

A IMMUNIDADE

71/4 ENC

757

LUIZ DE FREITAS VIEGAS

av. 24

A IMMUNIDADE

(ESTUDO DE PATHOLOGIA GERAL)

DISSERTAÇÃO INAUGURAL

APRESENTADA À

ESCOLA MEDICO-CIRURGICA DO PORTO



PORTO

IMPRENSA PORTUGUEZA

Rua do Bomjardim, 181

1893

71/4 E M C

ESCOLA MEDICO-CIRURGICA DO PORTO

DIRECTOR O ILL.^{mo} E EX.^{mo} SR.

VISCONDE DE OLIVEIRA

SECRETARIO O ILL.^{mo} E EX.^{mo} SR.

RICARDO D'ALMEIDA JORGE



CORPO CATHEDRATICO

LENTES CATHEDRATICOS

OS ILL.^{mos} E EX.^{mos} SRS.

- | | |
|--|---------------------------------|
| 1. ^a Cadeira — Anatomia descriptiva e geral | João Pereira Dias Lebre. |
| 2. ^a Cadeira — Physiologia | Vicente Urbino de Freitas. |
| 3. ^a Cadeira — Historia natural dos medicamentos e materia medica | Dr. José Carlos Lopes. |
| 4. ^a Cadeira — Pathologia externa e therapeutica externa | Antonio J. de Moraes Caldas. |
| 5. ^a Cadeira — Medicina operatoria | Pedro Augusto Dias. |
| 6. ^a Cadeira — Partos, doenças das mulheres de parto e dos recém-nascidos | Dr. Agostinho A. 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 H. Almeida Brandão. |
| 11. ^a Cadeira — Medicina legal, hygiene privada e publica e toxicologia | Manoel Rodrigues Silva Pinto. |
| 12. ^a Cadeira — Pathologia geral, semiologia e historia medica. | Illidio Ayres Pereira do Valle. |
| Pharmacia | Vago. |

LENTES JUBILADOS

- | | |
|----------------------------|-------------------------|
| Secção medica | José d'Andrade Gramaxo. |
| Secção cirurgica | Visconde de Oliveira. |

LENTES SUBSTITUTOS

- | | |
|----------------------------|--------------------------------|
| Secção medica | { Antonio Placido da Costa. |
| | { Maximiano A. Lemos Junior. |
| Secção cirurgica | { Ricardo d'Almeida Jorge. |
| | { Candido Augusto C. de Pinho. |

LENTE DEMONSTRADOR

- | | |
|----------------------------|------------------------------|
| Secção cirurgica | Roberto B. do Rosario Frias. |
|----------------------------|------------------------------|

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

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

À MEMORIA DE MEU QUERIDO PAE

A MINHA EXTREMOSA MÃE

A MEUS TIOS

E em especial a meu padrinho,
o ill.^{mo} e ex.^{mo} sr.

José de Freitas Viegas

A MINHAS TIAS

A MEUS PRIMOS

E em especial ao ill.^{mo} e ex.^{mo} sr.

LUIZ DE SOUZA GOMES E SILVA

MAJOR DE CAÇADORES 3

A MINHAS PRIMAS

A EX.^{MA} SR.^A

D. Adelaide Aurora Teixeira Bastos

À EX.^{MA} SR.^A

D. Clara Adelaide de Carvalho Bastos

E A SEUS FILHOS

Graziano Teixeira Bastos

Aluara Teixeira Bastos

AO MEU PARTICULAR AMIGO

JOÃO CHRYSOSTOMO DE OLIVEIRA RAMOS

DISTINCTO ENGENHEIRO CIVIL

AO EX.^{MO} SR.

JOÃO DE OLIVEIRA RAMOS

E SUA EX.^{MA} FAMÍLIA

AO DISTINCTO OFFICIAL DO CORPO DE ESTADO-MAIOR

O ill.^{MO} e ex.^{MO} sr.

MANOEL DE OLIVEIRA RAMOS

E SUA EX.^{MA} ESPOSA

AOS EX.^{MOS} SRS.

Dr. Francisco José de Sousa Loureiro

Dr. Arthur Cardoso Pereira

AOS EX.^{mos} SRS.

Ricardo Pereira da Rocha
Ricardo Teixeira de Lemos

E SUAS FAMILIAS

AOS MEUS AMIGOS

Alfredo Araujo d'Almeida Campos
Dr. Alfredo da Costa Rodrigues
Alfredo Gonçalves da Cunha
Dr. Antonio Caetano Ferreira de Castro
Antonio da Costa Reis Junior
Antonio Martins de Moura Guimarães
Carlos Sampaio Gonçalves
Diniz Fernandes Neves
Dr. Eduardo de Barros
Joaquim Arantes Pereira
P.^e João Martins do Espirito Santo
José Maria Soares Vieira
Raul Larose Rocha

AOS MEUS CONDISCIPULOS

A

ANTONIO MARTINS DELGADO

E

Thiago Augusto d'Almeida

Saudoso adeus d'um amigo que ao despedir-se dos seus dois companheiros de quatro annos de trabalho, lhes deixa impresso n' esta pagina o protesto da sua amisade e o preito da sua admiração.

AOS MEUS CONTEMPORANEOS

AOS MEUS PROFESSORES

DA

Escola Medico-Cirurgica do Porto

Gratidão.

AO MEU PRESIDENTE

O ill.^{mo} e ex.^{mo} sr.

DR. ANTONIO JOAQUIM DE MORAES CALDAS

O discipulo reconhecido.

No fim d'um seculo em que um sabio como Bouchard diz ser bom viver quando ha interesse pelas cousas da Medicina, eu julgo um crime lançar o consagrado anathema sobre a lei que obriga á apresentação d'um trabalho como fecho do curso medico.

Muito contrariamente á opinião geral, julgo esta ultima prova uma boa pedra de toque para titular meritos e aferir aptidões. Só lamento que ella venha a ser a reveladora indiscreta da minha incompetencia, como tem sido o pesadello cruento d'este fim de curso.

Ao escolher a immuniidade para objecto da minha dissertação, não me perpassou pelo espirito a ideia de tratar o assumpto á altura que a sua magnitude impunha. Afagava comtudo a esperanza de apresentar um trabalho em que revelasse perfeito conhecimento do assumpto e (quem ha que não tenha illusões?) que mostrasse que era capaz de olhar de alto

uma questão, abraçal-a n'um golpe de vista, desfiál-a n'um volver d'olhos. Quando penetrei mais fundamente nos meandros intrincados do campo da questão e observei as hypotheses mortas no combate, e as que ainda com vida conquistam a palmos o campo de batalha, reconheci que era lucta homérica de mais para que me mettesse n'ella, e vi então que tinha sido uma temeridade entrar no logar da acção, porque nem me restava a esperança de atinar com a sahida de tão gigantesco dedalo.

Collocado em tão critica posição resolvi, já que tinha de assistir á refrega, pôr-me ao largo e fazer-me seu chronista. Pouco affeito a trabalhos d'esta ordem, deixei por certo passar incidentes de valor; e mesmo nos que apontei não admira que haja interpretações erroneas de factos mal comprehendidos.

Pois se eu olhei a questão de tão longe...

INTRODUÇÃO

Definição da immunidadade.—A immunidadade não é commum a todas as doenças virulentas.—Em que consiste um agente virulento.—Evolução das ideias sobre a natureza dos virus.—Theoria chimica e theoria vitalista.—Como o progresso da sciencia fez concordar as duas theorias.—Theoria actual da infecção.—A doença infectuosa é uma intoxicação especifica.

É um facto de observação vulgar, conhecido de todo o tempo, que um primeiro ataque de algumas doenças virulentas premune o organismo contra uma nova invasão.

Observou-se sempre, no decurso das mais lethiferas epidemias, que, ao lado d'aquelles que succumbiam victimas do flagello, milhares de individuos sujeitos ás mesmas condições de meio não eram atacados.

Sabe-se tambem que ha doenças infectuosas proprias a uma raça, e para a qual são mortiferas, que não ferem os individuos de raças differentes ou, se os atacam, a infecção é apenas esboçada.

D'estes factos de pura observação se conclue que ha individuos a quem uma infecção

tornou immunes, ao passo que outros o são naturalmente; em qualquer dos casos estes organismos tem uma resistencia propria, devida a condições naturaes ou a modificações soffridas que deram á sua individualidade organica um modo de ser especial. É ao conjuncto de condições que tornam um organismo incapaz de ser infectado que se dá o nome de *immuni-dade*.

Se ha doenças virulentas que, como a febre typhoide, o sarampo, a escarlatina e a variola, conferem ao organismo atacado uma immuni-dade completa, outras ha que, longe de o tornar immune, o deixam indifferente, desarmado, quiçá predisposto e sempre enfraquecido para que possa defender-se de uma nova invasão; a tuberculose, as febres intermitentes, a erysipela, a septicemia puerperal, a grippe, estão n'este caso.

Outras doenças ha que, como a syphilis, parecem conferir a immuni-dade, mas chega um momento em que esse privilegio cessa. Estava então immune o organismo do syphilitico? Não, estava ainda a braços com a doença e por isso uma nova infecção era impossivel; esta só se daria quando o individuo estivesse curado por completo do seu primeiro ataque. Syphilio-graphos distinctos dizem que o unico criterio da cura completa d'uma syphilis é uma nova syphilisação.

Ha, portanto, agentes virulentos que não conferem a immuni-dade.

Mas o que é um agente virulento?

Nada de mais curioso que penetrar na historia da virulencia e contemplar a evolução do espirito humano, ora dando-lhe como factor uma força de ordem chimica, ora attribuindo-a ao parasitismo.

Data de longe o fazer a infecção tributaria do parasitismo. O agronomo latino Varro e os medicos Languis, Lancisi, Zacutus e Kircher perfilhavam este modo de vêr apoiados em factos que citam de terem encontrado os agentes morbidos de certas affecções.

Assim Kircher affirmava ter achado, nos individuos atacados de peste, um infusorio que julgava ser o agente d'essa doença; Zacutus reconhecera o da variola, Languis o do sarampo, etc.

Mais tarde Goiffon emittia a ideia de que as epidemias eram devidas a uns insectos venenosos, invisiveis, que se espalhavam no ar, podendo ser assim transportados a distancia.

Raspail, tambem partidario d'estas ideias, admittia que os parasitas se implantavam no organismo, tiravam d'elle o seu alimento e inquinavam-o por fim com o virus que resulta da sua evolução. Plasse demonstrara com argumentos de valor que certas doenças infectuosas tinham por agentes morbidos seres criptogamicos. Ao lado d'estes, que julgavam os virus de natureza animada, havia-os que os consideravam de ordem chimica.

Stahl, Van Helmond e Sydenham criam

que certas doenças virulentas, como a variola, não eram mais que fermentações, processos de ordem puramente chimica, e Brocconot trazia ainda em apoio d'estê modo de vêr o facto de ter verificado que as substancias antifermentescíveis eram ao mesmo tempo antisepticas.

Mialhe dizia que nenhuma duvida havia de que os virus actuavam á maneira de fermentos, e a prova estava em que as substancias que destruíam os virus impediam tambem as fermentações, e por isso Bouillaud era de opinião que o estudo dos phenomenos intimos da fermentação havia de aproveitar á theoria da virulencia. A chimica, e só ella, parecia dar esperanças de explicar a razão da virulencia. Depois de determinar, pelas mais delicadas analyses, as alterações e condições variadas dos actos vitaes, só a ella competia desvendar o segredo das modificações que o virus produzia no seio dos humores.

Appareceram então as theorias que iam explicar a virulencia, baseando-se todas sobre essa chimica mysteriosa e intima, cujos phenomenos se passavam lenta e insensivelmente, furtando-se á observação, sem reacções subitas e sensíveis nem decomposições flagrantes, mas produzindo alterações radicaes que, não obstante deixarem os elementos organicos com a mesma composição apparente, lhes modificavam profundamente o modo de ser.

Foi essa chimica, como diz Chauffard, feita de luz e de trevas, mixto de illusões e realida-

des, que concebeu a theoria das fermentações e a das acções catalyticas, e pretendeu definir a pathogenia das doenças especificas.

Mialhe, o sabio que architectou a theoria chimica das funcções da digestão e da assimilação, e que demonstrou a existencia de fermentos organicos como principio activo da maior parte dos liquidos segregados, julgou-se chamado a resolver as mais altas questões de pathogenia medica.

O conhecimento da chimica das funcções da digestão e da assimilação serviam-lhe de base á theoria das doenças que perturbavam estas funcções. Collocado exclusivamente sob o ponto de vista chimico, o sabio author da *Chimica applicada á physiologia* não desdenhou desprezar os ensinamentos puros da clinica; as inducções da chimica eram para elle tudo, e como as analyses de organismos intoxicados pelo veneno das serpentes apresentasse reacções chemicas anormaes, da mesma natureza que as do sangue de individuos em posse de doenças virulentas, era forçoso concluir que estas duas especies de agentes eram da mesma classe e que as doenças que elles determinavam deviam ser incluidas no mesmo grupo. Assim, para elle, o veneno das serpentes e os virus da raiva, variola, vaccina, peste, mormo, cholera, syphilis e infecção purulenta eram da mesma natureza, actuavam sobre o sangue do mesmo modo que a synaptase sobre a amygdalina, a diastase sobre o amido, a pepsina sobre

as materias albuminoides. Nenhuma duvida havia de que isto era exacto; pois não eram destruidos os virus pelas substancias que impediam as fermentações?

Chauffard, o ardente luctador, que, como diz Bouchard, combateu e soffreu, que luctava com o ardor d'um crente, e arrostava com a altivez d'um heroe a animosidade que a fórma por vezes aggressiva da sua critica creára nos seus adversarios, Chauffard dizia que a prova julgada por Mialhe como evidente era de valor secundario, nada tinha de singular; dirigia-se unicamente aos virus, facto exterior, materia organica, e não á doença virulenta. As substancias antifermentesciveis de Mialhe destruiam os virus porque destruiam toda a materia organica, qualquer que ella fosse. E do facto de ser destruida a materia virulenta pela acção d'essas substancias, poderia concluir-se o modo de acção dos virus no seio do organismo?

Evidentemente, não. Demais as analogias encontradas por Mialhe entre a acção dos virus sobre o sangue e a da diastase sobre o amido ou da pepsina sobre os albuminoides, não tinham fundamentos em que se apoiassem, dizia Chauffard, pois que a diastase tinha por testemunho da sua acção o assucar resultante da conversão do amido, a pepsina provava o seu poder pela dissolução rapida das materias albuminoides, mas os virus não tinham até então nada que testemunhasse a sua acção fermentativa; o sangue ficava o mesmo sangue,

e, se alguma modificação havia na constituição d'este liquido, Mialhe não a tinha apontado para comprovar a sua asserção. A theoria de Mialhe cahia á mingua de base, sem ter a apoial-a nem principios evidentes, nem demonstrações experimentaes que puzessem a nú as condições proximas da producção dos phenomenos.

Robin, n'uma memoria apresentada á Sociedade de biologia sobre os *États de virulence et de putridité de la substance organisée*, pretendia incluir a acção dos virus no numero de acções por catalyse isomerica.

