

# SOBRE O PREPARO DA VACCINA ANTI-DYSENTERICA "PER OS"

(*Primeira memoria*)

POR

EDUARDO VAZ

(Assistente do Butantan)

(Com a estampa 10)

(Trabalho apresentado á 4.<sup>a</sup> Conferencia Sul Americana de Hygiene e Microbiologia, reunida em Buenos Aires, em Julho do corrente anno).

Rebuscando na literatura o que ha sobre vaccinação, "per os", do homem contra a dysenteria, tem-se muito longe, com cerca de vinte annos, a noticia do emprego (1) no Japão, em asylos, onde o mal era endemico.

Não obstante o bom resultado, só se vêm encontrar trabalhos de laboratorio e de hygienistas, no mesmo sentido de proteger o homem, agora, depois que os factos foram aproveitados para a construcção da theoria moderna de immunidade local.

Enquanto não foi architectada a explicação dos bons resultados, o processo vaccinante não mereceu as attenções a que tinha direito. No momento elle se vae impondo, apezar mesmo da explicação nova, que, pela amplitude das idéas encerradas, já vae soffrendo restrições.

Os trabalhos recentes (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10), apparecidos sob influencia do novo impulso theorico, confirmam o valor do methodo, primeiro empregado por *Shiga*, em dysenteria. Sobre o preparo da vaccina, trabalho já de minucia, no laboratorio pouco se tem feito. Alguns tem empregado o germe secco, em comprimidos, seguindo os conselhos de *Besredka*, outros vaccina liquida, ou o proprio caldo da cultura, ou germes suspensos em agua.

Sem base, resolveu-se que para a vaccinação bastasse tanto de germe secco pesado, ou quanto de vaccina liquida, com bilhões por centimetro cubico.

Éra empirico, mas éra preciso começar. Com o passar do tempo, sequencia logica do inquerito das primeiras applicações, surgiria a necessidade de aumento por insuficientes, de reducção dada a toxicidade, das doses empregadas. E, quem sabe, o aperfeiçoamento da technica de preparo, pelo apuro da substancia vaccinante, pela diminuição da toxicidade.

Ahi o motivo destes ensaios tendentes a conhecer o valor vaccinante e a propriedade toxica de diversas vaccinas.

O coelho, animal mais sensivel que o homem, foi escolhido para o estudo. Com segurança, poder-se-ia dahi passar á pratica, na prophylaxia especifica.

Dos nossos trabalhos anteriores (11, 12 e 13), em que manejamos com culturas em agar, suspensas em soluto physiologico, ficou evidenciada a sensibilidade dos animaes á ingestão de cultura morta, capaz de provocar as manifestações da syndrome dysenterica, lesões caracteristicas e morte.

Agora, relatamos os ensaios com vaccinas preparadas em meio de cultura liquido.

#### PRIMEIRA SERIE DE EXPERIENCIAS

*Vaccina I*—Cultura de B. de Shiga [amostra 7, (\*) a mais toxigenica da collecção (15)], de 21 dias, a 37°, em caldo alcalino, aquecida a 60°, por uma hora, conservada em geladeira.

*Immunização*—Três coelhos—439 (1080 grs.), 491 (1140 grs.) e 363 (1050 grs.)—ingerem 1 c. c. Seis dias após—a 2.ª dose—2 c. c. Intervallando de 6 dias, as outras doses—3.ª—4 c. c., 4.ª—8 c. c., 5.ª—16 c. c. O espaço grande entre as ingestões encontra justificativa no interesse da observação dos possíveis effeitos toxicos. Apezar das doses altas, nenhuma manifestação, nem mesmo perda sensivel de peso.

*Próva de immunidade*—Quando decorridos 15 dias da ultima ingestão, foi feita a próva, com germe vivo, por via sub-cutanea, com a amostra homologa, de mistura com 3 outras heterologas (500 milhões de cada).

*Resultado*—*Coelho 439*—Três dias após, diarréia e paralysia dos membros posteriores. Morte á tarde. Necropsie—edema consideravel do intestino grosso, com muitos fócos hemorrágicos, principalmente no ceco. A photographia na estampa 10 dá idéa das lesões.

*Coelhos 491 e 363*—Sobrevivencia. Com 10 dias a observação foi interrompida. Estavam pesando mais que no inicio da experiencia, o 491—1220 grs. e o 363—1085 grs. *Coelho testemunha* (1510 grs.), com 2 dias—tetraplegia. A tarde, morte.

