

Bernardino A. Pinto de Barros Nobre

B. P. N.

O Tetano Traumatico

(ESTUDOS RECENTES)

DISSERTAÇÃO INAUGURAL

APRESENTADA À

ESCOLA MEDICO-CIRURGICA DO PORTO



PORTO

Typ. de A. F. Vasconcellos, SUCCESSORES

51, Rua de Sá Noronha, 51

1899

93/11 ENC

Ao dia do seguinte, pelas 12 horas
da manhã

Presidente O. B. de S. M. de S. M. de S. M.
Ser. do Valle

Conseilho
Con. M. de S. M. de S. M. de S. M.
Arg.^{tes} { M. de S. M. de S. M. de S. M.
candidato Arg.^{tes} Correira de S. M.
Robert. Bellarmine de S. M.
Joaquim de S. M. de S. M. de S. M.

ESCOLA MEDICO-CIRURGICA DO PORTO

DIRECTOR INTERINO

DR. AGOSTINHO ANTONIO DO SOUTO

SECRETARIO

RICARDO D'ALMEIDA JORGE

Corpo Cathedratico

Lentes cathedricos

1. ^a Cadeira — Anatomia descriptiva geral	João Pereira Dias Lebre.
2. ^a Cadeira — Physiologia	Antonio Placido da Costa.
3. ^a Cadeira — Historia natural dos medicamentos e materia medica	Illydio Ayres Pereira do Valle.
4. ^a Cadeira — Pathologia externa e therapeutica externa	Antonio Joaquim de Moraes Caldas.
5. ^a Cadeira — Medicina operatoria.	Dr. Agostinho Antonio do Souto.
6. ^a Cadeira — Partos, doenças das mulheres de parto e dos recém-nascidos.	Candido Augusto Corrêa de Pinho.
7. ^a Cadeira — Pathologia interna e therapeutica interna	Antonio d'Oliveira Monteiro.
8. ^a Cadeira — Clinica medica	Antonio d'Azevedo Maia.
9. ^a Cadeira — Clinica cirurgica	Roberto B. do Rosario Frias.
10. ^a Cadeira — Anatomia pathologica.	Augusto Henrique d'A. Brandão.
11. ^a Cadeira — Medicina legal, hygiene privada e publica e toxicologia	Ricardo d'Almeida Jorge.
12. ^a Cadeira — Pathologia geral, sociologia e historia medica.	Maximiano A. d'Oliveira Lemos.
Pharmacia	Nuno Freire Dias Salgueiro.

Lentes jubilados

	José d'Andrade Gramaxo.
Secção medica	Dr. José Carlos Lopes.
	Pedro Augusto Dias.

Lentes substitutos

Secção medica	João Lopes da S. Martins Junior.
	Alberto Pereira Pinto d'Aguar.
Secção cirurgica	Clemente J. dos Santos Pinto.
	Carlos A. de Lima.

Lente demonstrador

Secção cirurgica	Luiz de Freitas Viegas.
----------------------------	-------------------------

A Escola não responde pelas doutrinas expendidas na dissertação e enunciadas nas proposições.

(Regulamento da Escola, de 23 de abril de 1840, artigo 155.º)



A SAUDOSA MEMORIA

DE

Meu pae



À MEMORIA DO BENEMERITO

Bruno Alves Nobre

À MEMORIA DO ILL.^{mo} E EX.^{mo} SNR.

Dr. Leonardo Torres

EM TESTEMUNHO DE GRATIDÃO

O. D. C.

O ALUMNO PENSIONARIO,

Bernardino A. Pinto de Barros Nobre.

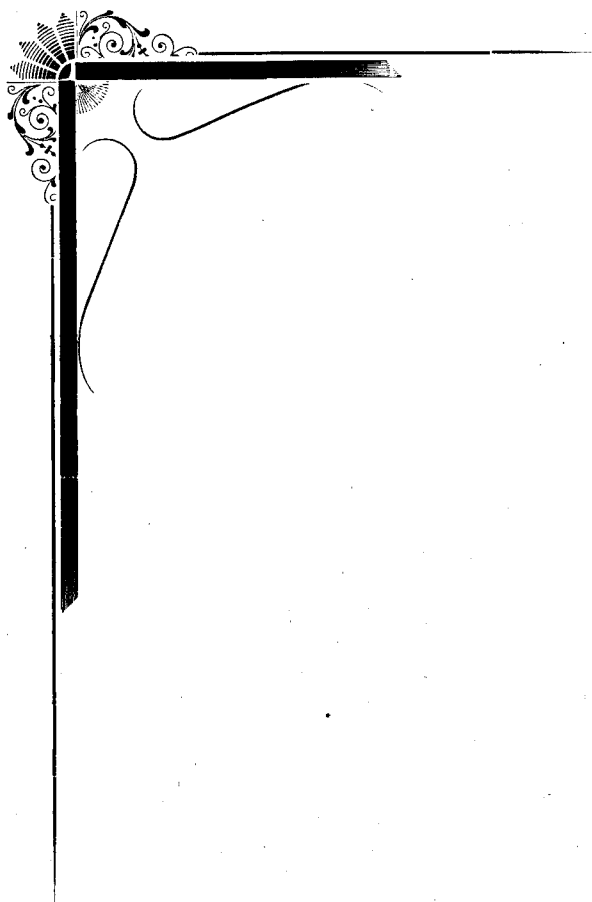
 minha mãe

A minhas irmãs e irmãos

Aos meus condiscipulos

E

AOS MEUS AMIGOS



PROLOGO

Escrevemos não por distracção, nem tão pouco para que aproveitem a alguém as considerações expendidas no decurso d'esta obra, imperfeita e sobretudo muito incompleta. Escrevemos por grande necessidade.

Obriga-nos a Escóla, como prova final da nossa carreira academica, a apresentação e defeza d'uma *Dissertação Inaugural*.

O thema que escolhemos *O tetano* foi-nos suggerido pelo grande numero de trabalhos recentes, apresentados sobre este assumpto, especialmente na França e Allemanha.

Lemos o que de mais moderno existia escripto, e com bastante pezar vimos que esses estudos foram bem pouco productivos, e muito escassos em conclusões.

O pouco tempo, porém, de que dispunhamos, não nos permittia mudar d'assumpto, e assim deliberamos fixar definitivamente a nossa primeira resolução.

O cumprimento de um dever, e de modo algum a pretensão de apresentar obra de valor, trazendo conhecimentos novos á sciencia, é pois o fim que tem em vista o singello trabalho que temos a honra de submetter á apreciação do illustrado jury, a quem pedimos toda a indulgencia para os muitos defeitos que por certo n'elle ha de encontrar.

Junho de 1899.

U auctor.

CAPITULO I

Etiologia

O tetano é uma affecção commum ao homem e a certos animaes, especialmente aos solipedes; é essencialmente caracterisado por contracturas dolorosas, acompanhadas de convulsões, principiando pelos musculos das maxillas, e generalisando-se em seguida progressivamente.

É sempre uma complicação das feridas, e, posto que a mais ligeira picadura possa ser a origem do tetano, são em geral os grandes traumatismos, as feridas anfractuosas, os esmagamentos e as fracturas complicadas, que se acompanham mais frequentemente d'esta affecção.

A maculação pela terra, muito habitual n'estas especies de accidentes, é uma condição etiologica de primeira importancia.

Tem sido assignaladas, antigamente sobretudo,

epidemias de tetano n'uma sala cirurgica, na clientela d'um medico, d'um parteiro, d'um veterinario, depois das grandes batalhas especialmente.

Certos paizes, certas regiões são mais particularmente infectadas de tetano.

Actualmente, em virtude dos progressos da asepsia e antisepsia cirurgicas, o tetano operatorio desapareceu quasi por completo dos hospitaes, e complica muito raras vezes os traumatismos accidentaes. Existe sempre uma incubação de duração variavel (seis a dez dias no homem), entre o accidente e o apparecimento das primeiras contracturas. A simples consideração das condições etiologicas acima apontadas basta para evidenciar a natureza infecciosa do tetano.

