



Sala 5  
Gab. —  
Est. 56  
Tab. 7  
N.º 44

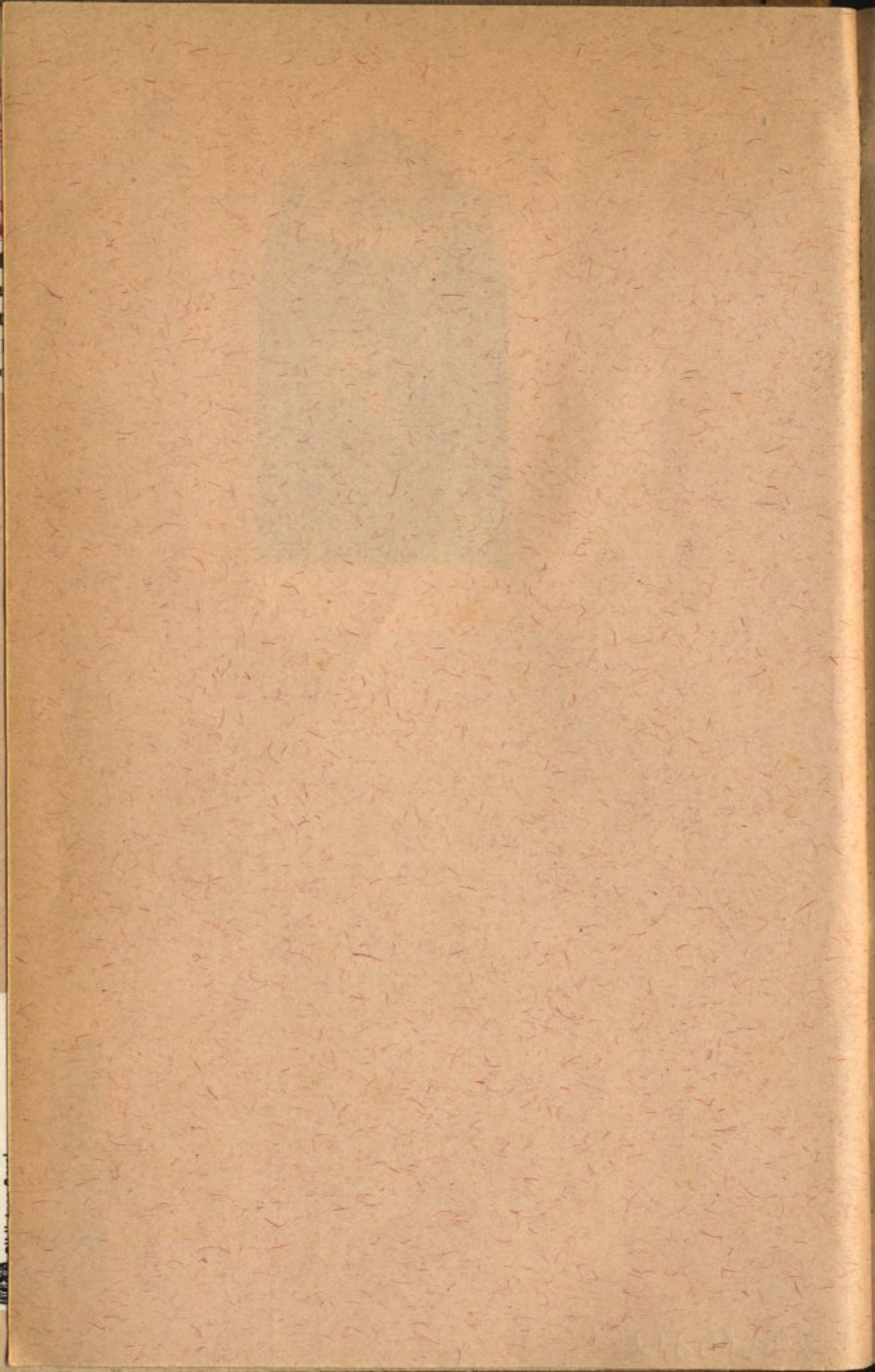


UNIVERSIDADE DE COIMBRA  
Biblioteca Geral



1301500323

b 24475312



A SERO-THERAPIA

NAS

MOLESTIAS INFECTUOSAS

ESTADOS DE TERRA DE CEARÁ

# A SERO-THERAPIA

PARA

MOLESTIAS INTESTINAES

DE

INTELLIGENCIA DA BOMBA

COIMBRA

IMPRIMARIA DA UNIVERSIDADE

1901

ESTUDOS DE THERAPEUTICA GERAL

---

# A SERO-THERAPIA

NAS

MOLESTIAS INFECTUOSAS

POR

LUCIO MARTINS DA ROCHA



COIMBRA

IMPRESA DA UNIVERSIDADE

1894

---

DISSERTAÇÃO INICIAL

ACTO DE CONGRUOSAS NOTAS

FACULDADE DE MEDICINA

UNIVERSIDADE DE COIMBRA



**DISSERTAÇÃO INAUGURAL**

---

PARA O

ACTO DE CONCLUSÕES MAGNAS

NA

**FACULDADE DE MEDICINA**

DA

UNIVERSIDADE DE COIMBRA

BRITISH MUSEUM

A

**MINHA MULHER**

MEMORIA DE NRO SOCRO

MEMORIA DE NRO SOCRO

MEMORIA DE NRO SOCRO

À

MEMORIA DE MEU SOGRO

A

MINHA SOGRA

A

MEU CUNHADO

MEUS PARES

MEUS IRMÃOS

1810

A

MEUS PAES

A

MEUS IRMÃOS

ILLUSTRADO CORPO DOCENTE

FACULDADE DE MEDICINA



AO

ILLUSTRADO CORPO DOCENTE

DA

FACULDADE DE MEDICINA

## PRELACIO

O estudo das moléculas inorgânicas não é mais do que  
e abrange no vasto campo das ciências químicas.  
Il não é para admirar tal desenvolvimento de actividades  
afectadas a estas e a outras que nos tornem os indus-  
triais e a ciência, e a cada dia que passa, mais  
existências e algumas das nossas.  
Influenciadas por tão rápido progresso da vida, pelo  
ela, vamos de novo atentar a este estudo desde que  
esta abrange de modo tão amplo, e com os seus estudos  
nos os tipos, a respeito do momento decisivo, em que  
to inmensa labor das actividades bacteriológicas, surgiram  
as suas funções e actividades, com que podemos contar  
vamos, e as suas partes mais importantes da química  
inorgânica, e a importância da química orgânica, e a  
A nossa esperança é que a obra seja a de sempre.  
No horizonte, um talo também, já hoje, também, com  
tudo, um claro amanhã. É a nossa tarefa, e a nossa

## PREFACIO

O estudo das molestias infectuosas cada vez mais domina e absorve no vasto campo das sciencias medicas.

E não é para admirar tal convergencia de actividades, se attendermos á guerra cruel e tenaz que nos movem os infinitamente pequenos, roubando, em cada dia que passa, muitas existencias, e algumas bem preciosas.

Impressionados com tão tragica revelação da lucta pela vida, votamos decidida attenção a este estudo desde uma certa altura do nosso curso medico ; e, com os olhos sempre fitos no futuro, almejamos o momento decisivo, em que, do incessante labor dos gabinetes bacteriologicos, surgissem as armas certeiras e infalliveis com que podessemos combater victoriosamente, até nos pontos mais reconditos da economia invadida, o implacavel inimigo que o microscopio revelava.

A anciada esperança quasi chegou a abandonar-nos.

No horizonte, um tanto sombrio, já hoje lampeja, com-tudo, um clarão animador. É a sero-therapia, o emprego

therapeutico do soro dos animaes refractarios a uma determinada molestia infectuosa contra essa molestia.

Fitamos esta luz e proposemo-nos determinar o que n'ella haveria de pureza ou falso brilho, escolhendo o assumpto para dissertação inaugural.

Antes de mais nada, devemos, porém, fazer uma franca e plena confissão. Este trabalho não é o fructo original da nossa actividade observadora.

Tentámos ainda algumas experiencias no Gabinete de Microbiologia da Faculdade de Medicina; mas em breve a sua pobreza venceu-nos.

Em razoaveis condições quanto á parte instrumental, o Gabinete encontra-se em grande falta no que respeita a installações necessarias e indispensaveis a variadas investigações bacteriologicas; e realisar sem ellas experiencias de uma certa ordem seria uma imprudencia por todos os motivos condemnavel.

Na impossibilidade, pois, de podermos apresentar o fructo de algumas horas passadas em demorada observação, limitar-nos-hemos á exposição e critica dos principaes trabalhos que tem vindo a lume n'este districto da therapeutica geral.

Bem sabemos que tudo isto é pouco para a epocha que atravessamos; mas a tarefa nem assim mesmo deixa de ser ardua e espinhosa. Como em todos os problemas biologicos da actualidade superabundam n'elle as experiencias contradictorias, as opiniões controversas; e não é cousa facil em meio d'este *mare-magnum* avaliar dos motivos de taes dissidencias e discernir o positivo do duvidoso.

Por isso n'este pobre trabalho não faltarão lacunas; mas contámos sempre que a benevolencia dos que o lerem encontrará em cada uma das suas paginas a sinceridade dos nossos desejos.

Foi esta mesma benevolencia, já prevista, que muitas vezes nos retemperou a energia, alquebrada outras tantas pela idéa da nossa pequenez perante a grandiosidade do assumpto.



## INTRODUCCÃO

Conhecer a causa das molestias, discernir o seu modo de acção: eis o problema proposto desde a origem da medicina, e que mais tem preocupado a intelligencia humana, ha dois mil annos a esta parte.

Para um grande grupo de molestias — as infectuosas — essa causa foi revelada, com todos os caracteres de positividade, por PASTEUR. Armado com o argumento victorioso que lhe dão os seus phenomenaes trabalhos sobre as fermentações e a geração espontanea, PASTEUR penetrou firme e resolute no dominio da pathologia e demonstrou, com todo o seu talento de experimentador, que o miasma, o virus, o fermento emfim, gerador da molestia, é, como nas fermentações, um agente vivo, um ser microscopico, capaz de se reproduzir prodigiosamente.

O golpe, tão certamente vibrado, abalara consideravelmente a antiga pathologia, vacillante entre a concepção de CLAUDE BERNARD, procurando reduzir a molestia a uma sim-

..

ples elaboração physiologica, e a velha e infecunda doutrina vitalista da espontaneidade morbida.

E assim se volvia á antiga definição: — *morborum causa externa, morbus corporis reactio*.

A lucta contra esta nova doutrina surgiu immediatamente. PASTEUR foi olhado como um destruidor, um revolucionario, um visionario scientifico, mas com a coragem e convicção que dá a verdade descoberta, tudo ouviu, e pouco a pouco conseguiu impôr esta grande verdade aos adversarios intransigentes.

É justo, todavia, confessar que, como todas as grandes descobertas, esta vinha sendo preparada desde longo tempo.

Os espiritos, altamente observadores, desde muito se viam preocupados com as analogias, embora afastadas, mas reaes, entre a fermentação e a putrefacção de um lado, e as molestias agudas e contagiosas, de outro; a ponto de BAYALE affirmar que o conhecedor da verdadeira natureza das primeiras, seria do mesmo modo o conhecedor das segundas.

A par d'esta doutrina caminhava a do parasitismo grosseiro iniciada pelos agronomos latinos VARRO e COLUMELLA e continuada depois por LANGUIS, REAUMUR, RASORI, RASPAIL, etc.

Estas duas doutrinas não traziam, porém, o cunho da imposição. O parasitismo carecia de provas sufficientemente justificativas; a doutrina chimica era mysteriosa de mais para explicar phenomenos envoltos no mesmo mysterio. Por isso, nem a theoria de LIEBIG, fazendo derivar as fermentações de uma acção de presença ou catalyse de um corpo provocador sobre um outro susceptivel de decomposição,



nem a dos estados virulentos da materia, resultantes de alterações isomericas dos humores e tecidos animaes, segundo ROBIN, puderam conseguir o consênsuo mesmo dos mais fa-  
ceis de contentar.

Foi neste estado, um tanto cahotico, que PASTEUR nos veio demonstrar, com provas bem palpaveis, que as fermentações derivam da vida, multiplicação e nutrição de seres microscopicos, havendo para cada uma d'ellas — lactica, butyrica, acetica, etc., um agente unico, especifico. D'aqui á pathologia pouco restava, como já o dizia BAYALE.

O transporte não se fez esperar muito. Pouco depois descobria-se a verdadeira causa productora do carbunculo — a *bacteridia carbunculosa* — obra de DAVAINÉ, RAYER, BRAUELL, DELAFON, PASTEUR, etc.

Consecutivamente PASTEUR dá-nos o methodo das *culturas successivas* em meios liquidos, inertes, podendo d'este modo isolar-se o infinitamente pequeno e assistir-se á sua multiplicação; um pouco mais tarde KOCH faz conhecer a importancia dos *meios culturaes solidos*.

Com estes dois elementos de progresso a bacteriologia assiste á ampliação consideravel do seu dominio; o microscopio traz á luz da evidencia os agentes das septicemias chirurgicas, da febre typhoide, tuberculose, cholera, pneumonia, lepra, tetano, diphteria, mormo, etc. E este numero augmenta dia a dia, mercê da actividade scientifica a que assistimos.

Dissemos atraz que os antigos observadores se impressionavam tambem com as analogias entre a putrefacção e as molestias contagiosas. Durante muito tempo, com effeito, as

emanações putridas foram consideradas como provocadoras de diversas enfermidades. A infecção não passava de uma intoxicação; o veneno putrido era procurado por toda a parte.

GASPARD, em 1822, suppo-lo um corpo visinho do ammoniaco.

PANUM, em 1856, affirma a sua natureza inorganica.

BERGMANN e SCHMIEDEBERG, em 1868, julgam, emfim, encontrar-o em um alcaloide extrahido da levadura de cerveja putrefacta e a que deram o nome de *sepsina*.

A doutrina chimica grangeou, porém, poucos adeptos; carecia da base scientifica essencial — a uniformidade chimica, symptomatica e anatomo-pathologica. Eram muitos os venenos encontrados, e diversos os symptomas e as lesões por elles provocados.

Com a descoberta dos infinitamente pequenos tudo se explicou para a eschola vitalista. Desde então o verdadeiro veneno putrido apparecia sob a fórma de um agente vivo, e as infecções putridas sob a de infecções microbianas.

Alguns chimicos tentaram ainda o ultimo esforço para sustentar a sua doutrina; e outros, como PANUM, pretendiam harmonisar as duas; mas a bacteriologia, na sua rapida evolução, não os attendeu. No entanto, os trabalhos dos chimicos alguma verdade abrigavam, verdade que mais tarde surgiu, o que naturalmente devia succeder, porque os factos bem observados passam intactos atravez das gerações, variando unicamente a sua interpretação.

Esclarecida a etiologia, pensou-se na pathogenia; e, como

o agente, para viver, necessitava de alimentos; e, como por outro lado, se multiplicava prodigiosamente, a sua qualidade morbigena devia derivar das suas exigencias nutritivas e do seu numero.

Concurrencia vital e acção mechanica — taes os factores invocados para explicar a molestia e a morte.

Roubando os elementos necesarios á nutrição das cellulas, deixam estas em poucas condições de vitalidade; multiplicando-se, vão arrastados pelo sangue obliterar os capilares de orgãos importantes.

Estes factores, reaes sem duvida, foram desde logo considerados como muito áquem de toda a verdade. A symptomatologia, por vezes alarmante, de certas infecções agudas, contrastando demais com a pouca intensidade das lesões, não podia evidentemente encerrar-se nos acanhados limites de uma interpretação tão restricta.

As bacterias deviam necessariamente possuir armas mais perigosas, e hoje sabe-se muito bem que taes armas são productos venenosos por ellas elaborados.

Estes productos, cuja existencia TOUSSAINT e CHAUVEAU affirmaram, embora sem provas, na historia natural da bacteridia carbunculosa, teriam certamente entrado na pathogenia da infecção desde 1880, quando PASTEUR, filtrando as culturas da cholera das gallinhas, provocara com o liquido filtrado symptommas toxicos; mas o sabio mestre, vendo por toda a parte a infecção, repudiava energicamente a analogia d'esta com a putrefacção.

Era de prever. Quando uma ideia original e justa surge

em qualquer ramo dos conhecimentos humanos, é bem raro que não tente dominar ou mesmo excluir as noções anteriormente adquiridas. E isto resulta não da parcialidade do inventor para com a sua propria ideia, mas da necessidade, em que se encontra, de fazer *taboa rasa* de todas as noções preconcebidas, para melhor concentrar o seu espirito sobre a ordem de factos, ignorades pelos predecessores.

Em 1884, porém, LÖFFLER descobre o bacillo da diphteria; é, verificando que não se generalisa ao organismo, conclue, e com razão, que só um veneno violento, por elle elaborado, podia provocar os symptomas observados.

Um anno depois, BOUCHARD nota uma acção toxica especial nas urinas dos cholericos, e, em 1887, CHARRIN demonstra definitivamente, na molestia pyocyanica, o papel predominante dos venenos.

Consecutivamente apparecem novos factos positivos, como os de ROUX e CHAMBERLAND na gangrena gazosa, de ROUX e YERSIN na diphteria, de KOCH na cholera, de ROUX, VAILLARD, CATTANI, TIZZONI, VINCENT no tetano, etc. Provado estava, assim, que a virulencia das bacterias residia principalmente nos seus productos toxicos. As experiencias ultteriores só têm confirmado estes dados.

A infecção é, pois, principalmente uma intoxicação, mas uma intoxicação especial provocada por um veneno especifico.

«*Multa renascentur quae jam cecidere...*» cantava o DANTE com uma melancholica ironia, e, antes d'elle, o grande philosopho ARISTOTELES, paraphraseando o «*Nihil sub sole no-*

vum» do poeta latino, dava a entender que provavelmente toda a sciencia tinha sido completamente explorada e de novo inteiramente esquecida.

Se estas duas sentenças abraçam o cyclo certo das cousas humanas, é necessario tambem admittir, que o trabalho incessante que observamos no campo scientifico, vem trazer um novo elemento, que faz reaparecer mais tarde, sob uma fórma mais efficaz, uma ideia arruinada pelo tempo, ou lançada ao esquecimento.

Tal o succedido com os venenos microbianos.

Quando o progresso da sciencia experimental nos veio dizer, que na infecção os phenomenos morbidos eram de ordem toxica, julgou-se assistir a um d'esses acontecimentos jámais previsto, e, todavia já o fôra, e quasi mesmo realiado nos trabalhos de PANUM e seus successores.

Conhecidos os principaes elementos offensivos das bacterias — *os seus venenos* — pensou-se, no começo, que as diversas alterações organicas e perturbações funcionaes dependiam de um só d'estes venenos.

Não assim o pensar de hoje. Os factos fornecidos pela experimentação physiologica e pela analyse chimica conduziram-nos á sua pluralidade. Foram mais além. Mostraram-nos que a mesma bacteria elabora productos nocivos á sua propria existencia e favoraveis á economia. D'estes os mais importantes são os productos vaccinaes ou as vaccinas chemicas, bem evidenciadas por todos os experimentadores, desde que CHAMBERLAND e ROUX patentearam a sua existencia na gangrena gazosa.

Os mesmos factos experimentaes deixaram ver tambem que a vaccina chimica é distincta da substancia toxica. Esta distincção, estabelecida por BOUCHARD, tem sido confirmada por FRÄNKEL, CHANTEMESSE e WIDAL, ROGER, COURMONT e DOR, HANKIN, CHRISTMAS, etc.; é-o ainda pela mesma sensibilidade para a mesma dose de toxinas, manifestada pelos animaes vaccinados e não vaccinados.

No meio, onde vegeta a bacteria pathogenica, ha, pois, ao lado das substancias, que votam o animal á intoxicacção e á morte, outras de character benefico, que, pelo contrario, o collocam em boas condições de resistencia para com a referida bacteria.

A origem e a natureza d'estes productos bactericos é um dos pontos interessantes da toxicologia microbiana.

Vistos a principio como alcaloides, têm sido successivamente considerados como diastases, como toxalbuminas e como nucleo-albuminas.

Que são de natureza proteica, é o que nos parece hoje demonstrado; as duvidas surgem unicamente na sua determinacção especifica. Uns tratam de collocal-os no grupo das peptonas, outros no das globulinas, outros no das albumoses, e outros ainda pretendem fazer d'elles nucleo-albuminas.

O motivo das divergencias é evidente. Por um lado cultivam-se as bacterias em meios proteicos, e d'este modo a analyse recahe não sobre os venenos puros, mas sobre as misturas d'estes com aquelles; por outro lado escasseiam os conhecimentos relativos ás substancias albuminoides, sequencia da imperfeição dos methodos analyticos.

A isto acresce ainda a circumstancia da sua instabilidade e da pequena parcella apresentada ao analysta.

GAMALEIA, pelo estudo que fez dos productos dos agentes da cholera, septicemia avicida e diphteria, suppõe podermos reduzir a dois grupos todos os venenos microbianos: — *venenos primitivos ou naturaes e venenos secundarios ou artificiaes*.

Os primeiros correspondem ás toxalbuminas de BRIÉGER e de FRÄNKEL e ás toxinas de KLEMPERER; os segundos ás proteínas de BUCHNER. Os primeiros são representantes das nucleo-albuminas; os segundos das nucleinas. Estas derivam d'aquellas por processos de decomposição, os quaes, levados mais longe, originam ainda as ptomainas. Esta hypothese, que é a da actualidade, não conta, por emquanto, provas bem convincentes.

É certo que os venenos primitivos pela sua notavel alterabilidade e pela riqueza em phosphoro se aproximam das nucleo-albuminas, descobertas por MIESCHER, mas devemos notar que o phosphoro só foi encontrado nos productos dos bacillos, virgula, tuberculoso e do vibrião avicida; e ainda aqui a analyse fez-se em meios culturaes de grande complexidade chimica.