Explicava elle que a instabilidade de composição da substancia organizada facilitava por varios modos a alteração d'esta substancia, alteração que consistia em modificações catalyticas que, deixando intacta a estatica do elemento anatomico, lhe mudavam comtudo a dynamica de modo a dar aos humores, ás substancias organicas e aos elementos anatomicos a propriedade de transmittir, a qualquer substancia organica sã, um estado igual ao seu. Esta transmissão fazia-se, segundo Robin, por simples contacto que, sem nada mudar aos caracteres physico-chimicos da substancia, lhe transformava as propriedades dynamicas; e como isto se fazia de molecula a molecula e transformada uma, transmittia á vizinha a sua alteração, comprehendia-se bem como uma parcella ainda que minima de substancia alterada era capaz de produzir a transformação d'uma grande quantidade de substancia sã.

A virulencia era explicada por uma modificação catalytica das substancias organicas, dos humores ou dos elementos anatomicos. Mas para que um humor virulento determinasse uma modificação, analoga á que o caracterizava, nos humores d'um outro individuo, era preciso que este se encontrasse em dadas condições naturaes ou accidentaes de constituição e nutrição. Assim procurava Robin explicar, com a sua theoria, os factos conhecidos de immundidade morbida.

Os virus não eram, portanto, para este sabio, uma coisa ponderavel, um corpo real: havia antes virulencia do que virus, havia uma função especial adquirida pelo organismo, um estado de alteração *totius substantiæ* que se chamava virulencia, mas os tecidos e os humores é que eram virulentos. Os miasmas, esses sim, esses tinham materia: eram particulas arrastadas pelos liquidos volateis que se evaporavam e que provinham dos tecidos animaes ou vegetaes em decomposição.

O modo de acção dos miasmas era o mesmo dos virus. Transportadas a distancia as particulas miasmaticas, levavam em si a alteração dynamica que por catalyse havia de ser transmittida a outro humor ou substancia organica.

O systema pathogenico fundado sobre a acção catalytica dos virus é uma hypothese gratuita, sem experiencias que a comprovem nem observações que a authorisem. Abstemonos de lhe fazer a critica; as acções catalyticas

pertenceram a uma época que não a nossa, foram coevas da força vital obscura e mysteriosa; d'ellas só resta a memoria.

Não era á força de imaginação que havia de levantar-se a theoria da virulencia. Era no campo da observação e da experiencia que havia de encontrar-se o caminho da verdade.

Assim o tinham comprehendido alguns.

Já Seybert no fim do ultimo seculo estudara a acção que as substancias putridas introduzidas pela circulação determinavam sobre o organismo d'alguns animaes, e confrontara esta acção, quasi sempre mortal, com a innocencia da ingestão d'estas substancias a ponto de reconhecer que no estomago do cão, tres horas depois da ingestão de carne podre, está tinha perdido o cheiro e aspecto putridos.

Gaspard e Stick, seguindo na mesma ordem de investigações, poderam assignalar a symptomatologia da infecção septica, concluindo aquelle que havia um veneno especial — veneno putrido — que se formava na putrefacção, cuja natureza chimica desconhecia, mas que não tinha nada, como julgavam os antigos, com os gases que se desenvolviam na decomposição putrida. Os trabalhos ulteriores de Panum vieram confirmar os de Gaspard e completal-os, demonstrando que o veneno putrido era de natureza inorganica e nada tinha com os microbios que se encontravam nas substancias putrefactas pois que, filtrando os liquidos putridos de modo a subtrahir-lhes todo o germen,

elles não perdiam o seu poder toxico. Demonstrou mais que, sujeitando este veneno a uma ebullição prolongada, capaz de victimar todos os agentes vivos, elle conservava todas as propriedades toxicas. Por experiencias successivas pôde verificar que o veneno putrido não era solúvel no alcool mas sim na agua, á custa da qual pôde obter extractos aquosos intensamente activos.

Os trabalhos do sabio dinamarquez fizeram época e em breve, seguindo no mesmo trilho, varios investigadores demonstraram que o veneno soffria a filtração atravez do carvão sem se alterar e que, sob a acção de varios reagentes chimicos como os acidos sulfurico e chlorhydrico, conservava todas as suas propriedades.

Dos seguidores de Panum os mais celebres foram sem duvida Bergmann e Schmiedeberg que poderam isolar, no estado de pureza, o veneno putrido, ao qual chamaram *sepsina*, e mais tarde obtiveram-o sob a fórma crystallina em combinação com o acido sulfurico.

A descoberta e o isolamento d'este veneno causaram sensação no mundo sabio: descoberta a sepsina, estava o caminho aberto para a explicação de todas as infecções. Mas quanto se enganaram os que assim pensavam!

Rapidamente se reconheceu que se não podiam referir todos os effeitos da infecção putrida sómente á sepsina.

Ao mesmo tempo Fischer e Zuelzer de-

monstravam que havia substancias em putrefacção em que se não encontrava a sepsina, e n'aquellas mesmo em que se encontrava não era este o unico principio activo; havia outros que egualmente produziam symptomas de intoxicacção, tanto ou mais violentos que a sepsina.

O principio isolado por Bergmann ia perdendo na sua importancia.

As dissidencias accentuavam-se cada vez mais entre os chimicos, que de resto nunca tinham sido concordes nos resultados obtidos. Uns, inoculando o veneno putrido, acharam como signaes caracteristicos da infecção os vomitos e a diarrhêa; outros, não encontraram estes symptomas e davam todo o valor ás convulsões e accessos tetanicos que os primeiros nem sequer tinham presenciado. Havia-os que viam na inflammação hemorrhagica do intestino, a lesão caracteristica, mas outros investigadores nunca a tinham encontrado.

Para explicar a razão de tão variados resultados, dizia-se que estes dependiam das condições em que se faziam as experiencias; assim o veneno extrahido do sangue putrido não era da mesma natureza do que se formava da putrefacção da carne. A porta de entrada do veneno tambem fazia variar os resultados; os animaes sobre que se faziam as experiencias podiam apresentar condições de receptividade diversas; a época mais ou menos adiantada da putrefacção no momento em que se

extrahia o veneno tambem fazia variar a acção d'este. Samuel, por exemplo, tinha reconhecido tres periodos no poder toxico das substancias putridas: o periodo phlogogenico, durante o qual a inoculação de productos putridos produzia inflamações; o septogenico, caracterizado por um quadro symptomatico violento que é o apanagio da infecção septica; e emfim, um terceiro periodo em que o veneno putrido injectado no organismo não produz mais que supurações de pequena importancia.

As razões mencionadas, que os partidarios da theoria chimica apresentavam para explicar o desaccordo dos resultados obtidos, não eram sufficientes para obstar ao descredito que estas divergencias traziam á sua theoria. A corrente do vitalismo accentuava-se cada vez mais depois dos trabalhos de Davaine e Rayer sobre o sangue dos animaes carbunculoses, que deram em resultado a descoberta das ballestilhas que Delafond mais tarde estudou attentamente e determinou serem o agente morbido do carbunculo.

Mas os trabalhos de Davaine não eram sufficientes ainda para tirar aos microbios o papel de simples espectadores que os chimicos lhes attribuiam e investil-os no de protagonistas na scena da infecção.

Foi Pasteur que, na sua memoria sobre a fermentação lactica, apresentada á Academia das Sciencias em 1857, demonstrou que a fermentação era correlativa da vida, era a conse-

quencia da actividade de seres organisados que decompunham a materia fermentescivel para lhe extrahir os elementos necessarios á sua nutrição.

Data d'esta epoca a era das grandes descobertas de bacteriologia. Bouillaud não se enganara, quando dizia que o estudo dos phenomenos intimos da fermentação havia de aproveitar á theoria da virulencia.

Após esta descoberta, os trabalhos succederam-se e dentro em breve Pasteur demonstrava que a torula vivia e se multiplicava, decompunha o assucar para se apropriar d'uma parte do carbone d'este composto organico, e que d'esta decomposição resultavam o acido carbonico e o alcool. Desapparecia assim, após os estudos d'este sabio, o como que mysterio da mineralisação da materia organizada quando a dinamica biologica e physica se suspendia. Tornou-se evidente que a morte definitiva se fazia á custa de elementos vivos, que a morte d'uns era a causa da vida d'outros.

Restava saber onde existiam esses germens productores das fermentações e as experiencias de Schwann e Schultz sobre os microbios do ar não tinham sido acceitas como prova irrefragavel. Pasteur encetou então uma serie de experiencias sobre o mesmo assumpto, com as quaes deu a demonstração cabal da existencia, no ar, dos agentes productores das fermentações.

Para chegar a estes resultados, teve Pas-

teur de crear o methodo das culturas successivas, dotando a technica bacteriologica com recursos de tal importancia que sem elles mal poderia progredir o já então delineado edificio da microbiologia.

Os trabalhos de Davaine, Rayer e Pasteur tinham encontrado uma acolhida entusiastica no mundo scientifico. Nunca descoberta alguma, mesmo d'aquellas que marcam os grandes progressos scientificos, teve um tão rapido assentimento. Mas isto não quer dizer que não houvesse lucta e ardente; quando Pasteur annunciava á Academia que o agente productor do furunculo era o mesmo da osteomyellite, diz Charrin que os mais delicados guardaram silencio, mas que o sarcasmo e a ironia eram audiveis. Os factos, porém, eram a prova esmagadora; cada experiencia repetida era uma prova a mais.

A breve trecho varios investigadores descobriam novos agentes virulentos productores de doenças infectuosas.

Toussaint isolava o microbio da cholera das gallinhas, Klein o do tabardilho dos porcos, Bouchard o do mormo, Koch o da tuberculose e da cholera asiatica, etc.

Ao passo que estas descobertas se faziam, aperfeiçoavam-se os methodos de investigação e cultura, e novos problemas se impunham ao espirito dos observadores. A existencia de micro-organismos productores de doenças infectuosas implicava a necessidade de lhes dar

um nome e de lhes fixar um logar na escala dos seres vivos. Microphitos ou microzoarios que elles fossem, julgou Sedillot (1878) e julgou bem, que se tornava necessario designal-os por um unico nome, o de microbios, e terminar assim com a synonymia inconveniente que era apenas a causa de discussões estereis de palavras. Hoje todos estão de accordo em designal-os pelo nome de microbios ou ainda pelo de bacterias, para traduzir o modo de vêr geral que inclue estes seres no grupo das algas que teem o nome de bacteriaceas.

Ao lado do problema da natureza dos microbios, erguiam-se outros de superior importancia. Uma vez reconhecida a existencia d'uma dada bacteria e determinada a sua fôrma, conserva-a ella indefinidamente?

Cohn cria no monomorphismo dos microbios e tão convictamente que sobre a fôrma, julgada invariavel, baseou a sua classificação.

Nageli collocava-se no outro extremo. Para este todas as bacterias derivavam d'uma unica que, moldando-se segundo as circumstancias em fôrmas diversas e adquirindo propriedades varias, era ora a causa d'uma, ora a d'outra doença. Só a imaginação guiara Nageli n'esta asserção, pois que não apresentou facto algum, nem mesmo insignificante, a comproval-a; até pelo contrario dizia que o estudo scientifico dos microbios se não podia fazer pelo facto de serem muito pequenos e existirem em toda a parte.

Zopf foi um dos sectarios devotados do polymorphismo por o ter presenciado em algumas algas da familia das bacteriaceas; mas a este respondia Gaffky, partidario do modo de vêr de Cohn, que ninguem tinha visto um bacillo derivar d'um micrococcus, nem um espirillo d'um bacillo.

O monomorphismo de Cohn ficava ainda de pé.

A verdadeira demonstração do polymorphismo deram-a Charrin e Guignard em 1887 na memoria apresentada á Academia das Sciencias, em que mostravam como, fazendo soffrer alterações ao meio de cultura do bacillo pyocyanico, produziam modificações na sua fôrma.

A esta demonstração seguia-se o perguntar-se se a alteração de fôrma implicaria a alteração de propriedades. A resposta foi affirmativa e a attenuação da virulencia d'um microbio, por alterações impressas ao seu meio de cultura, era um facto adquirido para a sciencia.

A marcha triumphante da bacteriologia fizera esquecer aos vitalistas os trabalhos e resultados obtidos pelos chimicos.

O veneno já não era a causa da doença; agora era o microbio o protagonista; era o microbio, á lucta com o organismo, a scena dominante da infecção. Os ultimos trabalhos dos chimicos tendiam a provar que a infecção era uma intoxicação, pois que elles eliminavam os microbios pela acção do calor e pela filtração e

ainda assim os productos obtidos eram activos. Estas experiencias foram consideradas sem importancia pelos vitalistas, porque ellas tinham sido feitas sem o previo conhecimento das propriedades das bacterias; convinha-lhes cavar bem fundo o fosso que separava a intoxicação da infecção, pois parecia que, demonstrada a existencia d'aquella, a bacteriologia tinha os seus dias contados.

Demais era evidente, diziam, que se não tratava de uma intoxicação. Esta caracterisava-se pela explosão subita dos accidentes, pela proporcionalidade dos effeitos ás doses, doses sempre consideraveis, e pela ausencia de especificidade. A infecção, essa não; producto da evolução dos microbios no organismo, é independente da dose dos microbios introduzidos, pois que elles se podem reproduzir. Em conclusão, a doença infectuosa era uma fermentação ligada á vida do microbio pathogenico, como a fermentação alcoolica depende da vida da levadura.

Panum affirmava ainda, sem a menor duvida, que o seu veneno putrido era puramente chimico; mas que nada custava a acreditar que fosse produzido por um microbio. Era esta a palavra da conciliação. Ninguem a escutou então; os chimicos batiam-se ainda nos ultimos reductos, cedendo pouco a pouco o campo ás victorias dos vitalistas. Entre estas duas theorias aparentemente tão contradictorias, parecendo que uma tinha vindo a destruir a outra,

havia de dar-se tarde ou cedo uma fusão, a ser verdade o que dizia Hegel — que o progresso percorre tres phases successivas: a segunda é a negação da primeira; a ultima approxima-se da primeira, e não é senão a explicação da contradicção entre as duas primeiras phases.

Ao passo que a bacteriologia se ia desenvolvendo, sentia-se a necessidade de precisar o que era a infecção; era vaga demais a expressão de concorrência vital, de lucta entre a célula animal e o microbio.

O facto de se encontrar, no sangue dos animaes mortos pelo carbunculo, uma quantidade enorme de ballestilhas carbunculosas, levou os observadores a considerar que a morte d'estes animaes era devida á grande massa de microbios que, obliterando os capillares, impediam a circulação. Invocava-se tambem como causa a falta de oxigenio nos tecidos, oxigenio que os microbios do carbunculo absorviam para a sua respiração; por outro lado os microbios lançavam no organismo uma grande quantidade de acido carbonico, producto da sua respiração, que mais augmentava a asphyxia dos tecidos.

Para a doença carbunculosa em si, esta explicação era acceitavel; mas como explicar a infecção geral nas doenças em que os microbios se localisam n'um unico ponto do organismo sem passar á torrente circulatoria?

Löffler em 1884 isolava o microbio da diptheria e demonstrava que, a não ser nas mucosas lesadas, em nenhum outro ponto do or-

ganismo se encontrava o microbio pathogenico e comtudo a infecção é violenta e a morte é a regra. Koch, do mesmo modo, não encontrava nos individuos victimados pela cholera asiatica, microbio algum em outro orgão que não fosse o intestino. Nicolaier não vira o bacillo do tetano senão no ponto de inoculação e comtudo Brieger encontrava o veneno tetanico, capaz de produzir convulsões, nos musculos dos animaes mortos por esta doença.

