



FELICIANO GUIMARÃES

# IDIOSINCRASIAS MEDICAMENTOSAS

FENÓMENOS DE ANAFILAXIA?

(RESUMÉ EN FRANÇAIS)



COIMBRA — 1929

IDIOSINCRASIAS MEDICAMENTOSAS  
FENÓMENOS DE ANAFILAXIA?

Composto e impresso nas oficinas da «Atlântida»  
Rua de Ferreira Borges, 103, 2.º — COIMBRA

FELICIANO GUIMARÃES

---

# IDIOSINCRASIAS MEDICAMENTOSAS

FENÓMENOS DE ANAFILAXIA?

(RESUMÉ EN FRANÇAIS)



COIMBRA — 1929

*Na exposição sumária que vou fazer eu indico as linhas gerais dos meus trabalhos e o que, neste capítulo especial, me é já permitido concluir.*

*De facto, no protocolo de alguns estudos laboratoriais sobre crise hemoclásica e reacções neuro-vegetativas, aparece entre os primeiros quesitos o que diz respeito às relações entre choque hemoclásico e anafilaxia. Por sua vez a elas se liga a apreciação das chamadas idiosincrasias medicamentosas.*

*Ora, é já hoje corrente e vem isso em letra redonda nas publicações de alguns autores de primeira plana que as idiosincrasias medicamentosas se explicam por anafilaxia.*

*Será assim?*

# IDIOSINCRASIAS MEDICAMENTOSAS

## FENÓMENOS DE ANAFILAXIA ?

---

### Variabilidade dos efeitos medicamentosos

É corrente a noção de que os medicamentos, quaisquer que sejam, são capazes de provocar efeitos fisiológicos e terapêuticos muito variáveis, opostos até, segundo causas muito diferentes, umas inerentes ao medicamento ou à sua administração, dizendo outras respeito a condições particulares da reactividade orgânica.

Na análise desses fenómenos há que atender, como, aliás, sempre em Farmacodinamia, não só ao medicamento que actua mas ao organismo que reage.

O medicamento, considerado isolado ou estáticamente, oferece-nos a analisar a sua natureza e a sua estrutura química, o grau de dissociação electrolítica, o estado físico, a dose, as associações e formas medicamentosas, etc., todo um conjunto de aspectos que condicionam uma grande variabilidade de efeitos.

Mas, — e mais importante ainda —, é o organismo em

reação que dita os maiores desvios nos efeitos dum dado medicamento, consoante o estado dos órgãos, a idade, o sexo, a espécie, a raça e complexas disposições mal definidas que fazem variar o grau de tolerância, por vezes dentro de limites bastante largos.

É neste segundo grupo de causas e ligadas aos fenómenos de tolerância que devem compreender-se as chamadas *idiosincrasias medicamentosas*.

### Conceito de idiosincrasia

Como se define a idiosincrasia?

Rigorosamente segundo a etimologia essa palavra não traduz uma anormalidade, mas a maneira de ser peculiar a cada organismo, a feição individualista que imprime a cada um de nós uma modalidade própria na forma de viver e de sentir.

No conceito ordinário, porém, a idiosincrasia representa uma forma invulgar de reação orgânica, um *desvio da impressionabilidade*, no dizer de Richaud (1), reação de hipersensibilidade — é a maioria dos casos — ou, ao contrário, de diminuição da sensibilidade, forma especial de resistência.

A clínica chama idiosincrasia quasi só às formas de hipersensibilidade e estas compreende-as Stokvis (2) em 3 grupos:

1) casos em que doses muito fracas dum medicamento

(1) A. Richaud — *Précis de Thérap. et de Pharmacol.* — Paris.

(2) B. J. Stokvis — *Leçons de Pharmacothérapie* (trad. fr.) — Paris.

determinam uma acção tão intensa como a produzida normalmente por doses muito mais elevadas, de maneira que a administração de 1 ou 2 mg., por exemplo, dum substância provoca num órgão determinado um efeito que só pode obter-se, em geral, com a dose de 20 mg.;

2) casos em que a acção pretendida pela administração dum medicamento se acompanha de fenómenos dum politropismo que, embora normal, é, todavia, função de doses superiores à administrada;

3) casos em que, depois da administração dum medicamento observamos efeitos que não entram no quadro das suas acções fisiológicas ou efeitos que são inteiramente opostos aos esperados.

A sensibilidade idiosincrásica pode ser *congénita*, persistindo em geral, durante a vida do indivíduo, ou *adquirida*, quasi sempre temporária e passageira. *Congénita*, é por vezes atributo dum espécie animal, como, por exemplo, a sensibilidade do homem para a beladona, que é planta alimentar para o coelho.

### Substâncias para as quais se manifesta a idiosincrasia

Muitas e muito variadas são as substâncias para as quais se pode manifestar a idiosincrasia. É relativamente vulgar observá-la para medicamentos como o mercúrio, o iodeto de potássio, os arsenobenzois, a antipirina, os sais de quinina, etc., e para certos alimentos (morangos, ovos, leite, mariscos, etc.).

Vem descritos na literatura médica casos muito interes-

santes de idiosincrasias. Brouardel, por exemplo, cita o caso dum estudante que, três horas depois de ter tomado duas gotas de licôr de Fowler, apresentou fenómenos gravíssimos de intoxicação; no dia seguinte, uma hora depois de ter tomado três gotas do mesmo soluto, manifestou uma intoxicação muito mais intensa, seguida de morte.

Como exemplo de idiosincrasias alimentares pode citar-se o caso apontado por Landouzy: uma senhora que ficava gravemente doente pela ingestão dum único camarão, mesmo muito fresco, e, todavia, não a incomodavam as lagostas e outros crustáceos.

De casos de idiosincrasias medicamentosas consegui formar também um interessante *dossier* quando da colheita de elementos para as experiências que documentam êste trabalho.

Julgo, porém, de dispensável vantagem para o fim que tenho em vista a descrição clínica dêsses casos.

Idiosincrasia, em clínica, significa hipersensibilidade, a maior parte das vezes, ficou dito.

Mas qual é o modo de ser dessa hipersensibilidade, isto é, como se explicam as idiosincrasias?

