JOSÉ ALVES SIMÕES

A ANTIPYRINA

COMO ANTITHERMICO

NA FEBRE TYPHOIDE

DO CAVALLO

1891

1311
1241
CX. 6 Nº 65

ARRUMAÇÃO
Estante 1 26
Prateleira 6
N.º de Ordem 327
Maço de verbetes N.º

1761

Teses antigas FMV
1891, cx 6, nº 65

327

1891

José Alves Simões

A antipyrina como antithermico na febre typhoide do cavallo

Dissertação inaugural

ESCOLA SUPERIOR DE MEDICINA VETERINÁRIA
9 JUL 1975
BIBLIOTECA
Nº 2911

2698

Deu entrada n'ésta Secretaria, em 7 de Agosto de 1891 –

Pel.º Secretario

Francisco Maria Pinheiro de Mello.

Juiz os Ex.mos Snrs:

	Paula Nogueira	11/8 –	Visto – 19-8-91. – Paula Nogueira
	Ferreira da Silva	19/8º –	Visto J. Ferr. da Silva
	Santos Viegas	19/8 –	Visto. Viegas
Arguentes	Antimes Pinto	~~7/9~~ 19/9.	Visto 20/9 [illegible]
	Ignacio Ribeiro	28/8 –	Visto Ign.º Ribeiro
	Silva Rosa	29/8	

Alves Vieira 19/9

Defendida em 25 de Setembro de 1891. Obteve 17 valores

ESCOLA DE MEDICINA VETERINARIA
BIBLIOTHECA

A seus mestres

Dedica

O alumno reconhecido

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA
BIBLIOTECA

Pocas palabras

Duas palavras

Satisfazendo a um preceito regulamentar somos obrigados a apresentar uma dissertação, que sirva de base ao acto final do nosso curso.

Não era intenção nossa sahir do obscurantismo em que sempre vivemos e que tanto nos apraz, pelá exigencia d'aquella lei severa nos podessemos eximir.

Attendendo porem na impossibilidade de addiar tão ardua tarefa metendo mãos á obra escolhemos o assumpto que adiante segue, ainda que tão imperfeitamente desenvolvido sôb a epigraphe:

"A antipyrina como antithermico na febre typhoide do cavallo"

As razões justificativas da nossa escolha, são as que se podem desumir do emprego d'um novo agente therapeutico em Medicina Veterinaria.

Com effeito não é indifferente na pratica d'este ramo da medicina o conhecimento exacto do valor de tal ou tal medicamento. A' medicina veterinaria toda baseada na economia é-lhe absolutamente indispensavel saber o partido, que pode tirar n'um dado momento, d'este ou d'aquelle agente therapeutico.

Todos os annos novos remedios vêem augmentar a longa lista dos já existentes. A medicina veterinaria porem, sempre meticulosa, repelle até certo ponto o emprego d'um medicamento novo, sem que a experimentação lhe evidencie os seus bons meritos e lhe conceda os fóros d'aptidão precisos para entrar na pratica clinica.

Muitos medicamentos novos teem

uma vida tão ephemera que nem á força de reclame da parte dos seus inventores, consegue tornar-se conhecidos do mundo pratico. Outros porem mais felizes, bafejados por um sorriso da sorte elevam-se á eminencia da fama e adquirem um momento de celebridade, ainda que dentro de pouco tenham de passar aos muzeus da archeologia therapeutica. Outros ainda soffrem o azar d'uma vida accidentada, e affamados hoje postos de parte amanhã, arrostam com o rigor da sentença, que sobre elles profere o clinico, como recto e meritissimo juiz.

Julgâmos portanto que procurar o verdadeiro valor dos diversos medicamentos, assignalar-lhes as propriedades, apontar-lhes

os defeitos e realçar-lhes as virtudes, é assumpto da mais alta importancia. Expurgar a pharmacopêa de muita velharia inutil, ou de muitos verbos de encher nem sempre inoffensivos, com que a moderna industria na sua excessiva labutação todos os dias a vem pejar, é prestar um serviço ao practico hoje tão sobrecarregado na sua bagagem scientifica.

Conhecer as virtudes e os defeitos da antipyrina como medicamento antithermico nas especies pecuarias, marcar-lhe com precisão as applicações era o nosso desideratum.

Comtudo os nossos conhecimentos tão parcos e a falta de recursos, que nos permittisse a experimentação em larga escala, obrigaram-nos a restringir este

este estudo á acção antithermica da antipyrina na febre typhoide do cavallo.

Oxalá, que ainda mesmo subordinado a esta epigraphe o presente trabalho tivesse outro merito, que não aquelle que lhe reconhece

O auctor.

No numero das acquisições realisadas pela therapeutica durante o anno de 1884, conta-se a de um corpo pertencente á serie aromatica cuja formula de constituição lhe dava o direito de se denominar "dimethyloxyquinisina".

A gloria da sua descoberta cabe ao Dr. Ludwig Knorr, chimico de Munich.

A experimentação realisada por Filehne revelou-lhe propriedades "antipyreticas" tão notaveis que o novo composto recebeu o nome de "antipyrina"

Desde o berço conquistou logo as bôas graças de todos os clinicos e o seu emprego constante tornaram-n'a objecto de estudos, observações e experiencias tão variadas, que patenteando ellas preciosas virtudes confirmaram as suspeitas de que estava predestinada a um futuro brilhantissimo.

A' lista sempre crescente dos experimentadores succedia-se a descoberta de proprie-

dades porventura mais apreciaveis que as primitivas, que lhe facultavam a entrada em diversos grupos pharmacologicos.

