

1504

INSTITUTO DE BUTANTAN  
SERVIÇO SANITÁRIO DO E. DE S. PAULO

Duração da actividade  
anti-toxica  
dos sôros

RELATORIO APRESENTADO  
AO 1.º CONGRESSO PAULISTA  
DE MEDICINA E CIRURGIA

PELO  
DR. VITAL BRASIL

Officinas do  
"O Estado de S. Paulo"  
Rua 25 de Março, 145

**I** NSTITUTO DE BUTANTAN  
SERVIÇO SANITARIO DO E. DE S. PAULO

**Duração da actividade  
anti-toxica  
dos sôros**

**R**ELATORIO APRESENTADO  
AO 1.º CONGRESSO PAULISTA  
DE MEDICINA E CIRURGIA

PELO  
DR. VITAL BRASIL

Officinas do  
"O Estado de S. Paulo"  
Rua 25 de Março, 145

---

---

## “Duração da actividade anti-toxica dos sôros”

Geralmente se acredita que os sôros therapeuticos depois do enfrascamento perdem muito rapidamente o seu poder anti-toxico.

Ha medicos que não empregam sôros que tenham mais de um anno; outros ainda são mais exigentes e querem sôros do mesmo mez ou da mesma semana. Esta noção foi aliás implantada pelos primeiros mestres da sôrotherapia e era perfeitamente justificavel pela prudente reserva que elles deviam guardar, afim de não sacrificar os creditos de um novo methodo de therapeutico, pelo emprego de um sôro possivelmente alterado. Não tinham, nem podiam ter, por esse tempo, a experiencia necessaria para firmar uma opinião a respeito. Tratando-se de um liquido organico, de manipulação delicada, facilmente contaminavel, por qualquer falha de technica e alteravel pelo desenvolvimento de germens, era de boa previsão scientifica, aconselhar o emprego de sôros recentemente preparados.

Os factos, entretanto, vieram demonstrar que os sôros manipulados, com o necessario rigor da asepsia, não são facilmente alteraveis e que a perda verificavel, em seu poder anti-toxico, depois do enfrascamento, é tão pequena, que não contra-indica o seu emprego mesmo alguns annos depois de terem

sido entregues ao consumo. Em 1904, em uma lição do Prof. Roux, sobre o tratamento específico da diptheria, ouvimos daquelle eminente mestre esta mesma opinião de que os séros não perdiam facilmente o seu poder curativo e que a ideia exagerada que faziamos sobre a alteração daquelle producto devia ser reformada. Para illustrar a sua opinião citava elle o facto de terem sido devolvidos do Tonkim, por terem mais de um anno de enfrascamento, e serem julgados imprestaveis, alguns frascos de sôro anti-diptherico, que, a titulo de experiencia, foram empregados com excellentes resultados no tratamento de doentes de diptheria do Hospital de molestias infectuosas, annexo ao Instituto Pasteur de Paris.

Por occasião da primeira grande epidemia de diptheria, observada em S. Paulo, no anno de 1896 fomos incumbidos do tratamento de não pequeno numero de doentes em uma enfermaria improvisada na propria hospedaria de imigrantes, visto o Hospital de Isolamento não ser sufficiente para abrigar todos os enfermos. Havia, então, certa falta de sôro anti-diptherico no mercado. Para não deixar os doentes sem tratamento comprou-se todo o sôro que foi encontrado em S. Paulo e Rio de Janeiro, uma grande parte do qual era de preparação muito antiga. A despeito deste facto os resultados foram excellentes, não tendo sido observada differença sensivel, entre o sôro de preparação recente e o de preparação antiga.

Os factos experimentaes confirmam plenamente os de observação clinica, como provam os ensaios que fizemos, com o auxilio prestimoso dos companheiros de trabalho, Drs. Dorival de Camargo e João Florencio Gomes.

*Séros anti-dipthericos preparados no Instituto de Butantan:*

Séros n.º 17, entregue ao consumo a 5 de julho de 1909.