A observação de factos d'esta natureza não se coadunava com a explicação, até então dada, da infecção. A existencia de venenos microbianos previa-se, a sua consideração impunha-se.

A verdadeira demonstração da existencia de venenos microbianos productores da infecção foi dada por Roux e Yersin quando, filtrando as culturas do bacillo diphterico de modo que o liquido obtido não contivesse agentes vivos e injectando este liquido em animaes, obtiveram os mesmos symptomas que se manifestam quando se inoculam os agentes virulentos. Mais tarde a toxina do tetano foi isolada tambem por Tizzoni, Cattani e outros; inoculada, produzia accidentes tetanicos analogos aos motivados pelos bacillos de Nicolaier.

A demonstração era evidente. A descoberta dos venenos soluveis explica-nos cabalmente o mecanismo da infecção. Se os microbios se localisam n'um ponto, comprehende-se que o organismo se intoxique pela diffusão dos seus venenos; se se generalisam, aos venenos segre-

gados junta-se a acção mechanica dos proprios microbios que podem produzir embolias, localisando-se em varios pontos da rede circulatoria.

É este o modo de ver actual.

A infecção é portanto uma intoxicação; mas uma intoxicação especial produzida por um veneno especifico d'uma bacteria pathogenica.

PRIMEIRA PARTE

Primitivas theorias da immunitade.—I. Chauffard e a obtusão da impressionabilidade.—II. Os primeiros microbiologistas e a immunitade.—Theoria do esgotamento de Pasteur—Theoria de contraveneno de Chauveau.—III. As defezas naturaes do organismo como principio de resistencia.—As theorias cellulares de Grawitz e Metchnikoff.

I

Antes que a bacteriologia, no seu progresso incessante, nos deixasse entrever o papel importantissimo que os venenos bacterianos desempenham, quer na infecção, quer na immunição do organismo, antes mesmo que os principios fundamentaes d'esta sciencia estivessem assentes e o seu edificio delineado, a observação de factos de immunitade adquirida e natural requeria uma explicação. No ponto de vista physico-chimico, a immunitade apresentava-se quasi como um mysterio; sob o ponto de vista de ordem vital, entrava nas leis ordinarias da physiologia, e apparecia como um supremo exemplo de factos quasi vulgares.

A consideração de que a vida affectada se modifica mais ou menos profundamente, podendo a sensibilidade transformar-se de um modo radical, levou Chauffard a crêr que na obtusão da impressionabilidade residia a explicação da immuniidade.

A experiencia de todos os dias, dizia o mesmo sabio, nos mostra que o mundo das impressões, como o das affecções, está em mutação continua.

A impressionabilidade, excessiva n'um dado momento, póde extinguir-se sob a acção dura-douira ou fugaz, violenta ou fraca d'uma sensação. A sensibilidade individual, depois de ter cedido a certas emoções, resiste-lhes a ponto de não mais as sentir.

É sabido que o primeiro duche frio é insupportavel e os seguintes já dão prazer; a sensação de frio produzida por elles é a melhor garantia contra a impressionabilidade exagerada para este mesmo agente. D'aqui se conclue que a immuniidade physiologica contra uma excitação póde ser obtida, e que uma vez adquirido este poder de resistencia, elle póde protrahir-se atravez da vida inteira. Ora se isto se dá no estado physiologico, se a impressionabilidade diminue ou se extingue mediante uma sensação, porque não ha-de acontecer o mesmo no estado pathologico, se é necessario para que a doença se produza que o organismo soffra uma impressão profunda? E onde encontrar impressão maior do que a experimentada por um in-

dividuo a braços com uma d'estas doenças que affectam tão profundamente o organismo que o obrigam a toda uma evolução pathologica, a todo esse longo cyclo suscitador das forças de reacção da economia?

Pareceu logico a Chauffard suppôr que o organismo que uma vez soffreu a impressão morbida não a sente mais, não é de novo dominado por ella; a immuniidade acha-se adquirida contra a causa propria da doença. E se esta doença é especifica, com mais razão, parece, se devia dar a immuniidade, porque então os esforços do organismo são enormes e vão tão longe, dizia o mesmo sabio, que chegam a crear productos novos de tal modo visinhos da substancia activa que podem provocar n'outro organismo uma doença igual á sua. Que admira então que impressão tão profunda, que attingiu o amago do organismo, não possa renovar-se se ella exauriu á vida a faculdade de sentir e reagir?

Chauffard esquecera decerto, ao escrever esta pagina do seu livro, o que tinha dito algumas dezenas de paginas antes.

Ahi, criticando a pathogenia cheia de imagens dos antigos, dizia que as comparações em medicina eram de ordinario tão perigosas quanto faceis; porque ellas tomavam muitas vezes o lugar da razão das coisas e faziam perder ao espirito scientifico a sua justa severidade. Aqui, elle comparava tambem e fazia-o gratuitamente. Se a impressão do organismo era a causa da

immunidade e esta tanto mais segura quanto maior fosse aquella, como explicar que a pneumonia, a septicemia puerperal e outras doenças de superior gravidade deixassem o organismo em condições de se impressionar de novo?

Ao espirito brilhante de Chauffard não esqueceu pôr-se a coberto d'estas objecções, dizendo que nada era fixo e invariavel e que tudo estava sujeito a logicas excepções, e achava que estas excepções mesmo eram mais uma prova da veracidade do seu modo de vêr.

Considerando elle a immunidade como o esgotamento da impressionabilidade pessoal, e sendo esta impressionabilidade verdadeiramente idiosyncrasica e, portanto, variavel segundo os individuos, comprehendia-se assim como a immunidade se dava rapidamente n'aquelles em que o esgotamento da impressionabilidade era facil, ao passo que não ficavam immunes os que, pela sua natureza especial, estavam sempre promptos a responder á excitação morbida. Assim Chauffard explicava as excepções. Mas esta explicação é insufficiente, porque se refere á immunidade adquirida pelo individuo e não á produzida pelas doenças, que as ha, capazes de conferir a immunidade mais ou menos duradoura, qualquer que seja a impressionabilidade do organismo.

Assim a variola confere sempre a immunidade, salvo rarissimos casos, dos quaes um, citado por Borsieri, é o mais extraordinario, porque se refere a uma mulher que succumbiu

ao oitavo ataque de variola. Mas isto é o que ha de mais excepcional; ordinariamente, um ataque d'esta doença premune o organismo, qualquer que seja a sua impressionabilidade, contra uma nova invasão.

Pode por acaso conceber-se que entre milhares de individuos atacados pela variola todos tivessem uma impressionabilidade capaz de ser esgotada por completo, a ponto de se tornarem todos immunes? Evidentemente, não. A theoria do esgotamento da impressionabilidade não era sufficiente para explicar todos os factos.

Ao tempo em que Chauffard expendia estas ideias, os microbios não tinham ainda lugar nos quadros pathogenicos; os conhecimentos da epoca não permittiam portanto outra explicação para a immuniidade que não fosse o producto d'uma imaginação ardente e d'um poderoso talento como o d'este sabio, que soube architectar, mediante uma comparação feliz, uma theoria brilhante e perfeitamente logica para quem considerasse, como elle, a doença especifica como a alteração morbida que se manifesta e se julga pela creação e emissão de productos especificos, capazes de transmittir a um organismo são a doença de que elles são o signal e o producto. Concebida assim a doença, a theoria da impressionabilidade tinha razão de ser; mas logo que a doença especifica começou a ser considerada como o effeito do ataque d'um agente vivo, a theoria de Chauffard cahiu no esquecimento.

II

Se havia ainda alguém que se conservava fiel ao modo de vêr de Chauffard, eram tão somente os que, ao verem raiar a aurora da microbiologia, julgavam contados os dias da velha medicina.

Os neophitos das novas ideias, esses lançavam-se anhelantes na descoberta de microbios e quando ao seu espirito vinha o ponto de interrogação da immuidade, elles julgavam-se satisfeitos em responder que os microorganismos não eram aptos para se desenvolverem em todos os organismos mas somente em alguns. Parecia-lhes isto tanto mais verdadeiro quanto havia entozoarios proprios ao homem que se não desenvolviam em outro animal; do mesmo modo os microbios que causam a infecção só encontravam na especie humana, ou em dadas especies animaes, as condições requeridas para a sua existencia.

Esta explicação da immuidade referia-se apenas á resistencia propria a algumas especies animaes, em face d'uma dada doença; mas ainda aqui a comparação induz em erro por-

que, sendo o entozoario um organismo mais complexo que a bacteria, as condições da sua existencia são tambem mais complexas.

O microbio é bem menos exigente, vive quasi sempre em varias especies animaes, muitas vezes bem distantes na escala systematica dos seres; cultiva-se em meios artificiaes de natureza variada, desde os vegetaes como a batata, até aos extractos de órgãos de animaes e no proprio sangue.

Sirva de exemplo o carbunculo, que ataca o homem e a maior parte dos mammiferos; infecta as aves, os reptis e os amphibios; multiplica-se nas culturas feitas com sangue de invertebrados; vegeta não só no dos animaes propensos a contrahir esta doença, como tambem no dos refractarios a ella.

Como comprehender então a immuidade para o carbunculo, se o seu microbio é tão facilmente adaptavel? E como explicar que em individuos da mesma raça haja uns que o contraem, ao passo que outros são naturalmente immunes a esta infecção?

Dizer que a inaptidão d'um microbio para viver n'um dado meio organico é a causa da resistencia do organismo em face do agente virulento, ou não dizer nada, é uma e a mesma coisa. O difficil problema fica por resolver, mergulhado na mesma obscuridade, posto nos mesmos termos. Assim o comprehenderam aquelles que, postos na vanguarda da sciencia microbiologica, tomaram sobre si o glorioso encargo de

crear e cultivar este productivo ramo das ciencias biologicas.

As mil experiencias feitas *in vitro* para obter culturas de microbios, tinham mostrado á saciedade que era necessario que o meio tivesse uma dada composição chimica e reunisse um certo numero de condições, referentes a temperatura, accesso d'ar, luz, etc. etc. para que o microbio se desenvolvesse com pujança. Se uma ou mais das condições requeridas faltasse, ou a sementeira microbiana não dava resultado ou, se a proliferação se dava, era pequena e fraca como se os microbios tivessem adoecido.

A mais brilhante prova de quanto influe na vida do microbio a alteração do meio, deu-a Raulin nos seus estudos sobre o *Aspergillus niger*. Este distincto experimentador pôde obter, depois de cuidadosas experiencias e improbo trabalho, um liquido nutritivo de composição relativamente complexa, em que o *Aspergillus* se desenvolvia com um vigor superior ao que apresentava em qualquer dos outros meios de cultura e tendo demais a propriedade especial de ser um meio improprio para a vida de outra qualquer mucedinea, facto este que não permittia que o succo fosse inquinado por outro micro-organismo.

Ora este liquido composto de:

Agua	1500
Assucar candi	70

Acido tartarico	4
Azotato de ammoniaco	4
Phosphato de ammoniaco	0,60
Carbonato de potassa	0,60
Carbonato de magnesia	0,40
Sulfato de ammoniaco	0,25
Sulfato de zinco	0,07
Sulfato de ferro.	0,07
Silicato de potassa	0,07

contem substancias proprias á alimentação do microbio e outras que se limitam a entreter no meio da cultura as condições favoraveis á vida do *Aspergillus*. A este segundo grupo pertencem o acido tartarico, que se oppõe á invasão das bacterias do ar, e o ferro, destinado a destruir os productos segregados pelo *Aspergillus* cuja presença actuaria como um verdadeiro veneno sobre esta mucedinea. Ao primeiro grupo pertencem todas as outras substancias. Por experiencias ultteriores feitas sobre o *Aspergillus* se reconheceu que a suppressão d'uma das substancias do primeiro grupo importava uma diminuição na colheita do *Aspergillus*; do mesmo modo a suppressão do ferro acarretava o enfraquecimento da cultura, porque na ausencia d'este metal a mucedinea segrega productos improprios á sua vida.

Antes que esta brilhante demonstração, de quanto a composição do meio influa na vida do microbio, fosse dada, já se sabia que o solo que tivesse alimentado um vegetal durante a

sua evolução, era um meio improprio para a vegetação d'outra planta da mesma especie.

Atribuia-se este facto a duas coisas: ao esgotamento dos materiaes nutritivos necessarios á vida da planta e á inquinação do terreno pelas excreções radiculares. Solo e organismo, planta e microbio, a comparação impunha-se. O microbio pathogenico que mais era que uma planta a vegetar no organismo? Como a planta, a bacteria pathogenica extrahia ao seu solo, o organismo, os elementos da sua nutrição; como ella, lançava no seu meio os productos da sua excreção. Ora para a planta chega um momento em que o terreno fica esteril; para a bacteria o organismo fica immune. Por isso, quando Pasteur reconheceu que o caldo em que cultivava o microbio da cholera das gallinhas se tornava gradualmente improprio a uma nova cultura á medida que a vegetação progredia, concluir que este agente pathogenico tinha esgotado d'este meio todos os elementos necessarios á sua vida. Mas viu tambem que esgotado o caldo para o agente da cholera avia-ria, não o estava para outras bacterias cujas culturas eram realisaveis; d'aqui o concluir que um meio esgotado por uma bacteria póde não o estar para outra.

A observação d'estes factos levou Pasteur a architectar a sua theoria sobre a immuidade. Para Pasteur, portanto, a immuidade é a expressão do esgotamento do organismo em face d'um microbio. A theoria do esgotamento teve

uma vida ephemera. Os golpes certos que lhe jogaram foram de molde a derribal-a, não obstante ser seu patrono o chefe da microbiologia.

Primeiro que tudo perguntava-se se a esterilidade do meio não poderia explicar-se pela junção d'uma substancia analoga ás excreções radiculares dos vegetaes superiores. Havia razões para o crer. Cultivando a levadura de cerveja n'um liquido assucarado, notava-se que, por mais glucose que se lançasse dentro d'esse liquido, a fermentação que se tinha suspendido não continuava. N'este caso não podia attribuir-se á falta de alimentos a suspensão das funções da torula; o que impedia a fermentação era a quantidade d'alcool formado, extrahido o qual o desenvolvimento da levadura continuava. Casos ha em que a fermentação pára pela falta de alimentos, mas a junção da glucose fal-a recommear. Aqui, porém, não se dava isto; alimentos tinha-os a levadura na glucose addicionada; o que lhe compromettia a vida era o alcool, producto da decomposição do liquido assucarado pela bacteria. Emquanto este producto existisse na cultura, ella era meio improprio para a proliferação da levadura. Do mesmo modo era justo admittir-se que o microbio pathogenico, evolucionando no organismo, lançasse n'este substancias que impedissem a vida a outras bacterias da mesma especie.

Esta objecção, formulada n'estes termos,

não era sufficiente para invalidar a theoria do esgotamento. Havia-as, porém, de maior valor. Se a immuidade era devida ao esgotamento de certos principios proprios á vida do microbio, como explicar a sua persistencia n'um organismo tendente a reconstituir-se ao estado normal e em que o estado de saude parece implicar a necessidade dos seus humores voltarem á composição primitiva?

