação á dosagem dos sôros antipeçonhentos com o veneno de *Lachesis lanceolatus*.

No quadro abaixo damos as dosagens das anticoagulinas do plasma e do poder antitoxico do sôro de diversas sangrias exploradoras feitas em cavallos no curso da immunisação para a produção dos sôros anticrotalico e antiophidico, sendo nestas dosagens usado o nosso veneno de cascavel (*C. terrificus*) V. C. 2, acima estudado, cuja minima coagulante — 0,001 mgr., — é igua! á sua minima mortal:

N. dos cavallos	Qualidade do soro	Data da sangria	DOSAGEM	
			Anticoagulinas V. c. 2	Poder antitoxico V. c. 2
16	Anticrotalico		0,24 mgr.	0,2 mgr.
23	"	7-XI-927	0,10 "	0,05 "
15	"	12-XI-927	0,18 "	0,16 "
814	Antiophidico	14-XI-927	0,10 "	0,08 "
808	"	14-XI-927	0,08 "	0,07 "
13	Anticrotalico	19-XI-928	0,12 "	0,1 "
703	Antiophidico	23-XI-927	0,09 "	0,1 "
28	"	23-XI-927	0,06 "	0,09 "
808	"	23-XI-927	0,10 "	0,07 "
3	"		0,10 "	0,23 "
814	"		0,10 "	0,07 "
34	"		0,10 "	0,06 "
808	"		0,08 "	0,07 "
15	"		0,16 "	0,15 "
		Somma =	1,61 mgr.	1,40 mgr.
		Media =	0,11 mgr.	0,10 mgr.
Differença 0,01 mgr.				

Do confronto destes numeros se evidencia que como veneno crotalico os resultados obtidos pelas dosagens das anticoagulinas do plasma e o poder antitoxico no pombo deram resultados approximadamente iguaes, pois em media uma mistura desses sôros deveria dosar 0,11 mgr. se dosadas as anticoagulinas e 0,10 mgr. se o poder antitoxico; de accordo, portanto, com os *Drs. Vital Brazil e J. Vellard.*

Separando as dosagens dos sôros anticrotalicos e antiophidicos obtivemos relações identicas, sendo approximadamente iguaes as dosagens das anticoagulinas do plasma e o poder antitoxico do sôro; ao passo que vimos atraz serem essas relações diferentes nas dosagens dos sôros antithropicos e antiophidicos em relação ao veneno de jararaca. Só dosamos quatro sôros anticrotalicos, como se vê no quadro, sendo os outros dez, dosagens de sôro antiophidicos, razão pela qual a nossa experiencia neste ponto é fraca.

RESUMO E CONCLUSÕES

1) — Existe paralelismo entre o poder toxico do veneno de *Lachesis lanceolatus* e o seu poder coagulante.

2) — Não existe relação entre o poder toxico do veneno de *Lachesis lanceolatus* e o seu poder de neutralização pelo sôro específico.

3) — Ha diferença, como verificaram *Vital Brazil* e *J. Vellard*, na relação existente entre os dois methodos de dosagens conforme se trate de veneno crotalico ou de veneno bothropico.

4) — Em relação ao veneno crotalico (*Crotalus terrificus*) as anticoagulinas do plasma correspondem approximadamente ao poder antitoxico do sôro, como foi verificado pelos auctores do methodo.

5) — Com o veneno bothropico (*Lachesis lanceolatus*) a relação entre as anticoagulinas do plasma e o poder antitoxico do sôro não é fixa, dependendo dos poderes coagulante e toxico desse veneno: com o veneno padrão de jararaca (*Lachesis lanceolatus*) V. J. 1, de minima mortal igual a 0,060 mgr. e minima coagulante igual a 0,00045 mgr., o poder antitoxico desses sôros foi em media 4,3, vezes maior do que a dose minima coagulante do plasma; ao passo que, com o outro veneno padrão de jararaca V. J. 3, de minima mortal igual a 0,020 mgr. e minima coagulante igual a 0,00015 mgr. o poder antitoxico dos mesmos sôros foi 9,9 vezes maior do que a dose minima coagulante do plasma.

6) — Estas medias foram tiradas de dosagens de sôros antiophidicos e antibothropicos conjuntamente, mas separadamente ficou verificado não serem iguaes para esses dois sôros: nas dosagens com o V. J. 1, no sôro antibothropico o seu poder antitoxico foi 3,6 vezes as anticoagulinas do plasma, ao passo que no sôro antiophidico foi 5,6 vezes; com o V. J. 3 as antitoxinas do sôro antibothropico são 8 vezes as anticoagulinas do plasma e 15,6 vezes em se tratando de sôro antiophidico.

7) — Os sôros antipeçonhentos têm, evidentemente, alem do seu poder específico, uma actividade individual.

8) — Este trabalho focalisa diversos pontos que devem ser bem estudados, caso se queira aperfeçoar os methodos actuaes de dosagem dos sôros antipeçonhentos.

## SUMMARY AND CONCLUSION

1 — There is a direct relation between the toxicity of the poison of *Lachesis lanceolatus* and its coagulating power.