Demais GUINOCHE e OUCHINSKY, estudando, ha pouco, os micro-organismos da cholera e diphteria, affirmaram ser por ora prematuro o querer collocar os venenos microbianos em tal ou qual grupo conhecido das substancias albuminoides.

Em vista d'isto continuaremos a designal-os pelo termo

vago de — *toxinas* — termo que, ao menos, nos indica a sua principal propriedade physiologica, unica bem constata-tada.

Relativamente á origem destes mesmos venenos, as opi-niões tambem não têm faltado. Considerados por uns como productos de decomposição das materias albuminoides, tendo servido de alimento ás bacterias, como productos basicos do seu metabolismo, são olhados por outros como productos syntheticos da sua propria actividade.

Esta segunda hypothese vae por tal fórma ganhando ter-reno sobre a primeira, ainda reinante na Allemanha, que póde quasi affirmar-se, desde já, ser a unica aceitavel.

As analyses ultimamente realisadas nos meios culturaes completamente livres de substancias proteicas, mostram, em verdade, a presença dos mesmos venenos. Fallam neste sen-tido os trabalhos de GUINCHET com o bacillo de KLEBS-LÖF-FLER, cultivado na urina normal, e os de OUCHINSKY e BRUHL com o mesmo agente, e com os da cholera e septicemia avi-cida, vegetando em meios puramente mineraes. Em todos estes casos constatou-se a existencia das toxinas.

Se a analyse chimica, porém, está ainda, como vemos, bastante atrazada no tocante á verdadeira natureza e origem dos productos microbianos, outro tanto se não dá com a analyse experimental, no que respeita á manifestação das suas propriedades.

A experimentação reproduz-nos hoje com taes productos o quadro symptomatico complexo das molestias infectuosas, e, dissociando as suas acções, mostra-nos acções geraes e



locaes, modificadoras da calorificação, da respiração, da inervação central, peripherica, vaso-motora, das secreções, da actividade nutritiva das cellulas, da irritabilidade das cellulas amiboides, etc.

E ao lado de tudo isto, mais ou menos nocivo, a mesma experimentação indica-nos ainda a presença de outros elementos, que, longe de conduzirem o animal á intoxicação, á morte, o levam, pelo contrario, ao estado refractario, á immunidadé. O mechanismo intimo de todas estas acções é o alvo a que miram quasi todos os trabalhos bacteriologicos da epocha que atravessamos.

E se os nossos conhecimentos sobre as materias vaccinaes vae muito além, outro tanto não succede com as materias nocivas.

Todavia é justo confessar que alguns raios de luz penetraram já n'este amplo e complicado edificio de toxicologia microbiana, mudando pelo menos em penumbra a sombra espessa que o envolvia. O estudo demorado e attento da infecção vae indicando, com effeito, dia a dia, que a virulencia dos infinitamente pequenos deriva em grande parte, e talvez mesmo principalmente, de certas substancias, que aniquilam ou restringem consideravelmente uma das mais valiosas defesas organicas — a *phagocytose* — operada pelos leucocytos.

Todo o ser vivo, ferido na sua estabilidade organica ou funcional, põe immediatamente em jogo as suas unidades vitaes para destruir, para expulsar o elemento perturbador. Grande lei biologica que, como diz LETULLE, domina a vida cellular, a sustenta e prolonga, por vezes de um modo ines-

perado, podendo mesmo produzir milagres. Mas o organismo em muitos casos quer reagir, quer defender-se, e não póde, porque os inimigos impedem com certas armas que os grandes batalhões mobilizados — os leucocytos — cheguem ao seu encontro.

Estas armas terriveis operam o seu effeito impedindo a diapédese, a sahida para fóra dos vasos das cellulas brancas amiboides, d'estes elementos os menos diferenciados e os mais moveis dos elementos luctadores do organismo, vivendo n'este como mercenarios destinados a todo o trabalho inesperado, aptos para o combate, promptos para a lucta.

São já em grande numero as experiencias confirmativas d'este grande factó; só a interpretação varia.

BOUCHARD, sabendo que nas culturas do bacillo pyocyanico existiam principios vaccinaes, suppoz poder realisar a cura da molestia pyocyanica, practicando simultaneamente no animal a inoculação da cultura viva e da cultura esterilizada.

O resultado foi completamente negativo; o animal viveu menos tempo. Egual resultado constataram com outras bacterias o mesmo BOUCHARD, ROGET, COURMONT, RODET, VAILLARD, etc.

As consequencias são ainda as mesmas, se se injectarem productos de um agente differente: em qualquer dos casos vê-se que a infecção se aggrava nos animaes sensiveis, e que nos refractarios se vence a sua natural ou adquirida immunnidade.

Duas hypotheses se discutem na interpretação d'este phenomeno.

A eschola de BOUCHARD sustenta que os productos microbianos favorecem a infecção, paralyzando os centros nervosos vaso-dilatadores, não podendo estes, assim paralyzados, responder ás irritações periphericas dos agentes ou das suas toxinas. N'este estado, dizem, a dilatação vascular activa falta, a diapedese consequentemente não tem logar, e a lucta entre os leucocytos e os inimigos não se dá.

Outros bacteriologistas, taes como MASSART, BORDET, METCHNIKOFF, etc., fazem, pelo contrario, depender o phenomeno das propriedades chimiotaxicas dos leucocytos. A falta de diapedese nos focos de infecção resulta, affirmam estes, não da paralyzia dos vaso-dilatadores, mas da existencia n'estes focos de substancias de chimiotaxia negativa que repellem os leucocytos.

A eschola de BOUCHARD fundamenta o seu modo de ver principalmente nas experiencias de CHARRIN e GLEY, onde os auctores demonstraram que injeções de 20<sup>c.c.</sup> de productos soluveis do bacillo pyocyanico no sangue do coelho impedem a dilatação vascular por via reflexa.

Ora, MASSART e BORDET, repetindo-as com o mesmo bacillo e com o *micrococcus prodigiosus*, não as confirmaram. Em ambas, porém, surge um facto que lhes tira muito do seu valor. A injeção de 20<sup>c.c.</sup> de culturas esterilizadas affasta-se bastante das condições normaes, pois com certeza uma tal dose não a fabricam assim rapidamente no organismo as bacterias pathogenicas.

Se nos aproximarmos tanto quanto possivel da infecção natural, e, a exemplo de METCHNIKOFF, injectarmos um pouco

de cultura do bacillo pyocyanico em dois coelhos, um sensivel e outro vaccinado, nota-se uma dilatação vascular mais consideravel n'aquelle que n'este; pois apesar d'isto, a diapedese é maior no segundo que no primeiro.

Phenomenos eguaes se têm observado com outros agentes. Mais ainda. Em certas molestias infectuosas, rapidamente mortaes, como a cholera das gallinhas, septicemia do *Vibrio Metchnikovii*, etc., dá-se uma notavel hyperhemia com exsudação serosa e mesmo hemorrhagica, e, no emtanto, a diapedese falta, apesar d'estas condições favoraveis.

De tudo isto parece deprehender-se que a hypothese de BOUCHARD e seus discipulos não é tão exacta, como o pretendem.

Que ha nos productos microbianos alguma cousa modificadora dos vaso-motores, é certo; mas que a nocividade dos productos, de que vimos fallando, dependa de uma acção paralyzadora dos centros nervosos vaso-dilatadores, é o que resta ainda provar.

As ultimas experiencias citadas militam antes no sentido da diapedese ser commandada principalmente pela sensibilidade leucocytaria.

Em conclusão: As bacterias pathogenicas, para produzir a molestia, actuam já mechanicamente, lesando as cellulas e formando pelo seu numero thromboses e embolias capillares com as suas consequencias; já pela concorrência vital roubando ao organismo materiaes solidos, liquidos e gazosos; já emfim e particularmente pelos productos da sua actividade nutritiva.

D'estes, uns pela sua elevada toxicidade envenenam o

animal, outros, talvez mais nocivos ainda, impedem uma das mais poderosas defesas organicas.

Esboçados a largos traços os dados actuaes sobre os meios de ataque dos infinitamente pequenos, sobre o modo como d'elles dispõem, sobre a sua estrategia enfim, resta-nos expôr agora, rapidamente tambem, os nossos conhecimentos relativos ás defesas, que o organismo possui, e ao modo como as dirige na lucta contra os invasores.

Só d'este confronto bem intimo póde nascer a verdadeira pathogenia e consequentemente a verdadeira therapeutica.

Que o organismo reage contra tudo o que tenta perturbar a harmonia da sua funcionabilidade, o equilibrio mysterioso, que sustenta e mantem os seus elementos na sua actividade regular, dentro da esphera das suas acções, é este um facto tido como incontestavel, desde que o primeiro homem zombou da primeira molestia que o invadiu.

Se, partindo do exterior, caminhar-mos para a intimidade dos tecidos, iremos encontrando uma serie de meios defensivos, physicos, chimicos e biologicos.

Os epithelios, que revestem as superficies em communição com o exterior, oppõem um certo obstaculo á penetração dos agentes. Impedem, pelo menos, a penetração de um grande numero, e nós sabemos como o numero ou a quantidade influe no determinismo da infecção. Nas cavidades ha ainda os succos e em algumas a presença de gazes, a falta de oxygenio, etc.; e tudo isto intervem na vegetabilidade microbiana, minorando-a, enfraquecendo-a e extinguindo-a mesmo para algumas especies.

Caminhando para o interior, ha a concorrência vital pouco favoravel ao invasor em começo de multiplicação; ha o sangue meio nada propicio ao desenvolvimento da quasi totalidade dos agentes pathogenicos, prejudicando-os pelos seus elementos, pressão, movimento, abundancia de oxygenio e de acido carbonico, etc.

Se, apesar de tudo, a molestia surge, a economia é ainda auxiliada por alguns órgãos, como o rim, intestino e pulmões, que eliminam os principios toxicos, o figado que os retém e transforma, o sangue que os oxyda, etc.

Mas tudo isto é pouco. As primeiras defesas uteis no sentido preventivo, perdem todo o seu valor após a invasão; as segundas, em actividade n'este caso, apparecem como bem pequenas perante a grande nocividade e energia do inimigo.

Dispondo o organismo só d'estas, raras vezes venceria, e, no emtanto, a observação quotidiana mostra-nos precisamente o contrario. É que outras de subida importancia entram na lucta.

O methodo experimental sempre na vanguarda dos estudos bacteriologicos tem procurado desvendal-as, e até pela força interpretadora dos resultados obtidos fez reviver, evidentemente sob a feição moderna, a antiga celeuma entre os *solidistas* e os *humoristas*.

Para uns, taes defesas residem nos humores, para outros nos solidos e particularmente em certos e determinados elementos anatomicos.

D'este conflicto devia naturalmente nascer o eclectismo, e nasceu na eschola de BOUCHARD.

Á frente dos solidistas encontramos METCHNIKOFF com a sua tão attrahente quão suggestiva e genial doutrina da *phagocytose*.

Nos seus predilectos estudos de anatomia e pathologia comparadas o talentoso e incansavel zoologo chega a demonstrar que os leucocytos não são unicamente os antigos *varredores da circulação*, limpando a economia de todos os productos inuteis ou nocivos, mas representam para esta meios defensivos energicos, luctando contra os invasores, englobando-os e digerindo-os no interior do seu protoplasma, como o fazem as amibas e os infuzorios ás bacterias de que se nutrem.

Demonstra mais que esta propriedade é extensiva a todas as cellulas mesodermicas, a estas cellulas que atravez da escala animal conservam intactas as propriedades de englobamento e de digestão.

A todos os elementos luctadores dá a denominação pittoresca de *phagocytos*.

Fixos pelas suas proprias funcções ou servidores errantes na área vascular e nos espaços lymphaticos, os phagocytos são incessantemente chamados em soccorro do organismo.

Quando uma bacteria n'elle ousa penetrar, uma lucta se trava desde logo entre ella e os phagocytos alli existentes, mas, despertados pela sua presença, acodem immediatamente os batalhões de marcha — os leucocytos.

Tal lucta, hoje incontestavel, é mais ou menos intensa, dependendo da intensidade o resultado da infecção. Quanto

mais energica for a phagocytose, tanto mais crescem as probabilidades do animal triumphar.

Se, porém, a phagocytose representa o melhor meio defensivo natural, como explicar a sua não intervenção precisamente nas occasiões, em que o organismo mais ameaçado se encontra? Porque motivo os phagocytos moveis, migradores, sentem que a economia foi invadida e se dirigem para o inimigo?

A estas objecções, aliás justas, têm respondido os conhecimentos adquiridos sobre a sensibilidade dos leucocytos, sensibilidade chimica, tactil e physica, sobre as propriedades chimiotaxicas, positivas, negativas e indifferentes, dos productos microbianos e ainda sobre a digestão intra-cellular.

O apparelho leucocytario defensivo é posto em acção, e os leucocytos correm ao encontro das bacterias, porque estas pelos seus productos chimiotaxicos positivos attrahem aquelles ao campo da lucta; e, uma vez em contacto com os invasores, a sua sensibilidade tactil intervem na apprehensão e englobamento.

Nos casos, em que a phagocytose falta ou é attenuada, prepondera nos productos microbianos a chimiotaxia negativa.

A diapedese é, pois, função principalmente da sensibilidade leucocytaria.

Nem todos, porém, assim pensam.

BOUCHARD e seus discipulos não negam a chimiotaxia, mas só affirmam a sua intervenção, quando a cellula branca ultrapassou a parede vascular. Para elles, como já tivemos occa-



são de ver, a diapedese depende de modificações do systema nervoso vaso-motor. A cellula branca sae, porque os vasos se dilatam. Os productos microbianos, dizem, irritam os filletes nervosos da região invadida e d'este modo provocam, por um acto reflexo, a dilatação vascular nos pontos irritados; d'aqui a diapedese e a phagocytose. Nos casos, em que a dilatação falta, os agentes elaboram outros principios, que vão paralyzar os centros vaso-dilatadores, deixando estes de obedecer ao estimulo peripherico; d'onde a ausencia de diapedese e de phagocytose.

Já tivemos ensejo de apreciar esta hypothese ao descrevermos as principaes armas de ataque dos micro-organismos; e, como então, repetimos agora que para ser accete necessita de factos mais comprovativos, de experiencias mais concludentes.

BOUCHARD parece partir do principio de que toda a dilatação vascular activa é seguida de diapedese; ora o que atraz citamos, mostra bem uma dilatação vascular activa sem diapedese, e em alguns casos mesmo diapedese e phagocytose sem dilatação vascular apreciavel. E tudo isto é ainda corroborado pelas ultimas observações de MASSART e BORDET, vendo que na generalidade dos casos os microbios pouco virulentos attrahem mais que os muito activos.

N'estas investigações, realisadas com virus activos e as suas raças attenuadas, os auctores puderam ver mais que nas culturas ha ao lado de um principio attractivo outro que repelle os leucocytos, predominando este nos virus activos e aquelle nos attenuados.

Se a diapedese parece antes subordinada á sensibilidade chimica da cellula branca do que ás modificações do systema nervoso vaso-motor, isto não exclue por fórma alguma a participação d'este nas defesas organicas. É certo que a diapedese e a phagocytose podem existir na ausencia de dilatação vascular activa, apreciavel, mas é indubitavel tambem, que a dilatação com enfraquecimento da corrente sanguinea realisa uma das condições favoraveis á sahida em grande quantidade dos leucocytos.

No mesmo sentido actuam as proprias paredes vasculares em consequencia da contractilidade das cellulas eudotheliaes, verificada por STRICKER, SEVERINI, GAMALEIA, RENAUT, etc. Tal contractilidade póde ainda dar a explicação da sahida, em alguns casos, do plasma e das hematias, ficando retidos os leucocytos em virtude da chimiotaxia negativa.

Diz-se ainda que em certas molestias, como na tuberculose, septicemia dos ratos e mal vermelho do porco, apesar dos phagocytos englobarem as bacterias, estas continuam a sua obra destruidora, conduzindo o animal á morte.

O facto, aliás exacto, não invalida comtudo a doutrina.

Na phagocytose ha dois actos distinctos: — apprehensão com englobamento e digestão. Ora a primeira não arrasta necessariamente a segunda; esta póde faltar, e isto provavelmente porque o phagocyto não possui a potencia digestiva sufficiente para todos os virus; mas ainda n'estes mesmos casos se mostra util.

Encerrando em si o agente nocivo, impede um tanto a sua vegetabilidade, e, como consequencia, a rapida evolução mor-

bida. O mesmo phenomeno se dá com os esporos, como se vê dos trabalhos de METCHNIKOFF, RUFFER, VAILLARD, ROUGET, TRAPEZNIKOFF, etc. O phagocyto não os digere, é certo, mas, englobando-os, impede a sua germinação, a qual só tem logar morto o elemento luctador.

De resto, os factos apontados mostram apenas que o aparelho phagocytario não attingiu ainda na evolução dos seres o verdadeiro gráo de perfeição para fazer face a todas as eventualidades morbidas, anniquilando completamente as causas morbigenas.

E é precisamente esta imperfeição que, desde sempre, como muito bem diz METCHNIKOFF, tornou necessaria a intervenção activa do homem, não satisfeito com a *vis medicatrix naturae*.

Uma outra duvida, porém, estamos vendo d'aqui surgir. Nas molestias provocadas por micro-organismos, cujos productos repellem os leucocytos, como explicar que o animal, apesar d'isto, nem sempre succumba? Não parece que a economia dispõe de meios defensivos mais energicos que a phagocytose, actuando assim na ausencia d'esta?

A isto vai ainda responder a chimiotaxia. Se vaccinarmos um animal qualquer contra estas molestias, e, adquirida a immundade, o inocularmos com os agentes virulentos, observa-se que os leucocytos caminham ao seu encontro, englobando-os e digerindo-os. Agora, longe de serem repellidos, são, pelo contrario, attrahidos.

A vaccinação parece ter operado certas modificações na sua sensibilidade, collocando-os insensiveis aos productos

repulsivos e muito excitaveis pelos attractivos. Ora, como as referidas molestias, espontanea ou naturalmente adquiridas, vaccinam, tudo leva a crer que taes modificações da sensibilidade leucocytaria se operem na sua marcha evolutiva, permittindo d'este modo a intervenção do apparelho phagocytario, até alli inactivo.

E a supposição, note-se, não é puramente gratuita.

Conhecem-se taes modificações nos organismos inferiores, e MASSART e BORDET puderam constatal-as nos trabalhos a que nos temos já referido.

Para METCHNIKOFF, pois, e para a sua eschola, a principal e mais energica defesa organica reside nas cellulas mesodermicas moveis e fixas, localisadas e errantes, possuindo a propriedade de englobar e de destruir no protoplasma, não só substancias inertes, mas bacterias vivas e virulentas.

As cellulas mesodermicas são movimentadas no seu papel vigilante e defensivo pelos proprios productos bacterianos, que, despertando particularmente a sua sensibilidade chimica, as attrahem ou repellem. Durante a evolução da molestia infectuosa a sensibilidade póde modificar-se; os phagocytos repellidos a principio dirigem-se depois para os invasores. Esta defesa é universal, preexistente em todos os organismos e independente da causa morbigena: esta só a desperta, só a excita, mas não a cria.

A phagocytose não é a unica theoria cellular das defesas organicas.

Após o conhecimento de que os infinitamente pequenos actuam principalmente pelos seus productos toxicos, lembrou

logo fazer depender a victoria do animal em lucta com elles da insensibilidade das suas cellulas para com taes productos.

Durante a molestia as cellulas sensiveis no começo ás toxinas acostumar-se-hiam pouco a pouco a supportal-as, e, estabelecido o costume, o animal triumpharia, visto os invasores ficarem reduzidos, por este facto, a seres banaes então facilmente apprehendidos pelos leucocytos, pelos *varredores* da economia.

A experimentação não tem confirmado, todavia, este modo de ver. A mesma sensibilidade dos vaccinados e não vaccinados para a mesma dóse de toxinas não lhe é favoravel.

Não quer isto dizer que em um ou outro caso o organismo se não vá resentindo um pouco menos de taes toxinas, mas não é por este meio que elle zomba do inimigo. Póde ser uma defesa auxiliar, accessoria; mas, seguramente, não é a principal.

Alguns auctores (as hypotheses não faltam), partindo do principio de que só certos tecidos ou certos elementos cellulares são dispostos á infecção, suppõem que a terminação favoravel d'esta depende de alterações operadas n'aquelles.

Sem provas experimentaes justificativas, este modo de pensar representa apenas o estado de um espirito, obedecendo á orientação de uma dada idéa relativa ás lesões anatomico-pathologicas das molestias infectuosas; e nada mais.

Eis a traços largos as theorias mais salientes da escola *solidista*,

D'ellas, só resta, como vemos, a phagocytose soffrendo os ataques dos humoristas, cujas opiniões vamos apresentar, ao de leve tambem.

O *humorismo* nasceu com PASTEUR, KLEBS, TOUSSAINT e CHAUVEAU.

Transportando para o animal os dados da observação *in vitro*, os dois primeiros attribuiram a cessação da vegetabilidade microbiana e a declinação da molestia á falta de meios nutritivos necessarios aos agentes; os segundos á impregnação da economia pelos productos d'estes mesmos agentes.

Nenhuma das duas theorias puramente chemicas conseguiu, porém, ganhar terreno. O organismo, meio vivo em constantes mutações, não podia assimilar-se ao caldo cultural, meio inerte.

Esquecido, por isso, o humorismo reaparece mais tarde ao substituir-se, na pathogenia da infecção, á acção directa dos virus e das suas toxinas.

A renascença opera-se na Allemanha, tomando desde logo grande incremento. Para os sectarios d'esta doutrina humoral as defesas organicas residem nos humores modificados por substancias particulares, especiaes, denominadas *proteides defensivas* por HANKIN.