É aqui que começa a tornar-se difícil a explanação dêste assunto. Quem se der ao trabalho de consultar os mais autorizados mestres da Medicina conclúi que, à falta de ideias claras e precisas de explicação, não é raro ver confundir com idiosincrasias fenómenos que como tais não devem compreender-se, assim como: acções tóxico-dinâmicas que aparecem quando há um profundo desequilíbrio entre a absorção e a eliminação; acções cumulativas, etc.

«À falta de explicação satisfatória, criou-se, diz Richaud,

um termo para exprimir os factos desta ordem, um termo que fez fortuna porque é pitoresco, que diz tudo e não diz nada e que dessa maneira dispensa todo o esforço de compreensão e põe ao abrigo de toda a pergunta indiscreta de explicação: é o termo *idiosincrasia*.

... Esta palavra tomada no sentido literal, é extremamente extensível e pode aplicar-se à maior parte dos factos fisiológicos desconhecidos ou ainda mal conhecidos ».

Querá isto dizer, porém, que todas as idiosincrasias escapam, se não de todo a uma explicação racional e simples, pelo menos à apresentação do seu mecanismo? De maneira nenhuma. Há casos fisiologicamente explicáveis, como, por exemplo, os que resultam das comunicações de Fröhlich e Chiari, citadas por Meyer e Gottlieb (1): indivíduos que manifestam uma grande impressionabilidade não só para substâncias medicamentosas como também para venenos endógenos diversos. Fröhlich e Chiari notaram que essa impressionabilidade está em relação com a percentagem de cálcio no organismo.

Precisamente aqueles indivíduos em que a sensibilidade para certas substâncias era maior e se traduzia por uma alta irritabilidade do sistema nervoso vegetativo acusavam uma supressão ou pelo menos um grande desperdício de cálcio; as substâncias introduzidas ou alguns produtos do metabolismo, como o ácido oxálico, que roubam o cálcio ao organismo, tornam-no extraordinariamente sensível para as correspondentes acções tóxicas.

Doutras idiosincrasias foram dadas explicações fisiológicas por Januscke, por Eppinger e Hess.

(1) *Die experimentelle Pharmakologie*.

Ainda assim, a máxima parte dos factos idiosincrásicos está por explicar. A sua inclusão no grupo de fenómenos que costumam etiquetar-se com o nome de *anafilaxia*, admitida por muitos autores, precisa de ser justificada.

Caber-lhes há legitimamente essa classificação?

Para os medicamentos de natureza albuminoide, ou pelo menos coloide (séros, vacinas, a maioria dos produtos opoterápicos, etc.) não custa a aceitar que muitas das idiosincrasias para êles sejam rotuladas de anafiláticas.

Mas para os medicamentos cristaloides, que são ainda o maior número, o caso é muito discutível. É para essa análise que eu trago a contribuição das minhas experiências pessoais.

### Os fenómenos anafiláticos e as idiosincrasias

Recordemos em rápidas palavras, para confronto, os principais aspectos e características da Anafilaxia.

E' admitido e provado que os fenómenos chamados anafiláticos que determinadas substâncias são capazes de provocar são de natureza muito diferente das intoxicações determinadas por doses fortes dessas mesmas substâncias. São muito diferentes nos dois casos os quadros sintomáticos, a patogenia e a anatomopatologia.

O termo *Anafilaxia*, criado por Charles Richet, em 1902, para designar «a curiosa propriedade que possuem certos venenos de aumentar, em vez de diminuir, a sensibilidade do organismo para a sua acção», corresponde a diversas ordens de fenómenos.

A) A experiência *princeps* é a de Richet e Portier que,

em continuação de estudos feitos a bordo do *yacht* do príncipe Alberto de Mônaco, notaram que uma pequena quantidade de extracto glicerinado de tentáculos de actínias injectada num cão provoca um emagrecimento ligeiro e uma diarreia sem importância. No fim de poucos dias o cão volta aparentemente ao seu estado normal. Um mês depois, aproximadamente, os cães nestas condições sucumbem em poucos minutos a doses muito mais fracas do mesmo extracto glicerinado de tentáculos de actínias.

Outras substâncias foram experimentadas, por exemplo, a *mitilo-congestina*, extraída dos mexilhões, a *crepitina*, do latex da *Ura crepitans*, a papaina, etc. e sempre com elas se provocaram intoxicações do mesmo tipo, rápidas e enérgicas.

Em todas elas pode desde logo Richet estabelecer que não se tratava do facto conhecido em Farmacologia pelo nome de *acumulação* porque ao fim de 3, 4 ou 5 dias não se nota a anafilaxia: é necessário esperar duas ou três semanas para que ela apareça.

E ainda, a intoxicação é mais nítida quando as doses são muito pequenas, o que confirma a noção corrente de que a anafilaxia é função das pequenas doses.

Estas experiências de Richet dão-nos imediatamente conta dos principais elementos da anafilaxia a que podemos chamar clássica: a) sensibilidade maior a um veneno despertada por uma injeção anterior, sensibilizante ou preparante; b) período de incubação indispensável para que o animal revele a sua hipersensibilidade a uma segunda injeção, que vai provocar, mais ou menos aparatosamente, os fenómenos tóxicos; c) produção da anafilaxia com pequenas doses de veneno.

B) Um ano passado sôbre as comunicações de Richet e

Portier, Maurice Arthus, que trabalhava no Instituto Pasteur de Lille, mostrou que pela injeção repetida de sôro podiam provocar-se no coelho fenómenos locais que deviam ter relação muito estreita com os da anafilaxia.

A experiência consistia em injectar de 6 em 6 dias, na pele do flanco dum coelho, uma dose de 5 c. c. de sôro de cavalo, que não é tóxica para o coelho. Ao fim de algumas destas injeções espaçadas formava-se uma zona de infiltração mole, que, a par e passo que as injeções se sucediam, ia endurecendo, transformando-se numa massa compacta e sólida, que se alterava progressivamente até à necrose.

Notou Arthus ainda que, após um certo número de injeções, era possível desencadear fenómenos gerais anafiláticos por uma injeção última intravenosa.

