

Imunidade e permeabilidade celular

por

F. da Rocha Lagôa

Para BORDET, (4) a vida é a manutenção de um equilíbrio incessantemente ameaçado.

Nesta definição, é o sentido de vida condicionado à harmonia das trocas entre os meios interno e externo. Se o órgão decorre da função, deveria a célula viva diferenciar um elemento, especializando-o para facilitar estas trocas. E', na realidade, o que acontece, resultando dêste fato as propriedades particulares da periferia do protoplasma celular.

Se em muitas células não se pode afirmar a existência de uma membrana diferenciada, todos os atuais estudiosos do assunto são concordes em que a camada limitante celular possui propriedades que lhe são próprias, fazendo-a funcionar de maneira diferente do restante do citoplasma, apesar de parte integrante dêle. Alguns autores negaram a existência de qualquer elemento na periferia celular, destacando-se entre êles BOTTAZI, FISCHER e LAPICQUE (34), para os quais os fenômenos observados decorreriam simplesmente do estado coloidal *sui-generis*, em que se encontra o protoplasma vivo. (GLIODE de BOTTAZI). Outros tornaram-se fervorosos adeptos da existência de um elemento periférico celular com propriedades específicas, reproduzíveis *in vitro*, sendo numerosas as teorias emitidas a fim de explicar a natureza e o mecanismo de ação desta, para êles, verdadeira membrana celular.

Citaremos algumas dentre as muitas teorias existentes. Foi PFEFFER (51) o primeiro que, após estudos em membranas de precipitação, emitiu a hipótese de que a camada periférica do protoplasma era constituída de uma membrana sólida de precipitação semipermeável (permeável unicamente à água e impermeável aos sais) tendo um funcionamento idêntico às membranas artificiais de TRAUBE.

Para MEYER (43) e OVERTON (49), a membrana celular seria formada por lípidos, motivo pelo qual as substâncias lipossolúveis penetram mais facilmente nas células. Esta teoria foi estabelecida após experiências farmacodinâmicas sobre a medida de atividade de diferentes narcóticos. NATHAN-

* Recebido para publicação a 31 de Dezembro de 1945.

SON (45) a supoz formada em mosaico, composta de lípides e colóides aquosos do protoplasma, os primeiros dos quais seriam impermeáveis às substâncias lipo-solúveis, enquanto que a água e as substâncias nela solúveis passariam pelos segundos.

CLOWES (11), baseado em mecanismos coloidais, lançou a hipótese de que a camada limitante protoplásmica seria uma emulsão coloidal, em que haveria mudanças das fases, sob a influência de fatores externos. Demonstrou que uma emulsão de óleo em água transforma-se por adição de Cl_2Ca numa emulsão de água em óleo e que o estado primitivo restabelece-se pela adição de $OHNa$. Quando houvesse uma emulsão oleosa em solução aquosa, a fase da água seria contínua e as substâncias nela solúveis atravessariam, mas quando houvesse a solução aquosa em óleo, a fase do óleo é que se tornaria contínua e permeável.

HANSTEEN-CRANNER (29), baseado em experiências sobre a saída de fosfatides hidro-solúveis e não hidro-solúveis das células, e nas relações existentes entre êsses fenômenos, a temperatura e o meio químico, levantou a hipótese de que "as camadas plasmáticas dos corpos celulares (membrana exterior do protoplasma e membranas particulares dos vacúolos) se apresentam como um sistema coloidal, cujo dispersante, semi-sólido e hidrófilo, é constituído de fosfatides insolúveis na água". Neste sistema coloidal, haveria relações estreitas entre as duas modalidades de fosfatides. Usando soluções normais, verificou que a influência dos sais sobre a eliminação de fosfatides é proporcional à sua atividade coloidal. Esta concepção apoia-se principalmente no fato de nunca ter o autor constatado a saída de albuminas em células vegetais, ao passo que a saída de fosfatides, dá-se abundantemente. Posteriormente, GRAEFE (28) verificou que células vegetais intactas deixam exsudar não só fosfatides, mas também albuminas. GELLHORN (24), criticando essa teoria, pergunta como, mesmo admitindo-se a sua veracidade, explicar, então, as grandes diferenças de velocidade na passagem de diversas substâncias, fato êste que levou OVERTON a formular sua teoria lipidica.

Na concepção de FREE (19), a membrana plasmática se comporta como um colóide hidrófilo em emulsão, colóide para o qual a permeabilidade é determinada pelas modificações do teor em água da fase dispersa. O entumescimento da fase dispersa diminuiria a permeabilidade, por diminuição das vias de difusão da fase contínua. O desentumescimento agiria de modo inverso.

HAYNES (30), em 1921, lançou a hipótese segundo a qual a membrana plasmática seria constituída por um colóide em emulsão, sendo o líquido dis-

persante uma solução tamponada. Os sais e as substâncias não eletrolíticas modificariam a permeabilidade, deslocando o pH da solução tamponada. A concentração dos ions H seria assim aumentada pelos sais (os cations bivalentes seriam mais ativos que os cloretos alcalinos) e diminuída pelas substâncias não condutoras. Para êle, a permeabilidade da membrana seria máxima no ponto iso-elétrico. Um aumento da concentração em ions H provocada, por exemplo, por sais, aumentaria a permeabilidade, se o ponto iso-elétrico do colóide plasmático se achasse com pH menor que o da solução tamponada.

Experiências posteriores, realizadas por RISSE (55) em membranas artificiais e comprovadas por PFEIFFER (52) mostraram que a permeabilidade das membranas de gelatina e colódio aumentam com o entumecimento e se apresenta maior em seu mínimo que no ponto iso-elétrico.

Essas experiências apenas nos indicam, como diz GELLHORN (24), que os sais produtores de entumecimento são aqueles que aumentam a permeabilidade, ao passo que o desentumecimento produz sempre uma diminuição da permeabilidade, fenômeno que na opinião de TSCHERMAK (70) é devido à "modificação descendente, liofoba, desnaturante e agregante" dos colóides, sendo o aumento da permeabilidade resultante do fenômeno contrário "ascendente, liofilas ou hidratantes e dispersantes."

RONDONI (58) concebe a membrana celular formada por uma emulsão, em que lípidos e proteínas embebidos da água formariam as duas fases, podendo variar a parte que estivesse como fase contínua ou dispersa, de acordo com o estado funcional do protoplasma, que seria responsável por notáveis variações da permeabilidade.

DEVAUX admite, como HANSTEN-CRANNER (29), ser a membrana constituída de uma camada monomolecular. Para êle, seria uma camada monomolecular orientada, sendo todo o limite de superfície do protoplasma sempre originalmente mono-molecular, mas susceptível de espessar-se, fixando novas moléculas, devendo toda membrana plasmática possuir duas faces dissemelhantes, constituindo cada uma delas um campo de forças semimoleculares. Formaria a membrana plasmática uma verdadeira barreira dinâmica, capaz de impedir ou filtrar, uma a uma, as moléculas, orientando-as e polarizando-as, o que constituiria uma condição favorável às interações químicas e fixando-as enfim por adsorção ou quimicamente. Traube (69), em sua teoria da pressão de adesão, é de opinião que a velocidade da passagem das substâncias para o interior da célula não é apenas condicionada à sua lipo-solubilidade, mas, principalmente, a um aumento da sua tensão de superfície.

ZIPF (75), baseando-se em experiências realizadas sobre a fixação de substâncias básicas e ácidas sobre a albumina, gelatina e ácido nucleico, é de opinião que a fixação de substâncias pelas células deve ser considerada sob o ponto de vista químico, sendo um processo que se caracteriza por uma troca de ions. Admite que os cations polivalentes (sendo o pH constante, os anions ficam em equilíbrio) impedem a fixação dos venenos básicos e libertam as substâncias básicas já fixadas, e que, inversamente os anions polivalentes impedem (sendo o pH constante, os cations permanecem em equilíbrio) a fixação dos venenos ácidos e libertam as substâncias ácidas já fixadas. Considera esse autor que as substâncias lipídicas fixam os venenos ácidos ou básicos de um modo puramente químico.