O agente productor do tetano foi descoberto por Nicolaïer em 1884. Inoculou terra da rua em coelhos, caviás e ratos, e conseguiu tetanisa-los a todos; analysando o pús local extrahido da ferida de inoculação, notou que continha bacillos em fórma de alfinetes, isto é, terminados por uma dilatação n'uma das extremidades; e pela reinoculação pôde produzir o tetano. Examinando egualmente ao microscopio essas terras, viu que encerravam, entre outros microbios, um constante, esporulado, tetanigenico.

Succederam-se os trabalhos n'este sentido, e, com Nicolaïer, muitos e habéis experimentadores tomaram sobre si a espinhosa tarefa de demonstrar que o microbio esporulado era tetanifero e não inoffensivo, como muitos outros que a inquinam.

Não diziam assim os seus adversarios scientificos, que queriam que aquelle microbio não tivesse a constancia referida, e que a sua existencia não fosse a condição indispensavel do apparecimento do tetano no animal com elle inoculado.

Depois de uma luta aturada, depois de innumeros e ferteis trabalhos, ficou definitivamente assente a origem tetanigenica do microbio.

Verneuil, n'um relatorio apresentado á Academia das Sciencias, admittia a natureza brogenica do tetano, mas rejeitava e oppunha-se tenazmente a aceitar a sua origem tellurica. Diz elle que a terra só contém os elementos geradores do tetano depois de maculada pelos excrementos do cavallo; invocava esta razão para concluir da eminente acção tetanigenica dos presepios e cavallariças.

Explicava assim a enorme frequencia do tetano entre os feridos n'aquelles logares, entre os individuos que mais estão em contacto com os cavallos, como são palafreneiros, ferradores, etc.

Citava uma alluvião de casos para affirmar a origem equina do tetano.

É insustentavel, porém, esta theoria, porquanto seriamos forçados a rejeitar o adubamento das terras, condição essencialissima para a manutenção da sua virulencia. Não é verdade que seja o cavallo que transmite o microbio á terra, mas sim é esta que o cede áquelle. E é evidente isto desde que Rietoch encontrou o bacillo e os seus osporos nas forragens, e depois que Sormani o encontrou nos excrementos de

animaes nutridos com forragens maculadas pela terra; é evidente, dizia eu, que, ingerindo os animaes conjunctamente com os alimentos uma certa quantidade de terra, engulam ao mesmo tempo esporos e bacillos tetanicos.

Por demais apontarei duas observações comprovativas da origem tellurica, registadas nos Annaes do Instituto Pasteur ¹.

Le Dantec conta «que os indigenas das Novas Hebridas se servem de flechas envenenadas, como armas de guerra. A haste da flecha terminava por uma ponta d'osso humano, sufficientemente delgada para quebrar com o choque; era mergulhada no lodo dos pantanos, e em seguida impregnada d'uma substancia viscosa, susceptivel de reter á superficie parcelas d'este lodo».

«A 12 d'agosto de 1875, a fragata Le Pearle abordara á bahia de Carlisle, defronte da ilha de Santiago. Saltou em terra um destacamento da equipagem, que foi assaltado pelos indigenas. Um official e cinco marinheiros foram feridos, e, comquanto as feridas não apresentassem gravidade alguma, succumbiram ao tetano o official e dois homens».

Não ha por conseguinte duvida alguma em admitirmos e accetarmos a origem tellurica, firmada em bases tão positivas.

¹ Le Dantec, Origine tellurique du poison des flèches des naturels des Nouvelles Hebridés (Océanie). *Annales de l'Institut Pasteur*, 1891.

*

Apezar de repetidos ensaios para cultivar o bacillo em presença do ar, Nicolaïer não o pôde conseguir; e só mais tarde, em 1889, Kitasato teve a gloria de o isolar e obter culturas puras.

O bacillo de Nicolaïer Kitasato é um bacillo em fôrma d'alfinete, anaerobio, podendo pullular em meios relativamente arejados, e de preferencia nos ligeiramente alcalinos e recentemente preparados.

Examinados ao microbio, os bacillos d'uma cultura em caldo são simplesmente lineares, mais ou menos compridos, algumas vezes filamentosos, moveis. Muito rapidamente, desde o segundo ou terceiro dia, e algumas vezes ao cabo de trinta e seis horas, apparecem os esporos n'uma das extremidades. É então typica a fôrma em alfinete; a mobilidade diminue.

Alguns dias depois o aspecto da cultura é polymorpho; vêem-se bacillos esporulados, outros lineares, enfim esporos isolados e restos de bacillos.

O bacillo cõra-se facilmente pelas côres d'anilina (fuchsina, violete de genciana). O esporo tetanico é muito resistente; supporta cinco minutos de ebullição e quinze minutos de exposição a 110° no estado secco. Resiste mais de dez horas a uma solução d'acido phenico a 5 %, mais de tres ao sublimado a $\frac{1}{1000}$, e pôde viver muitos annos ao abrigo do ar e da luz. As culturas são susceptiveis de dar o tetano em doses infinitesimaes. Quasi todos os animaes de labora-

torio são sensíveis, e a inoculação pôde fazer-se por todas as vias, excepto por ingestão, a não ser que uma ferida interna possa servir de porta de entrada.

O bacillo do tetano não se generalisa no corpo dos tetanicos; fica localizado na ferida, d'onde desaparece muito rapidamente deixando unicamente esporos.

*

Para que um individuo contraia o tetano, não basta que tenha uma ferida maculada de esporos ou bacillos de Nicolaïer; são precisas e indispensaveis certas condições para a eclosão ao tetano. «Les spores tetaniques pures et privées de toxine ne se developpent pas dans les tissus sains». (Vaillard et Rouget).

Quando se injecta uma cultura de bacillos n'um animal, este torna-se tetanico, não porque se lhe inoculem bacillos, mas porque a cultura introduzida contém a toxina sufficiente, o veneno previamente formado para produzir o tetano. Se aquecermos e lavarmos cuidadosamente os esporos d'uma cultura, a ponto de destruir toda a toxina formada, e de lhe subtrair a toxina adherente ao protoplasma microbiano, poderemos introduzir 2:500 esporos debaixo da pelle do caviá sem produzir o tetano, uma vez que a injectão seja feita asepticamente. Reiteraram-se estas experiencias sempre com bom exito, em virtude das quaes se concluiu que o tetano é uma intoxicação e não uma infecção pelo bacillo de Nicolaïer.

Qual a razão porque os esporos tetanicos da terra, que não são impregnados de toxina, são susceptíveis de produzir o tetano? Não são elles tetaniferos senão encontrando condições favoraveis. Quaes são ellas? Podemos produzir o tetano com esporos puros e desprovidos de toxina por meio de certos artificios: 1.º, misturando-os com acido lactico; 2.º, injectando conjunctamente carvão pulverisado no sangue; 3.º, inoculando-os, envolvidos por um sacco de papel de filtro ou collodio; 4.º, misturando-os com determinados outros microbios. Têm por fim estes artificios proteger os esporos contra os phagocyts.

Um esporo tetanico é destruido por estes n'um tecido são, mas se os phagocyts estão occupados em outra parte por causa da attricção ou destruição dos tecidos, por particulas de carvão, por outros microbios, se estão separados por um obstaculo tal como uma barreira de collodio, os esporos desenvolvem-se livremente e segregam o veneno tetanico. Assim se explica facilmente a pouca frequencia do tetano.

A ferida deve ser anfractuosa, contusa, maculada de terra e d'outros microbios, para permittir o desenvolvimento d'um bacillo que é anaerobio, e que exige as condições favoraveis acima enumeradas.

Na producção do tetano natural intervem uma condição mais importante ainda; quero referir-me ao papel desempenhado pelas associações microbianas. Se isolarmos os microbios d'um pús tetanico, encontramos sempre um grande numero de especies aerobias; algumas d'estas, entre as quaes figura por ex-

cellencia o *Micrococcus prodigiosus*, associadas aos esporos tetanicos geram seguramente o tetano.

O papel d'estas associações foi posto em evidencia pela inoculação simultanea de bacillos esporulados, privados de toxina, e de uma cultura de *M. prodigiosus*. Estes microbios actnam n'estas symbioses, não pelos seus productos soluveis, mas por si mesmos, at-
trahindo e talvez matando os phagocytos da região. O tetano não é indefinidamente reinoculavel em série, porque os microbios, que associados ao do tetano fazem irromper a doença, desapparecem gradualmente do pús inoculado; esta purificação arrasta consigo o insuccesso da inoculação. Estes factos constituem um dos mais frisantes exemplos da importancia das associações microbianas em pathologia.