*Necropsie*—Lesões intestinaes dysentericas, paralysia vesical.

*Conclusão*—Quando ministrada pela boca, a cultura de 21 dias, em caldo, morta pelo calor, não é toxica, sendo capaz de vacinar solidamente (coelhos 491 e 363), mas não seguramente (coelho 439) contra a próva infectuosa, por via parenterica, com a amostra homologa, bem como com heterologas (próva muito severa, v. coelho testemunha).

#### SEGUNDA SERIE DE EXPERIENCIAS

Afim de indagar do papel immunizante do corpo microbiano e do caldo toxico, nas experiencias da primeira série, centrifugámos 250 c. c. da vaccina 1.

(\*) Germe enviado por Fukuhara, de Ozaka, no Japão, com a indicação de Shiga Fujimoto, utilizado no preparo de toxina (14).

Assim preparamos a .....

*Vaccina II*—O liquido sobrenadante, bem decantado e depois filtrado em papel fino.

*Immunização*—Coelho 226 (1080 grs.) e 100 (1820 grs.), nas mesmas condições de numero, dóse e espaço que as experiencias da primeira série.

*Próva de immunidade*—Identica.

*Resultado*—Sobrevivencia sem symptomas.

*Conclusão*—*Quando ministrados pela bocca, os productos do b. dysenterico, em caldo de 21 dias, são desprovidos de toxicidade, e capazes de, por si sós, immunizar contra a próva infectuosa, segura e solidamente.*

#### TERCEIRA SÉRIE DE EXPERIENCIAS

Se se conseguiu vaccinar com o caldo, isento de germe, seria interessante saber se o corpo microbiano, que ficou depositado pela centrifugação, teria o mesmo poder. Fizemos a.....

*Vaccina III*—Deposito, suspenso em 250 c. c. de soluto physiologico esteril (volume primitivo do caldo).

*Immunização*—Três coelhos—134 (1050 grs.), 283 (1170 grs.) e 337 (1810 grs.)

Condições identicas ás das séries anteriores.

*Próva de immunidade*—Identica.

*Resultado*—Deccorridos 3 dias, o 283 e o 134, paralyticos dos membros posteriores. Na tarde do mesmo dia, tetraplegia do 283: paresia dos anteriores e paralysia dos posteriores do 134 e paresia dos posteriores do 337. No dia subsequente, o 134 com diarréa e tetraplegia. A' noite mórtis do 283 e 134. No 5.<sup>o</sup> dia, o 337 amanhece diarrheico, no entanto com a paresia menos accentuada, estado que persiste até o 8.<sup>o</sup> dia. Ao cabo de 10 dias, ao interromper a observação, estado bom.

*Conclusão*—*O poder immunizante, "per os", do corpo microbiano, da cultura de 21 dias, em caldo, é inferior ao desse caldo, onde se diffundiram substancias vaccinantes sahidas do germe. Inferior, quanto á solidez da immunidade conferida (coelho 377), quanto á segurança (coelho 134 e 283).*

#### QUARTA SÉRIE DE EXPERIENCIAS

Ficou visto, pelos resultados obtidos, que o aquecimento da cultura foi desfavoravel aos corpos microbianos, e talvez dahi um enriquecimento maior do caldo em substancias vaccinantes. Nesta quarta série, quizemos por em claro a questão. Experimentamos esteri-

lizar a cultura de 21 dias, com toluol, como de habito procedemos no preparo da toxina dysenterica. Do modo seguinte obtivemos a

*Vaccina IV*—Caldo toxico de 21 dias, esterilizado com toluol, centrifugado, decantado, filtrado em papel, conservado em geladeira.

*Immunização*—Três coelhos, 456 (1050 grs.), 137 (1500 grs.) e 223 (1250 grs.) ingerem em 3 doses—19 c. c. (nas exps. anteriores as condições foram mais favoraveis)—31 c. c. em 5 doses).

*Próva de immunidade*—Identica.

*Resultado*—Sobrevivencia sem symptomas. Observação interrompida após 10 dias.