Pasteur julgava que a substancia extrahida e esgotada era em quantidade minima nos humores e no meio ambiente, onde o organismo vae buscar os seus reconstituintes, e que por isso o organismo levava muito tempo a recuperar-a; demais estava certo de que a existencia ou a não existencia d'esta substancia no organismo não tinha influencia sobre a saude.

Com esta explicação, de resto gratuita, ainda Pasteur conseguiu, não convencer, mas deixar indecisos, aquelles que argumentavam contra a sua theoria, baseados na mutação constante do organismo.

Grawitz atacou-a mais fundamente, mostrando que o modo de ver de Pasteur era inconciliavel com alguns dos caracteres da immuidade. Considerando que uma pustula vaccinica immunisava tão seguramente o organismo como um ataque de variola confluyente, não se comprehendia bem como uma pequena porção de microbios vaccinicos esgotava o organismo tão completamente como o fazia uma legião enorme de microbios variolicos.

Chauveau, pelo seu lado, tendo verificado que a inoculação d'um virus carbunculozo forte tem tanto mais probabilidade de infectar e matar os carneiros argelinos, naturalmente immunes, quanto maior é a quantidade de microbios introduzida, concluia que era bem extraordinario que um terreno improprio á vida de alguns bacillos, por um supposto esgotamento, se tornasse de repente apto para alimentar milhões. Achava elle que a causa da immuidade residia, não no esgotamento do meio, mas sim na impregnação d'este meio por substancias segregadas pelo microbio e toxicas para elle mesmo.

Chauveau pröcurou demonstrar a existencia d'este contraveneno, e o facto de ter verificado que os anhos, nascidos de mães inoculadas com o virus carbunculozo, eram naturalmente immunes para o carbunculo, parecia-lhe ser a prova da sua asserção, porquanto elle admittia com Brauëll, Davaine, Sanchez-Toledo e Bollinger que a placenta não era permeavel á ballestilha carbunculosa. Sendo assim, os anhos, no seio materno, não poderiam ter recebido outra coisa que não fosse as materias soluveis acarretadas pelo sangue.

As razões apresentadas por Chauveau não teem a importancia que á primeira vista parece, nem são de molde a destruir a theoria do esgotamento porque, quando mesmo se admit-tisse que a bacteridia não atravessava a placenta, o contacto do sangue fetal com o ma-

terno na intimidade d'este órgão era sufficiente para que os microbios existentes no sangue da mãe roubassem ao sangue do feto os elementos nutritivos. Talvez fosse esta a razão porque Pasteur não admittiu logo a theoria de Chauveau. Demais a theoria do contraveneno, tal qual a concebera este sabio, não explicava melhor que a de Pasteur a persistencia e a transmissão da immuidade da mãe ao feto.

Podia objectar-se-lhe tambem que um organismo que está em mutação contínua, onde nada é eterno, e que tende constantemente a desembaraçar-se de tudo o que lhe é estranho, não podia conservar durante a vida inteira as substancias que o microbio lhe doara quando tudo o que n'elle existe está sujeito á lei de circulação constante da materia.

Ambas as theorias tinham um lado fraco, disputavam-se ainda primasias, quando uma serie de factos fez lançar no olvido a primeira.

Toussaint tinha conferido a immuidade contra o carbunculo injectando a carneiros o sangue carbunculoso esterilizado pelo calor. D'esta experiencia concluiu Toussaint que só a parte liquida do sangue podia actuar, por quanto os microbios tinham sido mortos pela elevação de temperatura. Pasteur, repetindo esta experiencia, demonstrou que a temperatura a que Toussaint sujeitara o sangue não era sufficiente para matar a bacteridia; de modo que a experiencia de Toussaint não tinha valor algum.

Algum tempo depois Pasteur dizia, em uma nota apresentada á Academia, que ao lado dos microbios da raiva existentes nas medullas dessecadas, com que elle immunisava os hydrophobos, podia bem haver uma substancia não viva que desse um começo de immuni-
dade.

Ferran, pouco depois, enviava uma nota á Academia das Sciencias em que affirmava preservar o homem do ataque da cholera por inoculações de culturas do bacillo virgula. Era no tecido cellular subcutaneo que Ferran fazia a inoculação, porque julgava que o microbio cholericico não se desenvolvia ahi; a acção prophylactica julgava-a elle devida a um habito adquirido pelo organismo que se acostumava á substancia activa produzida pelo microbio. Esta opinião foi vivamente criticada, e só se lhe prestou assentimento quando Pasteur, algum tempo depois, affirmou que não era de todo inverosimil.

Então varios experimentadores seguiram n'este caminho e dentro em breve Wooldrige, Salmon e Smith, Löffler, Roux e Yersin, Char-
rin, Gamaleia e Nicolaier conseguiram vaccinar, por meio dos productos soluveis, contra o carbunculo, a colera-hog (doença microbiana dos porcos), a doença pyocyanica, o tetano, etc., etc.

Depois d'estas brilhantes descobertas, a theoria de Pasteur tinha definitivamente cahido; era evidente que nos principios soluveis

segregados pelos microbios estava a causa da immuniidade. A theoria de Chauveau, tal qual elle a formulara, não podia tambem coadunar-se com a mutação constante do organismo.

III

As theorias de Pasteur e Chauveau reduziam o organismo á condição de cultura inerte de microbios. Uma vez immune, estava—esgotado, para o primeiro d'estes sabios—preenhe de venenos, para o segundo; e nenhum d'elles attendeu a que o organismo não é um vaso de vidro, nem os seus órgãos um extracto de carne. N'elle ha a vida com os seus accidentes; ha a reacção que resulta da actividade e que se não extingue emquanto dura o laço mysterioso que prende as forças physico-chimicas, esse laço vital que as equilibra de modo a harmonisar-lhes o trabalho e a assegurar a existencia do conjuncto.

A passividade não se coaduna com a vida e toda a theoria, qualquer que ella seja, que ponha de parte a actividade organica, é fatalmente falsa. O organismo tem em si, na sua propria estructura, um principio de resistencia que se torna completa quando, em virtude da immunisação natural ou artificialmente feita, os seus elementos soffrem modificações profundas, de maneira a adquirir o poder de resistencia contra um dado agente pathogenico.

Que o organismo tem em si um principio de resistencia é indubitavel.

As portas de entrada para os agentes virulentos são, por via de regra, o involucro exterior e as cavidades naturaes pelas quaes estamos em relação com o ambiente — osapparelhos respiratorio e digestivo.

Normalmente, n'estas cavidades, ao lado das bacterias indifferentes, albergam-se as pathogenicas, silenciosas e inoffensivas. Porque é que, postas em contacto com o organismo, estas bacterias não o infectam? É porque não são sufficientemente virulentas? Não, por certo; inoculadas, as bacterias da saliva pôdem causar a morte. A razão porque não atacam a economia é porque ella tem defesas.

O primeiro obstaculo ao ingresso da bacteria é o epithelio que forra as cavidades. Se elle é são, a bacteria não o atravessa facilmente; e que uma vença esta barreira por ser mais valorosa, não será facil que muitas a sigam, e o numero, é bem sabido, influe na infecção. Watson-Cheyne demonstrou que o *Proteus vulgaris*, que não é microbio pathogenico quando inoculado no coelho na dose de nove milhões, não produz perturbação alguma na vida d'este animal. Se em lugar de nove, são cento e doze milhões de *Proteus* os injectados ao coelho, no ponto de inoculação fórma-se um abcesso, e a morte sobrevirá sempre que a quantidade de cultura inoculada tenha duzentos e vinte cinco

milhões de microbios. Vê-se por esta experiencia que, mesmo para os microbios pouco ou nada virulentos, a introdução de grande quantidade d'elles póde acarretar desordens grandes no seio da economia.

Esta experiencia, provando quanto o numero dos microbios influe na infecção, vem em auxilio do modo de vêr geral que admite que um epithelio são sendo difficilmente permeavel a uma grande invasão de bacterias desempenha, *ipso facto*, um papel preponderante na resistencia á infecção.

Mas ha mais. Os liquidos que banham as nossas cavidades, principalmente as digestivas, productos de secreção de varias glandulas, são por vezes outros tantos estorvos ao desenvolvimento da bacteria.

Na bocca, a saliva é a guarda avançada que começa a desempenhar um papel de destruição sobre as bacterias que ahi se demoram. Mas não se julgue que ella as destroe de prompto. Não; como meio pouco proprio que é para a vida da maior parte dos microbios pathogenicos, a saliva começa por enfraquecer-lhes a actividade, a diminuir-lhes a reproducção, a attenuar-lhes a virulencia. Desempenha n'estas condições o papel dos antisepticos fracos; não destroe os microbios n'um momento, mas pouco a pouco vae-lhes cerceando as funcções até os levar á morte. Os que lhe escapam á acção, progredindo no tubo digestivo, vão encontrar no estomago, se o funcionamento d'este é nor-

mal e regulares as suas secreções, uma nova causa de destruição bem mais poderosa que a anterior.

Ahi o acido chlorhydrico e o acido lactico, emquanto se não combinam ás peptonas e á fibrina, actuam sobre o microbio energica e rapidamente. Não lhes resiste o bacillo da cholera nem o agente da dothienenteria. Se estes passam incolumes ou pouco lesados ao canal intestinal, é porque ao atravessar o estomago não depararam com estes acidos no estado de liberdade, e por isso se furtaram á sua acção.

Chegados ao intestino, os microbios vão encontrando, ao passo que progridem, cada vez mais accentuadas as condições requeridas para a sua existencia.

Isto não quer dizer que no intestino não haja causas de destruição para o microbio e de resistencia para o organismo. No duodeno já o microbio encontra a bile, liquido antiseptico, cujo poder parece dimanar dos saes que contém. O poder destruidor d'esta substancia varia muito e Gley e Lambling foram levados a crer que a bile só é antiseptica quando as substancias que occupam o duodeno tem a reacção acida; será inoffensiva sempre que a reacção seja alcalina.

Ao passo que nos afastamos da primeira porção de intestino, a reacção acida vae diminuindo e portanto melhorando as condições de vida dos microbios, que se dão melhor nos meios alcalinos que nos acidos. Mas ainda na

ultima porção do intestino delgado o microbio está sujeito a condições que, por vezes, não são das mais propicias ao seu desenvolvimento. Se é aerobio, soffre pela falta de oxygenio; aerobio ou anaerobio, sujeita-se á acção deprimente de gazes deleterios, taes como o hydrogenio sulphurado e os principios ammoniacaes volateis, e por fim sustenta a lucta pela vida com milhares de microbios de natureza varia que, como elle, buscam adaptar o meio ás necessidades da sua existencia.

Depois que se demonstrou que uma bacteria, introduzida na cultura d'outra, podia modificar a evolução d'ess'outra e attenuar-lhe a virulencia, e Bouchard provou á saciedade que o bacillo pyocyanico attenua o poder da bacteridia, depois que isto é perfeitamente assente é logico perguntar-se qual o papel que as bacterias saprophitas desempenham *vis-à-vis* das pathogenicas. Afigura-se-nos que este papel, previsto por Bouchard e Charrin, é de superior importancia; nada se sabe porém de positivo sobre o assumpto, mas é logico suppôr, e a tendencia do espirito á generalisação leva-nos a isso, que do mesmo modo que o bacillo pyocyanico ou os seus productos, quando lançados nas culturas da bacteridia carbunculosa, attenuam a virulencia d'esta, tambem as bacterias saprophitas, vivendo no mesmo meio que as pathogenicas, devam por processo analogo attenuar-lhes o poder virulento.

No apparelho respiratorio, outra porta de

entrada para as bacterias, o organismo dispõe tambem de meios de defesa contra a infecção. O epithelio lá está a defender a entrada dos microbios, as secreções da mucosa a attenuar-lhes a virulencia.

Na pelle a barreira anatomica ainda é mais espessa e mais difficil a penetração. Encontram-se ainda ahi os acidos gordos fabricados pelos epithelios secretorios, que os lançam á superficie cutanea, onde desempenham o importante papel de desinfectantes.

Mas não pára aqui a defesa natural do organismo. Se o microbio conseguiu transpôr a barreira epithelial e, supportando todos os obstaculos que se lhe antepozeram, penetrou mais intimamente no organismo, ahi em contacto com o sangue e com os elementos anatomicos, deparam-se-lhe novas causas de destruição. No sangue encontra, se é anaerobio, o oxygenio que o prejudica; o acido carbonico que o intoxica, se pertence ao grupo dos aerobios; soffre com a pressão sanguinea; são-lhe improprias a velocidade e o movimento constantes do sangue. Defronta além d'isso com os elementos anatomicos que, como elle microbio, teem vida e poder e que com elle teem propriedades communs.

Ora se, para produzir a infecção, o microbio tem de arrostar com todos estes obstaculos, mesmo quando ataca individuos que não são immunes, e os elementos anatomicos d'estes já luctam com elle na medida das suas forças,

com mais razão nos individuos refractarios se deve admittir que estes meios de defesa estejam levados ao maximo.

Assim o comprehendeu Grawitz, e baseado n'esse modo de ver tentou explicar a immuni-
dade pela lucta que se travava entre o elemento
anatomico e o microbio invasor, lucta que no
organismo immune terminava pela victoria do
primeiro, porquanto a sua energia e o seu po-
der de assimilação eram maiores. N'esta hypo-
these, os virus attenuados habituariam os ele-
mentos anatomicos á lucta, tornal-os-iam mais
aguerridos, obrigando-os d'algun modo a de-
fender-se, a resistir ao ataque do invasor. N'esta
lucta, emfim, as cellulas do organismo adquir-
iriam propriedades novas que as tornavam mais
resistentes.

A supposta lucta do microbio e da cellula,
invocada por Grawitz, mas de nenhum modo
comprovada, tendia a cahir no esquecimento
quando a descoberta de Metchnikoff sobre a
phagocytose veio trazel-a de novo á estacada.
Metchnikoff tinha reconhecido que os leuco-
cytos do sangue, cuja analogia com as amibas
d'agua doce é grande, tinham como ellas a pro-
priedade de fixar sobre a sua periphéria as gra-
nulações que fluctuam ao redor, de qualquer
natureza que fossem, e portanto sendo mesmo
bacterias pathogenicas.

Para este bacteriologista não se limitava aos
leucocyts este poder; tinham-o egualmente as
cellulas fixas do tecido conjunctivo, do baço,

das amygdalas, da medulla ossea, dos folliculos fechados, das placas de Peyer, dos ganglios, de certos epithelios como o dos alveolos pulmonares etc. Aos elementos d'este segundo grupo deu elle o nome de macrophagos, em opposição aos leucocyts que denominou microphagos. Attribuia elle a estes elementos a propriedade de englobar, digerir e destruir os microbios invasores.