Agora que estamos de posse dos conhecimentos etiologicos indispensaveis para o estudo da pathogenia do tetano, e sabendo nós as condições em que o bacillo de Nicolaïer póde gerar esta doença, vamos estudar o mecanismo pelo qual produz elle o symptoma caracteristico, a contractura.

CAPITULO II

Pathogenia

A contractura muscular constitue o principal symptoma do tetano, quer este seja espontaneo, quer experimental; é ella que faz o diagnostico, que fixa o momento da eclosão da doença.

Como será que o bacillo de Nicolaïer, localizado na ferida ou na região artificialmente inoculada, produz este symptoma?

Já Nicolaïer, constatando a não generalisação do bacillo no organismo dos tetanicos, tinha emittido a hypothese de que o microbio devia segregar in loco um veneno soluvel, cuja diffusão produzia as contracturas locaes e a sua generalisação.

Knud Faber, em 1890 isolou das culturas puras do bacillo o veneno tetanico, mais conhecido por toxina tetanica. Briegel e Fraenkel, no mesmo anno tinham extrahido das culturas tetanicas uma substan-

cia de natureza albuminosa, capaz de provocar as contracturas; as suas experiencias chimicas, porém, não constituíram um processo seguro e pratico de isolamento.

A experiencia fundamental de K. Faber é muito simples; faz-se diariamente nos laboratorios. Consiste em filtrar sobre porcellana (filtro de Chamberland) uma cultura em caldo de bacillos tetanicos. A injeção de doses infinitesimaes do liquido, assim privado de elementos figurados, gera o tetano justamente da mesma maneira que a inoculação da cultura completa. Esta cultura filtrada contém dissolvido o veneno tetanico, ou toxina tetanica.

Faber estuda a marcha do tetano no caviá e nota o periodo d'incubação, que separa o momento da injeção do apparecimento dos primeiros symptomas.

Vê mais que a injeção intravenosa dá um tetano generalizado, que não pôde obter por via ingestiva; mostra que um aquecimento de cinco minutos a 65° torna a toxina inoffensiva, e admite que esta é uma toxalbumina, visinha do veneno diphterico, da jecquiritina, etc.

Tizzoni e Catani, no mesmo anno em 1890, publicam um excellento estudo da toxina tetanica, que injectam por differentes vias; notam que a substancia activa é soluvel na agua, não dialysavel, precipita pelo alcool e é destruida pelo calor e acidos mineaes.

A cultura filtrada contém um fermento, que actua em solução alcalina.

Publicações ultteriores de Vaillard, Vincent, etc., vieram confirmar e precisar melhor as descobertas de Knud Faber, Tizzoni e Catani.

A substancia activa é, como disse, precipitavel pelo alcool. Tratando, pois, a cultura filtrada por 10 a 15 volumes de alcool absoluto, obtem-se um precipitado que contém, depois d'um tempo sufficiente, toda a substancia contracturante. O extracto alcoolico injectado não produz contractura; o precipitado, redissolvido na agua, é susceptivel de gerar o tetano; a substancia activa não dialysa e adhire a certos precipitados.

Todos estes caracteres collocam a toxina tetanica ao lado da toxina diphterica, ao lado das substancias soluveis phlogogenicas segregadas por certos microbios. Estas substancias formam um grupo de productos de natureza albuminoide, visinhos das diastases ¹.

*

Já sabemos que a injectão de toxina nos animaes reproduz exactamente os symptomas do tetano espontaneo ou consecutivo á inoculação da cultura completa. Estes symptomas, contracturas com convulsões, dyspnea, acceleração do pulso, etc., differem um pouco, segundo a via escolhida para a injectão do veneno. Geralmente a injectão é feita debaixo da

¹ A descoberta dos productos soluveis microbianos toxicos de natureza albuminoide é devida a Arloing (1888).

pelle ou nos musculos. Enquanto que no homem o tetano principia quasi sempre pelos musculos constrictores das maxillas, seja qual fôr a região infectada, na maior parte dos animaes a contractura começa pelos musculos da região injectada, e durante um certo tempo o membro que recebeu a toxina é o unico contracturado. Opera-se em seguida a generalisação, começando geralmente pelo membro opposto para subir ao tronco e membro superior. Podemos mesmo, com uma dóse pequena de toxina, limitar a contractura a um só musculo; a cura é então a regra.

Os solípedes, debaixo do ponto de vista da apparição e generalisação do tetano, comportam-se como o homem; certos musculos, posto que afastados da região injectada, são os primeiros a contracturar-se. Se a injectão é intravenosa, o tetano generalisa se immediatamente; apparece (sempre depois de incubação) em todos os musculos ao mesmo tempo.

É preciso, porém, para tetanisarmos um animal por via circulatoria, empregar uma dóse muito maior de toxina. Isto é sobretudo bem nitido para os animaes pouco sensiveis, como o cão, etc.

Quatro c. c., por exemplo, injectados na coxa d'um cão, geram um tetano mortal; serão necessarios 20 ou 25 c. c. da mesma toxina para tetanisar um cão do mesmo peso, se os introduzirmos na veia jugular. Em geral devemos sempre injectar oito ou dez vezes mais toxina no sangue do que no musculo ou debaixo da pelle para obtermos o mesmo effeito.

A injectão intra-peritoneal dá egualmente o te-

tano generalizado ao mesmo tempo em todos os musculos.

Roux et Borrel injectaram a toxina directamente na substancia cerebral do coelho, caviá, etc., e, depois d'uma incubação de 8 a 12 horas, em lugar de contracturas permanentes, obtiveram o tetano cerebral: excitação, crises convulsivas intermitentes, perturbações motrizes, polyuria, etc.

Até 1892, admittia-se que o bacillo de Nicolaïer segregava productos soluveis, estrychnicos, actuando directamente sobre o organismo como as outras toxinas conhecidas ou como os alcaloides, a estrychnina por exemplo.

J. Courmont et Doyon ¹ em 1893, notaram que a toxina tetanica apresentava no seu modo de acção particularidades que a distinguem da maioria das outras toxinas microbianas; é o typo d'uma classe especial de productos soluveis microbianos toxicos.

Não quero dizer com isto que seja este o unico veneno que actua depois d'incubação. Entre as toxinas microbianas devemos apontar a toxina diptERICA, e entre as substancias albuminoides vegetaes a ricina e a abrina.

Antes d'essa data, já K. Faber e todos os auctores, que tinham obtido o tetano experimental, viram que durante muitas horas ou muitos dias o animal injectado não apresentava perturbação alguma apre-

¹ J. Courmont et Doyon, Société de Biologie, 11 mars 1893 et 14 mai 1898. *Révue de médecine*, janvier 1894.

ciavel da saude; depois d'este periodo silencioso apparecia a primeira contractura.

Ninguem, comtudo, havia pensado em interrogar-se sobre se seria possivel supprimir o periodo de incubação, augmentando as doses do veneno. Foi este facto averiguado e constatado por J. Courmont et Doyon, depois de innumeradas experiencias feitas em coelhos, cães, caviás, etc.

Ficou então bem assente que existe um periodo fatal d'incubação entre a injectão de toxina e a appareção das contracturas, e mais que nunca o augmento das doses, a escolha da porta de entrada podem supprimir nem encurtar este periodo além d'um certo limite.

*

Antes de entrarmos propriamente no estudo das differentes theorias, que tem sido apresentadas para explicar a pathogenia do tetano, convem que conheçamos alguns pontos curiosos de historia da intoxicção tetanica.

Um animal é attingido do tetano espontaneo; o bacillo segrega na ferida a toxica soluvel que se diffunde no organismo e gera a doença. Um animal recebe por injectão a toxina já formada, e torna-se ou não tetanico, segundo a sua receptividade, a dose empregada, etc. Procurando a toxina nos órgãos, nos humores d'esses animaes, parece-nos que deviamos ir encontral-a regularmente, pelo menos nos liquidos organicos, e que a quantidade do veneno diffundido

devia, no caso do tetano espontaneo, augmentar até á morte. É assim que se comportam as intoxicações microbianas, ou pelo menos é assim que nós o supomos.

