ALTERAÇÕES ANATOMO-PATHOLOGICAS N'A DIPHTERIA

ALTERAÇÕES ANATOMO-PATHOLOGICAS

N'A

DIPHTERIA

DISSERTAÇÃO QUE PARA O ACTO DE LICENCIADO

N'A

FACULDADE DE MEDICINA

DA

UNIVERSIDADE DE COIMBRA

APRESENTOU

ANTONIO CAETANO D'ABREU FREIRE EGAS-MONIZ
Bacharel formado em Medicina

Separata da *Coimbra Medica*

COIMBRA
IMPRENSA ACADEMICA

1900

Á

SANTA MEMORIA

DE

Minha Mãe

A' memoria de meu pae e de meus tios

A' memoria de meus irmãos e de minha irmã

ADVERTENCIA

São muito deficientes e incompletos os capitulos da Anatomia pathologica da diphteria n'os diversos tratados de pathologia que se occupam d'esta doença; e porisso se torna difficil o trabalho de recopilação e de analyse que me proponho fazer e que a lei me obriga a completar n'o curto praso de vinte dias.

Não será, pois, motivo de extranheza que, apesar de todo o meu esforço empregado em fazer um estudo completo sobre o assumpto e de recorrer a uma extensa bibliographia, algumas pequenas lacunas fiquem ainda.

PROLOGO

Actualmente, por mais que me queira cingir ao estudo das questões enunciadas, não posso, de fórma alguma, deixar de me referir á causa productora da doença, por ser tambem a causa das lesões anatomo-pathologicas, que me devem particularmente preoccupar n'o decurso d'este trabalho.

Depois que as doutrinas microbianas vieram revolucionar as sciencias medicas, destruindo tantas noções erradas que tomavamos como verdadeiras, as descripções das doenças infecciosas soffreram uma transformação radical.

Aos capitulos vagos e phantasistas da etiologia d'essas doenças succederam, n'a maior parte d'ellas, noções precisas, colhidas experimentalmente atravez de muitas difficuldades e de muito trabalho. Tal succedeu á diphteria, e por isso mal pareceria hoje fazer um estudo anatomo-pathologico d'esta doença sem o relacionar com o seu estudo bacteriologico, tentando aproximar, tanto quanto nos consinta o estado actual da sciencia, as causas com os effeitos.

Nem poderia apresentar uma definição conveniente e precisa da diphteria sem recorrer aos dados bacteriologicos. Ainda não ha muitos annos que os differentes auctores caracterisavam esta enfermidade por uma lesão anatomo-pathologica muito conhecida e de caracteristicas muito particulares — *a falsa membrana*. Estudos subsequentes vieram demonstrar á evidencia a falsidade d'esta caracteristica, dita essencial, pathognomonica.

Ha, porém, falsas membranas sem diphteria e ha diphteria sem falsas membranas ; apresentam-se hoje estes casos em fórmas nitidas e precisamente estudadas (1).

---

(1) Dieulafoy — *Angine diphtérique à forme herpétique.* Acd. de Med. de Paris, séances de 11 juin, 2 et 30 juillet 1895.

E foi a bacteriologia que nos elucidou, foi ella quem nos veio dizer que as pseudo-membranas fibrinosas espessas e adherentes, embora continuem a ser, e com razão, a caracteristica clinica mais habitual da angina diphterica, o não podem ser sempre, pois muitos casos ha, e mais frequentes do que se julga, em que, ou as pseudo-membranas não contêm o agente productor da diphteria (bacillo de Löffler), ou este se encontra sem as falsas membranas. N'este caso as anginas apresentam-se com o aspecto de: — angina aguda, phlegmonosa, pultacea, follicular, herpetica. São fórmas estas, mais vulgares n'o adulto do que n'a creança, e Roché (1) julga-as até mais vulgares n'o adulto do que as fórmas francamente membranosas. Simonin e Benoit tambem as julgam vulgares e denominam formas larvadas (2). Depois das considerações que acabo de fazer, vê-se bem qual o programma que tento traçar e que farei por seguir.

É a diphteria uma affecção microbiana, contagiosa, caracterisada pelo desenvolvimento de um micro-organismo particular, o bacillo diphterico, que tem a propriedade de segregar uma substancia altamente toxica.

O estudo minucioso das alterações organicas causadas pelo bacillo e sua toxina constituirá, principalmente, o objecto d'este meu trabalho.

O estudo mais geral do bacillo diphterico e da sua toxina, estudo que julgo indispensavel, formará a primeira parte d'esta dissertação.

Não quero deixar de me referir, embora vagamente, á historia d'esta doença, assumpto que intimamente se prende com a sua anatomia pathologica, e esforçar-me-ei, tanto quanto possa, por me referir aos medicos portuguezes que atravez dos tempos deixaram estudos sobre a diphteria.

N'este despretencioso trabalho, que a exiguidade do tempo que me é dado para èlaborar e as deficiencias pessoaes farão naturalmente breve e imperfeito, concorrerei com o meu limitado esforço para tirar do esquecimento nomes que foram illustres e que, quasi esquecidos n'a propria patria, por negligencia nossa, o não seriam em terras extranhas, onde se aproveitam todos os elementos para a glorificação dos homens cultos, que nos legaram materiaes preciosos de estudo em obras perduraveis. E assim dividirei a minha dissertação.

---

(1) Roché — *Diphtérie de l'adulte.* Th. de Paris, 1895.

(2) J. Simonin et P. Benoit — *De la diphtérie larvée au cours des épidemies. Revue de Med.*, 1898, pag. 48.

INTRODUCÇÃO HISTORICA

Apesar de varios auctores (1) quererem vêr em algumas passagens dos textos de Hypocratres referencias á diphteria, certo é que, como bem o accentua Ruault (2), só com Areteu da Capadocia *(De causis et signis morborum acutorum)* é que apparecem os primeiros documentos escriptos que demonstram que, ao tempo, a enfermidade já era conhecida d'uma fórma muito vaga e pouco precisa. Comtudo as obras de Asclepiades, da Bithynia, apesar de perdidas, mas citadas por Areteu, Cœlius, Aurelianus e Galeno, parecem garantir que não só aquelle sabio, pelo anno 98 antes da era christã, conhecera a doença, mas inventara para a cura da — esquinencia — a incisão da trachêa, que Marco Aurelio Severino tomára por um presente dos Deuses, e tanto que com elle os antigos romanos crearam uma divindade — Dea Anginora — para invocarem os seus soccorros quando despontasse o flagello (3).

A descripção que Areteu faz d'essa doença, data, porém, dos fins do seculo I. Menciona a sua frequencia n'o Egypto e n'a Syria, o que mereceu á doença a designação de *ulcera syriaca* ou *egypciaca*.

Observador sagaz indica já duas variedades da angina diphterica : a fórma discreta e benigna e a fórma gangrenosa e maligna. Assignala tambem a propagação do mal ás vias respiratorias e, como consequencia, a morte por suffocação : «apparece a tosse com a dyspnea e a morte produz-se n'as mais miseraveis condições.

O *facies* pallido e livido exprime o horrivel soffrimento que causa ao

---

(1) Sanné — *Dic. Dechambre*, vol. 29 — 1.ª serie.

(2) *Traité de med.* de Bouchard et Brissaut, 1899.

(3) Dr. Manuel José da Silva Pereira — *Dissertação inaugural para o acto de conclusões magnas.* 1852.

doente a compressão das amygdalas. Deita-se e levanta-se logo, não podendo supportar o decubitus. Senta-se e logo a fadiga o obriga a deitar-se de novo. A inspiração é longa, a expiração curta, a voz rouca por fim extingue-se. Estes symptomas aggravam-se e o doente exgotado não tarda a succumbir» (1).

Galeno n'o seculo II fala da expectoração pseudo-membranosa: «se vem n'a tosse é da larynge, da trachêa ou do pulmão; se vem n'os escarros é da pharynge» (2).

Cælius Aurelianus fala já da paralysia como symptoma da angina grave. Segundo Ruault (3) este auctor não se refere á diphteria, porque não fala da doença descripta por Areteu, o que me não parece rasoavel attendendo á descripção que elle apresenta das anginas, por si proprio, observadas.

Depois d'estes auctores só Aetius, d'Amide, que viveu n'o seculo V, é que n'um periodo de quatorze seculos vem junctar algumas noções novas á obra de Areteu. É pouco interessante a bibliographia d'estas epochas remotissimas, a que Rilliet e Barthez (4) se referem, e por isso, a não apresento aqui.

Esse longo silencio que demora toda a edade media, foi cortado abruptamente n'o seculo XVI com o apparecimento instantaneo de mortiferas epidemias que avassallaram a Europa inteira.

Surgem então memorias descriptivas e estudos varios cheios de erros e de defeitos, que em parte foram desapparecendo e em parte se foram radicando. Fundando-se n'o aspecto cinzento que por vezes apresentam as falsas membranas, tomaram os auctores a apparencia pela realidade e referiram á gangrena essa doença.

A primeira epidemia, de que ha memoria, é a de Alkmaïr n'a Hollanda em 1557 e que Pierre Forest (5) designou por uma epidemia de anginas. Poucos annos depois François Soglia fez a historia da epidemia que em 1563 appareceu em Napoles e n'a Sicilia e mais tarde em Constantinopla e Alexandria. Em 1586 apparece em Paris a primeira epidemia e, segundo Baillou que a descreve, um velho e desconhecido cirurgião d'essa epocha apresenta as primeiras noções anatomo-pathologicas da doença (6). Consideram alguns

(1) Sanné — *De causis et signis morborum acutorum,* lib. I, cap. IX.
(2) Galeno — *Des lieux affectés,* trad. Daremberg. T. II, pag. 492.
(3) *Loc. cit.,* nota pag. 653.
(4) Rilliet et Barthez — *Traité des maladies des enfants.* T. III. 1891.
(5) Petr. Forestus — *De febribus publice grassantibus.* (Cit. por Sanné).
(6) Un chirurgien, dit Baillou, affirme avoir ouvert le cadavre d'un homme enlevé

auctores menos interessante e menos importante o periodo que vae desde esta epocha até ás memorias de Marteau de Gradevilliers e de Dupuy de Porcherie (1763) (1). Para o estudo actual da questão assim é, mas fundando-nos n'este criterio, bom seria prolongarmos esse periodo até 1883, em que começa a epocha bacteriologica da diphteria. Como estudo historico seria injustiça o não falarmos dos medicos hespanhoes e portuguezes, que publicaram trabalhos celebres sobre este assumpto desde 1583 a 1763, sem duvida forçados a estudar a doença por mais de perto nos perseguir sob fórmas epidemicas graves. N'este periodo ha até trabalhos notaveis referentes á anatomia pathologica da diphteria. Por mais que queira separar os medicos portuguezes dos hespanhoes, n'a epocha que até 1640 representa a união das duas nacionalidades sob a mesma corôa, difficil me será fazel-o. Comtudo, apesar da deficiencia do tempo, alguma cousa pude conseguir, corrigindo assim algumas noções erradas que A. Sanné e outros nos apresentam.

O primeiro medico hespanhol que se occupou d'esta enfermidade d'uma fórma digna de nota foi Mercado, medico de Philippe III de Hespanha (1608). O caracter suffocante da doença impressionou-o tanto que lhe deu o nome de *garrotilho*, derivado do garrote que serve para estrangular os condemnados. Este nome generalisou-se por Hespanha e Portugal, onde ao tempo se empregava a designação de *angina ulcerosa*, de tal fórma que ainda hoje por elle é conhecida a enfermidade entre nós. Mas Mercado não foi sómente feliz n'a escolha do nome. Um dos factos por elle citado vem em apoio da inoculabilidade da diphteria (2). É o caso d'uma creança atacada que communica a doença a um seu irmão, mordendo-lhe n'um dedo, emquanto elle lhe tirava da garganta os retalhos das falsas membranas que a suffocavam.

Por esta epocha, ou mesmo um pouco anteriormente (3), viveu em Coimbra o celebre medico Thomaz Rodrigues da Veiga que foi primeiro lente de

---

par cette dyspnée et par une maladie inconnue. Il trouva une humure épaisse et resistante, tendue comme une membrane devant l'orifice de la trachée, de telle façon que l'air exterieur ne pouvait ni entrer, ni sortir librement, et qu'elle avait causé une suffocation soudaine. Ballonü opera omnia, *Epid. et Ephemer.*, lib. II, 1576, Genove. (Sanné).

(1) Ruault — *loc. cit.*, pag. 654.

(2) Sanné — *Consult. morb. complic et grav.* Francof. 1614. Consult. 14.