Esta teoria é de grande simplicidade, mas não permite explicar as grandes diferenças de velocidade na passagem das substâncias orgânicas (sais neutros e açúcares) e as existentes entre as passagens dos ácidos e bases.

BRINKMANN e SZENT-GYORGYI (5) demonstraram que o ácido carbônico, oxigênio e amoníaco possuem certa atividade de superfície na interface da água-éter de petróleo, o que não se dá quando são, ao inverso, água-ar ou éter de petróleo-ar.

Este fato torna possível, na opinião de GELLHORN, (24) compreender a ação reguladora que exercem os mínimos processos metabólicos sobre a permeabilidade das camadas limitantes celulares e conceber a influência dos fenômenos de permeabilidade sobre os processos metabólicos. "Constata-se, assim, que a permeabilidade das superfícies limitantes tem relações as mais estreitas com os fenômenos fundamentais da vida em geral."

GORTER & GREDEL (22) demonstraram que os lipídes dos eritrocitos de várias espécies, quando espalhados, formando uma camada monomolecular, ocupam uma área que é exatamente o dobro daquela da superfície do eritrocito. Este fato os levou a admitir acharem-se os lipídes na superfície da célula, dispostos formando um folheto bimolecular, onde os grupos polares hidratados estão na interface da película, constituindo a porção hidrocarbonada da molécula o interior da membrana. As moléculas lipídicas, nesta teoria, estariam dispostas radialmente, fato que SCHIMITT (62), ao examinar a birefringência dos eritrocitos, com luz polarizada, constatou ser verdadeiro.

Recentemente, DANIELLI & DAVSON (12) baseando-se nestes estudos, admitiram, achar-se adsorvida a membrana lipídica da superfície do protoplasma, uma película de moléculas protéicas, situadas em cada interface água-

lipíde, estando no caso dos eritrocitos, as proteínas dispostas tangencialmente à superfície da célula.

RUHLAND (60) e RUHLAND & HOFFMANN (61), apoiando-se em experiências realizadas principalmente em células vegetais, lançaram a teoria segundo a qual a membrana celular seria um ultra-filtro molecular, tendo a maior importância na permeabilidade o tamanho dos poros da membrana e o estado de dispersão das substâncias. Segundo eles, os corantes ou substâncias em soluções aquosas, fortemente coloidais, quer sejam ácidas ou básicas, não são fixadas pelas células vegetais vivas, o que somente se daria quando elas formassem sistemas grandemente dispersos. Nela, teria importância capital o volume da molécula. Basearam-se eles, grandemente, no paralelismo existente entre a velocidade de penetração na célula e a difusibilidade na membrana de gelatina.

MICHAELIS (44) admite, em sua teoria, que a membrana celular seja um ultra-filtro, possuindo uma carga elétrica, devido à adsorção de ions na sua superfície. Se seus poros fôsem grandes, a passagem através dela de ions não sofreria a influência de sua carga elétrica, mas, tratando-se de um ultra-filtro, no qual os poros possuem um diâmetro um pouco superior ao da molécula a atravessar, os ions aí existentes influenciam a passagem, deixando apenas atravessar os de sinais contrários. O fato aconteceria como na membrana de colódio que, sendo de carga negativa, é seletivamente permeável aos cations e, se for eletricamente positiva, será apenas permeável aos anions.

Nenhuma das teorias aqui resumidamente expostas, consegue explicar com segurança a natureza e o verdadeiro funcionamento da camada limitante celular, mas hoje, não se pode negar a existência desse elemento física, química e micelamente diferenciado, como afirma KOPACZEWSKI (34) "A camada limitante celular é, sob o ponto de vista físico, uma camada mais densa, mais condensada, mais viscosa que as camadas subjacentes do protoplasma. Sob o ponto de vista químico, é um complexo de adsorção entre prótidos e lípidos, complexo facilmente reversível. A fase externa, por suas afinidades com a fase dispersante e por seus grupos polares, determina o sentido da corrente. Sob o ponto de vista micelar, é este um sistema hidrófilo cujo grau de hidratação depende da natureza e da concentração dos ions de contacto. Por consequência, o grau de entumescimento varia em função desses fatores e a permeabilidade também". Lembra ainda que atualmente não se deve considerar a limitante celular sob o ponto de vista morfológico, mas sim sob o ponto de vista dinâmico.

Sem dúvida, as teorias expostas mostram aspectos sob os quais, muitas vezes, devem apresentar-se, quando em funcionamento, as limitantes celula-

res. Baseiam-se quasi tôdas, no entanto, em reproduções artificiais de fatos aparentemente semelhantes aos ocorridos *in vivo*. As membranas obtidas artificialmente podem apresentar, sem dúvida, praticamente, um certo grau de permeabilidade, mas nunca possuem a propriedade de adaptação ao meio circundante, fato característico das membranas dos tecidos vivos, que possuem também o poder de auto-formação variável e adaptável a tôdas as mudanças de condições da matéria viva, tornando-se permeável em determinadas condições e impermeável em outras, sendo que algumas membranas celulares possuem não sômente a propriedade de semipermeabilidade, mas também a de permeabilidade seletiva, propriedade esta que logo desaparece com a morte da célula. Constituindo uma das características da vida, o poder de adaptação contínuo entre as condições internas e externas, e sendo a camada limitante, na célula, um dos principais elementos encarregados de mantê-la, por fôrça, será ela susceptível de funcionar sob diferentes aspectos, conforme forem as condições, podendo então se identificar aos modelos estudados, se para a manutenção do equilíbrio dos meios, tal tornar-se necessário.

A membrana, sendo parte integrante da célula viva, é, como esta, um sistema dinâmico, susceptível de alterar sua composição e estrutura com as variações do protoplasma e do meio que a circunda.

Atualmente, não se pode deixar de admitir que grandes passos já foram dados para a solução do problema, possuindo-se elementos, que se pode afirmar serem susceptíveis de aumentar ou diminuir a permeabilidade celular, fato concreto, no qual baseamos nosso trabalho.

Para terminar êste capítulo, repetiremos o que diz GELLHORN, em sua magnífica monografia "Das Permeabilitatsproblem" nossa principal fonte informadora: "Quaisquer que sejam os nossos conhecimentos atuais, pode-se concluir com certeza que as substâncias que modificam a permeabilidade da célula o fazem de modo diverso, sendo-nos impossível, até o presente, dar uma explicação dêstes fenômenos". "Apesar de tudo, temos já adquirido a certeza de que nos é possível compreender o que é, em princípio, a permeabilidade celular e, ainda, como se pode modificá-la, experimentalmente.

II

PLANO DE PESQUISA. MATERIAL E MÉTODOS

Constituiu nosso objetivo verificar a influência das variações da permeabilidade celular sôbre os fenômenos da resistência orgânica às infecções e sôbre a produção de anticorpos. Para tal, utilizamos três grupos de substâncias, com ações diferentes sôbre a mencionada permeabilidade.

O primeiro grupo, foi formado por substâncias permeabilizantes: testosterona, acetilcolina e fator de difusão do estafilococo.

