

Estudamos a accão da ricina
sobre o organismo animal no
ponto de vista clinico, anatomi-
co e histopathologico, tracando
assim um quadro que caracterisa
o emmeramente ricinico; veja
sua agora como o organismo
elimina o veneno

Não tende a ricina um conjunto
de reacções clinicas, capazes de
caracterial-a, com certeza, no
organismo animal, onde os proprios
elementos para a constituição podem apr-
sentar reacções identicas as de
corpo humano em questao, tendo

se applicar a accão affluctante
(sobre os normoblastos) exercida por
essa substancia, para caracterisaf-a
nos visceros encarregados de expulso-
r o organismo das substancias toxicas

Mas as experiencias feitas n'esse sen-
tido (V. prot-ocolo das experiencias pag.)
mostraram que e impossivel
caracterisar a ricina)
destando d'essa propriedade sobre
nada in vitro e in vivo, como se demonstra-
mos anteriormente. (V. pag. 2)

Qual e motivo da resultada negativa
d'essa experiencias
quantidade da ricina usada sendo sufficiente p' matar os
animais, ou a sua constituição possa impedir a applicação da
substancia no organismo animal?
formam-se d'esse organo a uma acção com toxicos analogos
quando não tem a mesma toxicidade p' os tecidos
placido venozos do sangue? São justas estas perguntas e
credo que a resposta ricinica se habilita a responder
por falta de bons experimentos.

Restava nos um unico meio
de procurar a ricina no sero de

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Coleção Cavalcão Cruz
BIBLIOTECA

417

organismos do animas intoxicadas
na a reacção physiologica: e da
acção toxica sobre o animas.

Ma apri a postas técnicas com
plica-se no ponto de vista laboratorial
A ricina me apresenta um quadro
symptomalheia tão característico que
culle ao alho sem um mais
aprofundade exame, a ricina intro-
duzida ne organismo podes soffrer
modificacões que alteram ^{na} ^{co} ^{compozição}
mas tambem na acção toxica, d'um
d'um nada no demonstra que
ne organismo doente não se forma
certas substancias albuminoides tox-
icas que poder se áe comparas
a ricina ne ponto de vista ^{chemico}
& toxicologico. Finalmente ^{em} ^{certas} ^{circunstanças}
são microbiana do ^{animas} pde
flora intestinal, que pde se effectuar
dorde a agonia pde se admittes
a existenciam ^{na} ^{intestina}
de certos toximos que
se comportariam de modo analogo
a ricina (que come vermos man-
adriade comporta-se d'um modo
analogo ao dos toximos microbianos)
e que intusiriam a creie as experi-
cias feitas n'esse sentido. Por
essa as objecções que se
apresentam ao espirito pumal
presumptendidas essas experiencias
Apun de ~~de~~ ^{de} ^{certas} ^{questões}
possivel essas causas de erro
procedemo de modo expunte.

Os animas mortos pela icina eram autopsiados e mais cedo postos nel. Os visceros recolhidos com todo o cuidado de asepsia, com instrumento esterilizados eram triturados, com acida esterilizada em alambicados previamente flambados, sendo a operação feita ao abrigo das contaminações pela póssão atmosféricas, sob panos esterilizados. A massa era expellada por soluções de chloro de sodio esterilizada a 115° e filtrado sobre abrigo das poeiras em filtro esterilizado a 170°. O liquido assim obtido era injetado assepticamente aos animas. Como *Le Tambois* foram empregados ^{injeções} ~~extratos~~ de visceros preparados d'um modo idêntico com o organo, ~~de~~ de cobaias mortas de septicemia, ou de cobaias estranguladas ^{antes} ~~antes~~ de fallecimento da cobaias intoxicada pela icina.

Assim procedendo verificou-se que os animas injetados com os macerados de visceros, colhidos em animas intoxicado pela icina morriam ante antes que as *Le Tambois* (quando essas succumbiam) verificando-se ^{sempre} os signas anatomica e histopathologica de cavenemose icinico. (Ver protocollos da experia
com pag)

Presumindo-se desse modo cheyos e
 a conclusao de que a ^{vicina} ~~absorcao~~
 se ~~processa~~ ^{processa} em primeira linha pelas
 vias, depois ~~pelo~~ ^{pelo} intestino e
 finalmente ~~pelo~~ ^{pelo} fígado, sendo
 a vicina ^(nae se me paralyza o orgão) encontrada ~~comna baba.~~
 em uma ~~substancia~~ ^{substancia} ~~de~~ ^{de} ~~qual~~ ^{qual} ~~se~~ ^{se} ~~absorve~~ ^{absorve}.