Como se vê a antipyrina continuava a gosar geraes sympathias, graças aos successivos trabalhos de Knorr, Filelme, Huchard, Germain Sée, Henocque, Dujardin e tantos outros, que constituiam as bases, d'onde os practicos deduziam o seu emprego therapeutico. Isto pelo que respeita á medicina humana. Em medicina-veterinaria pouco ou nada se sabia de positivo ácerca d'este medicamento.

Foi Kauffmann, quem realisou as primeiras experiencias, e deu as primeiras indicações acerca da sua posologia e vias de introducção, mostrando-se ao mesmo tempo que pelo lado antithermico a antipyrina era susceptivel de applicação immediata na medicina dos animaes domesticos e em casos identicos aos da me-

dicina do homem.

Não obstante parece, que o seu uso tem sido muito restricto.

Os estudos de Kauffmann não teem sido continuados parallelamente aos de medicina humana, de sorte que as novas propriedades descobertas á antipyrina e que fazem d'ella um medicamento precioso entre o homem, são desconhecidas em veterinaria.

Urge pois investigar o que n'ellas possa haver de util e applicavel á medicina dos animaes domesticos.

A nós falta-nos a competencia para tão grande emprehendimento, seja-nos licito porem lembral-o e recommendal-o ao estudo consciencioso e profundo dos nossos collegas.

Chimica

A "antipyrina" é um producto da serie aromatica, tendo por formula bruta

$$C^{11}H^{12}Az^{2}O$$

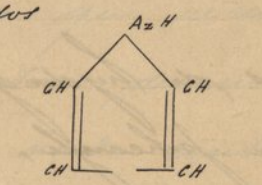
Os primeiros estudos chimicos realisados sobre a antipyrina assignaram-lhe uma formula de constituição á qual cabia a denominação aliaz muito scientifica mas pouco clinica de "dimethiloxyquinisina".

Com este fim admittia-se um nucleo hypothetico chamado "quinisina" e analogo a "quinoleina". Introduzindo n'aquelle nucleo o oxigenio, e dois grupos methylicos obtinha-se a "dimethyloxyquinisina" ou methyloxyquinisina methylada.

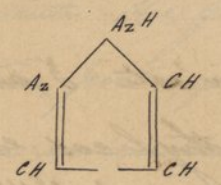
Hoje estabelece-se-lhe a formula de constituição com outras bases e dá-se-lhe o nome não menos barbaro de "phenyldimethylpyrazolone".

Com este fim admitte-se a existen-

cia de um corpo comparavel ao "pyrrol" e chamado "pyrasol" o qual ainda não foi isolado, mas de que se conhecem um certo numero de derivados

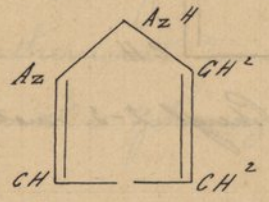


Pyrrol.



Pyrasol.

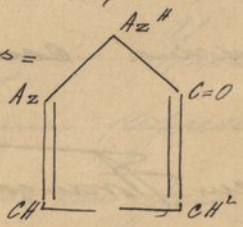
Este ultimo fixando H^2 daria origem á "pyrasolina"



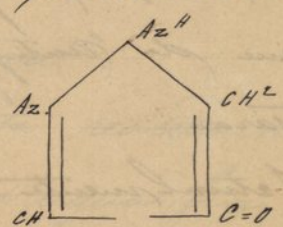
Pyrasolina

A oxydação d'um grupo CH^2 da pyrasolina forneceria dois nucleos chamados:

= pyrazolones =



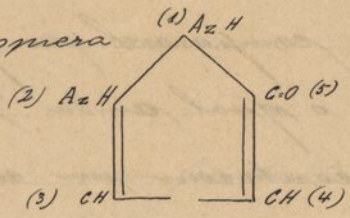
5 pyrasolone



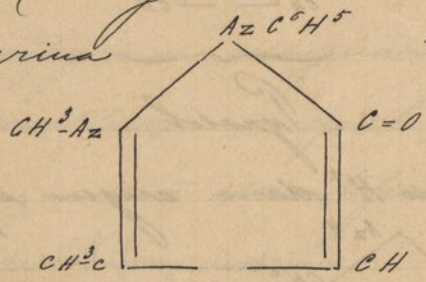
4 pyrasolone

O qual primeiro (5 pyrasolone) apresenta

um nucleo isopnera



Substituindo n'este 3 atomos de hydrogenio por 2 radicaes methylicos e um phenyle, tem-se a antipyrina



Antipyrina — 1 Phenyl 2-3 methyl-5 pyrasolone.

A nomenclatura chimica tem sido posta de parte attenta a sua pouca aptidão pratica, por isso o composto é mais conhecido pelo nome de "antipyrina" com que Filehne o baptisára.

Actualmente em França por condições economicas tendentes a subtrahirem a industria nacional da preparação dos medicamentos á tutella da Allemanha que ma-

no polisára o fabrico d'aquella substancia, é officialmente reconhecida pelo nome de "analgesina", nome baseado nas propriedades analgesicas que recentemente lhe foram reconhecidas.

Outras denominações, posto que menos uzadas a fazem ainda conhecida no mundo scientifico.

Assim resume-se no seguinte a sua actual Synonimia: antipyrina, dimethyloxyquinisina, oxymethylquinisina methylada. "Dimethylphenylpyrazolone", "nervina", "neurasthenina", "parodyna", "accessodina", "anodyna", "analgesina" e "phenazone" na pharmacopéa ingleza.