Para VIALE (71), a terapêutica do rejuvenescimento, mediante transplante testicular, deve sua eficácia à ação permeabilizante dos extratos testiculares claramente demonstrada por DURAN-REYNALDS (15), PIJOAN (53), Mc CLEAN (39), CLAUDE (10) e FAVILLI (18), sendo que este ultimo, estudando o fenômeno, constatou o aumento da permeabilidade à água em ovos de ouriço do mar, quando tratados pelos referidos extratos, havendo também maior fragilidade dos glóbulos vermelhos sanguíneos, quando nas mesmas condições. Posteriormente, o mesmo autor diferenciou duas substâncias, com ação diversa, existentes nos extratos testiculares, uma presente apenas nos extratos de órgãos frescos e atuando sobre a permeabilidade celular; outra, encontrada nos extratos purificados, ativa em diluições altíssimas e responsável pelo fenômeno de difusão em alguns tecidos.

Usamos em nossas verificações o hormônio sexual masculino, propinato de testosterona sintético, que ROCHA LAGÔA (58) verificou também possuir ação permeabilizante.

A ação permeabilizante da acetilcolina foi verificada por OKAMOTO (47), GELLHORN & NORTHRUP (25) e SMOGYI & VERZAR (66). Empregamos acetilcolina Roche. A ação do fator de difusão de estafilococo foi demonstrada por DURAN-REYNALDS (15). O fator por nós usado foi obtido por técnica idêntica à do autor.

Na opinião de alguns estudiosos do assunto, entre os quais DURAN-REYNALDS (15), o elemento permeabilizante existente nos extratos testiculares é de natureza idêntica ao fator de difusão do estafilococo, designando-se ambos como "fatores de difusão". Esses fatores tem sido encontrados em várias bactérias, venenos de cobra, produtos de secreção de vários insetos e em alguns tecidos de natureza maligna. CHAIN & DUTHIE (8), identificaram alguns desses fatores de difusão com enzimas mucolíticos (hialuronidasas), descrevendo esses autores o fenômeno de difusão nos tecidos como uma ação enzimática sobre o ácido hialurônico do tecido conjuntivo. Se os fatores de difusão tem ação tissular ou celular constitue assunto ainda controverso. Servem eles para uma função nutritiva e agressiva nas bactérias, serpentes, insetos e peixes, possuindo nos mamíferos função reprodutora. Tem-se constatado que extratos com fatores de difusão altamente poderosos, quando injetados em mistura com corantes, não modificam a seletividade normal dos tecidos a eles. Côres ácidas, como o vermelho congo e T. 1824, que normalmente não se localizam no sistema nervoso, conservam esta propriedade, quando injetados com fatores de difusão. Ao contrário, a capaci-

dade de coloração normal do sistema nervoso pelo pardo de BISMARCK (côr básica) é muito aumentada quando êste é injetado nas mesmas condições. (FRIEDMAN) (71).

O segundo grupo foi constituído por substâncias que diminuem a citada permeabilidade; atropina, adrenalina e cálcio. A ação diminuidora da permeabilidade celular que possui a atropina, foi demonstrada por OKAMOTO (47), GELLHORN E. e H., (23) e VOLOSKOV (45). Usamos sulfato de atropina.

A ação da adrenalina foi verificada por LANGE (37), OKAMOTO (47), GELLHORN E. e H., (23), NETTER (46) e GELLHORN & NORTHROP (25). Usamos cloreto de adrenalina.

A do cálcio, pelos estudos de CLOWES (11), SEIFRIZ (63), ABDERHALDEN & GELLHORN (1), FAURET-FREMIET (17) e CHAMBERS (7). Empregamos gluconato de cálcio a 10%.

Enfim, o terceiro grupo foi integrado por uma substância que mantém a permeabilidade normal: a cortina (extrato de córtex suprarrenal).

A ação reguladora da córtex suprarrenal sobre o equilíbrio electrolítico é fato bastante conhecido, mas a maneira pela qual a córtex intervém nesta ação é assunto ainda controverso. Para alguns, a sua falta causaria, primariamente, uma excreção anormal de sódio, o que motivaria o desequilíbrio electrolítico. Para êstes, ela atuaria primordialmente sobre o metabolismo do sódio. Para outros, ela agiria mantendo o potássio normalmente no interior da célula. Na sua falta, êle passaria para os líquidos extra-celulares, o que seria causa da perturbação electrolítica do organismo. Ambos os pontos de vista baseiam-se em haver na insuficiência suprarrenal ou na ausência da glândula, uma diminuição do sódio plasmático, com aumento do potássio e hidratação dos tecidos, hidratação esta devida a passagem dos líquidos extra-celulares para intra-celulares. Êsses fatos desaparecem pela administração de extrato cortical. DUNCAN (14), em seu recente tratado, ensina: "O mecanismo de ação da cortina em suas conexões não é conhecido, mas provavelmente êle se exerce sobre as membranas celulares em geral e não somente sobre o rim, mantendo a sua permeabilidade normal ou impermeabilidade ao sódio e potássio e preservando a distribuição normal dêstes electrolitos e água entre as fases extra e intracelular".

Recentemente RAUSCHSCHWALBE (54) e CICARDO (9) demonstraram a ação da cortina sobre a membrana celular. O primeiro verificou que a cortina retarda a passagem do corante tropeolin na pele da rã, tanto de fora para dentro, como de dentro para fora, não afetando as mudanças de vo-

lume dos músculos da rã, quando colocadas em soluções hipotônicas, isotônicas e hipertônicas. O segundo autor demonstrou que a falta da córtex suprarrenal causa um aumento da permeabilidade celular ao potássio, que se difunde nos líquidos extra-celulares, havendo também edema dos tecidos causado pela entrada neles dos ions sódio, cloro e de água. Tôdas essas perturbações desaparecem pela administração de desoxicorticosterona (um dos princípios ativos da córtex suprarrenal), que age impedindo a saída anormal do potássio do interior celular, restabelecendo a permeabilidade normal da célula.

Ambos os trabalhos sugerem consistir a ação da córtex suprarrenal sobre a permeabilidade celular, essencialmente em mantê-la normal.

Usamos sempre extrato total de córtex suprarrenal (Eschatin Parke-Davis).

Escolhidas as substâncias a usar, procuramos verificar a sua ação sobre a resistência orgânica às infecções e produção de anticorpos.

Para o estudo da resistência, escolhemos camundongos adultos, que, foram inoculados por lotes, com os seguintes germes: *Klebsiella pneumoniae* 1.250.000; *Pseudomonas aeruginosa* 60.000.000; *Salmonella enteritidis* 900.000.000; *D. pneumoniae* 60.000.000. Para a determinação da quantidade de germes, foi empregado o método nefelométrico, sendo estas cifras escolhidas por constituírem a menor quantidade de nossas amostras capaz de produzir uma infecção septicêmica mortal em cerca de 24 horas, com exceção do Pneumococo que causou a morte em aproximadamente, 48 horas.

Foram os animais divididos em grupos de 10, recebendo, 10 a 15 minutos antes da inoculação dos germes, as substâncias de ação a estudar, por via peritoneal ou muscular, como mostram os quadros anexos.

Os animais mortos foram necropsiados, sendo sempre feita a sementeira do sangue do coração, colhido por punção asséptica.

Para as determinações de produção de anticorpos, usamos coelhos com 1.800 a 2.300 gramas, que foram imunizados com uma série de seis injeções intravenosas de um antígeno múltiplo, quasi semelhante ao empregado por ROBERTS (56) para estudar a influência do bloqueio do S.R.E. sobre a formação de anticorpos. O espaço entre uma inoculação e outra foi de 5 dias, com exceção do usado entre a primeira e segunda, que foi de 3 dias. O antígeno por nós usado foi formado por 3ml. de uma suspensão a 5% de glóbulos de carneiro desfibrinados e lavados, 2ml de soro humano recente-

mente colhido e 1ml. de uma suspensão de *Salmonella enteritidis* ($\pm 1.000.000.000$). Com êsses diferentes elementos antigênicos, procuramos verificar respectivamente a produção de hemolisinas, precipitinas e aglutininas. Foram os animais, sempre, 5 a 10 minutos antes de cada inoculação, injetados por via venosa ou muscular com as substâncias, cuja ação estudávamos, como indicam as tabelas.