De posse d'esses conhecimentos
 não estimo perfeitamente de-
 liliado a interpretar não
 só as leões anatomicas e histo-
 pathologicas observadas consec-
 sivamente ao envenenamento
 pela vicina, como a formular
 uma hypothese sobre a meta
misma da morte nessa
 intoxicacao.

Com effeito, as leões tenues
 intestinaes e hepaticas são
 perfeitamente explicaveis pela
 accão irritante ^{e nociva} que sobre os elementos
 cellulares d'esses viscera exerce
 a vicina que por ellas se elimina

A vicina ^{que se elimina} ~~que se elimina~~
^{(e eliminada em parte da vicina, recolta constantemente a}
^{ella, e em parte se absorve no fígado, e em parte}
^{em parte se absorve}
 e, ~~peida~~ ^{peida} no sanglio mesenterico,
 exerce a accão ^{accão} ~~accão~~ ^{accão} ~~accão~~ ^{accão} ~~accão~~
 sobre esse organo, e que é intes-
 mente analogo á observada nos
 sanglios lymphaticos ~~que se relacionam~~
^{de} ~~de~~ ^{de} ~~de~~ ^{de} ~~de~~ ^{de}
^{de} ~~de~~ ^{de} ~~de~~ ^{de} ~~de~~ ^{de}
 onde se ~~for~~ ^{for} a ~~moulacao~~ ^{moulacao} ~~sub~~
 cutanea, quando se ~~utiliza~~ ^{utiliza}
 d'essa modo de administração de
 veneno.

Diminui-se a urina de
 mais a principalmente pelos rins e
 pelo fígado, e attribuemos a fadiga
 leras cellulares d'esses visceros
 a essa diminuição. Quanto
 a es matéria, não negando que
 ellei possam eliminar tambem em
 parte de urina, combatto julgamos
 que a maior parte do ~~urina~~ ^{lixivo} n'elle
 encontrade provem da biliar, e
 em apoio d'esse modo de ver
 esta es ^{verdade} ~~verdade~~ ^{anatomica} ~~anatomica~~ ^{patologica} que
 mostram q' as brancas matérias
 existam e de preferencia e são
 mais intensas, justamente na
 porção superior do intestino del-
 gado, isto é na porção de intestino
 em que é denominada a biliar.

O symptoma de emvenenamento
 urinico que clinicamente são
 meoiores ^{da} ~~da~~ ^{insufficiencia}
 nephre hepatica, seriam devidos
 a ~~deficiencia~~ ^{deficiencia} da funcao d'esses
 organos por uma lesão destructiva
 da urina sobre ^{os} ~~os~~ protoplasmos
 glandulares. A nosse ver, e conven-
 nemente urinico não seria por
 uma acção intoxicacão, ~~deve~~
 em todo comparavel a observada
 em todo o caso de insufficiencia
 nephre-hepatica. Em outra intoxi-
 cacão explicaria ^{em} ~~em~~ ^{modo} ~~modo~~
 forma e leras descritos no
 emvenenamento que estudamos. ^{cap. 15}

forma clinica, a malum p.
 fultamente is da uremia.

Um outro argumento em favor
 d'esse modo de pensar está no
 facto de apparecimento da albuminuria
 por coincidência com o
 começo dos symptomas, por ser
 em breve seguida da morte.

Finalmente, para estabelecer
 essa hypothese em facto experi-
 mentaes procuramos determinar
 a percentagem da ureia no
 sangue de animais saos e
 intoxicado pela ricina, tomando
 a ureia como indice da auto-
 intoxicação sanguinea.

Esse resultado obteve-se:

Toxumunda

17 de Maio de 1898.

Cochia 11 (*Toxumunda*) *Spiron* recebido
 por occaso do voto do processo 50cc. de
 sangue em 50cc. d'agua physiologica.
 A 80cc. d'essa diluição foram ad-
 dicionados 220 cc. de alcool a 90° e
 a mistura, após agitação foi filtra-
 da. O liquido filtrado foi evaporado
 a secco em banho maria. O residuo
 foi tratado pelo alcool absoluto, a
 frio; novamente filtrado e evaporado
 a secco; o extracto foi dissolvido
 n'agua destillada, precipitado pelo
 sub. acetato de Ammonio e filtrado.
 O excess de sal de Ammonio foi preci-
 pitado por uma corrente de H²S,
 filtrado, e o volume reduzido a banho.

maria a alguns centímetros cubicos. Nesse volume líquido foi dorada a uréia pelo hypobromite no apparatus de Dupré. Obtive-se 4 cc. de azoto. Temperatura ambiente 16°C. pressão 760, o que dá, feita a correcção de temperatura 0,0129 de uréia o que dá a porcentagem de 0,033%.