Propriedades[1] — Cristallisa em laminas brilhantes, fusiveis entre 110-113, cent.gr. Sabor, ligeiramente amargo. Inodora.

A antipyrina apresenta reacção neutra.

É soluvel no seu peso d'agua fria e d'alcool amylico, chloroformio, e em cincoenta partes

---

1 Willm et Bauriot. Traité de chimie minérale et organique — 4e vol.

d'ether. É quasi insoluvel no ether de petroleo e benzina.

Estes solutos são incolores, ou ligeiramente amarellados, e não precipitam pelo hydrogenio sulphurado.

Tambem se dissolve nos acidos sulphurico, chlorhydrico, nitrico e phosphorico, formando saes insoluveis n'agua.[1]

O soluto aquoso a 1% precipita abundantemente pelo tannino. 2 centimetros cubicos d'esta solução addicionados de duas gottas de acido azotico fumante coram-se de verde, coloração, que muda para vermelho logo que se submetta á ebullição e se lhe junte novamente acido.

Com os iodetos de mercurio e de potassio iodados dá um precipitado vermelho alaranjado. Obtem-se um precipitado amarello

---

1 Dujardin Beaumetz — Dictionnaire Therapeutique. art.° = antipyrine =.

com os iodetos de mercurio e de potassio, simples.

Com o chloreto de zinco dá um precipitado branco abundante.[1] Apresenta ainda reacções mais ou menos importantes com o chloreto de potassio e acido chlorhydrico, permanganato de potassio, reagente Millon, acido picrico, etc.

Todavia as reacções, que caracterisam a antipyrina, são as obtidas pelo chloreto ferrico e acido azotoso, sendo a estas que mais commummente se recorre na pratica clinica.

2 Centimetros cubicos d'um soluto aquoso de antipyrina a 2/100 cora-se de vermelho intenso pelo perchloreto de ferro.

A addicção de dez gottas d'acido sulphurico concentrado faz mudar a coloração para amarello claro.

Com o acido azotoso obtem-se uma coloração azul esverdeada.

Pelo que deixamos exposto antevê-se a

---

1 Yaccoud — Clinique Medicale.

incompatibilidade da antipyrina com certas substancias, contudo fazemos conhecidas mais algumas que se podem apresentar na pratica.

O acido phenico em solucção saturada, o hypnato de chloral, sublimado corrosivo, extracto de quina, tannino, infusos de rosas, uva ursina, cachou, quina, as tinturas d'estas duas ultimas substancias, as de Hammamelis, Kino, rhuibarbo, e iodo precipitam a antipyrina em solucção aquosa.[1]

Preparação — Aquece-se a 100° uma mistura de alcool methylico, iodeto de methyla e de phenylmethylpyrasolone.

Reduz-se o iodo methylato pelo acido sulphuroso e decompõe-se pela soda o producto da reacção; evapora-se então a secco e trata-se pelo ether que dissolve a antipyrina; por ultimo purifica-se por cristallisação n'agua.[2]

---

1 Journal de Pharmacie et Chimie — aout 1890

2 Wilm et Hanriot. loco citato.

Acção physiologica

§ I

Acção sobre o systema nervoso.

De todas as partes do organismo é sem contestação alguma, o systema nervoso central a que mais particularmente é influenciada pela antipyrina. Assim o revella a intensidade das reacções com que o organismo responde á sua applicação alem do que as muitas e variadas experiencias de Germain Sée, Chaupe e outros não deixam duvidas a este respeito.

A sua acção sobre o cerebro estudal-a-hemos em especial mais adiante quando tratarmos da antipyrèse. No entanto diremos muito em geral que a antipyrina produz sobre os centros nervosos uma excitação seguida da diminuição da percepção sensitiva e excitabilidade reflexa. E, o que se deprehende dos seguintes trabalhos:

Demme injectando n'um coelho 0,g50 de antipyrina observou em primeiro logar a excitação de todo o systema nervoso central e depois a sua paralysia.

Bouchard praticando a injecção intravenosa no coelho com uma dose de 0,g07 por kilo do animal determinou-lhe uma rigidez geral, que lhe permittia ainda assim os movimentos voluntarios.

Outras experiencias mostram ainda mais a acção excitante ao mesmo tempo que dão medida da toxicidade da antipyrina.

Huchard, Henocque e Arduin com doses toxicas (0,g50 a 0,g60 por kilogramma do animal) notaram contracções e contracturas, rigidez muscular e a paraplegia.

Segundo Gley a injecção intravenosa de 7 a 8 grammas de antipyrina produz no cão um attaque de strychinismo grave, e o coelho manifesta os mesmos sympto-

mas com metade d'aquella dose.

Já que fallámos dos effeitos toxicos da antipyrina diremos mais, que pelas experiencias de Huchard e Arduin se determinou ser preciso 1gr,60 por kilogramma do animal para produzir a morte.

Todavia este facto é contestado por Gley e Capitain na opinião dos quaes aquella dose é apenas de 1gr,45 a 1gr,50 o maximo, sendo ainda susceptivel de diminuição uma vez que seja ministrada por injecção intravascular.

N'este caso a morte dá-se n'um quarto d'hora em logar de duas horas.

Se a injecção fôr executada n'uma das veias mesentericas a morte sobrevem em 10 a 50', depois de umas ligeiras convulsões. Este facto é muito provavelmente devido ao figado que executa uma certa suspensão na marcha da intoxicação.