As bacterias que, tendo atravessado a barreira opposta pelo revestimento epithelial, penetrassem no organismo, deparava-se-lhes uma legião de microphagos que lhes vinham ao encontro englobando-as, fazendo-as penetrar no seu protoplasma, digerindo-as emfim; e a adaptação dos microphagos seria tão perfeita que, quando um não conseguisse devorar um elemento parasitario por este ser de dimensões enormes, outro microphago viria em auxilio do primeiro e ambos conseguiriam vencer e devorar a bacteria «cujas dimensões relativamente gigantescas teriam desafiado o appetite dos dois.» As que escapassem ao ataque d'esta primeira legião não deveriam julgar-se a salvo, pois que ainda tinham de se haver com os macrophagos que, fixos, não vinham ao seu encontro, mas esperavam-as, dispostos para a lucta. Esta seria violenta nos individuos immunes, porque o poder de resistencia dos seus leucocyts estaria levado ao maximo, emquanto que seria minimo nos phagocyts dos individuos predispostos a contrahir a doença. Met-

chnikoff para explicar a maior resistencia nos casos de immunnidade, dizia que o augmento das faculdades assimiladoras dos phagocytos *vis-à-vis* dos microbios, que elles evitavam no estado normal, tinha vindo do contacto d'aquelles com os microbios attenuados.

Quando se inoculavam ratos e coelhos com o virus carbunculoso forte, notava-se que as bacteridias se multiplicavam junto dos leucocytos sem que estes, apesar dos seus movimentos amiboides, tentassem englobal-as e destruil-as. A doença seguia assim uma marcha fatal. Se em vez do virus forte se inoculava um virus attenuado, a reacção era energica; os leucocytos vinham em massa cercar o ponto de inoculação e englobar as bacterias. Cada nova inoculação do virus attenuado tinha por-efeito augmentar a phagocytose, de modo que chega um momento em que os phagocytos attingem tal energia na lucta que o virus, por mais forte que seja, fica irremediavelmente vencido.

Ora para o caso da immunnidade adquirida por um primeiro ataque d'uma doença infectuosa o mecanismo é o mesmo. Quando essa doença tende para a cura, os seus microbios vão perdendo pouco a pouco a sua força; de maneira que o contacto dos phagocytos com elles dá-se nas mesmas condições que com o virus attenuado.

A theoria do phagocytismo tal como fica exposta, e foi n'estes termos que Metchnikoff primitivamente a enunciou, ainda que tivesse a con-

firmal-a a analyse cuidadosa de alguns factos, não era sufficientemente comprovativa, nem solidamente baseada, para resistir ás objecções que lhe foram formuladas. Ninguem contesta que a phagocytose se dá no estado normal, e alguns experimentadores reconheceram mesmo que por vezes o poder phagocytario se achava exagerado nos individuos natural ou artificialmente immunes para uma dada doença.

Mas as razões invocadas para a explicação d'este phenomeno não se coadunavam de modo algum com os caracteres da immunidadade. Affirmando Metchnikoff que só do contacto da cellula com o microbio attenuado na sua virulencia é que provinha o poder phagocytario dos elementos cellulares do organismo, como comprehender que mediante a inoculação d'um virus attenuado, n'um ponto restricto do tecido cellullar, todos os microphagos e macrophagos ficassem aguerridos, quando apenas tinha entrado na lucta uma pequena porção d'estes elementos? E como explicar o facto observado de os leucocyts travarem lucta aberta com os microbios attenuados, e fugirem quando estes microbios tinham em alto grau as funcções virulentas? Não eram sempre elles os mesmos corpos, das mesmas dimensões, egualmente faceis de aprisionar n'um e n'outro caso? E quando se conseguiu vaccinar com culturas esterilizadas e filtradas, como explicar a immunidadade pelo phagocytismo se os leucocyts não tinham tido microbios com que luctar?

Que a phagocytose existia, que nos immunes era mais intensa, dizia-o a observação, e os factos de observação são indestructiveis. Mas a explicação que Metchnikoff propunha para o augmento da energia phagocytaria entre os macro e microphagos não era de molde a satisfazer, não resistia á critica. Caiu a theoria, mas o facto sobre que se baseava ficou. Com o estudo das secreções microbianas se veio a demonstrar que Metchnikoff tivera toda a razão em considerar a phagocytose como uma causa immediata da immuniidade; mas provou-se tambem que o exagero da energia dos defensores do organismo tinha outra origem que não a refrega travada com o microbio.

Até aqui as antigas theorias — podemos assim chamar-lhes, ás que precederam a sciencia dos venenos microbianos. O conhecimento d'estas secreções vem definir a infecção, pôr em termos mais nitidos o problema da immuniidade.

SEGUNDA PARTE

Modernas theorias da immunitade.—I. Natureza e origem dos venenos bacterianos.—II. Acção util dos venenos bacterianos sobre o organismo: 1. Modificações dynamicas; 2. Modificações estaticas.

Já tivemos occasião de dizer que varios experimentadores tinham conseguido, pela inoculação de culturas esterilizadas e filtradas, produzir doenças de quadro symptomatico identico ás originadas pelo microbio cujos productos eram injectados. Dissemos tambem que por meio de culturas desprovidas de todo o germen se podia conferir a immunitade, quando inoculadas em pequenas dóses e com certas precauções. Salmon e Smith vaccinaram animaes contra a cholera dos porcos, Wooldridge contra o carbunculo, Charrin contra a doença pyocyanica, Chantemesse e Widal contra a febre typhoide, Foa contra a pneumonia. Depois que se alcançaram estes resultados e se determinou que os microbios desempenhavam na infecção um papel indirecto e que a intoxicacão era de-

vida aos productos segregados pela bacteria, a noção da immuidade começou a tornar-se intelligivel.

Então o estudo da immuidade e da immunisação tornou-se a ordem do dia.

As experiencias executadas e os resultados obtidos dividiram a breve trecho, em dois campos, os microbiologistas.

Uns queriam ver, na alteração produzida pelos venenos bacterianos nos liquidos organicos, a unica causa da immuidade; tiveram assim origem as theorias do poder bactericida attenuante e antitoxico dos humores. Outros procuravam nas modificações soffridas pelos elementos cellulares do organismo em face dos productos bacterianos, a explicação da resistencia á infecção.

Compete-nos estudar os dois lados da questão, pondo em evidencia os factos que authorisam os diversos bacteriologistas a considerar o mecanismo da producção da immuidade de modos tão diversos. Para que possamos chegar a uma conclusão, urge por consequencia estudar as modificações impressas pelos venenos bacterianos aos elementos cellulares e aos humores dos animaes vaccinados. Antes porém de iniciarmos este estudo, cumpre-nos dizer o que se sabe sobre a natureza e origem dos venenos bacterianos.

I

Natureza e origem dos venenos bacterianos

A peptotoxina de Brieger.—As diastases de Arloing.—As toxalbuminas de Brieger e Frankel.—As proteínas de Buchner.—Os venenos não resultam da decomposição dos albuminoides do meio da cultura.—Natureza proteica dos venenos.—Vaccinas químicas.—As nuclealbuminas e as nucleínas de Gamaleia.

Quando Brieger descobriu a peptotoxina nos productos da digestão das materias albuminoides, pareceu que este facto vinha lançar toda a luz sobre a questão dos venenos microbianos.

Assim como a peptotoxina era um alcaloide toxico, formado á custa da decomposição que as substancias albuminoides soffriam pela acção da pepsina, fermento animal existente no succo gastrico, assim tambem os venenos soluveis não seriam mais que os productos resultantes da decomposição dos albuminoides pelos fermentos bacterianos. Investigações ulteriores vieram demonstrar que a peptotoxina não era, como Brieger julgava, um producto da digestão peptica, mas sim um corpo obtido pela acção

do acido chlorhydrico e do alcool sobre os albuminoides.

Esta asserção, feita por Devic e Bouveret, invalidava não só os trabalhos de Brieger sobre a peptotoxina e a typhotoxina, como tambem o methodo seguido por este sabio na extracção das ptomainas. Brieger começava por fazer soffrer ás substancias que analysava uma evaporação prolongada em presença do acido chlorhydrico e em seguida tratava-as pelo alcool. Que confiança póde inspirar este methodo, se sabemos que o acido chlorhydrico e o alcool são capazes de decompor os albuminoides? A que attribuir as ptomainas encontradas, a estas decomposições ou a productos microbianos?

Demais este methodo não podia servir, porque, sendo os reagentes empregados capazes de decompor as albuminas, substancias relativamente estaveis, quem poderia prevêr as transformações profundas que elles imprimiriam aos venenos microbianos, cuja instabilidade parece ser grande? Conclue-se d'aqui que as investigações orientadas d'este modo nada podiam dar que aproveitasse ao estudo da natureza dos productos bacterianos.

Muitos investigadores, e entre elles Arloing, Roux e Yersin encontraram, nas culturas do *pneumococcus liquefaciens bovis* e da diptheria, substancias toxicas cuja acção se approximava da das diastases e que como ellas eram soluveis no alcool. Estas descobertas levaram os seus authores a crêr na natureza diastatica d'estes vene-

nos. Nada, porém, comprova este modo de vêr. Em primeiro logar as diastases microbianas conhecidas não são toxicas, em segundo esta affirmacão não nos diz nada sobre a accão d'essa supposta diastase. É verdade que as diastases vulgares ainda hoje são para nós um enigma; só conhecemos as transformações que ellas são capazes de produzir, actuando sobre dadas substancias; mas para as suppostas diastases encontradas por Arloing e Roux nem isso sabemos. A supposição d'estes authores nada adianta ao estudo da natureza dos venenos microbianos.

Brieger e Frankel, quando estudavam o veneno diphtherico, reconheceram que este se comportava em todas as suas reacções como uma substancia albuminoide, e que tinha uma grande analogia com a albumina do sôro. Ainda aqui o processo seguido por Brieger é suspeito, porquanto, tendo cultivado o bacillo de Löffler n'um caldo ordinario, ao qual juntava ainda o sôro do sangue, o veneno precipitado podia muito bem vir intimamente misturado com os albuminoides do caldo e as reacções obtidas serem d'estes e não dos venenôs; mas como Brieger tinha a ideia fixa de que os venenos microbianos não se podiam formar senão á custa da decomposição dos albuminoides, nunca tentou estudar estes venenos em meios de cultura onde não existisse a albumina. A ideia de Brieger, que, de resto, era ainda ha pouco a de todos os microbiologistas, cahiu desde que se de-

monstrou que nos meios de cultura inteiramente mineraes se encontravam venenos tão activos como nos meios onde existia a albumina.

Polotebnoff e Popoff semearam n'um meio puramente mineral bacterias da putrefacção e viram que a cultura era toxica como quando feita em caldo de carne.

Bergmann demonstrou em seguida que, mesmo depois de fervida e filtrada a cultura de modo a não ficar n'ella nem um unico microbio, esta ainda conservava o seu poder toxico. Guinochet trouxe mais uma prova concludente quando obteve o veneno diphterico, muito activo, cultivando o bacillo de Löffler na urina isenta de albumina. Estas experiencias demonstram á sociedade que os venenos microbianos não são um producto de desintegração dos albuminoides pela acção de fermentos solueis das bacterias, mas sim productos da actividade synthetica dos proprios microbios. Isto não quer de modo algum dizer que estes venenos não sejam de natureza albuminoide. Ha boas razões para o crer.

Nas culturas do bacillo diphterico os venenos separados comportam-se como albuminas. Wassermann notou que ainda que ahi existissem as albumoses, substancias que Kuehne achou identicas pelas suas reacções aos venenos, umas albumoses eram menos toxicas que outras, parecendo-lhe que as mais toxicas eram as toxalbuminas.

Ultimamente Gamaleia demonstrou que os fermentos que actuam sobre os albuminoides annullam ou modificam o veneno diphterico, d'onde conclue este author a sua natureza proteica. Mas o que é verdade é que estes venenos não tem sido obtidos no estado de pureza. O que se sabe bem, pela experiencia em animaes, é que se póde isolar das culturas mais de uma especie de venenos. Na cholera, por exemplo, Gamaleia encontrou um veneno que produz a diarrhea e que se destroe á temperatura de 60°, e outro de acção phlogistica que póde soffrer o aquecimento a 120° sem se destruir.

Gamaleia crê que este segundo não é mais que um producto de decomposição do primeiro. Este seria a toxalbumina, a toxina do bacillo colerico, aquelle a sua proteina. Mas ao lado d'estas duas especies de venenos ha uma terceira que nos importa sobremaneira—são as vaccinas chimicas. Estes productos são inteiramente distinctos das toxinas e das proteínas, porque se tem podido obter vaccinas chimicas com productos volateis das culturas do bacillo virgula. Estas vaccinas immunisãm e não são toxicas. Verdade é que os venenos primitivos extrahidos das culturas podem, inoculados em certos casos, dar a immunidadade. Acontece isto com os extrahidos das culturas do pneumococcus e do vibrião septico.

Ha porém outros casos (diphteria e tetano) em que, longe de conferir a immunidadade, os venenos primitivos injectados em pequenas doses

levam rapidamente os animaes a cachexia. Se porém estes venenos forem aquecidos entre 70° a 80° tornam-se capazes de immunisar os animaes em que se inoculam. Gamaleia suppõe que o aquecimento põe em liberdade a substancia vaccinal, inclusa até ahi no veneno primitivo.

Afigura-se-nos mais razoavel admittir que o aquecimento não actua libertando a vaccina, mas sim decompondo ou modificando a parte toxica do veneno. As razões seguintes parecem confirmar o nosso modo de vêr. É sabido que as toxalbuminas não supportam uma temperatura de 60° em perderem as suas propriedades. Transformam-se pelo calor em venenos secundarios, as proteínas, cujo poder toxico é inferior ao das toxinas; estas proteínas ainda podem perder as suas propriedades pelo aquecimento a altas temperaturas. Por outro lado devemos admittir que não é necessaria a liberdade das vaccinas para que ellas immunisem. Dissemos já que com venenos primitivos se podia vaccinar, e ahi a substancia vaccinal estava intimamente ligada aos venenos toxicos.

Estas duas razões levam-nos a crer que a interpretação de Gamaleia é erronea. Não ha, para o nosso modo de ver, a libertação da vaccina; ha a destruição das toxinas que, por serem muito energicas, produziam mais rapidamente a cachexia e a morte do que a substancia vaccinal produzia a immunidade. Seja como fôr, o que é evidente é que as vaccinas chimicas são distinctas das toxalbuminas e

proteínas e que são também mais estáveis que estes venenos, porque acabamos de ver que sujeitas á temperatura de 70° e 80° se não alteram e, mesmo que sejam levados a 120° como se dá com a cholera, ficam ainda com propriedades vaccinicas.

A natureza chimica d'estas vaccinas é-nos completamente desconhecida, como de resto nos é também pouco conhecida a natureza dos venenos microbianos. Parecem ser albuminoides, mas que especie de albuminas? Uma hypothese de Gamaleia, que tem visos de verdade, nos leva a crer que são nuclealbuminas que pela acção de causas diversas podem dar origem a venenos modificados, as nucleinas, e por uma decomposição mais profunda podem originar as ptomainas.

As nuclealbuminas, descobertas por Miescher, são substancias complexas compostas de albuminas, de bases organicas diversas e de phosphoro. Ora em alguns venenos microbianos notou-se a existencia do phosphoro em quantidade apreciavel. D'aqui o suppor Gamaleia que os venenos bacterianos eram nuclealbuminas.

Trabalhos ultteriores vieram trazer em favor da hypothese de Gamaleia elementos de valor.