Nesses trabalhos não pode invocar-se uma acção cumulativa porque injeções diárias repetidas durante um certo período, de 10, 20 ou 30 c. c. de sôro não produzem quaisquer accidentes.

Quási ao mesmo tempo que apareciam as comunicações dos trabalhos experimentais de Arthus, era publicado na Alemanha um trabalho clínico de Schick e von Pirket em que êstes autores estudavam os efeitos que no homem produzem as injeções mais ou menos repetidas dos soros terapêuticos, constituindo o que êles chamaram a *doença sórica* (*die Serumkrankheit*).

Esta forma de anafilaxia exposta por Arthus teve o nome de anafilaxia *local*, traduzindo um aumento de sensibilidade a uma injeção segunda para os tecidos colocados na vizinhança da injeção primeira.

A ela se tem ligado as reacções locais à tuberculina, aos soros terapêuticos, etc., bem como se tem pretendido repor-

tar à anafilaxia local certas manifestações cutâneas após a administração de alguns medicamentos que habitualmente os não provocam, pelo menos em doses terapêuticas.

c) Por último, como terceiro trabalho fundamental na história da anafilaxia indica-se o de Théobald Smith, estabelecendo que uma primeira injeção de soro de cavalo feita a uma cobaia é inofensiva mas a segunda, praticada um certo tempo depois, provoca fenômenos graves de ordem nervosa, inclusive a morte, em poucos minutos.

São os trabalhos de Th. Smith, que principalmente tem servido de paradigma à maior parte dos trabalhos experimentais sobre anafilaxia.

Está assim feita a revista rápida dos principais grupos de factos que caracterizam este capítulo interessantíssimo da Patologia Geral.

Todos êles definem o que seja a chamada *anafilaxia activa*, em que o organismo se sensibiliza por uma primeira injeção dum veneno.

A par dessa existe a chamada *anafilaxia passiva*, descrita já por Ch. Richet, que, praticando em cães anafilactisados sangrias, 15 a 20 dias depois da primeira injeção, conseguiu, pela injeção de soro proveniente dessas sangrias, anafilactisar cães normais, de tal maneira que 24 ou 48 horas depois êstes cães reagiam exactamente como os primeiros à segunda injeção de substância tóxica.

Dava-se assim uma transmissão do estado anafiláctico, conhecimento importante para o estudo das aplicações práticas da anafilaxia.

Êste curioso estado orgânico pode ser provocado por substâncias muito numerosas: — todas as matérias proteicas e ainda alguns produtos da desintegração das albuminas,

toxinas microbianas, fermentos solúveis, etc. Nunca cristaloides. Admite-se que há nestes fenómenos uma certa especificidade mas dentro de determinados limites porque pode a substância da injeção tóxica não ser precisamente a mesma da injeção sensibilizante. Numerosos experimentadores tem demonstrado que a especificidade é toda relativa.

Entre intoxicações e anafilaxia há diferenças várias. Assim: nas primeiras produzem-se lesões orgânicas e daí sintomas a que podemos chamar específicos; na anafilaxia as lesões e sintomas são sempre os mesmos, com variações quantitativas: fenómenos respiratórios (dispneia, estado angustioso), perturbações gastro-intestinais (diarreia profusa e vômitos sanguinolentos), movimentos convulsivos, e profundas alterações da crase sanguínea, cujas principais características são a leucopenia, a inversão da fórmula leucocitária e as perturbações da coagulabilidade do sangue.

Nas intoxicações as lesões levam algum tempo, maior ou menor segundo a dose e segundo o veneno, a reparar; no choque anafilático o restabelecimento é, por via de regra, pronto.

E, diferença importante, a intoxicação depende das doses absorvidas que são relativamente altas; a anafilaxia, ao contrário, é função das pequenas doses, sendo, por sinal, tanto mais nítidos os sinais do choque anafilático quanto mais pequenas forem as doses da injeção tóxica.

Só pela consideração destas diferenças poderíamos *à priori* concluir que não é possível rotular de anafiláticas certas reacções, pelo menos, de sensibilidade especial do organismo porque não são mais que simples intoxicações normais que aparecem anormalmente.

Restava porém, fazer a verificação experimental.

## Estudos laboratoriais

Pondo de parte certas reacções provocadas por determinados medicamentos biológicos (soros, vacinas, extractos orgânicos, fermentos, etc.), ou mesmo, em circunstâncias absolutamente excepcionais, certas drogas de origem vegetal (saponinas, toxo-albumoses dalguns cogumelos), o problema reduzia-se à pergunta: será possível obter fenómenos anafilácticos com cristalóides, visto que de cristalóides é a maior parte dos medicamentos que se prescrevem?

O assunto interessou-me vivamente já e para o esclarecer fiz, em 1913, algumas séries de experiências, a que vou aludir, declarando, porém, que, embora desde êsse tempo menos interessado em seguir de perto a questão nas publicações scientificas ao meu alcance, não tenho até agora conhecimento de quaisquer trabalhos que, de maneira formal, invalidem as conclusões a que então cheguei.

Será, então, possível pela injeção dum cristalóide criar um estado idiosincrásico comparável ao estado anafilático provocado por substâncias albuminoides?

Bem que houvesse a observação clínica de todos os momentos a dar-me uma resposta negativa, surgiam descrições de alguns casos clínicos em que as manifestações duma idiosincrasia para uma substância medicamentosa cristalóide eram atribuídas a uma injeção anterior feita com certo intervalo, reportando assim essa idiosincrasia a um estado anafilático criado por essa injeção primeira do medicamento cristalóide.

Stäubli, por exemplo, cita (1) dois casos interessantes da sua clínica. Trata-se de dois doentes que manifestaram uma alta sensibilidade para as banais injeções de 0,05 gr. de cacodilato de sódio. O primeiro desses doentes, tendo suportado perfeitamente uma primeira injeção de cacodilato, acusa fenómenos gerais intensos (cefaleia, adinamia pronunciada, febre alta, dores nos membros, etc.), a par duma zona de infiltração e eritema ao nível da picada, em consequência duma segunda injeção praticada quatro dias depois.