Para a dosagem das hemolisinas, utilizamos a técnica habitual — diferentes diluições de sôro a dosar adicionado de uma suspensão a 2,5% de glóbulos de carneiro, desfibrinados e lavados e de complemento recente de coabaia, (2 unidades) sendo o volume completado com água fisiológica. Leitura, após 1 hora, de banho-maria a 37°.

Para dosar as precipitinas, foi o sôro diluído sucessivamente e após acrescentado, conforme a técnica, soro humano lentamente. Leitura, 5-10 minutos após.

Para dosar as aglutininas, utilizamos a técnica usualmente empregada para a realização da reação de Widal: diluições progressivas de soro adicionadas de uma quantidade constante de suspensão bacteriana. Leitura, após 24 horas de estufa a 37°.

KLEBSIELLA PNEUMONIAE

	N.º DE ANIMAIS	GERMENS INOCULADOS VIA PERITONEAL	TEMPO DE SOBRE — VIDA	NECROPSIA
INOCULADOS COM TESTOSTERONA 1,3 mgr. VIA INTRAMUSCULAR	10	K. pneumoniae 1.25 .	10 mortos — 18 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sangue do coração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
INOCULADOS COM ACETYLCHOLINE 2,5 mgr. VIA INTRAMUSCULAR	10	K. pneumoniae 1.250.00	4 mortos — 18 hs. 6 mortos — 48 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sangue do coração
	10	—	2 mortos — 18 hs. 8 vivos — 96 hs.	O exame macroscópico nada revelou
INOCULADOS COM FATOR DE DIFUSÃO 0,20 ml VIA PERITONEAL.	10	K. pneumoniae 1.250.000	4 mortos — 18 hs. 6 mortos — 24 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sangue do coração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
INOCULADOS COM ATROPINA 0,3 mgr. VIA INTRAMUSCULAR.	10	K. pneumoniae 1.250.00	5 mortos — 24 hs. 5 mortos — 48 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sangue do coração
	10	—	10 vivos — 6 hs.	—
INOCULADOS COM ADRENALINA 0,03 mgr. VIA INTRAMUSCULAR.	10	K. pneumoniae 1.250.000	4 mortos — 24 hs. 6 mortos — 48 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sangue do coração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
INOCULADOS COM GLUCONATO DE CÁLCIO 20 mgr. VIA PERITONEAL.	10	K. pneumoniae 1.250.000	1 morto — 18 hs. 3 mortos — 14 hs. 6 mortos — 48 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sangue do coração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
INOCULADOS COM CORTINA 2 u. CÃO VIA INTRAMUSCULAR.	10	K. pneumoniae 1.250.000	3 mortos — 48 hs. 7 mortos — 72 hs.	De 9 foi isolado o germen do sangue do coração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
TESTEMUNHA.	10	K. pneumoniae 1.250.000	8 mortos — 24 hs. 2 mortos — 48 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sangue do coração

PSEUDOMONA AERUGINOSA

	N.º DE ANIMAIS	GERMENS INOCULADOS VIA PERITONEAL	TEMPO DE SOBRE — VIDA	NECROPSIA
INOCULADOS COM TESTOSTERONA 1,3 mgr. VIA INTRAMUSCULAR	10	P. aeruginosa 60.000.000	6 mortos — 18 hs. 4 mortos — 24 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sangue do coração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
INOCULADOS COM ACETYLCHOLINE 2,5 mgr. VIA INTRAMUSCULAR	10	P. aeruginosa 60.000.000	8 mortos — 18 hs. 2 mortos — 24 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sangue do coração
	10	—	1 morto — 18 hs. 9 vivos — 96 hs.	O exame macroscópico nada revelou
INOCULADOS COM FATOR DE DIFUSÃO 0,20 ml. VIA PERITONAL.	10	P. aeruginosa 60.000.000	9 mortos — 18 hs. 1 morto — 24 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sangue do coração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
INOCULADOS COM ATROPINA 0,3 mgr. VIA INTRAMUSCULAR.	10	P. aeruginosa 60.000.000	10 mortos — 24 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sangue do coração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
INOCULADOS COM ADRENALINA 0,05 mgr. VIA INTRAMUSCULAR.	10	P. aeruginosa 60.000.000	7 mortos — 24 hs. 3 mortos — 48 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sangue do coração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
INOCULADOS COM GLUCONATO DE CÁLCIO 20 mgr. VIA PERITONAL.	10	P. aeruginosa 60.000.000	4 mortos — 24 hs. 6 mortos — 48 hs.	De 8 foi isolado o germen do sangue do coração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
INOCULADOS COM CORTINA 2 u CÃO VIA INTRAMUSCULAR.	10	P. aeruginosa 60.000.000	4 mortos — 24 hs. 2 mortos — 48 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sangue do coração
	10	—	4 mortos — 72 hs. 10 vivos — 96 hs.	—
TESTEMUNHA.	10	P. aeruginosa 60.000.000	1 morto — 18 hs. 4 mortos — 24 hs. 5 mortos — 48 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sangue do coração

SALMONELLA ENTERITIDIS

	N.º DE ANIMAIS	GERMENS INOCULADOS VIA PERITONEAL	TEMPO DE SOBRE — VIDA	NECROPSIA
INOCULADOS COM TESTOSTERONA 1,3 mgr. VIA INTRAMUSCULAR	10	S. ente ítidis 900.000.000	6 mortos — 24 hs. 3 mortos — 48 hs. 1 morto — 72 hs.	Dos 10 foi isolado o ger- men do sangue do co- ração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
INOCULADOS COM ACETYLCHOLINE 2,5 mgr. VIA INTRAMUSCULAR	10	S. enterítidis 900.000.000	2 mortos — 24 hs. 5 mortos — 48 hs. 3 mortos — 72 hs.	De 7 foi isolado o germen do sangue do coração
	10	—	2 mortos — 18 hs. 8 vivos — 96 hs.	O exame macroscópico nada revelou
INOCULADOS COM FATOR DE DI- FUSÃO 0,20 ml VIA PERITO- NEAL.	10	S. enterítidis 900.000.000	5 mortos — 24 hs. 5 mortos — 48 hs.	Dos 10 foi isolado o ger- men do sangue do co- ração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
INOCULADOS COM ATROPINA 0,3 mgr. VIA INTRAMUSCULAR	10	S. enterítides 900.000.000	5 mortos — 24 hs. 5 mortos — 72 hs.	De 9 foi isolado o germen do sangue do coração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
INOCULADOS COM ADRENALINA 0,05 mgr. VIA INTRAMUS- CULAR.	1	S. enterítidis 900.000.00	4 mortos — 24 hs. 4 mortos — 48 hs. 2 mortos — 72 hs.	Dos 10 foi isolado o ger- men do sangue do co- ração
	10	—	10 vivos — 96 hs..	—
INOCULADOS COM GLUCONATO DE INOCULADOS COM GLUCONATO DE CÁLCIO 20 mgr. VIA PERITO- TONEAL.	10	S. enterítidis S. enterítidis 900.000.000	3 mortos — 24 hs. 3 mortos — 24 hs. 4 mortos — 48 hs.	Dos 10 foi isolado o ger- men do sangue do co- ração
	10	—	3 mortos — 72 hs.	—
INOCULADOS COM CORTINA 2. u. CÃO VIA INTRAMUSCULAR.	10	S. enterítidis 900.000.000	1 morto — 24 hs. 3 mortos — 48 hs. 3 mortos — 72 hs. 3 vivos — 96 hs.	De 7 foi isolado o germen do sangue do coração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
TESTEMUNHA.....	10	S. enterítidis 900.000.000	3 mortos — 24 hs. 5 mortos — 48 hs. 2 mortos — 72 hs.	De 8 foi isolado o germen do sangue do coração