Dosagem primitiva 250 unidades por centimetro cubico

„ sete annos depois 220 „ „ „ „

Perda 12 %

Sôro n. 18, entregue ao consumo a 6 de junho de 1910.  
Dosagem primitiva 200 unidades por centimetro cubico  
" seis annos depois 180 " " " "  
Perda 10 %

---

Sôro n. 20, entregue ao consumo a 11 de Novembro de 1910.  
Dosagem primitiva 120 unidades por centimetro cubico  
" seis annos depois 120 " " " "  
Perda 0 %

---

Sôro n. 21, entregue ao consumo a 26 de Dezembro de 1910.  
Dosagem primitiva 300 unidades por centimetro cubico  
" seis annos depois 260 " " " "  
Perda 13 %

---

Sôro n. 23, entregue ao consumo a 13 de Abril de 1911.  
Dosagem primitiva 120 unidades por centimetro cubico  
" 5 1/2 annos depois 120 " " " "  
Perda 0 %

---

Sôro n. 24, entregue ao consumo a 2 de Setembro de 1911.  
Dosagem primitiva 400 unidades por centimetro cubico  
" 5 annos depois 400 " " " "  
Perda 0 %

---

Sôro n. 25, entregue ao consumo a 11 de Setembro de 1911.  
Dosagem primitiva 280 unidades por centimetro cubico  
" 5 annos depois 280 " " " "  
Perda 0 %

Sôro n. 27, entregue ao consumo a 14 de junho de 1912.

Dosagem primitiva	350 unidades por centimetro cubico				
„ 4 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> annos depois	350	„	„	„	„
		Perda	0	%	

Sôro n. 28, entregue ao consumo a 19 de junho de 1912.

Dosagem primitiva	250 unidades por centimetro cubico				
„ 4 annos depois	250	„	„	„	„
		Perda	0	%	

Sôro n. 29, entregue ao consumo a 24 de junho de 1912.

Dosagem primitiva	300 unidades por centimetro cubico				
„ 4 annos depois	300	„	„	„	„
		Perda	0	%	

Esta verificação de dosagem feita em ampoulas de diferentes partidas de sôro devolvidas ao Instituto, depois de um periodo de 4 a 7 annos, de enfrascamento, nos prova a saciedade quão exaggerada é a ideia predominante sobre a alterabilidade do poder anti-toxico dos sôros therapeuticos. Vemos, com effeito, que o sôro anti-diphtherico conservou de modo perfeito o seu valor anti-toxico dentro do praso de 5 annos de entregue ao consumo. Os sôros de seis a 7 annos perderam no maximo 13 por cento, perda essa insignificante que não autorisa a rejeição do producto. Devemos ainda salientar que em relação aos sôros examinados, é razoavel suppor que nem todos tivessem sido conservados em excellentes condições.

#### *Sôros anti-peçonhentos*

Sôro anti-crotalico n. 22, entregue ao consumo em julho de 1909

	milligr.
Dosagem primitiva por centimetro cubico	0,90 de v. crotalico
„ 26 mezes depois por cent. cubico	0,70 „ „ „
Perda 22 %	

---

Sôro anti-crotalico n. 16, entregue ao consumo em Março de 1908

	milligr.
Dosagem primitiva por centimetro cubico	0,30 de v. crotalico
„ 43 mezes depois por cent. cubico	0,25 „ „ „
Perda 16 %	

---

Sôro anti-crotalico n. 18, entregue ao consumo em 1908

	milligr.
Dosagem primitiva por centimetro cubico	0,70 de v. crotalico
„ 36 mezes depois por cent. cubico	0,50 „ „ „
Perda 28 %	

---

Sôro anti-crotalico n. 17, entregue ao consumo em Maio de 1908

	milligr.
Dosagem primitiva por centimetro cubico	0,80 de v. crotalico
„ 42 mezes depois por cent. cubico	0,50 „ „ „
Perda 37 %	