Stäubli, tendo pensado que esses fenómenos poderiam ser atribuídos a qualquer falta nos cuidados de asepsia, fez com o mais extremado rigor uma terceira injeção dias depois e viu seguirem-se os mesmos sintomas que se apresentaram após a segunda injeção.

Outro caso do mesmo autor é o duma doente que, tendo suportado perfeitamente uma série de injeções de 0,05 gr. de cacodilato de sódio, apresenta, treze dias depois a seguir a uma nova injeção feita com os máximos cuidados de asepsia, uma febre alta, dores reumatóides em todo o corpo, anorexia absoluta, cefalalgia e perturbações respiratórias, lembrando o acesso de asma; no local da injeção havia uma zona infiltrada, de cor vermelha intensa, quente.

Num e noutro doente os fenómenos reaccionais atenuavam-se e desapareciam em poucas horas.

Stäubli, pondo de parte a ideia duma infecção, faz salientar o facto de estas reacções se terem manifestado a seguir a injeções feitas dias antes, sem terem dado origem a mais insignificante perturbação, e compara-as aos fenómenos que se observam pelas injeções de tuberculina.

(1) *Semaine méd.*, de 26 fev. 1913.

Não se tratava de idiosincrasias constitucionais para o arsénio, visto que a primeira ou primeiras injecções não tinham determinado nenhuma reacção. Não podia intervir também um efeito acumulativo, visto que no segundo caso as injecções tinham sido interrompidas durante 13 dias.

Tratava-se, pois, duma *alergia*, o que era ainda confirmado pela cuti-reacção na segunda doente: tendo cuidadosamente desinfectado a pele, Stäubli praticou três escarificações, das quais duas foram cobertas de glicerina e a terceira de cacodilato de sódio. No fim de 18 horas, as duas escarificações embebidas de glicerina não acusavam a menor reacção, ao passo que a terceira — a do cacodilato de sódio — apresentava uma pápula vermelha e infiltrada, nitidamente inflamatória, que aumentou em 30 horas e por fim se atenuou gradualmente.

Factos do mesmo género são os apontados por Bruck e Klausner que injectaram a cobaias sôro sanguíneo de doentes que apresentavam pronunciadas idiosincrasias para o iodofórmio; a injecção ulterior dêsse produto nestas cobaias, numa dose inofensiva para cobaias novas, provocou nelas accidentes típicos de anafilaxia.

Cruveilhier conseguiu obter — diz êle —, com a antipirina, a anafilaxia activa e a anafilaxia passiva.

Muitos outros casos clinicos de averiguada idiosincrasia tem sido reportados à anafilaxia, principalmente alguns accidentes observados no decurso do tratamento da sífilis pelos arsenobenzóis.

Dos dois casos citados por Stäubli e dos de Bruck, Klausner e Cruveilhier tirou-se, um pouco prematuramente, a meu ver, a conclusão de existir nesses doentes um estado anafilático. As demonstrações dêsses autores são, na ver-

dade, discutíveis porque não aparecem nítidas e precisas, com as características dos fenómenos de anafilaxia típica. Zieler fez sobre o assunto experiências meticulosas e afirma categoricamente (1) que nenhuma prova se aduziu até hoje a favor das concepções de Bruck e Klausner — os primeiros que insinuaram que as idiosincrasias traduzem um estado anafilático susceptível de ser transmitido passivamente. Segundo Zieler, os resultados positivos desses autores devem explicar-se por uma acção tóxica devida à associação do soro injectado e de uma dose de medicamento vizinha da dose tóxica, sendo o soro mais tóxico quando existe uma idiosincrasia do que não a havendo. Experiências sobre idiosincrasias para o absinto, o iodo, a antipirina, etc. falam nesse sentido, provando que os fenómenos provocados no animal pela acção do medicamento nunca diferem das intoxicações devidas a fortes doses desses medicamentos.

As pretendidas demonstrações que citei nos casos apontados há pouco seguem um de 3 processos experimentais: 1) anafilaxia passiva na cobaia; 2) cuti-reacção ao medicamento; 3) anafilaxia activa.

Como acabamos de ver pela critica de Zieler, o primeiro processo não nos autoriza a tirar conclusões seguras, pelo menos pela forma e número das experiências em que foi empregado.

A cuti-reacção, exemplificada no caso da applicação do cacodilato de sódio em escarificações na pele, muito pouco depõe a favor de um fenómeno anafilático, mas antes dum exagêro da natural impressionabilidade da pele escarificada para um medicamento arsenical.

(1) *Zeitschrift für Immunität. und experim. Therapie.*

O terceiro processo — o da anafilaxia activa, que Cruveilhier diz ter obtido com a antipirina, — aparece-nos numa experiência única, sem confirmação de nenhum outro experimntador e mesmo pouco nítida para quem se der ao trabalho de ler a comunicação em que ela vem relatada (1).

Até hoje não são em número avultado nem muito demonstrativas as experiências publicadas sôbre êste tema interessante. Tem-se acentuado muito a ideia de que os fenómenos de sensibilidade exagerada que certas pessoas revelam para alguns medicamentos se devem ligar à anafilaxia. Antes mesmo de Richet ter creado a noção do estado anafiláctico, já Aducco pretendeu ter demonstrado experimentalmente que a injeccção, repetida a curto intervalo, de cocaína em pequenas doses provoca uma sensibilização do organismo do coelho.

As experiências de Aducco, repetidas por Ch. Richet, provam apenas os efeitos da acumulação da cocaína.

Richet, todavia, quis dedicar-se também ao estudo do problema e do exame atento das suas publicações sôbre anafilaxia resulta que de maneira alguma está provado que os cristalóides possam provocar uma anafilaxia activa ou passiva.

É certo que êle apresenta trabalhos nesse sentido, mas as suas conclusões são tão cautelosamente imprecisas que não nos é lícito admitir como provada a possível realização do estado anafiláctico por substâncias que não sejam nítidamente proteicas, ou pelo menos coloides.