(3) Maximiano de Lemos — *Historia da Medicina em Portugal.* 1899, pag. 172, vol. I.

vespera da data incerta (1) até 1557, e mais tarde de prima até 1579, e ao qual se refere o Sr. Dr. Daniel de Mattos (2), n'os seguintes termos: — «É com os materiaes importantes, reunidos por estes e outros, entre os quaes menciona os nossos compatriotas Thomaz da Veiga, Amato Luzitano, Zacuto Luzitano, Rodrigo da Fonseca e Rodrigo de Castro, que Theophilo Bonet organisa o *Sepulcretum*, onde a anatomia pathologica é iniciada em corpo de doutrina ligado por uma classificação viciosa e imperfeita, mas sufficiente para chamar a attenção dos medicos sobre este genero de estudos, mostrando que alguns symptomas podem corresponder a lesões differentes». Referiu-se Thomaz da Veiga á anatomia pathologica e tratamento da diphteria, propondo a tracheotomia, como faz notar Sanné (3), dando-o, erradamente, como vivendo em 1668. Foi Thomaz da Veiga o mais illustre representante do galenismo entre nós e ninguem se lhe avantajou em erudição e nenhum recebeu dos seus comtemporaneos testemunho de apreço como elle (4).

Nasceu em Evora em 1513. Segundo Martins Bastos é descendente de uma familia judaica (5), e segundo a sua confissão (6) começou a ensinar em Coimbra aos 25 annos, depois de se doutorar em Salamanca.

A sua obra acha-se quasi toda condensada n'os seus *Commentarii in Galeni opera* que comprehendem uma grande parte da obra do medico de Pergamo, e que não tive tempo de compulsar para verificar o ponto, em que o grande Thomaz, como a cada passo lhe chamam os nossos escriptores, trata da angina membranosa.

Em 1611 o medico hespanhol Francisco Perez Carcalez publica o seu tratado: *De affectu puerorum una cum tractatu de morbo illo vulgo appelato Garrotillo, Matriti,* em que já aconselha contra as exsuduções pseudo-membranosas o sulfato de cobre e o alumen que gosaram depois de reputação universal.

Cristobal Perez Herrera dá por esse mesmo tempo uma nova noção para a anatomia pathologica da doença. Notou pela autopsia falsas membranas sobre a pelle e sobre as soluções de continuidade (7).

---

(1) Maximiano de Lemos, designa o anno de 1539. Ob. cit., pag. 194.

(2) Dissertação do concurso. *Esboço historico da anat. normal e pathol.* 1882, pag. 26.

(3) Sanné, ob. cit.

(4) Max. de Lemos — Ob. cit., pag. 313, vol. I.

(5) Martins Bastos — *Nobiliarchia Medica,* pag. 19.

(6) Prefacio. *Ad benignum lectorem* n'os *Commentarii in Claudii Galeni opera.*

(7) *Brevis et compendiosus tractatus de essentia, causis, notis, præsagio, curatione et præcautione faucium et gutturis anginosorum ulcerum morbi suffocantis garrotillo hespane appellati, etc.* Matriti, 1615.

Os medicos portuguezes, João Villa Real (1611) e Ildefonso Nunes [1], apresentam por sua vez estudos sobre a angina membranosa. Fontecha é hespanhol e não portuguez como diz Sanné [2]. Nascido em Daimiel foi professor n'a Universidade de Bolonha e escreveu uma descripção magistral sobre as anginas em geral e em especial sobre a angina maligna, dita garrotillo, e que reinou em Hespanha por fins do seculo XVI e principios do seculo XVII. Affonso Nunes parece ter nascido n'a Extremadura portugueza. Comtudo alguns o consideram hespanhol talvez pela localidade, onde imprimiu o seu livro. Sanné considera-o portuguez. Foi medico celebre, e tanto que alcançou o alto cargo de medico da Camara Real do Rei Philippe IV. Escreveu uma memoria notavel: *De gutturis et faucium ulceribus anginosis, vulgo garrotillo.* Sevilla, 1615, in-4.°

Até 1700 apparecem em Hespanha: Thomaz de Agujar, André Tamajo, Lorenzo de San Millan e Geronimo Gil del Pina, que publicam varias memorias mais ou menos banaes sobre este assumpto; e o celebre medico Joan de Soto que Sanné considera portuguez, mas que nasceu em Granada, onde foi professor n'a Universidade e onde em 1616 publicou o *Libro del conocimiento, curacion y preservacion de la enfermedad de garrotillo donde se trata lo que hade hacer cada uno para curarse y preservarse de esta enfermedad, segun su complexion, edad y naturaleza.* Granada, 1616, in-4.°

Francisco Figueirôa, a quem Sanné [3] muda o nome para Figueiras [4], apresentando-o como portuguez, nasceu em Sevilha, onde frequentou a Universidade. Foi medico em Lima do vice-rei do Perú. Publicou, além de outras obras o *Tratado de uma especie de garrotillo e esquinencia mortal.* Lima, 1616, in-4.° Finalmente Pedro Miguel Heredia em 1690 vem trazer um progresso real ao estudo da angina maligna. Foi professor em Alcalá de Henares e medico do Rei Philippe. Gozou d'uma reputação europeia geral. A sua obra posthuma é collossal. Sobre o assumpto que me preoccupa publicou um longo tratado *De angina pectoris,* n'o qual reconhece ter a doença uma fórma asthenica e um fórma suffocante. Faz notar as paralysias do véo palatino, da pharinge e dos membros. Como meio de tratamento aconselha o emprego de causticos.

---

(1) Não são citadas por Max. Lemos. Obr. cit.

(2) Sanné — Obra citada.

(3) Obr. cit.

(4) Appellido desconhecido quer de Max. de Lemos, quer d'outros historiadores que pude haver á mão.

Em Portugal, por sua vez, apparecem n'um plano bastante inferior os medicos Nunes Pereira e Ildefonso Menezes, a quem, me parece, se não refere Maximiliano de Lemos n'a sua *Historia de Medicina Portugueza,* mas que escreveram memorias sobre o assumpto.

Ao lado d'estes, porém, levanta-se a alta estatura medica de Francisco da Fonseca Henriques. Nasceu em Mirandella a 6 de outubro de 1665, e terminou o seu curso medico em Coimbra em 1684, quando apenas contava 19 annos de edade (1). Primeiro em Chaves seguindo a clinica do medico, hoje desconhecido, José Borges Pinto, depois em Mirandella, veio finalmente para Lisboa, onde pôde rapidamente alcançar a reputação de grande clinico e onde foi nomeado medico particular do rei D. João V. Foi muito considerado n'a sua epocha e deixou estudos valiosos sobre a syphilis e sobre as aguas medicinaes do paiz. As aguas do Gerez acham ahi a sua primeira menção, mas tem pouco valor o seu *Aquilegio Medicinal,* como bem o faz frizar Ricardo Jorge (2). Tambem deixou varios escriptos referentes á angina membranosa.

N'o seculo XVII tornam-se notaveis em Portugal Manuel Joaquim Henriques que faz a historia d'uma epidemia por elle observada em 1755 e Soares Barbosa que publicou uma memoria sobre uma epidemia que em 1786 e 1787 grassou em Leiria, memoria que intitulou: — *De angina ulcerosa, annis 1786-1787, apud Leiriam epidemice grassant commentatio.* Lisboa, 1789.

Ao lado d'estes trabalhos collocam-se as observações posteriores de Luiz Gonzaga da Silva, João José da Costa, José Antonio Morão, Jorge Gaspar de Oliveira Rollão, etc., e que veem citados n'o *Jornal de Coimbra* (3). A therapeutica condensava-se então n'as sangrias, n'as sanguesugas, n'os gargarejos emollientes e n'o emprego dos vapores resolutivos.

Abandonemos agora a historia da medicina patria para nos referirmos ao que de mais importante apparecera durante esta epocha e sobre este assumpto n'o mundo extrangeiro.

As epidemias seguem o seu curso, progredindo para o norte, e os estudos sobre a enfermidade generalisam-se. Marca epocha o trabalho de Marteau de Grandvilliers. Faz elle uma descripção precisa da diphteria, graças aos desenhos a que recorre. As falsas membranas pharyngeas e tracheaes são

---

(1) Max. de Lemos — Obr. cit.
(2) Ricardo Jorge — *Gerez Historico,* pag. 31.
(3) *Jornal de Coimbra,* n.os XIV, XXI, XXIII, XXVI, XXXVII e LVI.

descriptas com grande cuidado. Cita, apoiando a sua descripção em desenhos bem feitos, um caso de diphteria bronchica sem angina.

Mas a historia da diphteria entra com o medico escossez Home [1] n'uma phase inteiramente nova. Até ahi eram as falsas membranas attribuidas á gangrena. Combate Home essa idéa erronea: « O pratico, diz elle, que teve occasião de fazer autopsias em cadaveres d'esta doença, será levado a acreditar que o que se tomou como uma gangrena da membrana interna da trachea, não era senão uma *falsa membrana* tornada negra como consequencia d'uma affecção morbifica ». Ao lado d'esta noção que inegavelmente representa um grande e valioso avanço, fica ainda a de que o crup e a angina diphterica são doenças differentes.

O medico americano, Samuel Bard, que não soube impôr a sua opinião, formulou nitidamente a identidade das differentes localisações diphtericas, mas foi preciso a auctoridade incontestavel de Bretonneau para demonstrar que estes differentes estados morbidos, membranas das mucosas e membranas da pelle, angina membranosa e crup, têm uma origem commum e são uma unica e mesma doença especifica, que elle designou com o nome de *diphterite*, de διφθέρα membrana. Estas idéas foram fundamentadas em observações clinicas e anatomicas precisas e tão exactas que não foram sequer abaladas, apesar da influencia de que as doutrinas de Broussais dispunham n'essa epocha.

Esta identidade da angina e do crup encontrou n'a Allemanha contradictores que os odios de raça avigoraram e que recentemente o talento de Rokitansky e Virchow soube falsamente fundamentar e mais ou menos impôr.

A angina foi para elles uma doença infecciosa de natureza gangrenosa, e o crup uma das suas complicações, affecção puramente inflamatoria, de origem exsudativa, podendo manifestar-se isoladamente por ser d'origem differente. A eschola allemã empregava a palavra *crup* para designar toda a affecção exsudativa e a de *diphteria* para significar toda a inflamação intersticial com gangrena. Comtudo a maioria dos clinicos europeus e americanos ficou fiel ás idéas de Bretonneau, de que Trousseau foi o mais infatigavel e o mais eloquente vulgarisador. As descripções das diversas fórmas clinicas da doença são por elle traçadas com uma exactidão extraordinaria, onde cada grupo symptomatico figura n'o plano que lhe convem, e cada signal, cada symptoma, tem sempre o valor da sua importancia relativa. Insiste sempre

---

[1] Home — *Inquiry inte the nature, cause and cure of the Croup.* Edinburgh, 1765 (Sanné).

Trousseau n'a questão da especificidade, e esta idéa devia em pouco tempo achar confirmação brilhante e formal n'as investigações de Klebs e n'os trabalhos de Löffler. Mas uma differença ha entre as apreciações de Bretonneau e de Trousseau referentes ao mechanismo d'acção da doença. Para Bretonneau a diphteria trazia a morte por suffocação; para Trousseau — sublime intuição! — a terminação podia ser independente da asphyxia e resultar da intoxicação do organismo.

Antes de passarmos ao periodo bacteriologico da historia d'esta doença, lançemos os olhos para a litteratura medica portugueza, e vejamos o que n'ella ha de mais notavel n'este periodo pre-bacteriologico. Duas obras, que eu conheço, não podem ser esquecidas.

Uma citada por Dieulafoy n'o seu *Manuel de Pathologie interne*, tom. III, pag. 40, é deveras notavel. Devida á penna auctorisada e conscenciosa de Antonio Maria Barbosa, que foi distincto professor da Eschola Medica-Cirurgica de Lisboa, saiu a lume em 1861, sob o titulo de — *Estudos sobre o garrotilho e o crup*. N'elle defende o auctor, com Trousseau: 1.º Que a natureza do crup é analoga á das febres eruptivas; 2.º Que esta molestia é geral logo desde o seu começo. Diz elle, a pag. 158 da sua obra: «Para mim o garrotilho é, com effeito, uma doença primitivamente geral, uma molestia infectuosa, uma intoxicação *sui generis*, como as pyrexias cutaneas, tendo por erupção a falsa membrana, do mesmo modo que as bexigas têm a pustula, a escarlatina têm as manchas escarlates pontoadas, e o sarampo as nodoas vermelhas, irregulares, n'a pelle». Ao lado d'esta noção apresenta duvidas o illustre medico sobre se a diphteria é ou não contagiosa, appellando para futuros esclarecimentos.