Mostrada assim a acção excitante

da antipyrina sobre a medulla, quando empregada em dose elevada, vejâmos agora as suas virtudes sedativas obtidas com dose menor.

A hyperexcitabilidade medullar é energicamente diminuida pela antipyrina.

Assim o confirmam as experiencias de Choupe, Germain Sée e Lépine.

Foi o reconhecimento d'este effeito que deu á antipyrina aquelle logar de honra, que hoje occupa na therapeutica analgesica, e mais perturbações da sensibilidade.

Analysemos algumas das observações acima citadas, que mais frisam o ponto em questão.

Choupe[1] tendo injectado a varios cães, antipyrina na dose de 2 a 4 grammas, practicou tempo depois in-

---

1 Dujardin Beaumetz. — loco citato.

jecções subcutaneas e intravenosas de strychnina. As convulsões a que este alcaloide dá origem, não se produzirão.

G. Sée submettendo outros animaes á acção da antipyrina observou que a electrisação do sciatico determinava um reflexo muito enfraquecido, o que mostra a depressão do poder reflexo da medulla.

Estas experiencias provam pois, que a antipyrina possue em alto grau, propriedades sedativas.

Vê-se mais, que a dose tem uma influencia immediata sobre os effeitos que se pretendem.

D'um modo geral as pequenas doses determinam a hypocinesia e as doses elevadas a hypercinesia.

Estes effeitos são bem apparentes nos caniideos, nos quaes 2 a 4 Grammas de antipyrina produzem a sedação; em dose de 8 a 10 produzem convulsões. Os nervos

sensitivos periphericos são egualmente influenciados pela Antipyrina.

Esta descoberta deve-se a Cappola. Quando ministrada em injecções subcutaneas determina uma anesthesia local, e chega mesmo a destruir os ramusculos nervosos mais finos, na opinião do Dr. Grand Clement[1]

Em medecina humana tem-se observado, (ainda que um pequeno numero de vezes) uma erupção exanthematica devida ao emprego da antipyrina.

Esta exanthese grave na opinião de Jaccoud, porque alem do prurido insupportavel que causa ao doente determina tambem uma elevação consideravel na temperatura e perturba a marcha da doença, se se trata de uma dothienenteria, constitue um grande perigo para a pelle ameaçada já pela doença.

---

1 Moniteur scientifique — Avril 1890

Este conjuncto é para aquelle auctor razão de sobejo para que a antipyrina seja, senão banida, pelo menos empregada parcimoniosamente na pratica clinica.

Ora é bem conhecida a má vontade, diga-se assim, de Jaccoud a respeito d'este medicamento. Por consequencia a sua opinião é para nós suspeita.

Não negamos a existencia da referida manifestação exanthematica, comtudo diremos que muitos medicos não lhe dão a importancia que lhe é conferida por Jaccoud.

Todos estes considerandos levam-nos a patentear a opinião de Laborde sobre a etiologia d'aquella complicação. É segundo elle consequencia immediata de uma perturbação da innervação vaso-motora.

Seja qual fôr a causa podemos dizer que até hoje não tivemos ainda occasião de observar no cavallo nenhuma complicação d'esta natureza, devido talvez ao em-

prego que fazemos de pequenas doses comparadas
ás que se prescrevem na medicina do homem.

§ II

— Acção sobre a circulação —

É pouco conhecida a acção do antipyrina sobre o systema circulatorio; havendo desacordo sobre os effeitos que lhe são attribuidos.

Ha augmento de pressão arterial segundo Buss e abaixamento segundo outros.

Buch admitte, que a tensão augmenta em resultado de uma estimulação vasomotora, seguida breve de depressão, attribuindo o abaixamento á dilatação vascular e a uma paralysação directa do musculo cardiaco. Comtudo esta paralysia

cardiaca não está demonstrada, como já nos cabe para os antithermicos hydrochinona e resorcina, os quaes, segundo Dujardin Beaumetz paralysam muito os ventriculos e mais os auriculos e ao mesmo tempo abaixam muito o tonus das paredes venosas resultando congestões viscerais intensas.

Casimir praticando no cão umas experiencias sob as vistas de Morat, injectou nas veias doses macissas de antipyrina e observou o augmento da tensão arterial.

O numero de pulsações não é alterado, foi o que tambem verificámos no cavallo.

Sobre o liquido sanguineo parece que a antipyrina não produz effeitos perniciosos como a Kairina e thallina as quaes dissolvem energicamente a hemoglobina como foi observado por Brouardel e Paul Loye nas suas pesquisas. É pois mais um titulo de recommendação para o seu emprego.

Loye e Kenscque notaram tambem uma acção directa exercida pela antipyrina sobre o sangue determinando a sua coagulação. Foi o reconhecimento d'esta propriedade que os levou a experimentarem aquella substancia como hemostatico.

O Dr. Casell tendo-a empregado com este fim achou que a hemostase se produzia rapidamente e na sua opinião ficou a antipyrina classificada como um hemostatico poderoso, superior ao perchloreto de ferro por não manchar o campo operatorio, preferivel ao thermo-cautério por não deixar escharas, ao ergotino por não ter acção toxica a não ser em doses muito elevadas, tendo mais a vantagem de actuar tanto topicamente como por via interna.

Hoje sabe-se que a energia hemos-

---

1 Em soluto aquoso a 4 e 5%

tatica da antipyrina é tambem devida a uma constricção vascular, e á retracção dos tecidos, consequencia da acção local.

§ III

Apparelho da respiração — parece ser pouco modificado pela antipyrina. Admitte-se comtudo uma diminuição na frequencia dos movimentos respiratorios.