23 de Maio de 1898.

Coelho 5. (Emvenenado pela ricina) Inoculado ás 5 h. dat. com uma solução concentrada de ricina.

24 de Maio - Depois da morte foi recolhido sangue nas cavidades cardiacas veias axillares e jugulares. Foram recolhidos 9 cc. de sangue que foram tratados d'um modo analogo ao sangue de coelho 4 (dot). Decomposição pelo hypobromite forneceu 1,5 cc. de azoto. Temp. ambiente 18,6. Pressão 753 mm. o que corresponde, fazendo as devidas correcções a 0,003 de uréia o que dá a porcentagem de 0,333%.

Comparando os resultados das duas analyses vemos que ^{o sangue do} animal emvenenado pela ricina ha 10 vezes mais uréia que no do animal normal, o que sem duvida nos mostra a insufficiencia da eliminacão renal, corroborando assim nosso modo de interpretar o emvenenamento

vicinico.

Sega como foi, e que a febre de
 duvida e que naí jade se ac-
 cta e Hypothese avultada por
 Robert e Stillmark o expõe
 a mal a morte ne emvenenante
 pela ricina seria duvida de
 escapacai de melhoi a' aglutinacai
 das hemáticas, ne interior do capillari
^{de quillo, e de indistincto tom}
~~formando numero thrombo, e~~
 a morte duvida a uma asphyxi-
 gerai de todo os elementos de ce-
 renio. Ene parte ^{de quillo modo,} accarritoria gran-
 alteracoi de tracto digestivo, e que
 constituiria o eige em forme de pul-
 sariuariau todo os demais sympto-
 mas de emvenenante, que naí
 seriam differentes do observado
 nas enteritis graves. Enas alteracoi
 intestinaes saí constituidas por
 ecchymoses, ulceracoi etc. Quante
 a morte rapida ^{em 1 ou 2 dias,} seriam ellas de-
 vidias a embolia cerebrar. O
 symptoma cerebrar: somnolencia e
 convulsioes ^{aparecem by corte} ~~de~~ de thrombo,
 do os os cerebra. Para explicar
 a duvida da ricina p' o sangue,
 contido no capillares intestinaes
 Robert e Stillmark attribuem a
 a parte de fase se a circulacai
 exprime se de seguinte modo:

„ Zur Erklärung dieser Thatsache
 „ ist zu berücksichtigen, dass die
 „ Circulation in den Darmzotten
 „ und der Darmschleimhaut ~~se~~

~~stärksten~~ überhaupt eine 9
 relation Langsame ist, sowie
 zweitens, dass hier das ganze
 Gewebe wahrscheinlich bis zur
 Submucosa mit Fermentstoffen
 durchtränkt ist, welche Verän-
 derungen im Blute zu begüns-
 tigen im Stande sein dürften.
 Es kann ~~sehr~~ daher nicht
 wundern, dass die verklebende
 Wirkung des Ricins selbst bei
 subcutaner und intraoculärer
 Application gerade in den Ge-
 fassen der Darmschleimhaut
 am stärksten zum Ausdruck
 kommt.

Si estjama esta opiniao con-
 que se observa ~~na~~ ^{no} exame
 clinico, anatomico e histopatolo-
 gico umos que [1.º Os symptoa
 não stao ~~na~~ ^{nao} de accordo com
 essa hypothese. Em cerca de
 70% animas envenenados pela ri-
 cina (coelhos e cobaios) nunca obs-
 vamo a predominancia dos
 symptomas intestinaes. Os animas
 nunca apresentaram diarrheia
 e nunca no foi dado verificar
 o syndroma choleric, a não se
 e de chamado "Cholera seco", sem
 symptomas intestinaes.