---

Sôro anti-ophidico n. 44, entregue ao consumo em Novembro de 1908

	milligr.
Dosagem primitiva por centimetro cubico em relação ao veneno crotalico .....	0,18

Dosagem 35 mezes depois por centimetro cubico em  
relação ao veneno crotalico ..... 0,18  
Perda em relação ao veneno crotalico 0 %

—

milligr.  
Dosagem primitiva por centimetro cubico em relação  
ao veneno bothropico ..... 1,0  
Dosagem 35 mezes depois por centimetro cubico em  
relação ao veneno bothropico ..... 0,9  
Perda em relação ao veneno bothropico 10 %

—

Sôro anti-ophidico n. 28, entregue ao consumo em Março de  
1908

milligr.  
Dosagem primitiva por centimetro cubico em relação  
ao veneno crotalico ..... 0,25  
Dosagem 43 mezes depois por centimetro cubico em  
relação ao veneno crotalico. .... 0,20  
Perda em relação ao veneno crotalico 20 %

—

milligr.  
Dosagem primitiva, por centimetro cubico em rela-  
ção ao veneno bothropico ..... 1,2  
Dosagem 43 mezes depois por centimetro cubico em  
relação ao veneno bothropico ..... 0,9  
Perda em relação ao veneno bothropico 25 %

—

Sôro anti-ophidico n. 30, entregue ao consumo em Março de  
1908

milligr.  
Dosagem primitiva, por centimetro cubico em relação  
ao veneno crotalico ..... 0,15

Dosagem 44 mezes depois por centimetro cubico em  
relação ao veneno crotalico ..... 0,12  
Perda em relação ao veneno crotalico 20 %

—

milligr.  
Dosagem primitiva, por centimetro cubico em relação  
ao veneno bothropico ..... 0,8  
Dosagem 44 mezes depois por centimetro cubico em  
relação ao veneno bothropico ..... 0,7  
Perda em relação ao veneno bothropico 12 1/2 %

—

Sôro anti-ophidico n. 24, entregue ao consumo em Dezembro  
de 1907

milligr.  
Dosagem primitiva, por centimetro cubico em relação  
ao veneno crotalico ..... 0,15  
Dosagem 47 mezes depois por centimetro cubico em  
relação ao veneno crotalico ..... 0,11  
Perda 26,7 %

—

milligr.  
Dosagem primitiva, por centimetro cubico em relação  
ao veneno bothropico ..... 0,8  
Dosagem 47 mezes depois por centimetro cubico em  
relação ao veneno bothropico ..... 0,7  
Perda 12 1/2 %

—

Sôro anti-ophidico, n. 31, entregue ao consumo em Março  
de 1908

milligr.  
Dosagem primitiva, por centimetro cubico em relação  
ao veneno crotalico ..... 0,25

Dosagem 44 mezes depois por centimetro cubico em  
relação ao veneno crotalico ..... 0,18  
Perda em relação ao veneno crotalico 28 %

—

milligr.  
Dosagem primitiva, por centimetro cubico em relação  
ao veneno bothropico ..... 1,2  
Dosagem 44 mezes depois por centimetro cubico em  
relação ao veneno bothropico ..... 0,8  
Perda em relação ao bothropico 33 %

—

Sôro anti-ophidico n. 27, entregue ao consumo em Fevereiro  
de 1908

milligr.  
Dosagem primitiva, por centimetro cubico em relação  
ao veneno crotalico ..... 0,25  
Dosagem 45 mezes depois por centimetro cubico, em  
relação ao veneno crotalico ..... 0,23  
Perda em relação ao veneno crotalico 8 %

—

milligr.  
Dosagem primitiva, por centimetro cubico em relação  
ao veneno bothropico ..... 1,4  
Dosagem 45 mezes depois por centimetro cubico, em  
relação ao veneno bothropico ..... 1,1  
Perda em relação ao veneno bothropico 21 %