A outra obra que julgo importante sobre este assumpto, é a que o Dr. Manuel José da Silva Pereira, publicou em Coimbra, como dissertação inaugural para o acto de conclusões magnas, em 1862. N'ella trata de responder ás duas seguintes questões que a Faculdade de Medicina lhe deu por ponto: «1.ª Qual a causa da angina membranosa, que n'estes ultimos annos tem grassado tanto em diversos paizes? 2.ª Terá ella sido sempre da mesma natureza?» Está este trabalho bem elaborado e bem escripto. Faz uma larga discussão da obra de Antonio Maria Barbosa, e chega a concluir que: «a angina membranosa é sempre uma molestia local n'o seu começo, podendo ou não mais tarde generalisar-se conforme a intensidade da causa efficiente, e a susceptibilidade individual». Por outro lado, e ainda em opposição com Antonio Maria Barbosa, admitte formalmente o contagio da angina membranosa.

«Por muitos annos, diz elle [1], se discutiu inutilmente o contagio da angina membranosa, á mingua de razões ponderosas, que fizessem pender sensivelmente a balança para um dos lados, e a questão se decidisse. Hoje, porém, que a sciencia possue preciosos elementos para a solução do problema, as duvidas sómem-se e a divergencia cede o logar ao accordo». Para documentar a sua asserção cita varias observações verdadeiramente concludentes. Com effeito, já n'essa epocha se não podia duvidar do contagio, como se deve deduzir, entre outros, da resumida noticia que o Dr. Silva Pereira dá da morte de Walleix, medico e amigo de Trousseau, que foi contagiado por uma creança diphterica, a quem elle prestava os seus cuidados, e que morreu em quarenta e oito horas *sem ter apresentado o menor accidente do lado da larynge.*

O mesmo succedeu ao clinico Henry Blanche que o illustre medico tambem cita.

Pertencem tambem estes nomes á historia medica da diphteria, e pertencem conjunctamente ao martyriologio da nossa sciencia, onde lhes devemos o preito da nossa veneração.

Chorámos ha pouco Camara Pestana [2] que, depois de se ter salvo de uma angina especifica alcançada em 1895, quando observava com extremo cuidado e desvellado carinho, que formavam a sua divisa clinica, uma creança diphterica, veio afinal a morrer n'o seu posto, n'o seu logar d'honra, depois d'uma infecção pestosa. Precedeu-o n'o supremo sacrificio, e sob a mesma influencia, o Amato Luzitano [3] que morreu em Salonica, da peste que tratava, após uma vida aventureira, em que viveu mais da nostalgia da patria, que voluntariamente abandonou, do que dos seus triumphos que foram immensos. Estes são nossos, aquelles são extrangeiros : mas a sciencia não tem patria e uns e outros souberam transformar a medicina n'a religião em que foram martyres e em que somos crentes.

E vou concluir este resumo historico com a apreciação dos trabalhos bacteriologicos apparecidos sobre a diphteria.

Em 1883, Klebs, descobriu n'as falsas membranas, onde de ha muito se

---

(1) Manuel José da Silva Pereira — *Dissert. Inaugural,* pag. 24.

(2) Escreveu sobre a diphteria n'os *Archivos de Medicina* varias memorias, entre outras, uma sobre o diagnostico e outra sobre a serotherapia diphterica. Ainda n'o *Centralbl. f. Bakter.,* de 1899, vol. XX, pag. 103, vi eu a transcripção d'uma memoria sua sobre a sorotherapia, em Lisboa.

(3) João Rodrigues Castello Branco.

tinha encontrado uma complexa flora microbiana, um bacillo, de que elle deu uma descripção precisa, considerando-o como o agente especifico da diphteria. Esta hypothese, apparentemente gratuita, veio mais tarde a ser justificada com as investigações de Löffler publicadas em 1884 (1) e 1887 (2). Com effeito inoculando culturas puras do bacillo descoberto por Klebs sobre as mucosas pharingeas e tracheaes excoriadas de diversos animaes, Löffler obteve falsas membranas que se extendiam sobre a mucosa sã, além do fôco da inoculação, apresentando uma estructura identica ás da diphteria humana, e á superficie das quaes o bacillo inoculado se desenvolvia activamente.

Entretanto nem Löffler nem Hoffmann, que mais tarde em 1888 se lançara tambem em investigações (3) bacteriologicas, ficaram em condições de admittir sem reservas a especificidade do bacillo. Estava reservado a Roux e a Yersin a confirmação das observações de Löffler, observações que elles addicionaram com o estudo das paralysias diphtericas experimentaes. Os resultados a que chegaram, e vêm largamente expostos n'os *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888, 1889 e 1890, em resumo foram os seguintes:

— O bacillo diphterico é o agente pathogenico das membranas fibrinosas diphtericas; outros agentes ha, porém, capazes de as produzirem. Entre outros citarei o streptococcus, o pneumococcus, o staphylococcus, o coccus Brisson, etc.;

— A especialidade do bacillo diphterico está n'a toxina diphterica, que determina, entre outros accidentes, as paralysias diphtericas;

— A diphteria é, pois, uma doença eminentemente toxica, que se torna facilmente infecciosa pela adjuncção de micro-organismos varios, que não só augmentam a virulencia do bacillo diphterico, mas lhe addicionam a virulencia propria.

Ultimamente têm sido escriptos n'o extrangeiro e mesmo em Portugal varios trabalhos sobre este assumpto. Aos mais importantes d'elles me referirei n'o decurso d'esta minha dissertação, e por isso não os cito aqui para evitar repetições escusadas.

---

(1) *Mittheilungen aus den K. Gesundheitsamte*, 1884, pag. 421.
(2) *Centralbl. f. Bakter.*, 1887, pag. 105.
(3) *Wiener. m. d. Woch.*, 1888, n.os 3 e 4.

PRIMEIRA PARTE

I — O BACILLO DIPHTERICO

Desde que se reconheceu que nem sempre a falsa-membrana indica a existencia do bacillo Klebs-Löffler, e que muitas vezes sem ella o bacillo póde existir exercendo a sua acção infecciosa e toxica sobre o organismo, começou a sentir-se a necessidade de exames bacteriologicos repetidos, para marcar os limites nosologicos da diphteria como entidade morbida.

Hoje o quadro da angina diphterica, como bem accentúa Roché [1], referindo-se especialmente á angina diphterica do adulto, acha-se reduzido n'um sentido e alongado n'o outro. Se casos ha, em que a existencia da falsa membrana é devida a micro-organismos variados, entre os quaes se não encontra o bacillo de Löffler, casos que não são evidentemente de diphteria, outros ha de anginas agudas, folliculares, etc., d'aspecto commum, sem falsas membranas, que são devidas ao bacillo diphterico. D'ellas diz Escherich: «Diphteria sine diphteria» [2].

Appliquemos esses exames bacteriologicos repetidos não só ás anginas infantis, as unicas que por habito e rotina consideramos como podendo ser diphtericas, mas aos adultos, mesmo n'os casos de anginas que julgamos banaes.

Eu sei que ainda hoje, apezar dos trabalhos de Gongenheim [3] e de Roché [4], tem muitos defensores a idéa, tantas vezes repetida n'os tratados e n'as mo-

---

(1) Roché — Obr. cit.
(2) *Centr. f. Bakt.*, tom. VIII, janeiro, 1890.
(3) *Annales de laryngologie*, juillet de 1895.
(4) Roché — Obr. cit.

nographias, de que a diphteria é doença rara n'os adultos, embora seja n'elles geralmente mais grave do que n'as creanças.

Comtudo parece hoje bem averiguado que muitas anginas diphtericas dos adultos, á falta de apresentarem fórmas alarmantes, tem passado erradamente por anginas communs, sem importancia.

Observações ha bem justificadas do que acabo de affirmar. Citarei uma apenas, tirada da estatistica de Roché [1].

No dia 1 de junho de 1895 entrou n'o pavilhão de isolamento do hospital *Lariboisière*, uma creança atacada de diphteria conjunctival grave, de que saiu curada quinze dias depois da entrada n'o hospital. Procurando as causas de contaminação soube-se que a mãe tivera uma supposta angina banal, dias antes. Observada a pharynge nada apresentava de anormal á vista; comtudo, semeando um tubo de sôro com o exsudato da parede posterior da pharynge, produziram-se excellentes colonias de bacillo de Löffler.

Segundo essas investigações soube Roché que o pae tivera, havia quinze dias antes, uma amygdalite que o não impedira de continuar com as suas occupações, mas que deixou a pharynge em condições de dar ainda excellentes culturas de bacillos diphtericos, quando foi observada.

Esta observação vae mesmo de encontro á idéa geralmente admittida, de que a diphteria é mais grave n'o adulto do que n'a creança.

Por vezes é tão benigna, e os seus symptomas são tão pouco evidentes, que, só depois das observações de Gongenheim (1895), é que começámos a attentar n'as suas fórmas. Podemos mesmo affirmar que a diphteria é grave n'os adultos por causa das creanças que com elles vivem.

O bacillo augmenta de virulencia passando do adulto á creança e attenua-se da creança para o adulto. É pelo menos esta a conclusão a que chega Roché, e que me parece bem deduzida dos factos observados.

De tudo o que venho expondo, me vejo forçado a concluir que o exame bacteriologico é necessario para estabelecer bem o quadro morbido da diphteria. E sendo assim, para estudar as alterações anatomo-pathologicas da diphteria e em conformidade com a definição apresentada, tenho, em primeiro logar, de destrinçar quaes são os casos de diphteria, a que tenho de referir-me e quaes os de pseudo-diphteria que tenho de pôr de lado com as lesões peculiares.

D'aqui a necessidade d'este capitulo.

---

[1] Roché — Obr. cit., pag. 10 — Observação n.º 89.

Não vou enunciar decerto as lesões causadas pelo bacillo, — deixarei isso para a segunda parte d'este trabalho —, nem tão pouco vou escrever um capitulo de technica microscopica.

Farei um estudo ligeiro do assumpto, pretendendo especialmente cahir sobre questões que, ficando em aberto, poderiam talvez deixar obscurecidos assumptos importantes da anatomia pathologica.

Do que acabo de dizer não se segue que conclua como Sevestre (1): « O exame bacteriologico n'a diphteria é um processo de investigação clinica, tão importante e tão pratico, como o exame das urinas n'a doença de Bright, o do sangue n'a leucocythemia, etc.». Tambem não sustento que a falta do exame bacteriologico n'os leve a esses erros, que por vezes podem trazer graves consequencias, as quaes dizem respeito ao tratamento pela sôrotherapia que se não torna inoffensivo n'os casos de falsa-diphteria. Pelo contrario defendo com Sabatier (2), que, para praticar a injecção do sôro anti-diphterico, nos devemos guiar mais pelo exame clinico do que pelo exame bacteriologico, que de fórma alguma nos deve servir de unico guia.

Faço assim ganhar um pouco de terreno á *diphterite de Bretonneau* sobre o bacillo de Löffler.

Com Sabatier está Variot (3), medico encarregado do serviço especial da diphteria n'o hospital Trousseau durante os annos de 1895 e 1896, e que tem por isso a escudal-o a auctoridade d'uma demorada pratica.

Com effeito parece que n'o momento presente, pelo menos n'este assumpto, a bacteriologia está exercendo uma influencia excessiva, mesmo enganadora, sobre a clinica.

Para marcar os limites nosologicos da diphteria, é indispensavel o exame bacteriologico, como já o affirmei e demonstrei; para o diagnostico clinico, não só é dispensavel, não só é pouco pratico, mas tambem muitas vezes, quando empregado só, póde induzir-nos em erro. Faça-se embora, mas dê-se-lhe unicamente o valor que se lhe deve dar.

Marfan (4) accentuou n'uma communicação feita á *Sociedade Medica dos Hospitaes*, que um unico exame bacteriologico nos póde levar á conclusão de que não existe o bacillo diphterico n'uma determinada pseudo-membrana, quando afinal exames posteriores nos podem levar a conclusões contrarias.

---

(1) *Sem. méd.*, pag. 273, do anno de 1897.
(2) Sabatier Philippe — *Contribution á l'étude de l'angine diphtérique*, 1896.
(3) *La diphtérie et la sorothérapie.* Paris, 1898.
(4) *Sem. méd.*, 1897, pag. 281.

Variot [1] diz por sua vez que se não deixa influir pelo exame negativo em presença dos exsudatos pharyngeos, da aphonia, dos accessos de suffocação, pois pratica immediatamente injecções de sôro.