A especificidade da anafilaxia, tão rigorosa e apertada a princípio, foi-se alargando e tornando elástica a ponto de o próprio Richet, apresentando a noção duma *anafilaxia geral*, pretender que uma injeccção sensibilizante duma subs-

(1) *C. R. da Soc. Biol.*, de julho de 1911.

tância proteica pode determinar um exagêro da sensibilidade para todos os venenos, mesmo cristalóides.

Houve depois quem afirmasse que a anafilaxia pode realmente provocar-se por medicamentos quando condições especiais do organismo permitam ao medicamento entrar em jôgo com as albuminas, desnaturando-as, sendo essas albuminas modificadas que vão servir de sensibilizantes. A concepção, toda teórica, é de Bruck e tem por si apenas, no campo experimental, umas verificações de Szymanowski (1) que concluí por uma grande analogia entre o choque anafilático por albuminas e por substâncias que precipitam albuminas (ácido fomalbídico, tanino). Não se vê, todavia, das conclusões do autor a possibilidade de provocar nos animais a anafilaxia por substâncias quimicamente bem definidas.

Quis também por mim abordar experimentalmente o problema. Fiz experiências de vária ordem, procurando ver se poderia reportar as idiosincrasias medicamentosas aos fenómenos típicos da anafilaxia activa ou passiva: fenómenos de Th. Smith, Arthus e fenómenos de transmissão passiva da anafilaxia, como o tinham feito Bruck e Klausner.

**I. Experiências do tipo Th. Smith.** — Umas séries numerosas de experiências que fiz com diferentes medicamentos cristalóides em solução isotónica (iodeto de potássio, sais de mercúrio, cloreto de sódio, antipirina, cacodilato de sódio, arrenal, arsenobenzol, cloridrato de quinina, salicilato de sódio, arsenito de potássio, etc.), com determinação prévia cuidadosa das doses sub-mortais, utilizando cobaia de pêso nunca superior a 350-400 grs., segundo a recomendação para

(1) *Zeitschrift für Immunität. and exp. Therapie.*

êste género de trabalhos, com injeções intraperitoniaes, a intervalos seriados, com doses variáveis tanto na injeção preparante como na segunda injeção, anotando minuciosamente as reacções do animal e as observações à autópsia, se êle acaso sucumbia, levaram-me à convicção de que nunca um medicamento que não seja de natureza proteica bem caracterizada é capaz de provocar qualquer fenómeno que se assemelhe ao fenómeno anafiláctico de Th. Smith.

Um dos sinais que me pareceram mais constantes e mais sintomáticos do estado anafiláctico é uma considerável hipotermia, o chamado *sinal de Pfeiffer*, criteriosamente estudado sob êsse aspecto pelo falecido professor Nogueira Lobo (1).

Pois, como se vê do diagrama na página seguinte, construído com dados de experiências minhas, nunca o sinal de Pfeiffer falou no sentido de uma sensibilização anafiláctica com medicamentos.

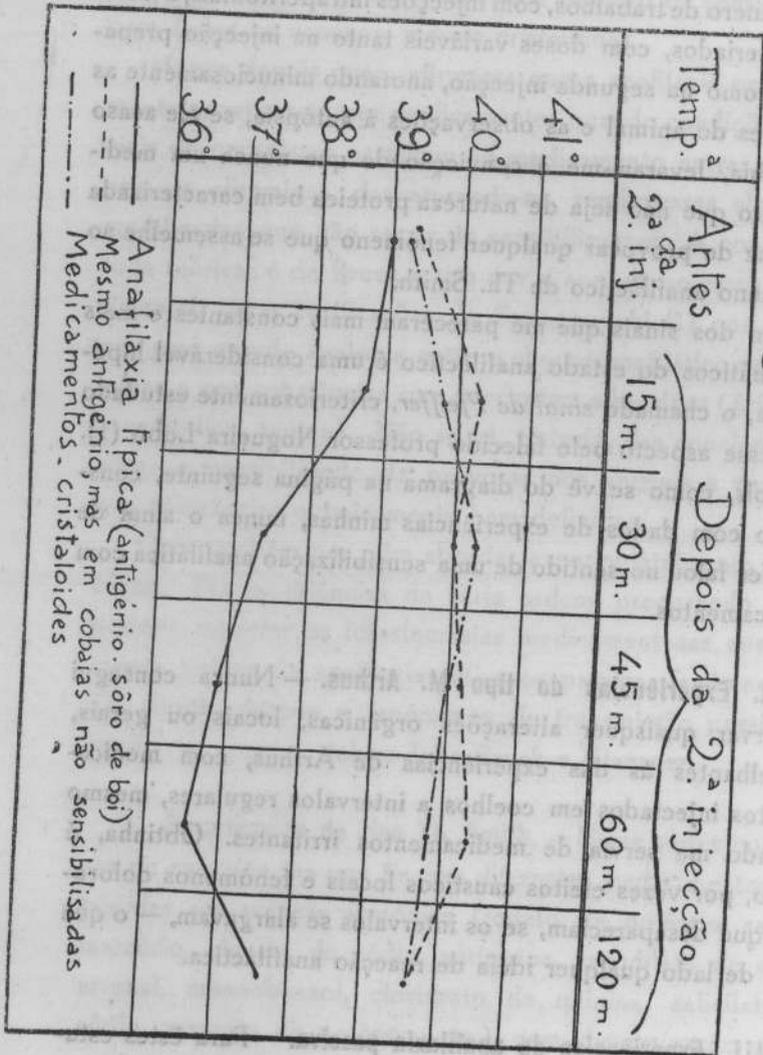
**II. Experiências do tipo M. Arthus.** — Nunca consegui observar quaisquer alterações orgânicas, locais ou gerais, semelhantes às das experiências de Arthus, com medicamentos injectados em coelhos a intervalos regulares, mesmo quando me servia de medicamentos irritantes. Obtinha, é certo, por vezes efeitos cáusticos locais e fenómenos dolorosos que desapareciam, se os intervalos se alargavam, — o que põe de lado qualquer idéia de reacção anafiláctica.

**III. Experiências de anafilaxia passiva.** — Para êstes estudos tinha conseguido, por pesquisa impertinente na clínica dalguns colegas amigos e nas enfermarias dos Hospitais da

(1) Estudos sôbre a Anafilaxia — Coimbra, 1912.