DIPLOCCOCUS PNEUMONIAE

	N.º DE ANIMAIS	GERMENS INOCULADOS VIA PERITONEAL	TEMPO DE SOBRE — VIDA	NECROPSIA
INOCULADOS COM TESTOSTERONA 1,3 mgr. VIA INTRAMUSCULAR	10	D. pneumoniae 60.000.000	1 morto — 18 hs. 2 mortos — 24 hs. 7 mortos — 48 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sangue do coração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
INOCULADOS COM ACETYLCHOLINE 2,5 mgr. VIA INTRAMUSCULAR	10	D. pneumoniae 60.000.000	4 mortos — 48 hs. 6 mortos — 72 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sangue do coração
	10	—	1 morto — 18 hs. 9 vivos — 96 hs.	O exame macroscópico nada revelou
INOCULADOS COM FATOR DE DIFUSÃO 0,20 ml. VIA PREITONEAL.....	10	D. pneumoniae 60.000.000	10 mortos — 48 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sangue do coração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
INOCULADOS COM ATROPINA 0,3 mgr. VIA INTRAMUSCULAR.	10	D. pneumoniae 60.000.000	4 mortos — 48 hs. 4 mortos — 72 hs. 2 mortos — 96 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sangue do coração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
INOCULADOS COM ADRENALINA 0,05 mgr. VIA INTRAMUSCULAR.	10	D. pneumoniae 60.000.000	4 mortos — 48 hs. 5 mortos — 72 hs. 1 morto — 96 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sangue do coração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
INOCULADOS COM GLUCONÁTO DE CÁLCIO 20 mgr. VIA PERITONEAL.	10	D. pneumoniae 60.000.000	3 mortos — 48 hs. 6 mortos — 72 hs. 1 morto — 96 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sangue do coração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
INOCULADOS COM CORTINA 2 u. CÃO VIA INTRAMUSCULAR.	10	D. pneumoniae 60.000.000	1 morto — 48 hs. 5 mortos — 72 hs. 4 vivos — 96 hs.	Dos 9 foi isolado o germen do sangue do coração
	10	—	10 vivos — 96 hs.	—
TESTEMUNHA.	10	D. pneumoniae 60.000.000	4 mortos — 48 hs. 5 mortos — 72 hs. 1 morto — 96 hs.	Dos 10 foi isolado o germen do sangue do coração

HEMOLISINAS

	N.º DE ANIMAIS	TITULOS MAXIMOS DE HEMOLISE ALCANÇADOS					
		1.º SANGRIA 3.º DIA	2.º SANGRIA 8.º DIA	3.º SANGRIA 13.º DIA	4.º SANGRIA 18.º DIA	5.º SANGRIA 23.º DIA	6.º SANGRIA 28.º DIA
TESTOSTENONA 5 mgr. INTRA-MUSCULAR.	1	1/20 negativo	1/100	1/1.200	1/3.200	1/6.400	1/8.000
	2	1/20 negativo	1/120	1/1.200	1/6.000	morreu	—
	3	1/20 negativo	1/80	1/1.000	morreu	—	—
	4	1/20 negativo	1/100	1/200	1/800	1/1.600	1/3.200
ACETYLCHOLINE 10 mgr. INTRA-MUSCULAR.	5	1/20 negativo	1/160	1/320	1/1.000	1/3.200	1/6.400
	6	1/20 negativo	1/100	1/200	1/1.200	1/3.200	1/6.400
	7	Morreu após a 1.ª inoculação	—	—	—	—	—
	8	Morreu após a 1.ª inoculação	—	—	—	—	—
FATOR DE DIFUSÃO 1 ml. INTRA-VENOSA.	9	1/20 negativo	1/100	1/320	morreu	—	—
	10	Morreu	—	—	—	—	—
	11	1/20 negativo	1/160	1/1.600	1/1.600	1/3.200	1/4.000
	12	1/20 negativo	1/120	1/200	1/960	1/4.000	1/6.400
ATROPINA 3 mgr. INTRA-MUSCULAR.	13	Morreu após a 1.ª inoculação	—	—	—	—	—
	14	1/20 negativo	1/160	1/200	1/800	—	—
	15	1/20 negativo	1/60	1/80	1/400	morreu	—
	16	1/20 negativo	morreu	—	—	—	—
ADRENALINA 0,2 mgr. INTRAMUSCULAR.	17	1/20 negativo	morreu	—	—	—	—
	18	1/20 negativo	1/120	1/320	1/2.000	morreu	—
	19	1/20 negativo	1/100	1/160	1/960	1/1.600	1/3.200
	20	1/20 negativo	1/60	1/320	1/1.600	1/3.200	1/6.400
GLUCONATO DE CÁLCIO 100 mgr. INTRA-VENOSA.	21	1/20 negativo	morreu	—	—	—	—
	22	1/20 negativo	1/40	1/320	1/960	1/1.600	—
	23	1/20 negativo	1/100	1/640	1/2.000	1/4.000	1/3.200
	24	1/20 negativo	1/80	1/640	1/1.600	morreu	1/6.400
CORTINA 5 u. CÃO INTRA-MUSCULAR.	25	1/20 negativo	1/80	1/400	1/960	1/2.000	1/3.200
	26	1/20 negativo	1/80	1/640	1/800	1/1.600	1/4.000
	27	1/20 negativo	1/100	1/800	1/2.000	1/4.000	1/6.400
	28	1/20 negativo	1/40	1/160	1/400	1/600	1/3.200
TESTEMUNHA.	29	1/20 negativo	1/80	1/160	1/1.600	1/3.200	1/3.200
	30	1/20 negativo	1/60	1/400	1/2.000	1/3.200	1/6.400
	31	1/20 negativo	1/20	1/640	1/3.200	1/4.000	morreu
	32	1/20 negativo	1/60	1/200	morreu	—	—