Mas aqui começam as divergencias. Para uns, taes substancias, verdadeiros antisepticos, destroem os agentes pathogenicos — é a *theoria bactericida*; para outros, verdadeiros antidotos, annullam o poder toxico dos seus productos — é a *theoria antitoxica*; para outros ainda limitam-se apenas a attenuar os referidos agentes — é a *theoria attenuante*.

GROHMANN, em 1884, foi o primeiro a afirmar a acção destruidora do sangue sobre a bacteridia carbunculosa. Decorridos poucos annos, FODOR, NISSEN, NÜTTAL, FLÜGGE, BEHRING, BUCHNER, EMMERICH, DI MATTEI, etc. confirmam os dados de GROHMANN e tornam extensiva a acção destruidora do sangue de diversas especies animaes a outros elementos pathogenicos. BUCHNER vae mais além e localisa no soro sanguineo, livre de todo o elemento cellular, o poder bactericida, dando ás proteides o nome de *alexinas*.

Sem negarmos por completo a exactidão dos factos apontados pelos adeptos da theoria bactericida afiguram-se-nos todavia insufficientes para justificar tal theoria.

Assim, emquanto o soro do coelho, animal muito sensivel ao carbunculo, é extremamente bactericida, o soro do cão, da gallinha, etc., animaes refractarios á mesma molestia, exerce, pelo contrario, pouca influencia sobre a bacteridia. BEHRING e NISSEN jámais encontraram sangue destruidor do pneumococco, e, comtudo, muitos animaes ha refractarios á pneumonia.

Como estes muitos outros exemplos poderiamos trazer a lume. Vê-se mesmo que, se a potencia destruidora pertence tanto aos humores dos animaes sensiveis como aos dos refractarios, ella não constitue, por certo, a melhor defesa organica.

É verdade que FODOR, FLÜGGE e outros confessam que as proteides normalmente existentes em todos os organismos são destruidas pela propria vegetabilidade microbiana, podendo o sangue, a principio muito microbicida, perder depois esta propriedade; mas tal hypothese carece de provas

positivas e tem demais contra si factos experimentaes e clinicos.

SZEKELY e SZANA dizem-nos que o soro do coelho inoculado com o *staphylococcus pyogenes* é muito bactericida para este germen algumas horas antes da morte do animal. KIONKA refere o mesmo phenomeno no soro dos typhicos e STERN vê mais que, emquanto o sangue humano destroe, em geral, o bacillo d'Eberth, o dos convalescentes da febre typhoide nenhuma acção destruidora manifesta sobre elle.

Podiamos multiplicar as observações n'este sentido, mas, o que deixamos dicto, basta para fazer realçar a contradicção flagrante entre o que se passa no meio cultural inerte e no meio animal sensível ou naturalmente refractario. A mesma contradicção surge para o soro dos vaccinados, onde os sectarios das *proteides antisepticas* se têm entrincheirado, tentando demonstrar aqui uma relação constante entre ellas e a immuidade adquirida. N'este caso as proteides não preexistiriam, mas formar-se-hiam durante a infecção, determinando a cura e, pela sua persistencia, a immuidade.

Como exemplo mais frisante d'esta relação citam-se as experiencias de BEHRING e NISSEN com o *Vibrio Metchnikovii*.

Este vibrão multiplica-se activamente no soro da cavia sensível; mas morre com rapidez semeado no soro do mesmo animal vaccinado.

O facto, aliás exacto nas condições indicadas, deixa todavia de o ser, logo que o campo da observação seja transportado para o animal.

PFEIFFER vê, com effeito, o vibrão ainda vivo quatro dias



depois de inoculado em caviás vaccinadas; METCHNIKOFF e SANARELLI corroboram mais tarde a observação de PFEIFFER. ROUX e VAILLARD, tão conhecidos pelos seus trabalhos sobre o tetano, semeam o bacillo de NICOLAÏER no soro de caviás sensíveis e vaccinadas, e em ambos os casos assistem á multiplicação dos bacillos e á elaboração das suas toxinas.

O soro dos animaes vaccinados contra o *cocco-bacillus suinum* deixa tambem vegetar este agente, segundo as investigações de METCHNIKOFF.

Mais ainda. Nas experiencias *in vitro* o soro a principio microbida, deixa de o ser passadas algumas horas, e os virus sobreviventes proliferam abundantemente, dando bellas culturas. No animal vaccinado dá-se em geral o contrario; as bacterias resistem no começo durante horas e mesmo dias, e só mais tarde são destruidas.

Vemos assim que os resultados observados no organismo não confirmam os recolhidos nos humores e particularmente no soro sanguineo tanto dos animaes, que possuem a immunidadade natural, como dos de immunidadade adquirida.

As principaes defesas organicas não residem, pois, nas *proteides bactericidas* preexistentes ou originadas durante a infecção.

Os proprios sectarios d'esta theoria vão reconhecendo isto mesmo, abandonando-a muitos d'elles para se refugia-rem nas theorias *attenuante* e *antitoxica*.

GROHMANN foi ainda o primeiro a notar, em 1844, o poder attenuante do soro fresco sobre a bacteridia carbunculosa. Alguns annos depois são successivamente publicados diver-

os trabalhos tendentes a provar a atenuação exercida pelos humores sobre as bacterias pathogenicas.

As phases d'esta theoria são as mesmas que as da antecedente.

Primeiro apparece a atenuação dos humores dos animaes naturalmente refractarios; mas, como as contradicções tambem se não fazem esperar, defende-se como exacta e verdadeira no confronto entre os animaes sensiveis e vacinados.

Como experiencias de maior vulto, concernentes a este confronto, apontam-se as de ROGER sobre o *streptococcus erysipelatis* e *pneumococcus* e as de CHARRIN e ROGER sobre o *bacillus pyocyaneus*.

Os distinctos bacteriologistas reconheceram que, emquanto a cultura feita em soro de um animal sensivel matava os inoculados com ella, a mesma cultura no soro de um vacinado ficava sem effeito. D'aqui concluiram que este ultimo soro tinha atenuado os elementos microbianos. Eguaes resultados conseguiram, empregando, como meio cultural, o proprio organismo.

A estes factos, na apparencia positivos, tem-se opposto outros de sentido negativo. Assim METCHNIKOFF estuda o vibrião de seu nome e o *coccobacillus suinum* fóra e dentro dos organismos refractarios, e não divisa modificação alguma da sua virulencia. SANARELLI repete este estudo um anno depois, e affirma que o soro das caviás vacinadas, longe de attenuar o vibrião, exalta, pelo contrario, o seu poder malefico. A favor d'esta falta de atenuação fallam ainda Roux

e VAILLARD no tetano, ISSAEFF na pneumonia, STERN na febre typhoide, etc., etc.

Os partidarios da *theoria attenuante* allegam que estes ultimos trabalhos não têm grande merito, porque, inoculando-se as bacterias, não sahidas directamente do organismo animal, mas depois de previamente cultivadas em meios artificiaes, é para suppôr que estes lhe restituam o que perderam n'aquelle.

A objecção, porém, não póde abrangel-os a todos, por isso que em alguns affastou-se esta causa de erro; e, ainda mesmo que os envolvesse no seu conjuncto, isto provaria apenas que a pretendida attenuação não é especifica, hereditaria, mas puramente individual e de fraca intensidade.

Por seu lado as experiencias positivas não escapam á critica.

É sabido que o soro dos vaccinados goza de propriedades preventivas e curativas; ora, injectando elles as bacterias misturadas com o soro, é mais que provavel que os effeitos attenuados dependam antes d'este humor do que da supposta attenuação dos agentes.

Esta supposição já adquiriu o gráo de certeza para alguns casos, onde os dois factores foram isolados. METCHNIKOFF e SANARELLI filtram por papel as culturas em soro do *coccobacillus suinum* e do *Vibrio Metchnikovii* e lavam depois o filtro com uma solução physiologica de chloreto de sodio; as bacterias assim desembaraçadas e inoculadas não mostram attenuação alguma.

Contra isto cita-se ARKHAROW, que, seguindo o mesmo

processo, reconheceu a atenuação do pneumococco, mas ISSAEFF não tardou em contradictal-o; e demais ARKHAROW serviu-se de culturas velhas, e nós sabemos, como o pneumococco morre rapidamente nos meios culturaes.

Pelo que deixamos dicto, afigura-se-nos que não é pelas *proteides attenuantes* que o animal zomba dos agentes pathogenicos.

CHARRIN, côm todo o seu talento e energia, pretende sustentar na molestia pyocyanica o subido valor de taes *proteides*, mas suppondo-o mesmo no campo da verdade, um só caso não basta para a generalisação; e ainda aqui a atenuação é tão fraca, tão leve, que não póde olhar-se como o meio defensivo por excellencia. O proprio auctor o reconhece, mostrando-se eclecticico em todos os seus escriptos.

A *theoria antitoxica* nasceu com BEHRING e KITASATO.

Esquecendo as suppostas proteides bactericidas, mas sempre fieis ao humorismo, os auctores dirigiram a sua attenção no sentido de ver se os humores animaes accionavam as toxinas microbianas. Para isso escolheram o tetano e a dipheteria, dois typos de intoxicação bacteriana, e logo ás primeiras experiencias constatarem a acção neutralisante do soro dos vaccinados sobre as toxinas dos bacillos de NICOLAÏER e de KLEBS-LÖFFLER. A acção é rapida; desde que a mistura do soro e das culturas se faz, fica inoffensiva para os animaes.

Descoberta esta propriedade, hoje plenamente confirmada, pretendeu-se generalisar. Com frequencia se ouve dizer que no organismo em lucta com os infinitamente pequenos ha,

ao lado da toxina a antitoxina, que o primeiro resiste aos ataques dos segundos pelas suas *proteides antitoxicas*.

Nada ha menos exacto que esta noção. Já dissémos que os animaes vaccinados e não vaccinados manifestam, excepção feita do tetano e dipheteria, a mesma sensibilidade para a mesma dóse de productos culturaes.

Como tentativa de generalisação cita-se KLEMPERER na infecção pneumonica; ora KLEMPERER admittiu o poder anti-toxico do soro por lhe ser impossivel observar o poder bactericida ou attenuante e querer conservar-se dentro da doutrina humoral; a prova está em que MOSNY e ISSAEFF, em observações ulteriores, não conseguiram divisar tal poder.

Eis a traços rapidos as diversas opiniões dos sectarios do humorismo.

As divergencias surgem ainda no tocante á origem das *proteides*.

Para uns não passam de elementos de elaboraçoão cellular, elementos preexistentes ou formando-se no decorrer da infecção; para outros devem considerar-se como os proprios venenos microbianos, isolados ou em combinaçoão especial com os principios organicos.

Do conflicto entre as duas doutrinas nasceu o eclecticismo, tendo á frente BOUCHARD e os seus discipulos. Os eclecticicos sustentam que o organismo se defende pelos phagocytos e pelos humores.

Durante a molestia infectuosa, dizem, operam-se modificações estaticas e dynamicas. Os humores tornam-se pouco

favoráveis ao desenvolvimento das bacterias, os phagocytos adquirem maior energia de englobamento e de digestão.

É para notar que, empregando o termo *bactericida* na sua accepção mais lata, comprehendendo tudo, desde o que mata até ao que simplesmente modifica a fórma, fallam, todavia, mais frequentemente em propriedades attenuantes.

Dizendo-se eclecticos, não occultam, no emtanto, a primazia dada ás modificações humoraes, subordinando completamente a ellas o papel dos phagocytos.

Se olharmos no seu conjuncto as diversas theorias invocadas na reacção do organismo contra os infinitamente pequenos, vemos que a phagocytose e as modificações humoraes são, em resumo, as duas formulas actualmente em discussão.

Os humoristas não negam, em verdade, o englobamento e a digestão das bacterias pela cellula branca, mas, sustentando as propriedades antisepticas, attenuantes e antitoxicas dos humores, deixam por este modo ver que a mesma cellula só apprehende e digere elementos já mortos, já vivos, mas sem virulencia, já vivos e virulentos, mas inoffensivos como simples saprophytos.

E depois d'isto, é evidente que o tal leucocyto fica reduzido ao antigo *varredor* da economia, e nada mais.

Já mostrámos não nos parecer esta a expressão exacta da verdade.

Por outro lado são já em grande numero os factos comprovativos do englobamento e digestão das bacterias patho-

genicas na pujança da sua actividade e virulencia pelas cellulas mesodermicas fixas e moveis.

Fallam ainda n'este sentido os ultimos congressos medicos, onde, discutindo-se o assumpto, a grande maioria dos congressistas se pronunciou pela phagocytose como principal elemento defensivo organico.

## ESBOÇO HISTÓRICO

A utilidade do sangue é do seu valor como agentes terapêuticos temida a uma época bastante afastada de nós. - Jean Desir foi o primeiro que em 1667, praticou no homem a transfusão de sangue humano.

Embora no experimento não se conheça o resultado, já se tentava a transfusão a réptil e a ovelha sem obter resultados, não obstante o seu talento e a energia do seu esforço.

As dificuldades e os perigos de tal prática justificavam as reservas dos sábios.

Mais tarde o progresso científico na sua marcha continuou, os experimentos de transfusão em outros animais, a importância e a utilidade; as dificuldades desde então diminuíam e ao mesmo tempo a transfusão tornava-se mais fácil e segura.



# I

## ESBOÇO HISTORICO

A utilização do sangue e do seu soro como agentes therapeuticos remonta a uma epocha bastante afastada de nós.

JEAN DENIS foi o primeiro que, em 1667, praticou no homem a transfusão de sangue humano.

Cahida no esquecimento até ao começo d'este seculo, JAMES BLUNDELL tenta vulgarisal-a e rehabilital-a sem poder conseguil-o, não obstante o seu talento e a energia do seu esforço.

As difficuldades e os perigos de tal pratica justificavam as reservas dos clinicos.

Mais tarde o progresso scientifico, na sua marcha constante, fez conhecer, além da transfusão intra-venosa, a intra-peritoneal e a sub-cutanea; as difficuldades, desde então, diminuíram, e ao mesmo tempo decresceu a mortalidade.

Com estes dados a therapeutica humoral tentou alargar os

seus dominios; e a impossibilidade de ter sempre á mão sangue humano levou á preparação dos soros artificiaes e ao emprego do sangue e soro dos animaes.

Os primeiros, cuidadosamente estudados por HAYEM, têm sido empregados por elle e por outros clinicos em diversas molestias, como na cholera asiatica, diarrheias verdes, etc.; quanto aos segundos, apesar de HASSE, em 1874, e WILLIAM, em 1875, conseguirem melhoras em tuberculosos com o sangue de anho, quasi todos os preconisadores d'esta pratica insistiram sempre na identidade especifica entre o animal fornecedor e o animal receptor do sangue; e isto porque as observações dos physiologistas LANDOIS, CREITE, GREIFSWALD, PAUL BERGER, etc., concordavam na existencia de um poder dissolvente do soro de certos animaes sobre as hematias de outros de especie differente.

Mas durante esta longa epocha a preconisação do sangue e soro obedecia apenas a um fim: — supprir a falta já qualitativa, já quantitativa d'estes humores, utilizar a riqueza nutritiva dos seus elementos constituintes, a sua acção tonica como novo reforço a um organismo enfraquecido.

Em 1888, porém, um novo periodo se abre na historia da therapeutica humoral; a moderna orientação bacteriologica nortea-se por outro rumo diverso e imprevisito.

A mira em vista não é a acção reconstituente, tonica ou dynamogenica do sangue e do soro em beneficio da economia depauperada, mas o effeito de certos principios especiaes n'elles contidos, actuando sobre os proprios agentes pathogenicos, sobre os seus productos ou ainda sobre o

organismo, segundo as doutrinas reinantes. Não se olha presentemente tanto á sua quantidade, mas considera-se particularmente a sua qualidade.

HERICOURT e RICHET, levados pela idéa de que nos humores dos animaes refractarios a uma determinada molestia infectuosa devia existir alguma cousa que impedisse a multiplicação do seu agente productor, lançam-se com afan em procura dos effeitos dos referidos humores em animaes não refractarios ou sensiveis; e, a 29 de outubro de 1888, communicam á Academia das sciencias de Paris que a transfusão peritoneal de sangue de cão em coelhos, diminue a receptividade d'estes para o *staphylococcus pyosepticus*. O effeito, accrescentam, é mais frisante no caso do animal fornecedor do sangue receber préviamente uma inoculação pyoseptica.

Eis o primeiro factó conhecido de vaccinação pelo sangue, a primeira pedra lançada nos fundamentos do edificio da sero-therapia.

Sedentos de gloria e escassos de recursos no exterminio do vegetal damnhinho, os experimentadores, mãos á obra, lá vão sondar e explorar o vasto campo scientifico, tão cheio de promessas, tão repleto de esperanças. Urgia destruir por todos os meios o que o microscopio revelava.

Os trabalhos n'esta direcção succedem-se com uma rapidez bem pouco vulgar nos annaes das sciencias.

HERICOURT e RICHET, com o alento das suas primeiras investigações, volvem-se para a tuberculose; e, a 5 de novembro do referido anno de 1888, annunciam á mesma Academia que a transfusão de sangue de cão em coelhos

confere a estes um certo gráo de immuidade para a tuberculose das aves. Pouco depois OGATA e JASUHARA conseguem immunisar contra o carbunculo com o sangue de animaes refractarios a esta molestia.

Em 1890 BERTIN e PICQ assignalam resultados identicos aos de HERICOURT e RICHET, servindo-se de sangue de cabra. BOUCHARD e CHARRIN augmentam a resistencia em coelhos contra o bacillo pyocyanico com o soro do cão. É a primeira tentativa realizada unicamente com o soro.

A 10 de dezembro d'este anno BEHRING e KITASATO entregam á publicidade uma memoria de verdadeira sensação no campo bacteriologico.

Os auctores, após um demorado e penetrante estudo, chegam a vaccinar coelhos contra o tetano e dipheteria, e notam, em meio de um enthusiasmo plenamente justificado, que o soro d'estes animaes vaccinados é capaz não só de prevenir estas molestias, mas ainda de combatel-as já em plena marcha evolutiva.

A sero-therapia principia aqui a revelar todo o seu valor, todo o seu apreço. As esperanças augmentam e a realidade é prestes a surgir em toda a sua nudez.

Os trabalhos proseguem com maior ardor e com elles vão apparecendo successivamente as propriedades immunisantes do soro dos animaes refractarios.

TIZZONI e SCHWARTZ, BABES e CHERCHEZ constata-m-n'as na raiva; METCHNIKOFF e SELANDER na hog-cholera ou pneumo-enterite dos suinos; GAMALEIA e SANARELLI na molestia provocada pelo *Vibrio Metchnikovii*; EMMERICH e WASTBAUM no

tabardilho do porco; EMMERICH, FOA, CARBONE, SCABIA, BONOME, F. e G. KLEMPERER, ARKHAROW, MOSNY e ISSAEFF na pneumonia; KLEMPERER, LAZARUS, METCHNIKOFF, PFEIFFER e WASSERMANN na cholera asiatica; STERN, BRIEGER, BITTER, SANARELLI CHANTEMESSE e WIDAL na febre typhoide: MIRONOFF na septicemia do *streptococcus*; CHENOÏT e PICQ no mormo; ROUX e VAILLARD, TIZZONI e CATTANI no tetano; SANSON e KOUDREVETZ na diphteria; etc., etc.

E — facto importante, — os bons effeitos observados dizem respeito não ao soro de animaes naturalmente refractarios, mas aos de immuidade adquirida.

Todo este conjuncto, depondo unanimemente no sentido das propriedades preventivas dos humores dos animaes vaccinados, levou ao estabelecimento do principio da immunisação, uma das mais bellas conquistas da medicina contemporanea. A gloria d'esta conquista pertence indubitavelmente á doutrina humoral das resistencias ou defesas organicas.

Os sectarios d'esta doutrina, nos seus incessantes e aturados estudos sobre a immuidade, suppozeram, como já tivemos occasião de ver, que ella era funcção de substancias particulares — *proteides defensivas* ou *alexinas* — verdadeiros antisepticos e antitoxicos especificos, existentes nos humores. E, posto isto, surgiu naturalmente a idéa de, para proteger o animal contra a invasão microbiana, introduzir no seu organismo as taes proteides ou alexinas, elaboradas por um outro organismo.

D'aqui nasceu o principio da immunisação, que os dados experimentaes, acima indicados, fundamentaram.

Estabelecido este principio, as applicações verdadeiramente therapeuticas não tardaram.

Se o estado refractario dependia das proteides, as quaes introduzidas no animal sensivel o immunisavam, tudo levava a crer que as mesmas poderiam ainda salvar o animal já a braços com a molestia.

Por isso ás experiencias de sero-therapia preventiva seguiram-se quasi parallelamente as de sero-therapia curativa.

HERICOURT e RICHET abrem o caminho na tuberculose, e atraz d'elles vão todos os bacteriologistas observadores das propriedades immunisantes do soro; e, embora algumas d'estas experiencias fujam um pouco á prova incontestavel da cura radical, é certo, todavia, que o maior numero se manifesta n'este sentido. Foram estes bons resultados da analyse experimental e por outro lado a inocuidade absoluta das injeccões de soro que conduziu a sero-therapia á clinica hospitalar e, transpondo as portas do hospital, á clinica privada.

Contam-se já hoje por muitos os doentes submettidos a este novo methodo therapeutico, cujos limites se afastam á medida que a intelligencia humana traz á luz da publicidade mais um conhecimento colhido na biologia microbiana, mais um dado adquirido já no frasco, onde vegeta o elemento morbigeno, já no organismo, onde este elemento lança os seus productos ao lado de outros oriundos da vida particular e intima da cellula.