Em medicina humana dá-se com uma certa frequencia a hyperidrose com o emprego da antipyrina o que constitue uma contra indicação em certos casos, especialmente nos phthisicos.

Em nenhum dos casos clinicos que nos serviram de base experimental d'esta substancia, observámos complicação alguma d'esta especie.

Elimina-se em natureza pelas urinas, o que segundo Pribram leva 12 horas.

Reconhece-se facilmente a sua presença por meio do perchloreto de ferro.

Robin e Muller admittem, que a urina é modificada tanto na sua quantidade como na sua qualidade.

Segundo aquelle auctor a antipyrina diminue a quantidade d'urina excretada cerca de 20 a 40 %. As materias solidas, que se eliminam pelas urinas, são egualmente modificadas, segundo o individuo submettido ao uso do medicamento se encontra no estado hygido, ou no estado pathologico. No primeiro caso a diminuição eleva-se a 16 %, no segundo a percentagem ainda é maior.

Na opinião de Robin ha tambem uma hypoazoturia.

Os chloretos, acidos phosphorico, e sulphurico das urinas tambem diminuem. Pelo contrario, há augmento de phosphoro e enxofre incompletamente oxydados.

Para Livon, a eliminação do

phosphatos (reflexos das modificações nutritivas dos centros nervosos) não soffreria modificação qualitativa nem quantitativa.

A antipyrina possue ainda propriedades antisepticas notaveis, cuja observação se deve a Karst e Henocque.

Vermeil insiste no seu emprego em cirurgia. Misturada ao sangue, assegura por longo tempo a existencia d'este á putrefação. A fermentação putrida da urina é tambem impedida por ella em soluto a 10 %.

O mesmo facto se obtem n'um infuso de cahue quando a solução é elevada a 15 %.

Acção sobre a temperatura

O primeiro facto que chamou a attenção dos experimentadores da antipyrina, foi a sua poderosa acção antipyretica; a qual lhe deu o nome e a importancia que ainda hoje disfructa. Tambem de todas as propriedades que lhe teem sido attribuidas até ao presente nenhuma levantou maior celeuma entre os experimentadores.

Não porque pretendessem negal-a, mas pelo desejo insaciavel de a explicar.

Hoje ainda as opiniões estão divididas a este respeito; no entanto como se teem feito mais alguma luz sobre o assumpto, os litigantes são em maior numero.

Como actua a antipyrina sobre o organismo de modo a determinar a hypothermia? Eis a pergunta á qual não faltam respostas, e se algumas não satisfazem cabalmente, todavia são dignas de consideração. Passal-as-hemos em

revista assim como, a critica que lhes tem sido feita.

—

Ministrada a antipyrina, em geral decorridas trez horas começa a manifestar-se a antipyrèse.

O abaixamento thermico executa-se lentamente, e d'ordinario a cifra normal é attingida sem inconvenientes.

Nalguns casos a temperatura continúa descendo abaixo d'aquelle numero, constituindo já n'esse caso uma complicação.

A temperatura mais baixa que tivemos occasião d'observar[1], determinada por uma só dose (3 grammas) d'antipyrina foi de 34° centigrados.

Aquella dose produzio um abaixamento de 3°,8 que se manteve por 36

---

[1] Vide observações. Doente N.º 1.

horas.

No doente Nº 2 com dose egual, manifestou-se uma diminuição na temperatura de 3°,6 a qual estancionou por 48 horas.

Enumerando as principaes theorias attinentes a explicar o mecanismo da acção antithermica da antipyrina, compete-nos fazer a apresentação da theoria de Dermuth.

Segundo este auctor, aquelle medicamento abaixa a temperatura d'um modo indirecto. É exercendo uma acção antiparasitaria que elle opéra. Attacando os infinitamente pequenos causa immediata da doença e da hyperpyréa, a antipyrina produzia os seus effeitos em consequencia das suas propriedades antizymoticas.

Betelheim e Lucioto attribuem a hypothermia á dilatação dos vasos peri-

phericos. Outros á hyperhydrose que determina a evaporação consecutiva do suor.

Esta razão não nos parece admissivel, visto que nem sempre se manifesta hyperemia sudoral.

Segundo Engel a antipyrina obsta á combustão da albumina d'ahi os seus effeitos antithermicos.

Para Robin o abaixamento da temperatura é consequencia da eliminação dos materiaes pyretogenios, ptomainas e substancias azotadas.

O papel da antipyrina limitar-se-hia a activar e favorecer notavelmente aquella eliminação. Por ultimo, resta-nos a theoria da escola franceza tão habilmente defendida por Lepine, Laborde Hagenn e outros. Nesta, a antipyrina, deve as suas altas virtudes antithermicas á acção que exerce sobre os centros nervosos, productores e reguladores do calor,

(Thermogeneticos, thermolyticos e thermotaxicos de Macalister.)

Diz Lepine: "se como tudo leva a crer, a febre é"
"devida á excitação de certos centros nervosos,"
"concebe-se perfeitamente que um certo medi-
"camento nervino modere a irritação destes"
"centros como acalma a do centro sensitivo, se-
"do da dôr, e que a sua acção antipyretica de-
"penda na maior parte da sua acção nervina."

Por outro lado Laborde descobriu uma lei, que mais tarde Lepine tornou extensiva á antipyrina, acetanilida e phenacetina, lei concebida nos seguintes termos:

"Todo o moderador dos centros nervosos sensitivos é egualmente moderador thermico, e inversamente."