*Conclusão*—*Esta vaccina é dotada de alto poder immunizante, pois, em dose menor que as outras, conferiu immunidade solida e segura.*

#### QUINTA SÉRIE DE EXPERIENCIAS

Este optimo resultado teria sido obtido em detrimento da propriedade vaccinante do corpo microbiano? Teria o toluol, como se suppôz para o calor, contribuido por accão sobre o germe, para maior diffusão no caldo da substancia immunizante?

Para responder preparamos a.....

*Vaccina V*—Depósito da centrifugação da *vaccina IV*, suspenso no mesmo volume de solução physiologica.

*Immunização*—Três coelhos, 37 (1500 grs.), 113 (1100 grs.), 301 (1150 grs.) ingerem em 5 doses—35 c. c. de antigenio (4 c. c. mais que nas séries I, II e III). Na 4.<sup>a</sup> inoculação, o 301 succumbiu a acidente.

*Próva de immunidade*—Identica. Nesse dia, a julgar pelo peso, o estado dos 2 animaes era bom—o 37, 1440 grs. e o 113, 1225 grs.

*Resultado*—Sobrevivencia, sem manifestações da syndrome.

*Conclusão*—*O poder immunizante, "per os", do corpo microbiano, da cultura de 21 dias em caldo, mórtua pelo toluol, é superior ao do corpo microbiano da cultura aquecida (vaccina III). A conservação da propriedade vaccinante do corpo microbiano, toludado, não desmerece na qualidade immunizante do caldo, isento de germe. O toluol conserva bem as propriedades immunogenicas das duas frações. O valor do caldo-vaccina não depende da desvalorização do corpo microbiano-vaccina.*

*Considerações*—É certo que, nesta ultima série com corpo microbiano, se favoreceu um pouco a vaccinação, aumentando de 4 c. c. o total das doses (35 em logar de 31). Não é de suppôr que, o que tivesse influido essencialmente na diversidade dos resultados obtidos com a vaccina aquecida e toludada, fossem esses 4 c. c.

*Illação—Na esphera da immunidade, com muita vantagem se poderá utilizar, como vaccina, um caldo de 21 dias, morto pelo toluol, pouco importando o numero de germes ahi existentes.*

#### SEXTA SÉRIE DE EXPERIENCIAS

Da comparação dos resultados destas séries, vae-se concluir pela superioridade do líquido sobrenadante, isento de germe, mesmo sobre a vaccina inteira—o caldo de cultivo. Esta superioridade já tinha sido posta em evidencia, quanto á capacidade de produzir anticorpos, nos trabalhos de *Ferry e Fischer*, (16, 17) em que elles estudam as propriedades antigenicas de vaccinas bacterianas empregadas por via parenterica, preparadas por methodos diversos. Da comparação entre o caldo de cultura (1000 milhões de germes por c. c.), e germes (1000 milhões por c. c.), crescidos em agar, suspensos em soluto physiologico, o caldo ficou em plano superior. Também num plano mais elevado ficaram os líquidos sobrenadantes á centrifugação, relativamente aos depositos, suspensos em soluto physiologico. Em todas as séries de experiencias realizadas, o corpo microbiano se mostrou inferior ao caldo em que cresceu ou á agua em que foi lavado.

A agua de lavagem de pneumococco, crescida em agar, produziu uma immunidade activa tal, no camondongo branco, que o protegeu de um milhão de doses mortaes.

A passagem em vela diminue de muito as propriedades antigenicas. Neste ponto, encontramos quem divergisse.

Foram os trabalhos de *Avery e Dochez*, (18), de 1917, sobre a substancia soluvel, com propriedades antigenicas, extraída por filtração dos meios líquidos de cultura de pneumococco. Substancia que *Perlzweig e Keeper* (19) purificaram, separando-a, por meio de ultra-filtração através de collodio sob pressão, da parte desprovida de acção antigenica.

Pois bem, em dysenteria, procurámos conhecer a influencia da passagem em vela, com a seguinte série de experiencias.

*Vaccina VI*—Cultura de 21 dias, em caldo, toluolada, filtrada em papel e em vela, conservada sob toluol, a temperatura baixa.

*Immunização*—de 3 coelhos, (14, com 1320 grs., 15, com 1200 grs., 932, com 1800 grs.), como na quarta série—19 c. c. em 3 ingestões.

*Próva de immunidade*—Identica.

*Resultado*—Depois da injecção, morte do 15. Ausencia de lesões. O 14 e o 932, bons. Observação interrompida, após 10 dias.