## Anafilaxia típica (soro de boi)

### Sinal de Peiffer



(1) Estudos sobre a Anafilaxia - Coimbra, 1913

Universidade, uma colecção de amostras de sangue, mais duma dezena, de pessoas nitidamente idiosincrásicas, casos por vezes deveras interessantes, como por exemplo :

1) Uma senhora saudável e bem constituída, 34 anos, a quem uma dose de 0,20 grs. de antipirina provoca perturbações várias (cefaleia, arrepios; intensa vaso-dilatação no pescoço e cabeça; náuseas, prostração; suores abundantes) tão intensas que a obrigam a recolher à cama;

2) Um cavalheiro robusto, excelente organização, 36 anos, a quem o acaso pôs em evidência uma sensibilidade grande para uma dose fraca (cêrca de 0,20 grs.) de iodeto de potássio que nele despertava imediatos fenómenos de forte iodismo, com a nota curiosa de serem por êle bem suportadas doses de quatro gramas a que recorria para tratamento anti-sifilítico. Foi verificação a que mais que uma vez procedeu, intrigado, o próprio doente.

3) Caso duma doente internada nos Hospitais da Universidade de Coimbra, a quem foram prescritas, no decurso do tratamento duma cloro-anemia umas banais injeções hipodérmicas de 0,05 de cacodilato de sódio. A primeira injeção produziu no local da picada uma reacção inflamatória intensa, apesar de feita com os cuidados duma boa asepsia. Um quarto de hora depois a doente, que andava a pé, exalava um incómodo cheiro aliáceo e ia meter-se na cama, obrigada por uma cefaleia desagradável, vertigens, um mal estar accentuado. No dia seguinte nenhum destes sinais restava.

Desejando verificar se estaria em causa qualquer falta de asepsia ou de antisepsia ao injectar, foi, dias depois, com meticoloso cuidado feita nova injeção a que se seguiram os mesmos fenómenos reaccionais.

Estas amostras de sangue serviram a realizar experiências de anafilaxia passiva semelhantes às de Bruck, Klausner e Cruveilhier, pela técnica seguinte:

Determinadas previamente as doses sub-mortais dos medicamentos a ensaiar, injectavam-se cobaias com 4—5 cc. do sôro idiosincrásico e passadas 24 ou 48 horas fazia-se a injeção intraperitonal em doses bem suportadas do medicamento para o qual havia idiosincrasia. Por vezes conseguia-se até organizar séries de cobaias que recebiam em segunda injeção concentrações várias que permitiam ir de doses infinitas a doses sub-mortais.

Nunca, porém, pude obter resultados que se assemelhassem aos dos experimentadores citados. Nunca, neste tipo de experiências vi qualquer reacção que merecesse a etiqueta de anafiláctica.

**IV. Experiências de anafilaxia geral.** — Uma nova ordem de ensaios laboratoriais me ocorreu fazer: sensibilizar cobaias com sôro de boi nas diluições costumadas (em geral 0,01 cc. do sôro aquecido a 56°, diluido em sôro fisiológico a fazer 1/2 cc.) e fazer a segunda injeção com substâncias medicamentosas, procurando fazer verificações análogas às da anafilaxia geral de Richet. Para isso organizei dois lotes de cobaias:

*1.º lote* — os animais recebiam uma dose fixa de sôro de boi (0,01 cc.) e doses variáveis do medicamento na segunda injeção, tendo uma cobaia-testemunha para a qual a 2.ª injeção é de sôro de boi;

*2.º lote* — o inverso do primeiro, isto é, a 2.ª injeção é fixa e variável a de sôro. Uma testemunha recebeu sôro de

boi nas duas injeções. Houve, especialmente nas do 1.º lote, fenómenos de intoxicação mas só as testemunhas mostraram fenómenos nitidamente anafilácticos.

Todos êstes factos provam que não é permitido estabelecer qualquer nexo entre as idiosincrasias medicamentosas e os fenómenos de anafilaxia típica.

Falta-nos um critério de segurança para podermos afirmar que em determinado caso houve um fenómeno anafiláctico ou uma simples intoxicação. É que podem surgir dúvidas, sobretudo depois das noções de anafilaxia hereditária e de anafilaxia geral.

Ao apresentar esta, Richet conclui: « os animais sensibilizados por uma substância anafilactizante ficam, de certo modo, sensibilizados para todos os venenos, mesmo cristalóides ».

Mas nos indivíduos idiosincrásicos poucas vezes poderemos explicar por um primeiro emprêgo do medicamento a sensibilização do individuo; o que se nota na maior parte dos casos é que o medicamento acusa logo da primeira vez uma idiosincrasia.

Como explicar êstes fenómenos, querendo ver neles o cunho da anafilaxia?

Por transmissão hereditária? Por uma sensibilização ignorada, feita por qualquer processo de que não foi possível aperceber-se?

Não será isto um esforço de explicação *à outrance*?

De resto, o quadro sintomático do maior número de idiosincrasias pode dizer-se que é apenas um exagêro do normal: são fenómenos de intoxicação provocados nos indivíduos idiosincrásicos por doses que habitualmente não produzem êsses efeitos.

Pelo contrário, o quadro sintomático da anafilaxia é muito

diferente do das intoxicações provocadas pelas respectivas substâncias anafilactizantes.

Em suma, se há certos casos de sensibilidade exagerada fisiologicamente explicáveis, como o demonstraram, entre outros, Fröhlich e Chiari, não está comprovada a explicação que tendia a vulgarisar-se no sentido de aproximar as idiosincrasias medicamentosas dos fenómenos de anafilaxia.

\*

Ora, hoje afirma-se que, logo à 1.<sup>a</sup> injeção é possível provocar fenómenos anafiláticos com variadas substâncias.

O tipo dessas reacções imediatas, violentas, bruscas, é dado pela injeção intravenosa de peptona: — é o *choque peptonico*.

Transcrevo do Tratado de Medicina de Roger, Vidal e Teissier: «Os fenómenos de choque anafilático tem muita analogia com os do choque peptonico: queda da pressão sanguínea, queda da taxa de leucocitos do sangue, modificações da coagulabilidade sanguínea e variações do índice refractométrico do sôro.