É pois pela acção da antipyrina sobre os centros thermicos, que ella determina o abaixamento da temperatura.

A acção nervina é comprovada pe-
las experiencias de Girard e outros, as
quaes exporemos mais adiante.
Lavadowski e Manhert parece que

chegaram mesmo a determinar os centros da producção e da parada do calorico. O primeiro localisado na parte posterior do corpo estriado, e o segundo na anterior.

A Antipyrina na opinião d'estes, paralysa o primeiro e excita o segundo.

Esta theoria, na verdade muito simples, não obstante ser baseada em experiencias de um certo valor, tem sido vivamente impugnada. Entre os que mais a teem combatido, destaca-se Mosso.

Segundo este experimentador a febre tem duas formas: a febre nervosa e a febre peripherica ou dos tecidos.

Realisando as suas experiencias no cão, que considera reagente menos sensivel porem mais seguro, que o coelho, observou que a Antipyrina tinha uma acção nulla contra a primeira forma e muito activa pelo contrario contra a segunda.

Donde Mosso conclue que a antipyrina "está longe de actuar antithermicamente por via nervosa." Esta conclusão é tão forçada, como a theoria em que se baseia, porque Mosso affirma a existencia da febre peripherica unicamente pela acção especifica da antipyrina sobre ella.

A acção nervina da antipyrina é demonstrada pelas experiencias, que se devem a Girard de Genova.

N'ellas se observou: — 1º que nas condições physiologicas, abaixa a temperatura do coelho. — 2º Que a hyperthermia provocada pela excitação do centro thermogeneo da convexidade do corpo estriado tambem diminue com o seu emprego. — 3º Que no coelho antipyrinisado, a picada do bordo medio d'um dos corpos estriados produz o seu effeito habitual, mas attenuado. Por consequencia tambem para Girard, a antipyrina é um antithermico

nervinos.

Lépine diz mais, que todos os verdadeiros antipyreticos são nervinos; e se a reciproca não é verdadeira, deve-se a umas condições muito especiaes indispensaveis para realisar a antipyrése, e a que nem todos os nervinos satisfazem.

Robin comtudo não a acceita como verdadeiro antipyretico, porque "diminue a excitabilidade do systema que regula as trocas". Diz mais "Todo o agente que diminue mais as oxydações ou antes a utilisação do azote desintegrado, que a propria desintegração azotada", elevando por consequencia a quantidade de residuos organicos deve ser distrahida do grupo dos verdadeiros antipyreticos e supprimida do tratamento das pyrexias.

Jaccoud partilha da mesma opinião e classifica o emprego da antipyrina como uma "agressão therapeutica".

Pelo que acabamos de expôr, se deprehende

que a acção intima da antipyrina é por emquanto desconhecida, assim como a dos diversos antipyreticos, e nem nos deve admirar tal conclusão, visto ser este um dos pontos mais obscuros da therapeutica.

Effeitos sobre a doença

A antipyrina não actua especificamente na febre typhoide. A marcha da doença não é modificada de nenhuma maneira. A sua "indicação" é puramente symptomatica como toda a therapeutica d'esta entidade nosographica. Com o seu emprego o clinico soccorre-se contra um symptoma constante e grave

como é a hyperthermia.

Com effeito, esta exhibindo-se em primeiro logar e de um modo continuo, constitue por si só um enorme perigo para o doente.

Ora da longa lista dos antithermicos, nenhum como a antipyrina tem sabido n'esta circumstancia porque a hyperthermia e a continuidade são as indicações muito especiaes em que se baseia a sua applicação. Util na primeira, não o é menos na segunda pelas remissões que produz.

Na dathienenteria dos solipedes (releve-se-nos a liberdade da expressão) a hyperpyrexia attinge nos casos graves 40°,9 41°, e mesmo 42°.

Julgamos inutil encarecer o perigo, em que se acha o organismo, exposto á acção de uma temperatura tão elevada.

Não somos partidarios da antiga theoria

febris vis medicatrix naturae, que considera a febre como uma reacção salutar do organismo, á qual se não deve combater.

Pelo contrario, parece-nos, que intervir n'estas condições é um dever do clinico, a abstenção seria um crime.

Quer o medicamento tenha acção sobre o processo febril, quer se limite a repartir o calor produzido, achâmos util senão indispensavel o seu emprego.

Jaccoud tem outro modo de ver, e, como na sua opinião a "refrigeração peripherica avaliada pelo thermometro cessa, logo que se suspende o medicamento" acha inutil a intervenção para obter effeitos tão fugazes.

Já Guttmann apprecia d'esta sentença e classifica a antipyrina como o melhor e mais seguro antithermico[1]; produzindo effeitos assignalados e duradouros, com ausencia de phenomenos concomit-

1 Jaccoud prefere a thallina á antipyrina

tantes desagradaveis tal é para elle a "quinta essencia da sua acção"; como se vê as suas ideias são diametralmente oppostas ás de Jaccoud, e deve notar-se que as suas affirmativas se baseiam em 297 observações, das quaes 58 de febres typhoides.

Admittindo pois a necessidade da intervenção therapeutica toda a vez que a hyperpyrexia se torne num perigo imminente, parece-nos que a antipyrina responde perfeitamente e melhor que nenhum outro medicamento, a esta indicação.

Pelo que respeita ao emprego da antipyrina na "continuidade" da febre, parece-nos escusado adduzir argumentos, pois que a sua utilidade é manifesta.

Sabe-se pela experiencia, que o organismo não pode soffrer uma temperatura "continua" de 41.° 42.° Centigrados,

bem a vida estar gravemente compromettida.