E tem tido confirmação do seu diagnostico em muitos casos identicos do hospital Trousseau. Por outro lado casos ha nitidamente averiguados, em que se encontra em vez do bacillo de Löffler um bacillo muito proximo n'a fórma e reacções córantes [2], e até n'o aspecto das culturas, mas de virulencia muito attenuada [3]. D'aqui se deduz que em clinica, afim de obtermos a certeza do diagnostico bacteriologico, seria necessario esperar não só pelo desenvolvimento da cultura, mas tambem pela determinação da sua virulencia, o que nenhum bacteriologista é capaz de verificar em vinte e quatro horas, e só em casos muito particulares se poderá esperar este tempo, em expectativa, quando a doença apresentar um caracter grave.

É necessario não pedir á bacteriologia o que ella ainda nos não póde dar. Assim, segundo observa Variot, se fosse tomada á letra uma circular que recentemente foi dirigida aos medicos inspectores das escholas da cidade de Paris, separar-se-iam dos seus camaradas todas as creanças que têm n'a pharynge fórmas diversas de Löffler ou de pseudo-Löffler, isto é, despovoar-se-iam as escholas de Paris. E a razão d'isto é que muitas vezes n'a pharynge de individuos sãos se encontram essas fórmas sem terem significação alguma, pelo menos conhecida.

Larrey e Piatot observando creanças ao acaso sob este ponto de vista, chegaram á conclusão de que em 40 por 100 dos observados se adquiriram sobre o sôro excellentes culturas de bacillos de Löffler, o mais das vezes da fórma curta, de que não tardarei em falar.

O valor semeiologico do bacillo diphterico está ainda hoje muito longe de ser absoluto. Sobre os limites d'esta especie bacillar ainda hoje muitas questões e difficuldades se levantam, e para algumas d'ellas soluções verdadeiramente scientificas não as conhecemos. Apesar d'isto M.me Pierre Baunier [4] defende com muito enthusiasmo o exame bacteriologico clinico, acha-o mesmo um meio pratico, e convida a França a seguir o caminho da America do Norte, onde os tubos de sôro se vendem n'as pharmacias, competente-

---

(1) Variot — Obr. cit., pag. 59.

(2) Mery aconselha sempre o exame directo. — *Sem. méd.*, 1899, pag. 63.

(3) V. art. de Sprock, prof. da Faculd. de Med. d'Utrecht. — *Sem, méd.*, 1899, pag. 63

(4) *De la nécessité de l'examen bactériologique pour le diagnostic des angines dipht.* Thèse pour le Doctorat en Médecine. Paris, 1894.

mente esterilisados, tubos que, depois de serem semeados, são remettidos ao laboratorio municipal, que 24 horas depois envia ao medico o dignostico que, como demonstrei, póde muito bem ser um diagnostico falso.

Dieulafoy queria mesmo que as pharmacias tivessem os meios necessarios para esses exames, o que aliás acho muito vantajoso para outros casos clinicos.

D'esta fórma, servindo-nos como meio de cultura da *formula de Löffler*, teriamos o diagnostico feito em 12 a 18 horas o maximo; e servindo-nos da formula apresentada ultimamente por Joos (1), as culturas começar-se-iam a desenvolver ao fim de 4 ou 5 horas (estufa a 37°) e estariam completamente desenvolvidas em 10 a 12 horas, com a vantagem da ausencia dos staphylococcus que se cultivam mal n'este meio, e dos streptococcus que se não cultivam, o que tornaria ainda mais facil o diagnostico.

A isto responderei com Haushalter (2) que o exame bacteriologico n'o diagnostico clinico da diphteria está n'um segundo plano, e que nos devemos ligar n'a pratica principalmente ao exame dos symptomas e á marcha da doença.

Quando se possa fazer, em boas condições, o exame bacteriologico, faça-se embora, é mais um elemento que temos para o diagnostico, mas dê-se-lhe o valor que se lhe deve dar e não se caia n'o que hoje se pretende cahir.

E já que falei n'a interessante communicação de Haushalter acrescentarei, sem commentarios, que acho sensato o conselho que elle dá a respeito da não prescripção da injecção precoce n'os casos duvidosos.

E paro aqui n'a ordem de considerações em que tenho vindo, e que pódem talvez ser accusadas de se afastarem um pouco do assumpto d'este trabalho; mas todas estas questões se prendem tão intimamente que falta seria deixal-as sem as apresentar.

E, dados estes prolegómenos, vou apresentar algumas noções geraes sobre o bacillo diphterico.

Tomemos uma falsa-membrana diphterica e misture-se o mais possivel n'uma pouca d'agua esterilisada; em seguida por meio de um fio de platina semeiem-se successivamente em estrias dois ou tres tubos de sóro sem novamente molhar o fio. Colloquem-se os tubos n'uma estufa a 35° ou 37°, observam-se já, doze horas depois, pequenas colonias punctiformes, d'aspecto caracteristico [ESTAMPA I] (3).

---

(1) A. Joos — *Centralb. f. Bakt.*, XXV, n.os 8 e 9, pag. 296, e n.° 10, pag. 351.

(2) *Communication au Congrès de Nancy em 1896.*

(3) Não nos sendo possivel obter immediatamente uma estampa chromatica, representativa do original, resolvemos empregar as que ficam n'a pagina seguinte. Os

ESTAMPA I

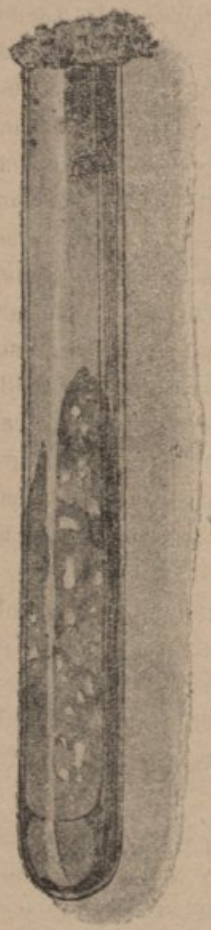


Fig. 1

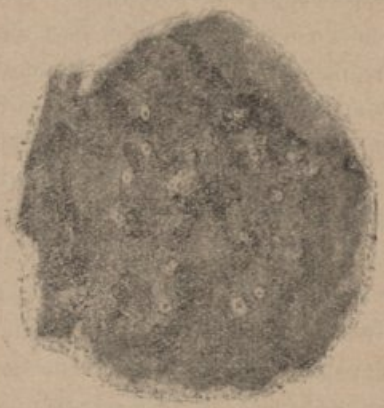


Fig. 2

Fig. 3

Fig. 1 — Cultura da diphteria sobre sôro gelatinisado.
Fig. 2—Algumas colonias de diphteria.
Fig. 3 — Colonias fortemente augmentadas.

(Dieulafoy e M. Bornnier.)

---

fundos mais escuros n'esta estampa correspondem ao amarello-alaranjado, n'o tubo do meio para baixo e n'as figuras circulares. Sobre elles destacam com o aspecto semelhante ao do original os pequeninos espaços mais esbranquiçados das colonias caracteristicas. A medicos é hoje facil supprir a falta resultante da reprodução da figura original.

São cinzentas, transparentes, de centro mais opaco. Sobre o sôro o bacillo diphterico pullula mais depressa que os outros microbios. Estas colonias são raramente puras e para se obterem n'esse estado toma-se um fragmento de colonia, que se dilue n'um pouco de caldo convenientemente esterilisado.

Em seguida com o auxilio d'um fio de platina façam-se novas sementeiras, como da primeira vez. As colonias pullulam isoladamente sobre estes tubos e partindo d'uma d'ellas, cuja pureza se verificou, semeiam-se novos tubos que dão as culturas puras do bacillo.

Não se desenvolve egualmente o bacillo n'os differentes meios de cultura.

E' verdade que em geral os meios habituaes lhe convêm, mas os meios glycerinados, a gelose e sobretudo o sôro, dão-lhe uma vegetação abundante. As culturas em caldo glycerinado desenvolvem-se muito rapidamente entre doze e vinte e quatro horas a 37° e d'uma maneira uniforme; pequenos grumos se depõem sobre as paredes do vaso; forma-se á superficie um ligeiro véo, muito fragil, desenvolvido sobretudo entre 30° e 33° n'um repouso absoluto, e n'o fundo uma camada esbranquiçada de cada vez mais espessa, um pouco viscosa e adherente ao vidro. O caldo ao principio é um pouco alcalino, mas ao fim de alguns dias torna-se acido. A acidez persiste durante muito tempo, sendo depois substituida por uma reacção alcalina, se o ar tem livre entrada n'a cultura.

O bacillo de Klebs-Löffler tem vida aerobia e anaerobia sendo esta muito mais restricta; n'o vacuo é menos abundante que n'o ar, mas o liquido conserva indefinidamente a reação acida.

As culturas em gelatina ficam sempre minimas, por causa da baixa temperatura que é necessario empregar (23°-24°) para a gelatina se não liquifazer.

As culturas em gelose fazem-se. Ao fim de 30 a 48 horas a 37° já se distinguem as colonias como pequenas manchas brancas.

O sôro é de todos os meios o que mais convem a esta especie. N'elle se desenvolvem muito mais lentamente, como já fiz notar, as culturas dos micro-organismos que geralmente a acompanham, de fórma que deve ser este o meio cultural preferido para a obtenção de culturas puras.

Já me referi ao novo meio cultural de A. Joos, que não pude apreciar directamente nem sobre elle li critica alguma, o que não admira, por ser de data muito recente.

Não apresento aqui a formula do sôro peptonisado de Löffler, nem a do sôro de Joos por não desejar demorar-me mais sobre este assumpto; e con-

cluirei por dizer que Schottelius [1] obteve boas culturas do bacillo diphterico n'o leite de vacca com reacção amphotera.

Dada uma cultura, qual o melhor meio da colonisação para observar o bacillo diphterico?

O bacillo córa-se mal por meio das soluções aquosas simples, mas já se córa bem com o azul de Löffler, da solução de Ziehl, do violeto de Nicolls e sobretudo com o azul de Rome. Não se descora pelo methodo de Gram, mas não guarda, senão muito imperfeitamente, o corante, e ainda assim não se deve fazer actuar o alcool por muito tempo; a preparação deve ficar com uma côr cinzenta-azul.

A coloração não se faz muitas vezes senão por logares n'o corpo do bastonete, deixando assim um ou varios espaços claros, vacúolos (Macé). Estas fórmas vacuolosas encontram-se sobretudo n'as velhas culturas.

Postas estas noções vejamos como devemos proceder para verificar a presença do bacillo diphterico n'uma pseudo-membrana, por meio do microscopico. E' preferivel para esse fim a pseudo-membrana fresca. Se o exame não póde ser feito immediatamente, póde conservar-se esta, quer entre duas laminas de vidro, quer mesmo entre duas folhas de papel mata-borrão.

Antes de proceder ao exame é conveniente desembaraçar a falsa membrana do muco e das impuresas que a cobrem. Póde lavar-se em agua filtrada ou mesmo boricada. O mais das vezes, porém, bastará enxugal-a com papel mata-borrão. Em seguida fricciona-se a membrana sobre uma placa de vidro. Secca-se passando-se á chamma, córa-se pelo azul composto de Rome [2], por exemplo, que tem a vantagem de se conservar limpido por muito tempo e de corar os bacillos diphtericos d'uma maneira rapida e intensa.

Emprega-se igualmente o methodo de Gram que deixa corado o bacillo de Löffler e os micrococcus, descorando os outros bacillos que se encontram n'a falsa membrana.

A preparação corada e rapidamente lavada em agua está em condições de ser examinada ao microscopio. Collocada sobre uma objectiva de immer-

---

(1) Schottelius — *Ueber das Wachstum der Diphterie-bacillen in Milch.* (*Centralb. f. f. Bakter.*, 1896, XX, pag. 187).

(2) É formado de uma parte de soluto aquoso a 1 % de violeta dhalia e de tres partes de soluto aquoso a 1 % de verde de methylo. Junta-se depois agua destillada para obter uma bella côr azul não muito carregada.

são, permittindo um augmento minimo de 500 diametros, vêem-se os bacillos diphtericos. Póde tambem demonstrar-se a presença dos bacillos n'as falsas membranas previamente endurecidas e em córtes finos. Este processo é muito lento e o primeiro exposto é fallivel. Ainda nada ha para investigar a existencia do bacillo como o processo das culturas, a que atraz me referi.

Tomemol-as novamente, e em face d'ellas estudemos os caracteres morphologicos do agente especifico da diphteria.

Os caracteres d'aspecto e de fórma do bacillo Klebs–Löffler estão sujeitos a variações enormes segundo a sua origem. São em geral bastonetes rectos ou curvos, sempre immoveis. As extremidades são arredondadas, muitas vezes mais ou menos dilatadas, o que lhes dá a fórma d'halteres.

