A SÔROTHERAPIA

EM GERAL

E EM ESPECIAL A DA

DIPHTERIA

78/5·ZMC

N.º 5.

Clemente Joaquim dos Santos Pinto Junior

798

A Sôrotherapia

EM GERAL

E EM ESPECIAL A DA

DIPHTERIA

DISSERTAÇÃO INAUGURAL

APRESENTADA Á

Escola Medico-Cirurgica do Porto

PORTO

TYPOGRAPHIA OCCIDENTAL

Rua da Fabrica, 80

1895

78/5 EKC

ESCOLA MEDICO-CIRURGICA DO PORTO

CONSELHEIRO-DIRECTOR

DR. WENCESLAU DE LIMA

SECRETARIO

RICARDO D'ALMEIDA JORGE

CORPO DOCENTE

Professores proprietarios

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.	Pedro Augusto Dias.
6.ª Cadeira—Partos, doenças das mulheres de parto e dos recem-nascidos.	Dr. Agostinho Antonio do Souto.
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 .	Eduardo Pereira Pimenta.
10.ª Cadeira—Anatomia pathologica	Augusto Henrique d'Almeida Brandão
11.ª Cadeira—Medicina legal, hygiene privada e publica e toxicologia	Ricardo d'Almeida Jorge.
12.ª Cadeira — Pathologia geral, semeiologia e historia medica.	Maximiano A. d'Oliveira Lemos.
Pharmacia.	Nuno Dias Salgueiro.

Professores jubilados

Secção medica	José d'Andrade Gramaxo.
Secção cirurgica	Dr. José Carlos Lopes.
	Visconde de Oliveira.

Professores substitutos

Secção medica	João Lopes da Silva Martins Junior.
	Vaga.
Secção cirurgica	Candido Augusto Correia de Pinho.
	Roberto Belarmino do Rosario Frias

Demonstrador de Anatomia

Secção cirurgica . . . . . Vaga.

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

(*Regulamento da Escola* de 23 d'abril de 1840, art. 155.º)

Ao meu querido Pae

E

A MINHA EXTREMOSA MÃE

A' MEMORIA

DE

Meu irmão Candido

A MINHA IRMÃ

A MEU IRMÃO

A MINHA CUNHADA

A MEU CUNHADO

A meus sobrinhos

AO PAE DE MEU CUNHADO

EX.mo SNR.

Albino José Gonçalves

Á MEMORIA

da mãe de meu cunhado

D. LUCINA FIGUEIREDO

E DE

MAXIMIANO FIGUEIREDO

irmão de meu cunhado

A meu primo e amigo

João Maria dos Santos Pinto

AO ILL.^MO E EX.^MO SNR.

Dr. Ricardo d'Almeida Jorge

Eminente professor da Escola Medica
e illustre director da Repartição Municipal
de Saude e Hygiene

Sincero reconhecimento.

Ao Ill.mo e Ex.mo Snr.

Dr. José Antonio Moreira dos Santos

Digno vereador do pelouro de Hygiene da Camara Municipal do Porto

---

Ao Ill.mo e Ex.mo Snr.

Domingos José Salgado

DISTINCTO MEDICO VETERINARIO

AO ILL.MO E EX.MO SNR.

Dr. Luiz da Camara Pestana

Illustre director do Instituto Bacteriologico de Lisboa

Ao Ill.mo e Ex.mo Snr.

Dr. Antonio Augusto de Carvalho Monteiro

E SUA EX.ma FAMILIA

AO MEU BOM AMIGO

Pedro de Carvalho Monteiro

AO ILL.mo E EX.mo SNR.

José d'Almeida Jorge

E EX.mas SNR.as

D. Anna d'Almeida Jorge

E

D. Leonor dos Santos Jorge

AO ILL.mo E EX.mo SNR.

Bernardino José d'Almeida Rebello

E SUA EX.ma ESPOSA

AO ILL.mo E EX.mo SNR.

Luiz José de Mattos

DIGNO VICE-CONSUL PORTUGUEZ EM SANTOS

Ao Ill.mo e Ex.mo Snr.

João Maria Raymundo da Costa

E SUA EX.MA FAMILIA

Ao Ill.mo e Ex.mo Snr.

MANOEL GONÇALVES TORRES

E SUA EX.MA ESPOSA

AO MEU VELHO COMPANHEIRO DE HOTEL

o ill.mo e ex.mo snr.

P.E ALBINO COELHO

Distincto professor do Lyceu do Porto

AO MEU CONDISCIPULO

Intimo amigo e companheiro d'estudo

DR. ARMANDO DA CUNHA AZEVEDO

AOS ILLUSTRES PROFESSORES

DA

Academia Polytechnica

OS ILL.mos E EX.mos SNRS.

Dr. Aarão Ferreira de Lacerda
Dr. Antonio Joaquim Ferreira da Silva
Conde de Campo Bello.

AO MEU BOM CONDISCIPULO E INTIMO AMIGO

Dr. Eduardo Maia

AOS MEUS AMIGOS INTIMOS

Dr. Custodio Martins Henriques
Dr. Raul Larose Rocha
Illidio Fernandes Monteiro
João Augusto Ferreira
Manoel Lopes d'Ascenção Piparra

AOS MEUS CONDISCIPULOS

Nunca esquecerei o nosso jantar de despedida.

AOS MEUS CONDISCIPULOS

QUE EM ESPECIAL ME DEDICARAM AS SUAS THESES

AO MEU CONDISCIPULO

Dr. Augusto Guedes da Silva

Á MEMORIA

DO ILLUSTRE PROFESSOR DA ESCOLA MEDICA DO PORTO

DR. MANOEL RODRIGUES DA SILVA PINTO

Ao Ill.mo e Ex.mo Snr.

Dr. José Carlos Lopes

Illustre lente jubilado da Escola Medica do Porto

AO

ILLUSTRADO CORPO DOCENTE

DA

ESCOLA MEDICA DO PORTO

O discipulo reconhecido.

Ao meu illustre presidente de these

O ILL.^MO E EX.^MO SNR.

Dr. Pedro Augusto Dias

Distincto lente da cadeira de operações

A homenagem mais subida ao seu brilhante talento e o testemunho mais sincero do meu respeito e gratidão.

SUMMARIO

PRIMEIRA PARTE

Sôrotherapia em geral

Cap. I — A bacteriologia e a sôrotherapia — pag. 1.

Cap. II — A hematotherapia e a sôrotherapia — pag. 13.

Cap. III — Trabalhos experimentaes e applicações clinicas da sôrotherapia — pag. 25.

Cap. IV — Como actua o sôro? — pag. 53.

SEGUNDA PARTE

Sôrotherapia da diphteria

Cap. I — O bacillo de Klebs-Loeffler — Diagnostico bacteriologico da diphteria — pag. 79.

Cap. II — A toxina diphterica — Immunisação dos animaes — Sôro antidiphterico — pag. 113.

Cap. III — Applicações clinicas do sôro antidiphterico — pag. 141.

TERMINÁRA o curso medico e hesitava ao tempo na escolha de assumpto para a minha dissertação inaugural, quando, no congresso de Budapest, Roux faz a sua notavel communicação sobre o tratamento da diphteria pelo sôro dos animaes immunisados.

Sans toxine, pas d'antitoxine — sans Roux, pas de Behring — diziam então os jornaes diarios francezes, sophismando a prioridade de Behring, de cuja gloria davam a paternidade a Roux.

Requintes de chauvinismo!

Mas se a Roux não era permittido arrogar-se a gloria da descoberta da sôrotherapia da diphteria, que só a Behring cabe, reserve-se o merito de reanimar um methodo therapeutico, menos bem apreciado nas primeiras tentativas, ao illustre discipulo de Pasteur que tanto o enalteceu e vulgarisou.

E com effeito, só então começou em to-

dos os laboratorios a faina da preparação do sôro antidiphterico.

Portugal, bem diversamente do que até agora costumava succeder em trabalhos emergentes de laboratorios, não faltou á chamada.

No Instituto de bacteriologia da capital, a cuja frente está o distincto bacteriologista Dr. Camara Pestana, inicia-se immediatamente a preparação do sôro; e egual iniciativa toma no Porto o eminente professor Dr. Ricardo Jorge, illustre director do Serviço municipal de saude e hygiene.

Neophyto na sciencia e portanto de enthusiasmo de facil vibração ao ver arrancar do ignoto as grandes conquistas scientificas, enthusiasmei-me com o triumpho alcançado sobre o terrivel *morbus strangulatorius* que impunemente garrotava tantas vidas.

Assim foi que, procurando o illustre professor e sabendo d'elle o seu proposito meritorio, tanto sob o ponto de vista scientifico como humanitario, me propuz desde logo seguir os seus trabalhos, offerecen-

do-me como auxiliar, e então colleccionar material para a confecção da minha these.

Se me animou o benevolo acolhimento do distincto professor, arreceiava-me da minha insufficiencia para trabalhos de laboratorio.

Mas, graças ao proveito quotidianamente colhido nas licções do illustre mestre, em breve deixava de ser hospede em technica bacteriologica, tanto mais que me estimulava tambem o odio de novo, ou seja de ainda não desilludido, contra o asphyxiante morbo, perenne escarneo da pathologia á therapeutica impotente.

Durante um anno lectivo se prolongou a primeira campanha antidiphterica, irriçada de difficuldades sem conta. Extenuou-nos a fadiga da lucta, mas serviu-nos de balsamo consolador a satisfação de concorrermos á salvação de umas poucas de vidas.

A minha these é a synthese d'esse longo e improbo trabalho.

Ao eminente professor Dr. Ricardo Jorge agradeço acima de tudo a distincção

de acceitar-me a collaborar nos seus trabalhos e a prestar a minha assistencia no serviço antidiphterico que, sob os auspicios da Camara do Porto, creou no Laboratorio municipal de bacteriologia e tão valioso auxilio presta aos clinicos e tantos beneficios prodigalisa aos desagasalhados da sorte.

Na immunisação dos animaes collaborou valiosamente o illustre medico veterinario, snr. Domingos Salgado. Felicito-me por haver tido ensejo de tratar com o distincto medico veterinario, a quem n'este logar protesto a minha sympathia pelas suas bellas qualidades e o meu respeito pelo seu saber.

Aos illustres medicos, que me forneceram as notas clinicas d'alguns casos, o meu sincero agradecimento.

Incriminar-me-hia de ingrato, se, ao apresentar a minha ultima prova escolar, me esquecesse dos illustres e queridos mestres.

As penhorantes provas de delicada attenção, que de V. Ex^as largamente recebi, os

immerecidos obsequios, que sempre prodigamente me dispensaram, stereotyparam na minha alma fundas impressões de gratidão e estima que nada delirá.

Muito obrigado.

E benevolencia para o ultimo trabalho academico não deve pedil-a, quem sempre tão benevolamente foi julgado.

Sôrotherapia em geral

SÔROTHERAPIA EM GERAL

I

A BACTERIOLOGIA E A SÔROTHERAPIA

As velhas doutrinas sobre etiologia e pathogenia das doenças infectuosas e a bacteriologia. Progresso rapido d'esta em proveito da pathologia e do diagnostico. Proventos que d'ella auferiu a therapeutica — Antisepsia — Vaccinas animaes contra o cholera das gallinhas, carbunculo e tabardilho — Vaccinação antirabica. A tuberculina e a malleina. As propriedades bactericidas do sangue e a sôrotherapia.

QUANDO a velha doutrina da espontaneidade mòrbida, derribada por inverosimil e inane, começava de apodentrar-se, um novo ramo despontava na arvore da medicina, que fôra buscar sua seiva ao campo confinante da chimica, onde do mysterio das fermentações, rasgado agora, rompia um traço de união entre as duas sciencias.

Era a bacteriologia.

As theorias combalidas, que de tanto reinavam sobre etiologia e pathogenia de mo-

lestias infectuosas, sumiam-se de vez perante a ostentação triumphante d'uma sciencia nova, que se annunciava como uma esperança e dentro em pouco se confirmava como doutrina positiva e pratica fecunda, levando de vencida incredulidades e rotinas.

Não eram novas em folha as theorias recemconquistadas.

Espiritos finamente observadores, impressionados com as analogias entre as fermentações e putrefacções de um lado, do outro as molestias contagiosas, não haviam hesitado em approximar estas d'aquellas. E assim dominado, já no nono seculo Rhazés attribuiu a variola a uma fermentação comparavel á do mosto da uva, que fermenta e ferve para se converter em vinho.

As suas ideias, que outros posteriormente reproduziram, são mais tarde violentamente combatidas por muitos medicos a quem repugnava a explicação d'um mysterio por outro mysterio.

A critica riscára o symbolo comparativo; mas novo vigor lhe dá Liebig, que, fazendo derivar as fermentações da acção de catalyse d'um corpo provocador sobre uma materia susceptivel de decomposição, tenta explicar analogamente a genese das doenças contagiosas, que estalariam, quando uma parcella de fermento virulento, oriundo d'um organismo doente, fizesse nascer no sangue do

individuo são o principio, destinado a atacar a substancia decomponivel.

Não aclarou a escuridão, que tambem se não desfez na theoria de Robin, mal succedido na sua pouco luminosa creação dos estados virulentos da materia, resultantes da alteração isomerica dos humores e tecidos animaes.

A par das theorias chimicas medrava a do parasitismo grosseiro.

Formulada nas obras dos agronomos Varro e Columella, foi reproduzida nos seculos 16 e 17 por Kircher, Zingler, Languis, Zacuto e Porcellus, que, com uma convicção só dada pela certeza, affirmam a existencia de microzoarios ou infusorios na peste, nas febres petechiaes, no sarampo e na variola.

A phantasia vae mesmo mais longe. Deidier, porque o mercurio, toxico para varias especies de vermes, se mostra efficaz na syphilis, torna responsavel d'esta doença pequenos vermes vivos; e Raspail, descoberto o sarcopto da sarna, o cogumelo da tinha e outros parasitas d'algumas dermatoses contagiosas, apressa-se a concluir, que todas as doenças contagiosas são causadas por sarcoptos morbigenos, são sarcoptogenoses.

Mas não era por velhas que essas doutrinas succumbiam cacheticas.

Medradas a poder de imaginação, rapido viçaram, mas esse crescimento precoce, de si

anomalo, era apenas o prenuncio de miseria proxima; dissipava-se em luxo transitorio a phantasia mais ou menos fecunda dos sabios.

A' nova sciencia testára mais solido patrimonio o methodo experimental, que a fortaleceu para a lucta em que não devia baquear.

Esteve em riscos de queimal-a o enthusiasmo dos que viam na neophyta o Messias da medicina, e de gelal-a a indifferença dos que a olharam de travez como perigosa revolucionaria; mas nenhum d'esses extremos rigorosos, por egual maleficos, lhe perturbou a possante vitalidade.

E' que o terreno era uberrimo e não faltaram os cultores a prodigalisar-lhe cuidados.

Abre essa lista numerosa de trabalhadores o nome celebrado de Pasteur.

Se o naturalista hollandez Leuwenhoeck, auxiliado por grosseiros instrumentos de observação, havia já demonstrado a existencia de organismos vivos na agua e nas infusões vegetaes, na saliva e no tartaro dentario, nas materias intestinaes do homem, em que notou, e era esta a primeira pontaria ao alvo da pathologia humana, notavel augmento d'aquelles em casos de diarrheia,—se Otto Muller e Ehrenberg, usando de mais aperfeiçoados instrumentos opticos, penetraram mais fundo no estudo dos sêres microscopicos, onde colheram resultados, hoje correntes na

sciencia,— se Cagniard-Latour, com uma presciencia genial, mas esteril, emittira a opinião de que as cellulas de levadura, plantas susceptiveis de se reproduzirem por gemmação, não actuavam provavelmente sobre o assucar senão pelo proprio effeito da sua vegetação,— é a Pasteur que cabe a gloria de haver estabelecido, firmado na correcção impeccavel das suas experiencias, as relações de causalidade entre as alterações de certos liquidos, fermentações, e o desenvolvimento no seu interior de sêres microscopicos, especificos para cada um d'esses processos.

D'aqui á pathologia um passo apenas, como já o havia dito Bayale, que affirmou a possibilidade de, desvendada a natureza das fermentações, conhecer a das doenças contagiosas.

E em justiça as experiencias de Pasteur foram como um pharol, que guiou para a verdade os pathologistas, que erravam desnorteados no mar das hypotheses.

Davaine, que, então mal preparado para interpretar os factos, não tirára a justa conclusão das suas observações, antes feitas com Rayer sobre o carbunculo, retoma os seus trabalhos e consegue provar por uma serie engenhosa de experiencias, que esses corpos filiformes, annos antes por elle observados no sangue de animaes doentes, são a causa da doença carbunculosa.

A bacteridia é depois diversamente manejada. Pasteur, á semelhança do que fizera para os fermentos, isola-a em meios liquidos artificiaes e cria assim o methodo fundamental das culturas pathogenicas; e Koch, fazendo-a evolver até á esporulação, mostra a importancia d'esta phase da existencia dos germens.

Estava lançada a pedra fundamental sobre que havia de assentar o sumptuoso edificio. Brotára a nascente, pouco e pouco volvida em caudaloso rio pelo tributo de novos affluentes.

Graças ao aperfeiçoamento dos meios de investigação, para o que poderosamente contribuiu Koch, fazendo conhecidos os meios culturaes solidos, graças ao microscopio, que mais penetrante tornára a vista dos observadores, e aos agentes corantes, que nos denunciam os microscopicos criminosos no flagrante attentado de doença, em pouco são recrutados para as fileiras do parasitismo um grande numero de morbos os mais diversos, as septicemias cirurgicas e a tuberculose, a febre typhoide e a pneumonia, o cholera e o tetano, a diphteria e o mormo, e muitas outras molestias, que formam a pesada bagagem morbida com que o homem e os animaes fazem a travessia da vida.

A seu turno as saprophytas assistem dia a dia ao augmento do seu contingente.

Descobertas tantas bacterias, umas pathogenicas, outras banaes, descrevem-se-lhes com minudencia as fórmas, disseca-se-lhes a estructura, perscrutam-se-lhes as funcções, estudam-se-lhes as armas de combate, investiga-se a influencia sobre ellas dos differentes agentes exteriores, analysam-se as defezas organicas, semeia-se emfim aturado trabalho, na vaga esperança de colheita util.

O que era ha pouco acanhado e indeciso, tomava corpo e força, mas mal se lhe comprehendia o prestimo. Tal a arvore que braceja ramos e se copa de folhagem, mas carece de fructos; e só esses agradariam á therapeutica que tão sómente attentaria na bacteriologia, quando ella lhe fornecesse elementos activos para debellar molestias.

Mas a pathologia, e com ella o diagnostico, essa enriquecia-se dia a dia.

Conhecida para cada doença infectuosa a bacteria especifica, aproveitou-se a noção adquirida para lavrar em ultima instancia, quando do tribunal da symptomatologia havia appelação, a sentença, condemnando o paciente na pena de tal ou tal molestia bacteriana.

Era bastante, pois que do diagnostico podia derivar tratamento apropriado, se se conhecesse substancia, que atacasse o agente morbigeno sem lesar as cellulas organicas;

era quasi nada, porque tal desideratum não fôra attingido.

Mas a esta florescencia succedem alguns fructos.

E um d'elles é o que colhe Lister, que, tornando praticas as conclusões de Pasteur, cria a antisepsia, poderoso talisman, que fez baixar a mortalidade em obstetricia e desapparecer dos hospitaes, como por encanto, a infecção purulenta e outras septicemias, que dizimavam cruelmente as populações nosocomiaes e manietavam os cirurgiões para mais largos commettimentos operatorios.

Outros resultados curativos surgiam, mas esses não couberam á therapeutica humana; partilhou-os sómente a medicina dos animaes, como se fôra premio justo do seu martyrio em proveito da sciencia.

Attingindo o alcance do resultado d'uma experiencia, cujas condições o acaso lhe preparára, em que observou a resistencia de gallinhas inoculadas com uma cultura velha de cholera, facto em contraste com o que sempre observára, empregando culturas de 24 horas, Pasteur inicia o estudo da attenuação dos virus que logo transforma, utilisando processos variados, em vaccinas com que garante aos animaes a immunidade contra algumas doenças zymoticas, o cholera das gallinhas, o carbunculo e o tabardilho ou mal rubro dos porcos.

Não estancou a actividade descobridora do sabio, porque não tardava que no seu diadema de conquistas immortaes engastasse a vaccinação antirabica, de cujos beneficios fallam as estatisticas do Instituto Pasteur e congeneres.

Farta cornucopia de beneficios fôra assim despejada sobre a therapeutica, que, d'antes indifferente ao progredir de sciencia de mero aprazimento, seguia agora com impaciente enthusiasmo a labutação dos bacteriologistas, não amadores á cata de sciencia nova, mas cabouqueiros a explorar incerta mina.

Mas como que se exgottára a fecundidade com o primeiro parto.

A tuberculina, titulo por si bastante para que a humanidade grata inscrevesse o nome de Koch na primeira pagina do livro dos seus bemfeitores, se a clinica não lhe houvesse decretado a inefficacia, foi como astro luminoso que sorrisse esperanças aos enfermos da invencivel bacillose e logo se apagasse, deixando-os immersos na treva cruel da incurabilidade.

Apenas utilisada no diagnostico do mormo pela medicina veterinaria, a malleina não se lhe avantajou em prodigalisar beneficios.

Não se dilatou porêm por largos annos tamanha esterilidade.

Trabalhos, dispendidos desinteressadamente na incertesa de rendimento futuro,

davam agora á bacteriologia o mais invejavel lucro.

De sangue se tratava e bem proficuos por isso se mostraram. Versam elles sobre a acção bactericida do sangue e sôro dos animaes.

Grohmann, discipulo de Schmidt, foi o primeiro, que a evidenciou. Em 1884, na sua these, dizia elle, auctorisado pelas experiencias realisadas, que o plasma sanguineo, sem intervenção de globulos brancos ou rubros, attenua a bacteridia a tal ponto que, depois de algum tempo de contacto, é incapaz de victimar os coelhos com ella inoculados.

O primeiro trabalho nada seria, se outros não se lhe seguissem.

A 21 de junho de 1887, em communicação feita á Academia das sciencias de Budapest, o medico hungaro, Fodor, affirma a propriedade destruidora do sangue para as bacterias e oppõe mesmo essa potencia chimica dos humores á engenhosa phagocytose de Metchnikoff na interpretação da immunidade e defezas organicas.

No anno seguinte Nuttall, discipulo de Flugge, demonstra, melhor do que o haviam feito os seus predecessores, o poder bactericida do sangue, que não só impede desenvolvimento tão abundante de microorganismos, como tambem lhes faz soffrer uma degeneração morphologica, que o microscopio revela.

Ainda n'esse anno Behring observou, que

o sôro de animaes, refractarios naturalmente ao carbunculo, era improprio para a vida da bacteridia, ao passo que o dos animaes susceptiveis á doença era para aquella um excellente meio de cultura.

A estes succedem-se os trabalhos de Nissen, Flugge, Emmerich, Mattei, Lubarsch e Hankin, Charrin e Roger e sobretodos Buchner, que na Sociedade anatomo-physiologica de Munich, a 7 de maio de 1889, faz uma notavel communicação sobre as propriedades bactericidas do sôro desprovido de globulos, na qual, criticando as experiencias de Nutall, cuja technica não era isenta de imperfeições, pretende principalmente provar, que a influencia microbicida do sangue não é o resultado da actividade phagocytaria; pois que a congelação e liquefacção do sôro não enfraquecem sensivelmente o poder bactericida d'este humor, apesar da congelação matar os leucocytos.

Desentranhava-se agora a sciencia nova em preciosos dons, como que para uma vez ainda affirmar aos indifferentes, senão inimigos, o direito de irmanar-se aos demais ramos das sciencias medicas.

A descoberta do poder microbicida do sangue e especialmente do sôro, a principio apenas curiosidade interessante offerecida de surpreza a esmiuçadores desprevenidos, é aproveitada em breve para pedestal sobre que

a pathologia ergue nova theoria humoral da immunidade.

Mas mais afortunado sestro presidiu ao seu nascer. De experiencia em experiencia, breve conduz á conquista mais brilhante da bacteriologia — a sôrotherapia — o mais fino extracto da sciencia dos microbios, o precioso metal extrahido pelo cadinho do methodo experimental da mina inexhaurivel dos laboratorios.

II

A HEMATOTHERAPIA E A SÔROTHERAPIA

Primeiras tentativas de transfusão, abandono d'esta e rehabilitação. Sôros artificiaes. Experiencias de Raynaud sobre a vaccina. Nova orientação da hematotherapia com o advento das doutrinas microbianas. Experiencias de Rondeau sobre o carbunculo — de Richet e Héricourt *sobre o staphylococcus pyosepticus* e sobre a tuberculose. Experiencias de Bertin e Picq sobre a mesma bacillose. Trabalhos de Ogata e Jasuhara sobre o carbunculo e descoberta das propriedades curativas do sangue — de Bouchard e Charrin sobre a doença pyocyanica, demonstração de que só ao sôro pertencem as propriedades therapeuticas e apparição da sôrotherapia. Novas experiencias de Richet e Héricourt sobre a tuberculose e affirmação da necessidade da dupla immunisação. Memoria de Behring e Kitasato e reivindicação da prioridade da hematotherapia d'immunisação. Trabalhos posteriores.

A SÔROTHERAPIA é uma variedade de hematotherapia, que data de mais remota epocha, pois de longe vem a utilisação do sangue e do sôro como agentes therapeuticos.

Remonta a primeira d'essas tentativas hematotherapicas ao seculo 17, em que Denis pretendeu curar um louco, transfundindo-lhe sangue de anho.

Votada ao abandono tal therapeutica, que não poucos eram os perigos e as difficuldades da sua pratica, sobretudo quando, fazendo

a transfusão de sangue humano, duas vidas eram postas em risco, tem ella posteriormente em James Blundell um adepto fervoroso, que tenta vulgarisal-a, mas debalde, sem conseguir-lhe a rehabilitação.

A rehabilitação faz-se, quando, pela descoberta das transfusões intraperitoneal e subcutanea, meios mais innocentes que a transfusão intravenosa, se desvanecem as reservas dos clinicos.

E como o sangue humano nem sempre se havia á mão, a therapeutica humoral recorre aos sôros artificiaes, que, sob a egide de Hayem, foram acceites no tratamento de doenças, onde, como no cholera, ha consideraveis perdas da parte liquida do sangue.

Ainda por motivo identico se generalisava concomitantemente o emprego do sangue dos animaes para remediar hemorrhagias, anemias ou envenenamentos, cautelosamente feito todavia, tendo em subida conta a identidade especifica do animal receptor e do fornecedor do sangue, porque numerosas observações de varios physiologistas affirmavam o poder dissolvente do sôro d'alguns animaes sobre as hematias de outros de differente especie.

Tambem em tuberculosos Hasse, em 1874, e William, em 1875, transfundiram sangue de anho; mas em qualquer dos casos não havia outra mira senão a de supprir a

falta qualitativa ou quantitativa do humor circulante, a de utilisar a sua acção tonica sobre um organismo depauperado.

Maior interesse offerecem as experiencias sobre a transmissão da vaccina por meio do sangue.

Raynaud, depois de haver transfundido na jugular de uma vitella, virgem de cowpox, 150 grammas de sangue procedentes de um animal da mesma especie em plena erupção vaccinal, tenta debalde vaccinar a injectada, um mez volvido sobre a transfusão.

A transfusão déra pois a immunidade ao animal receptor. E Raynaud, animado pelo exito da experiencia, ensaia em creanças semelhante processo de transmissão da immunidade; mas os resultados mostraram-se sempre negativos, o que elle explicou pela exiguidade de liquido transfundido.

De resto, a experiencia de Raynaud não tem jus a arrogar-se a gloria de precursora da hematotherapia de immunisação, pois, transfundindo o sangue de um animal portador da doença aguda, transmittia-se ao injectado a doença, attenuada sim, mas sufficiente para o levar á immunidade.

E a contraprova dão-n'a as experiencias de Straus, Chambon e Mènard, que não poderam conferir immunidade a uma vitella, injectando-lhe uma grande dose de sangue de outra, possuidora da immunidade vacci-

nal, mas não portadora da doença, já então terminada.

O advento das doutrinas microbicas orienta a hematotherapia nó sentido de a tornar prestimosa no tratamento das doenças infectuosas.

A velha therapeutica sanguinea guindava-se a processo especifico de tratamento.

D'antes liberalisando apenas virtudes tonicas de reconstituinte a organismos exangues, arrojava-se agora a tratar doenças microbianas pelo sangue d'animaes natural ou artificialmente refractarios.

Assenta Rondeau a pedra fundamental do edificio da hematotherapia de immunisação.

Sabendo de Chauveau, que os carneiros argelinos resistem, ao passo que os francezes succumbem sempre á inoculação carbunculosa, differença de resistencia que certamente residia no sangue, lembrou-se de injectar a um carneiro, que posteriormente inoculava com a bacteridia, sangue de cão, animal pouco susceptivel ao carbunculo, na esperança de que a immunidade, adquirida pela injecção do humor d'um animal refractario, o salvaria.

A morte do carneiro transfundido brutalmente o desilludiu; e por um lado as difficuldades da technica, por outro a perspectiva de grandes despezas com futuras experiencias, congregaram a sua influencia para que abandonasse a tarefa começada.

Só em 1888, quatro annos depois, se recomeça com os trabalhos de Richet e Héricourt a obra interrompida.

Em um tumor cancroso d'um cão, foi por elles descoberta uma bacteria, differente do *staphylococcus pyogenes albus*, e que baptisaram com o nome de *staphylococcus pyosepticus*.

O neophyto microorganismo mostrou-se muito virulento para o coelho, em que determinava rapidamente enorme edema e phenomenos septicos geraes, e pelo contrario inoffensivo para o cão.

E porque o cão se revelasse refractario e no seu sangue devesse por isso existir alguma coisa que impedisse o desenvolvimento do agente, causa dos accidentes soffridos pelos coelhos, pensaram elles na possibilidade de dar a estes a immunidade por transfusão do sangue de cão. Realisam experiencias que lhes confirmam as suas ideias, porque os coelhos transfundidos curam e as testemunhas succumbem ao novo *staphylococcus*.

Demais, na sua communicação de 5 de novembro de 1888 á Academia das sciencias de Paris, affirmavam, que o effeito immunisante é sobretudo notavel no caso de previa inoculação pyoseptica no animal fornecedor do sangue. E esse facto lhes explicava a contradicção apparente dos seus primeiros resultados, a sobrevivencia d'alguns coelhos, os inoculados depois de injectados

com sangue de cão, previamente inoculado, e a morte dos simplesmente injectados com o liquido sanguineo d'animal não inoculado antes, morte todavia menos rapida que a dos coelhos testemunhas.

Terminavam a sua memoria, acalentando a esperança de que essa influencia immunisante se extenderia a outros microorganismos, agentes de doenças, que, como o carbunculo e a tuberculose, não atacam a especie canina.

A promessa de proseguir n'este sentido as suas pesquizas teve cumprimento fiel, cujo premio foi a transformação da sua incerta hypothese em realidade, provada pela experimentação.

Animados pelos bons resultados das suas primeiras investigações, volveram-se para a tuberculose, esperançados em que, passando da experimentação á clinica, poderiam descobrir lenitivo para a lethifera bacillose, deante da qual a therapeutica cruzava os braços, em attitude humilhante de fraqueza.

Em uma primeira communicação á Sociedade de biologia, em 23 de fevereiro de 1889, relatam que a transfusão peritoneal de sangue de cão confere aos coelhos uma immunidade, que retarda a evolução do processo tuberculoso.

Confirmam esses resultados experiencias posteriores, communicadas á mesma socie-

dade em 31 de maio e 7 de junho de 1890.

Durante o tempo mediado entre a primeira e segunda communicação, outros investigadores pediram á hematotherapia o almejado anti-tuberculoso.

Bertin e Picq, de Nantes, sem haverem conhecimento das experiencias de Richet e Héricourt, chegam ás mesmas conclusões.

As condições, em que experimentam, são identicas ás d'estes ultimos, sómente, em vez de empregarem o cão como fornecedor de sangue, utilisam a cabra, da mesma sorte refractaria, em vez de transfundirem o coelho, transfundem o caviá.

Pela conquista de remedio para outras doenças, que não a tuberculose, pelejavam ao tempo em terras da hematotherapia os paladinos da saude da humanidade.

Sobre o carbunculo trabalham os sabios japonezes, Ogata e Jasuhara, que a 20 de dezembro de 1889, no Jornal da sociedade de medicina de Tokio, (o trabalho foi conhecido na Europa pela traducção que d'elle fez Loeffler), e em junho de 1890, em communicação á faculdade de medicina da Universidade de Tokio, dão conta d'um novo facto, e de superior alcance elle era, a cura pelo sangue depois da infecção.

A braços com uma infecção carbunculosa experimental, ratos, coelhos e caviás foram

por elles salvos, injectando-lhes algumas gottas de sangue de rã ou de cão.

Pois o sangue d'um refractario não só vaccina, mas cura.

Largo passo deu o novo methodo. Não menos notavel impulso recebeu de Bouchard e Charrin, que, utilisando excellente material, a doença pyocyanica, cujas qualidades de resistencia a bacteriologia de sobra conhecia, demonstram ser a propriedade immunisante do sangue apanagio exclusivo do sôro e assim elevam na esplanada da hematotherapia a torre de menagem—a sôrotherapia.

Não afrouxavam por seu lado os infatigaveis Richet e Héricourt.

Em novembro de 1890 publicam novos resultados das suas experiencias sobre a immunidade contra a tuberculose.

Semelhantemente ao que haviam observado para o *staphylococcus pyosepticus*, notam que as propriedades immunisantes do sôro de cão são sobretudo notaveis, quando o animal, naturalmente pouco susceptivel á doença, se torna, por motivo de previa inoculação tuberculosa, duplamente refractario.

E d'esta sorte ficava assente, para que fosse bom o effeito therapeutico do sôro, a necessidade da dupla immunisação, da immunisação d'animal naturalmente immune.

Só depois, 4 de dezembro de 1890, apparece a memoria de Behring e Kitasato, que

emociona profundamente o mundo bacteriologista, mas de quem, por tardos, Richet reivindica a prioridade da sôrotherapia (1), com que, dil-o o sabio francez, o sabio allemão, fingindo ignorar os trabalhos anteriores, pretende glorificar-se, sem esperar que outros o celebrem.

Não soube nas suas palavras occultar a acrimonia da reivindicação, porque outro sentimento, que não o de amor á verdade scientifica, por certo o dominava, quando escrevia, que lhe fez azedar um tanto mais a phrase.

Deixando, por infecundas, as testilhas dos sabios das duas nações, para quem duas provincias serão eterno pomo de discordia, mesmo em sciencia que não tem patria, o certo é que a notavel memoria de Behring e Kitasato produziu merecida sensação.

Duas doenças infectuosas justamente te-

(1) Babes, de Bucharest, por intermedio de Cornil, egualmente reclamou a prioridade da constatação da transmissão das propriedades immunisantes e curativas pelo sangue de animaes immunisados em communicação á Academia de medicina (sessão de 8 de janeiro de 1895).