Reconheceu-se que estas nuclealbuminas faziam parte de todas as cellulas. Verificou-se ainda, e foi Butschli quem o determinou, que os microbios eram sobretudo constituídos por um grosso nucleo. Por outro lado, os observa-

dores que se entregaram ao estudo da acção dos venenos bacterianos, e que pretendiam comparal-a á acção das diastases, julgando que estes venenos eram segregados pelas bacterias do mesmo modo que a invertina é uma secreção da torula, foram surprehendidos pela descoberta d'um facto que vinha de encontro ao seu modo de ver e que foi, ainda que indirectamente, d'um grande auxilio para a hypothese de Gamaleia. Reconheceram estes experimentadores que nas culturas dos bacillos de Löffler e Nicolaier, quando a vida d'estes microbios era mais pujante, se não encontravam em grandes quantidades os venenos caracteristicos, como deveria acontecer se se tratasse d'uma secreção d'estas bacterias.

Muito pelo contrario verificaram que, quando a cultura declinava e a morte e a destruição se apoderavam das bacterias, é que o meio de cultura se ia tornando cada vez mais toxico. Isto de modo nenhum se harmonisava com a hypothese de que os venenos eram secreções bacterianas, porque uma secreção é sempre um producto da actividade d'um organismo e não o resultado da sua morte e da sua destruição. Era forçoso, portanto, pôr de parte a ideia da secreção e procurar outra origem para os venenos microbianos.

Cantani, em estudos feitos sobre o bacillo virgula, tinha aventado a hypothese de que os venenos estavam inclusos no corpo do proprio microbio; mas como nenhuma prova trouxe em

favor da sua asserção, a sua ideia não foi perfilhada.

Mais tarde Gamaleia provou que retirando das culturas, por meio da filtração, os cadáveres das bactérias, estes, sujeitos a temperaturas muito elevadas, não perdiam por isso o seu poder toxico.

Buchner conseguiu extrahir dos cadáveres das bactérias venenos muito activos, da classe das proteínas, tratando estas bactérias pelos alcalis diluidos em ebullicão. Como se sabe, as proteínas são venenos modificados, e o facto de Buchner nunca ter podido obter por este processo os venenos primitivos, resulta de que o methodo de extracção era, como diz Gamaleia, brutal de mais para que as toxalbuminas podessem resistir sem se decompôr. Aos venenos assim obtidos chamou Buchner *alcalialbuminas*, denominação que não tem razão de ser depois que se verificou que as reacções de natureza alcalina que elles apresentavam eram devidas ao processo de extracção pelos alcalis, porquanto se obtiveram substancias da mesma natureza e propriedades sujeitando os cadáveres de bactérias á acção de liquidos neutros, como a glicerina e a agua, e se reconheceu que as proteínas assim obtidas não apresentavam reacções alcalinas. Haja vista a tuberculose de Koch, que é identica pelas suas propriedades e acção ás proteínas de Buchner e que não apresenta reacções analogas ás obtidas com as alcalialbuminas.

O que se encontrou constantemente em todos os venenos extrahidos dos cadaveres das bacterias foi o phosphoro; tem-n'o em quantidade a tuberculina de Koch. Vimos tambem que as nuclealbuminas, além de substancias albuminoides, tem o phosphoro na sua composição; dissemos que estas nuclealbuminas entravam na composição de todas as cellulas e existiam, principalmente se não exclusivamente, no nucleo; referimos, além d'isso, que os trabalhos de Butschli tinham-n'o levado a affirmar que os microbios eram cellulas de grande nucleo. Sendo assim, parece que a hypothese de Gamaleia deve ser acceita sem reboço.

Depois das experiencias que deixamos citadas, não podemos duvidar de que os venenos bacterianos que causam a infecção e dão a immunidadade se albergam no corpo mesmo dos microbios.

Se é certo que estes são constituídos por um grande nucleo e que as nuclealbuminas entram na constituição d'este nucleo, como no de todas as cellulas, e se é certo ainda que as nuclealbuminas tem o phosphoro na sua composição e elle é encontrado sempre nos venenos microbianos obtidos, a hypothese de Gamaleia é acceitavel, emquanto a technica não conseguir obter os venenos no estado de pureza, para depois se ver se esta hypothese tem ou não fundamento. Com ella nós explicamos tambem a formação dos venenos secundarios.

Às nuclealbuminas correspondem as toxalbuminas de Brieger e as toxinas de Klemperer; ás proteínas ou alcalialbuminas de Buchner correspondem, na hypothese de Gamaleia, as nucleinas.

Qualquer, porém, que seja a natureza dos venenos bacterianos, qualquer que seja a sua origem, o que é um facto é que actuam sobre o organismo umas vezes favoravel outras desfavoravelmente, dando em certas circumstancias a immuniidade e em outras a infecção mortal.

Como é a immuniidade que nos occupa, passemos a estudar a acção util que exercem sobre o organismo, e como este tem uma estatica e uma dinamica estudemos successivamente as modificações dynamicas e as modificações estaticas que os venenos lhe imprimem.

II

Acção util dos venenos bacterianos sobre o organismo

1.º — Modificações dynamicas

Conheim e a diapedese.—Diapedese nos animaes refractarios e não refractarios.—Massard e Bordet e a chimiotaxia.—Experiencia de Bouchard, Charrin e Gley sobre a acção dos productos bacterianos.—A ectasina e a anectasina de Bouchard.—Contestações de Massard, Bordet e Sanarelli.—Metchnikoff e o phagocytismo, etc.

Sempre que uma causa irritante qualquer actua sobre um organismo, não importa de que individuo da serie animal, dão-se constantemente na parte lesada phenomenos de reacção, que se traduzem por um affluxo insolito de cellulas mesodermicas que veem como que circumscrever o mal. Nos animaes superiores, nos vertebrados, são os leucocyts que se encarregam d'esta tarefa, auxiliados pelas cellulas fixas de certos tecidos que, se o elemento perturbador as attinge, se encarregam de o eliminar.

Normalmente os leucocytes emigram para fóra dos vasos, mas esta diapedese só é consideravel quando ha uma causa irritante e então a diapedese normal torna-se um acto pathologico.

Conheim, pelo estudo attento que fez da inflammção, foi levado a considerar a diapedese como o resultado da acção de substancias irritantes sobre os vasos, acção que tinha por effeito a distensão d'estes e a disposição especial dos leucocytes junto das paredes, emquanto que os globulos vermelhos ficavam no eixo do vaso. Os leucocytes assim dispostos perfuravam a parede em virtude dos seus movimentos amiboides e deixavam pequenas aberturas pelas quaes o soro e os globulos rubros podiam passar.

Os physiologistas, na sua maior parte, começaram a ver n'estas alterações vasculares não a acção directa da causa morbida, mas sim a acção nervosa reflexa que produzia ou a paralysisia dos constrictores ou a excitação dos dilatadores. Para elles, portanto, a causa morbida actuava sobre os nervos periphericos e por via reflexa é que se produziam as alterações circulatorias.

Para o caso que nos occupa a causa morbida é o microbio. Este, sabemol-o de sobejo, não actua só pela sua presença mas sim pelos seus venenos; inoculados, estes são susceptiveis de originar as mesmas lesões que se seguem á introducção d'aquelles; portanto são os venenos a causa principal da irritação.

Tivemos já occasião de dizer que, quando se inoculavam culturas virulentas em animaes refractarios e não refractarios, a diapedese não se fazia nas mesmas condições. Ao passo que nos animaes refractarios ella era consideravel, nos não vaccinados o numero de globulos brancos que affluia ao ponto lesado era diminuto em extremo, e esses mesmos não eram capazes de englobar os microbios.

Reconheceu-se tambem que a inoculação de culturas esterilizadas e filtradas de certas bacterias produzia um vivo affluxo de leucocyts, emquanto que as de outros microbios não davam origem á diapedese. Bouchard emittiu então a ideia de que talvez houvesse, nos productos segregados por este ultimo grupo de bacterias, uma substancia estupefaciente para o protoplasma dos leucocyts, substancia que lhes impedia a emigração e portanto a phagocytose, actuando sobre o globulo branco d'um modo analogo aos preparados mercuriaes e ao arseniato de soda, que tambem annullam os movimentos leucocytarios.

A esse tempo Pfeiffer, em estudos sobre vegetaes inferiores, tinha demonstrado que havia uma *chimiotaxia*, isto é, uma propriedade, inherente a certos vegetaes dotados de movimento, de serem attrahidos por dadas substancias chimicas.

Os resultados obtidos por Pfeiffer levaram Massard e Bordet a pensar que a attracção dos leucocyts pelas culturas injectadas podia

muito bem ser devida a propriedades chimio-taxicas inherentes aos mesmos leucocyots.

A supposição de Massard e Bordet teve uma confirmação nos resultados das suas experiencias. Tendo introduzido nos saccoes lymphaticos da rã, tubos fechados n'uma extremidade, uns contendo culturas virulentas de *Bacillus anthracis*, outros simples caldo, reconheceram estes experimentadores que os leucocyots tinham penetrado em grande numero no tubo que tinha a cultura e em pequenissima quantidade no que continha simplesmente o caldo. Se em logar do *Bacillus anthracis* era o *Bacillus cholerae gallinarum*, os leucocyots não affluíam ao tubo. D'aquí concluíram Massard e Bordet que as bacterias segregavam productos diversos; umas produziam substancias que attrahiam os leucocyots e que lhes provocavam os movimentos amiboides; outras, ao contrario, segregavam productos que os paralytavam. Havia assim substancias de chimiotaxia positiva e negativa, segundo attrahiam ou não os leucocyots. Estes sahiam para fóra dos vasos movidos pela attracção irresistivel que sobre elles exerciam as substancias de chimiotaxia positiva.

Por este processo explicavam Massard e Bordet a diapedese e a phagocytose.

A diapedese que Conheim fizera conhecer deixava de ser, como queriam alguns physiologistas, o resultado d'uma acção nervosa reflexa cujo ponto de partida era a irritação dos ner-

vos da região em que os productos bacterianos existiam, e a consequencia a vaso-dilatação que permittia a sahida dos globulos brancos. Para Massard e Bordet a diapedese era o resultado da irritabilidade propria dos leucocyts, despertada pelas substancias attractivas.

A phagocytose era ainda a consequencia d'esta irritabilidade, e a sua explicação era tambem facil. Se n'um dado ponto se inoculava uma cultura virulenta, os microbios ahi existentes começavam por segregar os seus productos, que se disseminavam em seguida dissolvendo-se nos liquidos ambientes; assim o grau de concentração d'estes productos ia diminuindo do seu ponto de origem, os microbios, para a periphéria. Os leucocyts que sob a acção irritante dos venenos bacterianos tivessem sahido para fóra dos vasos, encontravam-se mergulhados n'um liquido differentemente carregado de substancias attractivas; n'estas condições o leucocyto caminharia para o ponto onde essas substancias fossem em maior quantidade, porque esse seria tambem o ponto de maior attracção; assim o leucocyto iria defrontar com o microbio e a phagocytose teria lugar. Se a bacteria, em vez de segregar productos de chimiotaxia positiva, dava origem a substancias de chimiotaxia negativa, os leucocyts eram paralyzados e a infecção tinha logar.

A interpretação que Massard e Bordet deram aos resultados obtidos pelas suas experiencias não é de molde a resistir á critica. Fazem-

do à diapedese tributaria da irritabilidade propria dos leucocyts, como explicar que haja tambem a sahida do plasma sanguineo que constitue o oedema inflammatorio sem attribuir a este plasma uma semelhante irritabilidade? E como explicar que a tuberculina, que tem um elevado poder chimiotaxico, não produza o affluxo dos leucocyts no ponto de inoculação se n'esse ponto não houver a lesão tuberculosa ou lesões analogas, e o vá produzir no lugar de eleição? Considerações d'esta ordem levaram Bouchard, Charrin, Gley e outros a procurar a causa da diapedese n'outras circumstancias que não a simples irritação dos leucocyts.

Bouchard, ao estudar a acção que os venenos bacterianos exerciam sobre o organismo, reconheceu que ao lado das diastases que desempenham um papel util ao microbio, hydratando, desdobrando, dissolvendo e mortificando os elementos anatomicos de modo a pôl-os em condições proprias á vida da bacteria, havia outras substancias de acção util ao organismo, acção que consistia em tornal-o refractario. Sendo assim, imaginou Bouchard que, se inoculasse uma cultura virulenta e ao mesmo tempo injectasse no mesmo animal uma certa quantidade de productos soluveis do mesmo microbio, estes productos vaccinariam e a infecção não teria lugar.

Os resultados colhidos nas experiencias feitas n'este sentido foram um desmentido formal ao seu modo de ver. Por ellas se reconheceu

que a infecção era muito mais grave quando se inoculava a cultura microbiana e os productos soluveis do que quando só os microbios eram introduzidos; de modo que a inoculação dos productos vinha como que augmentar a virulencia da cultura.

Por uma serie de experiencias sobre animaes inoculados com a mesma cultura microbiana, reconheceu que a diapedese era muito menos activa nos que tinham recebido além da cultura a injeccão de venenos soluveis do que nos que apenas tinham sido inoculados. Por outra serie de experiencias Bouchard demonstrou que se podia dominar a immundade adquirida ou natural de certos animaes para uma dada doença, inoculando-lhes, ao mesmo tempo que os microbios, os productos soluveis d'estes ou d'outros microbios pathogenicos; a infecção dava-se então no animal immune; a immundade tinha sido vencida.

Uma das demonstrações mais evidentes d'este facto deu-a Charrin quando obteve a infecção geral do caviaz, animal naturalmente immune á doença pyocyanica, inoculando-lhe a cultura do bacillo pyocyanico e os productos soluveis do mesmo. Sem a introduccão d'estes, a inoculação da cultura não dava mais que uma lesão local sem consequencias de maior; injectados os venenos, a infecção estabelecia-se e a lesão local, que é a expressão grosseira da diapedese, não existia. Dos resultados obtidos n'estas experiencias concluiu Bouchard que nos

productos soluveis havia uma substancia que impedia a diapedese, e que roubava assim ao organismo um dos seus mais seguros meios de defesa—a phagocytose.

Reconhecida a existencia d'essa substancia, restava determinar sobre que parte do organismo era que actuava esse producto bacteriano. Que não era directamente sobre os leucocyts provava-o o facto de não ser preciso que a injectão dos productos fosse feita no mesmo ponto em que tinha tido lugar a inoculação para que a diapedese se não desse. Reconheceu-se mesmo que, se os productos fossem injectados nas veias, mais rapida era a sua acção. Portanto essa substancia não exercia um simples effeito local sobre os leucocyts, mas sim uma acção geral sobre o organismo, como o demonstrou a experiencia de Charrin e Gamaleia, que consistiu em friccionar com o oleo de croton a orelha de um coelho ao qual se injectavam em seguida 10 cc. de cultura esterilizada e filtrada do bacillo pyocyanico; ao mesmo tempo um outro coelho, servindo de testemunha, soffria tambem sobre uma orelha a fricção com uma igual porção de oleo de croton e durante o mesmo tempo. Passadas quatro horas, a orelha do coelho testemunha estava vermelha, quente, inchada, a epiderme levantando-se em phlyctenas, ao passo que a do coelho inoculado com a cultura não apresentava o menor vestigio de reacção local.