No tetano, na diphtheria, na febre typhoide, na pneu-

monia, na tuberculose e na syphilis, a sero-therapia tem já sido e continúa a ser empregada; e o numero augmenta. A cholera, a raiva, o mormo e a propria grippe, embora ainda não bem determinado o seu verdadeiro agente, já entram no quadro, e talvez em breve o ampliem as differentes septicemias e outras entidades morbidas.

O movimento scientifico a que assistimos permite este vaticinio; alimenta, demais, a esperança de que o genio e a actividade do homem subjugarão, em beneficio da sua especie, as especies altamente nocivas da escala infima dos seres.

A SERO-THERAPY EXPERIMENTAL E SUAS APLICAÇÕES  
A PATHOLOGIA HUMANA

Neste capítulo, que occuparemos com a exposição das  
casos clinicos submetidos á sero-therapia e dos factos ex-  
perimentaes, justificados de uma tal intervenção, a tuber-  
culose occupará o lugar de honra.

A primeira e duplicada legião da propria ordem  
chronologica e mais ainda pela extrema importancia que a  
tuberculose deve occupar e sendo a esta molestia, um dos maio-  
res flagellos da humanidade, dignando — é bem lizte con-  
fessal-o — com uma particular attenção elevadissima nas relações  
deas mortuarias de todos os paizes.

Tão em seguida a syphilis, o tétano e diptheria, a pneu-  
monia, a febre typhoidea e cholera, a traxe o tórax, a gripe  
e as septicemias.



## II

### A SERO-THERAPIA EXPERIMENTAL E SUAS APLICAÇÕES Á PATHOLOGIA HUMANA

N'este capitulo, que occuparemos com a exposição dos casos clinicos submettidos á sero-therapia e dos factos experimentaes justificativos de uma tal intervenção, a tuberculose occupará o logar de honra.

A primazia é duplamente legitimada pela propria ordem chronologica e mais ainda pela extrema importancia que a todos deve merecer o estudo d'esta molestia, um dos maiores flagellos da humanidade, figurando — é bem triste confessal-o — com uma percentagem elevadissima nas estatisticas mortuarias de todos os paizes.

Virão em seguida a syphilis, o tetano, a diphteria, a pneumonia, a febre typhoide, a cholera, a raiva, o mormo, a grippe e as septicemias.

Em todas ellas diligenciámos colher todos os elementos sahidos do Laboratorio e da Clinica; e, por isso, escrevendo este capitulo, julgamos reproduzir o estado actual do novo methodo therapeutico com as suas certezas e as suas duvidas, com as suas já em parte realidades no presente e as suas esperanças no futuro.

## TUBERCULOSE

Como dissémos, HERICOURT e RICHET, animados com os resultados das suas experiencias sobre o *staphylococcus pyosepticus*, transportaram estas, a breve trecho, para a tuberculose.

Em novembro de 1888 injectam 1<sup>cc</sup>. de cultura tuberculosa em quinze coelhos, dos quaes onze recebem sangue de cão e os quatro restantes servem de testemunhas. Passados quinze dias os primeiros conservam-se no mesmo estado; os segundos, pelo contrario, apresentam-se magros.

É verdade que todos elles morrem de tuberculose; mas, em abril, quatro mezes depois, emquanto a mortalidade dos primeiros é apenas de 16,6%, a dos segundos sobe a 55,5%.

Decorrido pouco tempo repetem os ensaios em novos coelhos, e no fim de dois mezes notam sobre um total de quarenta e tres, tendo dezanove recebido sangue de cão, oito mortes nas testemunhas e duas apenas nos transfundidos, ou seja uma mortalidade de 33,3% para aquelles e de 10,5% para estes.

D'aqui concluiram, e bem fundadamente, que o sangue de cão retardava a marcha do processo tuberculoso.

Estabelecido este facto e conhecida por outro lado a innocuidade absoluta das injecções do referido sangue, julgaram opportuno o seu emprego no homem em lucta com o *bacillus tuberculi*.

As primeiras tentativas tiveram logar a 6 e 16 de dezembro de 1890. Vejamos os seus resultados.

#### OBS. I (HERICOURT)

W. . . . contra-mestre estampador. Gosando de boa saude até aos 47 annos, principia desde esta idade a sentir-se abatido com suores abundantes e tosse frequente, acompanhada de expectoração purulenta e por vezes sanguinea. O seu peso decresce progressivamente.

A exploração clinica leva ao diagnostico de tuberculose pulmonar em 2.<sup>o</sup> grau; o diagnostico é ainda corroborado pela presença de grande quantidade de bacillos na expectoração. A 6 de dezembro primeira injecção na região lombar de 1<sup>o</sup>.<sup>c</sup> de soro de cão. O estado geral melhora. A 13 segunda injecção de 2<sup>o</sup>.<sup>c</sup>. Continuum as melhoras do estado geral; a tosse e a expectoração diminuem e o appetite mantem-se. Novas injecções de 2<sup>o</sup>.<sup>c</sup> e 4<sup>o</sup>.<sup>c</sup> nos dias 18, 25 e em 3, 8 e 15 de janeiro, seguidas de melhoras consideraveis.

A 24 de janeiro a auscultação deixa ainda ver alguns sibillos e ferveores no vertice pulmonar esquerdo, mas o

doente sente-se bem; come com appetite, digere bem, a tosse e a expectoração desappareceram completamente.

Augmento de peso 4<sup>k</sup>,5. Volta ás suas occupações habituaes.

#### OBS. II (LANGLOIS)

N. . . 37 annos. Em fevereiro de 1890 contrahe uma bronchite, e em dezembro do mesmo anno apresenta-se a LANGLOIS, magro, sem appetite, com suores nocturnos, expectoração muco-purulenta abundante e febre para a noite. Signaes cavitarios, matidez e gorgolejo na região subclavicular esquerda. Á direita fervores humidos. Peso setenta e dois kilos.

A 16 de dezembro o estado geral é mais grave; dyspnea pronunciada e cyanose dos labios. Primeira injecção de 1<sup>cc</sup> de sangue de cão. Repetem-se as injecções com regularidade até 24 de janeiro. As melhoras vão-se accentuando, e n'este dia são notaveis.

Nada de febre, pouca tosse com expectoração insignificante e mucosa; renascem as forças e o appetite, e augmenta o peso. Estado local tambem melhor.

Estas duas primeiras observações mostram uma melhora indiscutivel, consecutivamente ás injecções do sangue de cão; e, se ficam áquem da cura radical, permitem, no emtanto, affirmar pelo menos um certo atrazo na evolução tuberculosa.

Desde estas primeiras tentativas o novo methodo progride. Em 1891, HERICOURT, SAINT-HILAIRE, BERETTA, WEHLIN,

FEULARD, CLADO, TACHARD e LABORIE, communicam novas observações, já de tuberculose pulmonar, já de outras manifestações tuberculosas.

### OBS. III (HERICOURT)

P. . . . 19 annos. A 16 de abril de 1891 apresenta-se com signaes evidentes de infiltração tuberculosa do vertice pulmonar esquerdo em começo de amollecimento. Febre, fraqueza extrema, vomitos quasi incessantes, tosse frequente com expectoração abundante, encerrando grande numero de bacillos. Injecções regularmente applicadas, de dois em dois dias, de 1<sup>o</sup> e cada uma. Em 26 de maio melhoras consideraveis. Desappareceram os vomitos, os suores e a febre; a tosse é minima e o appetite excellente. Dois kilos de augmento no peso. Phenomenos locaes bastante diminuidos. Estas melhoras duram, porém, só tres mezes. Em agosto, nova impulsão tuberculose, e a doente fallece em 25 de dezembro do mesmo anno.

### OBS. IV (TACHARD)

C. . . . 17 annos. Infiltração tuberculosa em todo o pulmão esquerdo com um foco de amollecimento no vertice.

Tosse frequente com expectoração purulenta abundante, febre quotidiana e appetite nullo. Depois de diversos tratamentos durante um mez, sem resultado, submette-se ás

injecções de soro de cão durante alguns dias. A febre cessa, bem como a tosse e a expectoração; o appetite é excelente. «O resultado, diz TACHARD, é perfeito».

OBS. V (SAINT-HILAIRE)

F. ... 52 annos, jornalista. Em julho de 1890 apresenta-se a SAINT-HILAIRE que diagnostica tuberculose pulmonar e laryngea.

A 7 de janeiro, invasão tuberculosa dos dois vertices pulmonares com começo de amolecimento no esquerdo; epiglote espessa, immovel, coberta de pontos salientes e de ulcerações. O doente só póde engulir depois de previamente anestesiada a sua larynge com um soluto de cocaína. Oppressão consideravel, vomitos frequentes e nenhum appetite; numerosos bacillos na expectoração; cincoenta e quatro kilos de peso. Depois de esgotadas inutilmente todas as medicações habituaes, recorre-se ás injecções de soro de cão, sendo praticadas seis de 2<sup>ca</sup> cada uma desde 7 a 28 de janeiro. Findo este novo tratamento a deglutição normal póde operar-se; o appetite volta, a oppressão desaparece, a epiglote diminue muito de volume e as suas ulcerações apparecem cicatrisadas. Cincoenta e seis kilos de peso.

OBS. VI (FEULARD)

L. P. ... 34 annos. Lupus tuberculo-ulceroso da face com destruição em parte do nariz e ulceração do labio superior. Tratada sem resultado pelas escarificações e galvanocautica, é submettida em 4 de março unicamente

ás injecções de soro, recebendo até 17 de abril vinte injecções de 2<sup>cc</sup> de soro sanguineo de cão cada uma. No fim d'este tempo as melhoras são manifestas. Os tecidos descongestionam-se rapidamente, as ulcerações cicatrisam e os nodulos tuberculosos limitam-se, tornando-se apparentes.

Augmento de peso: tres kilos.

As restantes observações, que, por desnecessario, não apresentamos minuciosamente, depõem no mesmo sentido: — melhoras consideraveis dos doentes e inocuidade das injecções. Em um ou outro caso manifesta-se, é verdade, a urticaria, mas tão leve e ephemera, que em poucas horas se extingue por completo.

No segundo congresso de tuberculose, reunido em Paris em 1891, muitas communicacões se fizeram sobre o mesmo assumpto.

HERICOURT apresenta um total de cincoenta observações e falla dos seus resultados.

Sob o ponto de vista geral, diz o talentoso e assiduo investigador, as injecções determinaram um augmento de forças e de peso, e a desaparicção dos suores; quanto ao estado local as melhoras não foram tão manifestas. As cavidades diminuiam um pouco, a expectoraçção tornava-se mucosa, mas os bacillos continuavam a persistir.

Nos lupicos, em tres casos sobre sete, a cicatrizaçção operou-se em parte.

VIDAL e SEMMOLA expõem tambem um certo numero de tentativas, e dos effeitos observados fallam a mesma linguagem de HERICOURT.



Examinando no seu conjuncto todas as observações publicadas, vê-se que o soro sanguineo do cão representa para o organismo um bom excitante nutritivo. Tal pápel manifesta-se ainda em casos de anemia simples ou symptomatica de outros estados infectuosos graves, nos lupicos e syphiliticos, segundo as notas de FOURNIER, FEULARD e LEROUX, recolhidas no hospital de S. Luiz e nos recém-nascidos extremamente debeis de mulheres tuberculosas e syphiliticas, como affirmam PINARD e DELANGLE (1).

Mas, se é incontestavel que o soro de cão encerra elementos de effeito identico ás substancias reconstituintes e dynamogenicas, é certo tambem, os casos clinicos, acima descriptos, infelizmente o deixam ver, que o mesmo soro não manifesta um effeito directa ou indirectamente antibacillar, um effeito curativo especial ou especifico da tuberculose.

Em verdade, não póde considerar-se como cousa insignificante e despresivel o ter dotado a therapeutica com um recurso a mais, mostrando-se por vezes efficaz em momentos de impotencia dos outros meios, mas tudo isto fica muito áquem do que a analyse experimental tão esperançosamente architectara.

Não obstante estes tão poucos resultados parecerem lan-

---

(1) DELANGLE na sua these «Contribution à l'étude physiologique et thérapeutique du serum» publica 14 observações n'este genero. As creanças eram pesadas todos os dias, e d'este modo via-se augmentar o seu peso consecutivamente ás injecções.

çar na mesma insufficiencia e pobreza a therapeutica de uma das mais terriveis enfermidades que nos rodeia e assalta vorazmente, a sero-therapia nem por isso abandonou o seu posto. É que a mesma analyse experimental já nos revelou as causas de uma tal parcimonia, e principia a entrar em um caminho mais racional, na via traçada pela descoberta do principio da immunisação, como adiante veremos.

O soro sanguineo de outros animaes tem entrado nas investigações da therapeutica anti-tuberculosa.

BERTIN e PICQ, tomando o mesmo ponto de partida de HERICOURT e RICHTER, ensaiam em 1890 o soro da cabra, animal o menos apto em contrahir a tuberculose e por consequencia nas devidas condições para os seus ensaios.

Em janeiro de 1890 tuberculisam oito coelhos; tres recebem sangue de cabra no fim de tres dias, e os cinco restantes servem de testemunhas. Estes morrem de tuberculose generalisada entre cincoenta e sessenta dias, e dos tres, dois succumbem á operação, mas o terceiro resiste; e, em setembro do mesmo anno pesava mais.

N'este mesmo mez inoculam mais seis coelhos com a expectoração de um tuberculoso; dois servem de prova, tres são transfundidos com o mesmo sangue de cabra no proprio dia da inoculação bacillar, e o ultimo doze dias depois. A 5 de novembro BERTIN e PICQ sacrificam todos os animaes; e, feito o exame microscopico e macroscopico, divisam todos os caracteres da tuberculose nos dois primeiros e nada de apreciavel nos quatro ultimos.

Emfim, em todas as experiencias por elles realisadas, os

animaes de prova succumbem sempre em pouco tempo, os transfundidos apresentam, pelo contrario, um atrazo na evolução da molestia e por vezes uma verdadeira cura, no seu dizer.

Depois de tudo isto concluem: « *Le sang de chèvre transfusé détermine chez les lapins, un état bactéricide, grâce auquel les organismes résistent à l'invasion du bacille, quand la transfusion a eu lieu en même temps que l'inoculation et si, au contraire, la transfusion est postérieure à l'inoculation, elle permet à ces mêmes organismes de triompher, alors même que les bacilles ont déjà commencé leur action destructive* ».

Com resultados experimentaes tão animadores prepararam-se desde logo para applicar a transfusão aos primeiros tuberculosos que a ella se prestassem; e não tiveram de esperar muito. A 4 de novembro de 1890 apresenta-se um doente n'estas condições, mas BERTIN, receando um accidente mortal, substitue a transfusão pelas injecções subcutaneas.

Eis o caso clinico: Tracta-se de um homem de constituição robusta, que em janeiro de 1890 contrahe uma pleurisia da qual parece curado, entrando em convalescença em fins de abril. A 5 de outubro do mesmo anno é subitamente accommettido de uma hemoptyse muito abundante.

Em 26 de outubro BERTIN e LIMONEAU examinam o doente e diagnosticam pleurisia tuberculosa com invasão do vertice pulmonar direito. A expectoração encerra grande quantidade de bacillos.

A 4 de novembro, com consentimento do doente e na presença de CHÉNOT, PICQ e LIMONEAU, BERTIN injecta-lhe 15<sup>gr.</sup> de sangue de cabra. Poucos dias depois a febre e a tosse vão desaparecendo. Repetem-se as injeccões na mesma dóse em 22 de dezembro, 27 de fevereiro e 10 de março. As melhoras continuam, e a 27 de junho, sendo novamente examinado por LIMONEAU, este declara que o doente sem febre e sem tosse, come e dorme bem; a sua respiração é ainda um pouco obscura, mas não accusa fervores apreciáveis.

A pouca nitidez do murmúrio respiratorio e a ausencia de fervores *apreciáveis* levam, no emtanto, á duvida da verdadeira cura d'este caso clinico.

Consecutivamente a esta primeira tentativa outras vêm surgindo. A. LE RAY, discípulo fervoroso de BERTIN, em um trabalho publicado em 1891, expõe a historia circumstanciada de vinte e sete casos por elle seguidos no Hospicio geral, e d'estes vinte e sete conta tres mortes, tres casos estacionarios, dezesseis melhoras e cinco curas. Estas curas, porém, são infelizmente duvidosas.

BERTIN e PICQ, no segundo congresso de tuberculose, a que já nos referimos, fallam do seu methodo e mencionam cento e dez doentes tratados com trezentas e quatorze injeccões. Na tuberculose laryngea os resultados foram nullos, em casos de cavernas houve apenas algumas melhoras, e na grande maioria o estado conservou-se estacionario, notando-se unicamente uma cura. Os auctores empregaram de cada vez em injeccões sub-cutaneas e intra-musculares 15

a 20<sup>gr.</sup> de sangue de cabra, e, apesar das doses fortes, jámais assistiram a accidentes de gravidade.

BERNHEIM conta á sua parte, até 1891, treze casos tratados não pelas injecções mas pela transfusão. Dois fallecem em poucas semanas, quatro apresentam melhoras sensiveis, tanto geraes como locaes, e sete julga-os curados. Devemos notar que estes ultimos não foram seguidos durante o tempo bastante para a apreciação exacta do valor da cura.

O professor LEPINE tentou tambem, por sua vez, a sero-therapia na tuberculose, mas empregou o soro sanguineo da cabra, em injecções subcutaneas a principio e depois intravenosas. Os resultados não se affastam muito dos collidos pelos clinicos precedentes. Houve consideraveis melhoras nos seus doentes; mas nem um só caso de cura incontestavel.

Se examinarmos attentamente todos estes casos clinicos, tratados pelo sangue e soro da cabra, não é muito difficil divisar n'elles o mesmo que encontramos na serie iniciada por HERICOURT e RICHET. Prova isto mesmo o silencio a que se votou a orientação de BERTIN e PICQ, pois que nos dois ultimos annos nem mais uma só tentativa, do nosso conhecimento, foi n'este sentido realizada.

O sangue e o soro dos caprinos, como o sangue e o soro dos caninos, constituem um bom tonico, um bom elemento de acção reconstituente, dynamogenica, mas não infelizmente o especifico anti-tuberculoso tão ardentemente desejado e com todo o afan procurado.

A insufficiencia dos resultados no tocante ao valor cura-

tivo não traz, todavia, o cunho do abandono presente e futuro da sero-therapia na tuberculose. As causas de uma tal insufficiencia são hoje conhecidas.

Os pontos de partida de HERICOURT e RICHET e de BERTIN e PICQ são vistos como inexactos á luz de novos factos experimentaes.

BERTIN e PICQ suppozeram os caprinos refractarios á tuberculose humana e, no emtanto, estes animaes contraem a molestia não só por inoculação, mas ainda espontaneamente, isto é nas condições ordinarias do contagio, como de sobejo o tem demonstrado COLLIN, JOHNE, NOCARD, BOLLINGER, HOREWAAR, THOMASSEN, WEBER e outros mais.

O cão não é, do mesmo modo, refractario á tuberculose humana. HERICOURT e RICHET empregaram nos seus ensaios a tuberculose das aves, e n'este tempo julgavam-se identicas esta tuberculose e a humana; ora, como o cão se mostrava refractario á primeira, logico era concluir que tambem o devia ser á segunda.

Experiencias ultteriores de MAFFUCI, STRAUSS, GAMALEIA, KOCK, etc., fizeram ver, porém, a dualidade dos dois bacillos e depois d'isto os proprios HERICOURT e RICHET, CADEAC e outros não tardaram em verificar a receptividade do cão para a tuberculose humana (1).

---

(1) CADEAC, na sessão de 28 de fevereiro ultimo da Sociedade das sciencias medicas de Lyão, mostrou que a tuberculose canina é mais frequente do que se tem julgado. Em Dresde, EBER encontrou onze tuberculosos em quatrocentos cães mortos ou abatidos, e em Lyão não se passa uma se-

Os tuberculosos submettidos, pois, ao sangue e soro dos caprinos e caninos recebiam um bom tonico e reconstituente, mas de modo algum um humor supposto microbicida.

Ainda mesmo que estes animaes possuissem a immumidade natural para a tuberculose, não nos surprehenderia a mesma insufficiencia das intervenções.

Como já vimos, os diversos experimentadores, ao estabelecerem as propriedades immunisantes e curativas dos humores, realçaram bem o facto de taes propriedades só apparecerem bem manifestas nos animaes vaccinados, sendo necessario, para despertal-as nos naturalmente refractarios, submettel-os previamente ás inoculações virulentas, isto é, á dupla immunisação.

Não é, pois, o soro de um animal naturalmente immune, mas o de um animal vaccinado que deve applicar-se ao homem. É a este ultimo que deve pedir-se o que a sero-therapia pôde dar. Assim o têm comprehendido os proprios HERICOURT e RICHET, que, para attingir este fim, se voltaram, com outros, para a pratica das vaccinações.

O estudo persistente d'estas não obedece, no presente, unicamente á prophylaxia; attende mais ainda á determinação da cura.

---

mana que CADEAC não veja alguns casos na clinica da Eschola veterinaria. Este facto tem uma extrema importancia sob o ponto de vista prophylactico, e deve solicitar a attenção vigilante dos hygienistas, pois estes animaes podem em muito contribuir na disseminação da tuberculose na especie humana.

Diversos bacteriologistas conseguiram vaccinar contra a tuberculose humana, mas os seus processos não podiam servir na preparação de animaes destinados a fornecer um soro considerado como curativo para o homem.

E assim parecia que os pobres tísicos já excluidos de todo o beneficio da therapeutica classica, ficariam ainda condemnados a não poder aproveitar das medicações futuras.

Felizmente que não divisamos tão terrivel condemnação.

As difficuldades dos primeiros arrastaram HERICOURT e RICHET para um novo campo.

Estes incansaveis investigadores conseguiram vaccinar cães contra a tuberculose das aves; e, verificando as propriedades altamente immunisantes do seu soro contra a mesma tuberculose, tentaram ver, se este alguma acção pôdia exercer sobre a tuberculose humana.