Com effeito, as suas experiencias sobre vaccinação de cães contra a raiva por meio de sangue de cães, previamente tornados refractarios, são anteriores ás de Richet e Héricourt sobre a tuberculose e ás de Behring e Kitasato sobre o tetano, mas posteriores ás primeiras de Richet e Héricourt que já em 5 de novembro de 1888, em communicação á Academia das sciencias de Paris, affirmavam a superioridade de effeito immunisante para o *staphylococcus pyosepticus* do sôro de animal, previamente inoculado.

midas, o tetano e a diphteria, contra as quaes conseguem vaccinar coelhos, são as por elles alvejadas.

Dos animaes vaccinados, estudam as propriedades do sôro, que verificam não só prevenir, mas curar a doença em plena evolução, facto de resto já notado para o carbunculo por Ogata e Jasuhara.

Mas o que elles melhor mostraram, que nenhum dos anteriores sôrotherapistas, foi que essa propriedade do sôro é d'ordem chimica, alguma coisa de neutralisação d'um veneno segregado pelo microbio pathogenico; e elles podem mesmo determinar com notavel precisão as doses em que o sôro se mostra ou não efficaz.

O trabalho dos dois sabios é o toque de reunir dos bacteriologistas, que de todos os lados surgem pressurosos a tomar armas hematotherapicas contra os agentes das doenças infectuosas.

Gamaleia e Sanarelli demonstram as propriedades immunisantes do sôro dos refractarios na doença provocada pelo *vibrio Metchnikovii;* Tizzoni e Cattani, Roux e Vaillard as põem em evidencia no tetano; Emmerich e Mastbaum no tabardilho dos porcos ou *hog-cholera;* Hankin no carbunculo; Foa e Carbone, Klemperer, Emmerich, Scabia, Bonome, Arkharow, Mosny e Isaeff na pneumonia; Klemperer, Lazarus, Met-

chnikoff, Pfeiffer e Wassermann, Pawlowsky e Buchstab no cholera asiatico; Tizzoni e Schwartz, Babes e Cherchez na raiva; Stern, Brieger, Sanarelli, Bitter, Chantemesse e Widal na febre typhoide; Chenot e Picq no mormo; Sanson e Koudrevetz, Aranson e Roux na diphteria.

E todas essas experiencias, em communidade não vulgar de resultados, são concordes em affirmar as preciosas qualidades do sôro dos animaes refractarios ou vaccinados, excepção feita das de Foa e Carbone sobre a vaccinação contra a pneumonia e de Serafini e Enriquez sobre o carbunculo, resultado negativo que leva estes ultimos a concluir, contrariamente a Ogata e Jasuhara, que o sôro d'um animal, refractario por natureza, não protege um susceptivel contra a infecção.

Mas tão restricto é seu numero, que não será injusto pensar em pouca precisão ou más condições de experimentação, a explicar a saliente discordancia.

Eram bem raras e pequenas as maculas no disco brilhante da experimentação, para que jorros de luz não illuminassem vivamente o caminho a seguir dos laboratorios á clinica.

III

TRABALHOS EXPERIMENTAES E APPLICAÇÕES CLINICAS DA SÔROTHERAPIA

Primeiras applicações hematotherapicas em tuberculosos por Bertin e Picq, Richet e Héricourt. Reconhecimento da não immunidade dos cães e cabras para a bacillose de Koch e dupla immunisação de Richet e Héricourt e Babes. Viquerat e o seu Instituto para a cura da tuberculose. Ensaios de Pinard. Sôrotherapia da syphilis — tetano — diphteria — febre typhoide — raiva — streptococcias. Experiencias de sôrotherapia no cholera — mormo — influenza. Sôrotherapia contra os venenos dos ophideos. Sôrotherapia do carcinoma.

A IMPACIENCIA justificavel dos clinicos não os deixára presencear impassiveis a faina dos homens de laboratorio, em farta colheita no campo experimental.

Apenas as primeiras experiencias lampejaram uma esperança, encommendam-se á hematotherapia e sahem a combate.

O primeiro ataque parte de Bertin e Picq, que, em 3 de dezembro de 1890, fazem no homem a primeira applicação da hematotherapia de immunisação.

Acommettem a tuberculose.

Fortes com os resultados colhidos na im-

munisação de coelhos, inoculados de tuberculose, por meio do sangue de cabra, animal refractario á terrivel bacillose, não hesitaram, porque no homem os effeitos seriam decerto identicos, em fazer a transfusão d'aquelle liquido ao primeiro tuberculoso, que, n'uma ancia viva de cura, se sujeitou ao tratamento.

O sangue, extrahido da jugular do animal, era recolhido no transfusor Collin, d'onde passava para a nadega do doente em cujo tecido muscular era enterrado o trocate de transfusão.

Injecções, de 20 grammas cada, repetem-se a 22 de dezembro, 27 de janeiro e 10 de março e a ellas se seguem consideraveis melhoras.

Pela mesma epocha dois notaveis physiologistas tentam egualmente pela sôrotherapia a cura da mesma bacillose.

Richet e Héricourt, que esses são os seus nomes, utilisam o sôro sanguineo do cão, por elles denominado hemocyna, que o segundo injecta pela primeira vez, a 6 de dezembro de 1890, em um tuberculoso.

E esta pratica offerecia superiores vantagens. Lépine, estudando sob o ponto de vista clinico o novo methodo therapeutico, teve ensejo de observar, que as injecções de sôro, ao contrario das de sangue, não se complicam de empastamento duro ou dôr durante dias no logar da injecção. De resto, os dados

experimentaes, quer *in vitro*, quer *in vivo*, affirmavam ser o sôro o agente activo.

Demais elle opta pelo sôro de cabra, por menos nocivo aos globulos sanguineos humanos, como renuncia ás injecções subcutaneas, que substitue pelas intravenosas, innocentes quando praticadas lentamente.

Aos primeiros tentames seguem-se os de Héricourt, Langlois, Saint-Hilaire, Tachard, Feulard, Tremant e Le Ray, Gaston, Kirmisson, Semmola, Bernheim, que, applicando o sôro na tuberculose pulmonar, como na intestinal, peritoneal, ossea, ganglionar e cutanea, das suas observações fazem communicação ao congresso da tuberculose, reunido em Paris no anno de 1891.

Mas em todos os casos observados, se se podiam cantar as virtudes reconstituintes do sôro, não se descortinou effeito antibacillar directo ou indirecto.

Não estava descoberto o especifico antituberculoso, que fragil era tambem o supporte sobre que pretendiam assentar a cura da tuberculose.

Os caprinos não são, como o pensavam Bertin e Picq, absolutamente refractarios á tuberculose humana e isso o demonstraram bem Nocard, Bollinger, Collin, Weber e outros; o cão, porque se mostra refractario á tuberculose aviaria, não o é á tuberculose humana, a dualidade das duas bacilloses sendo

bem provada por Maffuci, Strauss, Gamaleia e Koch.

E assim não era respeitado o principio da immunisação, menos ainda cumprido o da dupla immunisação.

Ora todos os experimentadores tem frisado, e os proprios Richet e Héricourt o haviam tambem notado, que as propriedades immunisantes ou curativas dos humores só são manifestas nos dos animaes vaccinados e que, mesmo para os naturalmente refractarios, ha necessidade, para que efficaz seja o seu sôro, de submettel-os a dupla immunisação.

Ponderações identicas orientaram para outro rumo os incançaveis luctadores Richet e Héricourt. Reforçando a immunidade natural dos cães contra a tuberculose aviaria, conseguem vaccinal-os contra a tuberculose humana e nos humores dos vaccinados reconhecem propriedades immunisantes e curativas.

Tal sôro já seria melhor arma de combate e a prova deu-a um doente de Dieulafoy, que, tuberculoso em segundo grau, apresentou melhoras sensiveis depois de algumas injecções.

Sôro de maior força obtem Babes, que, para reforço superior da immunidade, injecta a tuberculose humana aos animaes depois da aviaria. Emprega esse sôro reforçado em

tuberculosos e leprosos e na sua communicação ao congresso da tuberculose, em 29 de julho de 1894, sem ousar garantir a efficacia segura do tratamento, que poucos mezes ainda haviam decorrido, menciona todavia os já sensiveis beneficios, que d'elle têm colhido os doentes.

Não é a ultima investida contra a lethifera bacillose.

Viquerat, concluindo das suas experiencias que o jumento é o mais refractario dos animaes ao desenvolvimento do bacillo de Koch, utilisa o sôro d'esse animal no tratamento da tuberculose humana, não sem ter verificado as suas propriedades immunisantes e curativas em tuberculoses experimentaes.

Mais tarde aproveita o sôro do mesmo animal, mas previamente inoculado; e a 2 de setembro de 1894, em conferencia feita em Moudon, apresenta observações de vinte e cinco doentes, tratados por meio do sôro assim obtido.

Viquerat porem não permittiu,—suspeito proceder,—que nenhum collega, apesar das reiteradas insistencias de Silberschmidt, visse os animaes ou os doentes, que elle dizia curados.

Não obstante, pouco tempo depois d'essa conferencia Viquerat resolvia fundar em Genebra um instituto para o tratamento da tu-

berculose, que se inaugurou em 1 de novembro de 1894.

Mas apesar de tudo são ainda pouco numerosas as baixas no campo inimigo.

A nova arma therapeutica tem apenas alcance de reconstituinte e não basta, porque precisa, para dar superioridade, ganhar a força de antibacillar e antitoxica.

Como reconstituinte, é sem duvida efficaz, o que provam mais os optimos resultados, obtidos por Pinard, em creanças nascidas antes de termo, a quem a debilidade congenita condemnava a não sobrevida; mas que o seu effeito benefico vá mais longe não o observou ainda clinico algum.

As propriedades dynamogenicas do sôro fôram ainda aproveitadas por Fournier, que se lembrou de utilisal-o no tratamento de syphiliticos e lupicos.

E teve ensejo para applaudir a lembrança, porque os primeiros individuos tratados, portadores, um de syphilides gommosas, outro de syphilides ulcerosas, sahem do hospital de S. Luiz completamente curados.

Mas não era hematotherapia de immunisação a que fazia Fournier, utilisando sôro de cão, como tambem a de Tommasoli, a de Giuseppe Mazza e Kollmann, que se servem do sôro de varios animaes.

Tentou-a Pellizari, injectando sôro de syphiliticos terciarios. O resultado não foi animador, porque, se as manifestações existentes diminuiram de intensidade e duração, a syphilis não deixou de seguir a sua evolução regular.

Recentemente Gilbert e Fournier, depois das tentativas de Mazza e de Richet, depois de Héricourt e Triboulet annunciarem á Sociedade de biologia o regular resultado colhido por tres doentes a que deram injecção de sôro de jumento, cincoenta e quatro dias antes injectado com 20 centimetros cubicos de sangue d'um syphilitico no periodo secundario, depois ainda de repetirem o methodo de Pellizari, fazem publicação de haverem tratado 17 syphiliticos pelo sôro de cabras ou cães, previamente injectados com sangue de doentes em pleno periodo secundario, ou em que inocularam cancros syphiliticos ou papulas.

Nos seus doentes de que uns, ao contrario dos outros, não foram simultaneamente sujeitos ao tratamento classico, ao lado de melhoras notaveis observaram insuccessos completos.

Semelhante discordancia obriga-os á prudencia de não concluir precocemente, sem que novos factos attestem a efficacia do sôro no hediondo morbo.

Sobre o tetano tem chovido a grossa artilheria da sôrotherapia, depois que os trabalhos experimentaes de Behring e Kitasato, Tizzoni e Cattani, Roux e Vaillard mostraram, alem da analogia entre o tetano humano e o experimental, o que auctorisava a concluir a identidade de effeitos therapeuticos, a inocuidade para os animaes do sôro, que certamente inoffensivo tambem se mostraria para o homem.

O primeiro caso, tetano agudo em uma creança, é o tratado por Kitasato, a pedido de Baginsky, e que a morte da doente tornou desastroso. E' verdade que as attenuantes não escasseavam, a gravidade da doença n'esse caso, a demora na applicação do sôro, a exiguidade de dose.

A primeira tentativa, por infeliz, não entibiou, antes estimulou a novos ensaios.

Pouco depois Tizzoni e Cattani preparam a sua antitoxina tetanica, que é empregada em oito casos, seguidos todos de cura.

Em França, Renon publica dois casos da clinica de Dieulafoy, terminados pela morte, não obstante injecções de notaveis doses de sôro de coelhos immunisados.

Entretanto Behring menciona um outro caso de cura e mais tarde Roux e Vaillard reunem sete casos, tratados nos hospitaes de Paris pelo sôro, que preparou Roux e dotado de consideravel poder antitoxico, o que não

obstou a que apenas dois dos doentes se salvassem, um de Schwartz, outro, cuja observação Barth referiu á Sociedade medica dos hospitaes.

Posteriormente aos mencionados, outros casos de sôrotherapia tetanica teem quasi diariamente relatado os jornaes medicos.

Mas não se componham odes para entoar louvores ao sôro antitetanico, pois que os não merece ainda seu escasso triumpho.

Não se desalente tambem, porque, sem duvidar, como os descrentes, da efficacia do medicamento, visto que, são seus os argumentos, foram de tetano chronico os casos de cura e simultaneamente instituidos tratamentos diversos que a pratica consagrou, sem, como os optimistas, desculpar benevolamente os desastres pela tardia applicação e pequenez de dose, deve crêr-se na possibilidade de obtenção de um sôro mais intensivamente antitetanico.

E sómente sôro de tão superior actividade poderá luctar com vantagem contra a fina estrategia do bacillo de Nicolaier, cuja presença não suspeitada só tarde se revela pela apparição das contracções, muito tarde, quando é já profunda a intoxicação do organismo.

Depois das notaveis experiencias de Behring e Kitasato, torna-se a diphteria alvo

das attenções de bacteriologistas e clinicos.

A identidade de processo pathogenico, que a experimentação e a clinica assignalaram entre a diphteria e o tetano, lançou aquelles na via da descoberta de tratamento analogo.

Não é tão traiçoeiro o ataque do bacillo de Klebs-Loeffler de que na maioria dos casos as falsas membranas trahem a presença.

E porque então mais precocemente se faça o diagnostico e applique sôro, a sôrotherapia tem melhor provado na diphteria, como dirá capitulo especial.

Seguidamente cabe vez a infecção pneumonica.

Depois dos trabalhos experimentaes de Foa e Carbone, que não poderam, pela extrema variabilidade de resultados, tirar conclusões seguras,—de Emmerich e Fowitsky, que conseguem curar coelhos portadores de infecção pneumonica por meio de sôro de animaes vaccinados,—de G. e F. Klemperer, que, ignorando as investigações d'aquelles, demonstram como elles as propriedades immunisantes e curativas do sôro d'animaes vaccinados por meio de culturas attenuadas pelo calor,—de Janson e Arkharow, que mostram, como os predecessores, a inefficacia do sôro

dos animaes sensiveis ou não vaccinados,— de Pansani e Mosny, a quem não tão nitidos resultados premiaram seu labor,—os irmãos Klemperer, passando da experimentação á clinica, não sem ter observado em si proprios a inocuidade do medicamento, tratam pelo sôro oito pneumonicos, cuja observação é communicada á Sociedade de medicina de Berlim, em 16 de fevereiro de 1892.

Em abril do mesmo anno, no congresso de medicina interna em Leipzig, apresenta-se uma segunda communicação, comprehendendo doze casos, que, como os primeiros, só tiveram a bemdizer o tratamento.

Tão magnifico exito convidou outros clinicos á imitação.

Assim ás primeiras tentativas seguem-se as de Foa e Carbone, Scabia, de Janson, que communica á Sociedade dos medicos suecos ter tratado dez casos com optimo resultado, de Hugues, que cura uma pneumonia por transfusão de sangue, desfibrinado e filtrado, de um convalescente de treze dias, de Andeoud, Lara e Bozzolo; e todos registram successos e tecem louvores ao sôro antipneumonico.

Em verdade não é a pneumonia doença de que mais se arreceiem os clinicos, ella para quem o methodo expectante não é absurdo therapeutico nem pratica condemnavel.

Não obstante, não são para desprezo os beneficios do tratamento sôrotherapico, pois que na maioria dos casos foi notoria a antecipação da crise, terminação favoravel da doença. E as estatisticas dão mesmo uma percentagem de curas, que a da simples expectação não excede.

Efficaz sem duvida, mas não indispensavel, porque de outros meios não estamos falhos, será o sôro mais um medicamento ás ordens da therapeutica, pobre sempre e nunca rica.

Dizimação cruel opera a febre typhoide, traiçoeiro morbo de superior quilate de malignidade.

Escudados com a sôrotherapia, sahem-lhe ao encontro Chantemesse e Widal.

Animados pelos resultados colhidos em outras doenças, fortalecidos com as provas experimentaes dos trabalhos de Brieger, Kitasato, Wassermann, que affirmaram as propriedades prophylacticas do sôro d'animaes immunisados com uma substancia precipitada pelo alcool das culturas do bacillo typhico—de Bruschettini e Bitter—de Sanarelli, que põe em evidencia as virtudes curativas do mesmo humor—de Stern, que as revela no sôro de convalescentes—Chantemesse e Widal, para quem a febre typhoide já fôra

thema de trabalhos anteriores, sujeitam á sôrotherapia dois doentes, injectando-lhes sôro de caviás immunisados.

Apenas uma remissão sensivel da febre, mas modificação alguma na marcha do processo infectuoso, se seguiu ás injecções.

Mais feliz não foi Hammerschlag, que utilisou em cinco doentes o sôro de convalescentes.

Avessa se mostrou a sorte e se melhor sestro não protege futuras tentativas, a sôrotherapia do typho não será das que mais solidamente firme os creditos do novo methodo therapeutico (1).

Ao methodo antirabico de Pasteur já ousou a sôrotherapia usurpar glorias.

Babes e Lepp, havendo verificado em 1889 e confirmado em 1890 as propriedades preventivas do sôro d'animaes vaccinados,

(1) Devem mencionar-se a proposito da sôrotherapia do typho os ensaios de Cesaris-Demel e Orlandi, posto que orientados em sentido diverso.

Verificando para os productos soluveis do bacillo typhico e *bacterium coli* a reciprocidade de propriedades immunisantes, não sem que a experimentação lhes assegurasse as propriedades preventivas e curativas para a infecção typhica do sôro de animaes tornados refractarios ao *bacterium coli*, aproveitaram este humor no tratamento de typhosos, que d'elle colheram, em doses medias de 20 a 30^{cc}, o beneficio de remissão de temperatura e melhoria do estado geral.

Mas os effeitos são transitorios e a curva febril retoma o aspecto classico, se as injecções não forem repetidas.

não hesitaram em applical-o a 26 individuos, que mordêra um lobo raivoso.

Recolhidos no Instituto Pasteur, simultaneamente foram submettidos ao tratamento pastoriano; apezar da associação therapeutica, não pode negar-se o valioso auxilio do sôro, porque a mortalidade foi inferior á usual, quando só aquelle é instituido.

Confirmam posteriormente as propriedades preventivas e virtudes curativas do sôro antirabico Tizzoni, Cattani e Schwartz.

Mas a applicação não se generalisou, provavelmente porque não nos deixa desarmados para o ataque da hydrophobia o methodo vaccinal de Pasteur.

De streptococcias se apontam tambem curas pelo sôro de animaes immunisados.

Precedem-nas algumas experiencias, de que as primeiras pertencem a Mironoff, que consegue sustar a marcha de septicemias experimentaes por injecção de sôro de coelhos, vaccinados por meio de culturas em caldo e aquecidas a 120°.

Seguem-se-lhes as de Marmorek, que observa a resistencia dos animaes, injectados de sôro, á inoculação de streptococcos que passagens successivas no coelho tornaram muito virulentos e as de Roger e Charrin, que obteem identicos resultados.

Depois da experimentação a clinica.

Roger e Charrin, na sessão de 23 de fevereiro de 1895, communicam á Sociedade de biologia a observação d'uma doente de febre puerperal, que, não obstante a gravidade da doença, curou em quarenta e oito horas.

Na mesma sociedade, em sessão de 30 de março de 1895, outros successos se assignalam da sôrotherapia antistreptococcica.

Um caso de febre puerperal, outro de erysipela em creança de tres semanas e um terceiro de angina streptococcica, todos tratados com exito, são referidos pelos mesmos Roger e Charrin n'essa sessão em que tambem Marmorek faz a communicação de haver curado 46 doentes de erysipela por injecções de sôro antistreptococcico, proveniente de cavallos ou jumentos immunisados por inoculações de culturas muito virulentas de streptococcos.

Em assoladoras invasões epidemicas e mortiferas campanhas endemicas grande devaste tem feito a terrivel enterite gangetica.

Aos bacteriologistas não foi dado ainda obter sôro de provada efficacia, que os clinicos applicassem ao homem, mas os trabalhos n'esse sentido proseguem activamente no campo experimental.

Iniciados por G. Klemperer, que desco-

bre as propriedades preventivas do sôro de animaes vaccinados com culturas cholericas attenuadas pelo calor, como do sôro de homem tambem vaccinado, são continuados por Lazarus, Wassermann, Metchnikoff, que conseguem vaccinar caviás por meio do sôro de individuos, antes atacados pelo cholera, e por Pawlowsky e Buchstab, que tornam conhecidas as virtudes curativas do mesmo humor.

E são elles tão convergentes, que pode acalentar-se a esperança de em breve registrar a maligna infecção cholerica no numero das doenças, annuladas pela sôrotherapia.

Em busca de sôro para combater outras não menos damnosas infecções labutam os bacteriologistas.

Chenot e Picq descobriram já propriedades preventivas e mesmo curativas no sôro dos bovideos, animaes naturalmente refractarios ao mormo, e Bruschettini, vaccinando animaes com uma bacteria encontrada no sangue d'um influenzado e semelhante á observada por Pfeiffer, d'elles recolhe um sôro possuidor de qualidades therapeuticas, que livram ou curam da infecção grippal.

Não deve por fim ficar ignorado em injusto olvido mais um triumpho da sôrothe-

rapia, que, por não alcançado sobre bacterias pathogenicas, não é por isso menos brilhante.

Phisalix e Bertrand, uma vez conhecidas as analogias entre as toxinas microbianas, sobretudo tetanica e diphterica, e os venenos das serpentes, semelhança que lembrou naturalmente logo depois de demonstrado que os microbios actuam pelos seus venenos soluveis, iniciam uma investigação sobre as propriedades vaccinantes dos toxicos dos ophidios.

Submettendo-os ao calor methodicamente empregado, conseguem a sua transformação em vaccinas, com que tornam immunes animaes em cujo sôro descobrem em seguida propriedades antitoxicas.

Calmette por seu lado, lançando mão de outros processos vaccinaes, em especial das injecções de veneno em dose mortal a que addicionava quantidades decrescentes de substancias attenuantes, chloreto de ouro ou melhor hypochloritos de cal ou soda, pôde demonstrar não só que o sôro dos animaes immunisados é antitoxico, mas tambem preventivo e curativo.

E as suas experiencias são tão concordantes e os resultados tão animadores, que não será infundada a esperança, e Calmette está esperançado, de ver a sôrotherapia salvar um individuo, para quem a mordedura d'um

ophidio fôra sem appelação sentença de morte.

Mais e mais se dilata a sôrotherapia, que quebra os grilhões que a acorrentavam ás doenças infectuosas para ir levar seu beneficio a doenças de problematica origem microbiana.

Em sessão de 29 de abril de 1895, Richet e Héricourt annunciam á Academia das sciencias a cura de dois casos de cancro pelas injecções de sôro de jumento e cães aos quaes, cinco, sete e quinze dias antes, haviam injectado o liquido filtrado, obtido por trituração em agua de um osteosarcoma da perna, extirpado por Reclus.

Na primeira observação as injecções, dadas em volta do tumor na dose de 120^{cc} de sôro em quarenta dias, curaram a reincidencia de um tumor de aspecto fibro-sarcomatoso e operado cinco mezes antes. O estado geral melhorou sensivelmente.

O segundo caso, de Reclus, refere-se a um homem de 44 annos, portador de um tumor da região epigastrica inferior e diagnosticado como cancro do estomago.

A melhoria prompta do estado geral, como o rapido decrescimento do tumor, depois da injecção de 68^{cc} em vinte dias, levaram á desconfiança da exactidão de diagnos-

tico Richet e Héricourt, que, ao terminarem a sua communicação, ousam apenas affirmar como seguro que o sôro anticancroso curou um caso de cancro.

A par de Richet e Héricourt dois medicos allemães, Emmerich e Scholl, procurando talvez melhorar a pratica do medico americano, Coley, que desde algum tempo tratava os tumores malignos por injecções de culturas virulentas de *erysipelococcus*, feitas em caldo e previamente aquecidas a 100°, depois filtradas e a que algumas vezes addicionava toxinas do *bacillus prodigiosus*, tentam a cura d'esses tumores pelo sôro dos animaes, em que provocavam uma infecção erysipelococcica, desembaraçado dos microbios por filtração.

As injecções são dadas na espessura dos neoplasmas e a dose, variavel segundo o volume do tumor e o estado das forças do doente, é de 1 a 4^{cc} em casos de pequenas dimensões, mas sobe a 20 e mesmo 25^{cc}, quando a neoplasia é volumosa.

O sôro provoca em algumas horas uma pseudoerysipela aseptica, localisada á superficie do tumor ou excedendo pouco os seus limites, de symptomas menos intensos que os da erysipela verdadeira, e cujo grau d'intensidade traduz a força da acção curativa do sôro.

Sem provocarem grande dôr, cephalalgia, febre elevada, ou outras perturbações morbidas, as injecções melhoram manifestamente o estado geral e produzem localmente a diminuição rapida do tumor, como da infiltração dos tecidos visinhos e engorgitamentos ganglionares, e até mesmo a desapparição completa do neoplasma.

Tal sôro, que se lhes mostrou apenas inefficaz em dois casos em que uma infecção secundaria determinou a suppuração do tumor, virá sobretudo a prestar preciosos serviços, segundo a opinião dos referidos medicos, na prevenção das reincidencias post-operatorias do cancro.

Montam a cifra alta, o que precede da affirmação é prova, os trabalhos experimentaes e as applicações clinicas da sôrotherapia.

E como não esmorece a tenacidade productora dos bacteriologistas e louros vão colhendo os clinicos, quem não ha-de arriscar que do livro da therapeutica se rasgará em breve a folha negra, onde se estampava em caracteres indeleveis a incurabilidade por medicamento especifico das doenças infectuosas.

De vencida nos levavam os microscopicos sêres, infinitamente pequenos em dimensão, mas demasiado grandes em nocividade.

A therapeutica das infecções hesitava en-

tre a expectação, imposta pelo desconhecimento de meios efficazes, e o mais indeciso empirismo.

Commutam-lhe a pena de deficiencia perpetua os bacteriologistas, que desde muito espiavam com detença a biologia microbiana.

Não exerceram elles contra os microbios, feitos prisioneiros, cruel vindicta que clamavam desastres passados; dão-lhes ao contrario perfida mas esplendida hospedagem, alojam-nos em confortaveis estufas, banqueteiam-nos com opiparos meios culturaes.

E em troca de inesperado bem estar, os traidores fabricam toxinas, armas de dois gumes, que nos matam e serviram para lhes dar a morte.

Vae grande azafama nos laboratorios, vastos arsenaes onde se fundem as armas sôrotherapicas.

Quem sahirá vencedor, será arriscado affirmal-o já.

Mas como a nau sôrotherapica prosegue a sua derrota feliz no mar do exito, esperance-se de cêdo poder cantar em heroicos o triumpho das antitoxinas.

E oxalá que a alvura do meu horoscopo optimista não venha a macular-se com as manchas negras da desillusão.

OBRAS CONSULTADAS—CITAÇÕES

Arloing—Les virus (Bibliothèque scientifique internationale—1891).

Bouchard—Thérapeutique des maladies infectieuses—Paris, 1889.

Charcot et Bouchard—Traité de médecine—tom. I.

Delangle—Contribution à l'étude physiologique et thérapeutique du sérum—These de Paris, 1891.

Gamaleia—Les poisons bacteriens (Bibliothèque médicale Charcot-Debove—1892).

Le Ray—Contribution à l'étude de l'hématothérapie—These de Paris, 1891.

Lucio Martins da Rocha—A serotherapia nas molestias infectuosas—These de Coimbra, 1894.

Pouchet—La sérothérapie dans ses rapports avec la pharmacologie—Progrès médical—1894, n.° 50, pag. 455.

Richet (Charles)—Physiologie—Travaux du laboratoire—tom. III, 1895.

Richet et Héricourt—Communications—Semaine médicale—1888, n.° 44, pag. 415; n.° 45, pag. 427—1889, n.° 13, pag. 99—1890, n.° 24, pag. 200; n.° 25, pag. 209; n.° 26, pag. 214; n.° 51, pag. 426.

Lépine—Sur l'application à l'homme de la méthode de traitement de la tuberculose de Ri-

chet et Héricourt—Semaine médicale—1891, n.° 4, pag. 21.

Congrès pour l'étude de la tuberculose—Paris—Semaine médicale—1891, n.° 38; Héricourt—Semmola—pag. 312; Kirmisson—Pinard—Bertin—Bernheim—pag. 313; Vidal—pag. 314.

Saint-Hilaire—Injections de sérum de sang de chien dans la trachée—Semaine médicale—1891, n.° 6, pag. 39.

Pinard—Premiers documents pour servir à l'histoire des injections de sérum de sang de chien pratiquées chez les enfants nouveau-nés issus de tuberculeuses ou nés en état de faiblesse congénitale—Annales de gynécologie—Novembre 1891.

Héricourt—Le sérum de chien dans le traitement de la tuberculose—Archives générales de médecine—Avril 1892, pag. 386.

Congrès pour l'étude de la tuberculose—1893—Semaine médicale: Babes—Traitement de la tuberculose par les injections de sérum de chiens immunisés contre la tuberculose—n.° 46, pag. 361; Charles Liegen—La tuberculose de la chèvre—n.° 46, pag. 363; Cadiet, Gilbert et Roger—Tuberculose expérimentale de la chèvre—n.° 46, pag. 365; Cadiot—Tuberculose du chien—n.° 48, pag. 382.

Teutsch—L'Institut Viquerat et le traitement de la tuberculose—Progrès médical—1894, 2.° serie, n.° 40, pag. 217.

Richet—De la sérothérapie dans la tuberculose et dans la syphilis—Semaine médicale—1895, n.° 4, pag. 34.

—Sérothérapie dans la syphilis—Semaine médicale—1895, n.° 19 pag. 155.

Gilbert et Fournier—Essais de sérothérapie dans

la syphilis – Semaine médicale – 1895, n.° 22, pag. 181.
Delangle – These citada.

Cailleret – Des injections de sérum antitoxique dans le traitement du tétanos – Thèse de Paris – 1893.
Montoya – Des antitoxines et principalement de l'antitoxine tétanique – Thèse de Paris – 1893.
Behring et Kitasato – De la production chez les animaux de l'immunité contre la diphterie et contre le tétanos – Semaine médicale – 1890, n.° 54, pag. 452.
Renon – Deux cas de tétanos traités par des injections de sang antitoxique – Annales de l'Institut Pasteur – 1892, n.° 4, pag. 233.
Vaillard – De l'action des humeurs d'un animal immunisé contre le tétanos sur le virus de cette maladie – Annales de l'Institut Pasteur – 1892, n.° 10, pag. 676.
Baginsky – Traitement du tétanos par des injections de sérum – Semaine médicale – 1892, n.° 66, pag, 529.
Barth – Tétanos grave traité avec succès par les injections d'antitoxine – Semaine medicale – 1893, n.° 14, pag. 105.
Teissier – Du tétanos – étude experimentale, clinique et thérapeutique – Semaine médicale – 1893, n.° 18, pag. 133.
Schwartz – Pathogenie et traitement du tétanos – Semaine medicale – 1893, n.° 20, pag. 156.

Charcot et Bouchard – Traité de médecine – tom. IV, pag. 900 e 901.
Arkharow – Recherches sur la guérison de l'infection pneumonique chez les lapins au moyen du sérum des lapins vaccinés – Archives de

méd. exp. et d'anat. path.—1892, n.° 4, pag. 498.

Foa et Scabia—Arch. de méd. exp. et d'anat. path.—1892, pag. 423.

Isaeff—Contribution à l'étude de l'immunité acquise contre le pneumocoque—Annales de l'Institut Pasteur—1893, n.° 3, pag. 260.

Mosny—Vaccination contre l'infection pneumonique à l'aide d'une substance extraite du sang, des viscères et des tissus des lapins infectés, et propriétes du sérum des lapins vaccinés—Arch. de med. exp.—n.° du 1^er^ mars, 1892.

—La vaccination et la guérison de l'infection pneumonique expérimentale et de la pneumonie franche de l'homme—Arch de méd. exp. et d'anat. path.—1893, n.° 2, pag. 259.

Chantemesse et Widal—Essais de sérotherapie—deuxiéme partie de l'étude expérimentale sur l'exaltation, immunisation et la therapeutique de infection typhique—Annales de l'Institut Pasteur—1892, n.° 11, pag. 771.

Sanarelli—Etudes sur la fièvre typhoide expérimentale—Annales de l'Institut—1892, n.° 11, pag. 721.

Bitter—Immunisation des animaux contre le poison typhique—Semaine médicale—1893, n.° 10, pag. 76.

Stern—Revue des sciences médicales—1893, pag. 53.

Cesaris-Demel et Orlandi—Du bacterium coli; essais de sérotherapie—Semaine médicale—1894, n.° 21, pag. 164.

Babes et Lepp—Recherches sur la vaccination antirabique—Annales de l'Institut Pasteur—1889, n.° 7, pag. 384.

Babes et Cherchez—Expériences sur l'atténnation du virus fixe rabique—Annales de l'Institut Pasteur—1891, n.° 10, pag. 625.
Tizzoni et Schwartz—Arch. de méd. exp. et d'anat. path.—1891, pag. 694.
Babes et Cattani—Traitement de la rage par le sérum des animaux vaccinés—Revue scientifique—1892, 2.° s., pag. 61.

Mironoff—Immunisation des lapins contre le streptocoque et traitement de la septicemie streptococcique par le sérum du sang des animaux immunisés—Arch. de méd. exp. et d'anat. path.—1893, n.° 4, pag. 441.
Marmorek—*Roger*—Sérum antistreptococcique—Semaine médicale—1895, n.° 11, pag. 89.
Roger—Sérum antistreptococcique—Semaine médicale—1895, n.° 17, pag. 141.
Marmorek—Traitement de l'erysipèle par le sérum antistreptococcique—Semaine médicale—1895, n.° 17, pag. 141.

Guttmann et Klemperer—Du choléra—Semaine médicale—1892, n.° 64, pag. 515.
Ketscher—Arch. de méd. exp. et. d'anat. pathol. 1893, pag. 765.
Lazarus—Revue des sciences médicales—1893, pag. 81.
Pawlowsky, *Klein*—Revue des sciences médicales—1893, pag. 459.

Chenot et Picq—Action curative du sérum des bovidés contre le morme expérimentale—Revue scientifique—1892, 1.er s., pag. 541 (communication à la Societé de biologie—Séance du 19 mars de 1892).

Bruschettini—L'immunité contre l'influenza par le sérum spécifique—Revue scientifique—1893, 2.ᵉ s., pag. 346.

Phisalix et Bertrand—Semaine médicale—1894, n.° 8, pag. 60; n.° 10, pag. 77; n.° 14, pag. 109; n.° 26, pag. 210.