Sabe-se tambem, que a hyperthermia alem de augmentar e favorecer as oxydações e fermentações no seio dos tecidos (Fredericq), pode produzir a rigidez muscular e cardiaca (Mulliburton), desenvolver a acção toxica dos alcaloides e ptomaines (St. Hilaire), e por ultimo alterar o figado, fazer desapparecer o glycogeneo assim como a acção neutralisante e eliminadora dos venenos.[1]

Ora a febre typhoide do cavallo reveste o typo continuo. Lembrar esta continuidade embora não se abrevie a duração da doença, é procurar um alivio ao doente, e uma remissão ao soffrimento.

A antipyrina ainda n'este caso está perfeitamente indicada, pois que sob a

---

1 Buch. loc. cit.

sua acção o doente experimenta uma euphoria notavel.

Quando outros motivos ponderosos não existissem para justificar o emprego do medicamento de que nos occupâmos, bastava a dupla indicação que atraz citámos para satisfazer os mais exigentes em materia de therapeutica clinica.

Todavia, razões de não menos peso resaltam á simples vista, logo que comparemos a antipyrina com outros medicamentos vulgarmente prescriptos na febre typhoide, taes como: a quinina e o salicylato de sodio.

Este ultimo muitas vezes contraindicado, senão sempre, é de effeitos pouco seguros, uma vez que não se empregue em dose bastante elevada.

Outro tanto acontece á quinina. Este medicamento para actuar como antithyperthermico deve prescrever-se na

dose total de 10, 12 e mesmo 16 grammas como tivemos occasião de verificar em 19 casos, tratados com este agente.

Ora a antipyrina produz estes resultados no cavallo com a limitadissima dose de tres grammas, administradas por via estomacal.

Em injecção hypodermica certamente obteriamos os mesmos effeitos com uma dose muito menor.

No Institute Veterinario de Vienna, n'uma serie de 73 cavallos atteigidos de febre typhoide (forma thoracica em geral) combateu-se a hyperthermia por meio do sulfato de quinina e salycitato de sodio, mas sem grandes resultados.

Recorreu-se então á antipyrina ministrada na dose de 10 grammas sob a forma de electuario. Os effeitos não corresponderam ás esperanças concebidas, e a dose foi duplicada.

A hypothermia produzia-se em 15 a 30' depois de ingerido o medicamento e durava em media 4 horas[1]

A posologia por nós empregada, em geral tem sido a seguinte: trez grammas dados por uma só vez em beberagem (agua commum ad libitum). Temos obtido assim um abaixamento de 3°,8 (Docente n°1) mantendo-se por 48 horas sem necessitar de nova administração.

De a temperatura sobe novamente, uma outra dose de um a alguns casos dois grammas, bastam para restabelecer a cifra normal.

Nunca prescrevémos a dose decommunal de dez e vinte grammas como os Veterinarios vienenses, nem empregámos outro modo d'administração, que o mencionado.

Em verdade parece-nos o mais pratico e economico. Tambem nunca escothemos

---

1 Recueil de Medicine Vétérinaire 1887, pag 400.

a injecção hypodermica como via de introducção.

Rauffmann preconisa-a, porque se obtem effeitos mais rapidos e duradouros com doses muito menores. Comtudo não julgâmos o processo perfeitamente pratico e isento de censuras.

Parece-nos sobejamente provada a utilidade do emprego do antipyrina na febre typhoide dos solipedes. Effeito rapido, seguro, modicidade de preço do medicamento, etc etc. são qualidades que o pratico não deve desprezar e que em verdade não se encontram accumuladas em muitos medicamentos.

Sendo certo, que alem d'estas vantagens, por mais d'uma vez, este agente therapeutico deverá ser preferido attendendo, que as suas propriedades analgesicas antinevrosicas, antiputridas e hemostaticas, poderão ser aproveitadas com-

mittantemente no mesmo doente, satisfazendo assim o medicamento a varias indicações.

Effeitos sobre o doente

Em medecina humana tem-se assignalado varios inconvenientes resultantes da antipyrina.

Ainda que até hoje não tenhamos observado uma unica complicação que se possa attribuir áquelle medicamento, diremos comtudo algumas palavras sobre este assumpto.

O erythema cutaneo é um dos epiphenomenos mais frequentes na medicina do homem.

Já indicámos n'outro logar os inconvenientes que Jaccoud encontra n'esta manifestação; a thallina apresenta o mesmo

defeito, mas como aquelle auctor é mais partidario d'esta, invoca uma influencia individual para explicar o caso observado.

Não se poderá dar o mesmo com a com a antipyrina? Parece-nos que sim.

A hyperidrose é outro inconveniente da antipyrina, segundo os medicos.

Se a susceptibilidade do docente não entra por aqui com alguma parte, então é necessariamente questão de dose.

Em Allemanha está consagrada a dose de 4 grammas, mas como antithermico, em França tem-se dado até o duplo, não admira pois que se manifestem phenomenos insolitos como este.

A sua ausencia com taes doses é que deve ser motivo de admiração.

Um outro inconveniente, de certo o mais grave de todos, é o collapso hypothermico, uma complicação terminal contra a qual deve intervir energicamente

o clinico especialmente, quando se manifestar por exemplo no decurso d'uma febre typhoide.

Este accidente tambem para reciar com a thallina, é na opinião de Jaccoud mais insidioso com a antipyrina.

Attribue-se á individualidade do doente e não ás doses recommendando que sejam diminutas para tactear a tolerancia.