*Conclusao*—Pode concluir-se que o caldo, completamente isento de germe, por filtração em vela, conserva a propriedade de immunizar contra o germe vivo.

Com esta mesma vaccina, fizemos a .....

*Immunização*—de 3 coelhos (50, com 1240 grs., 242, com 1250 grs., 210, com 1300 grs.), em 4 doses, de 2 em 2 dias, do modo seguinte: 1.—2 c. c.; 2.—4 c. c.; 3.—6 c. c.; 4.—8 c. c.

A julgar pela ausencia de manifestações dysentericas, e pelo peso, os animaes nada sofreram com a ingestão de tão altas dóses approximadas de toxina (0,05 c. c. matam por via venosa).

*Próva de immunidade*—identica. O estado dos animaes era bom. Comparação dos pesos, no decurso da experientia.

Início da immunização	Fim da immunização	Dia da prova
Coelho 50 — 1.240 grs.	1.220 grs.	1.370 grs.
" 242 — 1.250 "	1.270 "	1.350 "
" 210 — 1.300 "	1.330 "	1.500 "

*Resultado*—Cinco dias após a próva, o 210 com ligeira paresia do membro posterior esquerdo. Aos 10 dias, bom. Os outros nada apresentaram. No decimo dia a observação foi interrompida, tirando-se a .....

*Conclusão*—A passagem em vela não tira ao caldo-vaccine a propriedade immunizante. Em rigor, levando em conta a ligeira paresia do m. post. esq. do 210, pode dizer-se que ha uma pequena diminuição no valor da vaccine.

#### SETIMA SÉRIE DE EXPERIENCIAS

Na esphera da immunidade já se tinha obtido muito—vaccinar, segura e solidamente, animal muito sensivel, sem nenhum symptom de intoxicação. Mas, para passar ao homem, era preciso afastar o inconveniente do uso do toluol, como esterilizante, em vista do cheiro e sabor desagradaveis, e difficuldades de retirá-lo depois.

Conhecida a acção attenuadora da formalina sobre a toxina dysenterica, sem prejuizo das suas propriedades immunogenicas (20, 21, 22, 23, 24, 25), resolvemos utilizá-la como esterilizante, na proporção de 0,25 %. Deste modo, tivemos a

*Vaccine VII*—Caldo de 21 dias, formolizado a 0,25 %.

*Immunização*—Visto a ingestão de uma toxina activa, como a da série anterior, não ser prejudicial ao coelho, quando dada de 2 em 2 dias, em dóses progressivamente crescentes e considerando ainda a acção attenuadora do formol, fizemos esta série, com os mesmos intervallos e dóses das ultimas experiencias.

Tomamos 10 coelhos. Um delles, o 34, morre depois da 2.ª ingestão. A' necropse—ausencia de lesões.

Um dia após a 3.ª ingestão, morre o 265, sem lesões de natureza dysenterica.

*Próva de immunidade*—Identica. Sempre 15 dias após a ultima ingestão.

*Resultado*—Sobrevivencia de todos.

## Peso dos animaes no decurso da experientia:

COELHO	IMMUNIZAÇÃO		PROVA	
	INICIO	FIM	INICIO	FIM
116	1.590 grs.	1.540 grs.	1.520 grs.	1.600 grs.
115	1.580 "	1.585 "	1.450 "	1.360 "
129	1.620 "	1.560 "	1.560 "	1.550 "
222	1.420 "	1.500 "	1.370 "	1.470 "
51	1.700 "	1.560 "	1.485 "	1.500 "
142	1.800 "	1.790 "	1.640 "	1.750 "
208	1.160 "	1.060 "	1.090 "	1.000 "
153	1.470 "	1.595 "	1.630 "	1.800 "

*Conclusão:—O formol conserva a propriedade vaccinante do caldo de 21 dias. E' superior ao calor, pela facilidade de esterilização é superior ao toluol, por não modificar as propriedades organolepticas da vaccina.*

*Experiencias em curso:*

Resolvido satisfactoriamente este ponto, procurámos diminuir o tempo de permanencia de estufa, para 48 hs.. Talvez, o resultado fosse o mesmo, bom, baseado no que *Ferry e Fisher* (17) obtiveram com pneumococco: superioridade da cultura de 24 hs., sobre as mais recentes e sobre as mais velhas (exps. com culturas de 5 dias). Assim, lhes parece que se não trate de uma verdadeira secreção do germe, exotoxina, que tenderia a melhorar com o tempo maior, nem productos diffusiveis no caldo pelo esphacelamento dos germes, o que ocorreria com bem mais razão nas culturas velhas.