Calmette—Semaine médicale—1894, n.° 10, pag. 76; n.° 14, pag. 109; n.° 27, pag. 217.

—Contribution à l'étude du venin des serpents—Annales de l'Institut Pasteur—1894, n.° 5, pag. 275.

—Contribution à l'étude des venins, des toxines et des sérums antitoxiques—Annales de l'Institut Pasteur—1895, n.° 4, pag. 226.

Richet et Héricourt—Traitement et guérison de deux cas de cancer par la sérotherapie—Semaine médicale—1895, n.° 23, pag. 199.

Emmerich et Scholl—Traitement du cancer par les injections du sérum sanguin d'animaux ayant subi l'infection erysipelococcique—Semaine médicale—1895, n.° 25, pag. 220.

IV

COMO ACTUA O SÔRO?

Em theorisação de antitoxinas não forma a verdade grosso volume, para que não seja deveras ardua a tarefa de interpretar os effeitos do sôro dos animaes immunisados.

Innumeras experiencias que, nem sempre concordantes, hão soffrido variadas interpretações, tantas vezes inatacaveis por adversarios á falta do argumento indestructivel, a brutalidade dos factos, forneceram basto material para sumptuoso edificio theorico.

E não obstante, do complexo problema persistem desconhecidas muitas incognitas, que o são tambem da ainda não destrinçada questão da immunidade, com a qual a presente estreitamente se relaciona.

Mas d'essa abundante massa experimental, como do seu extracto theorico, alguma verdade gotteja sob a pressão d'um bom criterio.

Não seja porem descurado o rigor da te-

chnica, porque só por cuidada filtração aquella se obterá sem impureza de phantasia, de que a faz carregar o enthusiasmo dos sabios, cuja probidade scientifica mesmo olvidam no impeto da contenda, para em defeza da sua theoria crearem as mais extravagantes concepções.

No ataque therapeutico das doenças infectuosas, ou se reforça o organismo invadido, ou se alveja directamente o agente morbigeno.

Para a pratica de qualquer d'esses meios de defeza, ou dos dois simultaneamente, seria o ideal dos medicamentos o que, revelando-se o mais nocivo para o invasor, fosse o mais innocente para o invadido.

Assim ganhará por certo a palma o que imitar o processo de cura natural, espontanea, pois d'ella sahe illeso o organismo e vencido o microbio, que tentou perturbar a harmonia da funccionalidade organica.

Ora o organismo dispõe de variados meios defensivos, physicos, chimicos e biologicos, que successivamente manobra em defeza contra os microscopicos invasores.

Superficialmente os epithelios, quando integros, formam barreira de não facil vencida, que ao menos impede a entrada de grande numero de bacterias, circumstancia a favor do animal atacado.

Nas cavidades, os succos proprios, a pre-

sença de gazes, a falta de oxygenio, enfraquecem a vegetação microbiana ou mesmo a param por completo.

Effectuada a penetração, tem ainda a bacteria de luctar em concorrencia vital com as cellulas organicas. E no sangue, o seu movimento, pressão, percentagem de oxygenio e acido carbonico são elementos adversos á pullulação dos microbios.

Auxiliando estes, outros elementos defensivos prestam á economia valioso serviço, como o figado, que retem e transforma os principios toxicos e os emunctorios que os eliminam.

Mas por detraz d'estas primeiras linhas de defeza outras se enfileiram, mais aguerridas por certo, pois que, pugnando contra microbios a quem um lampejo de victoria fortaleceu a coragem, tantissimas vezes o triumpho cabe ao organismo, a batalhar sem a alliança de meios therapeuticos.

Dividem-se os sabios em duas facções, humoristas e solidistas, quando pretendem, o methodo experimental por guia, perscrutar taes meios defensivos e a sua tactica.

O humorismo nasce com Pasteur e Chauveau.

Ao despontar da bacteriologia, quando os espiritos se absorviam em investigações sobre cultura de microbios pathogenicos em meios artificiaes, estabeleceu-se paridade en-

tre organismo e caldo de cultura e sem reluctancia se applicaram os dados da observação *in vitro* ao meio organico.

Assim Pasteur, transportando para o animal o que observára em um tubo de cultura, não hesita em affirmar que uma especie microbica consome, pullulando no animal, os materiaes proprios para a sua alimentação, de forma que segunda inoculação, á falta de substancias nutritivas, não é seguida de vegetação bacteriana.

E' a theoria do esgotamento, seductora pela simplicidade, mas hoje abandonada, pois é inadmissivel tal persistencia de inaptidão para pullulação de bacterias em um meio vivo, constantemente renovado por ininterruptas mutações.

Sob o peso do mesmo destruidor argumento, baqueia a theoria do contra-veneno, de Chauveau, em que se explica a immunidade pela acção de uma substancia, de fabricação microbiana, creando um meio refractario.

Renasce vigoroso o humorismo com o estudo, iniciado pelos allemães, das propriedades bactericidas do sangue.

Descobertas taes virtudes, não tardam os humoristas em distribuir principal papel na defeza organica a substancias, abundando nos liquidos do organismo e que Hankin denominou *proteides defensivas*.

Mas entre os humoristas surgem então as divergencias.

Os partidarios da theoria bactericida pura olham aquellas como verdadeiros antisepticos, baptisados por Buchner com o nome de *alexinas*, substancias albuminoides do sôro, que matam por acção directa os microbios e communicam aos liquidos organicos notaveis propriedades antizymoticas.

Nascida a sôrotherapia e para lhe explicar os beneficios, os sectarios da theoria concorrem com ella á interpretação dos effeitos do sôro.

Fieis á doutrina, affirmam que o novo medicamento cura, porque, antiseptico forte, faz succumbir o agente morbigeno, vaccina, porque transforma o organismo em meio improprio para a vegetação microbiana.

Não se passam os factos tão de harmonia com a vista theorica.

Se o sôro assim actua, se realmente a immunidade reconhece por causa essa propriedade humoral, a concordancia dos dois elementos deveria sempre existir e um apreciavel numero de observações em contrario protestam contra tal affirmação.

Assim o sôro de cão, animal cuja resistencia ao carbunculo é das mais notaveis, não dispõe para a bacteridia de propriedades microbicidas, ao passo que estas são mui accentuadas no sangue de coelho, um dos

mais sensiveis animaes á infecção carbunculosa.

O rato, cujo sôro mata e impede o desenvolvimento do *bacillus anthracis*, não é tão refractario ao carbunculo, como o faria pensar a posse de tão energicas propriedades bactericidas.

Behring e Nissen, posto haja especies animaes refractarias á pneumonia, não encontraram sôro destruidor do *pneumococcus*.

O sôro humano não mata as bacteridias e comtudo o homem offerece notavel resistencia á generalisação carbunculosa.

Stern fornece mais convincente prova. Apesar do sangue humano ser em geral muito bactericida para o bacillo typhico, o sôro de convalescentes de febre typhoide mostrou-se-lhe innocente para essa especie bacteriana, precisamente o de individuos que acabavam de adquirir a immunidade pelo ataque de uma doença infectuosa.

Pois essa acção destruidora não póde ser invocada para explicar a immunidade, porque é tanto apanagio dos humores de animaes refractarios como dos de animaes que se mostram sensiveis ás doenças microbicas.

Mas contra essa corrente impetuosa de experiencias adversas tentam ainda remar os partidarios das doutrinas microbicidas, adduzindo argumentos que lhes fornecem os resultados de experiencias sobre o sôro de ani-

maes vaccinados contra o vibrião da septicemia aviaria, descoberto por Gamaleia e descripto sob o nome de *vibrio Metchnikovii.*

Com effeito Behring e Nissen observaram o poder bactericida do sôro de caviás vaccinados contra esse vibrião ao mesmo tempo que a ausencia da mesma propriedade destruidora no liquido sanguineo de animaes da mesma especie, mas não immúnisados.

O brilho do facto é porem offuscado por investigações de Pfeiffer que vê os vibriões de Metchnikoff sobreviverem muitos dias, depois de inoculados debaixo da pelle de caviás vaccinados e ainda pelas de Sanarelli que consegue cultival-os no sôro dos mesmos animaes.

Por seu lado Roux e Vaillard, assistindo a eguaes multiplicações de bacillos do tetano e secreções de toxinas no sôro de caviás sensiveis e immunisados, trazem nova affirmação da não correspondencia entre a immunidade e as propriedades bactericidas dos humores.

Não satisfaz portanto a theoria para uma explicação extensiva a todos os factos, consequencia fatal do mesmo defeito, particular ás anteriores, de querer transportar levianamente para o vivo o que se passa *in vitro.*

E ainda *in vitro* nem sempre ha concordancia de resultados. E' notorio que o sôro, a principio microbicida, perde as suas propriedades

para, passado horas, se tornar um excellente meio cultural, onde vegetam exuberantemente as bacterias sobreviventes.

Querem muito á sua theoria os sequazes da doutrina microbicida para que não engendrassem attenuante, que desculpasse as contradicções experimentaes. Buscam-na no facto das injecções serem dadas na maioria dos casos no tecido cellular subcutaneo, o que impede a acção antiseptica do sangue sobre o virus inoculado.

Não colhe o sophisma, porque, quando introduzidas directamente no sangue, as bacterias são egualmente em breve subtrahidas á acção do plasma sanguineo, onde localisam as propriedades bactericidas.

Werigo, com effeito, teve ensejo de verificar que bacteridias ou outros agentes zymoticos, quando injectados nas veias d'um coelho, são em pouco tempo englobados pelos leucocytos, de forma que alguns minutos depois já subido numero existe no interior das cellulas brancas e meia hora passada a grande parte está fóra do alcance do plasma.

Borrel confirmou este facto para o bacillo da tuberculose, depois de injecção intravascular.

De resto poderosa força destructiva possuiria tal antiseptico, que em pequenissima dose, diffundida pela grande massa dos liquidos organicos, revelava tão superior activi-

dade. O sôro, onde é contido, deteria em breve praso a vegetação microbiana e esse facto, se se observa, não é constante.

Os resultados experimentaes não se congregam portanto amigavelmente para acclamar a theoria bactericida capaz de interpretar satisfactoriamente e em todos os casos os effeitos therapeuticos do sôro.

E a vulnerabilidade da doutrina bem a reconheceram os proprios adeptos, porque, mesmo os mais acerrimos, modificaram posteriormente o seu modo de vêr para se refugiarem em outras doutrinas humoraes e mesmo conciliarem as cellulares.

Sem nova divisa, porque, como a primeira, admitte o ataque directo do agente morbigeno na cura das infecções, outra theoria humoral se propõe explicar a acção do sôro.

Patrocinada por Bouchard, a theoria attenuante affirma que aquelle humor actua, enfraquecendo a vitalidade dos microorganismos pathogenicos.

E que beneficios dimanam d'essa attenuação?

Bouchard, mantendo-se em ecletismo conciliador, sem negar a chimiotaxia, cuja intervenção só tem logar depois da travessia das paredes vasculares pelos leucocytos, opina

por que a nocividade dos microbios pathogenicos deriva sobretudo da elaboração de substancias, que, actuando sobre os centros vaso-dilatadores, paralysam-nos e lhes impedem de por via reflexa, em obediencia ao estimulo da irritação peripherica, provocar a dilatação vascular, a diapedese, e portanto a phagocytose leucocytaria, principal elemento de defeza na lucta contra os microbios.

Ora o sôro beneficiaria, porque contem principios attenuantes, que obstam á elaboração de productos paralysantes dos centros vaso-dilatadores.

Certamente o systema nervoso intervem d'alguma forma nos phenomenos de defeza organica, mas não é menos verdade, que á sensibilidade chimica leucocytaria se deve em especial o affluxo das cellulas phagocytarias.

Demais Bouchard mostra pensar que a diapedese só se realisa quando haja dilatação vascular activa. Ora, se é incontestavel que a dilatação, retardando a corrente sanguinea, favorece a sahida das cellulas brancas, não é menos averiguada a possibilidade de diapedese e phagocytose consecutiva, na ausencia de vaso-dilatação.

Prova-o de sobra Metchnikoff, que, injectando em dois coelhos o bacillo pyocyanico, vê surgir em um, o vaccinado, uma diapedese intensa, não obstante ser pouco pronunciada a vaso-dilatação, incomparavel-

mente menor que no outro animal, onde a sahida leucocytaria foi nada apreciavel.

Duvidosa assim ficava a acção paralysadora dos productos bacterianos, admittida por Bouchard, que se firmára, para a estabelecer, nas experiencias de Charrin e Gley em que foi produzida, depois de injecções dos productos soluveis do bacillo pyocyanico, a contracção vascular e notada a ausencia de diapedese.

De resto não é verdade inconcussa o poder attenuante dos humores de animaes vaccinados.

Para o affirmar os sectarios da doutrina apontam as experiencias de Roger sobre o streptococco da erysipela e pneumococco, e as de Roger e Charrin sobre o bacillo pyocyanico em que os dois bacteriologistas demonstraram a inocuidade das culturas feitas no sôro dos animaes vaccinados e a nocividade das do sôro dos animaes sensiveis.

Mas esses resultados experimentaes perderam o valor de argumento valioso, porque foram contradictados por outros sobre o pneumococco, bacteridia, coccobacillo do *hog-cholera*, bacillo typhico, bacillo de Nicolaier, para os quaes o sôro dos animaes vaccinados não exerceu attenuação, mesmo ligeira.

Se assim é para o sôro dos vaccinados, mais flagrante fraqueza da theoria revela a

experimentação com o sôro dos animaes naturalmente refractarios, que gerou sempre culturas virulentas.

Da escolha cuidada dos dados experimentaes poucos restam portanto convincentes, e esses mesmos os não teem deixado isentos de ataque, contestando-se á attenuação microbiana o resultado obtido e ao contrario attribuindo este ao sôro, possuidor de propriedades preventivas e curativas, que, materia de cultura, se injectava simultaneamente.

Que essa seja a verdade já o fizeram antever as experiencias de Sanarelli e Metchnikoff, que, depois de filtrarem culturas do coccobacillo do *hog-cholera* e do *vibrio Metchnikovii* e lavarem as bacterias, então separadas do sôro, com uma solução de chloreto de sodio, reconheceram não haver-se dado attenuação alguma dos microbios em experiencia, que se mostraram por egual virulentos.

Em conclusão, não pode negar-se a obstinação do methodo experimental em não conferir ao novo meio therapeutico a honra de agente directo anti-microbico.

Adquirido que as bacterias eram sobretudo nocivas pelas toxinas, e se o sôro em nada modificava o funccionalismo microbiano, volvem-se os humoristas, avidos de elemen-

tos com que architectar mais satisfactoria interpretação, para as propriedades antitoxicas do liquido hematico, primeiro reveladas por Behring e Kitasato em duas doenças infectuosas — o tetano e a diphteria.

As primeiras experiencias não permittiram duvidas, pois a mistura do sôro de animaes immunisados e de culturas era impunemente injectada, prova segura de que aquelle havia neutralisado as toxinas d'estas.

O exito animava, e tanto, que não tardou a affirmação de que o medicamento beneficiava pelas suas *proteides antitoxicas ou antitoxinas*, neutralisadoras dos venenos microbianos.

Mas em breve se dissipou tristemente a esperança de tornar extensiva ás restantes infecções a interpretação que a duas d'ellas tão bem cabia.

Com effeito, na pneumonia, no cholera, na septicemia do *vibrio Metchnikovii*, Mosny e Isaeff, Metchnikoff, Pfeiffer e Wasserman, Sanarelli, verificaram a ausencia no sôro de propriedades antitoxicas.

Mesmo no tetano e diphteria, as duas infecções que serviram de base á theoria antitoxica, nem sempre os factos se conciliam.

Assim Roux e Vaillard, apesar do homem e outros animaes se não mostrarem refractarios ao tetano, observaram que os humores

d'aquelles adquirem não raras vezes um forte grau de antitoxicidade.

Talvez que de defeituosa experimentação derivassem as divergencias, porque, se é verdade incontestavel que as bacterias prejudicam em geral pelos venenos segregados, não será absurdo pensar que a uma acção neutralisante se deve, ao menos em parte, o effeito do sôro, em particular nos dois exemplares morbidos typos de intoxicação, o tetano e a diphteria.

Resalta, do que precede, a insufficiencia das theorias humoraes para a interpretação dos effeitos do sôro.

Os proprios humoristas, reconhecida a impossibilidade de sustentar a posição, teem desertado da fileira.

Assim Buchner, um dos mais fervorosos apostolos do humorismo, formula hoje a concepção de que a immunidade não deriva da acção bactericida dos humores, acção puramente passiva, mas da intervenção activa dos leucocytos, que, levados pela sua sensibilidade ao ponto irritado, segregam as *alexinas*, capazes de destruir os microbios.

Precederam porem Buchner n'este eclectismo tres auctores inglezes, Hankin, Kanthack e Hardy, havendo affirmado antes que as *alexinas bactericidas* eram producto de se-

creção dos leucocytos eosinophilos e que, só depois da acção destruidora d'aquellas, as bacterias eram englobadas e digeridas pelos leucocytos não eosinophilos.

Por seu lado Pfeiffer, aventando que a immunidade é devida essencialmente á destruição dos microbios por liquidos segregados pelas cellulas endotheliaes, excitadas por aquelles, faz reviver a theoria abandonada de Emmerich e modifica assim a sua antiga concepção humoral.

Por ultimo Behring, o creador da theoria antitoxica, admittindo ao presente duas especies de immunidade, adquirida ou activa e passiva, segundo a terminologia de Ehrlich, e attribuindo a primeira aos humores e a segunda a uma funcção cellular, colloca-se tambem ao lado dos solidistas.

Ainda de qualquer sorte transição entre humorismo e solidismo, medeia a theoria organicista, nascida das tendencias da physiologia moderna em localisar em cada orgão uma funcção propria e exclusiva.

D'esta sorte fazem alguns a immunidade tributaria da actividade de tal ou tal viscera, que umas vezes intervem pelas suas secreções chimicas, outras pelos phenomenos phagocytarios intimos.

E naturalmente é ás visceras de physiologia problematica que destinam a nobre funcção defensiva, ás glandulas vasculares san-

*

guineas, ao thymo e ao baço, onde Hankin vê brotar o manancial das suas *alexinas*.

Experiencia alguma prova o papel preponderante d'esses orgãos na defeza organica e immunidade, e conseguintemente theoria tão exclusiva é innaceitavel para a interpretação justa dos effeitos do sôro.

Sem duvida a immunidade, propriedade do organismo inteiro, é a somma dos esforços defensivos de cada um dos orgãos componentes, mas não apanagio monopolista de restricto numero de visceras.

Sendo impossivel d'explicar os beneficios do sôro pela sua acção directa sobre o agente morbigeno ou suas toxinas, as theorias cellulares esquadrinham a almejada solução do problema no segundo processo de ataque, dirigido pela therapeutica contra as doenças infectuosas e mirando ao reforço do organismo invadido.

Ora o melhor estudado d'esses meios defensivos cellulares, graças sobretudo aos interessantes trabalhos de Metchnikoff, é a phagocytose.

Um organismo, atacado por microbios, defende-se, oppondo-lhes um troço de cellulas, a quem pertencerá a victoria se não forem más as suas condições de vitalidade.

Das mais destemidas são os leucocytos,

que, mobilisando-se facilmente, em breve correm ao ponto invadido, a reforçar as cellulas que primeiro offerecem resistencia ás barbaras hostes microbianas.

Commanda-os a sua sensibilidade chimica para as substancias chimiotacticas negativas ou positivas, que respectivamente os repellem ou attrahem, sensibilidade susceptivel de modificar-se no decorrer d'uma infecção, pois que á repulsão leucocytaria se vê succeder a attracção.

Sahidos dos vasos, lançam-se em tropel sobre o inimigo, travam com elle lucta heroica braço a braço e, se a victoria lhes sorri, terminam por infligir-lhes com o englobamento e até a digestão a mais completa derrota.

E que não deslustre sua gloria a ideia de que as bacterias sómente são pelos phagocytos cobardemente atacadas, quando já pelos humores enfraquecidas notavelmente na sua vitalidade. Numerosas experiencias garantem a lealdade da lucta, demonstrando decisivamente o englobamento pelas cellulas phagocytarias das bacterias vivas e virulentas.

Assim uma gotta de exsudato carbunculoso, recolhido em animal refractário, mostra bacteridias no interior dos phagocytos, as quaes, transportadas para um caldo cultural e então livres por morte das cellulas aprisionadoras, se desenvolvem em filamentos.

O pus, em que se encontram as bacterias do *hog-cholera* englobadas pelos leucocytos, mostra-se muito virulento, mesmo passado tempo, como o é egualmente o exsudato carbunculoso, retirado de coelhos vaccinados no periodo de maior actividade phagocytaria.

E' pois innegavel a preponderancia da phagocytose na defeza organica contra os microbios pathogenicos.

Ora se a affirmação traduz a verdade, a substancia que beneficie um organismo a braços com uma infecção, não actuando directamente nem sobre os microbios, nem sobre as toxinas, ha-de fatalmente, para realisar o apregoado beneficio, recorrer ao processo indirecto de therapeutica, dirigindo-se ao organismo, que reforça para a lucta.

O sôro, cujas virtudes therapeuticas mais e mais vão sendo provadas, actua portanto como estimulante cellular e as antitoxinas serão *estimulinas*, segundo a expressão de Metchnikoff, que revigoram as cellulas phagocytarias e lhes refinam as propriedades de englobamento e digestão das bacterias.

Que assim seja, o prova a hyperleucocytose, observada por Sanarelli em animaes injectados com sôro.

A sôrotherapia não é pois, como queria Bouchard, uma modalidade da therapeutica antiseptica, mas um novo processo de trata-

mento, racional e procurando imitar o da cura espontanea, que se realisa no animal natural ou artificialmente immunisado contra uma doença microbiana.

E na verdade, injectando sôro, injectamos aptidões defensivas de que o individuo não dispunha e naturalmente identicas ás que possue um outro animal naturalmente immune ou vaccinado pelo ataque da doença.

No caso da therapeutica prophylactica, collocamos o individuo em condições de defender-se, transmittimos-lhe a immunidade, que só caro alcançaria á custa do ataque da infecção; no caso da therapeutica curativa, fornecemos ao organismo atacado elementos de defeza de que estava falho, de que receberia farta remessa da doença invasora, mas sem proveito para o momento, já tarde, quando heroicidade alguma podia tornar vencedor quem cahira vencido.

E para prodigalisar esses beneficios, reproduzimos a serie de phenomenos, que devem passar-se no homem, ferido por doença infectuosa, nos animaes em que injectamos toxinas ou mesmo culturas e em cujo organismo assim provocamos a elaboração de antitoxinas.

Em conclusão, ás propriedades estimulantes sobre as cellulas organicas deve o sôro as suas qualidades medicamentosas.

Mas se aquellas, revigorando as cellulas

phagocytarias, bastam em prophylaxia para proteger contra a invasão futura do microbio, em therapeutica curativa são por certo insufficientes, pois não combatem os effeitos das toxinas e em algumas doenças, o tetano e a diptheria em especial, da intoxicação deriva sobretudo o perigo que só a neutralisação do veneno poderá debellar.

Mais tarde sem duvida, sob a influencia d'uma phagocytose mais activa, os microbios são em taes doenças atacados e destruidos do que resultará modificação favoravel do estado local, mas o que certamente o sôro de prompto combate é a intoxicação, beneficio revelado na melhoria rapida do estado geral.

Em que grupo de substancias incluir os principios activos do sôro?

As reacções a que se sujeitou o humor, para isolar d'elle a substancia activa, levam á suspeita de que esta seja de natureza proteica; mas em que categoria dos albuminoides collocal-a, não permitte dizel-o o escasso conhecimento d'aquella e o não mais avançado d'estes.

E que origem dar ás antitoxinas?

Porque ellas são tanto mais abundantes no sangue dos animaes, quanto maior dose de toxina se se lhes injecta, pensou-se sem esforço que a antitoxina deriva directa-

mente da toxina, capaz de n'aquella se transformar.

Tal opinião defende Buchner, que argumenta ainda com a observação do decrescimento progressivo da antitoxina, quando se não injecte a toxina, como se minguasse materia de confeição antitoxica.

Acceite a correlação, affirmava-se tambem, que sangrias repetidas dos animaes immunisados, não seguidas de injecções compensadoras de novas doses de veneno microbiano, em breve deveriam exgottar a provisão de antitoxina.

Ora tal não é absolutamente, e bem o provam Roux e Vaillard, que, extrahindo de um coelho vaccinado contra o tetano um volume de sangue egual ao que circula no corpo, durante não mui dilatado praso de tempo, não veem abaixar sensivelmente o poder antitoxico na massa sanguinea restante, e demonstram mais o impossivel da existencia de semelhante proporcionalidade, pois com a mesma dose de toxinas, mas diversamente injectadas, elles conseguem obter sôros de actividade muito differente.

A antitoxina reforma-se pois á medida da sua extracção, o que força a admittir a sua elaboração cellular.

E o modo de vêr é mais acceitavel, que o de Toussaint, para quem os principios activos do sôro não são mais que as materias

vaccinaes microbianas, ou o de Emmerich, que phantasia uma combinação de *immunproteina*, substancia existente no sangue, com as toxinas microbianas para formar a *immuntoxinproteina*, destruidora das bacterias.

A hypothese da elaboração cellular permitte mesmo melhor comprehender como o sôro dos animaes immunisados conserva por largo tempo as suas propriedades therapeuticas.

Ora como vae declinando com o passar do tempo a modificação dynamica, que ás cellulas organicas imprimiu a vaccinação, é mister de vezes em quando estimular novamente o animal; e é por tal motivo que na pratica das immunisações, depois de obtido um grau bastante de antitoxicidade sôrosa, convem, para a manter subida, injectar de longe em longe pequenas doses de toxinas, novo estimulo á fabricação antitoxica.

Quaes as cellulas, que manipulam as antitoxinas, é pergunta ainda não respondida.

OBRAS CONSULTADAS — CITAÇÕES

Achalme—L'immunité dans les maladies infectieuses — Bibliothèque médicale Charcot-Debove.

Buchner—Sur l'action mortelle pour les bactéries qu'éxerce le sérum privé de cellules—Annales de L'Institut Pasteur—1889, n.° 9, pag. 491.

Charrin—Les défenses naturelles de l'organisme contre l'infection — Semaine médicale — 1892, n.° 62, pag. 493.

—Les antitoxines et l'immunité—Semaine médicale—1893, n.° 12, pag. 85.

Chauveau—Sur le mécanisme de l'immunité—Annales de L'Institut Pasteur—1888, n.° 2, pag. 66.

Christmas—Étude sur les substances microbicides du sérum et des organes d'animaux à sang chaud—Annales de L'Institut Pasteur—1891, n.° 8, pag. 487.

Duclaux—Sur les théories de l'immunité—Annales de L'Institut Pasteur—1888, n.° 9, pag. 494.

Gabritchevsky—Sur les propriétés chimiotactiques des leucocytes—Annales de L'Institut Pasteur—1890, n.° 6, pag. 346.

Luiz Viegas—A immunidade—These do Porto—1893.

Massart et Bordet—Le chimiotaxisme des leucocytes et l'infection microbienne—Annales de L'Institut Pasteur—1891, n.° 7, pag. 417.

Massart—Le chimiotanisme des leucocytes et l'immunité—Annales de L'Institut Pasteur—1892, n.° 5, pag. 321.

Metchnikoff—Études sur l'immunité—Annales de L'Institut Pasteur—1889, n.° 6, pag. 289—1890, n.^{os} 2 e 4, pag. 65 e 193—1891, n.° 8, pag. 465—1892, n.° 5, pag. 289.

—L'immunité dans les maladies infectieuses—Semaine médicale—1892, n.° 59, pag. 469.

—Remarques sur le rôle des humeurs dans l'immunité—Semaine médicale—1893, n.° 4, pag. 27.

—L'état actuel de la question de l'immunité—Rapport au Congrès International de Budapest—Annales de L'Institut Pasteur—1894, pag. 706.

Metchnikoff et Roux—Sur la propriété bactéricide du sang de rat—Annales de L'Institut Pasteur—1891, n.° 8, pag. 479.

Petermann—Sur la substance bactéricide du sang décrite par le professeur Ogata—Annales de L'Institut Pasteur—1891, n.° 8, pag. 506.

Pekelhearing—La propriété bactéricide du sang—Semaine médicale—1892, pag. 503.

Roux—De l'immunité—Immunité acquise et immunité naturelle—Discours prononcé au Congrès d'hygiene et demographie de Londres—Annales de L'Institut Pasteur—1891, n.° 8, pag. 517.

—Sur les sérums antitoxiques—Rapport au Congrès de Budapest—Annales de L'Institut Pasteur—1894, n.° 10, pag. 722.

Rudenko—Influence du sang de grenouille sur la résistance des souris contre le charbon—Annales de L'Institut Pasteur—1891, n.° 8, pag. 515.

Werigo—Les globules blancs comme protecteurs du sang—Annales de L'Institut Pasteur—1892, n.° 7, pag. 478.

Sôrotherapia da diphteria

SÔROTHERAPIA DA DIPHTERIA

I

O BACILLO DE KLEBS-LOEFFLER — DIAGNOSTICO BACTERIOLOGICO DA DIPHTERIA

O bacillo

A BACTERIOLOGIA da diphteria tem a sua historia.

Desde Bretonneau, que demonstrou a identidade de natureza das differentes localisações da doença a que chamou diphterite, a diphteria foi considerada como doença especifica e contagiosa.

Nascida a bacteriologia e applicados á diphteria os methodos que haviam permittido a investigação da causa de muitas outras doenças infectuosas, successivamente se apontam como agentes da doença varios micrococcos e bacillos, que os bacteriologistas observam nas falsas membranas e mesmo conseguem isolar.

A Klebs estava reservada a gloria da descoberta. Em 1883, no congresso de Wiesbaden, Klebs communicou que havia corado nas falsas membranas diphtericas um bacillo, cuja disposição descreve, para elle o agente especifico da diphteria.

Mas o maior quinhão de celebridade cabe a Loeffler, que no anno seguinte transforma em realidade a suspeita de Klebs, publicando uma memoria extensa em que relata os resultados dos seus trabalhos.

Utilisando o sôro, que recommenda como meio cultural muito favoravel á pullulação do bacillo de Klebs, consegue pela primeira vez cultivar e isolar o microorganismo, em 6 dos 25 casos observados. Demais, obtem a reproducção das falsas membranas nos animaes e n'elles estudou os effeitos da injecção subcutanea ou intravenosa do bacillo.

Mas apesar de tão brilhantes resultados, Loeffler hesita no fim da sua memoria em affirmar a especificidade do bacillo de Klebs, principalmente porque recolheu na bocca de uma creança sã um bacillo identico ao da diphteria, foi mal succedido na pesquiza do bacillo em casos typicos da doença e notou a ausencia de paralysias nos animaes que haviam resistido ás inoculações.

Em uma segunda communicação, feita em 21 d'abril de 1887 á Sociedade de medicina de Berlim, Loeffler declara ter encon-

trado o bacillo de Klebs em mais 10 casos e assignala a existencia nas falsas membranas do bacillo pseudo-diphterico, analogo ao diphterico verdadeiro e só d'elle diverso por não se mostrar virulento para os animaes.

Ainda no mesmo anno D'Espine, confirmando o resultado das primeiras investigações, feitas em 1886, e reconhecendo a especificidade do bacillo de Klebs, declara não ter encontrado este nos exsudatos brancos das anginas não diphtericas, o que importava devéras para o diagnostico.

No principio do anno de 1888, Hoffmann, confirmando todavia os resultados de Loeffler, hesita em approvar a especificidade do bacillo porque nas falsas membranas diphtericas, como em anginas da escarlatina e do sarampo, se lhe deparou um bacillo analogo ao verdadeiro, mas não virulento.

Posteriormente, Roux e Yersin dão o golpe de misericordia na bacteriologia da diphteria, cuja especificidade fica de vez e seguramente demonstrada.

Repetindo as experiencias feitas por experimentadores anteriores, confirmam-nas por completo; mas, mais felizes do que Loeffler, conseguem nos animaes a reproducção de paralysias analogas ás observadas no homem.

Mais ainda, e essa é a parte mais brilhante dos seus trabalhos, demonstram a se-

creção pelo bacillo diphterico de um veneno extremamente activo, que, separado por filtração em porcelana dos microbios productores, provoca nos animaes inoculados symptomas e lesões absolutamente identicos aos determinados pelas injecções das culturas do proprio bacillo.

Os trabalhos posteriores só teem plenamente confirmado os resultados adquiridos de Klebs até Roux e Yersin.

O bacillo de Klebs-Loeffler pullula, á excepção da batata, em todos os meios culturaes empregados nos laboratorios, á temperatura de 35°-37°.

Mas o meio d'eleição para a sua cultura é o *sôro gelatinisado*. Ao longo da estria de sementeira, mesmo antes de 24 horas, apparecem colonias sob a forma de pequenas manchas arredondadas, d'um branco acinzentado e de centro mais espesso que a peripheria.

E' este, como veremos, o meio utilisado para o diagnostico bacteriologico.

Na gelose o bacillo desenvolve-se egualmente bem, posto que não tão rapidamente.

As colonias nas placas d'agar, que utilisámos muitas vezes para isolamento do bacillo diphterico, são caracteristicas — lobadas, largas, translucidas, apenas um pouco opa-

cas no centro — o que as distingue á simples inspecção das colonias coccicas.

O agar albuminado e a alcali-albumina são tambem bons meios culturaes que podem mesmo utilisar-se para o diagnostico bacteriologico, como provaram os ensaios que fizemos.

No caldo ordinario ou peptonisado, levemente alcalino, o desenvolvimento é rapido. Ao fim de 24 horas observam-se pequenos grumos fixos sobre as paredes do vaso, ao mesmo tempo que o caldo se turva.

Por ultimo os microbios depositam em camada branca e espessa no fundo do vaso e o caldo, que sobrenada, torna-se limpido.

Como o podemos apreciar, dão-se em tal caso interessantes mudanças de reacção. O caldo, primitivamente alcalino, torna-se acido depois de alguns dias de cultura; a acidez persiste bastante tempo, para ser substituida finalmente por uma reacção alcalina, se o ar tem accesso na cultura.

A gelatina, porque o bacillo diphterico ahi se desenvolva muito lentamente, não é de uso corrente para culturas de diphteria.

Os meios glycerinados são pouco favoraveis ao desenvolvimento do bacillo diphterico, porque, em virtude da grande acidez que se desenvolve, elle perde a sua vitalidade.

O bacillo diphterico é facilmente corado pelos varios agentes corantes.

Nos nossos estudos e no diagnostico bacteriologico usámos em especial do azul de Roux ou azul composto, que se obtem, misturando 1/3 da solução

Violeta dahlia	1 gramma
Alcool a 90°	10 grammas
Agua distillada	90 »

com 2/3 da solução

Verde methylo	1 gramma
Alcool a 90°	10 grammas
Agua distillada	90 »

Esta mistura, depois de menos de um minuto de contacto, cora bem os bacillos.

Tambem empregámos algumas vezes o methodo de Gram.

Os bacillos diphtericos apresentam-se sob a forma de bastonetes immoveis, de extremidades ligeiramente dilatadas e arredondadas, assemelhando-se ao bacillo tuberculoso, mas proximamente duas vezes mais espessos.