2.º Pelo exame anatomico-pathologico
 nãotã se e verdade, ^{que} ~~nao~~ ^{sempre}
 a congestao intestinal, frega ~~de~~

e substituir a porção ~~superior~~ 10
 do intestino delgado, mas, ~~destru~~
 e também coisa ^{lógica} terminada pela
 morte, em que o intestino não
 apresentava a mais insignificante
 lesão (V. Not. do exp. Lab. 51).

3º O exame histopatológico é
 interiormente contrário ao modo
 de pensar do Sabier albino. No
 intestino, nota-se constantemente
 uma vaso dilatação, acompanhada
 muitas vezes de hemorragias que
 infiltram os paredes intestinais. É
 coisa notável, as hemorragias estarem
 na maioria das vezes em perfeita
 estado de relativa conservação, não
 se observando ^{outra alteração} a aglutinação ^{dos}
 elementos e que se observam ^{em}
 raramente em outros visceros como
 o fígado, rins, baço, ganglios
 lymphaticos, onde se encontram
 vasos obturados por massas formadas
 da aglutinação dos erythrocytes.
 Nunca nos foi dada observação a
 ulceração dos paredes intestinaes, o
 que foi também verificado por
 P. Flexner. Se lado dessas observa-
 ções negativas, ha outras pontias
 para o lado de visceros impor-
 tantes como o fígado, rins, etc.
 e que, por si si podem fornecer
 elementos p^o formular uma hypo-
 these plausivel sobre o mecanismo
 da morte.

^{congestiva}
 A ~~assim~~ ^{de} ~~nature~~ ^{de} ~~intestino~~ ^{intestino} &
 a que Robert e Stillmark tem
 feito como duas grandes importan-
 cia para o diagnóstico de ^{congestiva}
^(?) ^{explicação de mecanismo da morte}
 namentemente ténico, pode ser ^{perfeitamente}
 mente explicada sem admitter
 a hypothese do sabio allemão, ^{conceito}
 veremo. quando ^{ficar} ^{estudo}
 comparativo da ricina com as
 toxinas microbianas.

^{Sei} ^{tem dúvida}
 a ^{ausencia} ^{de} ^{exame} ^{histo}
 pathologica ^{que} ^{foi} ^{sistematically}
^{dominante} ^{investigado} ^(isto é)
 que ^{trazem} ^{com} ^{que} ^{Robert} ^{Stillmark}
^{admittem}
 a hypothese que acabamos de
 combater.

Interessante apontar
 sobre a ^{histo} ^{pathologica}

A ricina actua em natureza
 sobre o organismo? Como se explica
 o periodo de incubação? ^{favorece}
 algum phenomeno diastatico, ^{(se} ^{retarda} ^{de} ^{se} ^{deve}
 tude de qual se formaria um novo
 corpo toxico, não sendo a ricina da
 mesma toxica? São estas as
 interrogações que resultam e ^{apresentam}
 grande se não em confronto o
 lado ^{fornecido} ^{pelo} ^{estudo} ^{chimico}
 clinico & ^{anatomico} da ricina.

O periodo de incubação que
 se observa tambem com as toxinas
 microbianas, ^{para} ^{com} ^{que} ^{por}
 analogia, se ^{pergunta} ^{se} a hypothese
 de Sydney Martin ^{imagina} ^{applicada} ^{para}
 toxina diphtherica e applicada por
 Commins a toxina tetanica não
 poderia ser tornada se extensiva a ricina

Com effeito, os symptomas de come-
 namente não apparecem, e em uns
 anos após esse período ^{de alguns dias e} (em pe-
 animal apresenta-se instantaneamente
 Suggid. ^(em apanhados em Buchner, etc.)
 de pe, e si pudere obter e succo
 cellulal dos differentes orgaos ^{de}
 e condensar obter ^(como já feito em outros de pe) in vitro
 de forma de d'uma copia capaz de
 exercer uma accão toxica immédia-
 ta como a obtida pela administra-
 ção dos reinos mineraes e alcaho-
 licos. [Estudos feitos sobre de
 Buchner sobre a ^{2ª parte} visão do fermento
 do lacto assepticamente de
 cobaios sãs e futuramente com
 deiu em alcoholamine esterilizado e
 a massa obtida foi submettida a
 uma pressão de 500 kilo n'uma
 prensa especial que fizmo construir por
 esse fim (cuja descripção daromo a
 do adiante). O succo obtido e
 recolhido assepticamente foi misturado com
 a soluçõe de ricina e mantido na
 estufa a 39°C durante 48 h. O
 producto foi depois misturado a cobai-
 O resultado não confirma os exper-
 çoes: os animaes succumbiram, após
 o período de incubação. Logo após
 algumas ^{de} manifestações. Logo depois da
 injeccão da mistura (V. protocolo
 dos experimentos).