—

Sôro anti-ophidico n. 34, entregue ao consumo em Abril  
de 1908

—

	milligr.
Dosagem primitiva, por centimetro cubico em relação ao veneno crotalico .....	0,15
Dosagem 43 mezes depois por centimetro cubico em relação ao veneno crotalico .....	0,12
Perda em relação ao veneno crotalico 20 %	

---

	milligr.
Dosagem primitiva, por centimetro cubico em relação ao veneno bothropico .....	1,0
Dosagem 43 mezes depois por centimetro cubico em relação ao veneno bothropico .....	0,8
Perda em relação ao veneno bothropico 20 %	

---

Os sôros anti-peçonhentos perdem muito mais do seu valor anti-toxico, do que o sôro anti-diphtherico, sendo de notar que sua perda foi extremamente variavel, ficando subordinada ao limite maximo de 33 por cento, o que se verificou uma unica vez. Uma das causas dessa variação é o modo tão vario pelo qual é conservado o sôro. Este é enviado, com effeito, para as fazendas, onde algumas vezes é tratado com o necessario carinho, sendo guardado em lugar fresco e ao abrigo da luz. Na generalidade dos casos, porém, é atirado para cima de um movel qualquer, exposto á acção da luz e do calor, e, nestas condições resiste muito menos do que quando é mantido com os necessarios cuidados. De um modo geral, pode-se admittir uma perda de 30 % em tres annos, o que não representa grande cousa, tratando-se de sôros muito anti-toxicos. E' aconselhavel, quando se tenha de empregar um sôro antigo, injectar-se uma dose 30 % mais forte do que a do sôro de recente fabricação. Esta pratica é muito mais razoavel do que a substituição constante de provisão.

E' um facto geralmente admittido que os sôros depois de um certo tempo de enfrascamento, são menos toxicos do que

os sôros muito recentes, o que levou alguns laboratorios a deixarem envelhecer os sôros antes de entregal-os ao consumo.

O Instituto Pasteur de Paris, adoptou de a muito tempo, essa pratica, conservando os sôros durante muitas semanas, no laboratorio, antes de serem expedidos.

Por todas as razões expostas verificamos que não ha motivo algum justificavel para a rejeição dos sôros antigos. Ao contrario, em igualdade de circumstancia, dando-se uma margem a pequena perda possivel do valor anti-toxico, é preferivel o emprego do sôro velho. Guiado por orientação contraria, poderá o clinico ser levado a preferir um sôro baixo de 200 unidades, por exemplo, de recente preparo, a um outro de 800 ou 1.000 unidades, de preparo antigo. O erro entretanto é palpavel, como passamos a demonstrar. Emquanto que do primeiro serão precisos pelo menos de 30 a 40 centimetros cubicos para ter-se de 6.000 a 8.000 unidades exigidas para o tratamento de um caso de diptheria de media intensidade, do segundo, admittindo-se uma perda de 20 % serão necessarios, no maximo, apenas 15 centimetros para obter-se o mesmo numero de unidades. O criterio que deve orientar o clinico no emprego dos sôros anti-toxicos é a indicação da dosagem e a applicação de um certo numero de unidades, de accordo com a gravidade do caso e a idade do paciente.

Sobre o numero de unidades a applicar-se em um caso, mui divergentes são as opiniões dos autores:

Martin suppondo um sôro de 200 a 300 unidades aconselha, como dose inicial, de 5 a 40 centimetros cubicos conforme a idade do doente e a gravidade do caso, indicação essa que reduzida ao valor anti-toxico, dá de 1.000 a 8.000 unidades.

Mac Collum dá a primeira injeção de 4.000 unidades nos casos benignos e 10.000 nos graves, repetindo as mesmas doses de quatro em quatro ou de seis em seis horas.

Royer aconselha as mesmas doses iniciaes de Mac Collum, repetindo-as com intervallos de 12 ou de 24 horas.

Howland usa a mesma dose inicial de 4.000 a 10.000 unidades; julga porém, sufficiente uma só injeção.