N'as culturas novas córam-se muito bem e uniformemente pelo azul de Löffler, emquanto que n'as outras se córam d'uma maneira desegual.

Geralmente são tão cumpridos como os bacillos dos tuberculosos e têm espessura dupla da d'elles. O seu comprimento oscilla entra 2,5 μ e 5 μ e a espessura entre 0,7 μ e 1 μ.

O bacillo depois de cultivado n'um caldo parece geralmente menos regular e mais grosso; as suas extremidades arredondadas são mais coradas que o centro do bacillo. Este aspecto particular observar-se-ia, segundo Löffler, sobre preparações coradas pelo seu azul e em seguida tratadas pelas soluções iodadas muito fracas.

Foi, sem duvida, este aspecto que fez admittir a Klebs que o bacillo da diphteria apresentava um esporo em cada extremidade.

Referir-me-ei em breve á questão dos esporos do bacillo diphterico.

N'o caldo as culturas começam rapidamente a apresentar bacillos em formas de evolução. São as formas em pera e em maço.

Observam-se tambem n'as falsas membranas e n'as culturas elementos fortemente dilatados, esphericos, ovoides, que Macé [1] considera, não sei por que motivos, formas de degenerescencia.

Podemos comtudo concluir com a maioria dos auctores que ha tres formas caracteristicas do bacillo diphterico, (ESTAMPA II): o bacillo longo, o bacillo medio e o bacillo curto.

O bacillo longo é o que se encontra menos vezes. Apresenta-se sobre a forma de longos bastonetes arredondados n'as duas extremidades, e muitas vezes ligeiramente curvos sobre si mesmo. Por vezes o centro ou uma

---

[1] Macé — *Traité de Bactériologie*, 1887.

ESTAMPA II

Fig. 1 — Preparação do bacillo de Klebs-Loeffler longo.

Fig. 2 — Preparação do bacillo medio.

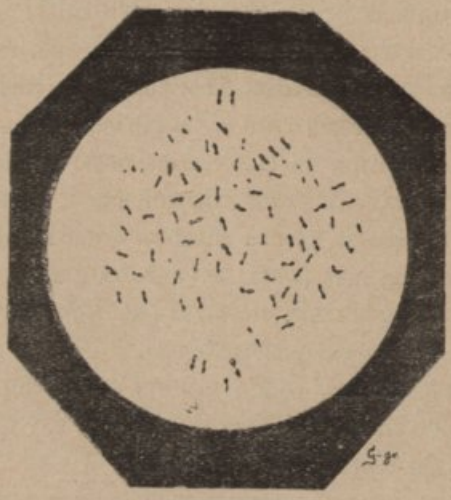


Fig. 3 — Preparação do bacillo curto.

(Dieulafoy e Macé)

extremidade córa-se mal e o bacillo parece segmentado e granuloso. Estes microbios tem uma disposições typica, emaranhada, complexa.

Os bacillos medios são os que mais frequentemente se encontram. São tambem por vezes dispostos aos grupos, sem comtudo apresentarem a disposição essencialmente confusa dos bacillos longos. São ligeiramente encurvados sobre si mesmos, e o seu centro córa-se peor que as suas extremidades.

Os bacillos curtos de Löffler encontram-se raras vezes n'o estado de pureza. Tem um aspecto espheroidal caracteristico e são ordenados parallelamente uns aos outros, ou em angulo formando VV.

Estas formas, como disse, existem raras vezes n'as culturas em estado absolutamente puro. O mais das vezes ha predominio d'uma d'estas variedades, e por vezes encontram-se as tres ordens de bacillos sobre a mesma lamella. Tem estas formas virulencia differente sendo o b. curto inactivo para a cobaia, e o b. longo o mais toxico dos tres.

Esta divisão de virulencias é verdadeira o mais das vezes, mas não é absoluta e encontram-se por vezes bacillos longos não virulentos e tambem bacillos curtos virulentos.

Alem d'estas ha as fórmas ramificadas a que Fraenkel se referiu (1) e sobre que Bernheim e Folger (2) posteriormente insistiram. Esta forma está ainda muito mal estudada.

Segundo Babés (3), em certas condições muito particulares (cultivando o bacillo n'a gelatina a 22°) observar-se-ia, mas raramente, a formação de esporos alongados ou ovoides de cerca de 1 μ de comprimento, ora n'uma extremidade ora n'outra do bacillo. A sua coloração obter-se-ia pelas regras geraes, ou pelo processo de Büchner exposto pelo primeira vez n'o *Aertzliches Intelligenzblatt*, de 1855 (pag. 370), e hoje quasi abandonado, ou pelo de Hueppe (4) que consiste em fazer passar de seis a dez vezes a lamella n'a chamma azul do bico de Bunsen, em vez das tres que geralmente se empregam para a fixação ordinaria.

As lamellas são depois postas n'um banho de fuchsina, ou ainda melhor n'o soluto de Ziehl. Ahi devem permanecer de meia a uma hora.

---

(1) Fraenkel — Eine morphologische Eigenthumlichkeit des Diphterie-bacillus (*Hyg. Rundschau*, 1895, n.° 8, pag. 349).

(2) Bernheim et Folger — Ueber verzweichte Diphterie-bacillus (*Centralb. f. Bakt.*, 1896, XX, pag. 1).

(3) Cornil et Babés — *Les Bactéries*, 3ème edition, v. II, pag. 58.

(4) *Centralb. f. Bakt.*, VI, 1887.

Em seguida (processo de dupla coloração) são tratados pelo alcool ou pelo acido nitrico fraco, até á descoloração quasi completa, e depois sujeitos á acção corante do azul de methylo de Löffler (1) e lavadas em seguida.

Os esporos, segundo Babés, mostram-se corados de vermelho intenso e os bacillos de azul pallido. Não perecem os bacillos diphtericos seccos, mesmo depois de supportar um calor secco de 98° durante uma hora (2), o que mostra que, provavelmente, são os esporos que resistem. Faltam, porém, estudos sobre o assumpto e as experiencias de Babés carecem de confirmação.

Occupemo-nos agora rapidamente da physiologia do bacillo.

Começou ella a ser feita por Rome e Yersin e o seu estudo foi continuado por muitos outros bacteriologistas. São importantes as conclusões, a que chega Cobert (3), que quasi resumem tudo o que ha feito sobre este assumpto. O bacillo diphterico desenvolve-se tanto n'os meios acidos, como n'os meios alcalinos.

Os limites da alcalinidade compativeis com a cultura são de 40 a 50 c.c. d'alcali normal por litro e os limites da acidez de 6 a 13 c.c. d'acido normal por litro (4).

As culturas em caldo alcalino não se tornam acidas, desde que n'ellas não haja assucar, hydratos de carbono ou glycerina.

Segundo este bacteriologista não tem acção sobre a formação dos productos alcalinos ou da toxina a passagem d'uma corrente d'ar á superficie das culturas.

As culturas feitas em boas condições tornam-se rapidamente toxicas, attingindo o seu maximo em oito dias.

A marcha do desenvolvimento da toxina é quasi parallela á dos productos alcalinos.

A alcalinidade póde, pois, servir para apreciar a toxicidade.

---

(1) A sua formula é:

Solução aquosa saturada de azul de methylo. . . .	30 c.c.
Agua destillada	100 c.c.
Potassa caustica	1 c.c.

Deve empregar-se fresca.

(2) Ruault — Obr. cit.

(3) *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1898, pag. 251.

(4) Os alcalis normaes e os acidos normaes são liquidos, em que n'um litro de soluto aquoso ha uma mollecula gramma d'esses alcalis ou acidos.

Por meados da segunda semana póde a alcalinidade augmentar e o poder toxico diminuir, mas a alcalinidade diminue por seu turno.

Para uma rapida porção de toxina é importante que as culturas estejam em perfeito estado de repouso, sobretudo quando o caldo contem alguma glycose.

Mais adeante apreciarei e desenvolverei convenientemente este assumpto.

Note-se, porém, que os productos alcalinos que podem ser separados por destillação, não têm acção alguma sobre a cobaia. Driezzgoroski e Rekososki (1) acharam que os bacillos diphtericos decompoem energicamente a peptona Chapoteaut e têm uma composição chimica muito proxima da das bacterias do «*Erythema nodosun*».

A *luz* exerce, em geral, sobre a vida dos microbios uma acção nociva, diminue-lhes a sua vitalidade e por vezes causa-lhes a morte, e tanto é importante esta noção, que a luz desempenha o papel d'um agente prophylatico poderoso contra o desenvolvimento das doenças infecciosas. Tem, pois, importancia capital a phrase, que se toma por banal á força de repetida, e que representa uma prescripção prophilatica de grande alcance: — *bom ar* e *boa luz*. De todos os estudos feitos sobre a acção da luz sobre o bacillo diphterico tem a meu vêr logar primacial o do Dr. Ledoux-Lebard (2), chefe do laboratorio da clinica dos *Enfants malades*.

Segundo este bacteriologista a acção da luz diffusa não impede o desenvolvimento das culturas da diphteria quer a 33°-35°, quer ainda á temperatura ordinaria. A luz do sol, porém, esterilisa caldos de culturas em alguns dias.

Extendida em finas camadas uma cultura de diphteria, é esterilisada em menos de vinte e quatro horas pela luz solar. Os bacillos diphtericos, porém, conservam durante muito tempo a sua vitalidade e virulencia n'as falsas membranas, embora expostas á acção da luz solar. O poder bactericida da luz sobre o bacillo diphterico é devido, quasi exclusivamente, aos raios mais refringentes do espectro. O *calor* actua n'o mesmo sentido, mas d'uma maneira mais activa sobre as culturas, que sobre os bacillos seccos. N'as colonias morrem a 58° e seccos a 98°. A verdadeira causa d'este phenomeno não se conhece, apezar de eu a referir já com probabilidade á existencia dos esporos.

---

(1) *Arch. da soc. bio . de S. Petersburgo*, tom. I, pag. 167. Citado n'os *Arch. de méd. exp.*, 1892, pag. 577.

(2) *Arch. de méd. exp.*, 1893, pag. 779.

A acção do calor humido é essencialmente prejudicial á vida do bacillo. É por isso que tão bellos resultados se têm tirado n'os hospitaes, n'o ponto de vista de prophylaxia interior, com a desinfecção por meio das estufas de vapor sob pressão.

A acção da *agua* sobre estes bacillos foi muito bem estudada por Demetriades (1), preparador de bacteriologia medica em Athenas.

São numerosas as conclusões por elle apresentadas, sendo sem duvida as mais importantes as seguintes: — O bacillo diphterico póde viver n'a agua, embora não possa conservar a sua vitalidade mais d'algumas semanas em aguas pouco carregadas de substancias organicas; — durante este tempo o bacillo que perdeu rapidamente n'a agua a sua virulencia inicial, retoma-a passando a outro meio.

Foi o que Demetriades demonstrou, semeando bacillo que provinha da agua em varios meios culturaes.

O *ar* tem uma acção muito particular sobre as culturas. O poder toxico do liquido augmenta mais rapida e regularmente, quando a cultura se faz em presença do ar frequentemente renovado. É o que conseguiram Roux e Yersin com um balão de fundo chato de duas tubuladuras lateraes e com o auxilio do balão de Fernbach.

Os antisepticos têm *in vitro* uma acção muito energica sobre o bacillo de Löffler, (Grancher e Boulloclu) (2), apezar de Ruault (3) appoiado n'as mesmas experiencias (Chantemesse e Widal, D'Espina e Marignac, Babés e Barbier), affirmar o contrario, a meu ver erradamente.

Não me quero, porém, demorar n'a analyse d'este assumpto, e termino aqui as noções de physiologia que julguei mais conveniente apresentar.

Depois de todas estas considerações uma duvida me accode ao espirito: Será o bacillo de Löffler especifico, será a causa primaria da doença, cujas lesões anatomo-pathologicas me propuz estudar n'este trabalho? Para o demonstrar já vimos que o bacillo diphterico se encontrava n'os casos e *só n'os casos* d'esta doença, já vimos que o podémos cultivar e isolar; falta-nos agora estudar a sua acção sobre os organismos vivos, para podermos com convicção afiançar a sua especificidade.

Vejamos, pois, quaes os resultados colhidos com as inoculações.

---

(1) *Arch. de méd. exp.*, 1895, pag. 607.
(2) *Traité de méd.* de Brouardel.
(3) Obr. cit.

Desde Bretonneau que se inoculam membranas diphtericas aos animaes, afim de produzir a doença, que muitas vezes não sobrevinha, pelo menos com os caracteres desejados.