AGLUTININAS

	N.º DE ANIMAIS	TITULOS MAXIMOS DE AGLUTINAÇÃO ALCANÇADOS					
		1.º SANGRIA 3.º DIA	2.º SANGRIA 8.º DIA	3.º SANGRIA 13.º DIA	4.º SANGRIA 18.º DIA	5.º SANGRIA 23.º DIA	6.º SANGRIA 23.º
TESTOSTERONA 5 mgr. INTRA-MUSCULAR.	1	1/20 negativo	1/12.000	1/16.000	1/24.000	1/32.000	1/48.000
	2	1/20 negativo	1/10.000	1/16.000	1/16.000	morreu	—
	3	1/20 negativo	1/16.000	1/16.000	morreu	—	—
	4	1/20 negativo	1/10.000	1/10.000	1/16.000	1/24.000	1/24.000
ACETYLCHOLINE 10 mgr. INTRA-MUSCULAR.	5	1/20 negativo	1/16.000	1/16.000	1/20.000	1/40.000	1/40.000
	6	1/20 negativo	1/12.000	1/12.000	1/16.000	1/24.000	1/32.000
	7	Morreu após a 1.ª inculação	—	—	—	—	—
	8	Morreu após a 1.ª inoculação	—	—	—	—	—
FATOR DE DIFUSÃO 1 ml. INTRA-VENOSA.	9	1/20 negativo	1/ 4.000	1/12.000	morreu	—	—
	10	Morreu	—	—	—	—	—
	11	1/20 negativo	1/8.000	1/16.000	1/24.000	1/32.000	1/32.000
	12	1/20 negativo	1/10.000	morreu	—	—	—
ATROPINA 3 mgr. INTRA-MUSCULAR.	13	Morreu após a 1.ª inoculação	—	—	—	—	—
	14	1/20 negativo	1/8.000	1/8.000	1/16.000	1/20.000	1/24.000
	15	1/20 negativo	1/4.000	1/8.000	1/16.000	morreu	—
	16	1/20 negativo	morreu	—	—	—	—
ADRENALINA 0,2 mgr. INTRA-MUSCULAR.	17	1/20 negativo	morreu	—	—	—	—
	18	1/20 negativo	1/12.000	1/16.000	1/16.000	morreu	—
	19	1/20 negativo	1/ 8.000	1/10.000	1/12.000	1/16.000	1/20.000
	20	1/20 negativo	1/12.000	1/20.000	1/20.000	1/24.000	1/24.000
GLUCONATO DE CÁLCIO 100 mgr. INTRA-MUS- VENOSA.	21	1/20 negativo	morreu	—	—	—	—
	22	1/20 negativo	1/ 8.000	1/ 8.000	1/10.000	1/16.000	1/16.000
	23	1/20 negativo	1/ 4.000	1/ 8.000	1/12.000	1/16.000	1/20.000
	24	1/20 negativo	1/ 4.000	1/ 4.000	1/ 8.000	morreu	—
CORTINA 5 u. CÃO INTRA-MUSCULAR.	25	1/20 negativo	1/ 8.000	1/ 8.000	1/10.000	1/12.000	1/16.000
	26	1/20 negativo	1/ 8.000	1/ 8.000	1/16.000	1/24.000	1/24.000
	27	1/20 negativo	1/10.000	1/12.000	1/12.000	1/20.000	1/32.000
	28	1/20 negativo	1/ 6.000	1/ 8.000	1/12.000	1/16.000	1/20.000
TESTEMUNHA.	29	1/20 negativo	1/ 4.000	1/ 4.000	1/ 8.000	1/16.000	1/16.00
	30	1/20 negativo	1/ 8.000	1/16.000	1/16.000	1/32.000	1/32.00
	31	1/20 negativo	1/ 6.000	1/10.000	1/16.000	1/20.00	morreu00
	32	1/20 negativo	1/ 6.000	1/10.000	morreu	—	—

PRECIPITINAS

	N.º DE ANIMAIS	TITULOS MAXIMOS DE PRECIPITAÇÃO ALCANÇADOS					
		1.º SANGRIA 3.º DIA	2.º SANGRIA 8.º DIA	3.º SANGRIA 13.º DIA	4.º SANGRIA 18.º DIA	5.º SANGRIA 23.º DIA	6.º SANGRIA 28.º DIA
TESTOSTERONA 5 mgr. INTRA-MUSCULAR.	1	1/10 negativo	1/300	1/400	1/1.500	1/6.000	1/6.000
	2	1/10 negativo	1/200	1/300	1/1.000	morreu	—
	3	1/10 negativo	1/100	1/100	morreu	—	—
	4	1/10 negativo	1/300	1/300	1/800	1/4.000	1/5.000
ACETYLCHOLINE 10 mgr. INTRA-MUSCULAR.	5	1/10 negativo	1/200	1/200	1/300	1/4.000	1/5.000
	6	1/10 negativo	1/200	1/200	1/2.000	1/6.000	1/6.000
	7	Morreu após a 1.ª inoculação	—	—	—	—	—
	8	Morreu após a 1.ª inoculação	—	—	—	—	—
FATOR DE DIFUSÃO 1 ml. INTRA-VENOSA.	9	1/10 negativo	1/300	1/400	morreu	—	—
	10	morreu	—	—	—	—	—
	11	1/10 negativo	1/300	1/500	1/1.500	1/5.000	1/5.000
	12	1/10 negativo	1/400	morreu	—	—	—
ATROPINA 3 mgr. INTRA-MUSCULAR.	13	Morreu após a 1.ª inoculação	—	—	—	—	—
	14	1/10 negativo	1/400	1/600	1/1.200	1/3.000	1/5.000
	15	1/10 negativo	1/400	1/400	1/400	1/1.500	1/4.000
	16	1/10 negativo	morreu	—	—	—	—
ADRENALINA 0,2 mgr. INTRA-MUSCULAR.	17	1/10 negativo	morreu	—	—	—	—
	18	1/10 negativo	1/300	1/800	1/2.000	morreu	—
	19	1/10 negativo	1/200	1/300	1/1.000	1/4.000	1/4.000
	20	1/10 negativo	1/150	1/200	1/600	1/2.000	1/3.000
GLUCONATO DE CÁLCIO 100 mgr. INTRA-VENOSA.	21	1/10 negativo	morreu	—	—	—	—
	22	1/10 negativo	1/100	1/400	1/800	1/2.000	1/2.000
	23	1/10 negativo	1/200	1/500	1/1.000	1/3.000	1/4.000
	24	1/10 negativo	1/100	1/200	1/800	1/1.000	1/1.500
CORTINA 5 u. CÃO INTRA-MUSCULAR.	25	1/10 negativo	1/100	1/100	1/800	1/4.000	1/4.000
	26	1/10 negativo	1/150	1/200	1/800	1/2.000	1/4.000
	27	1/10 negativo	1/150	1/150	1/600	1/1.500	1/2.000
	28	1/10 negativo	1/200	1/300	1/1.000	1/4.000	1/5.000
TESTEMUNHA.	29	1/10 negativo	1/300	1/400	1/1.000	1/3.000	1/5.000
	30	1/10 negativo	1/200	1/200	1/800	1/2.000	1/4.000
	31	1/10 negativo	1/200	1/300	1/600	1/2.000	morreu
	31	1/10 negativo	1/200	1/300	1/600	1/2.000	morreu
	32	1/10 negativo	1/150	morreu	—	—	—

RESULTADOS

A análise dos resultados obtidos mostra-nos que os animais que foram submetidos às substâncias permeabilizantes, principalmente a testosterona e fator de difusão do estafilococo, tiveram diminuída a resistência às infecções provocadas, morrendo sempre, com algumas horas de antecedência em relação às testemunhas.

Aqueles que ficaram sob a ação da cortina — mantenedora da permeabilidade normal — tiveram sua resistência claramente aumentada às mesmas infecções, sendo o período de sobrevivência nitidamente superior ao das testemunhas.

No concernente ao observado na formação dos anticorpos "hemolisinas, precipitinas e aglutininas", verificou-se não haver influência apreciável na produção dos mesmos nos animais sujeitos aos três grupos de substâncias, notando-se, apenas, discreto aumento nas taxas de alguns dos submetidos à ação da testosterona e acetilcolina, pertencentes ao primeiro grupo das permeabilizantes.

Após esses resultados, procuramos verificar se os fenômenos observados, de ação favorecedora e protetora sobre o curso das infecções, das substâncias permeabilizantes e cortina respectivamente não seriam devidos a uma influência da parte dessas substâncias sobre outros elementos defensivos do soro (complemento, bacteriolisinas e opsoninas) ou mesmo a possível existência nelas de fatores bacterioestáticos ou favorecedores da proliferação dos germens usados nas verificações.

O título do complemento apresentou, nos animais sob a ação das mencionadas substâncias, taxas e oscilações idênticas às verificadas nas testemunhas.

As reações de Pfeiffer e opsono-citofagia, realizadas em animais nas mesmas condições, tiveram também resultados semelhantes aos das testemunhas.

As provas realizadas *in vitro*, usando-se meios de cultura líquidos, a fim de verificar-se a presença de qualquer fator bacterio-estático ou favorecedor da proliferação dos germens nas substâncias usadas, não revelaram a existência de nenhum dos elementos procurados.