Não pretendemos negar a possibilidade de uma idiosyncrasia, como é forçoso admittil-a para explicar aquelle caso de collapso por elle relatado, e produzido por uma só dose de 50 centigrammas.

Comtudo parece-nos, que o emprego de fortes doses é na maioria das vezes a causa unica d'estas complicações. Leiam vejámos. Nos casos de pepsia os mais graves onde o systema nervoso está antes paralysado pela intensidade do toxico, do que excitado, manifesta-se o "collapso algido."—

Sabe-se, que o abalo nervoso causa da paralysia pode por sua vez ser devido a um agente mechanico, physico ou chimico.

Sabe-se tambem pelo que deixamos expendido ao tratarmos da acção da antipyrina sobre o systema nervoso, que ministrada em grandes doses determina uma excitação seguida de paralysia.

D'ahi derivaria o collapso hyposthenico, segundo o nosso modo de ver.

Varias manifestações, mais ou menos graves podem ainda sobrevir com o emprego da antipyrina. Assim a vimos em mulher e creança, a inappetencia, a diarrhéa, os arrepios, a prostração, as palpitações e arythmia cardiacas, e a cyanose teem sido observadas.

Até hoje não tivemos um só typhico em que a hyperpyrexia combatida pela antipyrina, fosse complicada

por qualquer accidente, que a ella se possa attribuir; mercê talvez da tolerancia ou resistencia do organismo equino para aquella substancia, ou então resultado do emprego de doses limitadas, que aliás reputamos sufficientes na generalidade dos casos.

Alterando este trabalho tão ingrato resumiremos as nossas ideias sobre este assumpto, nas seguintes:

Conclusões

1º — A antipyrina está perfeitamente indicada na febre typhoide do cavallo.

2º — Como antithermico a economia e a experiencia aconselham-nos a preferir-a ao salicylato de sodio e quinina.

3º — As suas propriedades especiaes devem tambem muitas vezes dar-lhe a preferencia.

4º — A antipyrina produz o effeito

em pequenas doses

5.º — Achamos practico o modo de administração que uzâmos.

6.º — A antipyrina quando empregada em pequena dose, não produz sobre os solipedes effeito pernicioso.

Observações

Tres casos de febre typhoide (muito benigna) de marcha aguda nos dois primeiros e sub-aguda no ultimo.

A hyperthermia n'aquelles foi combatida pela antipyrina, e no terceiro pelo sulphato de quinina.

I. Cavallo, castanho claro, poucos pellos brancos na testa, raia de mulo, tem marca a ferro ☩ na perna esquerda. Inteiro; edade quatro annos, altura 1,m32

Temperaturas

Maio

Dia 11 { m 40°8 —— 3 grammas de antipyrina
n 38°6

Dia 12 { m 37°0
n 37°4

" 13 { m 40°3 —— 2 grammas d'antipyrina
n 39°6

" 14 { m 40°6 —— " —— " —— " —— " ——
n 38°7

" 15 { m 38°6
n 37°8

" 16 { m 38°4
n 37°6

" 17 { m 38°
n 37,8

Dia 18 — { m 37°8 / n 38°

" 19 — { m 37,8 / n 37°

" 20 — { m 37°5 / n convalescença

II Observação

Doente nº 33 — Cavallo russo cardão, luzeiro, calçado do pé esquerdo, branco nos talões do direito circulando por dentro até á pinça, sobrecaña na mão esquerda, tem marca a ferro ♀ na perna esquerda, inteiro, idade cinco annos, altura 1m,520

Maio

Dia 22 { m — 41°6 / n — 38°4 — 3 grammas d'antipyrina em beberagem.

— " 23 { m — 38° / n — 38°2

— " 24 { m — 38° / n — 38°7

— " 25 { m — 39°2 formação de um abscesso na maxilla inferior. / n — 39

Dia 26 { m — 39,°1
n — 38,°8 Resolucção do abscesso

" 27 { m — 37,°5
n — 39,°6 1 gramma d'antipyrina.

" 28 { m 39,°8 1 gramma d'antipirina
n 39,°4 1 " "

" 29 { m 39° 1 " "
n 38,°8

" 30 { m 38,°2
n 38,°2

" 31 { m 37,°5 Entrou em convalescença.

III Observação

Doente N.° HH

Cavallo — alazão um pouco doirado e interpolado na cabeça, estrellinha e betinha tem marca a ferro + na perna esquerda. Inteiro, Edade, cinco annos, Altura 1,m 5/0.

Dia 23 — 40° Sulphato de quinina 4 g.m em um bolo

" 24 { m 38,°2
n 39,°8 — 4 grammas de quinina.

Dia 25 { m 38°,3 – 4 grammas de quinina
n 37° – " – " – "

" 26 { m 37°,3
n 39°,5 – 4 grammas de quinina

" 27 { m 38°,1 – 4 grammas de quinina
n 37°,3 – " – " – " – "

" 28 { m 38° – " – " – " – "
n 38°,1 – " – " – " – "

" 29 { m 37°,7 Remedio nenhum
n Entrou em convalescença

ESCOLA SUPERIOR DE MEDICINA VETERINARIA
Biblioteca

Indice

Pag.

Duas palavras 1

Chimica 4

Acção physiologica 11

§. I Acção sobre o systema nervoso 11

§ II Acção sobre a circulação 18

§. III —"— —"— o apparelho da respiração 21

—"— —"— a temperatura 24

Effeitos sobre a doença 32

Effeitos sobre o doente 41

Conclusões 45

Observações 47

Indice