Desde, porém, que se descobriu e isolou o bacillo da falsa membrana, cuja especificidade ainda hoje *é negada* por Baumgarten [1], ensaiou-se reproduzir os principaes caracteres da doença inoculando animaes com culturas puras d'este micobrio. Escoriando a mucosa da pharynge de pombos e de gallinhas, a conjunctiva de coelhos, a mucosa vulvar da cobaia e extendendo á sua superficie por meio d'um fio de platina esterilisado colonias de bacillos virulentos de Löffler, obtêm-se falsas membranas inteiramente analogas ás do homem. Inoculando o bacillo na trachêa de coelhos e pombos previamente tracheotomisados, reproduzem-se facilmente os symptomas do crup. A morte é quasi sempre a consequencia d'estas diphterias experimentaes, mas no caso em que os animaes sobrevivem não é raro observarem-se paralysias consecutivas.

As paralysias provocam-se d'uma maneira quasi constante pelas inoculações intravenosas. Assim injectando-se na veia marginal da orelha d'um coelho 1 cent. cubico de cultura diphterica, produz-se ora uma paralysia rapida que se extende a todo o corpo, seguida de morte quasi immediata, ora uma paralysia rapidamente progressiva, especie de paralysia ascendente, invadindo todo o corpo, sobre o que fizeram um bello estudo Rome e Yersin. Diz Bourges e com elle a enorme maioria dos que escrevem sobre este assumpto, que nos animaes como no homem o bacillo intoxica o organismo sem o *infectar*, isto é, localisa-se ao ponto da inoculação e d'ahi dirige o seu ataque por meio das toxinas sem passar aos humores e aos orgãos. Discordo d'esta maneira de ver e adeante me justificarei. O organismo é geralmente atacado pela toxina, mas a *infecção* tambem pode dar-se como demonstrarei.

Em resumo: isolou-se um bacillo que se encontra actualmente nas falsas membranas diphtericas. Culturas d'esse bacillo inoculadas a animaes reproduziram falsas membranas identicas ás da diphteria e symptomas crupaes, paralyticos e albuminuricos, tambem identicos. E embora se diga que a paralysia rapidamente invasora que se provoca n'o coelho, só recorda uma forma rara de paralysia diphterica, veremos a proposito da toxina que Rome

---

[1] *Untersuchungen über die Pathogenese und Aetiologie der diphterischen Membranen Berlin. Klin. Woch.*, 2 d'agosto 1897.

e Yersin obtiveram paralysias identicas á do homem (Bourges), e se algumas differenças ainda ficam, note-se que o systema nervoso do homem é bem differente do dos coelhos, e que assim como das inoculações em ratos, que são refractarios ao bacillo de Löffler, nada se pode deduzir contra a especificidade e acção do bacillo de Löffler, assim tambem d'essas pequenas differenças das paralysias se não deve tirar a conclusão, que Baumgarten pretende tirar no seu artigo de 9 d'agosto de 1697, já atraz citado. Não me posso furtar ao ensejo de apresentar aqui um resumo d'esse artigo. O assumpto é importante e, se eu tivesse de ceder em face dos seus argumentos, este meu trabalho tomaria uma direcção muito diversa da que lhe venho dando e da que conto dar-lhe n'o estudo das alterações anatomo-pathologicas, a parte mais importante, e que tão intimamente está ligada a este estudo bacteriologico que venho fazendo.

Nega Baumgarten a especificidade do bacillo de Klebs-Löffler. Para o affirmar, appoia-se fundamentalmente:

1.º — Em que as falsas membranas determinadas nos animaes pela inoculação local d'este bacillo, não são da mesma natureza que as pseudo-membranas da diphteria humana; porque, sendo estas o producto d'uma necrobiose, que se pode denominar degenerescencia fibrinoide com Wagner e Neumann, ou necrose por coagulação com Weigert, (vid. adeante), são aquellas unicamente compostas de um exsudato fibrinoso sem necrobiose dos tecidos;

2.º — Em que as paralysias que o bacillo provoca não são identificaveis ás que a diphteria produz no homem, porque nos animaes, qualquer que seja o logar d'inoculação, nunca os membros são atacados.

Responderei á primeira objecção, que hoje está perfeitamente averiguado que a pseudo-membrana é, salvo ligeirissimas modificações, sempre identica a si mesma. Referir-me-ei mais tarde á estructura da membrana diphterica e mostrarei a razão de que acabo de affirmar.

Responderei á segunda objecção, com o que atraz fica dito a esse respeito. É falsa a affirmação de Baumgarten.

E concedendo mesmo todo o valor que Baumgarten deseja ás suas objecções, por que razão é que, depois de apresentar estes argumentos nos vem reclamar para o streptococcus o valor etiologico, que nega ao bacillo de Löffler? É só porque o streptococcus é mais constante que o bacillo diphterico nas falsas membranas e nas camadas de tecido sub-jacente, onde Baumgarten erradamente assevera não existir o bacillo de Löffler? Razões futeis estas que mesmo seriam destruidas pelas objecções por elle apresentadas contra a especificidade do bacillo de Löffler.

Não é pois a diphteria uma streptococcia como deseja Baumgarten, mas sim uma intoxicação e uma *infecção* devida ao bacillo de Löffler.

Devemos agora entrar no estudo d'uma das mais complexas questões da bacteriologia diphterica.

Nas primeiras investigações emprehendidas por Löffler para a descoberta do bacillo diphterico, houve um facto que muito o intrigou. Na saliva d'uma creança com saude encontrou elle um bacillo muito analogo ao bacillo especifico que tinha descoberto. Mais tarde nos productos pseudo-membranosos encontra o mesmo bacillo ou outro analogo, que, sendo extraordinariamente semelhante ao diphterico, comtudo d'elle se distinguia pela ausencia completa de toda a acção pathogenica sobre os animaes. Mais tarde foi este bacillo muito bem estudado por Hoffmann, Zarnik, Escherich, Klein, etc., que o encontraram varias vezes nas anginas escarlatinosas e na bocca dos individuos sãos que nunca tinham tido a diphteria. Consideram-n'o estes auctores como pertencendo a uma especie differente do bacillo diphterico, e assignalam-lhe caracteres particulares muito pouco precisos: 1) Seria o bacillo pseudo-diphterico um pouco mais curto que o diphterico. 2) A sua cultura apresentar-se-ia mais abundante, progredindo, embora lentamente, á temperatura ordinaria. 3) No caldo, segundo Zarnik, o importante deposito do bacillo pseudo-diphterico seria mais espesso e mais branco do que o do bacillo virulento, e a alcalinidade e a acidez variariam differentemente nas duas culturas, o que foi contestado por Rome e Yersin, etc.

Vê-se bem que os caracteres acima apresentados, como differenciaes dos dois bacillos, nenhum valor tem. Mas ao lado d'elles apparece um de incontestavel valor: — a não virulencia do bacillo pseudo-diphterico, o que está em contraste com a virulencia do bacillo do Löffler. D'aqui os separatistas querem ver duas especies microbianas n'os dois bacillos.

Mas sendo assim, e tendo eu já feito notar que o proprio bacillo diphterico se apresenta debaixo de tres fórmas, os bacillos longos de disposição emaranhada, os bacillos medios de disposição parallela e os bacillos curtos de forma ovoide, com distincções morphologicas que não existem entre os bacillos diphtericos e pseudo-diphtericos, com distincções culturaes, tão importantes como as assignaladas pelos separatistas, e com virulencia tão diversa que chega o bacillo medio e especialmente o bacillo curto a ser inteiramente inoffensivo, devem tambem fazer-se tres especies d'essas fórmas bacillares apresentadas. E assim são coherentes Fraenkel e Spronk, não admittindo a identidade d'estas formas.

Mas voltemos á questão primitiva. O unico caracter que se póde discu-

tir, diz Martin [1], é que os bacillos pseudo-diphtericos não matam o animal a que se inoculam. A argumentação de Martin é verdadeiramente brilhante, como bem o accentua Ruault [2] n'o seu artigo. Não a apresento aqui para não ser demasiado extenso. Direi apenas que em bacteriologia não é a virulencia um caracter fixo; perde-se ou adquire-se. E o que succede ao bacillo diphterico que póde habitar a nossa garganta sem diphteria, como o pneumococcus e o streptococcus podem existir sem pneumonia ou sem erysipela, e até o *sclerothrix Kochii* sem tuberculose. E note-se que n'o exame bacteriologico de gargantas sãs encontram bacillos diphtericos, não só de todas as fórmas, mas tambem de todas as virulencias. Inversamente Rome e Yersin conseguiram transformar bacillos virulentos obtidos de falsas membranas em bacillos inoffensivos. E até a fórma apparece modificada. Os mesmos experimentadores tornaram virulentos bacillos muito pouco activos, e o unico argumento que resta aos separatistas é que ninguem até hoje conseguiu tornar virulento um bacillo completamente inoffensivo. Note-se que já L. Martin [3] póde produzir a toxina diphterica com culturas de bacillos pseudo-diphtericos completamente inoffensivos. Sendo identica a funcção d'estas duas fórmas bacillares (diphterica e pseudo-diphterica), é provavel que ellas sejam identicas entre si.

Depois d'estes resultados é permittido esperar, com Rome e Yersin, que se poderá um dia chegar a conseguir esse desideratum pela experimentação, pois convenço-me de que n'o organismo humano se tem elle realisado muitas vezes sob influencias não conhecidas. Esta idéa foi sob uma outra fórma introduzida n'a sciencia pelas auctoridades incontestaveis de Pasteur, Chamberland e Rome, em 1881, e acho com Bourges [4] que foi uma idéa fecunda que tornou explicaveis muitos factos, que o não eram.

Richardieu e Tollemer [5], sem resolverem a questão pelo lado experimental, tentaram resolvel-a clinicamente por processos bacteriologicos especiaes, afim de determinar precisamente se se trata de bacillos virulentos ou não virulentos. Não me parece nada pratico o processo, e por isso não o apresento aqui.

O bacillo diphterico encontra-se tambem fóra do organismo. Whight e

---

(1) *Traités des maladies de l'enfance.* T. I, pag. 524.
(2) Ob. cit., pag. 674.
(3) These de Paris — *Production de la toxine diphtérique* — decembre. 1997.
(4) Obr. cit. — *La Diphtérie,* Paris, 1892.
(5) *Presse médicale,* 1899, n.° 15, pag. 145.

Emerson (1) encontraram-no n'o hospital de Boston, quer n'as poeiras do pavimento, quer n'os detritos adherentes ao calçado dos enfermeiros, quer n'os cabellos dos mesmos, etc. Todos de virulencias diversas. A analyse bacteriologica do ar das enfermarias não deu resultado algum positivo.

Pertencem sem duvida estes bacillos ás duas cathegorias atraz enunciadas. Encontram-se n'a agua, n'o pó das ruas, etc. (Vid. anteriormente). Existe n'os animaes uma affecção que se approxima immenso da que é produzida n'o homem pelo bacillo diphterico. Os diversos tratados de veterenaria a ella se referem, descrevendo-a desenvolvidamente em diversas especies de animaes, nas aves especialmente e em alguns mammiferos, — a vacca, o carneiro, o gato, o coelho e o cavallo. Desejando seguir as descripções de Friedberger e Frohner (2) muito teria que escrever sobre este assumpto, e por isso vou apenas apresentar um resumo geral d'essas diphterias.

Nas *aves* apparecem as falsas-membranas especialmente no véo palatino, na ponta e freio da lingua, na commissura do bicco e na parte superior da larynge. As aves atacadas respiram com o bico entre-aberto d'onde se escapa uma secreção serosa. As falsas membranas podem tomar localisações varias, — na larynge, nas cavidades nasaes, na conjunctiva, no intestino (3) e nas patas. As perturbações geraes são graves especialmente nas aves novas que, segundo Meguin, seriam contagiadas muitas vezes pelas adultas portadoras de diphterias benignas.

Procurando o agente microbiano, temos com Friedberger e Frohner de differenciar duas doenças muito semelhantes. Uma é devida a *gregarinas*. Tem por caracteristicos a sua extensão rapida á cabeça, a sua curabilidade habitual e a sua inoculação facil. A segunda é de origem microbiana. É a mais importante e a mais terrivel. No pombo encontrou Löffler um bastonete que inoculado aos pombos, pardaes, coelhos e ratos produzia a doença. Löffler não produziu com elle a diphteria na gallinha, o que Meguin, mais recentemente pôde conseguir.