Um homem portador d'um abcesso, é attingido de symptomas geraes graves; abre-se e limpa-se o abcesso, destróe-se o laboratorio de venenos, e as perturbações morbidas desapparecem immediatamente. Ora não é assim que succede com a toxina tética; a sua presença no estado, por que a conhecemos, é ephemera.

Não temos outro meio para descobrir a presença da toxina senão a inoculação n'um animal muito sensivel. Ora o rato branco é o animal que contráe o tetano com as mais pequenas doses de toxina, algumas vezes com 0,0000001 c. c. ou ainda menos. Se lhe injectarmos gottas de sangue ou polpa d'orgãos d'um animal menos sensivel, o caviá por exemplo, tendo recebido um ou muitos c. c. de toxina, poderíamos resolver o problema.

Foi assim que em 1891 pensou Camara Pestana, o primeiro que estudou a questão com um processo rigoroso. Caviás recebem $\frac{7}{20}$ de c. c. de toxina na côxa, e ás primeiras contracturas são sacrificados por hemorragia. A inoculação no rato de 15 gottas de sangue ou de emulsão dos musculos da região injectada tetanisa este animal, enquanto que os extractos de baço, figado, pulmões, medulla, etc., são inoffensivos.

Sacrificando o caviá só depois da generalisação dos symptomas, a quantidade de toxina encontra-se

diminuída; é preciso 1 c. c. de sangue para tetanizar o rato, mas o fígado é tetanígeno. Depois da morte espontânea do caviá, só o fígado tetaniza, e nunca as urinas nem a medulla contém toxina.

Estas experiências levaram Pestana ás conclusões seguintes:

1.º A absorpção da toxina faz-se pelo sangue;
2.º Os pulmões, o baço e os rins tiram do sangue o principio toxico e retém-n'o;

3.º A toxina não se elimina d'uma maneira apreciável pelas urinas;

4.º Apesar do predomínio ruidoso dos phenomenos neuro-musculares, não se consegue pôr em evidência a presença d'uma toxina no tecido nervoso e muscular. Todas as experiências feitas com estes tecidos deram resultados negativos.

Estas experiências que contém muitos ensinamentos interessantes quando se comparam com as mais recentes, foram confirmadas por diversos experimentadores, Bruschettini, Kartulis, Knorr, etc.

A. Marie em 1897 procurou systematicamente de hora a hora a toxina em coelhos, tendo recebido no sangue 10 c. c. de toxina.

A inoculação no rato mostrou-lhe que o sangue já não tetaniza 17 horas depois, ainda quando as primeiras contracturas só apparecem passadas 48 horas. Trinta e uma horas, por conseguinte, antes da eclosão do tetano, o sangue d'um coelho que recebeu directamente uma dose de toxina capaz de tetanizar muitos milhões de ratos, já não contém toxina em quantidade aprecia-

vel para produzir contracturas n'um só rato. Dezesete horas depois da inoculação o coelho é sangrado, e os seus órgãos, centros nervosos, musculos, rins, figado, etc., são triturados, emulsionados e injectados em ratos: todos, porém, ficam indemnes.

Que é feito da toxina? Seria eliminada? Não, pois que a urina, os excrementos, etc., não contém vestígios.

Concluiremos d'estas interessantes experiencias que, mesmo durante o periodo de incubação, o veneno, que poderia ser descoberto por inoculação no rato, já tem desaparecido.

A. Marie suppôz uma combinação da toxina com os plasmas cellulares, uma transformação do veneno.

Blumenthal em 1898 obteve resultados variaveis conforme os animaes utilizados, mas que vieram comprovar as experiencias de Pestana sobre o caviá e as de A. Marie sobre o coelho.

No caviá tetanico notára elle que a toxina se encontra muito facilmente no sangue e nos principaes órgãos, e que pelo contrario no coelho a toxina desaparece 30 horas depois, isto é, durante a incubação; nunca existe no momento da eclosão do tetano.

Admitte uma modificação da toxina, que iria combinar-se com a substancia celular.

Repetiram-se os trabalhos n'este sentido, sem que, comtudo, possamos tirar conclusões bem firmes sobre o modo d'acção da toxina tetanica.

Em 1898 Wasserman e Takaki descobriram que a toxina tetanica podia ser neutralisada pela mistura

in vitro com a substancia dos centros nervosos de certos animaes.

A experiencia fundamental consiste no seguinte: toma-se um cerebro de caviá normal, tritura-se e em seguida mistura-se com 10 c. c. de agua salgada; 1 c. c. d'esta emulsão misturado com toxina tetanica neutralisa 10 dóses mortaes e attenua 60 dóses mortaes injectadas no rato. A substancia nervosa tornou, pois, inoffensiva a toxina; a medulla é menos activa que o cerebro, e nenhuma outra parte do organismo do caviá possui propriedades identicas.

Além d'esta neutralisação *in vitro*, affirmaram elles que a substancia nervosa podia ser vaccinante e curativa. Injectada no rato 24 horas antes da toxina, a emulsão do cerebro preservava-o contra 3 a 5 dóses mortaes; injectada 6 horas depois poderia impedir o apparecimento do tetano. Se a primeira experiencia foi universalmente admittida, o mesmo não aconteceu com estas duas proposições, que são completamente falsas.

A emulsão cerebral não é nem immunisante nem curativa; tudo se limita a uma acção de contacto *in vitro*, e, immediatamente depois de operada a mistura, a toxina tornou-se inactiva.

Recordemos que a injectão directa da toxina no cerebro provoca o tetano cerebral; é preciso, por consequente, não só que as duas substancias estejam em presença, mas ainda que sejam intimamente trituradas e misturadas.

Metchnikoff reproduziu a experiencia de Wasser-

man com o cerebro d'uma série de especies animaes, e concluiu que a propriedade antitetanica é um privilegio exclusivo dos centros nervosos dos mammiferos. Para este auctor não haveria combinação de toxina com a substancia nervosa; a toxina não seria destruida, seria simplesmente fixada, e os phagocytos encarregar-se-hiam de destruir as particulas carregadas de toxina.

J. Courmont et Doyon ¹ entre muitos outros, fizeram um estudo detalhado sobre a urina de cães tetanicos, colhendo sempre resultados interessantissimos.

O ponto capital das suas experiencias foi precisar bem a data do apparecimento nas urinas tetanicas das substancias estrychnicas, convulsivantes, e seguir as variantes até á morte do animal. As conclusões são:

- 1.º As urinas do cão tetanico são hypertoxicas;
- 2.º As urinas do cão e do coelho tetanicos adquirem, pelo facto da injectão da toxina tetanica, propriedades que não preexistiam nas urinas do mesmo animal;
- 3.º As urinas podem tornar-se estrychnicas antes da apparição das contracturas, durante o periodo de incubação. Esta propriedade não é, pois, uma consequencia da contractura muscular;
- 4.º A eliminação parece fazer-se irregularmente.

¹ *Étude expérimentale des urines tetaniques*; Congrès de Montpellier, 1898.

*

Baseados nos trabalhos precedentes, numerosos são os capitulos consagrados á pathogenia da contractura tetanica, e numerosas tambem as theorias que modernamente se tem aventado para a sua explicação.

Estas theorias que se podem reduzir a dois typos principaes, a theoria physica e as theorias chimicas ou allemães, são muito engenhosas, muito seductoras, mas pouco convincentes, como passaremos a vêr.

Vamos expôl-as resumidamente, apresentando ao mesmo tempo a sua critica.

Para os que admittem a primeira, a toxina tetanica não se modifica no organismo, actua tal como o bacillo a segrega; explicam as particularidades do seu modo d'acção por um simples phenomeno physico.

A toxina espalha-se no organismo e attinge ao cabo d'um certo tempo as cellulas da medulla espinhal; graças á affinidade do protoplasma d'estas cellulas para a toxina, esta é fixada.

Esta fixação é uma adherencia physica, sem combinação chimica, sem transformação; não póde fazer-se sem provocar qualquer lesão do lado da cellula nervosa, e é esta lesão que determina as contracturas caracteristicas.

Esta theoria é muito simples e muito seductora, mas não está ao abrigo de toda a critica; não passa d'uma mera hypothese.