Sobre a conservação do poder immunizante dos filtrados de cultura de 1-4 dias, formolizados, quando injectados debaixo da pelle, *Kraus e Imai* (24) tinham já observação favoravel.

Do ponto de vista pratico, seria valiosa a demonstração de que o cultivo em prazo curto não desmerecia no poder immunizante da vaccina dada *per os*.

Assim, temos em curso experiencias nesse sentido.

Se ainda se poderá obter mais, na practica, quanto ao preparo, o que é certo é que, com os resultados a que chegamos, muito já se ganhou. Nem ha duvida que é mais facil cultivar o germe aos litros, em caldo, esterilizar pela simples addicção de formol, e logo ter promptas grandes partidas de vaccina, sem preocupação de tantos ou quantos centigrammos ou bilhões de germes, do que o cultivo em garrafas de gelosa, suspensões, seccamento, pesagens, comprimidos.

Se no dominio da practica, ainda podemos desejar; no que respeita á immunidade, o laboratorio nos deu 100 %.

Deste modo, em que se pôde vantajar o germe secco?.

Basta, além do mais, considerar que, mesmo sem o corpo microbiano, o caldo de sua cultura vacina solidamente contra a infecção. Este facto está sobejamente comprovado.

*Dumas e Combiesco* (26) já tinham obtido, por via buccal, algum resultado (50 %), quanto à immunização com toxina dysenterica, em coelhos. *Kabeshima* (27) também traz sua contribuição. Assim, *Lesbre* (28, 29) e tantos outros.

Se se quizesse estender mais em considerações sobre o valor immunizante dos filtrados, bastaria lembrar os pensos microbianos, as vaccinações com anatoxinas, e o que, no momento, se passa quanto às fórmulas filtráveis dos microbios.

Queremos frisar que não há uma relação directa entre poder antigenico de uma vacina e o numero de corpos microbianos que ella encerre.

#### CONCLUSÕES:

1) Os caldo-vaccinas são menos toxicos, por ingestão, que as vacinas preparadas com germes crescidos em agar, e suspensos em soluto physiologico.

2) O liquido sobrenadante á centrifugação do caldo-vaccina, em que o processo de esterilizar foi o calor, mostrou-se melhor immunizante que o deposito de germes.

3) O poder immunizante, "per os", do corpo microbiano, da cultura de 21 dias em caldo, mórta pelo toluol, é superior ao do corpo microbiano da cultura aquecida (vacina III). A conservação da propriedade vaccinante do corpo microbiano, toluado, não desmerece na qualidade immunizante do caldo, isento de germe. O toluol conserva bem as propriedades immunogenicas das duas fracções. O valor do caldo-vaccina não depende da desvalorização do corpo microbiano-vaccina.

4) Parece que a passagem em vela diminui de pouco a propriedade immunogenica dos caldo-vaccinas.

5) A cultura em caldo, de 21 dias, é immunizante, qualquer que seja o processo de esterilizar (calor, toluol, formol).

6) A formalina, a 0,25 % esteriliza bem e conserva as propriedades immunizantes dos caldo-vaccinas.

7) Considerando: a) a inocuidade para coelho, animal mais sensivel que o homem; b) a efficacia, provada por inoculação de diversas amostras, homologa e heterologas, de germe vivo, por via subdermica; c) a facilidade de preparo em grande escala... concluimos, por ultimo, que deve e pôde ser empregada no homem, a vacina preparada com caldo de cultura de *b. de Shiga*, de 21 dias, a 37°, mórta pela formalina, na proporção de 0,25 %.

## RESUMO

---

O autor em trabalhos anteriores sobre immunização de coelhos, por via buccal, contra o bacillo de Shiga, tem frisado a necessidade de encontrar um meio de diminuir a toxicidade da vaccina de germes mortos, para com bastante segurança applicá-la ao homem.

Neste trabalho, modificou o preparo da vaccina, sempre com esse intuito. Conseguido o desejado, orientou as suas experiencias de modo a facilitar o preparo em grande escala, sem prejuizo das propriedades immunizantes.