Os resultados obtidos no referente à formação de anticorpos, mostram-nos que os fenômenos de resistência verificados são também independentes da ação desses elementos protetores.

Tais fatos levam-nos a admitir estarem os fenômenos observados de resistência às infecções, provavelmente, ligados aos próprios elementos celulares dos tecidos e, nestes, à sua dinâmica, que é a diretamente influenciada pelas trocas mantidas com o meio externo, fato que depende fundamentalmente da permeabilidade da camada limitante celular.

CONCLUSÕES

Do exposto, conclue-se que:

1. A permeabilidade celular desempenha papel importante nos estados infecciosos;
2. As substâncias permeabilizantes favorecem as infecções bacterianas;
3. As substâncias que diminuem a permeabilidade não exercem influência apreciável sobre o curso das infecções;
4. As substâncias que favorecem a manutenção da permeabilidade normal, como a cortina, aumentam a resistência às infecções;
5. As diversas substâncias usadas, com ação sobre a permeabilidade celular, não influenciam de maneira apreciável a formação de certos anticorpos (hemolisinas, aglutininas e precipitinas).

SUMMARY

After going through the more important theories on cellular permeability, researches were undertaken with the purpose of proving the actual influence of the various degrees of cellular permeability on the phenomena of organic resistance against infections, and on the production of antibodies. Three groups of substances known to have action on cellular permeability were used; the first consisting of the following permeable substances: testosterona, acetylcholin, and the spreading-factor of the staphylococcus. The second group included substances which help in developing low cellular permeability: atropin, adrenalin and calcium. Finally, the third group consisted of a substance which helps to maintain normal permeability: cortin (an extract of the suprarenal cortex).

In order to study the process developed by these elements with regard to organic resistance against infections, adult mice were inoculated with the following germs: *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. enteritidis* and *D. pneu-*

moniae, in the smallest possible amount capable of starting a mortal septic infection in approximately 24 hours, exception made of *D. pneumoniae* which causes death in 48 hours. The animals were divided into groups of 10, and before taking the injections containing the germs, they were given the substances under observation, through their peritoneum of intramuscularly. The animals that died were autopsied and blood was taken from their hearts by an aseptic process so as not to introduce extraneous organisms.

For the purpose of determining the development of antibodies (hemolysins, precipitins and agglutinins), rabbits were used, which had been previously immunized by a treatment consisting of 6 intravenous injections of a polyvalent antigen made of sheep blood cells, fresh human serum, and of a suspension of *S. enteritidis*.

It was concluded that :

Cellular permeability plays a very important part in the development of infections.

Permeable substances help the development of germ infections.

Substances helping to develop low permeability proved not to have any influence worth mentioning.

Substances helping to maintain normal permeability, such as cortin, increase resistance against infections.

The different substances used which have action on cellular permeability had no influence worth mentioning on the development of certain antibodies (hemolysins, precipitins and agglutinins).

It was admitted that the phenomena under study relative to resistance against infections are closely connected to the dynamics of the cellular elements, which circumstance is basically dependent on the permeability of limitations of cells.

BIBLIOGRAFIA

- 1) ABDERHALDEN E. & GELLHORN E.
1922. Studien über die Quellbarkeit von muskeln und ihre Permeabilität unter verschiedenen bedingungen Pflüger Arch. 196 : 564.
- 2) BAYLISS W.
1920. Principles of general physiology, London.
1923. The Colloidal state in its medical and physiological aspects, London.
- 3) BESREDKA A.
1937. Les Immunité locales, Paris.

- 4) BORDET J.
1939. *Traité de l'immunité*, Paris.
- 5) BRINKAMN N. SZENT-GYORGYI.
1923. Studien über die physikalisch-chemischen grundlagen ler vitalen Permeabilität Idie. Du Wirkung kappillaraktiver Stoffe aud die Permeabilität von kolloodiummembranen. *Bioch. Ztschr.* 139 : 261 : 269.
- 6) CENTANNI E.
1921. *Trattato de immunologia*. Milano.
- 7) CHAMBERS R.
1928. Micrurogical studies in cell physiology the action of the chlorides of Na. K. Ca. and Mg. on protoplasm of amoeba proteus. *J. Chem. physiol.* 8: 369.
- 8) CHAIN E. & DUTHIE E.S.A.
1939. A mucolytic enzyme in testis extracts. *Nature* 133 : 977.
1940. Identity of hyalurodinase and spreading-factor *Brit. J. Exp. Pat.* 21 : 324.
- 9) CICARDO H.
1942. Modificaciones de la permeabilidad celular al potassio y al agua producidas por la corteza suprarrenal. *Rev. Soc. Argent. de Biol.* 18 : 79.
- 10) CLAUDE A. & DURAN-REYNALDS F.
1937. Chemical properties of the purified spreading factors from testicle. *J. Exp. Med.* 65 : 661.
- 11) CLOWES H. A.
1916. Protoplasmic equilibrium. Action of Antagonistic electrolytes on Emulsions and living cells.
J. physic. Chem. 20 : 407.
1922. The action of electrolytes in the formation and inversion of oil-water system with some biological applications *J. physic. Chem.* 26 : 249.
- 12) DANIELLI J. E. & DAVSON H.
1943. *The permeability of natural membranes*. Cambridge.
- 13) DUJARRIC DE LA RIVIERE R. & KOSSOVITCH N.
1937. *Antigènes hetero-antigénés et haptènes*. Paris.
- 14) DUNCAN G.
1942. *Diseases of Metabolism* — Philadelphia.
- 15) DURAN REYNALDS F.
1928. Exaltation de l'activité du virus vacinal par les extraits de certain organes. *C. R. Soc. Biol.* 99 : 6.
1929. The effect of extracts of certain organs from normal and immunized animals on the infecting power of vaccine virus. *J. Exp. med.* 327 : 50.
1933. Studies on a certain spreading factors existing in bacterial and its significance for bacterial invasiveness.
J. Ex. Med. 58 : 161.

1933. Further studies on the influence of testicle extract upon the effect of toxins, bacteria and viruses, and the Schwartzman and Arthus phenomena.
J. Exp. Med. 58 : 451.
- 16) EHRlich P. & BOLDUAN C.
1910. Studies in Immunity. New York.
- 17) FAURE-FREMIET
1923. Propriétés osmotiques de l'Oeuf de Sabellaria alveolata.
C. R. Soc. Biol. 88 : 1028.
- 18) FAVILLI G.
1931. The effect of testicle extract on red blood cells in vitro.
J. Exp. Med. 54 : 197.
1935. Recherche sul mecanismo di diffusione di alcuni estratti d'organo nei tessuti
Speriment. 89 : 724.
1933. Sulla esistenza di fattori di origine istogena capaci de modificare la permeabilità dei tessuti — Speriment 87 : 451.
1932. Influence of some organ extracts on permeability to water of sea-urchin.
J. Cell & Comp. Physiol. 2 : 1.
- 19) FREE E. E.
1918. A colloidal hypothesis of protoplasmic permeability. Plant. World 21:141.
- 20) FREUNDLICH H.
1922. Kapillarchemie Eine darstellung der chemie der kolloide und verwandter gebiete. Leipzig.
- 21) FRIEDMAN V.
1942. Blood-Brain Barrier. Physiol. Rev. 22 : 125.
- 22) GELLHORN E.
1928. Das Permeabilitäts problem. Berlin.
- 23) GELLHORN E. & H.
1929. Über den Einflub von inkreten und vegetativen auf die permeabilität tierischer Membranen-Pflüger Arch. 221 : 247.
- 24) GELLHORN-REGNIER
1936. La Permeabilité. Paris.
- 25) GELLHORN E. & NORTHRUP
1932. Does physiological excitation increase permeability. Am. J. Physiol. 100 : 173.
- 26) GIBBS V.
1919. L'équilibre des substances hétérogènes. Paris.
- 27) GORTER E. & GRENDL
1925. On bimolecular layers of lipoids on the chromocytes of the blood. J. Exp. Med. 41 : 439.
- 28) GRAEFE V.
1925. Zur Physiologie und Chemie der Pflangenphosphatide.
Biochen. Z. 159 : 444.