2 — There is no relation between the toxicity of the poison of *Lachesis lanceolatus* and its neutralizing power in reference to specific sera.

3 — As was noted by Vital Brazil and J. Vellard, there are differences in the relations which exist between the two methods of dosage, this depending on the poison being of crotalic or of bothropic origin.

4 — In reference to the poison secreted by *Crotalus terrificus* there is a certain correspondence between the anticoagulating bodies found in the plasma and the antitoxic power of the serum. This fact has been demonstrated by the authors of the method.

5 — In reference to the poison of *Lachesis lanceolatus* (bothropic poison) the relation between the anticoagulins present in the plasma and the antitoxic power of the serum is unstable depending on the coagulating and toxic power of this poison. In the standard for jararaca poison (*Lachesis lanceolatus*) V. J. 1, with a minimum deadly dose equal to 0,060 mgr and a minimum coagulating dose equal to ... 0,00045 mgr the antitoxic power of the serum was in general 4,3 times greater than the minimum coagulating dose of the plasma. Whereas with the other jararaca poison standard V. j. 3, with a minimum deadly dose of 0,020 mgr., a minimum coagulating dose of 0,00015 mgr. the antitoxic power of the sera was 9,9 times greater than the minimum coagulating dose of the plasma.

6 — These averages were obtained from the dosage of antiophidic and antibothropic serum taken together, but when taken separately it was observed that it was not the same for these two sera: In the dosage with V. j. 1 of the antibothropic serum the antitoxic power was 3,6 times that of the anticoagulins of the plasma, whereas with antiophidic serum this power was 5,6 times greater. With the V. j. 3 standar the antitoxic power of the serum were 8 times the anticoagulins of the plasma, and in the case of antiophidic serum it was 15,6 times greater.

7 — The antitoxic sera possess undoubtedly an individual action besides their specific power.

8 — These observations call the attention to certain facts which should be well studied so as to improve the methods actually used for the dosage of antitoxic sera.

ZUSAMMENFASSUNG UND FOLGERUNGEN

1). Es herrscht Parallelismus zwischen der toxischen Wirkungskraft des Giftes von *Lachesis lanceolatus* und seinem Gerinnungswermoeen.

2). Es ist keine Beziehung zwischen der toxischen Wirkungsstaerke des Giftes von *Lachesis lanceolatus* und seiner Neutralisationskraft durch das spezifische Serum vorhanden.

3) Wie *Vital Brazil* und *J Vellard* feststellten, besteht Unterschied in der Relation, die zwischen den beiden Dosierungsmethoden vorhanden ist, je nachdem es sich um krotalisches Gift oder um bothropisches Gift handelt

4) Hinsichtlich des krotalischen Giftes (*Crotalus terrificus*), entsprechen die Antikoagulinen des Plasmas ungefaehr der antitoxischen Staerke des Serums, wie von den Autoren der Methode dargetan wurde.

5) Mit dem bothropischen Gift (*Lachesis lanceolatus*) ist die Relation zwischen den Antikoagulinen des Plasmas und der antitoxischen Wirkungskraft des Serums nicht bestaendig und haengt von dem Gerinnungsvermoeen und der toxischen Staerke dieses Giftes ab: Mit dem Muster von Jararaca (*Lachesis lanceolatus*) V J 1, von iener toetlichen Minimaldosis = 0,060 mgr und einer Minimalgerinnungsdosis = 0,00045 mgr war die antitoxische Staerke dieser Sera durchschnittlich 4,3 mal so hoch wie die Minimalgerinnungsdosis des Plasmas, waehrend mit dem anderem Muster von Jararaca V J 3, von einer toetlichen Minimaldosis = 0,020 mgr. und einer Minimalgerinnungsdosis = 0,00015 mgr, das antitoxische Vermoeen derselben Sera 9,9 mal hoeher war als die Minimalgerinnungsdosis des Plasmas.

6) Diese Durchschnittswerte wurden aus Dosierungen von antiophidischen und antibothropischen Sera in Verbindung gewonnen; gesondert behandelt, wurde jedoch festgestellt, dass die Durchschnitte fuer diese beiden Sera nicht die gleichen waren: n den Dosierungen mit V. J. 1 war die antitoxische Wirkungsstaerke des antibothropischen Serums 3,6 mal hoeher als die Antikoagulinen des Plasmas, waehrend dieses Verhaeltnis beim antiophidischen Serum 5,6 mal betrug; mit V. J. 3 sind die Antitoxinen des antibothropischen Serums

8 mal so hoch wie die Antikoagulinen des Plasmas und 15,6 mal, wenn es sich um antiophidisches Serum handelt.

7). Die Gegengiftsera besitzen offenbar, ausser ihrem spezifischen Vermoegen, auch eine individuelle Aktivitaet.

8). Die vorliegende Arbeit umfasst verschiedene Momente, die eingehend erforscht werden muessen, falls man die gegenwaertigen Antigitsera vervollkommen will.

---

NOTA — Este trabalho sahiu no « São Paulo Medico » com muitos erros typographicos, que escaparam á revisão.