Baginsk considera 3.000 unidades sufficiente para a primeira injeção nos casos graves, nas crianças, sendo que em adultos deve-se injectar um terço mais.

Hutinel acha que as crianças devem receber a metade da dose applicavel aos adultos.

Ker usa a mesma dose para todas as idades, excepto para as crianças de menos de um anno, que devem receber 1/3 menos.

Koplick dá para as crianças de um anno, 1.500 a 3.000 unidades, para os de mais de 5 annos de 5 a 10 mil unidades, e, doses intermediarias para as crianças comprehendidas entre 1 e 5 annos.

Park e Bigs baseados em estudos experimentaes e no tratamento de um grande numero de doentes propõem a seguinte tabella para a applicação do sôro anti-diphtherico:

**APPLICACÃO DO SÔRO ANTI-DIPHTERICO SEGUNDO  
A TABELLA DE PARK E BIGS**

Numero de unidades a empregar nos casos:

	Benignos	Medios	Graves	M. graves
Crianças de menos de 1 anno..	2.000	3.000	10.000	10.000
.. .. 1-5 annos..	3.000	5.000	10.000	10.000
.. .. 5-9 annos..	4.000	5.000	10.000	15.000
Pessoas de mais de 10 annos..	5.000	10.000	10.000	20.000
		Injecções sub-cutaneas		Injecção na veia

Esta tabella adoptada e recommendada pelo Instituto de Butantan, tem sido, com o melhor exito, applicada nos Estados Unidos. Entre nós está sendo adoptada, com excellentes resultados, no Hôspital de Isolamento.

O sôro anti-tetanico que até bem pouco tempo só era empregado com confiança preventivamente, por se ter revellado impotente no tratamento da maioria dos casos de tetano declarado, vae adquirindo novo prestigio, como curativo, graças ao methodo de injeções intra-rachideanas, combinadas com injeções endovenosas e subcutaneas.

Este methodo, cuja technica foi estabelecida experimentalmente por Mathias Nicoll e W. Park tem sido posto em pratica, com excellentes resultados, nos Estados Unidos. Em uma série de observações referidas por esses autores a mortalidade foi de 16 1/2 por cento, que vantajosamente pode ser confrontada com as porcentagens até o presente pelos methodos ordinarios.

Entre nós o methodo de injeção intra-rachideana tem sido empregada com feliz exito por diversos collegas.

O methodo de Park, Nicoll consiste no seguinte :

1.º) Injeção de 3.000 a 5.000 unidades no canal rachideano, tendo cuidado de equiparar por addição de solução physiologica ao sôro a injectar, o volume deste com o do liquido cephalo rachideano extrahido.

2.º) Injectar contemporaneamente na veia 10.000 unidades.

3.º) Repetir a injeção intra-rachideana nas 24 horas.

4.º) Injeção subcutanea de 10.000 unidades 3 ou 4 dias depois.

Preventivamente o sôro anti-tetanico deverá ser empregado em dose nunca inferior a 1.500 unidades, dose essa que deverá ser repetida todas as semanas até que tenha desaparecido o foco suspeito de inoculação.

O numero de unidades indicadas obedece o methodo de dosagem americano, que é o adoptado pelos Institutos de Manginhos e Butantan.

Depois de algum tempo de enfrascamento dos sôros, forma-se um precipitado, que pelo repouso se deposita no fundo do

frasco ou ampoula. Agitado o liquido turva-se, tomando uma apparencia desagradavel. Este precipitado não indica uma alteração do producto, nem acarreta a substancia anti-toxica, que permanece no liquido. Este pelo repouso ficará limpido e poderá ser aspirado cautelosamente, afim de ser injectado sem a substancia precipitada. O sôro alterado ou mal conservado tem ordinariamente mau cheiro. Nestas condições deve ser rejeitado.

Os sôros therapeuticos, como outros productos biologicos, devem ser conservados em lugar fresco e ao abrigo da luz.