Para isso, a 5 de dezembro de 1891, tomam quatro cães e injectam nas veias de dois d'elles doses fortes de culturas do *bacillus tuberculi* das aves. D'este modo reforçava-se a sua immunidadade natural.

Na mesma occasião inoculam em cada um 1<sup>ca</sup> de cultura muito virulenta do *bacillus tuberculi* humano: passados vinte dias os dois não injectados morrem de tuberculose generalisada; os dois de immunidadade reforçada continuam bem. Decorridos quatro mezes — ultima nota dos auctores — ainda estes animaes se mantinham de perfeita saude.

GRANCHER e MARTIN chegam ao mesmo resultado em coelhos. A tuberculose das aves parece, depois do que fica dicto,



a vaccina natural da tuberculose humana como o *cow-pox* o é da variola.

Eis um novo processo de vacinação contra a tuberculose humana pela tuberculose das aves, e o soro dos animaes assim vaccinados é naturalmente o indicado nas applicações ao homem.

E tal applicação já se fez.

Um doente de DIEULAFOY, tuberculoso em segundo grau, com 39° de febre, vomitos, suores noturnos e expectoração abundante com bacillos em grande quantidade, recebeu todos os dias, desde 27 de março até 29 de maio,  $\frac{1}{2}$  c. c. de soro de cão, previamente inoculado com o bacillo da tuberculose aviar. Desde as primeiras injeções os symptomas geraes desapareceram, e em 29 de maio apresentava apenas um pouco de submatidez no vertice pulmonar direito.

Um anno depois foi novamente visto por DIEULAFOY; estava mais nutrido, trabalhava regularmente onze horas por dia, e no vertice pulmonar direito existiam unicamente si-gnaes de induração sem sibillos nem fervores.

Esta observação encerra, como vemos, extrema importancia.

O novo caminho, aberto á sciencia por HERICOURT e RICHET, é trilhado por outros experimentadores. Todos conseguem vaccinar cães contra a tuberculose humana pela tuberculose aviar, e reconhecem ao mesmo tempo as propriedades immunisantes e curativas do soro dos vaccinados; e, se a applicação do processo vaccinal não attingiu a amplitude desejada, é porque, por emquanto, não apresenta uma feição inteiramente pratica.

BABES, com effeito, ao fazer uso d'elle em caviaes, coelhos e cães vê succumbir muitos d'estes animaes; e, cuidando em remover as difficuldades, descobre um novo processo mais complicado, em verdade, mas mais seguro no seu dizer.

Inocula primeiro dóses successivamente maiores e mais recentes de culturas de tuberculose aviar, principiando pela cultura de um anno, e depois, com o fim de reforçar a immunidade, opera do mesmo modo com as culturas da tuberculose humana.

Alguns animaes succumbem ainda, mas os resistentes possuem um soro anti-tuberculoso de grande força.

Convicto dos bons resultados experimentaes do seu processo, BABES, em abril do anno passado, empregou o soro dos animaes assim vaccinados em tuberculosos e leprosos. Ao communicar as suas tentativas ao ultimo congresso de tuberculose, na sessão de 29 de julho proximo passado, declarou não poder emittir n'esta altura um juizo seguro sobre ellas pelo facto de terem decorrido apenas tres mezes; mas já no fim d'este tempo os beneficios eram bem sensiveis.

Em todos os doentes havia augmento de forças e de peso com attenuação consideravel dos symptomas cavitarios, da tosse e da expectoração e mesmo ausencia de bacillos em dois casos.

A communicação de BABES provocou geral interesse. Os effeitos por elle referidos poderiam talvez ser tomados á mesma conta dos já descriptos de BERTIN e PICQ, HERRI-

COURT e RICHET, mas nas suas observações entrevê-se mais do que um effeito tonico e reconstituente do soro.

A ausencia de bacillos em dois casos é um facto altamente significativo; não o é talvez menos a menor evidencia de resultados nos leprosos, onde o mesmo soro foi empregado, pois não vemos razão plausivel para tal succeder se por ventura este humor só actuasse como excitante da nutrição.

Tal é, em resumo, o estado da sero-therapia na tuberculose.

Se não ha, por ora, motivos bem justos para cantar glorias, ha, todavia, bem fundadas esperanças de poder triumphar em breve do terrivel schisophyto, que lenta mas tenazmente vae atirando a humanidade para a terra dos cemiterios.

A via racional, que nos ha de conduzir á almejada victoria, parece-nos estar traçada. O que resta é procurar o melhor processo de vaccinação, o processo verdadeiramente practico e escolher mesmo a melhor especie animal capaz de nos dar, sob pequenos volumes, um soro mais activo.

Julgar-se-ha muito, mas não é. Explorar o terreno, conhecer o accidentado da sua superficie, principiar a desbraval-o, é a mais ardua tarefa; o resto é trabalho de menor folego.

Continuem com entusiastica coragem na sua obra grandiosa, HERICOURT e RICHET; secundem os seus esforços os talentosos experimentadores, e talvez em breve a obra seja completa.

E desde então na mesma pagina immortal da historia da

sciencia, onde refulge o nome de VILLEMEN subcrevendo a demonstração da transmissibilidade da tuberculose, poder-se-ha gravar a demonstração experimental e clinica da curabilidade da mesma molestia, encimando o nome do vulto eminente, que primeiro a apresentou.

## SYPHILIS

Movidos pelos resultados experimentaes e clinicos, alcançados por HERICOURT e RICHET na tuberculose, os syphiliographos cuidaram desde logo em introduzir a sero-therapia na therapeutica da syphilis.

As grandes analogias entre as duas molestias justificavam plenamente os ensaios; por outro lado facil era encontrar soro, visto quasi todos os animaes se mostrarem refractarios á syphilisação.

Foi o professor FOURNIER o primeiro a empregar o soro sanguineo do cão na clinica hospitalar. A primeira tentativa teve logar em um individuo portador de syphilis maligna, precoce, incessantemente recidivante e de typo ulceroso. As injecções de soro, a principio na dóse de 2<sup>cc.</sup> e depois na de 1<sup>cc.</sup>, practicadas de dois em dois dias, provocaram a cicatrização das ulcerações, mas, decorrido pouco tempo, novas syphilides se manifestaram. FOURNIER associou então ás injecções o tratamento pelos iodetos, e as syphilides não mais reapareceram.

A segunda recahiu em uma mulher com syphilides gommosas ulcerosas da face. As injeções determinaram melhoras consideraveis, e dadas conjunctamente com a administração do iodeto de potassio conduziram á cura.

Eis com alguns detalhes estas duas primeiras observações recolhidas por FEULARD, externo no serviço de FOURNIER :

OBS. I (FEULARD)

G. . . . 35 annos. Entra no hospital de S. Luiz a 2 de março de 1891 com syphilides ulcerosas profundas, serpiginosas e cobertas de crostas negras. O doente contrahiu a syphilis ha tres annos e tres mezes; depois appareceram-lhe pelo corpo syphilides ulcerosas, as quaes, curadas pela medicação mercurial, reappareciam mais tarde, e assim por diversas vezes. Peso: sessenta kilos. Cobrem-se as ulcerações com emplastro de Vigo e submette-se o doente ás injeções de soro de cão, segundo o methodo do professor RICHET. De 4 de março a 24 de junho recebe trinta e sete injeções, dadas de dois em dois dias, e representando um total de 52<sup>cc</sup> de soro. Em 26 de março, isto é, depois de onze injeções o estado geral e o appetite são excellentes e as ulcerações, quasi cheias de tecido cicatricial. Em 27 manifestam-se gommas syphiliticas; administram-se 2<sup>gr</sup>. de iodeto de potassio. Continua-se com o iodeto e com as injeções nos dias seguintes; o doente sahe do hospital completamente curado no começo de julho. Peso: 66<sup>k</sup>,600.

## OBS. II (FEULARD)

F. . . . Entra no hospital de S. Luiz a 11 de abril de 1891 com syphilides ulcerosas da face. Ha doze annos que contrahiu a syphilis, não deixando de tratar-se, desde ha quatro annos. Peso: 45<sup>k</sup>,950. A 20 de abril a doente toma 6<sup>gr</sup>. de iodeto de potassio. Principiam-se as injeções a 22 de abril, e a 18 de maio sahe completamente curada, não havendo nova recidiva. Peso, em 12 de maio, 48<sup>k</sup>,300. A cura completa jámais se produziu antes d'esta nova intervenção pelo soro, pois, apezar de 6<sup>gr</sup>. de iodeto de potassio tomadas diariamente, a doente viu sempre reaparecer as ulcerações da face.

A par d'estas outras têm sido publicadas e algumas sahidas do mesmo hospital. Mencionaremos uma de HERICOURT.

## OBS. III (HERICOURT)

Dr. M. de M. . . ., 32 annos de idade, medico. É portador de syphilis laryngea complicada com um estado cachetico muito prununciado.

Quasi esqueletico e mal podendo comer e dormir desde quasi um mez, soffre de muitas crises de espasmo laryngeo que fazem reccar um desenlace fatal. O tratamento especifico continuado durante muitas semanas em nada modificou o estado da larynge. Submette-se unicamente ás injeções de soro de cão, e no fim de dez injeções de 1<sup>cc</sup>.

cada uma o appetite volta, a deglutição opera-se sem difficuldade e o doente principia a engordar.

N'esta occasião abandona Paris, de modo que HERICOURT não poude segui-lo, mas esta viagem mostra melhoras consideraveis, pois tres semanas antes mal podia mover-se.

As outras observações dizem pouco mais ou menos o mesmo.

FEULARD, ao dar conta á Sociedade franceza de dermatologia e de syphiligraphia dos ensaios realizados no hospital de S. Luiz, manifesta a opinião de que o soro actuou unicamente pelas suas propriedades tonicas e reconstituintes, e declara que foi mesmo no sentido de aproveitar taes propriedades, tão realçadas pelo professor HERICOURT, que FOURNIER ousou empregar este humor na sua clinica hospitalar.

Não contestamos que o professor FOURNIER obedecesse a estas idéas, mas FEULARD affigura-se-nos muito exclusivista na sua maneira de pensar. Que o soro actuou como tonico, é evidente; todavia, por detraz d'esta acção parece-nos lo-brigar uma outra, fraca, em verdade, e por isso quasi enco-ber-ta.

Assim, a medicação iodada, exclusivamente empregada, não cura; associam-se-lhe, porém, as injeções e as manifestações syphiliticas, até aqui tenazes, resistentes, principiam a desaparecer, e dentro em pouco tempo só d'ellas restam vestigios da sua passagem. O doente de HERICOURT, submettido ao tratamento especifico durante muitas semanas, não vê modificar-se o estado da sua larynge; recebe, porém, soro de cão, e melhora consideravelmente.



Mas não ficam por aqui os ensaios da sero-therapia na molestia de que vimos fallando.

Em janeiro de 1892 TOMMASOLI inicia as suas tentativas com o soro de anho e de novillo, e, em agosto do mesmo anno, vem a publico com uma serie de dezeseis casos, tratados unicamente com este humor.

Os doentes eram portadores de syphilis secundaria grave e extensa; uns recidivistas, outros não tendo recebido tratamento algum.

TOMMASOLI submete-os durante duas a tres semanas ás injecções do soro de 2<sup>c. c.</sup> a 8<sup>c. c.</sup> cada uma, oscillando a dóse total entre 32<sup>c. c.</sup> e 80<sup>c. c.</sup> e o numero das injecções entre seis e quatorze.

Dos resultados diz que as lesões syphiliticas, mesmo as mais graves, desappareceram com mais rapidez do que costuma acontecer com qualquer outro tratamento, inclusivamente o mercurial, encontrando-se quasi todos os doentes já em bom estado desde a segunda semana de tratamento pelo soro.

Em alguns assistiu á recidiva, mas no maior numero, que examinou, passados quatro, seis, sete e mesmo dez mezes, não havia a mais leve manifestação syphilitica.

Animado com estas tentativas continua com ellas, e em maio do anno findo menciona uma segunda serie de treze casos, onde equal beneficio se patenteia.

Não obstante estas observações virem desacompanhadas de minuciosos detalhes, nem por isso se póde deixar de ver n'ellas, além da acção tonica do soro, alguma propriedade

mais recondita — essa propriedade a que já alludimos nas observações atraz mencionadas, e aqui um pouco mais evidenciada. E isto parece-nos resultar do soro ser fornecido por outra especie, pois é hoje ponto assente em materia microbiologica que os humores dos animaes vaccinados ou ainda dos naturalmente immunes não possuem por igual a mesma potencia immunisante e curativa.

As observações de TOMMASOLI tenta-se oppôr as de KOLMANN, realisadas em 1892.

Este, com effeito, em tres casos de syphilis secundaria, practicou injecções de soro de anho, de novilho, de cão e de coelho, e em nenhum d'elles logrou conseguir os resultados do primeiro; ora, convem lembrar que KOLMANN fez uso de doses muito fracas, e a quantidade influe bastante no determinismo dos effeitos. Aqui, particularmente, a influencia deve ter mais peso visto a pouca actividade, a fraca acção do soro empregado.

Se todas as observações publicadas carecem de nitidez quanto aos seus resultados, se estes não são, por emquanto, verdadeiramente convincentes, a causa affigura-se-nos residir no facto do soro escolhido pertencer a um animal naturalmente immune.

Os humores d'este, como já dissemos algures, ou não possui as propriedades immunisantes e curativas ou, se as manifesta, é tão levemente, que para bem se evidenciarem necessario se torna submettel-o á dupla immunisação, inoculal-o com os agentes virulentos, reforçar-lhe emfim a sua immuidade natural.

Reforce-se esta immuidade nos animaes acima citados e particularmente no anho e novillo, ou procure-se vaccinar os sensiveis á syphilisação, empregue-se o seu soro assim preparado, e nós veremos d'este modo a sero-therapia revelar todo o seu valor.

A necessidade de seguir este caminho já preoccupou alguns experimentadores.

Assim PELIZZARI, partindo do principio de que o sangue de um syphilitico deve conter elementos immunisantes, ou pelo menos attenuantes, contra a syphilis adquirida, lembrou-se de recorrer para os seus ensaios ao soro sanguineo d'estes individuos, e confessa que os resultados colhidos não foram de todo desanimadores.

Embora este methodo manifestasse mais efficacia, não cremos, todavia, que a sua pratica se generalisasse.

A razão vê-se. Além das difficuldades em obter soro em taes condições, existiria sempre no espirito do clinico o justificado receio de poder syphilisar o seu doente, supposto syphilitico sem o ser, em virtude de um erro de diagnostico. E este erro tem sido commettido pelos mais eximios na especialidade.

Eis, muito resumidamente, os dados actuaes sobre a sero-therapia na syphilis. Se, por emquanto, escasseiam as provas de frisante merito a favor do novo methodo therapeutico, é porque o seu estudo está em começo e tambem porque não tem conseguido chamar para si as devidas attenções, sequencia de serem já conhecidos para esta molestia os bons effeitos das medicações mercurial e iodada.

Mas, tal como se encontra presentemente, não deve desprezar-se. Ainda mesmo que se pretenda ver no soro unicamente o seu poder tonico, este, nos casos apontados, por tal fórma reanimou os phenomenos intimos da nutrição, de tal modo levantou do abatimento o organismo depauperado, despertando-lhe as suas energias alquebradas, que não póde deixar de olhar-se, pelo menos, como um excellente adjuvante das medicações classicas.

## TETANO

Foi no tetano que a sero-therapia principiou a mostrar toda a sua importancia na therapeutica futura das molestias infectuosas.

O ponto de partida experimental deve-se a BEHRING e KITASATO.

Dedicando uma grande parte do seu labor ao estudo da vaccinação anti-tetanica, os abalisados bacteriologistas conseguem esta ao cabo de algum tempo. No decurso dos seus bem dirigidos trabalhos, observam que o soro dos coelhos vaccinados, inoculado em outros, os preserva dos effeitos do bacillo de NICOLAÏER e da sua toxina; e, — facto ainda mais importante — que o mesmo soro, além das propriedades preventivas, manifesta propriedades curativas.

Os animaes, dizem, inoculados com as culturas virulentas e mais tarde tratados pelo soro, sobrevivem todos. Era o primeiro ensaio de tratamento do tetano declarado, a primeira pedra esculpida do edificio da sero-therapia.

Notam tambem — facto inteiramente novo nos annaes da bacteriologia — que o referido soro destroe, tanto *in vitro*, como na intimidade do organismo, a toxina tetanica. A immuniidade e a cura appareciam desde este momento como dependentes da neutralisação da toxina por uma outra substancia — a *antitoxina*, existente nos humores dos refractarios.

Os trabalhos de BEHRING e KITASATO vieram a lume em dezembro de 1890, e pouco tempo depois exhibiam outros mais demonstrativos ainda no sentido da cura. D'esta vez affirmavam que esta se operava mesmo em casos de tetano com symptomas já bem accentuados.

Revelações de tal ordem despertaram, como era de prever, um certo ruido, chamando para o assumpto, a todos os respeitos interessante, a attenção de muitos.

Parecia ter-se alfim chegado á descoberta do especifico de uma molestia por todos temida.

TIZZONI e CATTANI, por um lado, ROUX e VAILLARD, por outro, repetem, em março de 1891, as experiencias dos bacteriologistas allemães.

Confirmam as propriedades preventivas e antitoxicas do soro dos vaccinados, mas quanto ás propriedades curativas são menos felizes que os seus predecessores.

Em agosto do mesmo anno KITASATO volta á estacada.

No Congresso Internacional de hygiene, em Londres, sustenta a possibilidade da cura do tetano, já declarado, pelo soro antitoxico, e, n'esta mesma occasião, apresenta uma nota de novos ensaios realisados em ratos brancos.

Dominado pela positividade convincente dos resultados colhidos no Laboratorio, não receia ir mais além, e, a pedido de BAGINSKY, administra o soro antitoxico a uma creança portadora de um tetano agudissimo, de prognostico fatal.

A creança falleceu; mas o insuccesso não o desanimou. A molestia era extremamente grave, o tratamento só muito tarde foi instituido e a quantidade do soro perdia por defeito.

Apesar d'estes tres factores justificarem mais ou menos a terminação desfavoravel, o ensaio clinico estava a requerer um estudo experimental mais demorado.

Por isso mesmo KITASATO proseguiu com tenacidade este estudo, e, em agosto de 1892, publicou segunda memoria, dando conta de novas investigações.

Eis duas das experiencias por elle realisadas:

Doze ratos brancos são inoculados subcutaneamente com lascas de madeira impregnadas de esporos tetanicos; passadas trinta e cinco horas o tetano declara-se em todos elles. Dos doze, dois servem de testemunhas e succumbem ao tetano no fim de cincoenta e cinco horas; os dez restantes são tratados pelo soro antitoxico, recebendo no peritoneo 1<sup>o</sup>.<sup>c.</sup> de soro, dois dias depois da inoculação virulenta.

No dia seguinte os symptomas aggravam-se; segunda injecção de 1<sup>o</sup>.<sup>c.</sup> Dos dez, cinco morrem de tetano, decorridas oitenta horas, aos outros cinco dá-se-lhes uma terceira injecção da mesma dose. Pouco tempo depois os symptomas principiam a remittir, e a cura sobrevem.

Doze caviás são tambem inoculadas subcutaneamente com

lascas de madeira impregnadas dos mesmos esporos tetânicos.

Duas servem de prova, e dez são tratadas pelo soro. As primeiras morrem de tetano decorrido pouco tempo; das dez, duas succumbem tambem ao tetano, mas as oito restantes curam completamente.

A actividade do soro era de 600000 (1).

Em seguida a esta memoria de KITASATO, BEHRING relatou a cura de ratos brancos, de carneiros e de um cavallo.

Dois carneiros são inoculados com 1<sup>cc</sup> de cultura do bacillo de NICOLAÏER; tres dias depois apparece o tetano. N'esta altura injectam-se-lhes 50<sup>cc</sup> de soro; os symptomas decrescem, e a cura realisa-se entre o quinto e o oitavo dias.

No cavallo a cura manifesta-se do mesmo modo após a injectão de 1000<sup>gr</sup> de soro antitoxico em dois dias.

Por este tempo TIZZONI e CATTANI vêm declarar que em novos ensaios conseguiram curar animaes tetânicos, já com o soro dos vaccinados, já com uma substancia particular extrahida do soro e que suppõem ser a *antitoxina*. Esta, dizem, injectada em um animal com os primeiros symptomas

---

(1) Esta actividade é medida, segundo o methodo de BEHRING, pela quantidade de soro necessaria para immunisar um gramma de rato branco, ou, *in vitro*, pela quantidade precisa para tornar inoffensivo um volume dado de uma toxina de actividade conhecida. Assim, quando se diz que um soro é activo a 1000000, isto significa que 1<sup>cc</sup> d'este soro basta para immunisar 1000 kilogrammas de rato branco, ou que um destes animaes, pesando 20 grammas, tornar-se-ha refractario pela injectão de 0<sup>cc</sup>; 2 d'este soro. É esta a notação geralmente seguida.



do tetano, impede a sua generalisação e faz retroceder a molestia (1).

ROUX e VAILLARD não vendo, porém, em tudo isto o verdadeiro cunho da convicção dirigiram-se novamente e com interesse para o assumpto, tentando precisar bem do que é capaz a sero-therapia experimental para, com seguro beneficio, poder applicar-se ao homem em todos os casos e em quaesquer circumstancias.

Em fevereiro do anno passado publicaram uma extensa memoria nos «*Annales de l'Institut Pasteur*», onde expõem minuciosamente todas as experiencias realisadas em ratos brancos, caviás, coelhos e carneiros, provocando o tetano, já com a inoculação da toxina só, já com a dos esporos sem a toxina.