Loir e Duclame (4) chegaram ás mesmas conclusões. Por outro lado Hansalter, Loir e Declame, descobriram na gallinha um outro bastonete, que estudaram, de dimensões varias e de extremidades arredondadas que se não córa pelo Gram, ao contrario do que succede ao bacillo diphterico do

---

(1) *Centralb. f. Bakt.*, 19 de setembro de 1894, pag. 412.
(2) *Traité de médecine vétérinaire.*
(3) Segundo as observações de Lürn.
(4) *La diphtérie aviaire en Tunisie.*

pombo. Quer um quer outro d'estes microbios se encontram n'os orgãos d'estes animaes. Na perdiz Eberlein descobriu tambem uma especie de diphteria differente das outras duas. Nos mammiferos acima notados varias fórmas de diphteria foram descriptas e foram encontrados alguns dos seus *pretensos* agentes especificos, que precisam de confirmação.

Uma questão importante, e identica a uma outra já aqui apresentada, se nos impõe: haverá ou não identidade das affecções do homem e dos animaes? Por um lado Laveran, Peissier, Longuet e Delthyl defendem-n'a e por outro lado bacteriologistas não menos illustres atacam-n'a. Feré (1) no nono congresso internacional de hygiene e de demographia defendeu, contra a opinião de Löffler e Kraus (de Vienna), que as aves, onde se encontra o bacillo diphterico se devem isolar como medida prophylatica. Löffler propoz a supressão da designação, *diphteria aviaria*, indo de encontro a estas ideias. Gratia e Lienaux apresentaram uma memoria á Academia de medicina da Belgica (2), em que chegam á conclusão de que existe na bocca dos pombos attingidos de diphteria epizootica um bacillo semelhante ao de Löffler, mas dotado de uma fraca virulencia. Talvez um bacillo identico ao chamado pseudo-diphterico. Eu ligo-me um pouco á ideia da identidade de todos os processos morbidos ditos diphtericos. Faltam, porém, muitos dados para se poder affirmar. O estudo bacteriologico d'estes agentes morbidos deixa muito a desejar, e o estudo desenvolvido da vida d'estes micro-organismos está muito longe de estar feito. Comtudo muitos argumentos ha que militam em favor da idéa, para que me inclino. Quem sabe mesmo se estes bacillos variados e os denominados pseudo-diphtericos não são phases evolutivas do mesmo ser, ainda não estudadas? As duas affecções são contagiosas. A diphteria humana é transmissivel ao homem e ao animal. A diphteria animal é transmissivel a outros animaes, quer da mesma especie, quer d'outra especie, quer mesmo ao homem. E sendo assim, como passo a demonstrar, embora não haja estudos bacteriologicos bem elucidativos, parece-me que nos devemos ligar á ideia da identidade dos dois males. N'esta demonstração cinjo-me a factos bem averiguados, dos quaes deduzo logicamente os meus argumentos.

Não póde haver duvida alguma sobre a transmissão da diphteria do homem ao animal.

Entre os outros factos clinicos que o demonstram, seja-me permittido

---

(1) *Sem. méd.* 1898, pag. 163.
(2) Sessão de 30 d'abril de 1898.

apresentar dois casos apenas, dos mais notaveis. — Um citado por Nesté [1] d'um cão que, tendo comido os escarros d'uma creança diphterica, morreu quatro dias depois com symptomas de angina crupal suffocante. E outro, não menos interessante, de Delthyl. [2] Uma creança attingida de diphteria e sob a influencia de vomitivos, expulsou substancias diphtericas que eram recolhidas em pannos e lançadas para o pateo. — Os gallinaceos até ahi sadios, entretiveram-se a debical-os, e em poucos dias morreram por uma epizootia diphterica.

Mas, além dos factos clinicos apontados, outros ha experimentaes não menos convincentes.

Cito apenas um de Klein que se tornou celebre, e a que Souvestre [3] largamente se refere. — Inoculou duas vaccas com uma cultura de diphteria humana e não só ellas foram attingidas pela doença, mas o seu leite produziu em dois gatos a mesma diphteria.

É um facto de pratica corrente a transmissão da diphteria humana ás aves e por isso nem sequer cito casos. Das aves, a mais sensivel e por conseguinte a mais conveniente para julgar da pouca virulencia d'uma cultura, dita pseudo-diphterica, é o pardal. Tal é a opinião de Calmette que me foi obsequiosamente communicada pelo Sr. Charles Lepierre.

Vimos já que a diphteria humana se póde communicar aos animaes; vejamos agora se a diphteria animal é transmissivel aos animaes, quer da mesma especie, quer de especie differente. É o que se deprehende das observações de Gehrardt [4], e em geral das observações feitas em todos os estabelecimentos de avicultura. N'o de Messelhausen entraram por uma vez 2:600 gallinhas, entre as quaes algumas diphtericas. A doença propagou-se e 1:400 succumbiram. N'o verão seguinte morreram mais 1:000 gallinaceos. Um papagaio foi tambem atacado e curou-se. Finalmente cinco gatos do estabelecimento contrahiram a diphteria, de que foram victimas.

Mas as experiencias do laboratorio mais confirmativas são; e já a ellas me referi.

Damnan chegou mesmo a conseguir uma infecção diphterica em carneiros recemnascidos, inoculando-lhes materias virulentas provenientes de vaccas di-

---

(1) *La experimentale.* T. XXX.

(2) *Identité de la diphtérie animale et de la diphtérie humaine. Journal de Med. de Paris,* 1895, pag. 616.

(3) Thèse de Paris — *Contribuition á l'étude des rapports de la diphtérie animale avec la diphtérie humaine.* 1896.

(4) *Berliner klinische Wochenscrhift,* 1893, pag. 572.

phtericas. Mas dar-se-á tambem a transmissão da diphteria do animal ao homem? Para o demonstrar faltam os factos experimentaes, mas são abundantes os factos clinicos que vêm em apoio da transmissão. A elles me referirei rapidamente. Agrupal-os-ei em duas cathegorias: — coincidencia das duas epidemias e factos de transmissão da diphteria do animal ao homem.

São numerosas as *coincidencias das duas epidemias*. Entre outras citarei uma notavel que Paulinis (1) descreve e é devida á observação do Dr. Bild que ha trinta annos exercia a clinica n'a ilha de Skiatos, sem que até 1884 tivesse observado um unico caso de diphteria. N'esse anno, porém, appareceu uma creança com esta doença e d'ella morreu. Desde então começou a grassar em Skiatos uma terrivel epidemia que em cinco mezes produziu 125 casos com 36 mortes. Hoje existe ali endemicamente. Investigado o ponto de partida da doença, veio a averiguar-se que uma epidemia semelhante se manifestara n'um bando de perús que viera de Salonica. Já estavam doentes quando desembarcaram e ficaram junto da casa da creança atacada. A doença dos perús era diphterica. Sete morreram depois de 3 dias de doença, tres curaram-se e verificou-se mais tarde a existencia de falsas membranas cinzentas n'o veu palatino e n'a pharynge. Como esta ha muitas coincidencias.

De Napoles foram transportadas aves domesticas para a Sicilia. Ahi manifestou-se a epizootia diphterica; e dentro em pouco declarava-se em Palermo uma terrivel epidemia da mesma natureza.

Türner (2) e Jacobi (3) observaram epidemias diphtericas concomitantes com epizootias igualmente diphtericas n'os gatos. Schrevens (4) faz notar a mesma coincidencia em tres casos, etc.

Mas vamos estudar agora os factos de transmissão de diphteria do animal ao homem. Alguns ha que julgo incontestaveis.

Bilhault, citado por Haas (5) observou um caso de diphteria bem averiguado n'um homem com localisações linguaes, onde o contagio só póde ser explicado por ter dado de comer com a bocca a um dos seus pombos que estava diphterico.

---

(1) *Progrés médical*, 1888, pag. 90 — *Étiol. d'une épid. dipht.*
(2) *British medical journal*, 1887, T. II, pag. 416.
(3) *Ann. de l'Institut Pasteur*, agosto de 1894, pag. 600.
(4) *Bulletin de l'Académie Royale de Belgique*, 1894, pag. 380.
(5) Thèse de Paris — *Contribution á l'étude étiologique de la dipht.*, 1894, pag. 60.

Delamois (1), citado por Gallez, cita um caso de diphteria n'uma pobre mulher de 72 annos, que tratava d'um pato que morreu n'as suas mãos, apezar de todos os seus cuidados, suffocado com falsas-membranas.

Delthyl (2) cita um caso de diphteria de localisação vaginal n'uma senhora que tratava cuidadosamente das suas aves. Usava habitualmente um pessario e foi depois de apparecer uma epizootia diphterica n'as suas gallinaceas que a doença lhe appareceu. Esta affecção foi depois transmittida sob forma de anginas diphtericas a varias pessoas que a assistiram.

Boüy (3) (Ueberlingen) cita outro caso de transmissão da diphteria do bicco de gallinaceos novos á bocca d'uma creança.

Roger (4) fornece-nos esta interessante observação : — um individuo tinha uma ferida contusa n'o joelho que foi mordida por um gallo diphterico e a ferida cobriu-se de falsas membranas da mesma natureza.

E termino por citar a seguinte observação de Loir e Duclaux, que é sobretudo importante, porque se apoia n'o exame bacteriologico. Observaram estes auctores n'a Tunisia uma epizootia de diphteria n'as gallinhas e, em todos os casos que poderam observar, encontraram o bacillo diphterico aviario. Por essa occasião começaram a ser muito vulgares, n'os homens que se dedicavam a cuidar dos gallinheiros, anginas de aspecto diphterico, e n'elles foi observado, n'a proporção *d'um caso por sete*, como causa da doença, o bacillo da diphteria aviaria.

Acho estas provas bem concludentes e por isso julgo como muito provavel a identidade dos bacillos do homem e das aves.

Sobre as outras diphterias animaes poucos trabalhos bacteriologicos se têm feito, e os que ha, precisam de confirmação. As duas formas do bacillo aviario (dos pombos e dos gallinaceos) portam-se differentemente sob a influencia do Gram, mas isso não é motivo sufficiente para differenciação. O bacillo diphterico do homem córa-se, é verdade, pelo Gram, mas ha determinadas formas d'esses bacillos que só se córam por partes, como já o fiz notar. As partes não córadas são até designadas por alguns auctores com o nome de *vacuolos* (5). Já vemos, pois, que os tres bacillos, sob a influencia

---

(1) *Diphtérie animale et diphtérie humaine — Bulletin de l'Acad. de méd. de Belgique*, 1893, pag. 539.

(2) *Loc. cit.*, pag. 616.

(3) *Directe Uebertragung der Diphterie von Thier auf den Mensehen.— Deutsche medenische Wochenschrift.* Berlin, 1886, pag. 552.

(4) Roger de Hemnat — *Communicação ao Congresso de Haya.*

(5) Macé — Obr. cit.

do Gram, se comportam de maneira tal, que parece estabelecerem uma escala entre duas maneiras reaccionaes inteiramente diversas.

Posto isto, estudemos agora uma questão que, pertencendo por um lado á bacteriologia, é tambem da anatomia pathologica: — investigar quaes são os orgãos em que o bacillo diphterico se desenvolve.

Julgou-se durante muito tempo que o bacillo Klebs-Löffler só se encontrava localisado ás falsas membranas ou ás lesões locaes que provoca; e ainda Dieulafoy n'o seu *Manuel de Pathologie interne,* de 1897, a pag. 47, diz o seguinte: — « Le microbe pathogène, si abondant dans les membranes diphtériques, ne penètre, nous l'avons déja dit, soit dans le sang ni dans les organes des malades qui ont succombé á la diphtérie ».

Hoje parece-me que não podemos deixar de pôr de parte esta noção, pelo menos com o caracter absoluto que se lhe tem querido dar.

Ruault apresenta a mesma opinião n'o *Tratado de Medicina de Bouchard e Brissaud,* a pag. 663, escudado n'as observações de Löffler e de Roux e Yersin, dizendo que ellas demonstram que o bacillo se não desenvolve n'os orgãos dos animaes inoculados; porém, a pag. 680 do mesmo tratado affirma o contrario.

Kolisko e Poltauf (1) notaram a existencia do bacillo n'o baço e Sprionk attrahiu a attenção sobre o facto de se encontrar n'a pelle do pescoço, a uma certa distancia da solução de continuidade da tracheotomia, bacillos diphtericos.

Kantack e Stephens (2) em 1896 communicaram á *Pathological Society of London* que o bacillo diphterico se encontrava n'o sangue e n'os orgãos. Wright da Philadelphia (3), e Frosch (4) já antes d'elle, tinham reconhecido o mesmo. Barbier (5) reconheceu a existencia do bacillo em varios orgãos e com virulencia muito notavel n'o bolbo e protuberancia. Verificou mais que n'os casos em que encontrou o bacillo diphterico, este vinha associado ao staphilococcus. D'onde parece deduzir-se que são as associações que provocam a infecção bacillar.

---

(1) Kolisko e Poltauf — *Zun Wesen des Croups und des Diphterie. Wiener. klin. Woch.,* n.º 8, 1889.