Pôde verificar, em summa, que o caldo de 21 dias de B. de Shiga, então formolizado a 0,25 %, na dose de 20 c. c., immuniza o coelho, sem perigo, segura e solidamente, na proporção de 100 %, contra próva infectuosa, parenterica, com amostras homologa e heterologas.

Assim, do ponto de vista pratico, salienta que é mais facil cultivar o germe em caldo, aos litros, esterilizar pela simples addicção de formol, e ter prompta a vaccina, sem preocupação de tantos ou quantos centigrammos ou bilhões de germes, do que o cultivo em garrafas de agar, suspensões, seccamento, pesagem, comprimidos.

## TRABALHOS CITADOS

- 1 — *Shiga (K)*—“Ueber die aktive Immunisierung *per os*”. Saikin-gaku, 1908, N.º 138. Apud Cent. f. Bak., 1909, I Abt., Bd. 42, N.º 1/3, S. 419.
- 2 — *Nicolle (C)-et Conseil*—“Vaccination preventive par voie digestive chez l'homme”. Compt. Rend. Ac. Sc., 1922, t. 174, n. 11, p. 724.
- 3 — *Anglade*—“Note concernant un essai de vaccination locale de l'intestin contre la dysenterie, d'après le procédé de Besredka”—Compt. Rend. Soc. Biol., 1924, T. 90, N. 6, p. 395.
- 4 — *Antonowski (A)*—“Essai de vaccination antidysenterique *per os* d'après le procédé de Besredka”. Comp. Rend. Soc. Biol. T. 90, N. 8, p. 564.
- 5 — *Gauthier (A)*—“Vaccination et vaccinothérapie par voie digestive contre la dysenterie bacillaire”. Bul. Ac. Med., 1924, T. XCI, N. 3, p. 72.
- 6 — *Troude (M)*—“Etude épidémiologique sur la dysenterie à l'armée du rhin”—Revue d'Hygiène, 1925, T. 47, N. 6, p. 490.
- 7 — *Zlatagoroff*—“Acerca de uma vaccina preventiva de la disenteria”—Revue franco-russe de Medicine et Biol., 1925, N. 3. Apud Rev. Sud-Amer., 1926, A. IX, N.º 1.

- 8 — *Pascal (C)*—“Vaccination antidysenterique par voie buccale”—Compt. Rend. Soc. Biol., 1924, T. XCI, p. 874.
- 9 — *Costa (S) — Boyer (L) et Deisne (F. Van)*—“Vacunation dysenterica (b. de Flexner), collectiva, por via buccal.—Soc. Biol. Marseille, Maio 26-1925. Apud Rev. Sud-Amer. 1925, A. VIII, N.<sup>o</sup> 9, p. 647.
- 10 — *Hoof (L. van)*—“Au sujet d'une épidémie de dysenterie bacillaire dans le Mayombe. (Congo belga). Bul. de la Soc. Path. Exotique, 1925, T. XVIII, N.<sup>o</sup> 7, p. 532.
- 11 — *Vaz (E)*—“Dysenteria e immunização anti-dysenterica por via buccal”. Arch. Inst. Vital Brazil, 1924, T. 2, Fasc. 2, p. 191.
- 12 — *Vaz (E)*—“Immunidade local”—Dissertação inaugural. Fac. Med. Rio de Janeiro, 1924.
- 13 — *Vaz (E)*—“Immunização per os contra o B. de Shiga. Contribuição ao estudo da natureza da imunidade. “Mem. Inst. But. 1925, T. II, fasc. Unico, p. 99.
- 14 — *Fukuhara (Y)*—“A new method of testing antitoxic dysentery Serum” The J. of Immunology, 1919, N.<sup>o</sup> V, p. 299.
- 15 — *Marrey (P) e Vaz (E)*—“Immunização per os. Estudo sobre as diferenças de poder pathogénico, tóxico e immunizante de 4 amostras de B. de Shiga. Mem. do Inst. But. 1926, T. III. fasc. unico, p. 77.
- 16 — *Ferry (N. S.) and Fisher (L. W.)*—“Studies of the immunizing properties of bacterial antigens prepared after various methods. I. “Brit. Journ. Exp. Path., 1924, vol. V, N.<sup>o</sup> 3, p. 185.
- 17 — *Ferry (N. S.) and Fisher (L. W.)*—“Studies on the immunizing properties of bacterial antigens prepared after various methods.—“Brit. Journ. of Exp. Path., 1924, t. V., p. 205.
- 18 — *Dochez (A. R.) and Avery (O. T.)*—“The elaboration of Specific soluble substance by pneumococcus during growth”. J. Exp. Med., 1917, V. 26, n.<sup>o</sup> 4, p. 477.
- 19 — *Pelzweig and Keeper*—“The immunizing antigenen of the pneumococcus. III. The purification of the water-soluble antigenen”. J. of Exp. Med., 1925, XLII, N.<sup>o</sup> 6, p. 747.
- 20 — *Dumas (J) Ramon (G) et Said Bilal*—“Les propriétés immunisantes de l'anatoxine dysenterique”—Acad. des sciences, 27. VII. 25—Présse Med., 1925, n.<sup>o</sup> 73, p. 1224.
- 21 — *Durand (P.)*—“Action du formol sur quelques microbes toxiques”—Compt. Rend. Soc. Biol., 1925, t. XCII, n.<sup>o</sup> 3, p. 159.
- 22 — *Assis (A. de)*—“Da acção do formol sobre a toxina dysenterica”. Arch. Inst. Vital Brazil, 1925, t. III, fasc. I, p. 3.
- 23 — *Lesbre (Ph.) et Verdeau (A.)*—“Quelques particularités de l'anatoxine dysenterique—Compt. Rend. Soc. Biol., 1925, t. 92, n.<sup>o</sup> 3, p. 165.
- 24 — *Kraus (R.) et Imai (K.)*—“De l'immunisation active au moyen de cultures filtrées atoxiques” Klien. Woch., 1925, n.<sup>o</sup> 14. Bull. Inst. Past., 1925, XXIII, n.<sup>o</sup> 18, p. 815.
- 25 — *Dumas, Ramon et Said Bilal*—“Anatoxine dysentérique”—An. Inst. Past., 1926, n.<sup>o</sup> 2, p. 134