.....  
Os fenómenos de choque são sempre os mesmos quer se trate de acidentes da 2.<sup>a</sup> injeção (anaf. típica) quer se trate de acidentes da 1.<sup>a</sup> injeção (peptona, certos cristalóides em altas doses). Mas, ao passo que para produzir os acidentes da 1.<sup>a</sup> injeção é preciso recorrer a fortes doses, o que caracteriza a anafilaxia é ser produzida por doses fracas».

Eis aqui já uma diferença importante. Mas há mais: as reacções no sangue — o choque hemoclásico — não dependem, dizem alguns autores, do medicamento, nem da posolo-

gia do medicamento, mas quási só da sua rapidez de introdução, pelo que só pode observar-se quando se adota a via venosa ou, pelo menos, a via hipodérmica.

Quando se procura adquirir ideias claras e nítidas acérca destas questões muito interessantes verifica-se que há uma grande confusão nas afirmações sôbre choque hemoclásico.

E, não falando já do determinismo da sua produção, nota-se que até mesmo na descrição dos sintomas ou fenômenos de choque hemoclásico (expressão que me parece por agora mais justa que a de *choque cloidoclásico*, que já envolve, de certo modo, uma explicação do seu mecanismo) há afirmações confusas e por vezes contraditórias.

Quiz experimentar também, sem *parti pris*, sem sugestões, modesta mas sinceramente.

Não trarei para aqui a exposição, que reputo árida, dos valores obtidos nas minhas experiências.

Darei apenas, resumidos em dois quadros, os principais resultados do que para o efeito nos interessa.

As determinações que até agora fiz versaram, antes e depois das injeções, com intervalos certos, sôbre: temperaturas rectais, numeração de glóbulos vermelhos, de glóbulos brancos, fórmula leucocitária, taxa de hemoglobina, coagulabilidade, por vezes viscosidade, resistência globular do sangue e tensão superficial do sôro.

[Não me foi possível, por falta de instrumental apropriado, fazer a determinação do índice refractométrico do sôro].

A pressão e a velocidade nas injeções foram sempre as mesmas, pois se utilizava um bock a uma altura invariável e desciam sempre os solutos dum nível igual para todos.

Eis os resultados:

## I — Glóbulos brancos

Solutos	‰	Antes da injeção	Depois da injeção					
			Imed. <sup>ta</sup>	15 m.	1 h.	2 h.	4 h.	6 h.
Peptona	0,5	10.200	8.600	11.800	10.400	8.300	10.400	11.800
—	0,75	12.500	9.800	10.900	11.000	9.600	—	13.000
—	1,5	9.000	6.200	8.800	8.800	—	8.900	9.200
Sêro de boi	—	12.000	9.600	9.600	10.000	12.000	13.200	13.300
Na Cl	0,3	10.000	9.200	10.600	12.000	11.600	12.300	12.700
—	0,75							
—	1,5							
Neosalvarsan	0,5	9.600	6.200	12.000	12.200	11.800	11.600	12.400
K Br	1	12.000	10.000	12.000	9.600	12.000	11.600	10.800
Ureia	1	10.200	10.000	11.100	12.000	12.300	11.700	13.100

## II — Temperaturas rectais

Solutos	‰	Antes da injeção	Depois da injeção					
			Imed. <sup>ta</sup>	15 m.	1 h.	2 h.	4 h.	6 h.
Peptona	0,3	89	89	89,2	89,4	88,8	89,1	89,2
—	0,75							
—	1,5							
Sêro de boi	—	88,5	—	89,1	89,1	88,8	88,8	88,4
Na Cl	0,35	88,6	—	88,9	89,3	89	88,8	88,8
—	0,75							
—	1,5							
Neosalvarsan	0,5	88,6	—	88,8	88,2	88,5	88,5	88,6
K Br	1	89	—	89,2	89,2	89,3	89,3	89,1
Ureia	1	89	—	89,2	88,9	89,2	—	89,2

Com os medicamentos coloides há, de facto, primeiro hipoleucocitose, depois hiper, novamente hipo, e por fim definitivamente hiperleucocitose.

Com os coloides artificiais um pouco disso também mas com carácter muito irregular e em grau menor.

As alterações do número de leucocitos estão, como verifiquei, muito sob a dependência da pressão e rapidez da injeção.

*Coagulabilidade* — achei-a sempre muito irregular tanto com coloides como com cristalóides.

Um fenómeno, porém, muito interessante eu verifiquei: a notável hiperleucocitose, com carácter persistente e até certa altura progressivo, que eu notei em coelhos que por diversas vezes tinham servido.

Seria isso o resultado de reacções cicatriciais, visto que, tanto para as injeções como para as colheitas de sangue, se escolhia na maioria dos casos a veia marginal da orelha? A verdade é que a colheita de sangue em pontos opostos na periferia mostrou quasi sempre os mesmos valores. Da mesma maneira o sangue obtido por picada do coração.

Resultados inteiramente concordes, em injeções com outro objectivo, obteve-os o prof. Busacca, (1) de Roma, com a morfina e com a cocaína, segundo nota de que só há pouco tive conhecimento.

Mais interessante ainda se me afigura o que se passa com as variações da temperatura rectal, tanto no caso de choque peptónico, como no de injeção de cristalóides: a marcha da

(1) *L'azione de la Morfina e de la Cocaína nel sangue* — in Arch. Farmac. sper. e Scienze affini, vol XXXIII.

temperatura não tem aqui o valor do sinal de Pfeiffer, estudado criteriosamente entre nós pelo falecido prof. Nogueira Lobo e pelo dr. Jorge Monjardino, de Lisboa.

\*

Tudo o que fica dito refere-se à administração por via venosa, via que não é exclusiva na produção dos fenómenos idiosincrásicos, podendo até dizer-se que entra neles em percentagem bem pequena, se atendermos a que a via venosa é, em relação às outras, das menos utilizadas na administração de medicamentos.