Em primeiro lugar, a contractura tetânica como veremos, não é função d'uma lesão específica actualmente conhecida.

Foi Marinesco ¹ o primeiro que chamou a atenção sobre as lesões observadas nos centros nervosos dos caviás tetânicos, e notou que as grandes células dos cornos anteriores da medulla espinhal apresentavam alterações características e absolutamente constantes, que nunca pôde encontrar em outra intoxicação diferente do tétano. Estas lesões consistiam sobretudo em hemorragias difusas nos cornos anteriores e modificações celulares.

As conclusões tão firmes d'este auctor foram desmentidas por trabalhos ulteriores de J. Courmont, Doyon e Paviot, cujos resultados ficaram consignados em duas publicações ².

A opinião d'estes experimentadores é exactamente inversa da de Marinesco: «Il n'est pas, dans la moelle des tétaniques, des lésions cellulaires pouvant être considérées comme l'origine des contractures et capables, par cela même, d'expliquer la période d'incubation qui sépare, chez les animaux, l'injection de la toxine et l'apparition des premières contractures». Esta divergência apoiava-se no estudo da medulla de tres caviás e tres cães. Existiam, é verdade, na me-

¹ Marinesco — Société de Biologie, 1896 e 1897.

² Société de biologie, 31 juillet, 1897; Archive de physiologie, janvier, 1898.

dulla dos caviás alterações das cellulas dos cornos anteriores, mas foram encontrados igualmente na medulla d'um caviá não tetanico.

Em um caviá sacrificado no periodo das contracturas locaes (uma pata posterior), as alterações cellulares eram bilateraes e occupavam toda a extensão da medulla.

A topographia das lesões não correspondia por consequente ás das contracturas; não podia haver relação de causa e effeito. Finalmente nos tres cães tetanicos, as cellulas eram todas sãs.

Todas as publicações posteriores confirmam esta opinião, fazendo cahir por terra a theoria physica.

Além d'isto a experiencia de Wasserman e Takaki, sobre que assentava esta theoria, poderá ser legitimamente invocada? Por fórma alguma.

Primeiramente a experiencia não dá resultado favoravel com os centros nervosos da rã; ora nós sabemos que a rã contrahe admiravelmente o tetano. É este um animal, cujas cellulas nervosas não tem affinidade para a toxina tetanica, e que morre de contracturas generalisadas; esta affinidade não é, pois, uma condição indispensavel para a producção do tetano, não póde ser invocada sem reservas n'uma theoria pathogenica geral.

Em segundo lugar, nada prova que essa affinidade do protoplasma nervoso tão nitida *in vitro*, se encontre *in vivo*; nada prova que a toxina tetanica, que dialysa mal, possa penetrar as cellulas nervosas

vivas. Os resultados obtidos no vaso de experiencia não podem ser extensivos, aos animaes; esta generalisação não é justificada.

Para fugir a esta objecção, e pôr em relevo a affinidade das cellulas vivas do cerebro para a toxina, Roux e Borrel crearam o tetano cerebral, injectando directamente a toxina na espessura dos centros nervosos do coelho, caviá, rato, etc. Produziram assim uma doença localisada no cerebro, isto é, formada unicamente de symptomas d'origem cerebral, não apresentando symptoma algum medullar. Concluíram então que a toxina foi immediatamente fixada pela massa cerebral, que não teve tempo para diffundir ao longo do eixo cerebro-espinhal, e que a cellula nervosa cerebral fixa por conseguinte *in vivo* e *in vitro*.

A experiencia é das mais engenhosas mas não convence. Primeiro que tudo, simplesmente porque a toxina não diffunde, não devemos concluir que houve realmente fixação. A toxina é injectada n'uma região pouco vascularisada, e tão pouco que se procura á autopsia e muitas vezes em vão o orificio da picadura; tem por conseguinte grande difficuldade em diffundir, e é isto tão verdade que, nas experiencias de Roux e Borrel em que se injecta toxina no cerebro de animaes, cujo sangue se tornou anti-toxico pelo sôro anti-tetanico, os animaes, que accidentalmente tem uma hemorrhagia no ponto injectado, não se tornam doentes por causa de irrupção do sangue anti-toxico para o fóco toxico.

Além d'isto o tempo, gasto pela toxina a dialysar para as cellulas nervosas, devia ser encurtado ou mesmo supprimido, mas acontece precisamente o contrario; o artificio d'injecção no sitio onde julgavam a toxina fixar-se antes alonga do que encurta o periodo de incubação.

A theoria não nos explica portanto a particularidade mais curiosa do modo d'acção da toxina tetanica, a fatalidade de incubação.

Mais ainda. Nos casos de tetano, obtidos por introdução de toxina no sangue, ou sob a pelle, observamos phenomenos psychicos no primeiro e phenomenos motores no segundo. Ora nós sabemos, pelas experiencias de Wasserman et Takaki universalmente confirmadas, que as cellulas cerebraes tem para a toxina tetanica mais affinidade do que as cellulas medullares.

Como admittir, pois, que a toxina circulante nunca vá fixar-se sobre as cellulas cerebraes, mas escolha pelo contrario as cellulas medullares, justamente aquellas que tem menos affinidade? Vêmos por estas simples reflexões que a experiencia de Wasserman, e o tetano cerebral de Roux et Borrel, apesar de factos muito curiosos e por certo muito ricos em consequencias, não passam entretanto de experiencias artificiosas, afastando-se das condições de producção do tetano expontaneo, ou por injecção de toxina quer no sangue quer á peripheria.

Vamos referir-nos agora ás theorias chimicas, que supõem, uma transformação, uma combinação da to-

xina tetanica no organismo, ou porque é a propria toxina que se transforma, ou porque é a origem de modificações no organismo. Em outros termos, a causa do tetano é uma substancia nova, formada ás custas ou por combinação d'este e da toxina.

Já em 1893, a theoria apresentada por J. Courmont et Doyon não era fundamentalmente senão uma theoria chimica. Admittiam elles que a toxina actuava á maneira d'un fermento solúvel, que, introduzida no organismo, geraria á custa d'este uma substancia nova estrychnica, origem das contracturas.

Assim se explicava a incubação, a desaparição da toxina durante este periodo, o modo d'acção preventivo e não curativo, etc.

Esta theoria baseada em factos, a que faltava o caracter de constancia, foi retomada, não obstante esta pecha, e tem sido nos ultimos tempos sustentada com ligeiras modificações principalmente na Allemanha, onde são seus acerrimos defensores Erhlich, Blumenthal, Behring, etc.

Existiria nas cellulas dos centros nervosos de animaes normaes, uma substancia antitetanica preformada, a que elles chamam antitoxina, e seria esta antitoxina que, extrahida do cerebro por trituração, neutralisaria a toxina exactamente como o sôro antitetanico na experiencia de Wasserman. Notemos já a differença do modo d'acção da emulsão do cerebro e do sôro antitetanico, pois que o segundo é preventivo, ao passo que a primeira exige uma mistura *in vitro*.

Nos casos de tetano, segundo a theoria allemã, haveria saturação da antitoxina do cerebro pela toxina, e producção de substancia nova; mas para a maioria dos auctores, esta substancia ficaria intracellular e não poderia por conseguinte encontrar-se pelas injeções de órgãos, em virtude mesmo d'essa saturação nas cellulas nervosas.

Para Blumenthal, esta substancia poderia diffundir e ser encontrada d'uma maneira ainda que inconstante, nos humores ou nos órgãos. Para outros, a substancia nova, o veneno modificado por saturação, combinação, fermentação, etc., poderia ser exclusivamente estrychnico para o animal, d'onde proveio, o que explicaria os insuccessos das injeções d'órgãos. Behring dá ás mesmas ideias uma interpretação differente.

Um animal teria uma provisão d'anti-toxina natural capaz de neutralisar uma dóse dada de toxina; injectando-lhe simplesmente esta dóse, o animal não contrahe o tetano; ultrapassando-a, a dóse não neutralisada provoca o tetano, e a morte sobreviria então por falta de antitoxina. Affirmando isto, não sabia Behring que n'um animal que succumbe ao tetano, existe ainda uma rica provisão d'antitoxina, pois que o cerebro d'esse animal é capaz de neutralisar muita toxina *in vitro*; o poder antitoxico do cerebro e da medulla não diminue, não se satura á medida que o tetano progride.