Rectilineos ou ligeiramente inflexos, apparecem algumas vezes muito recurvados, em meia lua, como o apreciámos nas observações X, XIX e XXXI.

Na observação XIV mostraram-se tortuo-

sos, de extremidades muito dilatadas, volumosos e de espessura muito desegual.

Os auctores affirmam que os bacillos diphtericos novos se coram uniformemente e que só granulam em culturas velhas.

Não o observámos assim na maioria dos casos. Em alguns, como nas observações I, IX, XVI e XXI, mesmo no exame immediato se mostraram logo bem granulados; e em outros (por exemplo nas observações XVII, XIX, XX e XXV) os bacillos das culturas de 24 horas offereciam da mesma sorte notavel granulação, e tão pronunciada (observação XIX), que para observadores pouco experimentados passariam por cadeias de coccos.

Ainda algumas vezes (observações XII, XVI, XVIII, XXIX e XXXIV) a granulação appareceu, mas com aspecto diverso. As extremidades bacillares dilatadas, falsos esporos, carregavam-se fortemente com o azul de Roux, ao passo que a parte media ficava apenas ligeiramente corada — dir-se-hiam dois coccos engastados nas extremidades de um bastonete transparente.

Podemos mesmo affirmar que, á excepção do caso da observação XXII em que os bacillos, apesar de longos, eram quasi nada granulados, a granulação era notavel em todos os bacillos das variedades longa e media.

Não assim para os bacillos curtos de que

sómente os da observação XXIX appareceram bem granulados.

Martin, adoptando a divisão dos allemães, admitte as tres variedades de bacillos — longa, media e curta.

Nos casos da nossa observação apurou-se a veracidade da divisão, pois houve ensejo de recolher bacillos das tres variedades, das quaes a longa se mostrou mais frequente.

Os mais longos e volumosos bacillos, que nos foi dado observar, foram recolhidos no caso da observação XLIII.

E' claro que no mesmo caso se podem observar bacillos de mais de uma variedade; assim nas observações II e XVI os bacillos eram na *maior parte* medios.

E mais ainda. Na observação VIII os bacillos, longos nas primeiras colheitas, apresentaram-se mais curtos em culturas, feitas seis dias depois do primeiro exame; e na observação IX as culturas da segunda colheita dão bacillos de todas as variedades.

Por ultimo, os bacillos da observação XVII, apparecendo longos no exame immediato, dão culturas de bacillos medios.

O agrupamento dos bacillos diphtericos é caracteristico. Dispõem-se topo a topo, não no prolongamento rectilineo uns dos outros, mas formando entre si um angulo obtuso ou accento circumflexo mais ou menos aberto,

ou então parallelamente, disposição esta mais peculiar aos bacillos curtos.

Muitas vezes encruzam-se sem ordem, formando brenhas, moitas ou ninhos, cujo aspecto Martin compara com felicidade a uma porção de agulhas ou alfinetes que se deixassem cahir em cima de uma meza.

A virulencia dos bacillos diphtericos não é identica nos differentes casos.

A citação d'algumas das numerosas experiencias realisadas mostrará quanto é variavel essa virulencia.

Experiencia 1—Caviá—peso 680 gr.—temp. rectal 38°,5.
Dia 28 de dezembro—Injecção subcutanea dorsal de 1 cent. cub. do caldo de cultura de 24 horas do bacillo recolhido na observação 1, ás 4 horas da tarde.
Dia 29—A temperatura sobe a 39°,9.
Dia 30—Morto pela manhã.
Autopsia—Forte congestão peritoneal, do figado e das capsulas supra-renaes Abundante derrame pleural duplo e focos de congestão pulmonar.

Experiencia 2—Caviá—peso 605 gr.—temp. rectal 38°,5.
Dia 9 de fevereiro—Injecção subcutanea dorsal de 1 cent. cub. do caldo de cultura de 24 horas do bacillo recolhido na observação XV, ás 4 e meia da tarde.
Dia 10—Temp. 38°,9. Dia 11—Temp. 38°,3.
Dia 12—Morto de manhã.
Autopsia—Congestão dos rins, capsulas supra-renaes, figado e peritoneu. Derrames pleuraes pouco abundantes. Grandes placas ecchymoticas pulmonares.

Experiencia 3—Caviá—peso 512 gr.—temp. rectal 37°,9.
Dia 2 de março—Injecção subcutanea dorsal de 1 cent. cub. do caldo de cultura de 24 horas do bacillo recolhido na observação IX, ás 4 horas da tarde.

Nos dias seguintes a temperatura eleva-se, oscillando entre 38°,1 e 39°.
Morre no dia 11.
Autopsia—Ligeiras congestões visceraes.

Como se vê, as tres experiencias citadas, propositalmente escolhidas, mostram em progressão decrescente a diversidade de virulencia de tres bacillos. Na 1.ª o bacillo mata em menos de 36 horas, na 2.ª em mais de 48 horas, na 3.ª sómente ao fim de 9 dias.

Segundo Martin, os bacillos longos são os mais virulentos, os medios menos toxicos e os curtos muito benignos.

Com effeito assim o verificámos, mas não faltaram as excepções.

Na observação XXII recolhêmos um bacillo que, apesar de longo, se mostrou nada virulento, como se deduz da seguinte experiencia.

Experiencia 4—Caviá—peso 767 gr.—temp. rectal 37°,9.
Dia 9 de fevereiro—Injecção subcutanea dorsal de 1 cent. cub. do caldo de cultura de 24 horas, ás 4 horas da tarde.
Nos dias 10 e 11 a temperatura sobe a 39°; mas nos dias seguintes declina para se manter entre 37°,6 e 38°,5.
O animal não morre.

Dos bacillos medios alguns isolámos que se mostraram virulentos.

O da observação XVII apresentou-se de virulencia egual á dos longos, como o confirmam as duas seguintes experiencias, a 1.ª feita com o bacillo medio d'aquella observa-

ção, a 2.ª com o bacillo longo da observação XXI.

Experiencia 5—Caviá—peso 505 gr.—temp. rectal 38°.
Dia 18 de fevereiro—Injecção subcutanea dorsal de 1 cent. cub. do caldo de cultura de 24 horas, ás 3 horas da tarde.
Dia 19—Temp. 37°,5.
Dia 20—Morto de manhã.
Autopsia—Congestão das capsulas supra-renaes. Congestão pouco intensa dos rins e figado. Placas ecchymoticas pulmonares e derrames pleuraes pouco abundantes.

Experiencia 6—Caviá—peso 530 gr.—temp. rectal 37°,9.
Dia 16 de fevereiro—Injecção subcutanea dorsal de 1 cent. cub. de cultura em caldo de 24 horas, ás 4 da tarde.
Dia 17—Temp. 37°,9.
Dia 18—Morto de manhã.
Autopsia—Congestão intensa das capsulas supra-renaes. Congestões renaes e hepatica. Fortes congestões pulmonares e derrames pleuraes abundantes.

Os dois caviás morrem ambos proximamente 36 horas depois das injecções. As lesões do da experiencia 6 são todavia mais pronunciadas.

Os bacillos curtos apresentaram-se quasi sempre pouco ou nada virulentos.
Cito uma das muitas experiencias feitas.

Experiencia 7—Caviá—peso 655 gr.—temp. rectal 38°,5.
Dia 18 de fevereiro—Injecção subcutanea dorsal de 1 cent. cub. da cultura em caldo de 24 horas do bacillo da observação XLV.
Nos dias seguintes a temperatura nem mesmo se eleva e o peso do animal não soffre diminuição.
O animal não succumbe.

Mas em um caso de angina branca obtivemos na segunda colheita, feita em uma falsa membrana encontrada em uma toalha, um bacillo curto, pouco granulado, mas dotado de virulencia superior á dos bacillos longos, pois que algumas vezes victimou os caviás em 18 e 19 horas, facto nunca succedido nas mesmas condições de experimentação com qualquer dos bacillos da variedade longa.

Duas d'essas experiencias.

Experiencia 8—Caviá—peso 530 gr.—temp. rectal 37°,3.
Dia 7 de janeiro—Injecção subcutanea dorsal de 1 cent. cub. de cultura em caldo de 24 horas, ás 4 e meia da tarde.
A's 11 horas da manhã do dia seguinte estava agonisante. Morreu 19 horas depois da injecção.
Autopsia—Ligeiras congestões visceraes.

Experiencia 9—Caviá—peso 575 gr.—temp. rectal 37°,8.
Dia 8 de janeiro—Injecção de 1 cent. cub. de cultura em caldo de 4 dias, ás 4 horas da tarde.
Morre ás 10 horas da manhã do dia seguinte, 18 horas depois da injecção.
Autopsia—Congestões intensas do peritoneo, figado, rins e capsulas supra-renaes. Placas echymoticas pulmonares.

Tão grande virulencia não a conservou todavia por muito tempo, tornando-se por ultimo inoffensivo para os animaes, como o mostram as experiencias que seguem.

Experiencia 10—Caviá—peso 708 gr.—temp. rectal 38,°5.
Dia 6 de fevereiro—Injecção subcutanea dorsal de 1 cent. cub. de caldo da cultura de 24 horas, ás 4 e meia da tarde.
A temperatura apenas se eleva de 0°,3 no dia 8.
O animal não morre.

Experiencia 11—Caviá—peso 637 gr.—temp. rectal 38°,4.
Dia 9 de fevereiro—Injecção de 1 cent. cub. de cultura em caldo de 24 horas, ás 4 da tarde.
Nos quatro dias seguintes a temperatura apenas se eleva 0°,4.
O caviá não succumbiu.

Experiencia 12—Caviá—peso 640 gr.—temp. rectal 38°,8.
Dia 20 de fevereiro—Injecção de 1 cent. cub. de cultura em caldo de 48 horas, ás 2 da tarde.
Não ha sequer elevação de temperatura.
O caviá não morre.

Mas o que ha de interessante no caso, é que o bacillo da primeira colheita desde logo se mostrou quasi inoffensivo para os animaes. As experiencias, que seguem, são d'isso prova.

Experiencia 13—Caviá—peso 510 gr.—temp. rectal 37°,5.
Dia 13 de dezembro—Injecção subcutanea dorsal de 2 gr. de caldo em que se dissolveu um *ôse* de materia d'uma cultura de 24 horas, ás 3 da tarde.
No dia seguinte a temperatura eleva-se a 38°,2, mas em seguida declina e volta á inicial. Apenas se nota dureza e dôr á pressão no logar da injecção.
O animal sobrevive.

Experiencia 14—Caviá—peso 380 gr.—temp. rectal 38°.
Dia 28 de dezembro—Injecção de 1 cent. cub. d'uma cultura em caldo de 24 horas, ás 4 da tarde.
Não se nota posteriormente elevação de temperatura, nem o peso diminue.
O animal não morre.

Os animaes algumas vezes succumbiam todavia, posto que sómente 6 ou 8 dias depois das injecções, quando a dose injectada subia a 3, 5 ou 8 cent. cub.

Apenas referirei uma d'essas experiencias.

Experiencia 15—Caviá—peso 540 gr.—temp. rectal 38°,5. Dia 22 de janeiro—Injecção subcutanea dorsal de 3 cent. cub. d'uma cultura em caldo de 2 dias, ás 3 da tarde.

Nos dias seguintes a temperatura oscilla entre 38°,5 e 39°. O peso do animal diminue.

Morreu no dia 28, seis dias depois da injecção.

Diagnostico

Só o microscopio pode decidir o diagnostico de diphteria. Nenhum clinico deve arriscar a affirmação de que se trata d'um caso de diphteria, apenas baseado na apparição do quadro symptomatico da doença, sem esperar que a analyse microscopica resolva a duvida.

Não que os symptomas não obriguem algumas vezes a pensar desde logo em diphteria, mas porque, é hoje facto incontestavel, ha falsas diphterias que simulam diphterias verdadeiras.

Observámos casos de falsas diphterias de que darei algumas observações (observações v a vii).

Nos casos de angina, as falsas membranas em nada se distinguiam das falsas membranas diphtericas; e no caso da observação v a sua teimosia em reproduzirem-se maior convicção levaria ao espirito do clinico, se o microscopio não revelasse a sua natureza pseudo-diphterica.

O engorgitamento ganglionar é mesmo

algumas vezes mais volumoso do que nas diphterias verdadeiras (observação VI).

Demais, as falsas diphterias são egualmente contagiosas. Um irmão do doente da observação V adoeceu dias depois de angina pseudo-membranosa.

Emfim, e esta coincidencia mais convidaria ao erro, alguns d'esses casos deram-se em creanças, cujos irmãos foram ou haviam sido atacados de diphteria verdadeira. Assim foi com o doente da observação V, irmão dos diphtericos das observações VIII e XLIII, e com uma outra creança, atacada de angina streptococcica, irmã das das observações XIV e XXXVI.

Os agentes d'estas falsas diphterias são em geral coccos, staphylo e streptococcos. Na observação VII a angina era streptococcica.

O diagnostico bacteriologico da diphteria tem de fazer-se na pratica em dois casos differentes:—1.º—Ha falsas membranas pharyngeas; 2.º—Não ha falsas membranas.

Mas em qualquer dos casos os meios de diagnostico são o exame immediato e as culturas.

Exame immediato—Para recolher as falsas membranas usámos quasi sempre de zaragatôas de algodão, de preferencia á faca de platina com que se não consegue colher

tanta substancia, que não sobra, quando haja de fazer-se mais de um exame.

Os clinicos que enviaram falsas membranas ao Laboratorio municipal de bacteriologia, serviram-se de identico processo de colheita.

Quando, por motivo de distancia, o exame immediato não possa logo fazer-se, é conveniente enviar as falsas membranas envolvidas em tafetá gommado, ou mettidas n'um frasco, evitando então, como em todos os casos, o contacto das falsas membranas com substancias mais ou menos antisepticas, que retardariam as culturas, impedindo assim um diagnostico rapido.

Feita a colheita, fricciona-se um *cover* com a zaragatôa, fixa-se a preparação por meio do calor, cora-se com o azul de Roux e monta-se finalmente para observar ao microscopio.

Na maioria dos casos de diphteria em que havia falsas membranas, o exame immediato bastou para affirmar o diagnostico. Apenas em tres excepções (observações XXXVIII, XLIII e XLIV) foi preciso esperar pelo resultado das culturas.

Na observação XXXII o primeiro exame deixou indeciso o diagnostico, mas n'esse caso a pharynge estava limpa na noite da primeira visita.

Diz Martin em uma conferencia feita no Instituto Pasteur, a 7 d'outubro de 1894,

que as culturas são o unico meio de diagnostico nos casos em que não ha falsas membranas.

A affirmação não é exacta.

Nos crups diphtericos primitivos que constam das observações XV, XVII, XVIII e XIX o exame immediato da mucosidade pharyngea, que em casos taes recolhiamos da mesma forma por meio de uma zaragatôa de algodão, não deixou hesitações, porque as preparações mostraram os bacillos caracteristicos da diphteria. E as culturas confirmaram com effeito esse diagnostico.

De resto não é para extranhezas que n'essas condições o exame immediato seja decisivo, visto que na propria mucosidade buccal se podem encontrar bacillos, como o prova á saciedade o resultado affirmativo das culturas que na observação XX se fizeram apenas com a saliva.

Não quer dizer que em todos os casos o diagnostico se fixe pelo simples e rapido exame d'uma preparação, muito em especial quando este não recahe em uma falsa membrana.

Uma ou outra vez o exame difficulta-se, porque os bacillos diphtericos, muito raros, como nas observações III e XVII, perdem-se no meio de numerosas e variadas bacterias, de forma a passarem despercebidos a uma vista não educada.

Com effeito as preparações offerecem algumas vezes o mais variado quadro bacterico. De mistura com os bacillos diphtericos, observam-se coccos meudos ou grandes, em cadeia ou em cacho, diplococcos, coccos tetragenos, coccos capsulados, bacillos curtos e bastonetes longos, mal corados, *bacillus subtilis*, *leptotrix buccalis*.

E algumas vezes sómente em uma pequena superficie da preparação, como na observação VIII, se vão encontrar os ninhos caracteristicos dos bacillos diphtericos.

Culturas — Para o diagnostico bacteriologico da diphteria o meio cultural de eleição é o sôro gelatinisado, cujas excellentes propriedades para a pullulação do bacillo diphterico Loeffler indicou.

D'elle usámos sempre para a confirmação do diagnostico feito pelo exame immediato, á excepção da observação XLI em que de resto este ultimo bastou para desfazer duvidas. Com superior razão o utilisámos para esclarecer um diagnostico que o exame immediato deixára obscuro.

Para semear o sôro, em cuja preparação me não detenho por vir descripta em todos os livros de technica bacteriologica, fazem-se na sua superficie duas ou tres estrias parallelas por meio da faca de platina, carregada de uma pequena porção de falsa membrana ou mucosidade pharyngea. Um tubo de cul-

tura bastará, mas um segundo pode ser semeado sem de novo carregar a faca de platina.

Os tubos de cultura, com a respectiva etiqueta, são em seguida mettidos na estufa á temperatura de 35°-37°. No fim de 24 horas deve fazer-se o exame das culturas, porque durante esse praso o bacillo diphterico dá colonias. Mas já ao cabo de menor numero de horas o sôro apresenta algumas vezes colonias.

Na observação IV havia-as ás 22 horas; nas observações I, X, XII, XIV, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIV, XXXV e XXXVI, no fim de 20 horas; na observação XXXIII depois de se passarem 15 horas; e na observação XXII, 14 horas depois da sementeira, as colonias eram visiveis.

Não deve esperar-se mais de 24 horas, dizem os auctores, para fazer o exame das culturas, porque, passado esse tempo, outras bacterias se desenvolvem, que podem tornar embaraçoso o diagnostico.

Da advertencia se deduz que a outras bacterias não é dado vegetar tão rapidamente; ora os resultados das culturas em algumas das nossas observações contradizem semelhante affirmativa. Assim se deu, entre outras, na observação XXII, em que no fim de 14 horas ao lado de colonias diphtericas se desenvolveram colonias de coccos, e na

observação XXXIII, em que as culturas offereciam ao cabo de 15 horas uma mistura de colonias diphtericas e de streptococcos.

A simples inspecção das culturas permitte arriscar com alguma probabilidade que se trata ou não de diphteria.

As colonias diphtericas offerecem com effeito um aspecto caracteristico—são d'um branco acinzentado, arredondadas, mais espessas e opacas na parte central—que não se confunde com o apresentado pelas colonias dos coccos de associação.

O cocco Brizou, pequeno cocco que Roux recolheu na garganta de uma creança que entrou sete vezes no pavilhão de diphteria, desenvolve-se tambem em 24 horas e forma colonias arredondadas; mas estas apresentam a superficie plana e não convexa, como as diphtericas, são *maculas* e não *papulas*, segundo a expressão de Dieulafoy.

Os streptococcos formam uma sementeira de colonias punctiformes, que, nos casos de diphteria associada, se observam nos intervallos das grandes colonias formadas pelos bacillos de Klebs-Loeffler.

As colonias de staphylococcos são irregulares, esbranquiçadas, diffluentes; não apparecem tão rapidamente como as diphtericas, mas no fim de 48 horas o seu desenvolvimento é maior.

Mas a apreciação do aspecto das culturas

não é criterio seguro para fixar o diagnostico e a ella deve seguir-se o exame microscopico das culturas, cuja technica em nada differe do das falsas membranas.

Este exame é em materia de diagnostico a ultima instancia.

Felizmente que elle muito raras vezes deixa subsistir a incerteza em que nos collocou o exame immediato. Sómente em dois casos (observações XLIX e L) o exame das culturas não aclarou a escuridão do diagnostico.

Como dissemos, recolheram-se bacillos das tres variedades — longa, media e curta.

Os bacillos apresentaram-se curtos nas observações XLV a XLVIII e XXIX.

Na observação XXIX os bacillos, apesar de curtos, eram bem granulados, de falsos esporos muito nitidos, de sorte que não houve hesitação alguma em diagnosticar o caso como diphteria.

Não assim com as restantes observações, em que os bacillos não offereciam aquelles caracteres. N'ellas se colheram bacillos curtos, uniformemente corados, apenas alguns mostrando uma estria media transversal, dispostos em series parallelas ou collocadas topo a topo, mas sem que os seus eixos estivessem na mesma linha.

*

A sua virulencia, segundo referimos, é d'ordinario nulla, mas em um caso excedia mesmo a dos bacillos longos, d'entre todos os mais virulentos.

Os bacteriologistas allemães recusam-se a dar a estes bacillos os foros de diphtericos verdadeiros; para elles são pseudo-diphtericos.

Opinião contraria adoptam os bacteriologistas francezes, que consideram como diphterico o bacillo que apresente qualquer das disposições mencionadas e dê no sôro gelatinisado colonias ás 24 horas.

Ora em alguns dos casos, como por exemplo na observação XLVII, sómente ao fim de 36 horas appareceram colonias.

Esta demora de vegetação, que de resto não vemos apontada, poz desde logo de sobreaviso. E como a diversidade da reacção experimental é o unico criterio differencial entre o bacillo diphterico verdadeiro e o pseudo-diphterico, appellámos para a experimentação.

As injecções subcutaneas de culturas não cortaram radicalmente a duvida; pois que, se umas vezes ellas victimavam os caviás, mesmo em praso mais curto que o bastante para a morte pelos bacillos longos, eram quasi sempre inoffensivas.

Restava a reproducção de diphterias experimentaes por inoculação nas mucosas,

Ora as inoculações na tracheia de coelhos, feitas com os bacillos em questão, não deram a diphteria aos animaes, ao contrario do que succedeu com aquellas em que se utilisaram bacillos longos.

Affirmam-n'o as duas experiencias seguintes, na primeira das quaes a inoculação se fez com o bacillo recolhido na observação XX.

Experiencia 16—Coelho—peso 1020 gr.—temp. rectal 38°,5.

Dia 13 de abril—O coelho é tracheotomisado e na tracheia inoculam-se bacillos d'uma cultura de 4 dias.

No dia seguinte apparição de symptomas crupaes.

Dia 15—Morto de manhã.

Autopsia—A larynge e a tracheia são vivamente congestionadas e tapetadas de falsas membranas.

Experiencia 17—Coelho—peso 1035 gr.—temp. 38°,9.

Dia 13 de abril—Tracheotomia e inoculação tracheal de bacillos curtos, provenientes de cultura de 24 horas.

A temperatura nem sequer se eleva nos dias seguintes.

O animal não succumbe.

O resultado negativo das experiencias, em que se inoculavam os bacillos curtos e pouco granulados, forçou a considerar como duvidosas as observações XLV a XLVIII, onde o exame immediato e o das culturas revelaram a presença de semelhantes bacillos. Assim procedêmos, porque se escrupulizou em apresentar estatistica sómente de casos indubitavelmente diphtericos.

A diphteria é pura ou associada?

Se raramente surgem embaraços insuperaveis para affirmar ou excluir a existencia de diphteria, a classificação da doença como pura ou associada maiores difficuldades offerece.

Com effeito, o capitulo das associações na diphteria é ainda hoje cortado de extensas lacunas que só estudos posteriores preencherão.

Os auctores apontam os coccos Brizou, os streptococcos e os staphylococcos, como os microbios que mais frequentemente se associam ao bacillo de Klebs-Loeffler.

Descrevemos já o aspecto das culturas de cada um d'esses microorganismos. A sua morphologia e a disposição dos seus elementos não permittem a confusão com o bacillo diphterico. Microbios arredondados, dispõem-se em cadeia nos streptococcos e em cacho nos staphylococcos; os coccos Brizou são pequenos coccos em grupos de dois, ou quando muito tres, formando massas irregularmente arredondadas.

Umas vezes, affirmam ainda os auctores, estes microorganismos desempenham um papel banal, outras a sua presença imprime um cunho especial á doença, cujo prognostico se modifica.

Assim, se a existencia concomitante do cocco Brizou indica uma diphteria em geral benigna, a associação de staphylococcos

aggrava um pouco mais o prognostico; e sobretudo deve provocar receios a associação do bacillo diphterico aos streptococcos de que resulta para aquelle exaltação da virulencia.

Na maior parte das nossas observações encontrámos coccos e podemos mesmo dizer sempre, porque no exame immediato ou nas culturas nunca falharam.

De que criterio então lançar mão para diagnosticar diphteria pura ou associada?

Martin serve-se de um criterio, talvez elastico. Classifica como diphteria pura aquella em que as colonias diphtericas predominam nas culturas.

Nas observações XI, XIV, XXI, XXVI, XXVIII, XXIX, XXX, XXXII e XLIII as culturas mostraram-se puras; e nas observações IV, XII, XVII, XXIV e XXXIV o numero de colonias coccicas era tão diminuto que a sua apparição podia desprezar-se para diagnosticar a diphteria como pura.

Aos casos mencionados quadrava pois a etiqueta de diphteria pura e como tal se classificaram, não sem fazer reparo de que no exame immediato as preparações revelaram a presença de coccos, que todavia não deram colonias nas culturas.

Mas a divergencia entre o resultado do exame immediato e o das culturas é mais accentuada em outros casos. Na observação

XXIII, apesar do exame immediato revelar sómente a presença de bacillos diphtericos, as culturas dão tambem colonias de coccos, muitos dos quaes dispostos em cadeia; e na observação XXXV (primeiras culturas) os bacillos diphtericos, em grande quantidade no exame immediato, dão nas culturas raras colonias.

O contrario succedeu na observação III em que, apesar das preparações para o exame immediato mostrarem pequeno numero de bacillos diphtericos, as colonias diphtericas eram numerosas.

Estas discordancias, a que correspondem outras tantas hesitações e difficuldades para o diagnostico, traduzem o atrazo da sciencia no capitulo das associações microbicas na diphteria.

O estudo dos coccos está em embryão e na questão presente, a não ser que se desça á subtileza de suppor que só os coccos d'associação na diphteria se desenvolvem no sôro ao fim de 24 horas, explicando-se assim o apparecimento de culturas diphtericas puras nos casos em que o exame immediato accusou a presença de coccos, então não associados, nada ha que nos garanta para cada caso a realidade da associação.

Com effeito que differenças apontar entre os streptococcos da observação XXXIII que, depois de se mostrarem no exame immedia-

to, apparecem nas culturas, e os streptococcos da observação XXIX que não dão colonias no sôro, apesar de não faltarem no exame das falsas membranas.

Demais o *streptococcus pyogenes*, o *staphylococcus albus* e o *staphylococcus aureus*, os mais temidos associados do bacillo de Klebs-Loeffler, são hospedes frequentes da bocca. Não será justo pensar que, mesmo em casos de diphteria pura, da colheita accidental d'aquellas bacterias, então innocentes, possa derivar a apparição de colonias streptococcicas ou staphylococcicas que obriguem ao diagnostico de diphteria associada?

Não quer dizer que negue a existencia d'essas associações. A isso se opporia como obstaculo a concordancia de resultados do exame immediato e das culturas, que tantas vezes registrámos.

De resto a marcha da doença e a resistencia ao tratamento pelo sôro especifico em alguns casos, como nas observações VIII, IX, X, XXXVII, XXXVIII e XXXIX, são outras tantas provas, que, juntas á microscopica, fallam a favor da possivel concomitancia de bacterias, duplamente malignas pela sua acção especial e pela que exercem sobre o bacillo diphterico de que exaltam a virulencia.

E deve admittir-se a veracidade d'essa exaltação, porque Roux e Yersin, conseguindo reforçar a virulencia d'um bacillo

diphterico, cuja attenuação verificaram experimentalmente, por inoculação em caviás da sua mistura com o streptococco da erysipela, deram d'ella prova experimental.

Na observação VIII deu-se mesmo mais do que a associação, houve a successão de streptococcos aos bacillos diphtericos.

Os streptococcos, que se mostraram desde logo nos primeiros exames e nas primeiras culturas, substituiram-se aos bacillos, provocando uma angina quasi exclusivamente streptococcica e suppuração dos ganglios cervicaes, que retardou demasiado a convalescença.

Apresento em seguida algumas das muitas observações em que apenas se fez o diagnostico.

OBSERVAÇÃO I

ANGINA E CRUP CONSECUTIVO

(*Assistente — Dr. Chaves*)

Creança de 4 annos — Rio Tinto.

No dia 19 de novembro é levada pela mãe ao consultorio do referido clinico, que verifica a existencia de uma angina pseudo-membranosa.

Já então a tosse e rouquidão faziam suspeitar o ataque da larynge.

No dia seguinte o estado local não melhorára, a voz tornára-se mais rouca e a tosse mais frequente e intensa, apesar do tratamento instituido.

Peora em 21, dia em que a doente é trazida ao Laboratorio municipal de bacteriologia.

A face, coberta de suor, tem uma côr cyanotica. A voz é quasi por completo velada, a tosse de timbre crupal, a tiragem pronunciada, a dyspneia forte. A respiração, ruidosa, ouve-se a distancia.

Exame da pharynge — Falsas membranas espessas, branco-acinzentadas, revestem as amygdalas, pilares e face anterior da uvula.

Exame das falsas membranas — As preparações mostram bacillos diphtericos, longos e bem granulados, staphylo e streptococcos meudos, grandes bastonetes mal corados e cadeias de coccos capsulados.

Culturas — Ao fim de 20 horas, dão colonias numerosas de bacillos diphtericos longos, colonias de staphylo e streptococcos e de coccos capsulados.

Diagnostico — Angina e crup consecutivo com associação de staphylo e streptococcos.

A creança morre no dia seguinte ao da nossa observação.

Isolamento do bacillo diphterico — Obteve-se por passagens successivas no sôro e por meio das placas d'agar.

Ao fim de 48 horas apparecem n'estas ultimas duas especies de colonias — as de coccos, numerosas, mais pequenas, punctiformes, formando uma nuvem estellar; as de bacillos diphtericos, em menor numero, mas maiores, lobadas, translucidas, apenas mais opacas na parte central. As colonias meudas dão no caldo numerosas cadeias.

Os coccos capsulados não vingaram nos varios meios culturaes e perderam a capsula nas quartas culturas, razões para pensar na sua natureza pneumococcica.

OBSERVAÇÃO II

ANGINA E CRUP CONSECUTIVO

(*Assistente—Dr. Severiano da Silva*)

Creança de 4 annos e meio — Rua do Visconde de Setubal.

No dia 17 de dezembro chamam o medico para ver a creança, que passára a noite em uma agitação suspeita.

A doente queixa-se de dores de cabeça e difficuldade na deglutição. Os ganglios parotidianos são engorgitados e dolorosos á pressão. A temperatura ás duas da tarde, hora da visita, é de 39°. Falsas membranas branco-acinzentadas cobrem as amygdalas. Tratamento local pelo acido borico a 3 % e licor de Van Swieten com que, de hora e meia em hora e meia, se faz a limpeza da pharynge.

No dia seguinte a temperatura desce meio grau, a deglutição é mais facil, o estado local estacionario, senão mesmo me-

lhorado; e não obstante, a tosse rouca e rouquidão da voz indicavam o ataque da larynge. São prescriptas inhalações de acido borico e benzoato de soda e um vomitivo de ipeca.

Observámos a creança no dia 19. A temperatura mantem-se superior a 38° e o engorgitamento ganglionar persiste volumoso. Os symptomas laryngeos aggravaram-se de forma a já haver dyspneia e respiração ruidosa.

Exame da pharynge — Falsas membranas sobre as amygdalas.

Exame das falsas membranas — Aproveitou-se uma falsa membrana, expellida de manhã com o vomito. As preparações mostram, juntos a staphylo e streptococcos, bacillos diphtericos, medios na maior parte.

Culturas — Nos tubos, semeados com a falsa membrana, apparecem, ao fim de 24 horas, numerosas colonias de bacillos diphtericos medios, de mistura com muitas de coccos em strepto, staphylo e diplococcos.

Um tubo, semeado com a saliva, só mais tarde dá pouco numerosas colonias diphtericas.

Diagnostico — Angina e crup consecutivo com associação de strepto e staphylococcos.

Os symptomas laryngeos aggravam-se e no dia immediato, 20 de dezembro, a tiragem pronuncia-se intensa.

Para remediar a asphyxia mecanica o professor dr. Azevedo Maia faz a tracheotomia, decidida em conferencia.

A operação evitou o perigo immediato da asphyxia, mas não conseguiu salvar a creança, que morre passadas 50 horas, sem que sobreviesse qualquer accidente post-operatorio.

OBSERVAÇÃO III

ANGINA DIPHTERICA

(*Assistente—Dr. Gomes*)

Creança de 4 annos — Rua da Constituição.

Já na vespera muito abatida, queixa-se no dia 3 de fevereiro de dôr na garganta, accentuada especialmente na occasião da deglutição.

Consultado o medico, este prescreve um vomitivo, applicações de enxofre e pommada de belladona.

No dia 5 é trazida pela mãe ao Laboratorio municipal de bacteriologia.

Os ganglios submaxillares são fortemente engorgitados. A temperatura axillar é de 39°,1. Ausencia de symptomas crupaes. Halito fetido.

Exame da pharynge — Espessas falsas membranas, branco-acinzentadas, pulposas, putrilagineas, despegando-se facilmente, recobrem as amygdalas e uvula.

Exame das falsas membranas — Nas preparações apparecem numerosos staphylococcos grandes e raros bacillos diphtericos longos.

Culturas — Apesar do exame immediato revelar pequeno numero de bacillos diphtericos, ás 24 horas ha numerosas colonias diphtericas e poucas de coccos.

Diagnostico — Angina diphterica com associação de staphylococcos.

Tratamento local pelo liquido de Roux.

No dia 10 a pharynge estava completamente limpa. Como consequencia da doença, appareceu uma paralysia do veu do paladar, que se traduzia pelo refluxo de liquidos pelo nariz e timbre anasalado da voz.

OBSERVAÇÃO IV

ANGINA DIPHTERICA

(*Assistente — Dr. Nogueira*)

Creança de 6 annos — Arca d'Agua.

Mostrando-se mal disposta nos dias anteriores, peora no dia 2 de março, em que tem vomitos e se queixa de dôr na garganta.

O medico, que no dia seguinte constata a existencia d'uma angina pseudo-membranosa, prescreve applicações de summo de limão e pulverisações de agua de cal.

No dia 4 observâmos a creança.

Ha engorgitamento dos ganglios submaxillares. Não foi possivel obter temperatura exacta por motivo de indocilidade de creança.

Exame da pharynge — Falsas membranas espessas cobrem as amygdalas, em especial a esquerda.

Exame das falsas membranas — Bacillos diphtericos longos, muitos d'elles bastante encurvados, juntos a coccos grandes em diplo, coccos meudos menos numerosos e bastonetes muito compridos e mal corados pelo azul de Roux.

Culturas — Colonias confluentes, ás 22 horas, de bacillos diphtericos na maior parte medios, misturados a mui raras colonias de coccos meudos em cacho.

Diagnostico — Angina diphterica pura.

Por descuido inexplicavel e contumacia que se não desculpa, a familia não tratou convenientemente a doença nem permittiu a injecção de sôro.

A doença aggrava-se, symptomas crupaes fazem a sua apparição e a creança morre na manhã do dia 12.

OBSERVAÇÃO V

ANGINA PSEUDO-DIPHTERICA

(*Assistente — Dr. Lemos Peixoto*)

Creança de 5 annos — Rua Formosa.