A prensa de pe no serviu para
 a obtençõe dos succos cellulares contra

d'um egresso cylindro massivo de
 aço repuzado entre si e um outro gra-
 no, de paredes espessas e cujo fundo
 apresenta um placau cercado d'um
 rezo cujo parte mais declive se
 comunica por intermédio d'um ori-
 fício com uma tubuladura externa
 destinada a dar saída ao succo obtido.
 O fundo da prensa assim como a parte
 inferior do cylindro mesmo, destinado
 a comprimir, apresentam uma inclinação
 que se presta em relação por meio
 d'um indice especial. A parte
 superior do cylindro destinada a
 comprimir, apresenta a este
 a forma de Tampa que se en-
 caixa na peça inferior. O
 rezo que é destinado a receber e
 conduzir ao exterior o succo obtido
 do se separado do interior do
 aparelho por uma tela metal-
 lica destinada a impedir a
 passagem de particulas solidas.
 A materia a comprimir é col-
 locada entre folhas de feltro
 de prensa, após previa trituração
 com avião auto fino ou com terra
 de infusorios, e collocada sobre
 o placau inclinado do fundo do
 aparelho. Adapta-se a peça do-
 nada a comprimir e se todo
 é submettido na prensa a
 uma pressão de 500 a 600
 atmosferas. O aparelho

e previamente esterilizada e
 a tubuladura exterior adapta-se
 num tubo de borracha terminada
 por um tubo de vidro sellado à
 lampada, sendo o todo previa-
 mente esterilizado. Quando se
 submete o aparelho à pressão,
 quebra-se e flamba-se o tubo
 de vidro que é posto em relação
 com um recipiente esterilizado
 destinado a receber o liquido
 e expressar.

É bem que as experiencias pouco
 elaboradas sejam insufficientes para ser-
 vir de base a uma opinião por
 que sobre o mecanismo interno
 da accção da ricina sobre o orga-
 nismo parece nos constar,
 que ha uma hypothese que pôde
 ser aventada p.^a explicar o
 periodo de incubação neccessa-
 riamente pela ricina, e que por
 analogia podia ser estendida para
 explicar esse mesmo incubação nos
 intoxicacões por outros toxinos mi-
 crobianos.

Como vimos, Stillmark de-
 monstrou que a ricina, assim
 como todos os corpos albumina-
 dos analogos ás diastases e enzy-
 mos, dialisa com extrema dif-
 ficuldade, sendo que apenas ab-
 resa a membrana de dializador
 para ser usada para a preparação de soro antitoxico.
 (De um 100 de ricina para 1000 de soro antitoxico)
 para se obter 100 de soro antitoxico.
 O soro antitoxico para se obter 100 de soro antitoxico

introduzido no organismo, por um ex-
 terno, e ali uma accão sobre o elemento
 pessoal que elles actuam sobre o elemento
 cellulares que a constituem e para o que
 e preciso que elles abram os a mem-
 brana das cellulas, e e que elles debam
 serem esses elementos por osmoze.
 Comprehende se pois que essa accão
 sera tanto mais rapida quanto
 mais facilmente dialysavel for
 o corpo ~~administrado~~. ^{especialmente} ~~Administrado~~ ^{essenciais} e que
 os corpos ~~crystallizados~~
 como os sais mineraes, os alcaloides
 etc. actuam promptamente sobre
 o organismo acelerando a morte, se
 ja que os corpos ~~caldoes~~ como a
 vinha e abrima as toxinas micro-
 biosas como a diphtherica, a tetanica
 etc. ^{destruem} ~~exponham~~ uma accão somente após
 um determinado periodo que varia
 e correspondente ao tempo necessario
 p^o que dialysam abrirem os mem-
 branas cellulares. Este facto explica
 ainda que o tempo de ~~incubação~~
 não varia ^{para os} ~~em~~ ^{uma} ~~dos~~ ^{grandes}
 doses, dependendo a quantidade de
 veneno posta em contacto com o
 elemento cellulares e uma funçao
 constante da dialyse cellulares que de-
 seja sempre de mesmo modo, seja
 qual for a quantidade de veneno
 com a qual se tenham em contacto
 as membranas ^{as} cellulares.

415

Doc. 641 c