Esta experiencia, além de provar que a

acção d'esta substancia é igual sobre todo o organismo, prova ainda que, para que haja a retenção dos leucocyts dentro dos vasos, não é preciso que sejam os microbios a causa da irritação; no caso sujeito o agente irritante era o oleo de croton tiglium.

Duas outras experiencias, feitas por Charrin e Gley, demonstram que a tal substancia que impede a sahida dos leucocyts actúa directamente sobre o centro vaso-dilatador, paralysando-o.

A primeira d'estas experiencias consistiu em excitar o topo central do nervo depressor d'um coelho curarisado, e reconhecer que após esta excitação a vaso-dilatação se dava, traduzindo-se por uma rapida queda da pressão arterial; minutos depois de terminada a excitação, a pressão voltava á normal. Então injectaram-se 10 cc. de cultura pyocyanica esterilizada nas veias do coelho e excitaram do mesmo modo o nervo depressor, mas a vaso-dilatação não se deu porque a pressão sanguinea conservou-se a mesma; logo o centro vaso-dilatador estava paralysado, pois não respondeu á excitação.

A outra experiencia foi feita no mesmo sentido que a antecedente e com o fim de a comprovar. Para isso excitaram o topo central do nervo auriculo-cervical d'um lado e immediatamente a orelha correspondente se congestionou porque todos os seus vasos se dilataram. Mas logo que foi injectada a cultura, como na experiencia anterior, por mais excitações que prati-

cassem sobre o nervo, a vaso-dilatação não se tornou a manifestar.

Os resultados d'estas experiencias eram concludentes; a existencia d'um veneno paralyzador do centro da vaso-dilatação não podia ser posta em duvida. A esse veneno deu Bouchard o nome de *anectasina*, por contraposição ao de *ectasina* com que denominou outra substancia de origem igualmente microbiana cuja acção geral é excitante para o centro vaso-dilatador, produzindo nos lugares d'onde parte a irritação um affluxo insolito de leucocyts e uma exsudação serosa após uma congestão intensa.

Esta ectasina existe em abundancia na tuberculina, e é ella a causa dos phenomenos inflammatorios que se revelam nos pontos lesados pela tuberculose, quando se inocula a lymphá de Koch. Existe tambem em abundancia, se não é ella o unico principio activo, nos venenos modificados, as proteínas de Klemperer ou nucleinas de Gamaleia, a cujo grupo a tuberculina parece pertencer.

Em resumo, Bouchard admittia, como Massard e Bordet, que nos productos bacterianos havia uma substancia que provocava a diapedese, outra que a impedia; mas differia da opinião d'aquelles experimentadores no que respeita ao modo de acção d'estas substancias. As experiencias de Charrin e Gley, sobre que Bouchard se apoiava para affirmar a acção paralyzante da anectasina, foram interpretadas d'um modo diverso por Massard e Bordet.

Como n'estas experiencias os productos soluveis eram injectados nas veias, Massard e Bordet explicavam a não existencia da diapedese pelo facto das substancias bacterianas ficarem dentro dos vasos e exercerem a sua acção atrahente directamente sobre os leucocyts, sem que fosse necessario que elles sahisses para fóra porquanto a causa de attracção estava mesmo dentro do vaso, eram os venenos injectados.

As experiencias citadas podiam de facto prestar-se a esta dupla interpretação, se Bouchard só tivesse obstado á diapedese pela injectão intravenosa dos productos soluveis. Mas como a diapedese póde ser impedida pela introduccão dos venenos quer no ponto em que se inocula a cultura quer ainda em qualquer outro ponto do organismo, a interpretação de Massard e Bordet não tem razão de ser.

Ultimamente Sanarelli contestou o modo de ver de Bouchard, dizendo que a paralyisia vasodilatadora não se produz senão quando se injectam quantidades enormes de cultura, como o fazia Charrin que empregava 10 cc.

Ora no organismo não se fórma ao mesmo tempo uma tão grande quantidade de productos microbianos, a formação d'estes productos é lenta e este facto levaria a crêr, diz Sanarelli, que no momento da inoculação, em que não ha senão poucos venenos formados, a diapedese deveria dar-se, porque os venenos não eram sufficientes para paralyisar o centro vaso-dilata-

dor. Esta affirmação de Sanarelli baseia-se no resultado d'uma experiencia feita pelo mesmo author.

Em tres caviazes, dos quaes um era vaccinado contra o *Vibrio Metchnikovi*, inoculou cinco gottas d'uma cultura d'este microbio na orelha de cada um d'elles, e em seguida n'um dos caviazes não refractarios injectou 5 cc. de sôro extrahido d'um caviaz vaccinado. Verificou então que o que apenas tinha recebido a cultura era victimado pela infecção; o que tinha recebido o sôro resistia após uma doença um tanto longa; o vaccinado era de todos o que menos tinha soffrido. Mas o facto que a nós nos interessa é o d'elle ter reconhecido que em todos se deu uma hyperemia, mesmo no que succumbiu á infecção. Este facto é contrario á hypothese de Bouchard, mas uma experiencia só, sem outras que a comprovem, não deve levar-nos a pôr de parte a engenhosa concepção d'este sabio, concepção que tem por base experiencias concludentes.

Qualquer, porém, que seja o modo de acção dos venenos, e qualquer que seja a especie de immunnidade, adquirida ou natural pouco importa, o que é certo é que os leucocyts dos refractarios veem sempre em numero avultado circumscrever o foco da infecção.

Pondo de parte os bacillos de tetano e diphtheria, de que adiante nos occuparemos, quasi todos os microbios teem uma tendencia á generalisação por todo o organismo. Ora é a esta

generalisação que os phagocytoz se oppoem, englobando-os e destruindo-os na medida das suas forças. Na maior parte dos casos os microbios englobados encontram nos leucocytoz um mau meio para a vida e succumbem dentro da sua prisão animada; mas ha outros que, mais resistentes, se conservam dentro dos leucocytoz, até que chega um momento em que estes cahem n'um estado anormal e então o prisioneiro desenvolve-se, liberta-se e vai produzir a infecção generalizando-se por todo o organismo. Ainda n'este caso os phagocytoz, se não conseguiram destruir a causa morbida, conseguiram ao menos suspender-lhe o crescimento por muito tempo. Haja vista as experiencias de Metchnikoff, de Vaillard, de Ruffer e de Rouget que provam que o affluxo dos leucocytoz é necessario para se oppôr á germinação dos esporos da bacteridia carbunculosa, do carbunculo symptomatico, e do microbio tetanico. N'estas experiencias, os esporos eram introduzidos no tecido cellular envolvidos em papel *buvard* ou algodão, de modo a ser mais tardia a acção dos leucocytoz sobre estes esporos. Viu-se então que estes proliferavam não obstante estarem em contacto com os liquidos organicos, que mais facilmente que os leucocytoz atravessavam o algodão e o papel, enquanto que eram englobados totalmente quando os phagocytoz podiam chegar até elles sem estorvo. Foram estas experiencias, e outras que citaremos a seu tempo, que levaram Metchnikoff a admittir que só o

phagocytismo desempenha um papel na immuni-
dade natural ou adquirida.

Muitos experimentadores, que combatiam a
opinião de Metchnikoff, objectavam que as bac-
terias só eram englobadas quando estivessem
mortas.

Metchnikoff rebateu esta objecção, provando
que a bacteridia englobada por um leucocyto
prolifera activamente quando se extrae este
leucocyto do corpo do animal e se lança n'um
meio de cultura; então o leucocyto morre e a
bacteridia desenvolve-se activamente, o que
prova que ella fôra englobada viva. Não são
porém tão concludentes como esta as expe-
riencias que Metchnikoff apresenta para provar
que as bacterias são englobadas pelos leucocy-
tos conservando toda a sua virulencia. A expe-
riencia com que Metchnikoff argumenta é a se-
guinte.

Injectando microbios da hog-cholera em coe-
lhos vaccinados, produz-se no ponto inoculado
uma suppuração abundante; no fim de dois
dias já se não encontra bacteria alguma no es-
tado de liberdade. Pois se se retira o pus pas-
sados alguns dias e se se injecta nas veias de
coelhos não refractarios, produz-se uma infe-
cção rapidamente mortal. D'este resultado con-
cluiu Metchnikoff que, estando todas as bacte-
rias prisioneiras dos globulos, ellas conserva-
vam dentro d'elles não só a vida mas toda a
virulencia. Parece-nos porém que esta expe-
riencia não é concludente, porque sabemos que

a passagem d'um meio para outro póde augmentar a virulencia d'uma bacteria. Assim nada se oppõe a que pensemos que as bacterias para se tornarem presa dos phagocyots necessitem d'uma attenuação anticipada e que dentro d'elles continuem pouco virulentas, mas que quando passem a outro organismo e se libertem da prisão leucocytaria, adquiram por esse facto uma maior virulencia; e parece-nos isto tanto mais razoavel quanto sabemos que os microbios englobados ou os seus esporos não se desenvolvem dentro dos leucocyots, emquanto que estes conservem intacta a sua vitalidade. Ora se os leucocyots são capazes de impedir o crescimento e a reprodução dos microbios, funcções da primeira importancia em todo o ser vivo, com mais razão podemos admittir a attenuação da virulencia que nada nos prova que esteja augmentada.

2.º— Modificações estaticas

Propriedades bactericida, attenuante e anti-toxica
dos humores

Em contraposição ao exclusivismo de Metchnikoff, para quem a phagocytose é a unica defesa do organismo vaccinado, ergueram-se de todos os lados as theorias humoraes que pretendiam attribuir a immunidadade a uma qualidade particular do sangue e d'outros liquidos do organismo, independentemente de todo o con-

curso cellular. A experiencia de Raulin a que já nos referimos demonstrou á saciedade que a menor alteração impressa a um meio era sufficiente para impedir a vida d'um microbio ou modificar-lhe as suas propriedades. Se assim é, parece justo admittir-se que a introdução dos venenos bacterianos póde alterar os liquidos e tornal-os improprios para a vida da bacteria. Experiencias diversas fallam a favor das propriedades bactericida, attenuante e antitoxica dos humores que passamos a estudar.

Propriedade bactericida dos humores.— Quando Fodor reconheceu que o sangue dos animaes refractarios destruia a bacteridia carbunculosa pareceu que o problema da immunidadade estava resolvido. N'um momento a theoria baseada sobre a propriedade bactericida dos humores ganhou adeptos illustres como Koch, Bering, Buchner e outros. N'esta theoria os liquidos do organismo do animal immune eram considerados como antisepticos. Bering, estudando a acção do sangue dos ratos brancos sobre a bacteridia carbunculosa, verificou que esta era destruida e attribuiu esta destruição á grande alcalinidade do sangue. Buchner pelo seu lado pensava que no sangue bactericida havia uma classe de albuminas, a que chamou *alexinas*, que victimavam as bacterias tornando os liquidos antisepticos.

Ao lado das experiencias que pareciam provar o poder bactericida, havia outras que demonstravam á evidencia que o sangue de ani-

maes refractarios para uma dada doença era muitas vezes um excellente meio de cultura para o seu microbio e inversamente o sangue de animaes não refractarios era dotado por vezes d'um pronunciado poder bactericida. O sangue do cão, animal refractario ao carbunculo, não destroe a bacteridia; o do homem não a ataca, apesar do homem ser pouco propenso a contrahir tal doença; nunca se encontrou tambem humor algum microbicida para o pneumococcus, não obstante haver muitos animaes refractarios ao bacillo de Frankel.

A inversa foi demonstrada pelas experiencias de Fodor e Nuttall que provaram o poder bactericida do sangue dos coelhos (animaes muito sensiveis ao carbunculo) sobre a bacteridia.

D'estes factos se deduz que o poder bactericida não está de modo algum ligado com o estado refractario.

O poder bactericida do sangue foi ao principio attribuido por Metchnikoff á acção que os leucocytes existentes exerciam, mesmo *in vitro*, sobre os microbios. Esta asserção cahiu logo que se provou que o soro só, isento de leucocytes, conservava o poder bactericida.

Metchnikoff mudou então de opinião e demonstrou que o poder bactericida de alguns liquidos do organismo não era devido á existencia de substancias antisepticas, como o queria Buchner, mas sim ao transporte das bacterias d'um meio para outro. Metchnikoff e Haffkine

reconheceram que o bacillo typhico cultivado no humor aquoso do coelho, morre quando é mudado bruscamente para um caldo nutritivo, onde normalmente este microbio vegeta bem. Freudenreich e Christmas obtiveram resultados analogos transplantando bacterias diversas d'uns meios de cultura para outros. Em qualquer d'estes casos muitas bacterias morriam sem que houvesse, nos caldos para onde eram levadas, humores de animaes vaccinados que tivessem as *alexinas* antisepticas.

Mas ha ainda uma consideração que depõe contra a existencia de substancias antisepticas nos humores dos animaes immunes. É sabido que é necessario uma maior quantidade de substancia antiseptica para impedir o desenvolvimento d'uma bacteria do que para a matar. Se o sôro fosse um antiseptico, devia impedir mais facilmente o desenvolvimento d'uma bacteria do que destruil-a e os factos provam o contrario. O sôro, microbicida para a bacteridia carbunculosa em fórmula de bastonete, não produz effeito algum sobre o seu esporo; este desenvolve-se e vegeta n'esse sôro como no melhor meio de cultura. Tal facto foi observado pelo proprio Buchner. N'este caso vê-se que o poder germicida do sôro *in vitro* não está de modo algum em relação com o que se passa no organismo dos animaes refractarios, que são tão immunes para a bacteridia como para o seu esporo.

Os factos tão contradictorios expostos até aqui provam que a immunidadé não pôde ser

attribuida ao poder germicida dos humores dos animaes refractarios. Sanarelli demonstrou que o soro do sangue dos animaes vaccinados contra o *Vibrio Metchnikovi* não era germicida como pareciam provar os trabalhos de Bering e Nissen.

Estes sabios cultivavam o *Vibrio* no soro do sangue de caviazes vaccinados e não vaccinados e reconheciam que, vinte horas depois de feita a cultura, o numero de microbios existente no soro extrahido de animaes vaccinados era quasi nullo, ao passo que no outro soro a vegetação era exuberante.

Sanarelli, repetindo estas experiencias, viu que havia de facto uma diminuição de microbios nas primeiras horas, mas contando-os quarenta horas depois notou que, tanto no soro dos animaes vaccinados como no dos não vaccinados, os microbios eram em numero avultado e proximamente igual; d'onde concluiu que o soro dos vaccinados não possuia mesmo *in vitro* um poder germicida especial, porquanto no soro dos não vaccinados os microbios tinham tambem diminuido um tanto nas primeiras horas. A inoculação de culturas do *Vibrio* feita sob a pelle de animaes immunes mostrava ainda que os microbios se conservavam vivos durante varios dias sem que os humores os tivessem victimado.

Quanto mais se estuda a propriedade microbida dos humores fora do organismo, comparativamente com o que se passa no animal vivo,

mais se fica convencido que as duas séries de factos não se acham em harmonia.

Os partidarios da theoria germicida baseavam-se mais nos resultados obtidos *in vitro* do que no estudo attento dos phenomenos que se passam nos organismos vaccinados. Se este estudo os tivesse occupado mais, reconheceriam logo que havia uma differença caracteristica entre os resultados das suas experiencias e o que se passa no organismo. Ao passo que os humores *in vitro* têm o maximo poder bactericida nas primeiras horas em que actúam sobre os microbios e depois permitem o desenvolvimento activo da cultura, no organismo vaccinado dá-se em geral o contrario; os microbios vivem algum tempo e só depois são destruidos. A theoria do poder germicida não pôde ser arvorada em theoria da immunidad.