- 29) HANSTEN-CRANNER B.
1919. Beitrage zur Biochemie und Physiologie der zellewond und der plasmatische grenzschichten (Vorläufige Mitt).
Ber. detsch. Bot. ges. 37 : 380.
- 30) HAYNES D.
1921. The action of salts and non electrolytes upon buffer solutions and amphoteric electrolytes and the relation of these effects to the permeability of cell.
Biochm. J. 15 : 440.
- 31) HOEBER R.
1924. Physicalische chemie der zelle und der gewebe. Leipzig.
- 32) JORDAN E. O. & FALK I. S.
1928. The newer knowledge of bacteriology and immunology. Chicago.
- 33) KOLMER J.
1926. Infection Immunity and Biologic Therapy.
- 34) KOPACZEMSKI W.
1933. Traité de Biocolloidologie. Paris.
- 35) KOULIKOFF V. C.
1927. Equilibre ionique et immunité. Soc. Biol. 516.
- 36) LACORTE J. G.
1940. Compêndio de Bacteriologia e Imunologia. Rio.
- 37) LANGE H.
1922. Die Einwirkung des Adrenalins auf die Permeabilität von Muskelfasergrenzschichten.
- 38) LEWIS W. MC
1920. Traité de chimie physique. Paris.
- 39) MC CLEAN D.
1933. The influence on tissue permeability of a substance extrated from mamalian testes. Biological Rev. 8 : 345.
- 40) MAGRASSI F.
1935. L'immunità locale tissurale e cellulare. Milano.
- 41) MARRACK J. R.
1938. Chemistry of antigens and antibodies. London.
- 42) MENKIN V.
1940. Dynamics of inflamation. New York.
- 43) MEYER H.
1899. Zur theorie der alkoholnarkose.
Arch. f. Exp. Path. 42 : 109.
- 44) MICHAELIS L.
1925. Contribution to the theory of permeability of membranes for electrolytes.
J. Gen. Physiol. 8 : 33.

1926. Die Permeabilität von Membranen-Naturwiss 14 : 33.
1925. Practical physical and colloid chemistry. Cambridge.
- 45) NATHANSON A.
1904. Über Regulationsercheinungem in Stoffaustausch-Jahrb. wissensch. Bot. 38 : 249 : 1903 e 39 : 607.
- 46) NETTER H.
1922. Die Stellung des Kaliuns in EleKtrolitsystem des MusKels. Pflüger Arch. 234:680:
- 47) OKAMOTO Y.
1924. Üntersuchugen über die Wirkungen der vegetativem gifte au der Skelette-muskel.
Pflüger Arch. 204:726:
- 48) OSTWALD Wo.
1924. Manipulation de chimie colloidale Paris.
- 49) OVERTON E.
1895. Über die osmotischen Eigenschften der lebeden Pflugen und Tiergellen.
Vjschr. naturforsch. ges. Zurich 40:159.
- 50) PERLA D. MORMORSTON Y.
1941. Natural resistance and clinical Medicine, Boston.
- 51) PFEFFER W.
1877. Osmotische Untersuchungen
Studien zur Zellmechanik, Leipzig.
- 52) PFEIFFER
1931. Übeer die Verschiebedung des isoelektrischen Punktesmittels Formaldehyde (Vorläujige Mitteilung) Zeitschr. F. Mikroskopie 48 : 88.
- 53) PIJOAN
1931. The action of testicle, kidney and spleen extracts on the infective power of bacteria.
J. Exp. Med. 53 : 37.
- 54) RAUSCHSCHWALBE H.
1940. Permeabilitäts — Studies mit cortidyn Arch. expt. Path. Pharmakol — 195° 425°.
- 55) RISSE O.
1926. Über die Durchlänigkeit von Kolloidium und Eiweibmenbranen für einig Ampholyte. I Der Einflut der H. und OH — Ionenkonzentration.
Pflügers Arch. 212 : 375.
- 56) ROBERTS E. F.
1926. The reticulo-endothelial system and antibody production.
J. Immunol. 16 : 137.
- 57) ROCHA LAGOA, J. P.
1922. Adsoição. Rio.

- 58) ROCHA LAGÔA F. P.
1944. Influencia da testoterona e do extrato testicular total sôbre o curso de infecções bacterianas. *Brasil-Médico* 43 e 44 : 1.
- 59) RONDONI P.
1928. La patologia generale del ricambio proteico *Biol. Med.* 8 : 387.
- 60) RUBINSTEIN M.
1932. *Traité pratique de serologie et de serodiagnostic.* Paris.
- 61) RUHLAND W.
1909. Zur frage der Ionempermeabilität *Z. Bot.* 1 : 747.
1913. Zur krïtik der lipoidund der ultrafilter theorie der Plasmabaut nebst Beobachtungen über die Bedeutung der elektrischen Ladung der Kolloide für, ihre vitalaufnahme. *Biochem. Z.* 54 : 59.
- 62) RUHLAND W. & HOFFMANN C.
1924. Beitrage zur ultrafiltertheorie des Plasmas *Ber. Sächs Akad. Wiss. Leipzig* 76.
1925. Die Permeabilität von *Beggiatoa mirabilis* *Planta (Berl.)* 1 : 1.
- 63) SCHIMITT F. O. BEAR R. S. & PONDER E.
1938. The red cell envelope considered as a wiener mixed body *J. Cell. Comp. Physiol.* 11 : 309.
- 64) SEIFRIZ W.
1923. Phase reversal in emulsions and protoplasm *Am. J. Physiol.* 66 : 124.
- 65) SHERWOOD N. P.
1941. *Immunology.* London.
- 66) SIEVEKING H.
1914. *Moderne probleme der physik.* Braunschweig.
- 67) SMOGYI J. C. & VERZAR F.
1941. Effect of acetylcholine and potassium in the adrenalectomized animals. *Arch. Inter. pharmacodinamie* 65 : 221.
- 68) STEEL M.
1937) *Biological and clinical chemistry.* Philadelphia.
- 69) THADDEA S.
1943. *Insuficiencia suprarrenal y sus formas clinicas.* Madrid.
- 70) TRAUBE J.
1913. Theorie des Handdruckes und Lipoidtheorie *Biochem. Z.* 54 : 306.
- 71) TSCHERMAK A.
1924. *Allgemeine Physiologie.* Berlin.

- 72) VIALE G.
1937. Citado por Krausz — Castelli C — il problema della permeabilità cellulare e delle sue variazioni nell anafilassi e nell allergia. Boll. Sier. Mil. 16 : 124.
- 73) VOLOSKOV A.
1939. The effect of atropine on the Alkaline reserve and the cations (Calcium and Potassium) of the blood.
Bull. biol. med. expet. U.R.S.S. 8 : 6 : 457.
- 74) WEISS O.
1919. Grundriss der physiologie zweiter teil : Biophysik. Leipzig.
- 75) ZINSSER H.
1940. Immunity Principles and application in medicine and public health.
New York.
- 76) ZIPF K.
1930. Über kontrakterregenden Muskelgifte die antagonistische wirkung der Lokalanästhetika gegenüber Natriumrhodanid. Natriumsalicylat Natriumbenzot and Natriumjodid.
Arch. J. exptl. Path. u. Pharmakol. 149 : 76 : 85.
-