Adoece de angina pseudo-membranosa no dia 1 de dezembro, para combater a qual o medico institue tratamento local por meio do phenato de soda e acido sulforicinico, com que se faz a limpeza da pharynge.

No dia 5 observámos a creança.

Exame da pharynge — Falsas membranas esbranquiçadas e finas cobrem a mucosa das amygdalas, pilares e freio da lingua.

Exame das falsas membranas — Apenas apparecem nas preparações coccos em cadeia e cacho e raros bacillos, mal corados e sem os caracteres dos bacillos de Klebs-Loeffler. Segundo exame, feito no dia immediato, dá o mesmo resultado.

Culturas — Só ao fim de 40 horas se veem colonias nos tubos do sôro, formando uma nuvem de pontuações brancas e opacas, que o microscopio revela serem de staphylo e streptococcos.

Diagnostico — O exame das falsas membranas e o resultado das culturas excluiram o diagnostico de diphteria para fazer acceitar o de angina coccica, que se mostrou egualmente contagiosa, pois que, poucos dias depois, um irmão do doente adoeceu de angina pseudo-membranosa.

A picada em gelatina com a materia d'uma cultura em sôro, em que havia predominio de staphylococcos, dá um sacco de liquefacção no fundo do qual se reune um deposito amarello de ouro, em partes um pouco esbranquiçado, revelador da presença do *staphylococcus pyogenes aureus* e do *albus*.

Depois de tratamento demorado, porque as falsas membranas reproduziam-se rapidamente com notavel teimosia, a creança entra em franca convalescença.

OBSERVAÇÃO VI

ANGINA PSEUDO-DIPHTERICA

(*Assistente — Dr. Moreno*)

Creança de 4 annos e meio — Rua do Paço Episcopal.

No dia 2 de fevereiro adoece, queixando-se de dores na garganta e cabeça. A deglutição exasperava a dôr.

Continua no mesmo estado até ao dia 4, em que, por conselho do medico, a mãe a leva ao Laboratorio municipal de bacteriologia.

O engorgitamento dos ganglios submaxillares é notavel, em especial do lado esquerdo, onde são tambem entumescidos os ganglios parotidianos. O thermometro na axilla marca 39°,3. Ausencia de symptomas crupaes.

Exame da pharynge — Pontos brancos nas amygdalas, sobretudo esquerda.

Exame das falsas membranas — Alem de coccos meudos e grandes em abundancia, alguns dos grandes em diplococcos, apparecem nas preparações bacillos longos e curtos, mas sem os caracteres dos diphtericos.

Culturas — Numerosos coccos meudos e grandes, alguns em cadeias, e raros bacillos não diphtericos. Feitas mais de uma vez, deram sempre o mesmo resultado.

Diagnostico — Angina coccica.

As falsas membranas persistem até ao dia 7, em que diminuem de numero, para desapparecerem em seguida dentro de tres dias, depois de applicações topicas de petroleo refinado e liquido de Roux.

OBSERVAÇÃO VII

ANGINA PSEUDO-DIPHTERICA

(*Assistente — Dr. Lemos Peixoto*)

Creança de 5 annos — Rua de Santo Antonio.

Poucos dias antes do dia em que a observámos, adoecera de angina branca, que se fez acompanhar d'uma temperatura elevada, subindo a 39°.

No dia 30 de março vimos a creança.

Ha um ligeiro engorgitamento ganglionar submaxillar.

Exame da pharynge — As amygdalas são enfartadas e na parte superior da amygdala esquerda, por detraz do pilar anterior, vê-se uma pequena falsa membrana, adherente e difficil de destacar.

Exame immediato — Coccos meudos, bastantes em cadeia, e alguns bacillos não diphtericos.

Culturas — Dão sómente colonias de coccos meudos, muitos dispostos em cadeia.

O exame e as culturas do dia seguinte dão identico resultado.

Diagnostico — Angina streptococcica.

Tratamento por applicações topicas da formula de Loeffler (alcool, toluol e perchloreto de ferro).

A creança melhora em poucos dias.

II

A TOXINA DIPHTERICA — IMMUNISAÇÃO DOS ANIMAES — SÔRO ANTIDIPHTERICO

A toxina diphterica

DIPHTERIA é uma doença local.

A' pullulação intra-organica do bacillo diphterico não se devem, como na infecção carbunculosa, os accidentes da doença. O bacillo segrega no logar da inoculação um veneno de extrema actividade, de cuja absorpção deriva a intoxicação do organismo inteiro.

A demonstração d'essa funcção bacillar é a parte mais brilhante dos trabalhos de Roux e Yersin.

Filtrando pela porcelana os caldos em que cultivaram o bacillo diphterico, conseguem separar o veneno dos microbios; e injectando em animaes cultura diphterica ou toxina, para comparação de effeitos, observam que a injecção do veneno reproduz a doença como a inoculação do bacillo.

E' ainda desconhecida a natureza da toxina diphterica.

Roux e Yersin approximam-na das diastases porque ella tem com estas pontos de contacto, como as modificações que soffre sob a influencia do calor, da luz solar e do ar, a precipitação pelo alcool e a propriedade de adherir facilmente aos precipitados, como o de phosphato de cal que se forma, juntando ao caldo de cultura chloreto de calcio.

Brieger e Frankel collocam-na no grupo das toxalbuminas e Gamaleia vê n'ella uma nucleina.

Por seu lado Guinochet, preparando a toxina em urina desprovida de materias albuminoides, demonstra que ella não deriva necessariamente d'estas, como declara duvidar da natureza albuminoide do veneno, porque os reagentes não revelaram na urina a presença de substancias albuminoides.

Mas não ceifemos em campo alheio e deixe-se aos chimicos a solução do problema. Aos bacteriologistas e clinicos não importa o conhecimento da constituição chimica da toxina diphterica, mas sim a sua utilisação para se obter um remedio.

A preparação da toxina diphterica é o primeiro passo a dar para a obtenção do sôro, porque é com ella que se immunisam

os animaes que hão de fornecer o humor curativo.

Preparou-se a toxina como aconselha Roux, cultivando o bacillo diphterico em caldo alcalino peptonisado a 2 %, contido em vasos de Fernbach, de modo que não fosse grande a espessura da camada liquida.

Antes de chegarem ao Laboratorio municipal de bacteriologia os vasos de Fernbach, que tinham logo sido encommendados, empregaram-se balões de duas tubuladuras que de resto preencheram o fim perfeitamente. Ainda se utilisaram frascos de Miquel, de fundo largo, que em principio prestaram serviços.

Depois da esterilisação na autoclave e permanencia dos vasos com o caldo durante 24 horas na estufa a 37°, faziam-se as sementeiras com o bacillo de culturas de 24 horas.

O bacillo, que serviu para as primeiras culturas, á falta ao tempo de bacillo aqui colhido, foi obsequiosamente enviado pelo Dr. Camara-Pestana. A sua virulencia é attestada pela seguinte experiencia.

Experiencia 18—Caviá—peso 674 gr.—temp. rectal 37°,7.
Dia 19 de novembro—Injecção intra-peritoneal de um *ôse* de materia d'uma cultura de 2 dias, dissolvido em 2 gr. de caldo, ás 3 horas da tarde.
Dia 20—A temp. sobe a 38°,7.
Dia 21—Temp. 39°,5.

*

Dia 22—A temp. desce a 37°,8.
Dia 23—Morto de manhã.
Autopsia—Congestões do peritoneu, figado e capsulas supra-renaes. Placas ecchymoticas pulmonares.

Em culturas posteriores utilisaram-se dois dos mais virulentos bacillos que se recolheram nos casos da nossa observação. Da sua virulencia diz uma das já citadas experiencias (experiencia n.° 1 com o bacillo da observação 1) e a seguinte em que se injectou o bacillo da observação xx.

Experiencia 19—Caviá—peso 727 gr.—temp. rectal 38°.
Dia 9 de fevereiro—Injecção sub-cutanea dorsal de 1 cent. cub. do caldo de cultura de 24 horas, ás 4 da tarde.
Dia 10—temp 38°,5.
Dia 11—Morto de manhã.
Autopsia—Congestão das capsulas supra-renaes e rins. Derrames pleuraes. Congestão pulmonar.

Os balões semeados são collocados na estufa a 37°.

Para apressar a formação do veneno convem, como aconselham Roux e Yersin, fazer atravessar as culturas por uma corrente de ar, para o que se ligam os frascos com uma trompa de aspiração.

A principio ligava-se a tubuladura de cada balão á tubuladura do visinho por meio de um tubo de cautchu e a restante do ultimo balão ao tubo que communicava com a trompa, de forma que a mesma corrente de ar atravessava todos os vasos de cultura. A

construcção d'uma caixa metallica, munida de numerosos tubos e intercalada entre os vasos de cultura e a trompa, permittiu a communicação isolada de cada um d'elles.

Um frasco de lavagem, que o ar era forçado a atravessar, dava indicações sobre a força da corrente.

São interessantes as phases por que passam as culturas. No fim de 24 horas pequenos grumos fixam-se sobre as paredes dos vasos, ao mesmo tempo que se dá a turvação do caldo. Os bacillos juntam-se depois em camada espessa no fundo dos vasos emquanto o caldo, que sobrenada, se torna limpido e á sua superficie se vê um veu formado por bacillos mais novos.

Depois de tres semanas, no maximo um mez, a cultura é bastante rica em toxina. No Laboratorio municipal de bacteriologia as culturas permaneciam sempre na estufa mez ou mais de um mez.

Para separar os bacillos da toxina, filtraram-se as culturas sob pressão no apparelho Chamberland. O liquido obtido, claro, transparente, côr de topazio mais ou menos carregada, era conservado em pipetas Chamberland, ao abrigo da luz e á temperatura ordinaria.

A força da toxina, mesmo em condições

de preparação apparentemente identicas, não é sempre a mesma. Ella está em razão directa da virulencia do bacillo empregado; quanto mais virulento elle fôr, mais forte será a toxina.

A primeira toxina, que preparámos com o bacillo enviado pelo Dr. Camara-Pestana, matava um caviá de 600 gr. em 40 horas na dose de 1 cent. cub., como mostra a seguinte experiencia.

Experiencia 20—Caviá—peso 605 gr.—temp. rectal 37°,5.
Dia 19 de janeiro—Injecção sub-cutanea de 1 cent. cub. de toxina, ás 3 da tarde.
Uma hora e meia depois da injecção a temp. eleva-se a 38°,9. No dia 20 a temp. é de 39°.
Dia 21—Morto de manhã.
Autopsia—Congestão do peritoneu, do figado, das capsulas supra-renaes. Congestões e derrames pleuraes. Congestão pulmonar.

A injecção de $^1/_2$ de cent. cub. egualmente mata o caviá, mas sómente ao cabo de 8 ou 10 dias; e a injecção de $^1/_{10}$ de cent. cub. apenas produz enorme eschara no logar da injecção, sem victimar o animal.

A toxina, preparada nos frascos Miquel, sem passagem da corrente de ar, revelou egual força, mas depois de mais de um mez de estufa. Assim o indicou a seguinte experiencia.

Experiencia 21—Caviá—peso 550 gr.—temp. rectal 38°,2
Dia 1 de fevereiro—Injecção sub-cutanea de 1 cent. cub de toxina, ás 4 da tarde.

Dia 2—Temp. 38°,6.
Dia 3—Morto de manhã.
Autopsia—Forte congestão das capsulas supra-renaes. Congestão menos intensa do figado. Placas ecchymoticas pulmonares.

Depois de mais de 3 mezes o mesmo bacillo deu uma toxina de força dupla, como o prova a seguinte experiencia.

Experiencia 22 — Caviá — peso 480 gr. — temp. rectal 38°,5.
Dia 16 de março—Injecção sub-cutanea de 1 cent. cub. de toxina, ás 4 da tarde.
Dia 17—Morre de manhã.

As toxinas, que se prepararam com dois dos bacillos recolhidos nas nossas observações, mostraram-se ao fim do mesmo tempo de maior força. Taes bacillos, cultivados em melhores condições, em vasos de Fernbach atravessados por uma corrente de ar e ligados separadamente á caixa metallica em communicação com a trompa d'aspiração, dão ao fim de um mez toxinas que matam caviás de perto de 600 gr. em 24 e 26 horas.

Eis as experiencias comprovativas, na primeira das quaes se injectou a toxina fabricada pelo bacillo da observação xx, e na segunda a do bacillo da observação 1.

Experiencia 23 — Caviá — peso 570 gr. — temp. rectal 38°,2.
Dia 5 d'abril—Injecção sub-cutanea de 1 cent. cub. de toxina, á 1 hora da tarde.

Morre ás 24 horas.

Autopsia—Congestão das capsulas supra-renaes e rins. Derrames pleuraes. Congestão pulmonar intensa.

Experiencia 24 — Caviá — peso 590 gr. — temp. rectal 38°,3.

Dia 7 d'abril—Injecção sub-cutanea de 8 cent. cub. de toxina, á 1 hora da tarde.

Morreu ás 26 horas.

Autopsia—Congestão das capsulas supra-renaes. Congestão pulmonar intensa.

Obtida a toxina, immunisam-se os animaes.

Immunisação dos animaes

Os animaes de que se serviram os experimentadores são diversos, como os processos de immunisação.

Fränkel foi o primeiro que conseguiu a immunisação de animaes contra a diphteria. Experimenta em caviás a que injecta 10 ou 20 cent. cub. de cultura diphterica em caldo, attenuada pelo aquecimento a 70° durante uma hora. No fim de quinze dias os animaes estão immunes, mas, se se injectam antes d'esse tempo, succumbem como as testemunhas.

Pouco depois Behring publica o primeiro dos seus trabalhos sobre a diphteria. Dos quatro processos d'immunisação que aponta, sómente usou, porque se revelou superior, a

injecção das culturas ou da toxina a que misturava trichloreto de iodo.

Posteriormente o mesmo bacteriologista preferiu injectar culturas ou toxina sem juncção de trichloreto, depois da obtenção d'um certo grau d'immunidade pela injecção d'essa mistura; e, reconhecendo a impossibilidade de applicação do processo a pequenos animaes, caviás ou coelhos, ensaia-o em carneiros. Por ultimo recorre ao cavallo para obter sôro antitoxico.

Em 1892, dois annos depois, Brieger, Kitasato e Wassermann indicam novo processo que consiste na injecção de culturas diphtericas em caldo de thymo, depois de aquecimento a 65°-70° durante um quarto de hora.

Por seu lado Aronson, que desde 1891 trabalhava na immunisação de coelhos por meio de culturas enfraquecidas pelos vapores de formaldehyde, communica, em principios de 1893, á Sociedade de medicina de Berlim, que, como Wernicke, conseguiu immunisar um cão por meio de culturas diphtericas fracas em doses rapidamente crescentes.

Bardach egualmente consegue a immunisação de cães, cujo sôro se mostrou mesmo mais fortemente immunisante, que o de Aronson.

Em maio de 1893, novamente Aronson volta a fazer publicação de novos trabalhos

que lhe permittiram obter um sôro de forte poder antitoxico, que retirava do cavallo a que injectava culturas muito virulentas, obtidas em vasos de larga superficie e atravessadas por uma corrente de oxygenio, depois de aquecimento a 70° durante uma hora.

Koudrevetzky applicou á cabra o processo que Behring adoptou para a immunisação dos carneiros. Alem d'isso fez ensaios de immunisação de coelhos pelo extracto dos orgãos d'um animal que succumbira á inoculação d'uma cultura virulenta.

Roux e Vaillard preferiram o methodo das toxinas iodadas, já usado pelos mesmos para o tetano.

Antes de injectar a toxina pura, servem-se de uma mistura do veneno diphterico com 1/3 do seu volume de licor de Gram. Em seguida diminuem a quantidade d'essa solução iodada e augmentam a dose da injecção até que por ultimo administram a toxina pura.

Foi o cavallo o animal que escolheram, attentas as vantagens que offereceu.

Em primeiro logar o cavallo possue notavel tolerancia para a toxina diphterica, que supporta melhor do que qualquer outra especie animal. E esta maior indifferença poupa muitas difficuldades e precauções que se teriam com especies mais sensiveis.

Depois o sôro de cavallo é menos toxico que outro para o homem, por ser a sua qua-

lidade de globulicida pouco accentuada. E por ultimo a facilidade com que se póde fazer na jugular copiosas e frequentes sangrias, de que se separa um sôro de limpidez perfeita, é mais uma rasão de peso para a escolha do cavallo, como fornecedor do humor therapeutico.

Roux immunisou ainda vaccas, algumas em lactação, para verificar se, como o affirmára Ehrlich, a antitoxina passa para o leite. As vaccas são porem extremamente sensiveis á toxina diphterica, sensibilidade que sobretudo augmenta nas proximidades do parto. O leite é antitoxico, mas menos do que o sôro.

Mais recentemente, depois da communicação de Roux ao congresso de Budapest, Klein annuncia um novo processo de immunisação, que teria sobre o de Roux a vantagem de preparar os cavallos em mais curto praso de tempo.

Partindo do principio de que a toxina e a antitoxina se neutralisam mutuamente e que portanto cada nova injecção de toxina produz a destruição d'uma parte da antitoxina precedentemente formada, propõe-se eliminar esse inconveniente, injectando grandes quantidades de bacillos vivos, sem mistura de toxina, em cavallos primeiro immunisados por algumas injecções de bacillos attenuados de culturas velhas.

Os cavallos supportam bem essas injecções e em 23 ou 26 dias estão aptos para fornecer sôro antitoxico.

O sôro, que obteve por esse processo, deu-lhe resultados satisfactorios em casos graves de diphteria humana, na dose de 5 a 10 cent. cub.

O agente immunisante, que se empregou para a obtenção do sôro, foi a toxina diphterica, preparada como anteriormente se apontou. Escolheram-se os cavallos para fornecedores de sôro.

Os que se utilisaram eram cavallos de preço, escrupulosamente apartados d'entre os cavallos da limpeza municipal pelo distincto medico veterinario snr. Salgado.

A edade variava entre 4 e 7 annos; o seu estado era excellente.

Alojaram-se em cocheira separada e nova e a sua alimentação modificava-se convenientemente segundo as indicações d'aquelle illustre medico veterinario.

Antes de começar a immunisação, experimentaram-se todos os cavallos escolhidos por injecções de malleina, como reveladora do mormo latente. A dose foi para cada um de $\frac{1}{4}$ cent. cub. de malleina, dissolvida em 2 $\frac{1}{4}$ cent. cub. de agua esterilisada ou de uma solução phenica a $\frac{1}{4}$ %.

Os primeiros cavallos, que se injectaram, reagiram fortemente á malleina, como mostram as seguintes experiencias.

Cavallo de 7 annos.
Dia 23 de janeiro—Temp. inicial no recto—37°,5.—Injecção de malleina ás 11 horas da noite.
Dia 24—Desde as 3 horas da manhã o cavallo torna-se triste e perde o comer. A's 8 horas da manhã a temp. é de 40°,2—ás 10 de 40,°3—ás 2 da tarde de 40°,4. A's 7 da tarde a temp. baixa, mas conserva-se ainda a 40°.
Alem d'isso forma-se no logar da injecção um edema duro e doloroso, que se extende mesmo ao peito.

Cavallo de 4 annos.
Dia 30 de janeiro—Temp. inicial no recto—37°,9. Injecção de malleina ao meio dia.
A's 8 horas da noite a temp. sobe a 38°,9—ás 11 da noite a 39°,2.
O edema no logar da injecção é pequeno e o cavallo bem disposto.

Cavallo testemunha de 12 annos.
Dia 30 de janeiro—Temp. inicial no recto—39°,9. Injecção de malleina ao meio dia.
A's 8 da noite a temperatura eleva-se a 40°,6. O edema é enorme. O cavallo perde o comer e está triste.
No dia seguinte apparece purgação nasal. Mandou-se abater.

No primeiro cavallo a temperatura subiu 2°,9 e no terceiro 2°,7. Em ambos á injecção se seguiu abatimento e perda de appetite e a reacção local foi notavel.

Foram por isso rejeitados.

Rejeitou-se egualmente o segundo porque, apesar de não mostrar abatimento depois da injecção, reagiu 1°,3; e em diagnos-

tico de mormo latente a reacção de mais de um grau é suspeita.

Apartaram-se portanto dois novos cavallos, que se experimentaram egualmente pela malleina.

A reacção á malleina foi apenas de um grau.

N.º 1 – Cavallo de 4 annos.

Dia 31 de janeiro—Temp. inicial no recto—38°,5. Injecção de malleina ás 10 e meia da noite.

Dia 1 de fevereiro—A temp. é ás 7 da manhã de 38°,9—ás 9 de 39°,5—ás 11 de 39°,5—á 1 da tarde de 39°.

O cavallo conservou boa disposição e não perdeu o comer. O edema no logar da injecção era insignificante.

N.º 2—Cavallo de 7 annos.

Dia 20 de fevereiro—Temp. inicial no recto—37°,5. Injecção de malleina ao meio dia.

A's 6 e meia da tarde a temp. era de 38°,5—ás 8 e meia de 38°,3—ás 11 da noite de 38°,1.

O cavallo fica bem disposto. O edema é ligeiro e ephemero.

Depois da cuidadosa inspecção do medico veterinario e da fraca reacção á malleina, não restavam duvidas; podia confiadamente dar-se inicio á immunisação dos animaes.

Dou em seguida os pormenores da immunisação dos dois cavallos.

I—Immunisação de um cavallo de 4 annos.

Dia 2 de fevereiro—Temp. inicial no recto—37°,9. Injecção sub-cutanea de $\frac{1}{4}$ cent. cub. de toxina diphterica, dissolvida em 2 cent. cub. de caldo, ao meio dia.

A's 8 da noite a temp. sobe a 38°,3. O cavallo come bem. Pequeno edema no logar da injecção.

Dia 3—Temp. 38°.9.

Dia 5—2.ª injecção de ½ cent. cub. de toxina, dissolvida em 3 cent cub. de caldo, ás 4 da tarde. Temp. inicial—38°.

Dia 6—3.ª injecção de 1 cent. cub. de toxina, dissolvida em 3 cent. cub. de caldo, ás 3 da tarde. Temp. inicial—38°,3. O cavallo reagira pouco á 2.ª injecção.

Dia 7—4.ª injecção de 2 c. c. de toxina, dissolvida em 3 c. c. de caldo, ás 3 da tarde. Temp. inicial—37°,3. O edema da 2.ª injecção augmentou um pouco, mas o da 3.ª é insignificante.

Dia 8—O edema da 2.ª injecção extendeu-se mais. A temperatura sobe a 39°,6, mais 1°,3 do que a temp. inicial. O pulso é accelerado.

Dia 9—Temp. 39°,9. O edema da 2.ª inj. persiste e o da 4.ª augmenta.

Espera-se pela declinação da febre.

Dia 12—5.ª injecção de 4 c. c. de toxina, misturados com 4 c. c. de caldo, ás 3 da tarde. Temp. inicial—38°,3. Os edemas das injecções antecedentes quasi desappareceram.

Dia 13—O cavallo torna-se triste. A temp. eleva-se a 40°,2. Ha edema no logar da injecção.

Dia 14—Temp. 39°,9. Persistencia do edema duro e doloroso no logar da 5.ª injecção.

Dia 15—Temp. 40°,1. O edema extende-se e é extremamente doloroso á pressão.

Dia 16—O edema persiste, mas a temp. baixa a 38°,5.

Dia 17—Temp. 38°,2.

Dia 18—6.ª injecção de 4 c. c. de toxina com 4 c. c. de caldo, ás 4 da tarde. Temp. inicial—38°,2. Os edemas são quasi desapparecidos.

Dia 19—Temp. 39°,8. Edema doloroso no logar da ultima injecção.

Dia 20—Temp. 39°,1. O edema extende-se.

Dia 21—Temp. 37°,8.

Dia 23—7.ª injecção de 4 c. c. de toxina, misturados com 5 c. c. de caldo. Temp. inicial—38°,9.

Dia 24—A temp. sobe a 39°,9. Edema no logar da injecção.

Dia 25—Temp. 39°,5.

Dia 26—Temp. 39°,4. No logar da ultima injecção o edema extende-se e toma todo o lado do pescoço. Aguamentos que tornam difficil a marcha.

Dia 27—Temp. 38°,5.

Dia 28—8.ª injecção de 4 c. c. de toxina com 8 c. c. de

caldo, ás 3 da tarde. Temp. inicial—37°,8. Para impedir a formação de tão extensos edemas, diluiu-se mais a toxina.

Dia 1 de março—Temp. 39°,5. Edema pequeno no logar da injecção.

Dias 2 e 3—A temp. mantem-se a 38°,4.

Dia 4—9.ª injecção de 6 c. c. de toxina com 6 c. c. de caldo, ás 4 da tarde. Temp. inicial—38°,4.

Dia 5—Temp. 39°,5. Edema no logar da injecção.

Dia 6—Temp. 38°,9.

Dia 7—10.ª injecção de 8 c. c. de toxina com 10 c. c. de caldo, ás 4 da tarde. Temp. inicial—38°,4.

Dia 8—Temp. 39°,6. Edema no logar da injecção.

Dia 9—11.ª injecção de 10 c. c. de toxina com 10 c. c. de caldo, ás 4 da tarde. Temp. inicial—38°,5.

Dia 10—Temp. 40°,1. Edema no logar da injecção.

Dia 11—Temp. 40°,2. O edema extende-se e abrange toda a taboa do pescoço. E' duro e doloroso.

Dia 12—Temp. 39°,2. O cavallo torna-se triste.

Dia 13—Temp. 38°,8. Persistencia do edema.

Dia 14—12.ª injecção de 10 c. c. do toxina com 10 c. c. de caldo, ás 3 da tarde. Temp. inicial—38°.

Dia 15—Temp. 39°,4. Edema no logar da injecção. O cavallo mostra-se abatido.

Dia 16—Temp. 39°.

Dia 18—Temp. 38°,8.

Dia 20—O abatimento, já notado depois das duas ultimas injecções, é cada vez mais accentuado. Suspendem-se as injecções.

O cavallo emmagrece um pouco. Mais tarde apparecem symptomas de paraplegia. A paralysia progride e mata o cavallo, que morre no dia 13 d'abril.

II—Immunisação de um cavallo de 7 annos.

Dia 23 de fevereiro—Temp. inicial—37°,8. Injecção subcutanea de ½ c. c. de toxina.

Dia 24—Temp. 38°,6. O cavallo reagiu pouco, apenas 0°,8. Ligeiro edema.

Dia 26—2.ª injecção de 1 c. c. de toxina com 2 c. c. de caldo. Temp. inicial—37°,8.

Dia 27—Temp. 38°,9.

Dia 28—3.ª injecção de 2 c. c. de toxina com 4 c. c. de caldo. Temp. inicial 37°,9.

Dia 1 de março—Temp. 40°,1. Edema insignificante no logar da injecção.

Dia 2 e 3—Temp. 37°,6.

Dia 4—4.ª injecção de 3 c. c. de toxina com 2 c. c. de caldo. Temp. inicial—38°,8.

Dia 5—Temp. 40°,1. Pequeno edema.

Dia 6—Temp. 39°.

Dia 7—5.ª injecção de 5 c. c. de toxina com 5 c. c. de caldo. Temp. inicial—38°,5.

Dia 8—Temp. 39°,3. Não ha edema.

Dia 9—6.ª injecção de 7 c. c. de toxina com 3 c. c. de caldo. Temp. inicial—38°,5.

Dia 10—Temp. 38°,8.

Dia 11—7.ª injecção de 10 c. c. de toxina com 10 c. c. de caldo. Temp. inicial—38°,3.

Dia 12—Temp. 39°,1.

Dia 13—Temp. 38°,7.

Dia 14—8.ª injecção de 15 c. c. de toxina com 5 c. c. de caldo. Temp. inicial—38°,2.

Dia 15—Temp. 38°,6.

Dia 16—9.ª injecção de 20 c. c. de toxina. Temp. inicial —38°,4.

Dia 18—10.ª injecção de 30 c. c. de toxina. Temp. inicial—38°,7.

Dia 20—11.ª injecção de 40 c. c. de toxina. Temp. inicial—38°,7.

Dia 21—Temp. 39°.

Dia 22—12.ª injecção de 60 c. c de toxina. Temp inicial—38°,8.

Dia 23—Temp. 39°,4.

Dia 24—Temp. 39°,3.

Dia 25—13.ª injecção de 80 c. c. de toxina. Temp. inicial—38°,1.

Dia 26—Temp. 38°,8.

Dia 27—Temp. 38°,7.

Dia 28—14.ª injecção de 80 c. c. de toxina. Temp inicial—38°,6.

Dia 29 e 30—Temp. 39°.

Dia 31—Temp. 38°,4.

Dia 1 de abril—15.ª injecção de 100 c. c. de toxina. Temp. inicial—38°,4

Dia 3—16.ª injecção de 130 c. c. de toxina. Temp. inicial—38°,5.

Dia 4—Temp. 39°,5.

Dia 5—Temp. 39°.

Dia 6—Temp. 38°,8.

Dia 7—Temp. 38°,1.

Dia 8—17.ª injecção de 150 c. c. de toxina. Temp. inicial—38°,2.

Dia 9 e 10—Temp. 38°,6.

Dia 13—18.ª injecção de 200 c. c. de toxina. Temp. inicial—38°,4.

Dia 14—Temp. 38°,8.

Dia 18—19.ª injecção de 230 c. c. de toxina. Temp. inicial—38°,4.

Dia 19—Temp. 38°,8.

Dia 20—Temp. 38°,2.

Dia 22—1.ª sangria de 1 1/2 litros e injecção intra-venosa de 250 c. c. de toxina. Logo depois da injecção o cavallo toma-se de dyspneia e tem caimbras, cambaleando sobre as patas trazeiras.

A respiração regularisa-se depois de 20 minutos. O cavallo fica abatido. De tarde a temp. eleva-se a 40°.

Dia 23—A temp. baixou a 38°,3. O cavallo está satisfeito e come bem.

Dia 5 de março—2.ª sangria de 2 litros. Injecção subcutanea de 80 c. c. de toxina.

Como a toxina, primeiro obtida, sahiu mais fraca que a mais forte que Roux obteve, a qual matava um caviá de 500 grammas em 48 horas na dose de 1/10 cent. cub., não se attenuou pela addição de licor de Gram ou por qualquer outro processo, mas apenas se diluiu em caldo e sómente para as primeiras injecções.

A toxina das ultimas filtrações revelára mais força; mas como então já se havia estabelecido a tolerancia nos animaes, julgou-se inutil a attenuação.

As injecções foram subcutaneas e em doses progressivamente crescentes. Davam-se debaixo da pelle do pescoço ou por detraz da espadua.

A maior injecção subcutanea foi de 230

cent. cub., que o cavallo tolerou muito bem, reagindo apenas 0°,4.

No segundo cavallo immunisado, por occasião da primeira sangria, deu-se uma injecção intra-venosa de 250 cent. cub.

Os dois cavallos reagiram muito differentemente á toxina diphterica.

O primeiro revelou uma sensibilidade notavel. Logo á 4.ª injecção, de 2 c. c. de toxina, a temperatura subiu de 38°,3 a 39°,6.

Nas injecções seguintes a temperatura elevou-se sempre, elevação que algumas vezes attingiu perto de 2°.

Alem d'isso no logar das injecções formavam-se edemas extensos, duros e dolorosos á pressão, que persistiam muitos dias.

Por ultimo o cavallo entrou a emmagrecer e a mostrar-se abatido; e uma paralysia progressiva, que começou pelas patas trazeiras, mata-o a 13 d'abril, 70 dias depois da primeira injecção.

O facto é interessante e não vemos mencionado caso identico; e é interessante, porque os symptomas appareceram e a morte sobreveio, tendo-se injectado apenas a dose relativamente pequena de 53 ¾ cent. cub. de toxina, repartida por 12 injecções, durante o intervallo de 40 dias.

E' verdade que Roux e Nocard viram succumbir uma vacca no decurso da immunisação a uma injecção de 5 c. c. de toxina; mas

*

a sensibilidade das vaccas ao veneno diphterico é incomparavelmente maior que a dos cavallos.

Talvez que este cavallo contasse no seu passado alguma doença infectuosa. Roux com effeito observou que n'essas condições, como nos casos em que o animal serviu para experiencias anteriores de inoculações microbicas, ha um exaggero de sensibilidade para a toxina diphterica.

O segundo cavallo mostrou-se bem mais tolerante.

Ás primeiras injecções reagiu ainda, mas por ultimo supportava doses enormes de toxina sem que a temperatura se elevasse mais do que algumas decimas de grau.

Os edemas apenas se formaram nas primeiras injecções, mas nunca tinham a persistencia e extensão dos do primeiro cavallo. As ultimas injecções, de muitos centimetros cubicos de toxina, já não provocaram edemas.

O cavallo nunca perdeu o appetite nem se mostrou abatido, antes engordou.

Até ao dia da primeira sangria e durante o espaço de 58 dias, recebeu 1413 ½ cent. cub. de toxina, divididos por 20 injecções.

Sôro antidiphterico

Para obter o sôro é preciso sangrar os animaes immunisados.

Fizeram-se as sangrias por meio de um trocate com que se punccionava a jugular; uma das duas tubuladuras da canula communicava com um largo frasco esterilisado por meio de um tubo de cautchu, ligado a outro de vidro que mergulhava no vaso receptor do sangue.

Depois de um repouso de 48 horas em logar fresco, recolhia-se o sôro.

O humor separado do coagulo tem o aspecto ordinario do sôro; é um liquido amarellado, de consistencia levemente xaroposa.

O sôro deve as suas propriedades therapeuticas a uma substancia especial — a antitoxina — de natureza desconhecida, como a da toxina. O que d'ellas se sabe, é apenas que a identidade de caracteres faz suspeitar do seu estreito parentesco. Com effeito a antitoxina, como a toxina, altera-se pelo calor, coagula pelo alcool e é arrastada nos precipitados amorphos, que se provocam nos liquidos em que esteja dissolvida.

A actividade immunisante dos sôros não é sempre a mesma.

Behring foi o primeiro que propoz um systema de graduação, que adoptou nos estudos sobre o tetano e nas primeiras experiencias sobre a diphteria.

Avaliava a força de um sôro pela quantidade necessaria para immunisar um gramma

de animal contra um dado volume de toxina, seguramente mortal e injectado duas horas depois do sôro. Assim um sôro de actividade de um millesimo immunisa, na dose de 1 gr., um kilogr. de caviá contra uma dose fixa de toxina, capaz de matar n'um praso conhecido.

Behring propoz mais tarde, como unidade de graduação para o sôro antidiphterico, a quantidade de sôro necessaria para immunisar 5:000 gr. de caviá contra uma dose dez vezes mortal (a dose mortal simples era de $0^{cc},25$ para um caviá de 300 a 400 gr.) d'uma cultura diphterica de dois dias, sendo o sôro injectado um quarto de hora antes do virus.

O processo foi ainda uma outra vez substituido.

Para Behring e Ehrlich é então unidade immunisante a dose de $0^{cc},1$ de um sôro, que, misturado a $0^{cc},8$ de toxina normal, a neutralisa de forma a que a mistura, injectada sob a pelle do caviá, nem mesmo produza edema. A toxina normal é a que mata seguramente, na dose de $0^{cc},3$, um kilogr. de caviá.

O criterio é a formação do edema.