Na impossibilidade de reproduzirmos aqui, embora succintamente, as passagens mais salientes da referida memoria, daremos apenas as suas conclusões:

*«Quel que soit le mode d'infection, il est donc très difficile de guérir le tétanos déclaré chez les animaux, Au moment où*

---

(1) TIZZONI e CATTANI foram levados a descobrir o principio activo do soro, depois de constatarem com KITASATO, BEHRING e FRANK, que este humor conservado ao abrigo da luz e a 45° deixava um precipitado, unico producto activo n'elle existente. Submettendo-o então a varios reagentes, conseguiram, pelo sulfato de ammoniaco em solução saturada, isolar uma substancia ainda activa ao cabo de oito e mesmo dez mezes, segundo a sua proveniencia. Mais tarde, suppondo o principio activo um fermento, usaram do methodo de SCHMIDT e WITTICH, precipitando uma certa quantidade de soro por dez volumes de alcool absoluto. No fim de dois dias separaram o precipitado e seccaram-n'o no vasio. A este precipitado deram a denominação de *antitoxina*, nome porque continua a ser conhecido.

*apparaissent les premiers symptômes, la quantité de toxine élaborée est le plus souvent suffisante à tuer l'animal; elle a agi sur les cellules, et l'antitoxine ne peut rien contre un empoisonnement déjà fait. Des doses très fortes d'un sérum très actif ont toujours été impuissantes contre un tétanos à marche rapide. Quelques minutes après l'introduction du sérum curatif dans le péritoine, le sang des animaux traités est antitoxique et immunisant à un très haut degré, et cependant la maladie poursuit son cours».*

Como vemos, ROUX e VAILLARD põem muito em duvida a efficacia do soro antitoxico em casos de tetano agudo, de marcha rapida, pelo facto da toxina ter já determinado estragos irreparaveis; todavia, já não pensam assim nos casos menos severos, onde o soro ou a antitoxina podem ser uteis. E mesmo para os casos agudos aconselham ainda a intervenção no homem. É o que se depreheende da memoria de que vimos fallando, onde, prestes a terminar, escrevem:

*«Nous persistons à croire que l'emploi du sérum antitoxique constitue en ce moment, le seul traitement rationnel du tétanos. Il est inoffensif, il détruit la toxine élaborée dans le foyer d'infection, il sera donc toujours utile».*

Estas palavras têm muito peso.

As controversias no campo experimental, a que estamos assistindo, mostram unicamente a necessidade de um estudo mais demorado, mais profundo, para se chegar á verdadeira e completa solução do problema.

Não basta, com effeito, vaccinar o primeiro animal que se apresente e aproveitar o seu soro; é necessario tambem

descobrir a melhor especie animal, o melhor processo de vaccinação e levar este ao gráo sufficiente para dar ao soro a maior potencia curativa.

É isto o que está mostrando a experimentação. Um coelho, por exemplo, é inoculado sob a pelle da cauda ou do tronco com culturas vivas do bacillo de NICOLAÏER addicionadas de acido lactico e a sua immuidade não tarda em apparecer; pois, apesar d'isto, o seu soro não manifesta propriedades antitoxicas. Injecte-se, porém, nas suas veias ou mesmo sob a pelle, quantidades minimas de culturas filtradas, e as taes propriedades apparecem desde logo.

É ainda o que nos fazem ver EHRLICH nos seus notaveis trabalhos sobre duas albuminas vegetaes — a *ricina* e a *abrina* — e PHISALIX, BERTRAND e CALMETTE sobre os venenos da cobra e da vibora. O primeiro demonstra que a immuidade dos animaes contra os venenos não é immutavel, mas que, pelo contrario, o poder antitoxico do soro dos vaccinados varia proporcionalmente ao gráo de immuidade adquirida; os segundos affirmam que o mesmo poder antitoxico dos animaes vaccinados contra o veneno da vibora, depende do processo de vaccinação empregado. O methodo em si está descoberto; o que resta é aperfeiçoal-o.

Não obstante as divergencias levantadas no Laboratorio, a sero-therapia já transpoz os seus umbraes em direcção á clinica.

Não admira. Os bons resultados, annunciados por BEHRING e KITASATO, TIZZONI e CATTANI no tratamento do tetano ex-

perimental, deviam naturalmente conduzir aos ensaios therapeuticos no homem.

A innocuidade do soro e a analogia entre o tetano adquirido e o tetano provocado animavam, demais, as tentativas.

Aquella, bem estabelecida nos animaes, levava a suppol-a, com todas as probabilidades, no homem; e a experiencia tem legitimado a deducção. Esta, perfeitamente conhecida, auctorisava a conclusão da analogia dos effeitos de um mesmo tratamento.

A primeira tentativa foi realisada por BAGINSKY e KITASATO em uma creança de dez dias, caso a que, já ao de leve, nos referimos; pouco depois, apparecem oito na Italia, empregando-se a antitoxina de TIZZONI e CATTANI.

Em França, os primeiros casos publicados foram os de RENON, em 1892, recolhidos na clinica do professor DIEULAFOY; passados alguns mezes, ROUX e VAILLARD mencionam mais sete, tratados nos hospitaes de Paris. Desde então o numero de observações tem-se multiplicado talvez mesmo em maior escala que a principio se previa.

Examinemos, em resumo, visto não podermos fazel-o minuciosamente, todas as observações que pudemos recolher. Seguiremos, quanto possivel, a ordem chronologica.

## OBS. I (BAGINSKY e KITASATO)

Creança de 10 dias. Entra no hospital a 30 de janeiro de 1891 com tetano agudo e em tal estado que BAGINSKY faz um prognóstico fatal. No dia da entrada dá-se-lhe uma injeção sub-cutanea de 0<sup>cc</sup>,1 de soro de cão immunisado. Em 31 segunda injeção da mesma dóse. Em 1 de fevereiro terceira e quarta injeção de 0<sup>cc</sup>,25 cada uma e no dia immediato quinta e sexta de 0<sup>cc</sup>,4. A creança fallece no dia 3.

## OBS. II (GAGLIARDI)

F. P. ... 45 annos. Primeiros symptomas de tetano a 23 de maio de 1891, doze dias depois de uma ferida traumatica no pé esquerdo, feita com uma canna. GAGLIARDI pratica em torno da ferida injeções de soluto de acido phenico, a 5:100, segundo o methodo de BACCELLI: resultado nullo. A 3 de junho o estado do doente é grave: contracturas generalisadas com predominio do opisthotonos; abalos generalisados, violentos e muito frequentes e pupillas dilatadas: cento e vinte pulsações e trinta e seis cyclos respiratorios por minuto. GAGLIARDI, que já tinha pedido ao professor TIZZONI a sua antitoxina, dá n'este dia duas injeções, uma de manhã e outra á noute, de 0<sup>gr</sup>,25 cada uma. A 4 as melhoras são sensiveis. O doente dormiu durante a noute; contracturas menos intensas.

No dia 5 terceira e quarta injeções de 0<sup>gr</sup>,30 e 0<sup>gr</sup>,25

em virtude da recrudescencia dos symptomas. As melhoras voltam a accentuar-se e o doente sahe do hospital de Molinelle completamente curado.

### OBS. III (SCHWARTZ)

G. L. . . . 15 annos. Tetano a 4 de setembro de 1891, quatorze dias depois de uma ferida coberta com uma teia de aranha. A 6 de setembro entra no hospital, onde é submettido ao hydrato de chloral e aos banhos quentes.

A molestia agrava-se; suspende-se o tratamento. A 18 é visto por SCHWARTZ, que lhe dá a primeira injeccão de 0<sup>gr.</sup>,15 de antitoxina. No dia immediato mais duas injeccões, uma de 0<sup>gr.</sup>,15 e outra de 0<sup>gr.</sup>,20. A 20 as melhoras são notaveis; mais uma injeccão de 0<sup>gr.</sup>,25. No dia 21 continuam as melhoras; quinta e ultima injeccão de 0<sup>gr.</sup>,25. As melhoras continuam a accentuar-se e a cura é completa a 2 de outubro.

### OBS. IV (PACINI)

L. C. . . . 21 annos. Ferida na extremidade do dedo annular da mão esquerda, feita com uma fouce, em 25 de outubro de 1891. A 13 de novembro entra no hospital com contracturas dos musculos da face, pescoço, nuca, thorax e parede anterior do abdomen. Desde este dia até 17 toma 16<sup>gr.</sup> de hydrato de chloral.

Os symptomas augmentam em intensidade: emprostotonos, trismus, etc. Suspende-se o chloral. A 19 os symptomas

são ainda mais pronunciados. PACINI resolve-se a praticar duas injecções de antitoxina de 0<sup>gr</sup>,25 cada uma. Principiam a manifestar-se as melhoras durante a noute. De 19 a 22 o doente recebe mais 1<sup>gr</sup>,5 de antitoxina em seis injecções. Os symptomas continuam a decrescer progressivamente e a cura é completa a 6 de dezembro.

#### OBS. V (FINOTTI)

F. . . . 11 annos. A 9 de novembro de 1891 soffre a amputação do antebraço direito em consequencia de um extenso traumatismo da mão direita, apanhada por uma machina.

Nove dias depois do accidente manifestam-se os symptomas do tetano. Amputação do braço em consequencia do esphacelo dos retalhos do antebraço. Apesar d'esta intervenção cirurgica a molestia progride. Institue-se em 21 o tratamento pelas injecções, que dura até 4 de dezembro; o doente recebe em vinte e oito injecções 4<sup>gr</sup>,75 de antitoxina de soro de cão e 0<sup>gr</sup>,40 de antitoxina de soro de coelho. As melhoras, já manifestas ao oitavo dia, completam-se ao decimo quarto, e o doente sahe curado do hospital vinte e cinco dias depois das primeiras manifestações morbidas.

#### OBS. VI (TIZZONI)

M. A. . . . 52 annos. Trabalhando na remoção de troncos de arvores, esmaga a extremidade do dedo medio es-

querdo a 29 de janeiro de 1892 e a 9 de fevereiro declara-se o tetano. Em 17 é admittido no Ospedale Maggiore e em 18 as contracturas encontram-se generalisadas a quasi todas as massas musculares.

Abalos convulsivos muito dolorosos e muito frequentes; durante a noute agitação extrema e accessos convulsivos violentos e frequentes. Em 19 é visto por TIZZONI com os symptomas ainda mais pronunciados: emprostotonos muito accentuado, dysphagia, etc. 10<sup>cc</sup> das suas urinas, injectadas por BRUSCHETTINI em cães, provocaram o tetano e a morte d'estes animaes. N'este dia recebe o doente em tres injecções 7 1/2<sup>cc</sup> de soro de cão immunisado. A temperatura que no momento da primeira injecção se elevava um pouco, desce quatro horas depois da segunda. Administração de 2<sup>gr</sup>. de hydrato de chloral. Melhoras sensiveis no dia seguinte: mais tres injecções n'este dia, uma de 2 1/2<sup>cc</sup> de soro de cão, outra de 5<sup>cc</sup> do mesmo soro e outra de 0<sup>gr</sup>.20 de antitoxina de soro do mesmo animal immunisado.

Melhoras mais evidentes para a noute; 2<sup>gr</sup>. de chloral. Continua a remittencia dos symptomas nos dias seguintes. O doente de 20 a 27 é ainda tratado pelas injecções e pelo chloral, recebendo 1<sup>gr</sup>.15 de antitoxina de soro de cão, 23<sup>cc</sup> de soro do mesmo animal e 6<sup>gr</sup>.5 de chloral. Cura completa em 2 de abril.

N'este doente deram-se dezeseis injecções, representando ao todo 38<sup>cc</sup> de soro de cão e 1<sup>gr</sup>.35 de antitoxina, extra-hida do mesmo soro.

#### OBS. VII (TARUFFI)

A. G. ... 74 annos. Em 15 de março de 1892 faz uma



ferida no dedo minimo da mão esquerda; decorridos dez dias apparecem os primeiros signaes do tetano. Em 27 os symptomas são mais accentuados. TARUFFI dá a primeira injecção de 0<sup>gr</sup>.25 de antitoxina. O doente experimenta melhoras durante a noute. Em 28 segunda e terceira injecções da mesma dóse; desarticulação do dedo ferido. De 28 a 31 mais tres injecções de 0<sup>gr</sup>.25 de antitoxina cada uma.

Trismus muito menos pronunciado; menor tensão dos musculos abdominaes. As melhoras continuam a accentuar-se, e a cura é perfeita em 7 de abril, onze dias após o começo do tratamento.

#### OBS. VIII (RENON)

F. . . . 29 annos. Primeiras manifestações do tetano em 27 de março de 1892, vinte e cinco dias depois de uma ferida na região occipital. O estado do doente agrava-se em 29. Entra para o hospital a 2 de abril com trismus, emprosthotonos completo, a cabeça em extensão forçada e um pouco de pleurosthotonos, contracturas dos musculos do tronco e membros inferiores; abalos convulsivos. Às cinco horas da tarde, chloroformisado o doente, cauterisa-se a ferida com o thermo-cauterio e em seguida Roux e VAILLARD dão a primeira injecção de 16<sup>cc</sup> de sangue desfi-brinado de um coelho immunisado. Algumas horas depois, o doente abre a bocca; sente-se melhor durante a noute; a temperatura baixou um pouco. No dia 3 a temperatura sóbe a 38<sup>o</sup>.9 e a rigidez muscular mantem-se. Ao meio-dia segunda injecção de 13<sup>cc</sup> do mesmo humor e ás quatro horas da tarde terceira de 18<sup>cc</sup>. O estado geral

é mais satisfactorio na manhã do dia 4. Às dez horas da manhã, Roux dá a quarta injeção de 10<sup>cc</sup>. Desde as duas horas da tarde o doente peora: pulso acceleradissimo, respiração difficil e pallidez do rosto; temperatura elevada. Às quatro horas injeção de 1<sup>cc</sup> de ether. Os symptomas continuam alarmantes. Às cinco horas da tarde a cyanose torna-se mais intensa e, pouco depois, fallece.

#### OBS. IX (RENON)

F. . . . 57 annos. Em 2 de abril de 1892, trabalhando em um cano de esgoto, esmaga o dedo minimo direito; decorridos sete dias, sente difficuldade em abrir a bocca e em deslocar a cabeça. A rigidez muscular vae generalizando-se e em 13 de abril entra no hospital Necker no serviço de DIEULAFOY com todos os symptomas de um tetano agudo. N'este dia Roux injecta-lhe por quatro vezes 80<sup>cc</sup> de sangue desfibrinado de coelho immunisado. Melhoras sensiveis após as injeções: desarticulação do dedo. O mesmo estado no dia 14. Às dez horas da manhã nova injeção de 20<sup>cc</sup> e outra da mesma dóse ás 5 horas da tarde. Consecutivamente a estas o doente experimenta alguns allivios, mas pouco depois dissipam-se.

No dia 15 os soffrimentos são mais vivos; setima injeção de 18<sup>cc</sup> ás dez horas da manhã seguida de melhoras. O doente abre a bocca, move a cabeça e dobra a perna direita sobre a coxa. Às cinco horas da tarde oitava injeção de 13<sup>cc</sup> do mesmo sangue desfibrinado: crises menos frequentes e menos intensas. Às oito horas da noite reappa-

recem as crises dolorosas; delirio. Administração de 4<sup>or</sup> de chloral. O doente continúa a peorar e succumbe n'este mesmo dia.

#### OBS. X (CASALI)

M. A. . . . 22 annos. Fere-se levemente no pé direito em 9 de abril de 1892 e a 23 do mesmo mez declara-se o tetano.

A analyse microscopica do pus da ferida mostra o bacillo de NICOLAÏER. Repouso absoluto e 5<sup>or</sup> de chloral n'este dia. Em 24 desinfecção da ferida com soluto phenico e cauterisação com soluto de nitrato de prata a 1:100. Primeira injecção de 0<sup>gr</sup>,25 de antitoxina de soro de cão, dissolvida em pouca agua esterilizada.

No dia immediato mais duas injecções da mesma dóse, uma de manhã e outra á noute. Os symptomas localisam-se e principiam a diminuir de intensidade. No dia 26 quarta injecção de 0<sup>gr</sup>,25 da mesma antitoxina. Continuam as melhoras. Na manhã de 27 quinta e ultima injecção de 0<sup>gr</sup>,15. O doente encontra-se completamente curado em 28 de abril.

#### OBS. XI (FINOTTI)

T. B. . . . Ferida profunda da palma da mão, conspurcada de terra, e fractura do radio em 2 de maio de 1892. Tetano declarado no dia 17 do mesmo mez. N'este dia a

ferida é largamente aberta e cauterizada com o thermo-cauterio; primeira injeção de 0<sup>gr.</sup>,15 de antitoxina. Não obstante a profunda cauterisação, os symptomas são mais intensos no dia 18; segunda injeção de 0<sup>gr.</sup>,20 de antitoxina. Contracturas mais extensas em 19; terceira e quarta injeções de 0<sup>gr.</sup>.25 cada uma. Até 22 as contracturas generalisam-se e são dadas mais tres injeções, representando a dóse de 0<sup>gr.</sup>,75 de antitoxina. N'este dia o doente inspira serias apprehensões: contracturas generalizadas a todos os musculos; abalos violentos, respiração difficil e pulso irregular: mais duas injeções de 0<sup>gr.</sup>,25. Diminuem as contracturas em 23: duas injeções de 0<sup>gr.</sup>,25 cada uma. A partir d'este dia desaparece o character agudo da molestia; os symptomas vão decrescendo. Em 28 o doente já póde sentar-se na cama. Em virtude da accentuação das melhoras diminue-se successivamente a dóse da antitoxina, dando-se a ultima injeção na manhã do dia 29. A cura apparece pouco depois.

O doente recebeu em dezeseis injeções 4<sup>gr.</sup>,80 de antitoxina de soro de cão.

#### OBS. XII (RENAULT)

G. D. ... 11 annos. Extrahe dois dentes a 27 de junho de 1892, e a 12 de julho principia a sentir difficuldade em triturar os alimentos. Em 18 dá entrada no hospital com manifestações de tetano agudo: prescrição de 3<sup>gr.</sup> de chloral. No dia 19 augmentam os symptomas: anciedade extrema; gritos e movimentos, traduzindo enorme angustia e oppressão. Duas injeções de soro antitoxico, uma ás

quatro horas da tarde de 21<sup>c. c.</sup> e outra ás dez horas da noite de 25<sup>c. c.</sup>. No dia 20 crises convulsivas em numero de dezeseis por minuto: mais duas injecções, uma de 23<sup>c. c.</sup> e outra de 30<sup>c. c.</sup>.

Dia 21. Noute mais tranquilla; crises menos frequentes e de mais curta duração. Ás dez horas da manhã uma injecção na coxa esquerda de 24<sup>c. c.</sup> e ás dez horas da noite outra de 24<sup>c. c.</sup>. A partir d'esta hora o estado do doente agrava-se quasi subitamente e fallece na manhã do dia 22.

#### OBS. XIII (ROTTER)

P. M. . . . 25 annos. A 6 de julho de 1892 fere-se com um gancho de ferro entre o pollegar e o index. A ferida é pensada com soluto phenico e parece cicatrizada, oito dias depois. Em 21 de julho sobrevem o trismus e a dysphagia. Dá entrada no hospital em 27 com contracturas dos musculos da face, pescoço, tronco e membros inferiores. Augmento de intensidade nos symptomas em 28: primeira injecção de 66<sup>gr.</sup> de soro antitoxico. Em 29 permanece o mesmo estado com emprostotonos e abalos convulsivos dos musculos dorsaes: segunda injecção de 50<sup>c. c.</sup> do mesmo soro. Melhoras sensiveis no dia 30. As convulsões, suspendem-se: terceira injecção de 45<sup>c. c.</sup>. Continuam a accentuar-se as melhoras em 31: trismus muito menos pronunciado; emprostotonos quasi extincto. Quarta e quinta injecções de 50<sup>c. c.</sup> cada uma. O doente vae melhorando nos dias seguintes. Em 6 de agosto persiste apenas uma leve rigidez da mão ferida e do antebrço,

mas isto mesmo cessa em 12. As injeções despertaram uma leve e ephemera erupção de urticaria.

#### OBS. XIV (MARTIN)

M. E. . . . 43 annos. Tetano em começo a 22 de julho de 1892, decorridos oito dias depois de uma ferida feita na coxa direita. Prescripção de chloral, brometo de potasio e inalações chloroformicas.

Não sentindo melhoras, o doente dá entrada no hospital com trismus, dysphagia e rigidez dos musculos da nuca. Temperatura 39°,6.

No dia 26 de julho ha contracturas dos membros inferiores. Excisão da ferida e zona inflammatoria e injeção de 92<sup>c.c.</sup> de soro antitoxico. Em 27 as contracturas generalisam-se: pleurosthotonos. Nova injeção de 16<sup>c.c.</sup> ás 11 horas da manhã. A intensidade dos phenomenos tetanicos augmenta sempre, e o doente fallece ás oito horas e meia da noite com uma temperatura de 42°,2.

#### OBS. XV (BERGER)

C. M. . . . 38 annos. Fere-se no dedo minimo esquerdo em 23 de julho de 1892 e, passados quinze dias, dá entrada no hospital Lariboisière com as primeiras manifestações tetanicas. Curativo antiseptico da ferida e prescripção de 12<sup>gr.</sup> de chloral, 5<sup>gr.</sup> em clysters. No dia 16 de agosto as contracturas são mais extensas; por vezes espasmo la-

ryngeo. Eleva-se a dóse de chloral a 18<sup>gr.</sup>. Desde este dia até 31 as dóses d'este medicamento elevam-se consideravelmente, chegando o doente a tomar, no dia 29, 24<sup>gr.</sup> com 0<sup>gr.</sup>,06 de morphina. Apesar d'esta therapeutica a molestia progride, aggravando-se dia a dia.