Além d'isto, a opinião de Behring cria uma grande confusão na de muitos auctores, que vêem a causa

do tetano precisamente na combinação da toxina com a substancia impropriamente chamada antitoxina; o animal seria pelo contrario tanto mais sensivel ao tetano quanto maior fosse a sua provisão de antitoxina; o animal refractario carecia da dita substancia.

Blumenthal cita em apoio d'esta opinião o exemplo do cerebro de gallinha, animal pouco sensivel, que é tambem pouco antitoxico *in vitro*. Mas já sabemos que da experiencia de Wasserman nenhuma conclusão podemos tirar para a receptividade d'um animal á toxina tetanica, pois que o cerebro da rã, animal muito sensivel ao tetano, neutralisa ainda menos que o da gallinha.

Taes são as theorias allemãs, bastante confusas, muitas vezes mesmo contradictorias, e esta obscuridade reina sobretudo pela confusão creada pela palavra antitoxina, que se applica aos principios do sôro antitetanico, á substancia preformada que neutralisa a toxina na experiencia de Wasserman, á que para outros se combina com a toxina não para a neutralisar, mas para gerar um veneno tetanico novo.

Resulta d'este resumo critico que na epocha actual nenhuma theoria satisfaz cabalmente o espirito para explicar a pathogenia da contractura tetanica.

*

Quer se admitta a acção directa da toxina tetanica, quer a producção d'uma nova substancia no organismo, o problema da pathogenia da contractura não está inteiramente resolvido.

Em 1891, Vallard et Vincent, indicando rapidamente algumas experiencias physiologicas, e insistindo sobre o principio das contracturas no ponto inoculado, concluíram que a toxina actuava ao mesmo tempo sobre o systema nervoso e sobre o musculo, seria pois um veneno neuro-muscular. Desde 1892, porém, que Courmont et Doyon se tem dedicado mais activamente a este estudo, e, seguindo progressivamente as differentes partes do arco sensitivo-motor, procuraram isolar o musculo contracturado do ponto, hyperexcitavel. Puzeram o problema nos termos seguintes: O veneno tetanico actua sobre o musculo, sobre o nervo-motor, centros, ou sobre o nervo sensitivo? Actuará simultanea ou successivamente sobre muitos pontos?

Apresentaremos muito summariamente e por ordem as experiencias e conclusões a que chegaram estes dois auctores.

Em primeiro logar estudaram os effeitos do curara sobre os animaes tetanicos, utilizando-se da propriedade que tem este veneno de actuar sobre o nervo-motor, paralygando-o, e separando assim o musculo de systema nervoso motor; notaram que as contracturas desaparecem por completo immediatamente após a sua introduccão no organismo tetanico.

Eliminado pois o musculo, trataram de saber em que elementos do arco nervoso exercia a sua acção o veneno tetanico.

Seccionaram então os nervos motores d'um membro no animal tetanico, depois do que praticavam a

injecção da toxina, umas vezes no membro e outras vezes no sangue, obtendo assim ou um tetano local ou um tetano generalisado. Se a pata é tetanica, as contracturas cedem; se a injecção é posterior ás secções, a pata enervada fica em resolução, mesmo no caso de tetano generalisado.

A secção do nervo-motor ou das suas raizes medullares torna por conseguinte impossivel a contractura tetanica dos musculos correspondentes.

Tendo destruido a medulla lombar, pela injecção no sangue ou n'um ponto qualquer do corpo obtiveram um tetano que respeita sempre a parte posterior do animal. Conclusão: A destruição dos centros medullares torna impossiveis as contracturas na região correspondente.

Operando com o chloroformio em animaes tetanicos, observaram uma diminuição consideravel ou desaparição das contracturas.

Seccionando as raizes sensitivas correspondentes a um membro, antes ou depois do apparecimento do tetano, poderam estabelecer que um musculo, ligado pelo seu nervo-motor a um tronco medullar intacto, não póde contracturar-se sob a influencia da toxina tetanica, se o tronco medullar não recebe nenhum filete sensitivo. Em resumo: a toxina tetanica não é um veneno muscular, actua sobre o systema nervoso; a dissociação do ponto interessado é impossivel.

A analyse physiologica, como vimos, não póde actualmente dar-nos senão probabilidades que são em favor d'uma acção sobre o systema sensitivo. Mais

poderíamos escrever sobre o assumpto; porque não se chegou ainda a conclusões formaes e categoricas, abstermo-nos de o fazer, e tambem para não avolumar este nosso trabalho.

CAPITULO III

Diagnosticco

Não faremos um estudo completo do diagnosticco e prognostico do tetano. Limitar-nos-hemos apenas a apresentar as noções indispensaveis para a comprehensão das discussões que poderá levantar a critica dos differentes modos de tratamento.

*

O diagnosticco do tetano confirmado é facil; talvez seja permittida a hesitação a principio, no momento de apparição das primeiras contracturas.

Não tendo poder algum curativo o tratamento serotherapico subcutaneo, mas sendo seguramente preventivo, seria excessivamente importante encon-

trarmos um signal que nos permittisse diagnosticar o tetano antes do apparecimento dos primeiros symptomas, durante o periodo absolutamente silencioso da incubação.

Se o tratamento intracerebral de Roux et Borrel dêsse resultados satisfactorios, seria capital poder instituil-o muito rapidamente; se a ferida tetanica apresentasse um signal caracteristico, como a falsa membrana diphtherica, seria o sôro antitetanico tão efficaç como o antidiphtherico. No caso em que a agglutinação do bacillo de Nicolaïer pelo sangue d'um tetanico fosse possivel antes das contracturas, seria ainda tempo, n'este momento, de injectar preventivamente o sôro. Bastaria procurar no animal injectado com toxina o momento d'apparição d'esta propriedade do sangue. Todavia as experiencias n'este sentido provam que devemos renunciar a esta experiencia, porque não só durante a inoculação como em pleno tetano confirmado, o sangue do homem, do caviá, do coelho, etc., nunca agglutinam uma cultura do bacillo do tetano. Não ha, pois, sero-diagnostico do tetano pelo exame da agglutinação.

Prognostico

O tetano é uma affecção quasi sempre, mas não constantemente mortal. A média da mortalidade é, segundo Vaillard, de 70%. Devemos ter em vista estes dois elementos: duração da incubação e elevação da temperatura.

Quanto mais curta é a incubação, mais grave é o tetano; os tetanos que sobrevem dois, tres ou quatro dias depois do accidente são quasi sempre mortaes.

Quanto mais elevada é a temperatura, tanto mais sombrio é o prognostico; o tetano febril é a maior parte das vezes mortal.

Accrescentaremos ainda que a frequencia do pulso e da respiração aggrava consideravelmente a doença.

Um primeiro ataque não confere a immunidadé; devemos suspeitar sempre da possibilidade das recahidas, e da exacerbação subita, sem causa apparente, d'um tetano em apparencia benigno.

CAPITULO IV

Tratamento

Encontra-se nos tratados de cirurgia a historia dos innumerados tratamentos, que tem sido empregados para a cura do tetano. Examinaremos aqui sómente aquelles cuja efficacia é reconhecida ou pelo menos provavel.

Quando o tetano está declarado, devemos alliviar o doente, diminuindo-lhe a excitabilidade do systema nervoso e supprimindo todas as excitações.

O tetanico será collocado no leito n'um quarto escuro, em repouso absoluto sob o ponto de vista de luz, movimento, etc.; estas precauções são uteis não só contra a dôr dos paroxismos, mas tambem contra

a exacerbação da doença. Têm-se visto tetânicos morrer subitamente n'um accesso em virtude d'uma excitação mesmo minima.

Diminue-se a excitabilidade, fazendo uso do chloral e da morphina. O chloral emprega-se na dose de 12 a 15 gr. por dia em solução muito diluida, porque é um medicamento bastante caustico para o estomago. Acontece muitas vezes que o doente se recusa a esta medicação, já porque o estomago não tolera uma tão elevada dose d'essa substancia, e já porque muitas vezes tambem o trismo impede a sua administração por esta via; n'este caso então é forçoso usarmol-o em clysteres. Quanto á morphina emprega-se em injeções hypodermicas, alternadas com os clysteres.