O que Behring e Ehrlich chamam agora sôro antitoxico normal é aquelle de que um $0^{cc},1$ neutralisa o decuplo da dose mortal minima de toxina. Dez vezes mais de sôro, ou 1^{cc}, possue um valor que denominam uma

unidade d'immunisação. E como são precisas 500 unidades pelo menos para curar a diphteria e se não possam facilmente injectar 500cc de sôro, deve empregar-se um sôro 50 ou 100 vezes mais activo que o sôro normal.

São demasiado complicados e pretenciosos os processos de medição, e tanto mais que aspiram a uma precisão, irrealisavel, quando se trata de animaes, differentes em cada ensaio e com sensibilidade variavel.

O que se torna indispensavel é a realisação d'algumas experiencias para ajuizar approximadamente do valor do sôro obtido. E o melhor será fazer experiencias comparativas com um sôro conhecido.

Assim o fizemos, tomando para termo de comparação o sôro de Roux.

Em umas experiencias injectou-se em caviás uma mistura de 1cc de toxina, que matava um caviá de mais de 500 gr. em 24 horas, com um $\frac{1}{10}$ c. c. do sôro do Laboratorio, ou de sôro de Roux.

Os injectados com sôro e toxina sobreviveram, os injectados sómente com toxina succumbiram.

Experiencia 25 — Caviá — peso 432 gr. — temp. rectal 38°,1.

Dia 24 d'abril — Injecção subcutanea abdominal da mistura de 1 c. c. de toxina com $\frac{1}{10}$ c. c. de sôro do Laboratorio, ás 5 da tarde.

No dia seguinte a temperatura eleva-se apenas 0°,3. Não houve formação de edema.

O animal não succumbe.

Experiencia 26 — Caviá — peso 322 gr. — temp. rectal 37°,9.

Dia 24 d'abril—Injecção subcutanea abdominal da mistura de 1 c. c. de toxina com $\frac{1}{10}$ c. c. de sôro de Roux, ás 5 da tarde.

A temperatura eleva-se um grau no dia seguinte. Não se formou edema.

O animal sobrevive.

Experiencia 27 — Caviá — peso 405 gr. — temp. rectal 38°,2.

Dia 24 d'abril—Injecção subcutanea abdominal de 1 c. c. de toxina, ás 5 da tarde.

Dia 25—Temp. 38°,7.

Dia 26 — Morto de manhã.

A toxina não conseguia ainda victimar os caviás, quando apenas se injectava com ella $\frac{1}{20}$ cent. cub. de sôro.

Experiencia 28—Caviá—peso 410 gr.—temp. rectal—37°,3.

Dia 27 d'abril—Injecção subcutanea abdominal da mistura de 1 c. c. de toxina com $\frac{1}{20}$ de sôro do Laboratorio, ás 3 horas da tarde.

Dia 28 — Temp. 38°.

Não ha formação de edema. O animal não morre.

Experiencia 29 — Caviá — peso 378 gr. — temp. rectal 37°,3.

Dia 27 d'abril—Injecção subcutanea abdominal da mistura de 1 c. c. de toxina com $\frac{1}{20}$ c. c. de sôro de Roux.

Diz 28—Temp. 38°

Não se forma edema. O animal não succumbe.

Em outras experiencias sómente se injectava o sôro cinco ou seis horas depois da

injecção de 1 cent. cub. de toxina, na dose de $\frac{1}{1000}$ do peso do animal.

Experiencia 30 — Caviá — peso 505 gr. — temp. rectal 38°,1.

Dia 27 d'abril — Injecção subcutanea dorsal de 1 c. c. de toxina, ás 3 da tarde.

A's 9 da noite, seis horas depois, injecção de $\frac{1}{2}$ c. c. ($\frac{1}{1000}$ do peso) do sôro do Laboratorio.

Dia 28 — Temp. 38°,5.

Dia 29 — Morto de manhã.

Experiencia 31 — Caviá — peso 505 gr. — temp. rectal 38°,2.

Dia 27 d'abril — Injecção subcutanea dorsal de 1 c. c. de toxina, ás 3 da tarde.

Seis horas depois, injecção de $\frac{1}{2}$ c. c. ($\frac{1}{1000}$ do peso) do sôro de Roux.

Dia 28 — Temp. 38°,5.

Morre ás 5 horas da tarde d'este dia.

Segundas experiencias dão o mesmo resultado.

Experiencia 32 — Caviá — peso 600 gr. — temp. 38°,7.

Dia 8 de maio — Injecção subcutanea abdominal de 1 c. c. de toxina, ás 4 horas da tarde.

A's 9 da noite, 5 horas depois, injecção de $0^{cc},6$ ($\frac{1}{1000}$ de peso) do sôro do Laboratorio.

Dia 9 — Temp. 38°,9.

Dia 10 — Temp. 38°. Ainda vive ás 10 horas da noite.

Dia 11 — Morto de manhã.

Experiencia 33 — Caviá — peso 640 gr. — temp. rectal 38°,3.

Dia 8 de maio — Injecção subcutanea abdominal de 1 c. c. de toxina, ás 4 da tarde.

Cinco horas depois, injecção de $0^{cc},6$ ($\frac{1}{1000}$ do peso) do sôro de Roux.

Dia 9—Temp. 38°,8.

Dia 10—Morto de manhã.

O sôro, preparado no Laboratorio municipal de bacteriologia, concedeu, como mostram as experiencias, uma sobrevida de 12 horas approximadamente ao caviá da experiencia 30 e de mais de 20 ao caviá da experiencia 32.

O sôro egualmente se mostrou activo nos animaes inoculados de diphteria na tracheia.

Experiencia 34—Coelho—peso 740 gr.—temp. rectal 39°.

Dia 25 d'abril—Tracheotomia e inoculação tracheal, ás 3 da tarde.

Duas horas depois, injecção de 1 c. c. de sôro do Laboratorio.

A temp. apenas se eleva dois decimos de grau no dia seguinte. O coelho não se mostra abatido. O animal não succumbe.

Experiencia 35—Coelho—peso 780 gr.—Temp. rectal 38°,9.

Dia 25 d'abril—Tracheotomia e inoculação tracheal, ás 3 da tarde.

Duas horas depois, injecção de 2 c. c. do sôro do Laboratorio.

Elevação de tres decimos de grau no dia seguinte. O animal mostra-se satisfeito. Não morre.

Um coelho testemunha apresenta no dia seguinte symptomas crupaes, que se declaram intensos dois dias depois. Mostra-se abatido, encolhido ao canto da gaiola. Mas não

morre, talvez porque a cultura empregada, datando de 14 dias, não era bastante virulenta.

Os resultados não são tão brilhantes, quando se dá a injecção do sôro 6 horas depois da inoculação.

Experiencia 36—Coelho—peso 770 gr.—temp. rectal 38°,5.

Dia 27 d'abril—Tracheotomia e inoculação tracheal, ás 3 da tarde.

Seis horas depois, ás 9 da noite, injecção de 5 c. c. do sôro do Laboratorio.

Dia 28—Apparecem symptomas crupaes. O coelho morre na manhã de 30.

Deve porem registrar-se a sobrevida de algumas horas ao coelho testemunha, que morreu na tarde de 29.

O sôro, preparado no Laboratorio municipal de bacteriologia, provou portanto tão bem como o sôro de Roux e em algumas experiencias revelou-se mesmo mais activo, pois que prolongou a vida dos caviás injectados de toxina durante mais 12 ou 20 horas.

Como se empregou o sôro de Behring em numerosas observações, deveremos notar que a fabrica de Höchst, encarregada da preparação, lança no commercio tres especies de

frascos de sôro, respectivamente numerados —1, 2 e 3.

A força antitoxica é differente. O n.º 1 tem a força de 600 unidades de Ehrlich; o n.º 2 a de 1:000 unidades e o n.º 3 a de 1:600 unidades.

III

APPLICAÇÕES CLINICAS DO SÔRO ANTIDIPHTERICO

DEPOIS dos seus notaveis trabalhos experimentaes, Behring, movido pela forte confiança dos trabalhadores conscienciosos, instiga Henoch a tratar creanças diphtericas pelo sôro antitoxico, proveniente de carneiros immunisados contra a diphteria.

Na sessão de 21 de dezembro de 1892 da Sociedade de medicina de Berlim, Henoch communica que as injecções não provocaram accidente algum em 8 creanças injectadas, mas não modificarãm em nada a marcha da doença. Os casos benignos curaram e os doentes gravemente atacados succumbiram, da mesma sorte que com os outros modos de tratamento.

Em 27 d'abril de 1893, Behring, apoiando-se na experiencia, já então larga, de Heubner que empregára o sôro em 60 casos, affirma novamente a inocuidade do sôro.

Por seu lado, Aronson tenta desde o principio de 1893 a cura de creanças diphtericas, primeiro com o sôro de cão, depois com a sua antitoxina concentrada.

A's primeiras tentativas de Behring e Aronson seguem-se as de Schubert, Canon, Ehrlich, Kossel e Wassermann, Körte, Kuntzen, Ranke, Bókai, Rumpf, Demuth, Seitz e tantos outros.

Em Paris, Roux prosegue parallelamente nas applicações sôrotherapicas de cujo resultado faz communicação ao congresso de Budapest.

Desde então para cá o numero das observações avolumou-se prodigiosamente, por tal forma que, como já affirmou Lépine, querer presentemente fazer uma estatistica completa dos casos de diphteria tratados pelo sôro é uma tentativa chimerica.

Não tentarei por isso fazer essa enumeração, que, além de incompleta, seria demasiado longa e talvez inutil.

O sôro antidiphterico administra-se por via hypodermica.

A instrumentação reduz-se a uma seringa, cuja capacidade seja pelo menos de 10^{cc}.

As seringas, que primeiro se empregaram, eram allemãs, corpo de uma só peça de vidro, embolo de amianto e capaci-

dade de 10cc. São de manejo facil e commodo.

Mais tarde utilisaram-se tambem as seringas de Roux, que fez construir dois modelos, um de 10cc, outro de 20cc. O embolo d'estas seringas é formado por um cylindro de cautchu apertado entre dois discos metallicos. O disco da extremidade é cortado de sulcos, onde encaixa uma crista da cabeça da armação de metal, que supporta o corpo de bomba, todo de vidro. Por alguns movimentos de rotação pode-se comprimir mais ou menos o cautchu, de forma a augmentar ou diminuir o attrito do embolo sobre o corpo de bomba.

A seringa desmonta-se por completo, o que convem para uma boa esterilisação.

Além de mais complicada, ainda lhe encontrámos o defeito de deixar entrar ar pela junta inferior do corpo de bomba e do disco fino de cautchu, supportado pela armação, defeito aggravado pela finura das agulhas que não permitte entrada rapida do liquido que se aspira. O exaggero do defeito evita-se porem, aspirando o liquido pela extremidade inferior da seringa, desprovida de agulha.

Mas como nem sempre temos á mão um vaso esterilisado, bastante largo para n'elle se mergulhar a extremidade inferior da seringa, e seja então preferivel fazer a aspiração directa no proprio frasco do sôro, o inconveniente algumas vezes se depara.

Esterilisavam-se as seringas, depois de desmontadas, pela ebullição em agua, a que se addicionava um pouco de bicarbonato de soda, durante dez minutos. E' uma esterilisação sufficiente que nunca permittiu a observação de qualquer accidente.

Praticou-se sempre e com rigor a antisepsia das mãos e do logar da injecção, usando-se de preferencia do sublimado a $^1/_{1000}$ e da creolina a $^4/_{100}$.

Os flancos foram os logares em que sempre se deram as injecções. A pelle é n'essas regiões bastante flaccida para se distender sob a pressão de 10 ou 20^{cc}, que se injectem.

Convem para a pratica da injecção manter bem segura a creança. Torna-se assim mais possivel uma boa injecção e dispensa-se, usando das seringas de Roux, o emprego do tubo de cautchu, que se adapta á extremidade inferior da seringa, pratica que evita o desperdicio de um pouco de sôro que fica no tubo e não pode injectar-se.

A technica d'uma injecção de sôro em nada differe da de uma outra injecção hypodermica. Apenas se deve advertir que é conveniente dar a injecção lentamente.

Quando se dá a injecção muito superficial, o tumor, que se forma, é volumoso e irregular; mas se a injecção é mais profunda, produz-se um tumor pequeno e arredondado regularmente.

Só muito raramente é preciso dividir 20cc de sôro por duas injecções, pois que quasi sempre se podem injectar em uma picada.

Terminada a injecção e tirada a agulha, applica-se ao nivel da picadura um pouco de algodão embebido em collodio, que não é todavia indispensavel, porque algumas gottas de sôro, que sempre sahem pelo trajecto da agulha, agglutinam sufficientemente o algodão para formar com elle uma rolha obturadora.

Uma ligeira massagem sobre o tumor provoca mais rapidamente a absorpção do liquido, que é completa no fim de 15 ou 20 minutos.

Alguns clinicos, entre outros Heubner e Kossel, não praticam essa massagem, affirmando que ella provoca dores e contunde os tecidos. Nunca observámos semelhantes inconvenientes.

Não podem fixar-se regras que graduem a dose de sôro a empregar em cada caso.

Devem porem ter-se em consideração os tres factores principaes — edade do doente, periodo da doença e gravidade apparente do caso.

Não se deve ainda esquecer a actividade do sôro de que se dispõe.

Behring prescreve o n.º 1 do sôro do seu nome nos casos ligeiros, o n.º 2 nos casos de gravidade media e o n.º 3 nos casos graves.

No hospital dos Enfants-Malades, segundo as indicações de Roux, e no hospital Trousseau injectavam-se systematicamente 20cc de sôro em todas as creanças entradas, em uma unica injecção. Nos casos de apparencia benigna a dose baixava a 10cc.

Se o exame bacteriologico demonstrava que o doente não era diphterico, a injecção não se repetia; no caso contrario renovavam-se em regra as injecções de 10 ou 20cc, 24 horas depois da primeira injecção, o que em geral bastava para a cura. Conforme o estado do pulso e da temperatura, que serviam de guias, o tratamento terminava ou se davam posteriormente novas injecções.

Nos adultos a dose inicial sobe a 30 ou 40cc.

As doses de sôro, que se injectaram nos doentes da nossa observação, foram inferiores ás que se empregam em França. A dose maxima que figura na estatistica de Roux foi de 125 c. c.; e em um caso de crup, em creança de 15 kilogr. de peso e atacada de sarampo depois da diphteria, injectaram-se, no espaço de 30 dias, 205 cent. cub.

Ora a maior dose, que se injectou nos nossos doentes, foi de 55 cent. cub., em uma

creança de 3 annos atacada de angina e crup consecutivo com associação de staphylo e streptococcos (observação XXXIX).

Nas anginas puras ou associadas injectava Roux de 20 a 85^{cc}; nas nossas observações as doses oscillaram entre 10^{cc} (observação XIV) e 40^{cc} (observação VIII).

Para os crups não operados da estatistica de Roux a dose media de sôro foi de 35^{cc} e para os operados de 60^{cc}, subindo nos associados com streptococcos a 100^{cc}; nos casos de crup ou angina e crup da nossa observação a dose não excedeu 55^{cc} (observação XXXIX) e baixou mesmo a 10^{cc} em um caso de crup (observação XIX) e a 15^{cc} em um caso de angina e crup (observação XLIV).

Empregando o sôro allemão, poucas vezes se repetiram as injecções. Na maior parte dos casos de cura uma injecção bastou; sómente nas observações IX, X e XII se deram duas injecções. Na observação XXXIII á injecção do n.º 2 de Behring seguiu-se, depois de 15 horas, a de 20^{cc} de sôro de Roux, não porque os symptomas não declinassem um pouco no dia seguinte, mas por prevenção cautelosa, visto a creança ter de ficar no dia immediato fóra da nossa vigilancia, por sahida para a terra natal.

Na observação XXX injectaram-se d'uma só vez dois tubos do n.º 2 de Behring. Tratava-se de angina e crup consecutivo em uma

adulta de mais de 40 annos, que falleceu horas depois da applicação do sôro.

Ordinariamente esperavam-se 24 horas para a repetição das injecções, no caso em que os symptomas não remittiam. Mas em algumas das observações o intervallo entre as injecções foi mais pequeno, como na observação XII em que sómente 18 horas separaram as duas injecções e na observação XXXIII em que apenas se passaram 15 horas sobre a primeira injecção.

O maior intervallo entre duas injecções foi de 8 dias, entre a primeira e a segunda injecção no doente da observação VIII. Intervallos de 3 dias medearam entre as primeiras e segundas injecções nas observações X e XV.

Os beneficios do sôro traduzem-se pela melhoria do estado geral e do estado local.

Um dos effeitos mais rapidos e impressionantes das injecções de sôro antidiphterico é a transformação da *facies* e a mudança no estado geral dos doentes.

No fim de 24 horas á prostração profunda succede-se na maioria dos casos uma optima disposição e a pallidez e expressão de dôr do rosto substituem-se por uma *facies*, mal expressiva de soffrimento.

Em alguns casos de garrotilho, como na

observação xx, houve na noite do dia da injecção, ou no dia seguinte, uma peora alarmante, uma crise de dyspneia que fez perder toda a esperança de salvação. Parece-nos que ella se deve attribuir ao estreitamento do canal aereo pelas falsas membranas despegadas e cuja expulsão se demora.

Nos casos de diphteria associada as melhoras não são tão promptas, porque a par da intoxicação diphterica a creança está a braços com uma infecção coccica, contra a qual o sôro antidiphterico nada vale.

Assim o observámos, entre outras, nas observações VIII, IX, X, XXXVII, XXXVIII e XXXIX, em que strepto e staphylococcos se associavam aos bacillos da diphteria. Na observação VIII o tratamento prolongou-se mesmo demasiado, porque sobreveio uma infecção secundaria que provocou a suppuração dos ganglios cervicaes.

Por seu lado a temperatura, como o pulso, começam a baixar algumas horas depois da injecção.

Algumas das nossas observações offereceram exemplos de rapida e notavel declinação da temperatura, passado apenas 20 ou 24 horas depois da injecção. Assim na creança da observação XIII a temperatura, que subia a 39° antes da injecção, baixava a 37°,5 no dia seguinte; na observação XIV, baixou de 38° a 37°,5; na observação XIX de 40°,1 á

normal; na observação XXIV de 38°,1 a 37°; na observação XXVII de 39°,3 a 37°,5 e na observação XXXIII de 38°,9 a 37°,5.

A temperatura não declinou tão brevemente em alguns casos de diphteria associada, como nas observações IX, XXXVII, XXXVIII e XXXIX, em que se manteve alta durante os primeiros dias.

Alguns clinicos teem assignalado consecutivamente ás injecções um augmento passageiro da temperatura, que não nos foi nunca dado observar.

Na creança da observação XXXV a intermittencia do pulso, que se notou antes da injecção, desappareceu depois.

Sob a influencia do sôro a respiração torna-se mais livre. A dyspneia persistiu mais tempo nas observações XXXV, XXXVII e XXXIX.

Apenas em um caso encontrámos albuminuria cujo augmento ou diminuição depois da injecção foi impossivel apreciar. E a tal respeito as opiniões divergem, affirmando uns que o sôro augmenta ou mesmo provoca a albuminuria, contestando outros que é inoffensivo para os rins e que a albuminuria, observada em alguns casos, depende da facilidade, reconhecida experimentalmente, com que a albumina d'um sôro heterogeneo passa atravez do filtro renal. Este pensar veria a sua confirmação no facto da albuminu-

ria fazer a sua apparição precisamente em seguida ás primeiras injecções.

A acção do sôro sobre o processo local manifesta-se pela rapidez com que as falsas membranas se destacam.

Depois das injecções a extensão das falsas membranas cessa e no fim de 36 ou 48 horas estas podem facilmente despegar-se. Ha mesmo em alguns casos expulsão espontanea das falsas membranas, como nas observações IX, XV, XX, XXIII, XXVI, XXXIX e XLIV. A expulsão fez-se 8 horas depois da injecção na observação XXIII, 11 horas depois na observação XXVI e 16 na observação XXXIX.

Impressiona algumas vezes vêr no dia seguinte ao das injecções partes, até então indemnes, cobertas de falsas membranas. Não se trata d'uma extensão do processo, mas da formação de pseudo-membranas em porções da mucosa já infectadas, quando a antitoxina começou o seu effeito.

O engorgitamento ganglionar diminue algumas vezes rapidamente, mas em outros casos a regressão realisa-se muito lentamente, em especial quando ha associações sobre que não tem presa o sôro antidiphterico. Assim foi, entre outras, na observação XIII, em que a persistencia de um grande engorgitamento fez pensar na provavel suppuração ganglionar e na observação VIII em que os ganglios realmente suppuraram.

A coryza é favoravelmente modificada pela injecção do sôro, como se verificou nas observações IX e XXXIX.

D'entre as consequencias da diphteria as mais frequentes são as paralysias. O sôro antidiphterico não consegue fazer retroceder as paralysias já declaradas; mas tambem não favorece a sua producção, como o affirma Monti. E' pelo contrario provavel que obste á apparição muito frequente de semelhante accidente.

Nos casos da nossa observação, tratados pelo sôro, apenas registrámos tres casos de paralysias, duas do veu do paladar, uma em angina (observação VIII) e outra em angina e crup (observação XXXIX) e uma das cordas vocaes na angina e crup da observação XXXII.

Contra a broncho-pneumonia, uma das mais frequentes complicações da diphteria, o sôro antidiphterico é inefficaz. O seu agente, o *streptococcus*, não se resente com as injecções, sómente especificas para o bacillo diphterico.

Em casos de epidemia diphterica, de diphteria nas familias ou nas escolas, podem fazer-se injecções preventivas de sôro antidiphterico.

Praticaram-nas muitos medicos, entre outros Behring e Aronson, Roux e Moizard,

Beumer, Schuler, Hilbert, Hager, Katz, Seitz, Mewius, Oppenheimer, cujos resultados attestam a efficacia immunisante do sôro, pois que um pequeno numero de creanças vaccinadas contrahiu diphteria, que ainda se mostrou muito benigna em todos esses casos.

A duração da immunisação não se conhece precisamente.

Abel, Klemensiewicz e Escherich, experimentando com o sôro de creanças diphtericas, verificaram que a apparição do poder antitoxico sómente se dava entre o oitavo e undecimo dia depois da cura da diphteria, masque se conservava durante alguns mezes.

A injecção de sôro immunisa mais rapidamente que a doença, mas não parece produzir um tão duradouro estado refractario.

Como a verdade se não apurou ainda, será prudente, se a possibilidade de contagio permanece, repetir no fim de poucas semanas a injecção prophylactica.

Ao sôro se imputam alguns accidentes, que d'elle se fazem depender, porque muitos d'esses phenomenos não se apresentam habitualmente no decurso da diphteria, mas sim nos individuos doentes que se injectaram, ou mesmo nos individuos sãos em que se deu uma injecção preventiva.

Só o sôro se pode portanto accusar. Mas

o estudo dos accidentes das injecções de sôro antidiphterico está em começo e é provavel que em um futuro proximo se hajam de riscar da lista alguns d'esses phenomenos, para os quaes se descubra outra causa que não o sôro antidiphterico.

Apontam-se accidentes locaes e accidentes geraes.

Os accidentes locaes nada teem de especial; não differem dos que podem sobrevir depois d'uma injecção subcutanea.

Sómente em duas das nossas observações houve a registrar accidentes locaes. Na observação XI, durante a noite que seguiu á injecção, a creança queixa-se de uma dôr forte no logar da injecção, que lhe impede uma facil mudança de posição. A creança da observação XXXVIII apresenta, no dia seguinte ao da primeira injecção, sensibilidade e vermelhidão na pelle do logar em que se injectou o sôro.

Como accidentes geraes mencionam-se arthropathias, perturbações cardiacas e digestivas, phenomenos pseudo-meningiticos, tendencias syncopaes, salivação, hyperhidrose; mas possivelmente muitos d'estes phenomenos serão meras coincidencias, ou melhor consequencias da intoxicação diphterica.

Maior dependencia do sôro parecem ter as erupções e as hemorrhagias.

As erupções cutaneas revestem aspectos

diversos, o de urticarias variadas, o da escarlatina ou sarampo, o de erythemas polymorphos ou ainda o aspecto do erythema da erysipela.

A erupção é febril ou apyretica, precoce ou tardia, fugaz ou duradoura. O seu prognostico é favoravel.

Segundo opinião de alguns auctores, entre outros Lépine e Le Gendre, não devem imputar-se á antitoxina estes accidentes, mas a uma substancia pathogenica que accidentalmente se encontre no sôro e cuja producção depende provavelmente do estado de saude, especie, edade e mais condições do animal fornecedor, ideia que parece confirmar-se nas observações de Moizard, que assistiu ao apparecimento de erupções em serie.

Apenas observámos uma urticaria, na creança da observação XLIII.

A erupção sobreveio na noite seguinte ao dia da segunda injecção, em que se empregou um tubo do n.º 2 de Behring. Oito dias antes o assistente injectára 10 gr. de sôro de Roux.

A erupção começou na face e generalisou-se no dia seguinte, acompanhando-se de uma elevação de temperatura que attingiu 39°,4. Persiste durante oito dias, passados os quaes se inicia o seu desapparecimento.

De uma outra erupção, que se deu em uma das creanças de Villa Nova de Gaya,

apenas houve conhecimento por informação do medico assistente.

Moizard e Mendel citam cada um o seu caso de purpura hemorrhagica, como consequencia das injecções de sôro.

O caso de Mendel é interessante. Em uma creança diphterica, de 4 annos e meio, injecta no segundo dia da doença 1:000 unidades e no dia seguinte 600 unidades, ao todo 1:600, repartidas por 20^{cc} de sôro de Behring. Oito dias depois das injecções e cinco dias depois do desapparecimento das falsas membranas, o pulso e a temperatura sendo então normaes e o estado geral excellente, sobrevem um exanthema hemorrhagico generalisado, notavel sobretudo nos membros inferiores, que dura cinco dias e desapparece em seguida. A urina não continha sangue nem albumina, o que fallava em favor da benignidade da affecção cutanea, que todavia se acompanhou de hypothermia, mal estar e dôres.

A apparição d'estas hemorrhagias facilmente se comprehende, recordando que os trabalhos de varios physiologistas demonstram a possibilidade de dissolução dos globulos rubros por um sôro extranho, que se introduza no sangue, e a facil producção em tal caso de suffusões sanguineas.

Não observámos caso algum de hemorrhagias em consequencia das injecções.

Referiremos por ultimo, que se observou nos individuos tratados pelo sôro antitoxico um exaggero na intolerancia para os toxicos chimicos, em especial antisepticos. Assim a applicação de glycerina com sublimado provocou accidentes toxicos e mesmo mortaes em tres doentes do hospital dos Enfants-Malades.

E' prudente portanto não empregar localmente substancias demasiado toxicas.

Assim se fez nas nossas observações, banindo os antisepticos fortes do tratamento local das anginas e prescrevendo de preferencia o petroleo refinado, o azul de Roux que, como se viu, se utilisa para corar os bacillos diphtericos, ou ainda o tratamento de Loeffler pela formula

Alcool	30 grammas
Toluol	10 »
Perchloreto de ferro	2 »

Sobem a 46 os casos da nossa estatistica.

D'esse numero devem excluir-se 9 casos, quatro dos quaes são aquelles em que appareceram bacillos curtos, pouco granulados (observações XLV a XLVIII); tres de falso-crup em que se injectou o sôro preventivamente e dois de crup, cujo diagnostico bacteriologico ficou indeciso (observações XLIX e L).

Restam portanto 37 casos, indubitavelmente diphtericos, porque em todos o microscopio revelou a existencia de bacillos de Klebs-Loeffler.

Esses 37 casos dividem-se em 8 anginas, 5 crups e 24 anginas e crups.

Em 10 casos a diphteria era pura; na maior parte dos restantes as culturas apresentavam, misturadas ás diphtericas, colonias de pequenos coccos, de staphylococcos ou de streptococcos. A associação de streptococcos observou-se em 8 casos e a de staphylococcos em 3; e em quatro das observações staphylo e streptococcos associavam-se ao bacillo diphterico.

No maior numero dos casos a edade das creanças oscillava entre 1 e 3 annos. Estão n'essas condições 22 creanças.

Em doze das restantes a edade comprehendia-se entre 3 e 6 annos. As duas ultimas tinham 8 annos, a mais velha, e 10 mezes, a mais nova. Em adultos só se observou um caso de diphteria, em uma senhora de mais de 40 annos.

A duração da doença até ao dia da injeção variou entre 1 e 9 dias, nos casos em que foi possivel apural-a. Nos crups medearam na maioria dos casos 2 a 3 dias entre a apparição dos symptomas laryngeos e a primeira applicação do sôro.

Da inquirição da historia da doença se

deduziu que, na quasi totalidade dos casos de angina e crup, este fôra consecutivo á diphteria pharyngea.

A' excepção de 3 creanças, em que applicaram o sôro os Drs. Arantes Pereira e Côrte-Real, Lemos Peixoto, Dias d'Almeida e Tito Fontes, as restantes foram injectadas pelo professor Dr. Ricardo Jorge ou por mim.

Empregaram-se os sôros de Behring, de Roux, do Dr. Camara Pestana e o sôro, preparado no Laboratorio municipal de bacteriologia.

Sómente em dois casos se applicaram tres injecções (observações VIII e XXXIX). Em 9 casos repetiram-se as injecções e nos restantes a primeira injecção bastou.

Resulta uma somma de 47, que juntas a mais 10, que se deram em casos duvidosos, perfazem um total de 57 injecções em 46 creanças, 35 das quaes se injectaram no Laboratorio municipal de bacteriologia.

A duração da doença depois das injecções não pôde apreciar-se devidamente, porque não era possivel, como em hospitaes, fazer a a observação diaria das creanças.

O que deve especialisar-se, é a maior duração e rebeldia da doença, que observámos algumas vezes em casos de angina, provavelmente porque então, a superficie da pharynge sendo mais extensa que a da larynge, as fal-

sas membranas revistam maior porção de mucosa.

Assim em alguns casos de crup surprehendeu a rapidez das melhoras, a contrastar com a morosidade para a cura nas anginas das observações VIII, IX e X.

Nos 37 casos registraram-se 9 mortes, o que dá uma mortalidade de 24, 32 %, percentagem inferior á de Roux, de 26 %.

Deram estes casos de morte os crups (3 casos) ou anginas e crups (6 casos), porque todas as anginas curaram.

Aos crups cabem sómente os desastres, do que deriva uma mortalidade de 31,03 %, inferior a 39,2 %, que Roux registrou nos seus crups operados.

De resto Roux deduz na sua estatistica os casos em que as creanças morriam em menos de 24 horas depois do começo do tratamento. Ora, se se procedesse semelhantemente, não teriamos mortalidade, porque os 9 casos de morte se deram 12 a 16 horas, o maximo 20, depois das injecções.

Provavelmente foi por exclusão mais rigorosa ainda, que Strahlmann conseguiu apresentar immaculada a invejavel estatistica de 100 casos, sem que um só desastre lhe impedisse arredondar a conta. Verdade seja que a par correm infelicidades crueis, como a de Gnandinger que em 27 casos tem 11 mortes, ou seja uma mortalidade de 40,7 %.

No meio termo estará a verdade...

Mas não obstante o exemplar escrupulo de confecção, a estatistica do Laboratorio municipal de bacteriologia do Porto é uma das que mais brilhantemente attesta o valor da sôrotherapia da diphteria.

Menciono em seguida as observações dos 37 casos, indubitavelmente diphtericos, que constam da nossa estatistica e de que apenas os tres ultimos foram injectados por outros clinicos.

Aponto por ultimo quatro casos em que appareceram bacillos curtos e pouco granulados e ainda dois casos em que o diagnostico ficou indeciso.

OBSERVAÇÃO VIII

ANGINA DIPHTERICA

(*Assistente — Dr. Lemos Peixoto*)

Creança de 3 annos — Rua Formosa.

Adoece de angina pseudo-membranosa no dia 24 de dezembro, dois dias depois de regressar da casa, onde estivera durante a doença dos irmãos (observação V).

O assistente institue tratamento por applicações topicas de phenato de soda e acido sulforicinico e pulverisações de agua borica e enxofre. Observâmos a creança no dia 2 de janeiro.

Ha engorgitamento dos ganglios sub-maxillares.

Exame da pharynge — Falsas membranas finas e extensas tapetam as amygdalas e pilares, varios pontos da mucosa buccal e freio da lingua.

Exame das falsas membranas — Revela a presença de coccos, alguns em cadeias, e em uma pequena superficie da preparação a de bacillos diphtericos longos, dispostos em ninhos caracteristicos.

Culturas — Ao fim de 24 horas, apparecem no sôro colonias de bacillos diphtericos longos, associadas a colonias de coccos, alguns em diplo e streplo.

Diagnostico — Angina diphterica com associação streptococcica.

Injecção de sôro — O professor dr. Ricardo Jorge injecta, no dia 3 de janeiro, 20 grammas de sôro de Roux, 10 grammas em cada um dos flancos.

Dia 4 — A temperatura, que subira a mais de 39°, baixou um pouco horas depois da injecção. As falsas membranas não se reproduzem com a mesma rapidez depois da limpeza da pharynge.

Dia 7 — A temperatura, baixando nos dias intermediarios, é então normal.

Os ganglios cervicaes desengorgitam-se, primeiro os do lado esquerdo e em seguida os do direito. As falsas membranas destacaram-se mais facilmente nos curativos. O appetite volta.

Dia 8 — A pharynge é quasi limpa; apenas se vê uma falsa membrana pouco extensa na base da uvula e outra sobre a amygdala direita, egualmente pequena.

Dia 9 — As culturas, feitas no dia antecedente com a mucosidade pharyngea, dão colonias de bacillos diphtericos, mais curtos que os das primeiras colheitas.

Dia 11 — A temperatura, normal desde alguns dias, sobe a 38°. Os ganglios novamente entumescem, sobretudo do lado direito. As membranas reproduzem-se nas amygdalas e freio da lingua. A creança está todavia bem disposta, brinca e não perde o appetite. Os liquidos refluem pelo nariz, a voz é anasalada, indicios de uma paralysia do veu do paladar. Não ha albuminuria.

Segunda injecção de 10 grammas de sôro de Roux.

A' injecção não se segue melhora sensivel. A temperatura conserva-se elevada e attinge 38°,9. As falsas membranas destacam-se facilmente, mas reproduzem-se com rapidez.

Dia 14 — Terceira injecção de 10 grammas de sôro de Roux, apesar de suspeitas de infecção secundaria.

O estado geral continua regular, mas o engorgitamento ganglionar augmenta progressivamente, em especial do lado direito, onde a entumescencia é tal que obriga a pender a cabeça sobre o hombro esquerdo.

Era agora nitida a infecção secundaria, que a inefficacia das duas ultimas injecções fizera suspeitar e que as culturas confirmaram, dando numerosas colonias de coccos, de que muitos formavam extensas cadeias, e mais raras colonias de bacillos curtos.

No dia 24 o assistente abre um abcesso do lado direito. O exame do pus revela coccos, alguns em cadeias, que egualmente se observam nas culturas em agar e caldo.

No dia 16 de fevereiro abertura de segundo abcesso, que se forma do lado esquerdo.

A complicação obriga a um tratamento prolongado, mas, findo elle, a creança entra em regular convalescença.