Bering, um dos seus mais ardentes defensores, abandonou-a e só Buchner a sustenta ainda, empregando todo o seu talento n'esta defesa, sem poder comtudo obstar á ruina da theoria que a eloquencia dos factos se tem encarregado de destruir.

Propriedade attenuante dos humores. — A theoria do poder germicida, exclusiva como era nas mãos de Buchner, Bering e outros, foi favoravelmente modificada por Bouchard e pelos sabios da sua escola. Sob o nome de poder bactericida dos humores não se limitaram a considerar apenas a propriedade germicida que alguns liquidos do organismo apresentavam, mas

sim toda a modificação que os humores eram susceptíveis de imprimir á bacteria, modificando-lhe as secreções, impedindo-lhe a reprodução, attenuando-lhe em summa a virulencia; e como esta attenuação é a mais palpavel consequencia derivada da accção dos humores sobre os microbios, eis a razão porque lhe chamamos theoria da propriedade attenuante, para a distinguir da theoria de Buchner a que já nos referimos.

Os factos sobre que se baseia esta theoria são: que os microbios cultivados em liquidos do organismo de animaes immunes, vegetam fracamente, perdem algumas das suas propriedades, reproduzem-se com difficuldade e ficam menos virulentos; que, inoculados estes microbios assim attenuados em animaes sensiveis, dão uma doença raras vezes mortal e conferem a immunidadé aos animaes sujeitos. As principais experiencias executadas n'este sentido são as de Roger sobre o streptococcus da erysipela, de Charrin e Roger sobre o bacillo pyocyanico e sobre o microbio do carbunculo symptomatico e de Gamaleja sobre o bacillo carbunculoso.

Roger viu o streptococcus erysipelatoso vegetar exuberantemente no sôro dos coelhos vaccinados, e melhor ainda, do que no dos não immunes; mas esta maior proliferação correspondia a uma attenuação na virulencia d'este microbio; as lesões originadas por elle eram muito menos graves do que as produzidas pelos streptococcus cultivados no sôro normal.

Charrin e Roger verificaram que o soro dos coelhos vaccinados não era, como o soro dos coelhos sensíveis, um bom meio para a cultura do bacillo pyocyanico; muito pelo contrario o microbio desenvolvia-se a custo, tardiamente, perdia a funcção chromogenica e a virulencia era notavelmente diminuida.

Por outro lado, Gamalela tinha reconhecido que nos carneiros muito vaccinados a inoculação do bacillo carbunculozo provocava o oedema da região inoculada sem que houvesse a diapedese, e no entanto as bacteridias iam desaparecendo pouco a pouco. Emmerich e di Mattei verificaram que o microbio do tabardillo soffria uma attenuação rapida no corpo dos porcos vaccinados.

Os resultados obtidos nas experiencias que deixamos citadas provam que os humores dos animaes vaccinados exercem um certo poder attenuante sobre as bacterias pathogenicas. Mas este poder não vae tão longe que chegue sempre a produzir uma verdadeira attenuação, se se admitte que a attenuação só é real quando ella persiste atravez de varias gerações d'esse microbio. Nem mesmo o poder attenuante se manifesta sempre em todos os animaes immunes; nos naturalmente refractarios este poder não existe e, até pelo contrario, é uma pratica corrente de bacteriologia o fazer passar um microbio por organismos naturalmente resistentes para lhe augmentar a virulencia.

O que se conclue de tudo isto é que os

humores dos animaes immunisados por uma doença anterior, ou pela injeccão de venenos solúveis, adquirem um poder attenuante que desempenha um importante papel na resistencia á infecção. Se algumas vezes se tem verificado que esta attenuação se não dá, não parece esse facto sufficiente para invalidar os resultados favoraveis obtidos tantas vezes; demais o poder attenuante póde affectar todos os graus; póde ser tão elevado que annule as funções mais importantes da vida da bacteria e a conduza á morte, ou tão pouco accentuado que se limite a impedir-lhe a germinação por alguns momentos apenas, de modo que seja inapreciavel a sua acção passageira.

Propriedade antitoxica dos humores. — Os microbios da diptheria e tetano, como algúes dissemos, produzem doenças eminentemente tóxicas e tem de particular o originarem a infecção sem se generalisar no organismo. São, portanto, os seus violentos venenos, como de resto está provado á evidencia, que se generalizam e produzem a infecção característica; nenhuma doença infectuosa por consequencia se presta tão bem ao estudo dos venenos microbianos, da infecção e da immunisação como o tetano e a diptheria. Por isso, um sem numero de bacteriologistas, Bering, Kitasato, Camara Pestana, Brieger e muitos outros conseguiram dentro em pouco tornar o tetano e a diptheria das doenças mais bem estudadas, inventando processos de immunisação preventiva e de cura

d'estas doenças pelo soro de animaes vaccina-
dos e descobrindo uma nova propriedade dos
humores dos animaes immunes — a proprie-
dade antitoxica.

Bering, divorciado da theoria do poder bac-
tericida mas sempre fiel á doutrina humoral,
procurou vêr se os liquidos do organismo vac-
cinado exerceriam sobre as toxinas uma acção
destruidora; n'este intuito, tomou o tetano e a
diphtheria para objecto do seu estudo. As expe-
riencias feitas em collaboração com Kitasato pro-
varam a veracidade da ideia de Bering. Como
não conheciam processo algum para immuni-
sar animaes contra o tetano e diphtheria, Bering
e Kitasato fizeram as suas primeiras experien-
cias sobre os que accidentalmente tinham
adquirido a resistencia sobre estas doenças.

Assim, obtendo um coelho immune, sangra-
ram-no e injectaram este sangue no peritoneo
de dois ratos. Vinte e quatro horas depois ino-
cularam os dois ratos que tinham soffrido a in-
jecção e outros dous servindo de testemunhas,
com uma cultura activa de microbios tetanicos;
o resultado foi a morte das testemunhas, trinta
horas depois, ao passo que os tratados pelo
sangue nada apresentavam de anormal.

Em outra experiencia, em lugar de empre-
garem o sangue injectaram apenas o soro e o
resultado foi o mesmo; concluíram então que o
soro tinha propriedades preservativas.

Com a experiencia que se segue consegui-
ram demonstrar que o soro dos animaes vacci-

nados destruiu a virulencia dos venenos tetanicos. Em um tubo de vidro misturaram 5 cc. de soro d'um coelho vaccinado e 1 cc. de cultura do bacillo de Nicolaier. Inocularam então quatro ratos, cada um com $\frac{2}{10}$ de centimetro cubico da mistura, sem que nenhum apresentasse symptomas de intoxicação, ao passo que as testemunhas, que apenas tinham recebido 1 millimetro cubico cada uma, succumbiram 36 horas depois.

Experiencias analogas foram feitas com o soro de animaes vaccinados para a diptheria e os resultados foram identicos, deixando ver que este soro tem uma propriedade antitoxica determinada, emquanto que o soro dos animaes não vaccinados é incapaz de destruir ou modificar as toxinas.

Estes resultados tão brilhantes levaram os partidarios das theorias humoraes da immunidadade a imaginar que esta era a consequencia da propriedade antitoxica dos humores. Mas as experiencias de Vaillard e Kitasato sobre o soro da gallinha, animal refractario ao tetano, provaram que tal soro não tinha poder antitoxico algum e que só adquiria este poder se lhe fosse injectada a toxina tetanica. A immunidadade natural não póde ser, portanto, explicada pelo poder antitoxico dos humores. Restava só á theoria antitoxica o limitar-se a explicar a immunidadade adquirida; mas nem essa, como veremos, póde ser attribuida aos proteides defensivos. É certo que as experien-

cias de Klemperer e muitos outros tinham demonstrado que o soro de coelhos vaccinados contra o pneumococcus tinha propriedades preventivas e curativas quando inculado em coelhos sãos ou atacados pelo microbio de Talamon-Frankel; mas este facto não demonstra de modo algum que o poder antitoxico é a causa da immuniidade, porquanto Vaillard tinha demonstrado que os coelhos inoculados na cauda com o bacillo tetanico adquiriam a immuniidade e nem por isso o sangue ficava dotado do poder antitoxico. Roux pelo seu lado tinha reconhecido que os animaes tetanicos, tratados pelo soro, não obstante possuirem um sangue antitoxico, ficavam sem immuniidade e succumbiam aos progressos da doença. Issaef demonstrou ha pouco que os coelhos vaccinados contra o pneumococcus eram tão sensiveis ás toxinas d'este microbio como os coelhos não immunes.

Observações d'esta natureza levam-nos a concluir que a immuniidade não está de modo algum dependente do poder antitoxico dos humores. O poder preventivo e curativo do sangue e do soro dos animaes immunes não reside por certo na existencia das antitoxinas.

Antitoxinas são substancias que se formam no organismo de um animal quando este é atacado por um microbio ou por uma toxina. Estas substancias têm a propriedade de neutralizar a toxina e de destruir o microbio. A antitoxina é uma substancia que se forma no organismo de um animal quando este é atacado por um microbio ou por uma toxina. Estas substancias têm a propriedade de neutralizar a toxina e de destruir o microbio.

CONCLUSÃO

Depois de termos esboçado a largos traços a historia dos venenos microbianos e estudado as alterações estaticas e dynamicas impressas ao organismo sobre que actuam, depois de termos apresentado e criticado as diversas theorias, cellular e humoraes, resta-nos dizer que o difficil problema da immunidadade não está ainda definitivamente resolvido e que a hypothese occupa um vasto logar em qualquer conclusão a que se chegue.

Metchnikoff diz algures que apesar de todo o zelo, energia e talento dispendidos, os partidarios das theorias humoraes não ganharam a sua causa. É justo que digamos tambem que a theoria cellular, exclusiva como é, propondo-se explicar não só a immunidadade adquirida como a natural, não attingiu tambem o seu fim. Ninguém contesta que o phagocytismo desempenhe um papel importante na immunidadade adquirida, mas não se póde pôr em duvida

tambem a propriedade bactericida ou melhor attenuante de certos humores; as experiencias que descrevemos quando tratamos d'esta propriedade são por demais concludentes. Baseado n'ellas foi que Bouchard estabeleceu a sua theoria eclectica admittindo no mecanismo da immunnidade adquirida dois factores: a alteração chimica dos humores, que origina o estado bactericida, e a alteração dynamica das células, que produz a phagocytose. Uma notavel experiencia de Roger veio demonstrar que as alterações dynamicas dos differentes elementos solidos do organismo, os tornavam verdadeiramente bactericidas.

N'esta experiencia Roger destacou os membros posteriores a dois caviazes, dos quaes um vaccinado contra o carbunculo symptomatico. N'um dos membros de cada caviaz injectou uma cultura virulenta do carbunculo symptomatico e collocou na estufa os quatro membros. Vinte e quatro horas depois verificou que o membro inoculado pertencente ao caviaz não refractario estava tumefacto, emphysematoso e crepitante á pressão; o membro do refractario que tinha sido egualmente inoculado, nada apresentava de anormal, bem como os outros dois membros que não tinham sido inoculados. Para que os resultados obtidos n'esta experiencia não podessem ser attribuidos ao poder do sangue existente n'estes fragmentos, Roger repetiu-a, tendo o cuidado de fazer passar uma corrente d'agua salgada pela aorta dos

animaes mortos para a experiencia; os resultados obtidos foram os mesmos.

Estes resultados, por demais significativos, tornam bem evidente que os elementos solidos dos animaes vaccinados ficam n'um estado bactericida particular, e veem em auxilio da hypothese de Bouchard que admite que a immuni-
dade deriva da modificação nutritiva das cellu-
las do organismo, modificação que se produz pelo contacto dos elementos solidos com os ve-
nenos microbianos ou com os humores proye-
nientes de animaes vaccinados.

Alguns microbiologistas admittem que os venenos microbianos se combinam aos elemen-
tos do organismo e lhe mudam assim o typo nutritivo; outros julgam que a acção dos vene-
nos se faz por simples contacto, sem que haja combinação alguma, analogamente á acção do
alcoól que modifica com a sua passagem o dy-
namismo cellular.

Seja como fôr, o que é um facto é que o es-
tado de vaccinado implica a ideia de vaccinação
de cada uma das cellulas do organismo.

Este estado particular das cellulas permite
explicar bem a transmissão hereditaria da im-
muniidade, porque nós sabemos pelos estudos
de Bouchard que os desvios nutritivos se pro-
pagam por via de geração cellular, podendo fa-
zer-se sentir atravez de varias gerações; e só
assim se concebe a persistencia da immuniidade
quando o poder bactericida dos humores cessa.

Para o caso da immuniidade natural deve

admittir-se também que a causa da resistencia á infecção está no typo especial de nutrição dos elementos constituintes dos organismos naturalmente immunes; n'estes como em nenhuns outros, a phagocytose desempenha um papel preponderante.

Estas modalidades do typo nutritivo dos elementos cellulares devem, pelas relações intimas que ha entre os solidos e os liquidos do organismo, traduzir-se por alterações, ainda que minimas, na constituição dos humores. Por isso é que nós admittimos que a immunidadé é a resultante d'um certo numero de factores: alteração do meio pelos productos microbianos, modificações dynamicas e nutritivas dos elementos, exágero da phagocytose, creação da tolerancia, repercussão das cellulas modificadas sobre a constituição dos humores, eis a successão dos phenomenos que originam a immunidadé e lhe asseguram a transmissão hereditaria.

PROPOSIÇÕES

Anatomia — A theoria do crescimento dos nervos á periphéria é a que melhor explica a neurogenese.

Physiologia — Os nervos teem funcções analogas aos fermentos soluveis.

Materia medica — A experimentação physiologica é insufficiente para fixar as propriedades therapeuticas d'um medicamento.

Pathologia externa — O melhor tratamento das grandes nevralgias pelvicas é a histerectomia vaginal total.

Medicina operatoria — No curso das operações sobre os annexos do utero em suppuração, a analyse bacteriologica do pus impõe-se.

Partos — A symphyseotomia substitue hoje com vantagem, em muitos casos, a embryotomia e a operação cesariana.

Pathologia interna — A epilepsia chamada idiopathica é quasi sempre de origem infectuosa.

Anatomia pathologica — O tabes infantil descrito por Mallet é anatomo-pathologicamente uma nevrite intersticial hypertrophica progressiva da infancia.

Medicina legal — O numero de fórmas criminaes augmenta com o progresso do altruismo.

Pathologia geral — O agente da folliculite agminada tem uma origem equina.

Visto,

Moraes Caldas.

Imprima-se.

O director interino,
Dr. Souto.

These defendida a 17 de outubro de 1893 e approva-
da plenamente com louvor,

SOB A PRESIDENCIA DO EX.^{mo} SNR.

Dr. José Carlos Lopes

E SENDO ARGUMENTES OS EX.^{mos} SNRS.

Dr. Pedro Augusto Dias

Dr. Eduardo Pereira Pimenta

Dr. Antonio d'Oliveira Monteiro

Dr. Maximiano A. de Lemos