Tem-se preconizado a sangria, seguida d'uma injeção intravenosa ou subcutanea de sôro artificial; este modo, porém, está actualmente posto de lado.

Alguns cirurgiões têm proposto a amputação do membro, onde existe a ferida e as secções nervosas; mas esta ultima pratica deve ser absolutamente rejeitada, porquanto, quando o tetano se manifesta, as secções nervosas poderão fazer desaparecer as contracturas locais, mas nunca retardam a evolução do tetano. As contracturas tem já attingido um outro territorio, e generalisam-se como se nenhuma operação fosse feita.

As secções nervosas têm ainda o inconveniente de produzir lacerações consideraveis, difficeis de reparar depois da cura, isto em caso de tetano espontaneamente curavel.

O mesmo se diz da amputação que será vantajosamente substituída pela lavagem antiseptica rigorosa da ferida.

A ablação d'um foco infeccioso poderá todavia ser indicada, se a ferida é particularmente maculada e difficil de limpar, oppondo-nos assim á fabricação de novas quantidades de toxina.

*

A etiologia do tetano recommenda ainda ao cirurgião um tratamento preventivo local.

O tetano é o producto d'um agente anaerobio, abundante na terra, que se desenvolve nas feridas anfractuosas ou com o auxilio das associações microbianas; o bacillo fica localizado na ferida. Devemos suspeitar das feridas contusas, anfractuosas, maculadas de terra, e difficéis de limpar.

E' indispensavel n'estes casos, mesmo á custa d'uma longa intervenção, limpar cuidadosamente todo o foco, pô-lo a descoberto, tirar todos os corpos estranhos, abrir as anfractuosidades; em uma palavra, operar largamente, ainda sendo a ferida functionalmente de pouca importancia.

Se a operação não eliminar todos os esporos teticos, tornal-os ha comtudo inoffensivos, collocando os ao ar, e impedindo portanto o desenvolvimento dos microbios associados. Os phagocytos farão o resto.

Serotherapia do tetano ¹

Ensaio de tratamento preventivo

Sabemos hoje que os microbios pathogenicos actuam sobretudo pelas substancias que segregam, ou porque provocam a sua formação nos meios de cultura inertes ou vivos, em que se desenvolvem.

Estas materias, estas toxinas não são todas da mesma natureza. Ha umas que se podem comparar aos alcaloides, ás ptomainas ou ás leucomainas. As toxinas do vibrião septico, da bacteria do carbunculo symptomatico, do bacillo do mormo, e do bacillo da tuberculose são d'este numero; podemos submittê-las, sem as destruírmos, sem as alterarmos sensivelmente, á temperatura de 110° e 120°; não são retidas pelos filtros de porcellana; é-nos por conseguinte facil estudal-as completamente isoladas do microbio que lhes deu origem.

¹ M. Nocard — Communicação feita á Academia de Medicina em outubro de 1895.

Ha outras, pelo contrario, que se approximam das diastases, e que são como ellas extremamente sensiveis ao calor; as toxinas diphterica e tetanica, por exemplo, não resistem á temperatura de 65°, absolutamente insufficiente para matar os microbios d'onde ellas procedem; felizmente atravessam quasi integralmente os filtros de porcellana; o seu estudo é pois relativamente facil. São productos extremamente toxicos, consideravelmente perigosos, cuja toxicidade e cujo perigo excedem a imaginação. Certas culturas de diphteria são capazes, depois da filtração sobre porcellana, de matar em menos de 48 horas um caviá de 500 grammas de pêso com a dóse de $\frac{1}{15}$ de centimetro cubico. É possivel obter toxinas tetanicas mortaes, para o caviá, na dóse de 0,002 c. c., e para o cavallo na dóse de 0,1 c. c.

Entretanto podemos tornar refractarios a estes venenos tão activos os animaes que no estado natural são muito sensiveis á sua acção. Consegue-se isto inoculando dóses pequenissimas de toxina pura, ou toxina aquecida entre 65° e 70°, ou ainda toxina modificada na sua actividade por mistura com uma solução iodada ligeira; as injectões devem ser repetidas frequentemente, com intervallos mais ou menos approximados, augmentando gradualmente e pouco a pouco a quantidade de materia injectada. Operando assim prudente e pacientemente, chega um momento em que o animal em experiencia supporta sem accidentes graves dóses consideraveis de veneno.

Roux e Vaillard immunisaram assim tão solida-

mente certos cavallos, que puderam injectar-lhes impunemente e d'uma só vez 250 e 300 c. c. de toxina tetanica, dóse bastante para matar 2:500 ou 3:000 cavallos.

Como é que o animal se torna refractario? Porque é que o veneno introduzido em doses massiças fica inactivo?

A hypothese mais simples que se apresenta ao espirito é a seguinte: existe nos tecidos do animal immunisado uma substancia que destróe o veneno, á medida da sua penetração no organismo.

Esta hypothese foi sustentada por Behring e Kitasato, baseando-se n'uma experiencia memoravel, que serviu de base á serotherapie:

Se misturarmos com toxina tetanica ou diphterica sôro de sangue d'um animal immunisado contra o tetano ou contra a diphteria, a mistura de toxina e sôro poderá ser injectada impunemente, mesmo em dóse consideravel, nos animaes mais sensiveis ao veneno. Obtemos o mesmo resultado, injectando n'um mesmo caviá em regiões afastadas, d'uma parte, uma dóse seguramente mortal de toxina, e d'outra parte uma insignificante dóse de sôro. Podemos ainda impedir a morte do animal, mesmo que a injectção de sôro seja posterior algumas horas á injectção de toxina.

Esta bella experiencia parece estabelecer que o sôro dos animaes immunisados contra o veneno tetanico ou diphterico contém uma substancia (antitoxina), capaz de destruir este veneno. Não é bem as-

sim. Os factos annunciados por Behring e Kitasato são absolutamente verdadeiros; tem sido verificados por toda a parte; a experiencia tem dado sempre os mesmos resultados, mas a interpretação que elles lhe deram é inexacta.

Roux mostrou effectivamente que na mistura de toxina e de sôro antitoxico, toxina e sôro conservam as propriedades que lhes são peculiares: a toxina não é destruida; a injectão da mistura não fica sem effeito nos animaes mais sensiveis senão quando essa injectão é feita em animaes que ainda não soffreram a acção de nenhum outro microbio ou producto microbiano; mas se a mistura é injectada debaixo da pelle de caviás anteriormente submettidos á acção de culturas do micrococcus prodigiosus, do vibrião cholérico, do coli-bacillo, etc., posto que estes caviás tenham conservado todas as apparencias de saude, succumbem apresentando os symptomas e as lesões do tetano e da diphtheria. Se os caviás resistem á inoculação da mistura da toxina e de sôro, não é, pois, porque a toxina seja destruida, mas sim porque o sôro exerce sobre as suas cellulas uma estimulação particular que lhes augmenta a energia a tal ponto que as torna capazes de resistir á acção do veneno.

Seja qual fôr a interpretação, estes factos nem por isso deixam de ser exactos; o sôro dos animaes vaccinados contra o tetano e a diphtheria é ao mesmo tempo preservador e curativo, e póde ser utilizado ou como vaccina ou como agente therapeutico.

Mas não devemos esquecer que se a immunidadade

conferida pela injeccão d'uma dóse conveniente de sôro é adquirida immediatamente depois da absorpção do liquido injectado, é no emtanto pouco duradoura; desaparece promptamente depois de quatro, cinco ou seis semanas conforme os casos. Debaixo d'este ponto de vista é muito inferior á que resulta da vaccinação pelos microbios ou pela toxina atenuada. Egualmente o sôro anti-toxico exerce tanto melhor a sua acção therapeutica quando é injectado mais rapidamente depois da inoculação dos microbios especificos ou depois da absorpção das toxinas segregadas por estes microbios.

É isto que explica porque a serotherapie é tão efficaz contra a diphteria, ao passo que o é tão pouco contra o tetano.

Na diphteria, com effeito, assiste-se á evolução da lesão inicial d'onde procede a intoxicação; podemos, pois, intervir antes que essa intoxicação seja completamente realisada; e quando mais cedo se injecta o sôro anti-toxico, mais seguramente se previnem os effeitos da toxina segregada ao nivel da falsa membrana.