Isolamento do bacillo — Por successivas culturas em sôro isolaram-se as duas variedades de bacillos, longos e curtos, que respectivamente colhémos das falsas membranas no primeiro dia da nossa observação (2 de janeiro) e no dia 8 do mesmo mez.

OBSERVAÇÃO IX

ANGINA DIPHTERICA

(*Assistente — Dr. Mendes Correia*)

Creança de 1 anno — Rua Formosa.

Adoece no dia 9 de fevereiro, alguns dias depois do começo da doença d'uma irmã, que enfermára de angina branca.

Pontos brancos apparecem na amygdala esquerda e em seguida na direita. As membranas persistem, apesar do tratamento local pela glycerina salycilada.

No dia 14 observámos a creança. O engorgitamento ganglionar sub-maxillar é doloroso á pressão. A temperatura, de 37°,6 na occasião da visita, subira horas antes a 39°. Ha coryza intensa e fetidez do halito.

Exame da pharynge — Falsas membranas, espessas, pulposas e acinzentadas tapetam as amygdalas, uvula e veu do paladar. Destacam-se facilmente.

Exame das falsas membranas — Mostra a presença de bacillos diphtericos longos, bem granulados, de coccos em staphylo e em strepto e de bacillos mal corados, curtos e dispostos em mosaico.

Culturas — A's 24 horas, apparecem colonias de bacillos diphtericos longos e de coccos meudos. As preparações mostram tambem raros coccos grandes, alguns em diplo, e bacillos mal corados, curtos, dispostos em mosaico.

Diagnostico — Angina diphterica com associação de staphylo e streptococcos.

Injecção de sôro — A's 4 da tarde de 14, injecção d'um tubo do n.° 1 de Behring. Limpeza da pharynge com o liquido de Roux.

Dia 15 — A temperatura é ainda elevada, subindo a 38°,9 ás 4 da tarde, hora da visita. As membranas são porem menos espessas e modificadas no aspecto.

Segunda injecção d'um tubo do n.° 2 de Behring, ás 4 horas da tarde de 15. Prescreve-se um topico de toluol e perchloreto de ferro.

Na manhã de 16 a creança expelle falsas membranas. N'esse dia a temperatura desce e a creança consegue conciliar um somno socegado. Os ganglios cervicaes são menos entumescidos e a coryza é melhorada.

As culturas de 15 dão bacillos longos, curtos e formas intermedias.

No dia 24 a pharynge é quasi limpa; apenas se vê uma falsa membrana na amygdala direita e parte correspondente da uvula.

A convalescença faz-se esperar por motivo da coqueluche, que vem complicar a diphteria.

Isolamento dos bacillos por successivas culturas em sôro.

OBSERVAÇAO X

ANGINA DIPHTERICA

(*Assistente — Dr. Loureiro*)

Creança de 4 annos — Rua da Alegria.

No dia 23 de fevereiro adoece, queixando-se de dôres na cabeça e garganta.

Verificada a existencia d'uma angina branca, o medico institue tratamento pelo summo de limão, pulverisações de agua de cal e pelo sulfureto de calcio.

Observâmos a creança no dia 26. A bocca entreaberta e o tom anasalado da voz fazem suspeitar enorme entumescimento das amygdalas, que se verificou existir pelo exame da pharynge. Temperatura elevada e halito fetido. Engorgitamento ganglionar sub-maxillar.

Exame da pharynge — Falsas membranas, espessas, pulposas, acinzentadas, putrilagineas, cobrem as amygdalas e pilares.

Exame das falsas membranas — Bacillos diphtericos longos, muitos d'elles bastante curvos, apparecem ao lado de coccos meudos, coccos grandes em diplo e strepto, e longos bacillos, mal corados pelo azul de Roux.

Culturas — A's 20 horas dão colonias de bacillos diphtericos longos, tortuosos, de espessura desegual, mais granulados do que se mostravam no exame immediato, misturadas a colonias de coccos tetragenos e de streptococcos meudos.

Diagnostico — Angina diphterica com associação streptococcica.

Injecção de sôro — A's 2 da tarde de 26, injecção d'um tubo do n.º 2 de Behring. Tratamento local por um topico de toluol e perchloreto de ferro.

Dia 1 de março — O engorgitamento ganglionar é diminuido e a temperatura de 37°,9. Mas as falsas membranas persistem espessas nos pilares, na uvula, ainda toda coberta, d'onde se prolongam sobre o veu do paladar.

Segunda injecção d'um tubo do n.º 2 de Behring, ás 10 horas da manhã.

Dia 2 — As membranas destacam-se mais facilmente, a não ser na uvula, onde se mostram mais fortemente adherentes.

Dia 3 — As membranas restantes cahem, de forma a deixarem no dia 4 a pharynge completamente limpa.

OBSERVAÇÃO XI

ANGINA DIPHTERICA

(*Assistente — Dr. Nunes da Ponte*)

Creança de 8 annos — Foz.

No dia 28 de fevereiro adoece de angina pseudo-membranosa.

No dia 23 observámos a creança.

O engorgitamento ganglionar é pequeno e a temperatura pouco superior á normal.

Exame da pharynge — Pontos brancos sobre as amygdalas.

Exame das falsas membranas — Coccos meudos e numerosos bacillos diphtericos longos.

Culturas — Colonias diphtericas ao fim de 24 horas.

Diagnostico — Angina diphterica pura.

Injecção de sôro — No dia 23 de fevereiro, injecção d'um tubo do sôro n.º 2 de Behring.

Durante a noite, uma dôr intensa no logar da injecção torna dolorosa a mudança de posição.

No dia seguinte as falsas membranas começam a destacar-se e no dia 25 a pharynge é completamente limpa.

OBSERVAÇÃO XII

ANGINA DIPHTERICA

(*Assistente — Prof. Dr. Moraes Caldas*)

Creança de 2 annos e meio — Rua de Santa Izabel.

Mostrando-se abatida e sem appetite desde o dia 9 de março, peora no dia 12 em que se queixa de dôr na garganta.

No dia 15 observámos a creança, que se apresenta notavelmente prostrada. A temperatura é apenas pouco superior á normal e o engorgitamento ganglionar cervical nada sensivel.

Exame da pharynge — Falsas membranas espessas e extensas cobrem as amygdalas e uvula.

Exame das falsas membranas — Bacillos diphtericos em extensos ninhos, juntos a coccos meudos, coccos grandes, muitos em diplo e leptotrix buccalis.

Injecção de sôro — A's 4 da tarde de 15, injecção d'um tubo do n.º 2 de Behring.

Culturas e diagnostico — A's 20 horas, culturas quasi puras de bacillos diphtericos, na maior parte medios, bem granulados de falsos esporos muito nitidos, que auctorisam o diagnostico de diphetria pura.

No dia seguinte o estado local é melhorado, a temperatura axillar de 37°,8. A prostração é ainda profunda. Não ha albuminuria.

Segunda injecção de um tubo do n.º 2 de Behring, ás 10 da manhã de 16.

No dia 17 o estado geral e local melhoram, as falsas membranas destacam-se já facilmente e a temperatura rectal, 39° na tarde da vespera, baixa a 38°,4.

No dia 18 apenas persistem falsas membranas finas nos pilares e uvula, as quaes se destacam quasi por completo no dia 19, em que a temperatura baixa á normal.

OBSERVAÇÃO XIII

ANGINA DIPHTERICA

(*Assistente — Dr. Mendes Correia*)

Creança de 5 annos — Praça de D. Pedro.

No dia 8 de abril tem vomitos e queixa-se de dôres de cabeça.

No dia 9 o medico verifica a existencia de pontos brancos nas amygdalas.

Observámos a creança no dia 10. A pelle quente, o pulso frequente e os labios crestados revelam um estado febril intenso; e com effeito o thermometro marca na axilla 39°,5. O engorgitamento ganglionar submaxillar e parotidiano é enorme, sobretudo do lado esquerdo, e doloroso á pressão.

Exame da pharynge — As amygdalas, fortemente entumescidas, sobretudo a esquerda, são cobertas de falsas membranas adherentes, que do lado esquerdo se estendem sobre o veu do paladar.

Exame das falsas membranas — Bacillos diphtericos longos, coccos meudos, bacillos curtos e bastonetes longos, homogeneos e mal corados, raros diplococcos grandes e leptotrix buccalis. Em um fragmento de falsa membrana veem-se numerosas cadeias de coccos meudos.

Culturas — Colonias pouco numerosas, ao fim de 24 horas, de bacillos diphtericos, medios na maior parte, e muitas de coccos meudos em cadeia.

Diagnostico — Angina diphterica com associação de streptococcos.

Injecção de sôro — A' 1 hora da tarde de 10, injecção de 20 grammas de sôro de Roux.

No dia seguinte ao da injecção o estado geral era consideravelmente melhorado. A temperatura, de 39° antes da injecção, baixa a 37°,5 ás 11 da manhã. A amygdala direita é limpa de falsas membranas, que apenas persistem na esquerda. O engorgitamento ganglionar é ainda notavel, e tanto, que faz lembrar a possibilidade de suppuração.

No dia 12 a temperatura conserva-se a 37°,5 e os ganglios são menos engorgitados. As falsas membranas persistem na amygdala esquerda; mas no dia immediato começam a destacar-se, em seguida ao que a creança cura em breves dias.

OBSERVAÇÃO XIV

ANGINA DIPHTERICA

Creança de 4 annos (Irmão da da observação XXXVI) — Rua do Oliveira Monteiro.

No dia 18 d'abril, dia seguinte ao da morte da irmã, os paes notam calor da pelle e abatimento da creança, que perde o appetite.

Na manhã de 20 tem uma epistaxis pouco abundante.

N'esse mesmo dia é trazida ao Laboratorio municipal de bacteriologia.

Ha engorgitamento sub-maxillar. A temperatura na axilla é de 38°.

Exame da pharynge — Falsas membranas espessas cobrem as amygdalas entumescidas.

Exame das falsas membranas — Juntos a coccos meudos e raros coccos grandes, apparecem bacillos diphtericos longos.

Injecção de sôro — A's 2 da tarde de 20, injecção de 10 grammas de sôro de Roux.

Culturas — Colonias numerosas, ás 20 horas, de bacillos diphtericos longos, bem granulados, volumosos, de extremidades grossas, tortuosos e de espessura desegual muitos d'elles.

Diagnostico — Angina diphterica pura.

No dia seguinte ao da injecção o engorgitamento é menos volumoso, a temperatura de 37°,5. As amygdalas, ainda entumescidas, são quasi limpas de falsas membranas.

Dois dias depois da injecção as falsas membranas destacavam-se por completo e a creança entrava em convalescença

OBSERVAÇÃO XV

CRUP

(*Assistente — Dr. Machado*)

Creança de 2 annos — Rua de S. Victor.

Adoece no dia 13 de janeiro. Vem no dia 16 ao Laboratorio municipal de bacteriologia.

Tem tosse, rouquidão, tiragem pronunciada. O engorgitamento ganglionar não é muito volumoso, nem a temperatura muito elevada.

Exame da pharynge—Não ha falsas membranas pharyngeas.

Exame da mucosidade pharyngea — Revela bacillos diphtericos medios, coccos grandes e coccos capsulados, uns em diplo, outros em longas cadeias.

Culturas — Dão, ás 24 horas, colonias diphtericas de bacillos medios, juntas a colonias menos numerosas de coccos grandes.

Diagnostico — Crup com associação coccica.

Injecção de sôro — A's 4 horas da tarde de 16, injecção de 15 grammas de sôro de Roux.

Melhora no dia seguinte, para peorar na noite de 18 para 19, depois da exposição ao mau tempo a que a sujeitou a mãe, trazendo-a, no dia immediato ao da injecção, ao Laboratorio municipal de bacteriologia.

No dia 19 a temperatura eleva-se e a dyspneia augmenta, razões que forçam a segunda injecção de 15 grammas de sôro de cabra, preparado pelo Dr. Camara Pestana, ás 4 da tarde.

N'essa noite a creança dorme mais socegada. Nos dias seguintes expelle falsas membranas e as melhoras progridem de forma que no dia 25 a creança está completamente curada.

Isolamento do bacillo — Fez-se nas placas d'agar, que mais rapido permittiram a separação dos coccos grandes que no sôro vegetavam tão exuberantemente como os bacillos diphtericos. Ao fim de 48 horas ha duas especies de colonias, as diphtericas, mais meudas, as de coccos, maiores, amarelladas, arredondadas a principio e mais tarde de bordos irregulares. Os coccos picados na gelatina dão liquefacção em corte.

OBSERVAÇÃO XVI

CRUP

(*Assistente — Dr. Coutinho*)

Creança de 2 annos — Aguas Santas.

No dia 18 de janeiro, alguns dias depois da morte de um primo que os paes visitaram e de cuja doença referem symptomas proprios de crup, a creança mostra-se mal disposta e tomada de tosse ligeira, que augmenta de intensidade no dia 19 em que a familia notou a rouquidão da voz.

Na manhã de 20 apparece dyspneia.

Um vomitivo, que o medico receitou, allivia temporariamente a creança, que peora notavelmente na noite de 20 para 21.

No dia 21 observámos a creança, que a mãe traz ao Laboratorio municipal de bacteriologia.

A dyspneia é intensa; a respiração, ruidosa, ouve-se na sala contigua. Tiragem forte, que deprime profundamente o epigastro e região supra-sternal. O engorgitamento ganglionar cervical é todavia fraco e a temperatura inferior a 38°.

Exame da pharynge — Não ha falsas membranas na pharynge.

Exame das falsas membranas — Aproveita-se uma falsa

membrana, rejeitada com o vomito na occasião do exame da pharynge. Nas preparações apparecem bacillos diphthericos medios, bem granulados, que em alguns pontos formam ninhos extensos, ao lado de coccos, grandes e meudos, alguns em longas cadeias.

Culturas — Dão colonias de bacillos diphtericos, medios na maior parte, de falsos esporos muito nitidos, e colonias mais numerosas de coccos grandes.

Diagnostico — Crup com associação coccica.

Injecção de sôro — Ao meio dia de 21, injecção d'um tubo do n.º 2 de Behring.

A creança morre n'essa noite, poucas horas depois da injecção.

OBSERVAÇÃO XVII

CRUP

(*Assistente — Dr. Mattos*)

Creança de 10 mezes — Ilha do Sol.

No dia 19 de janeiro a mãe notou uma ligeira rouquidão no choro da creança.

N'essa noite, quando mammava, tomava-se de suffocação.

No dia seguinte os dois symptomas aggravaram-se e sobreveio tosse rouca.

Peora na noite de 20 para 21 em que a dyspneia se pronunciou.

Os symptomas crupaes tornam-se graves sobremodo desde o meio dia de 21.

Trazem-na ao Laboratorio municipal de bacteriologia no dia 22. Uma tosse rouca por accessos assalta-a com frequencia. A respiração, ruidosa, ouve-se longe e a tiragem é intensa. O engorgitamento ganglionar cervical é porem fraco e a temperatura não muito subida.

Exame da pharynge — Ausencia de falsas membranas.

Exame da mucosidade pharyngea — Apparecem numerosos coccos grandes e raros bacillos diphtericos longos.

Culturas e diagnostico — Ao fim de 24 horas, as culturas dão colonias numerosas de bacillos diphtericos medios e bem granulados. As culturas, quasi puras, levam ao diagnostico de crup puro.

Injecção de sôro — A' 1 hora da tarde de 22, injecta-se um tubo do n.º 1 de Behring.

A creança morre de noite, apenas algumas horas depois da injecção.

Isolamento do bacillo — Obteve-se facilmente por culturas successivas no sôro gelatinisado.

OBSERVAÇÃO XVIII

CRUP

(*Assistente — Dr. Queiroz*)

Creança de 1 anno e meio — Afurada.

Na noite de 4 de fevereiro é assaltada por uma tosse rouca e accessos de suffocação.

O medico, consultado no dia seguinte, receita um vomitivo, que provoca a expulsão d'uma falsa membrana.

Na noite de 5 trazem a creança ao Laboratorio municipal de bacteriologia.

A tosse é violenta, a rouquidão, apreciavel quando chora, intensa. A respiração ouve-se na sala contigua. A tiragem cava profundas depressões no epigastro e na fossa supra-sternal. A dyspneia é pronunciada.

O engorgitamento ganglionar ao longo dos sterno-mastoideus é pouco volumoso. A temperatura sobe a 39°,8

Exame da pharynge — Não ha falsas membranas.

Exame da mucosidade pharyngea — O exame immediato revela bacillos diphtericos longos, juntos a coccos grandes e meudos, alguns em cadeia.

Culturas — A's 24 horas, apparecem nos tubos de sôro colonias de bacillos diphtericos, na maior parte medios, de falsos esporos muito bem desenhados e colonias de coccos medios.

Diagnostico — Crup com associação coceica.

Injecção de sôro — A's 8 horas da noite de 5, injecção de um tubo do n.º 2 de Behring.

A creança morre no dia seguinte, 15 a 20 horas depois da injecção.

OBSERVAÇÃO XIX

CRUP

(*Assistente — Dr. Almeida*)

Creança de 17 mezes — Villa Nova de Gaya.

Dias antes abatida e tomada de ligeira tosse, peora na noite de 7 de março em que a tosse se exacerba e torna rouca e a respiração se difficulta.

No dia 8 trazem a creança ao Laboratorio municipal de bacteriologia.

A tosse é rouca, a dyspneia intensa, a tiragem pronunciada. Ha engorgitamento ganglionar sub-maxillar. A temperatura axillar sobe a 40°,1.

Exame da pharynge — Não ha falsas membranas.

Exame da mucosidade pharyngea — Nas preparações mostram-se bacillos diphtericos longos, ao lado de coccos grandes, alguns em diplo, e de coccos meudos, muitos formando longas cadeias.

Culturas — A's 24 horas, apparecem colonias de bacillos diphtericos longos, bem granulados, simulando muitos cadeias de coccos, alguns muito recurvados, juntas a colonias de coccos meudos, muitos em cadeia.

Diagnostico — Crup com associação de streptococcos.

Injecção de sôro — A's 5 da tarde de 8, injecção de 10 grammas de sôro de Roux.

No dia seguinte ao da injecção o estado geral é consideravelmente melhorado, a tosse e tiragem persistem, mas diminuidas notavelmente de intensidade. A temperatura baixa á normal.

No dia 10 a respiração é livre e não ha já tiragem. A temperatura conserva-se normal.

As melhoras mantem-se nos dias immediatos. No dia 18 apenas persiste a tosse, reconhecendo por causa uma bronchite, revelada pela auscultação.

OBSERVAÇÃO XX

ANGINA E CRUP CONSECUTIVO

(*Assistente — Dr. Côrte-Real*)

Creança de 5 annos — Rua de Camões.

Desde alguns dias a creança era portadora de uma angina branca.

Na manhã do dia 10 de janeiro fazem a sua apparição os symptomas crupaes, que se aggravaram na manhã de 11.

Na noite d'esse dia observámos a creança. A face, de pallidez cyanotica, é coberta de abundante suor. A dyspneia é intensa e a respiração, ruidosa, ouve-se a distancia. Tiragem pronunciada infra e supra-sternal, cavando profundas depressões no tempo da inspiração. Tosse rouca por accessos a que se seguem esforços de vomito.

Exame da pharynge — Falsas membranas cobrem as amygdalas.

Culturas e diagnostico — Não se fez o exame immediato, mas o resultado das culturas, feitas sómente com a mucosidade buccal, não deixou duvidoso o diagnostico de angina diphterica e crup consecutivo com associação streptococcica, pois que, ás 24 horas, apparecem no sôro colonias de bacillos diphtericos longos, bem granulados, juntas a colonias de coccos meudos, alguns em cadeias.

Injecção de sôro — A's 8 horas da noite de 11, injecção de um tubo do n.º 1 de Behring.

No dia seguinte uma crise de dyspneia fez receiar uma morte proxima. Mas, passado 24 horas sobre a injecção, as me-

lhoras são sensiveis e as falsas membranas começam a ser expulsas. No fim de poucos dias a creança entra em convalescença.

Isolamento do bacillo — Depois de algumas passagens pelo sôro sem o obter no estado de pureza, recorreu-se ás placas de agar que, ao fim de 24 horas, davam colonias separadas com que foi então possivel fazer culturas puras.

OBSERVAÇÃO XXI

ANGINA E CRUP CONSECUTIVO

(*Assistente — Dr. Costa*)

Creança de 3 annos — Valbom.

Adoece no dia 23 de janeiro. Tem então difficuldade na deglutição e vomitos repetidos.

No dia 24 sobrevem tosse e rouquidão, que augmentam até ao dia 27.

Na noite de 27 peora consideravêlmente. A tosse ameuda, a rouquidão pronuncia-se mais, a respiração torna-se dyspneica.

No dia 28 trazem a creança ao Laboratorio municipal de bacteriologia.

A tosse é fortemente rouca e a voz quasi de todo velada. A respiração, ruidosa, ouve-se longe. Tiragem pronunciada. Engorgitamento ganglionar ao longo dos sterno-mastoideus. A temperatura é de 38°.

Exame da pharynge — Falsas membranas espessas sobre as amygdalas, uvula e parede posterior da pharynge.

Exame das falsas membranas — Bacillos diphtericos longos, bem granulados, juntos a coccos meudos em cacho e alguns coccos grandes em diplo.

Culturas — A's 24 horas, colonias caracteristicas de bacillos diphtericos longos.

Diagnostico — Angina e crup consecutivo.

Injecção de sôro — Ao meio dia de 28, injecta-se um tubo do n.° 2 de Behring. Limpeza da pharynge com o liquido de Roux.

No dia 30 a tosse era diminuida na frequencia e intensidade, a tiragem menos forte e a respiração mais facil. As melhoras accentuam-se nos dias seguintes e em poucos dias a creança entra em regular convalescença. No dia 12 de fevereiro, em que se injectou o irmão (observação XXV), gosava excellente saude.

Isolamento do bacillo — Consegue-se por meio de culturas successivas em sôro gelatinisado.

OBSERVAÇÃO XXII

ANGINA E CRUP CONSECUTIVO

(*Assistente — Dr. Humberto d'Araujo*)

Creança de 3 annos e meio — Rua da Trindade.

Oito dias antes d'aquelle em que a observámos, a creança adoecera, mas á sua doença, suppondo-a um simples defluxo, não presta a familia os devidos cuidados.

Peora na tarde do dia 29 de janeiro em que apparece tosse rouca e se difficulta a respiração.

No dia 30 trazem a creança ao Laboratorio municipal de bacteriologia.

Ha rouquidão, tosse rouca, dyspneia intensa, tiragem pronunciada, cavando depressões epigastrica e supra-sternal no momento da inspiração. O engorgitamento ganglionar ao longo dos sterno-mastoideus é pequeno e a temperatura não muito superior á normal. A face é coberta de suor.

Exame da pharynge — Falsas membranas nas amygdalas, mais abundantes na esquerda.

Exame das falsas membranas — Nas preparações apparecem bacillos diphtericos longos e coccos, alguns em longas cadeias.

Culturas — Em 14 horas dão colonias de bacillos diphtericos longos. Ha tambem colonias de coccos em cadeia.

Diagnostico — Angina diphterica e crup com associação streptococcica.

Injecção de sôro — A's 8 horas da noite de 30, injecta-se um tubo do n.º 2 de Behring.

A creança morre ás 7 horas da manhã de 31, apenas 11 horas depois da injecção.

Isolamento do bacillo — Obteve-se por meio das placas de agar.

Os bacillos são longos, mas pouco granulados.

OBSERVAÇÃO XXIII

ANGINA E CRUP CONSECUTIVO

(*Assistente no Porto — Dr. Baptista*)

Creança de 2 annos — Amarante.

Em 30 de janeiro adoece de angina branca, contra a qual o medico consultado prescreve um vomitivo e um topico.

No dia 3 de fevereiro fazem os symptomas crupaes a sua apparição.

No dia 5 trazem a creança ao Laboratorio municipal de ba-

cteriologia. Apresenta tosse e rouquidão. A respiração é ruidosa, a dyspneia intensa, a tiragem pronunciada. Engorgitamento ganglionar ao longo dos sterno-mastoideus. Temperatura axillar de 38°,3.

Exame da pharynge — As amygdalas, congestionadas e fortemente entumescidas, são cobertas por falsas membranas espessas, que facilmente se destacam.

Exame das falsas membranas — Só apparecem bacillos diphtericos longos.

Culturas e diagnostico — A's 24 horas, não só ha colonias diphtericas, mas tambem de coccos, muitos dispostos em cadeia; e todavia no exame immediato apenas se viram bacillos diphtericos, divergencia que embaraça para a classificação da diphteria como pura ou associada.

Injecção de sôro — A's 3 horas da tarde de 5, injecta-se um tubo do n.° 3 de Behring.

No dia seguinte o estado geral da creança, que expelle ás 11 horas da noite falsas membranas, é melhorado. Os symptomas crupaes são menos alarmantes. Na pharynge ha ainda falsas membranas, que se extrahem com uma zaragatôa embebida de liquido de Roux. A temperatura baixa pouco; é ainda de 38°.

No dia 9, quatro dias depois da injecção, a respiração é normal, a rouquidão não existe e a tosse quasi por completo desappareceu. A pharynge está limpa.

OBSERVAÇÃO XXIV

ANGINA E CRUP INCIPIENTE

(*Assistente — Dr. Almeida*)

Creança de 5 annos — Villa Nova de Gaya.

Alguns dias antes com um defluxo, como pensava a familia, apresenta symptomas laryngeos, que alarmam os paes, no dia 8 de fevereiro.

N'esse mesmo dia trazem a creança ao Laboratorio municipal de bacteriologia.

Tem tosse e dyspneia ligeiras e 38°,1 de temperatura. A rouquidão é pouco accentuada. Não existe tiragem. O engorgitamento ganglionar é fraco.

Exame da pharynge — Pontos brancos nas amygdalas.

Exame das falsas membranas — Alem de coccos de diversos tamanhos e raros bastonetes, longos e uniformemente corados, apparecem nas preparações bacillos diphtericos medios.

Injecção de sôro — A's 3 e meia da tarde de 8, injecção de um tubo do n.° 2 de Behring. Limpeza da pharynge com o liquido de Roux.

Culturas — A's 24 horas apparecem no sôro colonias de bacillos diphtericos medios. Ha tambem muito raras colonias de coccos. Em um dos tubos encontrámos colonias de bacillos curtos, mal corados e dispostos em mosaico.

Diagnostico — Angina diphterica e crup incipiente.

No dia seguinte ao da injecção o estado geral melhora, a temperatura baixa a 37°, o engorgitamento ganglionar sub-maxillar e a intumescencia das amygdalas diminuem, os symptomas crupaes quasi desapparecem.

No dia 12 os symptomas crupaes não existem e a pharynge é limpa de falsas membranas.

OBSERVAÇÃO XXV

ANGINA E CRUP CONSECUTIVO

(*Assistente — Dr. Costa*)

Creança de 18 mezes (irmã da da observação XXI)—Valbom.

No dia 8 de fevereiro, depois de dois dias de doença, levam a creança ao medico que receita um remedio para tomar ás colheres de tres em tres horas.

Peora na noite do dia 11 em que apparece tosse e rouquidão, ao mesmo tempo que a respiração se difficulta.

No dia 12 vem ao Laboratorio municipal de bacteriologia.

A tosse e rouquidão são notaveis, a dyspneia intensa e a tiragem pronunciada. Os ganglios sub-maxillares são fortemente engorgitados. A temperatura axillar sobe a 39,°4.

Exame da pharynge — As amygdalas, fortemente congestionadas e entumescidas, são cobertas de pontuações brancas.

Exame das falsas membranas — Revela bacillos diphtericos longos e staphylococcos meudos.

Culturas—No fim de 24 horas, dão colonias de bacillos diphtericos longos, muito granulados, e de coccos meudos.

Diagnostico — Angina diphterica e crup consecutivo com associação de staphylococcos.

Injecção de sôro — Injecção d'um tubo do n.° 1 de Behring, á 1 hora da tarde de 12.

A creança melhora dos symptomas crupaes, que se apresentam menos intensos, no dia immediato ao da injecção.

No dia 21 apenas persistia tosse, que reconhecia por causa uma bronchite, verificada pela auscultação.

Isolamento do bacillo — Obteve-se nas placas de agar, onde appareciam colonias grandes, diphtericas, e meudas, de coccos.

OBSERVAÇÃO XXVI

ANGINA E CRUP

(*Assistente — Prof. Dr. Maximiano de Lemos*)

Creança de 3 annos — Villa Nova de Gaya.

Na noite de 14 de fevereiro desperta-a do somno um ataque violento de tosse, a que se seguem rouquidão e dyspneia.

Como os symptomas se aggravassem, consultam no dia 18 o medico, que aconselha á familia a vinda ao Laboratorio municipal de bacteriologia.

N'esse mesmo dia observámos a creança.

A tosse é rouca, a dyspneia e tiragem pronunciadas, a respiração ruidosa, ouvindo-se a distancia. A temperatura é então normal e o engorgitamento ganglionar inapreciavel.

Exame da pharynge — Alguns pontos brancos, que o medico vira de manhã, não existiam então.

Exame da mucosidade pharyngea — Além de coccos, apparecem nas preparações ninhos de bacillos diphtericos longos.

Injecção de sôro — Ao meio dia de 18, injectam-se 20 grammas de sôro, preparado pelo Dr. Camara Pestana.

Culturas e diagnostico — A's 24 horas, colonias diphtericas, sem mistura de coccos, que auctorisam o diagnostico de diphteria pura.

A's 11 horas da noite de 18 expelle falsas membranas, ao que se seguem melhoras dos symptomas crupaes.

No dia 19 volta ao Laboratorio. Como existam ainda pontos brancos nas amygdalas, mais numerosos na esquerda, e os symptomas não remittissem por completo, dá-se segunda injecção de 10 grammas de sôro do Dr. Camara Pestana, ás 3 horas da tarde.

A esta injecção seguem-se melhoras rapidas.

OBSERVAÇAO XXVII

ANGINA E CRUP-CONSECUTIVO

(*Assistente — Dr. Severiano da Silva*)

Creança de 2 annos—Largo de S. João Novo.

Adoece no dia 15 de fevereiro e toma-se de tosse no dia 17 e de rouquidão no dia 18, symptomas que se aggravam progressivamente.

No dia 19 vem ao Laboratorio municipal de bacteriologia.

Persistem a tosse e rouquidão. Ha dyspneia e tiragem, mas pouco pronunciadas. Ao longo dos sterno-mastoideus engorgitamento ganglionar. A temperatura axillar sobe a 39°,3.

Exame da pharynge — Veem-se pontos brancos sobre as amygdalas.

Exame das falsas membranas — As preparações mostram bacillos diphtericos longos, misturados a coccos meudos.

Culturas — Dão, ás 24 horas, colonias de bacillos diphtericos, misturadas a algumas de coccos.

Diagnostico — Angina e crup com associação coccica.

Injecção de sôro — A's 3 horas da tarde de 19, injectam-se 20 grammas de sôro do Dr. Camara Pestana.

A creança começa a experimentar melhoras desde as 2 horas da noite de 19.

No dia 20 a temperatura baixa a 37°,5, a pharynge está limpa e apenas as amygdalas se conservam entumescidas, como os ganglios cervicaes.

As melhoras accentuam-se posteriormente e a creança cura da diphteria; mas, passado dias, ataca-a uma broncho-pneumonia de caracter infectuoso, que a faz succumbir dez dias depois da applicação do sôro.

OBSERVAÇÃO XXVIII

ANGINA E CRUP INCIPIENTE

(*Assistente — Dr. Loureiro*)

Creança de 3 annos — Rua dos Caldeireiros.

Doente desde o dia 15 de fevereiro, é atacada de tosse na noite de 17, ao mesmo tempo que a voz se torna ligeiramente rouca.

Chamado o medico, este prescreve pulverisações de agua de cal, applicações de summo de limão e sulfureto de calcio para uso interno.

No dia 19 observámos a creança.

Apresenta tosse, rouquidão ligeira e respiração levemente difficultada. A temperatura é de 37°,5 e o engorgitamento ganglionar cervical pouco volumoso.

Exame da pharynge — Falsas membranas cobrem as amygdalas, sobretudo a esquerda, d'onde se destaca facilmente uma, que se utilisa para exame immediato.

Exame das falsas membranas — Além de coccos meudos abundantes e mais raros coccos grandes, alguns em diplo, veem-se ninhos de bacillos diphtericos medios.

Injecção de sôro — A's 5 horas da tarde de 19, injecção d'um tubo do n.° 2 de Behring.

Culturas e diagnostico — Dão em menos de 24 horas colonias diphtericas, sem mistura de coccos, o que fez diagnosticar diphteria pura.

A creança melhora em poucos dias.

OBSERVAÇÃO XXIX

ANGINA E CRUP CONSECUTIVO

(*Assistente — Dr. Ferreira da Cunha*)

Creança de 3 annos — Villa Nova de Gaya.

No dia 2 de março a creança mostra-se abatida e ataca-a uma corysa intensa, que ás vezes sangra.

No dia 4 tem repetidos vomitos. N'essa noite desperta-a do

somno um violento ataque de tosse, ao mesmo passo que a voz se torna rouca e a respiração difficil e ruidosa.

Estes symptomas aggravam-se progressivamente até ao dia 6, em que, depois da consulta do medico e por conselho d'este, trazem a creança ao Laboratorio municipal de bacteriologia.

A doente apresenta tosse e rouquidão, dyspneia e respiração ruidosa, tiragem pronunciada. Ha engorgitamento ganglionar sub-maxillar. A temperatura é de 37°,9 na axilla.

Exame da pharynge — As amygdalas apresentam pouco numerosas falsas membranas.

Exame das falsas membranas — Revela a presença de numerosos bacillos diphtericos curtos, bem granulados, de falsos esporos muito nitidos, juntos a coccos meudos, alguns formando cadeias, e bacillos longos mal corados.

Culturas — Apesar do exame immediato revelar a associação streptococcica, as culturas dão sómente colonias de bacillos diphtericos, ás 20 horas.

Diagnostico — Angina diphterica e crup consecutivo.

Injecção de sôro — A' 1 hora da tarde de 6, injecção de 20 grammas, em duas picadas, de sôro do Dr. Camara Pestana.

No dia seguinte a tosse diminuiu, a respiração era mais livre e a tiragem menos intensa.

As melhoras accentuam-se progressivamente e a creança cura em poucos dias.

OBSERVAÇÃO XXX

ANGINA E CRUP CONSECUTIVO

(*Assistente — Prof. Dr. Moraes Caldas*)

Adulta de mais de 40 annos — Rua da Boavista.

Desde poucos dias doente de uma angina branca benigna de que sómente raros pontos brancos cobriam as amygdalas e apenas era notavel o entumescimento de um d'estes orgãos, de forma a simular um abcesso tonsillar, peora de 12 para 13 de março, aggravamento de mal coincidindo com a apparição de symptomas laryngeos.

Observámos a doente no dia 13.

A doente, sentada na cama, que a essa posição a obriga uma forte dyspneia que impede o decubito, apresenta-se de uma lividez impressionante. A tiragem deprime profundamente as fossas supra-sternal e supra-claviculares. A tosse é violenta, a voz por completo velada, o halito fetido.

Exame da pharynge — Falsas membranas, espessas e amarelladas, cobrem as amygdalas e pilares do veu do paladar.

Exame das falsas membranas — Revela numerosos bacillos diphtericos longos, juntos a coccos meudos em quantidade e mais raros coccos grandes em diplo.