- 26 — *Dumas (J) et Combiesco (D)*—“L'intoxication dysentérique du lapin et l'intoxication cholérique du cobaye par ingestion de toxines dysenteriques et cholérique solubles”. Compt. Rend. Ac. Sc., 1922, t. 175, p. 652. Apud Bul. Inst. Past., 1923, XXI, 4, p. 159.
  - 27 — *Kabeshima (T)*—“Recherches expérimentales sur la vaccination préventive contre le bacille dysenterique de Shiga.—C. R. Ac. Sciences, 1919, 169, p. 1061. Apud. Bul. Inst. Past., 1920, t. 28, n.º 2, p. 76.
  - 28 — *Lesbre (Ph.)*—“Immunisation expérimentale par anatoxines contre le Bacille de Shiga”.
  - 29 — *Lesbre (Ph.)*—“Bactériophage et anatoxine dans la vaccination antidysentérique par voie buccale”—Comp. Rend. Soc. Biol., 1925, 93, p. p. 612 et 614.
-



## SUR LA PRÉPARATION DE LA VACCINE ANTI-DYSENTÉRIQUE "PER OS"

PAR LE

DR. EDUARDO VAZ.

(Planche 10)

---

### SOMMAIRE

1.<sup>o</sup> Dans des travaux antérieurs sur l'immunisation de lapins par voie buccale contre le B. de Shiga, l'Auteur a montré la nécessité d'arriver à diminuer la toxicité du germe mort afin de pouvoir appliquer cette méthode chez l'homme.

2.<sup>o</sup> Dans le travail actuel, la préparation de la vaccine a été modifiée dans ce sens; ce résultat ayant été obtenu, l'Auteur s'est efforcé d'en faciliter la préparation en grande échelle sans préjudice des propriétés immunisantes.

3.<sup>o</sup> En résumé il a vérifié que le bouillon de culture de B. Shiga de 21 jours, formolisé à 0,25 %, à la dose de 20 c. c., immunise le lapin sans danger, solidement, dans la proportion de 100 % contre l'épreuve d'infection par voie parentale avec des échantillon homologues ou hétérologues.

4.<sup>o</sup> Au point de vue pratique il est beaucoup plus facile de cultiver le germe en bouillon et de stériliser par simple addition de formol que de le cultiver en carafes d'agar, faire des suspensions, sécher, peser et préparer les comprimés; on obtient ainsi la vaccine par litres sans avoir à se préoccuper du nombre de centigrammes ou de billions de germes.

---