Em conclusão: áparte os casos pouco vulgares de *doença do sôro* e outros possivelmente realizados por produtos biológicos mas que devem ser de excepcional registo, não me parece provada a identificação que certos autores afoitamente apresentam de idiosincrasias com reacções anafilácticas.

Widal, a despeito de todas as suas concepções engenhosas, pretendendo explicar as idiosincrasias por anafilaxia, fala na necessidade de admitir uma «diátese coloidoclasica» que deverá ser familiar e hereditária. Quer dizer: dá-nos uma nova expressão pomposa, o que continua sendo pouco para nos esclarecer sôbre as idiosincrasias medicamentosas.

## IDIOSYNCRASIES MÉDICAMENTEUSES ET ANAPHYLAXIE

(RESUMÉ)

Les idiosyncrasies pour les médicaments ont été rattachées par beaucoup d'auteurs, spécialement cliniciens, à l'anaphylaxie. Ce rapprochement est, toutefois, très discutable. C'est pour contribuer à y jeter un peu de lumière que l'auteur apporte les résultats de ses recherches.

Il faut d'abord définir l'idiosyncrasie.

D'après Stokvis on dit qu'il y a idiosyncrasie :

« a) Quand des doses très faibles d'une substance chimique déterminent déjà une action aussi intense que celle produite normalement par des doses beaucoup plus élevées.

« b) Quand l'action recherchée par l'administration du médicament s'accompagne d'autres phénomènes, qui rentrent, il est vrai, dans le cadre de son action physiologique, mais qui en général n'apparaissent qu'à la suite de doses supérieures à celle que l'on a administrée.

« c) Enfin quand, après l'administration d'un médicament, nous observons, ou bien des effets qui ne rentrent pas dans le cadre de son action physiologique et paraissent ne pas lui être attribués, ou bien des effets qui sont entièrement l'opposé de l'action physiologique recherchée ».

Cliniquement, idiosyncrasie veut dire, presque toujours, hypersensibilité. Mais comment faut-il l'expliquer? Richaud

a pu dire: « à défaut d'explication satisfaisante touchant la cause vraie de ces variations, on a créé un mot pour exprimer les faits de cet ordre, un mot qui a fait fortune parce qu'il est pittoresque, qu'il dit tout et qu'il ne dit rien, et qu'ainsi il dispense de tout effort de compréhension et met à l'abri de toute demande indiscrete d'explication: c'est le mot *idiosyncrasie* ».

S'il est vrai qu'il y a des faits *idiosyncrasiques* dont on peut donner une explication physiologique (V. Meyer et Gottlieb), la plupart d'entr'eux restent pourtant inexplicés.

Doit-on y voir, ainsi qu'on l'a écrit, la marque de l'*anaphylaxie* ?

Pour les médicaments de nature albuminoïde ou tout au moins colloïde (serums, vaccins, la majorité des produits opothérapiques, etc.) on peut admettre que beaucoup de leurs actions puissent rentrer dans le cadre des phénomènes *anaphylactiques*, mais pour la plupart des médicaments, qui sont des *cristalloïdes*, il importe d'analyser ce rapprochement.

Les réactions *anaphylactiques* pour une substance quelconque sont, on le sait, très différentes des intoxications provoquées par cette substance même.

Qu'il nous suffise de considérer ces seules différences parmi bien d'autres: tandis qu'à l'*anaphylaxie* on peut assigner un cadre symptomatique propre (dyspnée, diarrhées, vomissements, convulsions, altérations sanguines profondes, hypothermie, etc.) et qu'elle est d'autant plus nette que les doses sont plus petites, les intoxications présentent des symptômes qui diffèrent beaucoup selon les substances et qui sont directement proportionnels aux doses absorbées.

Or, malgré les assertions de Stäubli, Bruck et Klausner, Cruveilhier, etc., les prétendues réactions *anaphylactiques*,

cliniques et expérimentales, pour certains médicaments (cacodilate de soude, iodoforme, antipyrine, etc.) sont plutôt à rattacher à de vulgaires intoxications ou à des phénomènes d'accumulation.

L'auteur a tâché ici de contribuer à élucider la question, qu'on peut résumer ainsi: est-il possible d'obtenir un véritable état anaphylactique au moyen de médicaments cristalloïdes?

De bien nombreuses expériences des types Th. Smith, M. Arthus, anaphylaxie passive et de la dite anafilaxie générale (injection sensibilisante de sérum et déchainante par médicaments) ont toujours été nettement négatives en tant que réactions anaphylactiques.

Toutefois, on dit maintenant qu'on peut déclancher, dès la première injection, des accidents anaphylactiques violents, brusques, avec de nombreuses substances. Le type en est fourni par l'injection intraveineuse de peptone: c'est le choc peptonique.

De l'avis de quelques auteurs, les réactions sanguines dont l'ensemble constitue le choc hémoclasique ne sont pas sous la dépendance de la substance ni de la dose, mais presque exclusivement de la rapidité de son introduction, et on ne les observe pas quand on adopte une voie autre que la voie veineuse ou tout au moins hypodermique.

Il faut avouer que les idées qu'on a présentées sur ce sujet sont encore trop confuses.

Pourtant, l'auteur s'est préoccupé de savoir si des cristalloïdes sont susceptibles de provoquer un choc hémoclasique en quelque sort semblable au choc dû à la peptone et à quelques autres substances. Les tableaux I et II résument quelques uns des résultats de ses recherches.

Il ne faut pas oublier que toutes ces expériences se rapportent à la voie veineuse, laquelle n'est pas exclusive et qui est même la moins fréquente dans l'observation des phénomènes idiosyncrasiques.

En conclusion : à part les cas, peu fréquents, d'ailleurs, de maladie sérique et d'autres, peut-être, réalisés par produits biologiques, on ne voit pas un nexé parfait entre les idiosyncrasies médicamenteuses et l'anaphylaxie. Widal, en tâchant d'établir ce rapprochement, affirme qu'il faut admettre une « diathèse colloïdologique », laquelle serait familiale et héréditaire, — c'est-à-dire qu'il nous apporte une nouvelle expression pompeuse, mais qu'il ne nous éclaire pas sur ce que nous appelons l'idiosyncrasie.

56547