Culturas — Dão, ás 20 horas, colonias de bacillos diphtericos longos.

Diagnostico — Angina diphterica e crup consecutivo.
Injecção de sôro — A's 4 da tarde de 13, injecção de dois tubos do n.º 2 de Behring.
A doente morre n'essa noite.

OBSERVAÇÃO XXXI

ANGINA E CRUP CONSECUTIVO

(*Assistente — Dr. Almeida*)

Creança de 3 annos — Villa Nova de Gaya.
Durante alguns dias antes abatida, sem appetite, tomada de ligeira corysa, peora no dia 17 de março, em que sobrevem tosse por accessos e rouquidão, que se aggravam sobremodo na manhã de 18.
No dia 19 trazem-na ao Laboratorio municipal de bacteriologia.
A creança, cuja face é coberta de suor abundante, apresenta tosse violenta, rouquidão intensa, dyspneia forte e tiragem muito pronunciada. Ha enorme engorgitamento ganglionar submaxillar. A temperatura axillar sobe a 38°,9.
Exame da pharynge — Falsas membranas cobrem as amygdalas.
Exame das falsas membranas — Revela bacillos diphtericos longos, formando extensos ninhos, juntos a numerosos coccos meudos, alguns em cadeias, raros coccos grandes, em diplo na maior parte, e leptotrix buccalis.
Culturas — Dão, ás 20 horas, colonias confluentes de bacillos diphtericos longos, alguns muito recurvados, juntas a colonias menos numerosas de coccos em cacho e cadeia.
Diagnostico — Angina diphterica e crup consecutivo com associação de staphylo e streptococcos.
Injecção de sôro — A's 4 da tarde de 19, injecção d'um tubo do n.º 2 de Behring.
A creança morre ás 8 da manhã de 20, 16 horas depois da injecção.

OBSERVAÇÃO XXXII

ANGINA E CRUP

(*Assistente — Dr. Santos Pereira*)

Creança de 6 annos — Rua da Estação.
Tomada de ligeira rouquidão desde o dia 15 de março, o estado geral conservando-se todavia bom, peora no dia 18 em

que aquella se torna intensa, sobrevem tosse e a respiração se difficulta.

O medico, então chamado, receita, entre outros medicamentos, um vomitivo.

Observámos a creança na noite de 19.

Os symptomas crupaes são manifestos — tosse violenta, rouquidão pronunciada, respiração ruidosa e forte dyspneia, tiragem cavando profundamente a região epigastrica e fossa supra-sternal. Ha engorgitamento ganglionar ao longo dos sterno-mastoideus.

Exame da pharynge — A pharynge está limpa na noite da primeira visita. No dia seguinte veem-se raros pontos brancos sobre as amygdalas.

Exame da mucosidade pharyngea — Fez-se de noite e revelou a presença de bacillos suspeitos, pelo que o diagnostico ficou indeciso. Espera-se pelo resultado das culturas.

Culturas — A's 20 horas, culturas puras de bacillos diphtericos, na maior parte medios.

Injecção de sôro — A's 5 da tarde de 20, injecção de 20 grammas de sôro de Roux.

No dia seguinte a creança está melhor disposta, a respiração torna-se facil e os symptomas crupaes remittem de forma a, na noite d'esse dia, poder dormir socegadamente durante horas.

As melhoras progridem e em poucos dias entra em convalescença.

No dia 6 de abril vimos a creança. Conserva ainda a rouquidão, por certo devida a uma paralysia das cordas vocaes.

OBSERVAÇÃO XXXIII

ANGINA E CRUP CONSECUTIVO

(*Assistente — Dr. Ramos*)

Creança de 4 annos — Villa do Conde.

No dia 17 de março adoece, queixando-se de dôr na garganta.

No dia 21 a voz torna-se rouca e apparece a tosse.

Apesar do aggravamento ulterior d'estes symptomas, só no dia 24 a familia chama o medico, que aconselha a vinda ao Porto, em consulta ao professor Dr. Ricardo Jorge.

Observámos a creança no dia 24.

Com a face coberta de abundante suor, apresenta tosse, rouquidão, respiração ruidosa, ouvindo-se em uma sala contigua, dyspneia forte e tiragem accentuada. O engorgitamento ganglionar cervical é pouco pronunciado. A temperatura axillar sobe a 38°,9.

Exame da pharynge — Apenas uma falsa membrana estreita se extende em toda a altura da amygdala esquerda e ha raros pontos brancos na direita.

Exame das falsas membranas — Ninhos de bacillos diphtericos, coccos meudos, alguns em extensas cadeias, raros coccos grandes em diplo e bacillos longos, mal corados.

Injecção de sôro — A's 9 da noite de 24, injecção de um tubo n.º 2 de Behring.

Culturas — A's 15 horas, colonias de bacillos diphtericos, na maior parte medios, juntas a colonias de streptococcos.

Diagnostico — O exame immediato e o resultado das culturas concordam no diagnostico de angina diphterica e crup com associação streptococcica.

No dia seguinte a temperatura baixa a 37º,5 e a tosse é menos frequente, mas ha ainda, se bem que menos intensas, dyspneia e tiragem.

Segunda injecção n'esse mesmo dia, 25 de março, de 20 grammas de sôro de Roux, ao meio dia.

No dia 26 a creança está apyrectica e bem disposta. Os symptomas crupaes desappareceram e apenas persiste ligeira tosse.

Assim melhorada, é levada para a terra natal.

OBSERVAÇÃO XXXIV

ANGINA E CRUP CONSECUTIVO

(*Assistente — Dr. Leite*)

Creança de 22 mezes — Foz.

Já doente dias antes, enferma mais gravemente no dia 23 de março, em que os symptomas laryngeos fazem a sua apparição.

Esses symptomas aggravam-se progressivamente até ao dia 25, em que a familia consulta o medico que prescreve localmente agua de cal e perchloreto de ferro, benzoato de soda e mel rosado, e internamente sulfureto de calcio.

Peora notavelmente na noite de 25 para 26.

No dia 26 vem ao Laboratorio municipal de bacteriologia.

Tem tosse, rouquidão, dyspneia notavel, respiração ruidosa e tiragem. Ha engorgitamento ganglionar sub-maxillar e a temperatura é de 37º,8 na axilla.

Exame da pharynge — Falsas membranas extensas cobrem as amygdalas, sobretudo a direita.

Exame das falsas membranas — Ninhos de bacillos diphtericos, juntos a coccos meudos, alguns em cadeias curtas, e raros coccos grandes em diplo.

Culturas — A's 20 horas, colonias de bacillos diphtericos, na maior parte medios, de falsos esporos muito nitidos, juntas a raras colonias de coccos meudos.

Diagnostico — Angina diphterica e crup consecutivo.

Injecção de sôro — A's 2 da tarde de 26, injecção de 20 grammas de sôro de Roux.

No dia seguinte ao da injecção os symptomas crupaes remittem, para desapparecer em poucos dias. A queda das falsas membranas termina no dia 29, em que a pharynge se mostra limpa por completo.

OBSERVAÇÃO XXXV

ANGINA E CRUP CONSECUTIVO

(*Assistente—Dr. Godinho de Faria*)

Creança de 3 annos — Rua de D. Pedro.

Adoece no dia 21 de março, mostrando-se abatida, febril e sem appetite. Este estado persiste, apenas um pouco melhorado, até 27 em que a creança é tomada de tosse e enrouquece.

No dia 28 tem epistaxis e na manhã de 29 manifesta-se lhe dyspneia.

No dia 29 vem ao Laboratorio municipal de bacteriologia.

Tem rouquidão, não muito intensa, tosse, respiração ruidosa, dyspneia e tiragem pronunciada. Ha engorgitamento ganglionar sub-maxillar. A temperatura axillar é normal, como a rectal. O pulso é frequente, com intermittencias.

Exame da pharynge — As amygdalas são cobertas de falsas membranas elasticas, adherentes, difficeis de destacar.

Exame das falsas membranas — Revela bacillos diphtericos longos em extensos ninhos, coccos meudos, coccos grandes em diplo, longas cadeias de pneumococcos e bastonetes mal corados.

Injecção de sôro — A' 2 da tarde de 29, injecção de 20 grammas de sôro de Roux.

Culturas — Apesar de no exame immediato apparecerem bacillos diphtericos em quantidade, as culturas dão raras colonias diphtericas e muito numerosas de coccos. Segundas culturas dão, ás 20 horas, só colonias diphtericas.

Diagnostico — A não concordancia dos dois resultados torna embaraçoso o diagnostico no que diz respeito á existencia ou não de associações.

No dia seguinte ao da injecção, as melhoras não se accentuam ainda. A tiragem persiste, se bem que menos intensa, e as falsas membranas não se destacaram ainda. Não ha albuminuria.

Segunda injecção de 10 grammas de sôro de Roux, ao meio dia.

No dia 31 apenas a amygdala direita tem falsas membranas, a respiração é facil, a dyspneia e tiragem desappareceram.

Em poucos dias a pharynge limpa e a creança cura.

OBSERVAÇAO XXXVI

ANGINA E CRUP CONSECUTIVO

(*Assistente — Dr. Mattos*)

Creança de 20 mezes — Rua do Oliveira Monteiro.

Doente desde 11 de abril, mostrando-se prostrada, febril e sem appetite, assaltam-na symptomas laryngeos no dia 15.

Na noite de 16 observámos a creança.

A tosse é rouca, a voz absolutamente velada, a tiragem intensa. A dyspneia forte, o obstaculo á respiração fazem-lhe levar as mãos ao pescoço, como para arrancar o que lhe impede respirar livremente.

O engorgitamento ganglionar submaxillar é enorme e o halito extremamente fetido. Tem uma corysa de abundante secreção e 38° de temperatura axillar.

Exame da pharynge — Falsas membranas, polposas, putrilagineas, desagregando-se facilmente, cobrem as amygdalas e pilares.

Exame das falsas membranas — Revela a presença de bacillos diphtericos longos e de coccos meudos em cacho.

Injecção de sôro — A's 10 da noite de 16, injecção de 20 grammas de sôro de Roux.

Culturas — A's 20 horas, numerosas colonias diphtericas, juntas a não menos abundantes colonias de coccos meudos em cacho.

Diagnostico — Angina diphterica e crup consecutivo com associação staphylococcica.

A creança morre ás 12 horas da manhã de 17, 14 horas depois da injecção.

OBSERVAÇAO XXXVII

ANGINA E CRUP CONSECUTIVO

(*Assistente — Dr. Baptista Pereira*)

Creança de 4 annos — Carmelitas.

Doente desde o dia 21 d'abril, toma-se de rouquidão na noite de 23 para 24.

Na noite de 24 sobrevem tosse.

Observámos a creança no dia 25.

A tosse por accessos tem timbre crupal. A rouquidão persiste, a tiragem é bastante pronunciada, a respiração notavelmente ruidosa.

O engorgitamento ganglionar cervical é pouco accentuado. Temperatura axillar de 38°.

Exame da pharynge — As amygdalas, fortemente entumescidas, são cobertas de pontos brancos.

Exame das falsas membranas — Bacillos diphtericos longos, coccos meudos e raros diplococcos grandes.

Culturas — Ao fim de 24 horas, colonias diphtericas e de coccos meudos.

Diagnostico — Angina diphterica e crup consecutivo com associação de coccos.

Injecção de sôro — No dia 25, ás 4 horas da tarde, injecção de 20 grammas de sôro de Roux.

No dia seguinte não é grande a remissão dos symptomas crupaes; a respiração conserva-se ruidosa. A amygdala direita ainda apresenta falsas membranas. A temperatura mantem-se a 38°,2. Não ha albuminuria.

Segunda injecção de 20 grammas de sôro de Roux, ás 2 horas da tarde de 26. A' noite a temperatura eleva-se a 38°,7.

No dia 27 os symptomas crupaes melhoram; só a respiração é ainda ruidosa. A pharynge não apresenta já falsas membranas. A temperatura, de manhã e de tarde, mantem-se a 38°,2, mas a creança apresenta-se melhor disposta.

No dia 28 as melhoras accentuam-se e a temperatura baixa a 37°, 8.

No dia 29 a creança entra em franca convalescença.

OBSERVAÇÃO XXXVIII

ANGINA E CRUP INCIPIENTE

(*Assistente—Dr. Meira*)

Creança de 19 mezes — Vianna do Castello.

Desde alguns dias doente, mostra-se mais abatida no dia 25 d'abril.

No noite de 27 tem epistaxis. O medico, então chamado, vê falsas membranas na pharynge, pelo que aconselha a vinda ao Porto.

No dia 28 observámos a creança no Laboratorio municipal de bacteriologia.

Apresenta symptomas crupaes ligeiros. O engorgitamento sub-maxillar é notavel e a temperatura axillar sobe a 38°,2.

Exame da pharynge — As amygdalas, muito entumescidas, teem pontos brancos.

Exame das falsas membranas — Apparecem numerosos coccos, leptotrix buccalis e bacillos suspeitos.

Injecção de sôro — A' 1 hora da tarde de 28, injecção de 15 grammas do sôro do Laboratorio.

Culturas e diagnostico — A's 24 horas, colonias de bacillos diphtericos longos e de numerosos strepto e staphylococcos, resultado que leva ao diagnostico de diphteria com associações strepto e staphylococcica.

Na tarde do dia da injecção a temperatura baixa a 37°,8.

Na manhã de 29 a creança é melhor disposta e a temperatura mantem-se baixa, a 37°,6; mas de tarde novamente se eleva a 38°,4, o que força a segunda injecção de 20 grammas do mesmo sôro, ás 4 horas da tarde.

No dia 30 a disposição da creança é excellente; brinca e tem appetite. A temperatura, que de manhã sobe a 38°,2, baixa á tarde a 37°,9. O engorgitamento ganglionar diminue.

No dia 1 de maio os paes levam a creança, consideravelmente melhorada, para a terra natal.

OBSERVAÇÃO XXXIX

ANGINA E CRUP CONSECUTIVO

Creança de 3 annos — Rua do Freixo.

Enferma no dia 26 d'abril.

No dia 29 a respiração difficulta-se e sobreveem tosse e rouquidão, que se tornam sobretudo violentas na noite de 30.

No dia 1 de maio observámos a creança no Laboratorio municipal de bacteriologia.

Tosse crupal, rouquidão, respiração levemente ruidosa e tiragem ligeira. Engorgitamento ganglionar sub-maxillar. Temperatura axillar de 38°,8. Corysa.

Exame da pharynge — Amygdalas entumescidas com alguns pontos brancos.

Exame das falsas membranas — Bacillos diphtericos longos, coccos grandes em diplo, coccos meudos, alguns formando cadeias, e bacillos curtos.

Injecção de sôro — A's 4 horas da tarde de 1 de maio, injecção de 20 grammas de sôro do Laboratorio.

Culturas — A's 24 horas, colonias diphtericas e numerosas colonias de staphylo e streptococcos.

Diagnostico — Angina e crup consecutivo com associações de staphylo e streptococcos.

Dia 2 — A's 8 horas da manhã, ha expulsão de uma falsa membrana. A temperatura sobe ainda a 38°,3. A pharynge está quasi limpa Leve remissão de symptomas crupaes.

Segunda injecção de 15 grammas do mesmo sôro.

Dia 3 — Os symptomas crupaes não remittiram por completo. A temperatura mantem-se a 38°,7.

Terceira injecção de 20 grammas do mesmo sôro.

Dia 4 — Os symptomas crupaes não desappareceram ainda. O engorgitamento ganglionar persiste. A temperatura baixa a 37°,6.

Dia 6 — As culturas do dia antecedente dão raros bacillos e numerosos coccos em cadeia e cacho.

Dia 7 — Apenas persiste ligeira rouquidão. A creança rejeita os liquidos pelo nariz, signal de uma paralysia do veu do paladar, que posteriormente se desvanece.

OBSERVAÇÃO XL

ANGINA E CRUP CONSECUTIVO

(*Assistente — Dr. Costa*)

Creança de 3 annos — S. Cosme.

Adoece de angina no dia 26 de abril.

No dia 28 surgem os symptomas crupaes, que augmentam nos dias immediatos.

No dia 2 de maio observámos a creança no Laboratorio municipal de bacteriologia.

Tem tosse, respiração ruidosa, dyspneia e tiragem forte. Ha engorgitamento ganglionar sub-maxillar. A temperatura na axilla sobe a 38°,9.

Exame da pharynge — As amygdalas são cobertas de espessas falsas membranas.

Exame das falsas membranas — Ninhos de bacillos diphtericos longos, diplococcos grandes, coccos meudos, alguns em raras cadeias, e bacillos curtos.

Injecção de sôro — A's 11 horas da manhã de 2 d'abril, injecção de 20 grammas de sôro, preparado pelo Dr. Camara Pestana.

Culturas — A's 24 horas, colonias diphtericas e coccicas.

Diagnostico — Angina e crup consecutivo com associação coccica.

A creança morre na noite do dia da injecção, doze a quinze horas depois da applicação do sôro.

OBSERVAÇÃO XLI

ANGINA E CRUP CONSECUTIVO

(*Assistente — Dr. Romulo*)

Creança de 4 annos — Villa Nova de Gaya.

Não apurámos a historia da doença.

No dia 7 de maio observámos a creança no Laboratorio municipal de bacteriologia.

Apresenta symptomas crupaes muito pronunciados. Tem falsas membranas nas amygdalas.

O exame das falsas membranas revela a presença de coccos e bacillos diphtericos longos, pelo que se injectam 20 grammas de sôro de Roux, ás 10 horas da manhã de 7.

A creança morre n'essa noite, poucas horas depois da injecção.

OBSERVAÇÃO XLII

ANGINA E CRUP CONSEGUTIVO

(*Assistente — Dr. Côrte-Real*)

Creança de 5 annos e meio — Boavista.

Adoece no dia 31 de dezembro. O exame da pharynge deixa vêr pontos brancos nas amygdalas. A temperatura não se eleva acima de 38°.

Institue-se tratamento local pelo acido salycilico, que, por indocilidade da creança, não pode fazer-se convenientemente.

Na noite de 1 para 2 de janeiro sobrevêem symptomas crupaes, que se accentuam n'este ultimo dia.

O Dr. Arantes Pereira, depois do exame das falsas membranas que revela a presença de bacillos diphtericos longos, injecta um tubo do n.° 2 de Behring.

Durante essa noite a creança passa melhor, a temperatura declina e os symptomas laryngeos remittem.

No dia seguinte os symptomas crupaes quasi desapparecem, a temperatura baixa á normal e ha expulsão de falsas membranas, ao que se segue convalescença regular e cura completa em poucos dias.

OBSERVAÇÃO XLIII

ANGINA DIPHTERICA

(*Assistente — Dr. Lemos Peixoto*)

Creança de 2 annos e meio (irmão das das observações V e VIII) — Rua Formoza.

Adoece na tarde do dia 14 de fevereiro, tendo vomitos e queixando-se de dôres de cabeça.

No dia seguinte o medico, verificando a existencia de falsas membranas na pharynge, institue tratamento local pelo acido sulfo-ricinico e acido phenico, pulverisações de agua borica, e prescreve, para uso interno, sulfureto de calcio. A temperatura oscilla entre 38° e 39°.

Observâmos a creança no dia 16.

O engorgitamento ganglionar é notavel, formando dois tumores volumosos, sobretudo do lado esquerdo, por baixo dos angulos do maxillar.

Exame da pharynge — Falsas membranas nas amygdalas, mais numerosas do lado direito.

Exame das falsas membranas, culturas e diagnostico — Não foi feliz a colheita da zaragatôa, porque o exame immediato não decidiu o diagnostico de diphteria, como o fizeram

as culturas, que ao fim de 24 horas davam colonias diphtericas, sem mistura de coccos, o que fez diagnosticar angina diphterica pura. Os bacillos são longos, volumosos, os de maior volume que nos foi dado observar.

N'essa tarde de 16, o assistente injecta preventivamente 10 grammas de sôro de Roux.

Como as falsas membranas se não destacassem facilmente nos dias seguintes, dá nova injecção de um tubo do n.º 2 de Behring, no dia 24.

N'essa mesma noite manifesta-se uma erupção de urticaria, que, começando na face, se generalisa no dia seguinte. A temperatura attinge então 39°,4.

No dia 28 ainda persiste a erupção, mas a febre baixa a 38°,5.

No dia 2 de março inicia-se o desapparecimento da urticaria; volta porem o engorgitamento ganglionar, mas para em breve se dissipar. A creança entra depois em regular convalescença.

OBSERVAÇÃO XLIV

ANGINA E CRUP

(*Assistentes — Drs. Tito Fontes e Dias d'Almeida*)

Creança de 5 annos — Rua das Flores.

A creança apparece rouca no dia 22 de março. A rouquidão augmenta progressivamente até 26, em que se torna sobremodo intensa, ao mesmo tempo que a respiração se difficulta.

No dia 27 observâmos a creança, que apresenta symptomas crupaes — tosse e rouquidão, dyspneia e tiragem, deprimindo fortemente o epigastro e a fossa supra-sternal. Ha engorgitamento ganglionar sub-maxillar. O thermometro marca na axilla 37°,7.

Exame da pharynge — Ha pontos brancos na amygdala esquerda.

Exame dos productos recolhidos — Alem de coccos meudos, mais raros coccos grandes e bastonetes mal corados, apparecem nas preparações bacillos suspeitos.

Injecção de sôro — Os Drs. Dias d'Almeida e Tito Fontes injectam 15 grammas de sôro de Roux, no dia 27 de março.

Culturas — A's 24 horas, colonias de bacillos diphtericos longos, juntas a colonias numerosas de coccos grandes e meudos, alguns em raras cadeias.

Diagnostico — Angina diphterica e crup com associação coccica.

No dia 28 os symptomas crupaes são menos intensos, mas as falsas membranas persistem.

No dia 29 as melhoras são notaveis. A creança é bem disposta, a respiração facil; a dyspneia e tiragem não existem mais. As falsas membranas das amygdalas destacaram-se.

Depois da expulsão de falsas membranas, no dia 31, a creança entra rapidamente em regular convalescença.

OBSERVAÇÃO XLV

PSEUDO-CRUP

Creança de 6 annos — Valbom.

Na noite de 10 de fevereiro desperta-a um violento accesso de tosse rouca, a que se segue dyspneia, que augmenta progressivamente.

No dia 11 vem ao Laboratorio municipal de bacteriologia.

A tosse persiste. Tem rouquidão ligeira e dyspneia pouco intensa. A tiragem é pouco pronunciada. O engorgitamento ganglionar é pouco volumoso e a temperatura de 38°,3.

Exame da pharynge — Não ha falsas membranas.

Exame da mucosidade pharyngea — Revela bacillos curtos, coccos meudos, coccos grandes, alguns em diplo, e alguns *bacillus subtilis*.

Injecção de sôro — Ao meio dia de 11, injecção de um tubo do n.° 1 de Behring.

Culturas — Dão, ás 36 horas, colonias de bacillos curtos e de coccos em cacho.

Diagnostico — Pseudo-crup.

No dia seguinte ao da injecção os symptomas crupaes declinaram e dentro de poucos dias desappareciam para começar uma convalescença regular.

Isolamento do bacillo por meio de culturas successivas no sôro gelatinisado.

OBSERVAÇAO XLVI

PSEUDO-CRUP

(*Assistente — Dr. Proença*)

Creança de 19 mezes — Rua das Flores.

A creança, que adoece no dia 10 de fevereiro, é vista na manhã de 11 pelo medico que observa já symptomas crupaes.

Na tarde d'esse mesmo dia observámos a creança, que apresenta tosse, rouquidão, respiração ruidosa, dyspneia e tiragem não muito pronunciada. A temperatura é de 38°,2 na axilla. O engorgitamento ganglionar não é sensivel.

Exame da pharynge — Não ha falsas membranas.

Exame da mucosidade pharyngea — As preparações mostram bacillos curtos, juntos a coccos de tamanho diverso e numerosos bastonetes.

Injecção de sôro — Injecção d'um tubo do n.º 2 de Behring ás 3 horas da tarde de 11.

Culturas — A's 24 horas apparecem no sôro colonias de bacillos curtos, granulosos alguns d'elles, mas mais volumosos que os curtos observados em outros casos, e colonias de streptococcos, muito numerosas em um dos tubos de cultura. As segundas culturas dão porem colonias, cujos bacillos apresentam os caracteres dos bacillos curtos colhidos em outros casos analogos.

Diagnostico — Pseudo-crup.

Na noite do dia da injecção, ás 2 horas, tem uma crise violenta de tosse e dyspneia; mas no dia seguinte os symptomas crupaes melhoram e em poucos dias a creança entra em regular convalescença.

Isolamento do bacillo por culturas successivas no sôro gelatinisado.

OBSERVAÇÃO XLVII

PSEUDO-CRUP

Creança de 6 mezes — Caldas d'Arêgos.

Já abatida na vespera e recusando o peito, toma-se de tosse e rouquidão no dia 24 de fevereiro. A respiração torna-se em seguida difficil, ao mesmo tempo que o estado geral peora.

No dia 28 trazem a creança ao Laboratorio municipal de bacteriologia.

Aprecia-se, quando chora, uma rouquidão intensa. A respiração ruidosa, ouve-se a distancia. A dyspneia e tiragem são pronunciadas. Engorgitamento ganglionar pouco sensivel e temperatura de 38°,4.

Exame da pharynge — Ausencia de falsas membranas.

Exame da mucosidade pharyngea — Bacillos curtos, pouco granulados, juntos a coccos meudos, coccos grandes, muitos em diplo, e coccos tetragenos.

Injecção de sôro — A' 1 hora da tarde de 28, injecta-se um tubo do n.º 1 de Behring.

Culturas — Só ao fim de 36 horas apparecem colonias de bacillos curtos, pouco granulados.

Diagnostico — Pseudo-crup.

No dia 1 de março os symptomas crupaes são só ligeiramente melhorados, mas a temperatura baixa a 37°,5.

No dia 2 a respiração é facil, a tiragem desapparecida por completo, e apenas persiste ligeira tosse, que se dissipa em breve.

OBSERVAÇÃO XLVIII

ANGINA E PSEUDO-CRUP

Creança de 19 mezes — Rua do Heroismo.

Adoece no dia 26 de janeiro, perdendo o appetite e sendo tomada de ligeira rouquidão.

Peora no dia seguinte em que a respiração se torna difficil, a rouquidão augmenta e sobrevem tosse.

Como os symptomas se aggravassem, a mãe leva-a ao Hospital de Santo Antonio, onde um medico prescreve um remedio para applicação local e um vomitivo.

No dia 29 observámos a creança no Laboratorio municipal de bacteriologia. Apresenta tosse e rouquidão. A respiração é ruidosa, a dyspneia e tiragem intensas. Fraco engorgitamento ganglionar. Temperatura de 39°,1.

Exame da pharynge — Apenas uma falsa membrana pequena na amygdala esquerda.

Exame dos productos recolhidos — Bacillos curtos, pouco granulados, juntos a coccos.

Injecção de sôro — Ao meio dia de 29, injecção de um tubo do n.º 2 de Behring. Limpeza da pharynge com o liquido de Roux.

Culturas — Dão numerosas cotonias de streptococcos e mais raras de bacillos curtos.

Diagnostico — Falsa angina e pseudo-crup.

A creança melhora consideravelmente no dia immediato ao da injecção. A tosse, rouquidão e tiragem apresentam-se notavelmente diminuidas e a creança tem a respiração livre. As melhoras progridem nos dias seguintes.

OBSERVAÇÃO XLIX

PSEUDO-CRUP

Creança de 2 annos — Praça d'Alegria.

Na noite de 19 de janeiro a creança é tomada de tosse, ao mesmo tempo que a respiração se torna difficil. Passa essa noite inquieta, febril, assaltada por accessos de suffocação que a despertam.

Não obtem allivio com um emplastro e um vomitivo, que no dia seguinte um pharmaceutico administra.

No dia 21 um medico consultado, suspeitando garrotilho, aconselha a mãe a trazel-a ao Laboratorio municipal de bacteriologia.

A creança tem tosse rouca e dyspneia intensa. A tiragem é pronunciada e o engorgitamento ganglionar pouco sensivel.

Exame da pharynge — Não ha falsas membranas.

Exame da mucosidade pharyngea — Nas preparações veem-

se coccos e raros bacillos, cujos caracteres não decidem um diagnostico de diphteria.

Injecção preventiva de sôro — As 2 e meia da tarde de 21, injectam-se 15 grammas de sôro de cabra, preparado pelo Dr. Camara Pestana.

A creança melhora com a primeira injecção, mas na noite de 22 aggravam-se os symptomas de forma que no dia 23 a dyspneia e a tiragem são de novo intensas e a temperatura sobe a 38°,9.

Dá-se por isso segunda injecção do mesmo sôro, á 1 e meia da tarde de 23.

A creança morre ás 8 horas da manhã do dia 24.

Culturas — Não desfizeram a duvida de diagnostico em que deixou o primeiro exame, pois deram colonias de coccos e de bacillos longos, sem caracteres diphtericos.

OBSERVAÇÃO L

PSEUDO-CRUP

(*Assistente no Porto — Dr. Tito Fontes*)

Creança de 8 annos — Lixa.

Adoece, tomada de tosse e rouquidão, no dia 22 de janeiro, dia immediato ao da morte de uma irmã de 13 mezes, cuja doença, de que o pae refere symptomas crupaes, durou apenas dois dias.

No dia 23 trazem-na ao Laboratorio municipal de bacteriologia.

Tem tosse rouca por accessos e rouquidão pronunciada. A respiração é um pouco difficultada e a tiragem ligeira. Engorgitamento ganglionar cervical pouco volumoso e temperatura de 37°,8.

Exame da pharynge — Não se veem falsas membranas.

Exame da mucosidade pharyngea — Juntos com numerosos coccos, as preparações mostram bacillos diphtericos longos, cuja presença leva a diagnosticar diphteria laryngea.

Injecção de sôro — A's 8 horas e meia da noite de 23, injecta-se um tubo do n.° 2 de Behring.

No dia seguinte a creança experimenta melhoras que se accentuam sobremaneira no dia 25, depois da expulsão de falsas membranas, em que a temperatura baixa á normal, a respiração se regularisa e a tiragem já não existe. Apenas persiste uma ligeira rouquidão.

Consideravelmente melhorada, levam-na no dia seguinte, 26 de janeiro, para a terra natal.

Culturas — Não confirmaram o diagnostico, baseado no exame immediato. Apenas appareceram nos tubos de cultura colonias de coccos, meudos na maior parte, e muito raras colonias de bacillos longos, sem os caracteres dos do bacillo de Klebs-Loeffler.

OBRAS CONSULTADAS — CITAÇÕES

Aronson—Méthode pour rendre les cobayes réfractaires à la diphtérie—Semaine médicale—1892, n.° 66, pag. 529.

Barbier—De quelques associations microbiennes dans la diphtérie—Arch. de médecine expérimentale—1891, n.° 3, pag. 361.

Bardach—Etudes sur la diphtérie—Annales de l'Institut Pasteur—1895, n.° 1, pag. 40.

Behring et Kitasato—De la production chez les animaux de l'immunité contre la diphtérie—Semaine médicale—1890, n.° 54, pag. 452.

Bourges—La diphtérie—Bibliothèque Médicale Charcot-Debove.

Charcot et Bouchard—Traité de médecine—tom. III—art. Diphtérie—pag. 161.

Crésantignes—Les nouvelles méthodes dans le traitement de la diphtérie—Paris—1895.

Francisco Murillo—De la seroterapia y guia pratico para su applicacion—Madrid—1895.

Gillet—La pratique de la sérothérapie—Paris—1895.

Klein—The antitoxin treatment of diphteria; the preparation of Behring's diphteria antitoxin—British Medical Journal—15 dec. 1894, pag. 1393.

Kossel—Le traitement de la diphtérie au moyen du sérum de Behring (traduit par le Dr. Delbastaille)—1895.

Koudrevetzky—Recherches expérimentales sur

l'immunisation contre la diphtérie — Arch. de de médecine expèrimentale—1893, n.° 5, pag. 620.

Lépine—La sérothérapie de la diphtérie—Semaine médicale—1894, n.° 71, pag. 573.

Lereboullet—La sérothérapie dans le traitement de la diphtérie—Gazette hebdomadaire de méd. et cirurgie—1894—n.° 41, pag. 489.

Martin—Examen clinique et bactériologique de de deux cents enfants entrés au pavillon de la diphtérie—Annales de l'Institut Pasteur—1892, n.° 5, pag. 335.

—Conférences faites à l'Institut Pasteur—Progrès médical—1894, n.° 41 e n.° 42.

Pierre Boulloche—Les angines à fausses membranes — Bibliothèque Médicale Charcot-Debove.

Roux et Yersin — Contribution à l'étude de la diphtérie — Annales de l'Institut Pasteur —1888, n.° 12, pag. 629 (1° mémoire).
—1889, n.° 6, pag. 273 (2° mémoire).
—1890, n.° 7, pag. 385 (3° mémoire).

Roux et Martin—Contribution à l'étude de la diphtérie (Sérumthérapie)—Annales de l'Institut Pasteur—1894, n.° 9, pag. 609 (communication au congrès de Budapest).

Roux, Martin et Chaillou—Trois cents cas de diphtérie traités par le sérum antidiphtérique——Annales de l'Institut Pasteur—1894, n.° 9, pag. 640 (communication au congrès de Budapest).

Thoinot et Masselin—Précis de microbie—Paris —1893.

Watelet—Le traitement de la diphtérie—Gazette hebdomadaire de méd. et cir.—1895—n.° 2, pag. 20.

Treiziéme congrès de médecine interne (tenu à

Munich du 2 au 5 avril 1895)—Les résultats de la sérothérapie de la diphtérie—Semaine médicale—1885, n.° 18, pag. 145.
Numerosas communicações á—Académie de médecine de Paris—Société médicale des hopitaux—Société de médecine berlinoise—Académie de médecine de Belgique—Société impèrio-royale des médecins de Vienne—Société clinique de Londres.

Proposições

ANATOMIA. — A embryologia dá a razão da existencia de dois canaes pancreaticos.

PHYSIOLOGIA. — A fadiga retarda a digestão.

MATERIA MEDICA. — Para a therapeutica moderna das doenças infectuosas, o methodo hypodermico é o methodo d'eleição.

ANATOMIA PATHOLOGICA — O criterio anatomo-pathologico — *falsa membrana* — não basta para fundamentar um diagnostico de diphteria.

PATHOLOGIA GERAL. — As theorias pathogenicas de Fischer, de Duret, de Koch e Filehne, que disputam a primazia na interpretação da commoção cerebral, são demasiado exclusivas.

PATHOLOGIA INTERNA. — Ha pleuresias para e meta-pneumonicas.

PATHOLOGIA EXTERNA. — A febre, que se observa depois da ablação d'alguns tumores malignos, deve-se a uma auto-inoculação traumatica.

OPERAÇÕES. — Na possibilidade de opção e como mais vantajosa para a prothese futura, é preferivel a desarticulação do joelho á amputação da coxa no terço inferior.

PARTOS. — A mulher gravida é uma retardada de nutrição.

HYGIENE. — A antisepsia da cavidade naso-bucco-pharyngea é um excellente meio de prophylaxia individual.

APPROVADA
Pedro A. Dias
Presidente.

PODE IMPRIMIR-SE
W. de Lima
Director.