No dia 2 de setembro o estado geral é alarmante. BERGER, receando, a breve trecho, um desenlace fatal, recorre ao soro antitoxico e dá n'este dia, com intervallo de quatro horas, duas injeccões de 20<sup>gr.</sup> cada uma. Continúa a administração do chloral e da morphina. Em 3 as melhoras são sensiveis; nada de crises. Mais duas injeccões de 20<sup>gr.</sup> cada uma do mesmo soro; 18<sup>gr.</sup> de chloral e 0<sup>gr.</sup>,03 de morphina. Em 4 ultima injeccão de soro. As melhoras accentuam-se cada vez mais, e o doente encontra-se completamente curado a 17 de setembro.

#### OBS. XVI (MORAX)

R. ... 16 annos. Esmagamento dos quatro dedos da mão direita, em 5 de agosto de 1892. Desinfecção dos tecidos lesados pelo soluto de bichloreto de mercurio a 1:1000 e curativo iodoformado. No dia immediato dá entrada no hospital, e na noute de 10 de agosto apparecem os primeiros symptomias do tetano. Em 11 pronuncia-se o trismus e as contracturas invadem os musculos da face, pescoço e dorso. Cauterisa-se profundamente a ferida e renova-se a sua desinfecção seis vezes por dia.

Chloral em clysteres: ás quatro horas da tarde primeira injeccão de 10<sup>gr.</sup> de soro em uma veia do antebraço e ás sete horas da noute outra da mesma dóse. MORAX recorre

a este processo de injeção para ganhar tempo, em virtude do doente se encontrar em circumstancias melindrosas. A molestia progride, no emtanto, e a morte chega ás quatro horas da manhã do dia 13.

OBS. XVII (FINOTTI)

V. T. . . . 19 annos. Primeiros symptomas de tetano na noute de 9 para 10 de setembro de 1892, após vinte e cinco dias de uma ferida feita na região cervical. Baixa ao hospital a 12 com trismus, opisthotonos, contracturas dos membros, etc. Cauterisação da ferida com o thermo-cauterio e primeira injeção de 0<sup>gr.</sup>,25 de antitoxina. Mais duas injeções de 0<sup>gr.</sup>,25 no dia immediato. O doente apresenta accessos de suffocação.

No dia 14 melhoras sensiveis: contracturas menos pronunciadas; liberdade das extremidades. Quarta injeção de 0<sup>gr.</sup>,25.

Em 15 suspende-se o tratamento por falta de antitoxina. No dia 16 contracturas e abalos geraes; deglutição muito difficil. O estado do doente continúa grave no dia 17, não obstante tomar morphina.

Em 20 quinta injeção de 0<sup>gr.</sup>,25 de antitoxina e em 21 e 22 sexta, setima e oitava injeções de 0<sup>gr.</sup>,25 cada uma. Permanece o mesmo estado até 23: n'este dia nona injeção. No dia immediato definem-se as melhoras que continuam: mais uma injeção de 0<sup>gr.</sup>,25. Continuam as melhoras em 25: outra injeção de 0<sup>gr.</sup>,25.

Em 26 suspende-se o tratamento por desnecessario. O



doente vae melhorando consideravelmente e em 3 de outubro sahe curado do hospital.

OBS. XVIII (BELDIMAN)

A. D. ... 35 annos. Entra na clinica do dr. TEODORESNE FLOREA em 10 de setembro de 1892 com contracturas dos musculos da face, nuca, lateraes da cabeça e com accessos tetanicos. N'este dia e no immediato fica tomando chloral e brometo de potassio. Permanecendo o mesmo estado no dia 12 dá-se uma injecção sub-cutanea na região abdominal direita com 5<sup>gr</sup> de soro sanguineo de um coelho immunisado. Melhoras sensiveis em 13: segunda injecção da mesma dóse. Continuum as injecções até ao dia 20, recebendo o doente em cinco d'estas 25<sup>gr</sup> do mesmo soro. As melhoras accentuam-se cada vez mais e o doente encontra-se de todo livre da sua molestia em 11 de outubro.

OBS. XIX (DONNAY)

C. ... 27 annos. Feridas contusas em differentes regiões e esmagamento dos dedos, consequencia de um traumatismo de uma locomotiva em 11 de outubro de 1892. Conduzido ao hospital são-lhe desinfectadas as feridas com soluto de bichloreto de mercurio a 1:1000 e pensadas com o mesmo: destacam-se os dedos esmagados. Primeiros signaes de tetano a 19. No dia 20 tetano mais evidente: injecção de 1:200<sup>gr</sup> de soro artificial; 4<sup>gr</sup> de chloral. Às

nove horas da noite primeira injeccão de 50<sup>c. c.</sup> de soro de cavallo immunisado, repetida ás onze horas da noite. Após esta segunda injeccão o doente adormece. O mesmo estado no dia 21: terceira e quarta injeccões de 50<sup>c. c.</sup> do mesmo soro; 15<sup>gr.</sup> de chloral e 0<sup>gr.</sup>,01 de morphina. Á meia-noute a temperatura baixa e o tetano limita-se aos mesmos musculos.

No dia 22 crises tetanicas, dolorosas, nos membros: injeccão de 40<sup>c. c.</sup> de soro ás dez horas da manhã. O doente fica mais sosegado; ás sete horas da noite sente-se melhor: mais uma injeccão de 45<sup>c. c.</sup>. Estado grave no dia 23: outra injeccão de 55<sup>c. c.</sup>; morphina e chloral. Em 24 contracturas generalizadas a todos os musculos; vivos soffrimentos: chloral em altas dóses. O doente cahe no estado comatoso e morre ás duas horas da tarde em espasmo tetanico generalizado.

#### OBS. XX (RANKE)

F. . . . 9 annos. A 24 de setembro de 1892 fere-se no pé direito e a 16 de outubro declara-se o tetano. Trismus, contracturas dos musculos da nuca, tronco e membros. Mantem-se o mesmo estado no dia 19: duas injeccões de soro antitoxico de 25<sup>c. c.</sup> cada uma. Continuam as injeccões nos dias seguintes. As melhoras, já sensiveis em 22, vão pronunciando-se cada vez mais a partir de 27 e pouco tempo depois a creança encontra-se de perfeita saude.

## OBS. XXI (LETULLE)

D. . . . 23 annos. Manifestação do tetano em 2 de novembro de 1892 consecutivamente a uma ferida do dedo medio, direito, feita com um vidro em 19 de outubro. Entra no hospital em 3 de novembro, com trismus, extensão forçada da cabeça e difficuldade na marcha.

Desinfecta-se a ferida e prescrevem-se 10<sup>gr.</sup> de chloral.

No dia 4 abalos convulsivos nos membros; crises acompanhadas de gritos e gemidos; opisthotonos completo: chloral e morfina. Às tres horas da tarde primeira injeção de 27<sup>c.c.</sup> de soro de cavallo immunisado, e meia hora depois outra da mesma dose. Estado estacionario.

No dia 25 espasmos mais frequentes, quasi incessantes: até ao meio dia duas injeções, uma de 50<sup>c.c.</sup> e outra de 70<sup>c.c.</sup>. Durante a tarde as convulsões generalisam-se a todo o corpo; apparecem o delirio, a cyanose da face, etc., e o doente succumbe ás duas horas da tarde.

## OBS. XXII (BANZET)

B. G. . . . 12 annos. Ferida profunda na perna direita, consecutiva a uma queda em 19 de outubro de 1892. Desinfeção e curativos antisepticos. Em 3 de novembro dores lombares violentas e embaraço na mastigação. Em 5 trismus muito evidente, dysphagia, rigidez da nuca, cabeça em extensão forçada e contracturas dos membros inferiores. No dia 6 deglutição mais difficil: primeira injeção de 165<sup>c.c.</sup>

de soro de cavallo vacinado contra o tetano. Contracturas mais pronunciadas no dia 7: segunda injeccão de 100<sup>c. c.</sup> do mesmo soro. Em 8 deglutição mais facil; estado geral melhor. Desde este dia os symptomas decrescem gradualmente. Em 17 existem apenas leves contracturas na perna esquerda, que se dissipam em pouco tempo.

O doente sahe do hospital completamente curado em 3 de dezembro. Em 17 de novembro houve uma erupção de urticaria que se extinguiu no dia seguinte.

#### OBS. XXIII (MAYET)

P. C. . . . 22 annos. A 9 de janeiro de 1893, sem causa conhecida, manifestam-se contracturas nos musculos maxilares e no dia immediato na nuca. É recebido no hospital a 14 do mesmo mez sem poder abrir a bocca nem dobrar a cabeça. Prescripção de chloral e brometo de potassio. Em 16 persistem as contracturas, estendendo-se aos musculos dorso-lombares; o estado geral não é nada animador: injeccão de morphina sem resultado. BARTH, vendo o doente sob a ameaça de uma terminação fatal, pede para o Instituto Pasteur o soro antitoxico e injecta n'este mesmo dia 150<sup>c. c.</sup> no tecido cellulae das coxas: suspensão do chloral e da morphina. Nova injeccão de 50<sup>c. c.</sup> do mesmo soro na manhã do dia 17. O doente vae melhor: outra injeccão da mesma dóse ás 11 <sup>1</sup>/<sub>2</sub> horas da manhã. No dia immediato as melhoras continuam: mais uma injeccão n'este dia de 30<sup>c. c.</sup> Frequentes crises de contracturas com suores abundantes em 20 e 21: injeccão em 20 de 30<sup>c. c.</sup>

Continuam em 22 a agitação e os suores, mas as contracturas são menos intensas. Em 23 as contracturas quasi não existem. Desde este dia as melhoras pronunciam-se cada vez mais e a 10 de fevereiro o doente sahe do hospital completamente curado. Em 23 houve uma erupção de urticaria que em pouco tempo desapareceu.

OBS. XXIV (SCHWARTZ)

F. ... 43 annos. Dá entrada no hospital em 3 de março de 1893 com uma ferida contusa na coxa direita. Lavagem e curativo antisepticos. No dia 11, oito dias depois do accidente, declara-se o tetano. N'este mesmo dia, Roux applica ao doente tres injecções de soro antitoxico de 50<sup>cc</sup>. cada uma. No dia 12 as melhoras são sensiveis; symptomas menos intensos. A 13 aggrava-se o estado geral e o doente inspira serios cuidados. Em 14 os symptomas são tão alarmantes que fazem prever, em breve, uma terminação fatal. O doente succumbe effectivamente na noute d'este mesmo dia.

OBS. XXV (MORITZ)

F. ... 12 annos. Trismus a 17 de abril de 1893 e passados quatro dias contracturas dos musculos da face, palpebras, nuca e membros; rigidez muscular pronunciada.

N'este estado dá entrada no hospital, onde é submettido ao chloral e á morphina.

Apesar d'este tratamento a molestia progride, aggravando-se dia a dia. Em 25 as contracturas são mais generalizadas; o estado geral é pouco satisfactorio. MORITZ suspende o chloral e a morphina e recorre ao soro, praticando n'este dia duas injecções de 20<sup>c. c.</sup> cada uma. Em 26 melhora sensiveis: terceira injecção da mesma dóse. Continuam as melhoras em 27: quarta injecção de 15<sup>c. c.</sup> A molestia decresce successivamente e termina por completo a 17 de maio, dia em que o doente deixa o hospital.

#### OBS. XXVI (ZIEMSEN)

F. ... 45 annos, jardineiro. Tetano agudo bastante grave, consecutivamente a uma ferida traumatica. Tratamento pelo chloral durante alguns dias, sem resultado. Perante o nullo effeito da medicação prescripta e dos progressos rapidos da molestia, ZIEMSEN appella para o soro antitoxico e submete o doente a este humor, administrando-lhe a dóse total de 100<sup>c. c.</sup> Após as primeiras injecções apparecem as melhoras, que se vão accentuando nos dias seguintes, e a cura não se faz esperar.

#### OBS. XXVII (GALTAI)

F. ... 15 annos. Fere-se na mão direita; decorridos seis

dias surgem as primeiras manifestações do tetano. Os symptomas continuam a accentuar-se nos dias seguintes. Tres dias depois da declaração franca da molestia principia a ser tratado pela antitoxina, e a cura sobrevem ao cabo de cinco dias de tratamento.

Taes são, em resumo, as observações que lográmos encontrar e que, para melhor comprehensão dos seus elementos constituintes, resumiremos no quadro seguinte:

Numero da observação	Auctores	Duração da incubação	Duração da molestia	Comeco do tratamento a partir do principio da molestia	Quantidade injectada de antitoxina TIZZONI-CATTANI e de soro de animaes immunisados	Resultados
I	BAGINSKY e KITASATO	?	4 dias	2.º dia	1 $\frac{1}{2}$ c.c. de soro de cão	Morte
II	GAGLIARDI	12 dias	16 dias	11.º dia	1 <sup>er</sup> .5 de antitoxina de soro de cão	Cura
III	SCHWARTZ	14 dias	19 dias	14.º dia	1 <sup>er</sup> . de antitoxina de soro de cão	Cura
IV	PACINI	10 dias	30 dias	14.º dia	2 <sup>er</sup> . de antitoxina de soro de cão	Cura
V	FINOTTI	9 dias	25 dias	3.º dia	5 <sup>er</sup> .15 de antitoxina de soro de cão	Cura
VI	TIZZONI	11 dias	28 dias	10.º dia	1 <sup>er</sup> .35 de antitoxina e 38 <sup>cc.</sup> de soro de cão	Cura
VII	TARUFFI	10 dias	13 dias	2.º dia	1 <sup>er</sup> .0 de antitoxina de soro de cão	Cura
VIII	RENON	22 dias	7 dias	2.º dia	41 <sup>cc.</sup> de soro de coelho	Morte
IX	RENON	7 dias	6 dias	4.º dia	80 <sup>cc.</sup> de soro de coelho	Morte
X	CASALI	14 dias	4 dias	1.º dia	1 <sup>er</sup> .15 de antitoxina de soro de cão	Cura

Numero da observação	Auctores	Duração da incubação	Duração da molestia	Comenco do tratamento a partir do principio da molestia	Quantidade injectada de antitoxina TIZZONI-CATTANI e de soro de animaes immunisados	Resultados
XI	FINOTTI	15 dias	11 dias	1.º dia	49 <sup>cc.</sup> de antitoxina de soro de cão	Cura
XII	RENAULT	15 dias	6 dias	4.º dia	147 <sup>cc.</sup> de soro antitoxico	Morte
XIII	ROTTER	8 dias	31 dias	14.º dia	261 <sup>cc.</sup> de soro antitoxico	Cura
XIV	MARTIN	8 dias	5 dias	4.º dia	108 <sup>cc.</sup> de soro antitoxico	Morte
XV	BERGER	15 dias	10 dias	25.º dia	80 <sup>cc.</sup> de soro de cavallo	Cura
XVI	MORAX	5 dias	2 dias	12 horas antes da morte	20 <sup>cc.</sup> de soro antitoxico	Morte
XVII	FINOTTI	25 dias	22 dias	3.º dia	29 <sup>cc.</sup> de antitoxina de soro de cão	Cura
XVIII	BELDIMAN	?	30 dias	2.º dia	35 <sup>cc.</sup> de soro de coelho	Cura
XIX	DONNAY	8 dias	5 dias	2.º dia	102 <sup>cc.</sup> de soro de cavallo	Morte
XX	RANKE	22 dias	?	3.º dia	? de soro antitoxico	Cura
XXI	LETULLE	14 dias	3 dias	2.º dia	247 <sup>cc.</sup> de soro de cavallo	Morte
XXII	BANZET	15 dias	30 dias	3.º dia	263 <sup>cc.</sup> de soro de cavallo	Cura
XXIII	MAYET	4 dias	30 dias	7.º dia	300 <sup>cc.</sup> de soro de cavallo	Cura
XXIV	SCHWARTZ	8 dias	3 dias	1.º dia	240 <sup>cc.</sup> de soro de cavallo	Morte
XXV	MORITZ	?	30 dias	8.º dia	75 <sup>cc.</sup> de soro antitoxico	Cura
XXVI	ZIEMSEN	?	?	?	100 <sup>cc.</sup> de soro antitoxico	Cura
XXVII	GALTAI	6 dias	5 dias	3.º dia	? de antitoxina	Cura

Na *Revue des sciences médicales*, de HAYEM, numero de janeiro de 1894, deparámos com uma referencia a uma memoria publicada por ESCHERICH no «WIENERKLIN, WOCH» 32, onde o auctor dá conta de quatro casos de tetano de recém-nascidos curados pela antitoxina TIZZONI-CATTANI.

Addicionando ás vinte e sete observações, que deixamos descriptas, mais estas quatro, temos assim um total de trinta e uma.



Se olharmos, no seu conjuncto, todos estes casos, não podemos deixar de ver que a sero-therapia, no tetano, embora em começo, mostra já hoje uma certa superioridade sobre os diversos tratamentos, até aqui preconizados e empregados. Comparemos estes com aquella sob o ponto de vista da mortalidade.

Das variadas estatisticas apresentadas na apreciação da mortalidade no tetano deduz-se, que nas condições actuaes da cirurgia a proporção de 50 % é a que mais se aproxima da verdade. Ora, nos trinta e um casos temos nove mortes e vinte e duas curas, ou seja 29,3 %, numero, como vemos, bem inferior ao de 50 %. Ainda mesmo que ponhamos de lado os quatro casos de **ESCHERICH**, fica-nos a percentagem de 33,33 %.

E note-se que este calculo é feito sobre a estatistica, tomada em globo.

Se pretendessemos reduzi-la aos seus justos limites, teriamos de eliminar o caso de **BAGINSKY** e **KITASATO** (Obs. I), onde a dóse de soro empregada, 1  $\frac{1}{2}$  c. c., foi pequenissima, insignificante, quasi desprezivel e o caso de **MORAX** (Obs. XVI), onde o tratamento pelo soro só principiou a ser instituido doze horas antes da morte.

Mas, deixando-a tal como está, vejamos, de perto, o grupo dos successos e o dos insuccessos.

Os detractores e os descrentes da sero-therapia nada querem ver no primeiro grupo que mereça confiança. Os successos, dizem elles, pertencem a tetanos chronicos curaveis com todo e qualquer tratamento e até pelos unicõs

esforços do organismo sem a intervenção da sciencia medica.

Felizmente, n'este ponto, a verdade deixou-os ir e ficou atraz, pelo menos na sua maior parte.

Não ha duvida de que um certo numero d'estes casos, attendendo á duração da molestia, pertencem á variedade chronica; mas outros ha, que não se encontram n'estas condições. E de entre elles podemos citar o de CASALI (Obs. X) e o de GALTAI (Obs. XXVII), sendo a duração no primeiro de quatro dias e no segundo de cinco. Mas mesmo nos restantes, de longa duração, vamos encontrar alguns de bastante gravidade, entrando n'este numero os de GAGLIARDI (Obs. II), de TIZZONI (Obs. VI), de FINOTTI (Obs. XI e XVII), de MAYET (Obs. XXIII), de BERGER (Obs. XX) e ainda o de ZIEMSEN (Obs. XXVI).

Como reforço ao pouco ou nenhum valor do novo methodo therapeutico os mesmos detractores invocam a mais um outro argumento.

Á antitoxina e ao soro antitoxico associou-se, já um tratamento medico pelo chloral, morphina e brometos, já uma intervenção cirurgica pela cauterisação, excisão e amputação; ora, como estes meios só por si tem dado resultados, a cura, exclamam, só d'elles dependeu.

Ainda aqui não divisamos o bem fundado das suas razões.

É certo que este tratamento mixto póde á simples vista embaraçar um pouco a apreciação do verdadeiro merito do methodo de BEHRING e KITASATO, mas, olhando de perto os factos, tal embaraço, se de todo não chega a desaparecer,

fica consideravelmente attenuado. Assim nas observações II, XII e XIII nem mesmo de leve nos perturba, por isso que só a sero-therapia entrou em acção. Demais, a menor percentagem na mortalidade com este tratamento mixto do que com os tratamentos simples, medicos ou chirurgicos, indica-nos já que o soro e a antitoxina tomaram parte na terminação favoravel da molestia.

Esta participação, deduzida pelo raciocinio, vamos directamente enconral-a, e até preponderante, nas observações III, IV, V, XI, XVII, XVIII, XXIII e XXV.

Nas observações III, IV e V o tetano aggravou-se, a despeito da administração do chloral, o que fez suspender este medicamento, e recorrer unicamente ás injecções de antitoxina.

Na observação V praticou-se, em verdade, a amputação do braço, mas no dia immediato a intensidade dos symptomas augmentava, o que levou FINOTTI a pedir a antitoxina ao professor TIZZONI.

Nas observações XI e XVII FINOTTI cauterisa a ferida profundamente com o thermo-cauterio, e, não obstante, vê o tetano aggravar-se nos dias seguintes, recorrendo depois unicamente á antitoxina.

Na observação XVIII BELDIMAN prescreve a principio uma mistura de chloral e de brometo de potassio, mas, não conseguindo resultados, determina-se pelas injecções antitoxicas.

Na observação XXIII tambem se não póde affirmar que a cura tenha dependido da medicação chloro-bromada, por-

que, empregada só ella no começo da molestia, não impediu que esta progredisse, que os seus symptomas apresentassem mesmo um character serio, alarmante, sendo até, sob a ameaça de uma terminação fatal, a breve trecho, que BARTH chamou em seu auxilio a sero-therapia.

Emfim na observação XXV MORITZ submete primeiro o doente ao chloral e á morphina, mas não tira resultados; institue em seguida o tratamento pelo soro antitoxico e consegue assistir á cura.

Ha mais. Nos proprios casos de tratamento mixto, durante toda a evolução morbida, divisamos ainda a influencia benefica da sero-therapia.

Os doentes, consecutivamente ás injecções, mostraram sempre melhoras sensiveis, palpaveis e mais salientes que após as outras intervenções.