No tetano, pelo contrario, quando constatamos o que se chamam os primeiros symptomas da doença, é já muito tarde para intervir. Estes primeiros symptomas são as manifestações da intoxicação já realisada, e se a quantidade de toxina absorvida é sufficiente ou a toxina sufficientemente activa, nada poderá neutralisar os effeitos da intoxicação que se effectuou silenciosamente, ha já muitos dias.

Duas experiencias muito simples mostram o bem fundado d'estas proposições. Injectemos debaixo da pelle d'um caviá *novo*, isto é, que ainda não soffreu a acção de nenhum outro microbio ou producto microbiano, um centimetro cubico d'essa toxina tetanica de que ha pouco fallei, e que mata os caviás na dóse de 0,002 c. c. Se tratassemos d'uma solução d'strychnina o animal seria tetanizado ao cabo d'um instante; aqui não acontece assim.

Posto que o caviá tenha recebido uma dóse de toxina quinhentas vezes superior á dóse mortal, posto que a toxina injectada tenha sido absorvida em alguns minutos, todavia o animal conserva todas as apparencias de saude durante vinte, vinte e quatro, trinta horas e mais. Só depois d'esta longa incubação apparecem os primeiros signaes do tetano. Durante todo este tempo, o veneno absorvido em tão grande quantidade não ficou inactivo; exerceu certamente sobre as cellulas a acção que lhe é propria, e d'onde procedem as manifestações tetanicas. Concebe-se bem, desde então, a inutilidade da intervenção quando ella é subordinada á appareição de signaes que estabelecem que a intoxicação ha muito tempo se realisou.

Esta outra experiencia mostra ainda melhor a inefficacia do tratamento curativo do tetano, ainda mesmo que se possa juntar ás injectões de sôro a ablação do fóco, a amputação do membro em que se deu o traumatismo.

Tomam-se tres carneiros e introduz-se-lhes debaixo da pelle da extremidade da cauda de cada um

um espinho impregnado de esporos tetanicos, e em seguida vigiam-se attentamente estes animaes para amputarmos, ás primeiras manifestações tetanicas, a cauda de dois, vinte centimetros acima do ponto inoculado; injecta-se em fim n'um dos amputados sôro antitetanico bastante activo, e repete-se esta operação de duas em duas horas na dôse de dez, quinze e vinte centim. cub.; os tres animaes succumbem fatalmente, sem que se possa notar uma differença sensivel na evolução da doença em qualquer dos tres.

Devemos pois renunciar á esperanza de curar o tetano declarado. O tratamento pelas injeções de sôro antitetanico, não obstante ser muito racional, é no emtanto pouco efficaz, como vimos. Os casos agudos são quasi fatalmente mortaes; os unicos casos que curam são aquelles que desde o principio affectam uma marcha lenta. Não quero dizer que todos os casos de tetano chronico curem, mas é sómente entre estes que se observa um pequeno numero de curas.

As noções que expendi no decurso d'este capitulo deixarão transparecer a simplicidade do methodo de preparação do sôro antitetanico; por isso não o descreverei nos seus detalhes, e por não constituir methodo* especial.

Como para a fabricação de todos os sôros therapeuticos, é o cavallo o animal de eleição, em virtude da quantidade consideravel de sangue que pôde fornecer, da facilidade com que se praticam as injeções e se sangra, e da pouca toxicidade natural do seu sôro.

As principaes propriedades do sôro antitetanico são:

O sôro antitetanico, misturado *in vitro* em partes eguaes com a toxina, neutralisa um grande numero de dôses mortaes d'esta (15:000 para o caviá);

E' preventivo se o injectarmos no animal antes, ao mesmo tempo ou immediatamente depois da toxina, e sobretudo se a injectão é feita dez a doze horas antes da toxina;

O sôro, injectado debaixo da pelle ou no sangue, é incapaz de curar ou attenuar o tetano confirmado.

A immuninade conferida pela injectão de sôro é immediata mas ephemera;

As propriedades immunisantes do sôro conservam-se durante muito tempo, e são devidas ao poder antitoxico do sôro, não sendo este de modo algum bactericida;

O sôro dos animaes naturalmente refractarios não é antitoxico;

A antitoxina contida no sôro não é uma modificação da toxina injectada; é um producto de secreção das cellulas organicas, provavelmente dos leucocytes, excitadas pela toxina.

Vêmos, pois, que o sôro antitetanico nunca deveria ser empregado no tratamento do tetano confirmado.

Todos os casos humanos de cura por injectão subcutanea de sôro são sujeitas a critica; eram casos espontaneamente curaveis, conforme as regras prognosticas que estabelecemos. E' pois infinitamente

provavel que é inutil injectar sôro debaixo da pelle d'um tetanico. Entretanto esta pratica deve ser continuada, não obstante estarmos certos de que a toxina segregada e utilisada no momento em que o tetano se declara, é já em quantidade sufficiente para fazer evoluir a doença até á terminação fatal; contra esta toxina já fixada, o sôro nada pôde. Talvez seja util contra novas dôses de toxina fabricadas na ferida ou contra a toxina ainda circulante.

A prudencia aconselha-nos a que injectemos nos tetanicos, o mais rapidamente possivel, sôro antitoxico na dôse de vinte ou quarenta centim. cub. por dia, repetindo a operação durante tres dias.

E' por conseguinte para a prophylaxia do tetano que o sôro deve ser correntemente empregado, sobretudo nas operações veterinarias, que se complicam muito frequentemente de tetano.

Nocard diz que o sôro salva 40% de cavallos attingidos de feridas accidentaes tetanigenicas.

Ha condições de traumatismo e de localidade nas quaes o seu emprego é particularmente indicado; impõe-se evidentemente no momento da apparição d'um caso de tetano n'um grupo de feridos, sobretudo se operamos n'um paiz suspeito debaixo d'este ponto de vista.

Considerando mais que os accidentes post-serotherapicos são nullos ou insignificantes, a operação está indicada, não só como innocente mas até como podendo concorrer efficazmente para a cura ou melhoria.

Innocuidade e efficacia, tal é pois a divisa do sôro antitetanico, injectado a titulo preventivo.

Roux et Borrel, continuando os seus trabalhos sobre o tetano cerebral, tem ensaiado as injectões intracerebraes de sôro; os resultados, porém, que tem colhido são muito incertos e tão falliveis, que entendemos não deverem ser apresentados n'uma obra tão succinta como esta.

*

Bacelli aconselha a injectão subcutanea de acido phenico em solução a 2 ou 3 %. Cada injectão contém 0^{gr},03 a 0^{gr},04 d'acido e a dôse diaria é de 0^{gr},30.

É da mais alta importancia vigiarmos os signaes d'intoxicação, e de grande conveniencia addicionarmos a este tratamento as injectões de morphina na dôse de 0^{gr},04 a 0^{gr},06 por dia.

J. Courmont, Doyon e outros, não fazem boas referencias a este novo methodo de tratamento.

PROPOSIÇÕES

Anatomia. — O atlas não é uma vertebra completa.

Physiologia. — A cellula tem, como o organismo, a faculdade de selecção.

Pathologia geral. — O tetano é uma intoxicação e não uma infecção pelo bacillo tetanico.

Therapeutica. — O ferro nas chloroticas actua estimulando o desenvolvimentò da materia córante do sangue.

Anatomia pathologica. — A contractura tetanica não é função d'uma lesão anatomica, apreciavel pelos methodos actuaes de investigação.

Pathologia externa. — A punecção seguida de injeccão iodada deve ser o processo de escolha no tratamento do hydrocele simples.

Operações. — Em caso de tetano, é o desbridamento a unica intervenção acceitavel.

Pathologia interna. — O sopro musical das carotidas — bruit de diable — é caracterisco na chlorose.

Obstetricia. — A operação cesariana, sendo a mãe viva, deve ser absolutamente abolida.

Hygiene. — O systema de circulação continua é o melhor meio de evacuação dos esgotos d'uma cidade.

Visto,
Ilídio do Valle.
PRESIDENTE.

Imprima-se,
Dr. Souto.
DIRECTOR INTERINO.