Se tudo isto não é a luz da evidencia na relação da causa para o effeito, se tudo isto não passa de pura e simples coincidencia, então estamos vendo d'aqui os clinicos reduzidos ao duro e triste estado de não poderem, na grande maioria dos casos, confessar ámanhã, segura e consciencamente, que a cura dos seus enfermos foi, pelo menos em grande parte, a obra da sua intelligencia, dos seus esforços, dos seus recursos therapeuticos.

Vejamos agora o grupo dos insuccessos.

O primeiro caso, de BAGINSKY e KITASATO, está, por sua propria natureza, fóra da discussão.

A quantidade de soro utilizada foi tão diminuta, tão insignificante que, seguramente, influencia alguma poderia ter,

tratando-se, demais, de um tetano agudissimo. A este respeito não ha mesmo discordancia.

Temos em seguida os dois casos de RENON. Aqui a sero-therapia não conduziu á cura, é certo; todavia, considerados só em si, isoladamente, ainda não bastariam para, com justos motivos, reprovar *in limine* novas tentativas, porque, consecutivamente ás injeccões, os doentes mostraram sempre uma certa melhora, dando-se a paragem, o estacionamento da rigidez muscular e o abaixamento da temperatura.

A observação XVI, pelas particularidades que a revestiram, justifica-se por si mesma. O tratamento só principiou a ser instituido doze horas antes da morte; e isto, note-se, em um tetano por tal fórma grave, e a duração de dois dias bem o mostra, que MORAX para ganhar tempo recorreu ás injeccões intra-venosas. Além d'este facto, ha o de se empregarem apenas 20<sup>cc</sup>. de soro, dóse, como vemos, bem fraca em tão criticas circumstancias.

Restam as observações XIV, XIX, XXI e XXIV. Como as de RENON tambem não invalidam o merito da sero-therapia. Após as injeccões os symptomas soffreram sempre uma certa remittencia, e, se a morte sobreveio, cremos que em grande parte concorreu para tal desfecho a demora no tratamento, lidando-se, além d'isso, com casos de extrema agudeza. E ninguem, com sã razão, póde negar a importancia da intervenção *a tempo* em toda e qualquer molestia. O medicamento mais radicalmente especifico mostra-se muitas vezes impotente, porque o seu emprego foi extemporaneo, porque a causa morbigena já tem provocado modificações

tão intensas, tão profundas, que o específico não pôde debelal-as nem o organismo supportal-as.

D'estas ligeiras considerações deprehende-se que a sero-therapia já alcançou na therapeutica anti-tetanica um lugar não facil de encobrir.

Se os numeros da estatistica não são por ora bastante eloquentes, não deixam de ser, todavia, sufficientemente instructivos. A sua completa consagração virá do aperfeiçoamento successivo do methodo e do numero, sempre crescente, dos casos a elle submettidos.

Apesar da imperfeição, que presentemente o acompanha, pensamos que deve merecer desde já a entrada franca nos ambitos da clinica.

As suas racionalidade e innocuidade absoluta justificam plenamente o seu emprego.

## DIPHTERIA

Como o tetano, a diphteria principiou a entrar no dominio da sero-therapia desde os memoraveis trabalhos de BEHRING e KITASATO, realisados em 1890 e a que por vezes nos temos referido.

Os distinctos bacteriologistas não só conseguem a vaccinação contra esta molestia, mas chegam mesmo a reconhecer as propriedades antitoxicas, preventivas e curativas, do soro dos animaes vaccinados.

E, desde então, ficam pensando que este methodo experimental, aperfeiçoado, póde beneficiar o homem em lucta com o bacillo de KLEBS-LÖFFLER.

Decorrido algum tempo, outros experimentadores vêm confirmar os trabalhos dos auctores allemães e as conclusões fundamentaes d'elles deduzidas.

Assim ARONSON vaccina alguns cães com culturas attenuadas, e, com o soro d'estes animaes vaccinados, obtem a cura em outros, já declarada a molestia. No emtanto, para

o bom exito, confessa ser necessario recorrer a dóses bem mais consideraveis do que as precisas para immunisar.

Com o alento d'estes resultados incita ás applicações clinicas; e, na sessão de 21 de dezembro de 1892 da *Sociedade de medicina de Berlim*, a quem notifica os seus trabalhos, declara ter á disposição dos clinicos o soro anti-diphtheritico de cães vaccinados.

N'esta altura, porém, já a sero-therapia pela mão de BEHRING e HENOCH tiñha penetrado no Hospital. Era de prever. Os resultados obtidos no animal deviam levar mais longe.

BEHRING submete sessenta casos de diphteria ao soro de um carneiro vaccinado; mas, contra a sua expectativa, assiste a resultados bem mediocres.

Pouco depois HENOCH, a pedido do proprio BEHRING, lança mão do mesmo soro em oito creanças diphteriticas; e, como elle, não logra auferir beneficios bem sensiveis. Os casos leves curaram, mas os agudos succumbiram. Eis uma nota discordante entre a experimentação e a clinica.

Mas, se a analyse experimental deixara ver tão bem a acção especifica do soro dos vaccinados, porque esta falta de harmonia entre ella e os primeiros ensaios clinicos?

Esta pergunta, suscitada naturalmente no espirito de cada um, suggeriu a idéa de que os referidos ensaios não tinham sido realisados nas devidas condições. E assim succedeu.

O soro injectado, não perdia pela quantidade e, —facto ainda mais importante,—a sua energia curativa ficava muito áquem,



O erro partiu da propria experimentação. Esta, interrogada, deu unicamente noções qualitativas, sufficientes para o animal, mas insufficientes para o homem. Para este não basta, com effeito, a noção da qualidade; é indispensavel a noção da quantidade. E assim a comprehenderam os mais empenhados na resolução d'este problema, procurando precisar, desde logo, a actividade do soro para um dado volume e elevar o seu poder immunisante e curativo de modo a ser efficaz mesmo em pequenas doses.

Á frente d'esta nova ordem de investigações encontramos ainda BEHRING.

Em principios do anno ultimo o incansavel luctador pelo bem dos pobres enfermos realisa uma serie de experiencias em carneiros; e, após numerosas tentativas, realmente interessantes, chega, enfim, a obter um soro com o maximo gráo de actividade nas caviaes.

É este soro que elle denomina — *soro normal*. Sob o ponto de vista do seu poder immunisante, diz-nos que se impede a morte de uma cavia intoxicada com 8<sup>cc</sup> de virus diptheritico, quando um quarto de hora antes da inoculação d'este virus se injecta em um outro ponto uma parte do referido soro para cem partes do peso do animal. Quanto ao seu poder curativo declara ser necessario, para sustar a marcha da molestia, uma dose vinte a quarenta vezes maior que a precisa para immunisar animaes, tendo recebido uma quantidade de cultura cinco vezes superior a dose mortal minima.

Aqui temos, pois, um soro, satisfazendo ás duas noções de qualidade e quantidade e portanto nas circumstancias de novas tentativas, que se não fizeram esperar.

Movido pelo entusiasmo das suas novas descobertas, BEHRING volta-se outra vez para a clinica e submete trinta creanças diptheriticas ao seu soro normal.

D'estas trinta, vinte e quatro curam e só seis succumbem. Em seguida KOSSEL emprega o mesmo soro em onze creanças tambem com diptheria, injectando-lhes sob a pelle do thorax doses variaveis entre 10<sup>cc.</sup> e 50<sup>cc.</sup>. D'estas onze, nove curam e duas morrem. Uma d'estas, de quatro annos, tinha soffrido a tracheotomia e a analyse microscopica do seu sangue e das suas visceras mostrou uma enormissima quantidade de *streptococcus pyogenes*.

Addicionando a estes onze casos os trinta de BEHRING, temos assim um total de quarenta e um com trinta e tres curas e oito mortes ou seja uma mortalidade 19,5 %, numero inferior ao de 50 % dado pelas estatisticas contemporaneas.

Esta menor percentagem na mortalidade é por tal fórma frisante que, não obstante o diminuto numero de ensaios, não se póde deixar de ver na sero-therapia uma certa vantagem sobre os variados tratamentos correntemente aconselhados.

Para annullar o valor do novo methodo therapeutico tem-se apresentado alguns casos graves, que nenhum beneficio tiraram do seu emprego. Seja; mas colloquemos as questões nos seus devidos termos.

É sabido que nas molestias infectuosas a gravidade do

prognostico e a terminação fatal dependem muitas vezes, não tanto da virulencia do agente especifico, como de agentes secundarios que a elle se associam e provocam graves complicações; e na diphteria dá-se isto mesmo nas fórmas septicemicas e pyohemicas quasi sempre devidas ao *streptococcus pyogenes*.

Ora, o soro de acção especifica não póde evidentemente combater taes complicações por não exercer influencia alguma directa ou indirecta sobre as suas causas determinantes. É provavel até que um dos insuccessos de KOSSEL entre n'este ultimo grupo, visto o numero extraordinario de streptococcus que o microscopio revelou no sangue e nas visceras da creança fallecida.

Como vemos, as bases do novo methodo são perfeitamente racionais.

Fundamenta-o plenamente no animal a experimentação; justifica-o na clinica a mesma experimentação e a sua innocuidade, provada no homem.

A sua efficacia já principia a definir-se nos doentes de BEHRING e KOSSEL.

Para a sua ampla generalisação e applicação definitiva só resta levar mais longe ainda a actividade do soro afim de, com dóses pequenas, se poder actuar com segurança.

O methodo de vaccinação influe poderosamente n'esta actividade e por isso mesmo os trabalhos n'este sentido não param. Por outro lado procura-se por todos os meios isolar o principio ou os principios activos das substancias inertes componentes do soro.

ARONSON, de quem atraz fallamos, iniciou, ha pouco tempo, esta ultima campanha.

Lançando mão de processos chimicos especiaes, diferentes dos aconselhados por BRIEGER, EHRLICH, HAMMARSTEN, etc., chegou a extrahir do referido soro certas substancias no estado solido, soluveis na agua e mais ainda na agua alcalisada, possuindo todas as reacções dos corpos albuminoides e uma actividade cem vezes superior ao soro normal de BEHRING. Elevadas á temperatura de 102° a 103° não perderam nenhuma das suas propriedades.

Com ellas conseguiu curar algumas caviaes com todos os symptomas da diphteria e as doses conferidas foram tão fracas que suppõe poder tratar-se devidamente uma creança do peso de dez kilogrammas apenas com alguns decigrammas.

Apezar d'isto, ARONSON não julga ter já obtido no estado de pureza o principio ou os principios anti-diphteriticos, mas não deixa de considerar como de extrema importancia o facto de separar d'elles grande porção de substancias albuminoides inactivas a ponto de ficar reduzida á decima parte a quantidade de liquido necessaria para as injecções subcutaneas.

ARONSON, com effeito, durante a sua preparação notou que 90% de albumina era inutil.

Estes dados encerram um grande alcance pratico, e certamente concorrerão para ampliar o dominio das applicações therapeuticas.

E, se o caminho, já traçado, fór ardentemente seguido pelos

homens, que passam quasi toda a sua existencia, prescrutando os mysterios do mundo dos infinitamente pequenos, pensamos que talvez em breve a sero-therapia se nos apresente como o verdadeiro tratamento a preconisar na diptheria, como o unico capaz de jugular esta molestia em qualquer das suas phases evolutivas. (1).

(1) Recentemente PHISALIX, BERTRAND e CALMETTE, guiados pelos caracteres communs entre as toxinas tetanica e diptheritica e os venenos da cobra e da vibora, dirigiram a sua attenção para estes, orientando o seu estudo pelo das toxinas. PHISALIX e BERTAND, levando-os a uma certa temperatura, conseguiram transformal-os em vaccinas e notaram que o soro dos animaes vaccinados, misturado com elles, lhes destruia todo o seu poder toxico; CALMETTE chegou á mesma vaccinação por outros processos e observou que o referido humor possuia tambem propriedades immunisantes e curativas.

Com 4<sup>o</sup> de soro de um coelho por elle vaccinado preveniu os effeitos de uma dóse d'estes venenos quatro vezes superior á dóse mortal, e com 3<sup>o</sup> curou completamente um outro coelho envenenado com 0<sup>o</sup>,12 de veneno de vibora.

Perante tão frisantes resultados principiou desde logo a tratar as mordeduras d'este ultimo reptil pelas injecções do soro therapeutico, associando, no emtanto, a este tratamento os hypochloritos alcalinos que tambem neutralizam a acção toxica dos mesmos venenos. O auctor espera em breve transportar para o homem esta sua pratica.

Ahi está mais uma conquista imprevista, que vem augmentar o prestigio e o dominio da sero-therapia.

## INTRODUÇÃO

As primeiras investigações microbiológicas sobre a lactação de  
o a cura experimental de infecções purulentas de mammary gland  
For a (Lactation)

Os bacteriológicos realizados após um longo e árduo  
estado experimental a respeito o patogênico destes estados  
infecciosos, visando a melhor definição, não só a possibilidade  
de sua ocorrência pelas mesmas vias de transmissão,  
ou pelo produto da infecção de outros indivíduos de es-  
tado, tendo sido também os efeitos de este agente patogênico,  
mas ainda a possibilidade sua cura pelo uso dos antí-  
vaccinos.

A análise experimental, sempre feita no desenvolvimento  
das grandes vertentes científicas, não poderia ser alheia  
também dirigida para esta nova ordem de lactação e em pouco  
se viu que os resultados colhidos pelo processo racional de  
For a (Lactation) eram inteiramente por demais variáveis para  
permitir uma conclusão definitiva, resultando a variabilidade

## PNEUMONIA

As primeiras investigações methodicas sobre a vaccinação e a cura experimentaes da infecção pneumonica devem-se a FOA e CARBONE.

Os bacteriologistas italianos, após um longo e aturado estudo consagrado á etiologia e pathogenia d'este estado morbido, vieram a publico afirmar, não só a possibilidade da sua vaccinação pelas culturas filtradas do pneumococco, ou pelo producto da filtração de orgãos triturados de coelhos, tendo succumbido aos effeitos d'este agente pathogenico, mas ainda a possibilidade da sua cura pelo soro dos animaes vaccinados.

A analyse experimental, sempre álerta no descobrimento das grandes verdades scientificas, não tardou em ser attentamente dirigida para esta nova ordem de factos, e em pouco se viu que os resultados collidos pelo processo vaccinal de FOA e CARBONE eram infelizmente por demais variaveis para permittir uma conclusão definitiva, resultando a variabilidade

da pouca firmeza do estado refractario por elle conferido.

Os factos abrigavam, em verdade, o quer que fosse de importante; para evidenciar-o, porém, era mister encontrar um meio de vaccinação solido e seguro.

E n'este sentido se encaminham os trabalhos posteriores.

Em 1891 EMMERICH e FOWITSKY põem em pratica o já conhecido processo pelas culturas virulentas, diluidas; com elle conseguem uma immundade completa e um soro com manifestas propriedades prophylacticas e curativas de grande alcance. Utilizando este soro, EMMERICH e FOWITSKY assistem á cura de diversos coelhos em plena infecção pneumonica.

Taes resultados, mais evidentes, mais animadores que os conseguidos por FOA e CARBONE, contribuíram em muito para arreigar profundamente a esperanza de se poder jurgular a pneumonia no homem pela sero-therapia; mas, por isso mesmo que eram tão animadores,urgia confirmal-os, porque a natural reserva pairava sobre elles.

A desejada confirmação não tardou em apparecer.

G. e F. KLEMPERER, alheios ás investigações de EMMERICH e FOWITSKY, desconhecendo-as por completo, publicam, quasi ao mesmo tempo que estes, uma notavel e extensa memoria sobre o mesmo assumpto, a que, desde tempo, se dedicavam. Os auctores allemães demonstram cabalmente na referida memoria que o soro dos animaes, por elles vaccinados contra a infecção pneumonica, possuem propriedades



altamente immunisantes e curativas contra a mesma infecção.

O processo vaccinal seguido foi o das culturas attenuadas pelo calor, e por isso o recommendam como o mais valioso.

Eis uma das muitas experiencias realizadas no sentido da cura:

Um coelho é inoculado com o pneumococco virulento; decorridas vinte e quatro horas a sua temperatura sóbe a 41°. Neste estado injecta-se-lhe nas veias 8<sup>cc.</sup> de soro de um outro coelho vaccinado; a febre cede completamente ao cabo de um dia e o animal cura. O sangue do coelho doente, inoculado em outro, transmittiu-lhe a infecção pneumonica, a que succumbiu.

A confirmação, já dada plenamente pelos irmãos KLEMPERER, continuou ainda.

No anno immediato JANSON e ARKHAROW repetem as experiencias dos seus predecessores, e ambos, cada um por seu lado, obtêm a cura de coelhos, já febricitantes, com o soro dos vaccinados. Notam mais — factos de resto já visto por KLEMPERER e outros — que o soro dos animaes sensiveis, ou não vaccinados, carece completamente das propriedades preventiva e curativa.

Contra tudo isto, porém, cita-se MOSNY, o qual não logrou colher resultados tão favoraveis, como os apontados pelos auctores precedentes. Ora, não devemos esquecer, que MOSNY nos seus trabalhos empregou pneumococcos por tal fórma virulentos que os animaes inoculados succumbiam em

vinte e quatro horas, isto é, em um espaço de tempo insufficiente para o soro poder manifestar os seus effeitos.

E ainda assim, note-se, reconheceu que as injecções do soro actuavam favoravelmente, quando praticadas no proprio ponto da inoculação em extremo virulenta, já conjunctamente com esta, já mesmo passadas seis horas.

Emfim PANSINI, estudando, ha poucos mezes, este mesmo assumpto, conclue tambem pela affirmativa do poder curativo na infecção pneumonica do soro dos animaes vaccinados contra esta infecção.

Os dados experimentaes, que ahi rapidamente ficam esboçados, parecem-nos de valor bastante para justificar os ensaios clinicos, que se têm tentado e continuam a tentar.

O proprio MOSNY, que, como dissémos, não tirou resultados tão nitidos, como os antecessores, referindo-se ás applicações ao homem em uma memoria publicada em março de 1893, escreve: «*Si hátives qu'aient été ces applications humaines de méthodes thérapeutiques reposant sur des données expérimentales insuffisantes, si peu connues que soient les substances qu'on emploie, et leur mode d'action, il n'en reste pas moins acquis qu'on a obtenu expérimentalement une serie de faits bien établis et que les essais cliniques qu'on en a faits, sans être absolument concluants, sont suffisamment encourageants pour justifier les applications humaines de cette méthode thérapeutique expérimentale de la pneumonie franche*».

Os primeiros ensaios no homem foram realizados pelos irmãos KLEMPERER, desde que os seus trabalhos os conven-

ceram da acção especifica do soro dos vaccinados, e tambem desde que observaram em si proprios a innocuidade completa do referido humor. Antes de transportarem á clinica o novo methodo therapeutico não esqueceram, com effeito, a sublime divisa hippocratica — *primum non nocere*.

A primeira serie de observações, communicada á *Sociedade de medicina de Berlim*, em 15 de fevereiro de 1892, abrange oito pneumonicos.

Cada um d'elles recebeu em injecções sub-cutaneas 4<sup>c.c.</sup> a 6<sup>c.c.</sup> de soro de coelho vaccinado, e, passadas seis a sete horas, a febre cedeu completamente, o pulso e a respiração diminuíram de frequencia. A cura não se fez esperar.

A segunda serie, notificada ao *Congresso de medicina interna em Leipzig*, em abril de 1892, comprehende doze pneumonicos. Em cada um foram injectados 5<sup>c.c.</sup> a 10<sup>c.c.</sup> de soro de coelho vaccinado. Em cinco a crise manifestou-se pouco depois das injecções; nos sete restantes appareceu um pouco mais tarde, é verdade, mas a cada injecção a temperatura baixava, sendo acompanhada da diminuição de frequencia do pulso e dos cyclos respiratorios.

A publicação d'estes vinte casos com os seus tão bons resultados incitou a novas tentativas.

No mesmo anno, FOA e CARBONE submettem um pneumonico á sero-therapia, injectando-lhe por duas vezes, em dois dias successivos, 10<sup>c.c.</sup> de soro tambem de coelho vaccinado. Após a segunda injecção surgem os phenomenos criticos, e consecutivamente sobrevem a cura completa.

N'este caso a crise appareceu ao quarto dia.

Pouco tempo depois, FOA e SCABIA dão á publicidade dez casos de pneumonia de dois a seis dias de duração, tratados pelo soro.

Os doentes supportam injecções de 5<sup>c. c.</sup> a 7<sup>c. c.</sup> cada uma, repetidas duas a tres vezes. Em oito a crise manifesta-se do primeiro ao segundo dia de tratamento e nos dois restantes do nono ao decimo. Em tres, com dois dias de molestia, a crise deu-se ao quarto dia.

A 15 de março de 1892, JANSON communica á «*Société des medecins suedois*» dez casos tambem tratados pela serotherapie.

A dóse total de soro empregada oscillou entre 5<sup>c. c.</sup> e 27<sup>c. c.</sup>

Em cinco houve abaixamento de temperatura e apparição dos phenomenos criticos entre o quarto e o sexto dias (4.<sup>o</sup>, 4.<sup>o</sup>, 5.<sup>o</sup>, 6.<sup>o</sup>, 6.<sup>o</sup>); em tres as injecções provocaram a remissão febril, e em dois não deram resultados. Um d'estes ultimos estava, porém, já moribundo, e ainda assim a febre cedeu um pouco e os symptomas geraes melhoraram levemente.

Em 2 de dezembro do mesmo anno LARA, medico em chefe do *Hospital San Giovanni*, apresenta á *Academia de medicina de Turim* os resultados de dez pneumonicos submettidos ao soro de cão e de coelho.

Em todos os doentes, de idade e constituição diferentes, e alguns com pneumonia dupla, as injecções do referido humor provocaram a apparição da crise do terceiro ao quinto dia, seguida de convalescença em geral rapida e de cura completa sem complicações.