(2) *The Lancet,* 1896, I vol., pag. 231.

(3) *Studies in the Pathology of Diphterie — Boston med. aud Curg. Journal,* novembro de 1894.

(4) Frasch — *Die Verbreitung des Diphterie bacillus in Körper der Menchen. Zeitsch. f. Hyg.,* XIII, 1893.

(5) *Sem. méd.,* 1897, pag. 411.

Apesar d'isto quasi todos os auctores continuam a considerar, *quando muito*, a presença do bacillo diphterico n'os orgãos como um facto excepcionalissimo. E comtudo de recentes investigações n'os amphitheatros e laboratorios sabemos que em numerosos casos de diphteria se notou a presença do bacillo diphterico n'os differentes orgãos.

N'a Italia Cuoghi Constantini (1) póde por meio de inoculações de bacillos diphtericos, feitas em condições especiaes, encontrar o bacillo n'os orgãos dos animaes, facto confirmado em França, por Metin. Ultimamente, novembro de 1898, appareceu um trabalho de Cocurat (2) inspirado por Barbier, trabalho bem elaborado, que n'os leva facilmente ás seguintes conclusões principaes: 1.ª — que o bacillo diphterico não se encontra sómente ao nivel da falsa membrana; encontra-se tambem n'o sangue e n'os orgãos internos, — trachea, bronchios, pulmões, figado, baço, rins, bolbo e pertuberancia; 2.ª — que a falsa membrana não é toda a doença. Uma diphteria parecendo caracterisada por uma angina muito ligeira de apparencia benigna, póde rapidamente tornar-se muito grave, porque, fóra d'esta angina insignificante, póde o bacillo apparecer e desenvolver-se n'o pulmão, n'o baço, etc., localisações muito para temer, pois podem passar desapercebidas. Por isso recomenda, e n'esta parte, embora por motivos um pouco differentes, está com a opinião de Variot e de Sabatier Ph., que se attenda bem aos symptomas clinicos da diphteria, — pulso accelerado e pequeno, rosto sempre pallido, temperatura em desaccordo com o estado geral do doente: 3.ª — Que n'as autopsias, o bacillo diphterico se encontrou sempre associado ao streptococcus; além d'isso os differentes experimentadores não poderam encontrar o bacillo de Löffler n'os orgãos dos animaes inoculados com bacillo diphterico puro, e Cuoghi Constantini em Italia, assim como Metin em França, não poderam chegar a este resultado senão associando a inoculação streptococcica, ou staphylococcica, á inoculação diphterica.

Estes factos são muito interessantes e, segundo Cocurat, vêm confirmar a idéa, de ha muito sustentada por Barbier, que a diphteria se liga difficilmente ao homem, em que o terreno tem necessidade de ser preparado por uma infecção previa.

Falei em associações microbianas, vejamos qual é a sua significação especial n'este caso. Sabe-se que, ao lado da diphteria produzida pelo bacillo

---

(1) *Policlinicon*, 1 de junho de 1898.

(2) Cocurat — *De la présence du bacille diphtérique dans les organes* — Thèse de Paris, 1898.

puro, existe uma outra determinada pelo bacillo de Löffler associado a outros micro-organismos, — streptococcus, staphylococcus, pneumococcus, etc.; sabe-se até que ha anginas de falsas membranas não diphtericas *(pseudo-diphteria)*. Hoje a clinica e a bacteriologia mostram-nos á evidencia que a distincção entre diphteria benigna e diphteria maligna não corresponde a realidade alguma bacteriologica. Ha anginas graves comprehendendo fórmas puras e associadas e o mesmo direi para as anginas benignas.

Grancher e Barbier (1) proposeram a divisão da diphteria em diphteria pura, toxica, e diphteria infecciosa. Justifica Dumas (2) esta divisão, apoiando-se em 53 observações de diphteria pura, de que elle descreve um conjuncto de symptomas particulares: mucosas normaes, falta de secreções, adenopathias ausentes ou pouco notadas, pulso pequeno, rosto pallido, temperatura pouco elevada, etc. A diphteria pura tem sob a acção do sôro uma evolução typica e com ella quasi nunca sobrevêm as paralysias. Emile Dupuy (3) divide ainda as diphterias infecciosas, em diphterias infecciosas de pequenos accidentes septicos e diphterias infecciosas de grandes accidentes septicos. Estas ultimas seriam aquellas que tomam uma malignidade especial e em que as duas infecções associadas actuam d'uma maneira simultanea e cohesiva. Apesar das minuciosas caracteristicas apresentadas n'o seu trabalho por E. Dupuy, apesar de Arthur Henry (4) insistir n'a divisão e estudar desenvolvidamente os symptomas das diphterias dos grandes accidentes septicos, acho esta divisão muito artificial, e acceito-a em clinica á falta de melhor.

Postos estes preliminares, vejamos qual é a acção e qual é a influencia das associações microbianas n'a diphteria. Além do bacillo Klebs-Löffler encontram-se sempre n'as falsas membranas diphtericas outros micro-organismos. Umas vezes muito pouco numerosos, encontram-se á superficie da falsa membrana, como em toda a bocca, e são inoffensivos (diphteria toxica pura); outras vezes, porém, concorrem poderosamente e por varios meios para aggravar a situação morbida, e encontram-se em quantidade consideravel em toda a espessura da falsa membrana, e outras vezes ainda podem não só deixar de aggravar a situação morbida, mas até attenual-a (5). Assim

---

(1) *Arch. de méd. exp.* 1891.

(2) L. Dumas — *Contribuition á l'étude de la diphtérie toxique pure.* — Thèse de Paris. 1898.

(3) Dupuy — *Contribuition á l'étude des diphtéries associées benignes.* — Thèse de Paris. 1898.

(4) Henry — *Contribuition á l'étude des diphtéries associées.* — Thèse de Paris. 1898.

(5) Variot — Obr. cit., pag. 61. E. Dupuy — Th. cit.

póde isolar-se um coccus (1) que só se encontra associado ao bacillo, n'as falsas membranas em casos de anginas diphtericas benignas. Pelo contrario têm-se verificado que certas fórmas de streptococcus, de staphylococcus brancos e d'outras especies microbianas se não associam ao bacillo de Klebs, a não ser n'as diphterias graves ou muito graves. N'a grande maioria dos casos de diphteria encontram-se streptococcus sobre as falsas membranas. Parece não modificarem a doença quando são pouco numerosas, quaesquer que sejam os seus caracteres e os das suas culturas sobre a gelose; caracteres instaveis, como se sabe, e não permittindo distinguir entre si as differentes raças. Já não succede o mesmo quando são muito numerosos n'as falsas membranas, e quando as suas colonias sobre o sôro formam ao fim de 24 horas, n'os intervallos das colonias de bacillos diphtericos, um grande numero de pequenas granulações transparentes. A virulencia d'estes micro-organismos chega então a ser consideravel como praticamente determinou Barbier. Mas estas culturas ao fim de 6 ou 8 dias perdem o seu poder de reproducção de virulencia. A influencia d'estes streptococcus sobre a marcha da diphteria e mesmo sobre o seu desenvolvimento é bem evidente, e tanto que, como já fez notar Baumgarten, erradamente o quiz tomar por agente especifico da diphteria. A sua influencia nota-se bem experimentalmente da seguinte fórma: — Tocando a vagina d'uma cobaia com culturas de bacillo diphterico puro nada se produz; sendo com culturas de streptococcus obtem-se uma vaginite pouco intensa; mas associando o bacillo diphterico ao streptococcus desenvolve-se uma vaginite diphterica grave, com pseudo-membranas que se propagam á vulva, succumbindo o animal em poucos dias.

Por vezes tambem se encontra o bacillo diphterico associado ao staphylococcus branco. Este microbio quer por si só, quer associado ao streptococcus e ao bacillo, encontra-se n'as fórmas graves de symptomas infecciosos muito intensos, mas póde tambem encontrar-se em casos benignos.

O coli-bacillo póde tambem associar-se ao diphterico (2), bem como o pneumococcus, e a muitos outros micro-organismos mal estudados ainda.

Külman (3) descreve um do genero *proteus*, cuja associação ao diphterico sempre produziu a morte.

---

(1) Rome et Yersin — *Le coccus Brisson* (do nome da creança onde se encontrou) *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1890.

(2) Blassi et Russo Travali — *Ann. Inst. Pasteur*, 1896, pag. 387, e 1898, pag. 602.

(3) *Sem. méd.*, 1897, pag. 424.

Girod (1) viu-o varias vezes associado a organismos pyogenicos determinando gangrenas secundarias, etc.

O modo d'acção das associações microbianas n'a diphteria é ainda imperfeitamente conhecido. Se por um lado parece que o coccus Brisson é capaz de impedir o desenvolvimento e de reduzir a virulencia do agente especifico, por outro lado o streptococcus é capaz de augmentar *in vitro* esta virulencia.

É o que parece deduzir-se das concordantes experiencias de Roux e Yersin, de Funk e Babés. Bernheim (2) e Bonhoff (3) chegaram mesmo a reconhecer que o streptococcus favorece o desenvolvimento do bacillo. Bernheim reconheceu o mesmo para o staphylococcus.

Do que acabo de dizer não se deve deduzir que é só o augmento da virulencia do bacillo de Löffler que torna mais graves as diphterias associadas. L. Martin recolheu e cultivou bacillos diphtericos associados ao streptococcus em dois casos de anginas mortaes. Inoculando-os a cobaias, verificou, que ellas só morreram entre 15 e 22 dias depois. Mais tarde com o concurso de Chaillon verificou o mesmo em 5 casos.

Provavelmente são os productos segregados pelos streptococcus e staphylococcus que favorecem o desenvolvimento dos bacillos de Löffler e que, segundo o que disse anteriormente, os fazem penetrar n'os orgãos e humores, onde elles se desenvolvem e onde se estabelecem novos fócos de infecção. É a hypothese que me parece mais rasoavel. Além d'isso estes productos devem tambem diminuir a resistencia do organismo, apresentando assim um melhor meio á *acção* do bacillo de Löffler, e devem junctamente auxilial-a com as infecções secundarias. De resto podemos francamente asseverar com Ruault (4) que a questão das associações microbianas em geral, e do papel reciproco das impregnações simultaneas ou successivas do organismo por diversas toxinas microbianas, apenas se acha esboçada. Referente ao tratamento d'estas diphterias sigo com Abel Watelet (5), Arthur Henry (6), Dupuy (7) e muitos outros, a opinião de que a antisepsia local presta reaes serviços,

---

(1) *Revue de Méd.*, 1891.

(2) *Berliner klin. Wochensch.*, 1895, n.º 4.

(3) *Hygienische Rundschau*, 1896, n.º 3.

(4) Ruault — Obr. cit., pag. 681.

(5) A. Watelet — *De l'association du serum anti-diphtérique et du traitement local dans l'angine diphtérique.* — Thèse de Paris. 1898.

(6) A. Henry — Th. cit.

(7) Dupuy — Th. cit.

sendo auxiliada com o tratamento geral pelo sôro anti-diphterico e anti-streptococcico (?) (Dupuy). E vou concluir este capitulo com a apresentação de algumas difficuldades, a que julgo dever responder para este assumpto ficar completamente tratado.

Nem todos acreditam que seja o bacillo de Löffler a causa primaria da doença, e já a isso me referi n'o decurso d'este trabalho.

Com effeito alguns perguntam qual a razão, por que, sendo elle relativamente vulgar, pelo menos em certas condições, n'as boccas sãs, porque é que uma vezes actua e outras vezes continúa a sua vida occulta e inoffensiva? E cai-se assim n'o grave problema da immunidade e receptividade morbida.

Ha para explicar estes phenomenos n'a diphteria hypotheses importantes.

Citarei duas apenas das mais curiosas.

Para uns seriam associações microbianas especiaes e attenuadoras das propriedades toxicas do bacillo a causa de não ser o organismo infeccionado. Para outrós, como Wasserman (1), o bacillo virulento não atacaria o organismo, por ter poderes anti-toxicos o sôro do seu sangue. Com effeito este auctor verificou tanto n'o adulto como n'a creança, que em certos individuos o sôro tinha propriedade anti-toxica muito nitida e algumas vezes muito energica. Admitte que esta propriedade é adquirida, mas não se pronuncia sobre se esta immunidade é conferida pelo proprio bacillo de Löffler, muito attenuado, e que pouco e pouco fosse atacando o organismo immunisando-o, se por outros microbios. E já que estou a tratar de immunidades perguntarei: por que motivo será que as creanças de leite não são geralmente attingidas pela diphteria? Só encontrei uma resposta a esta pergunta e por signal muito curiosa. É a de Schmidt e Pflanz; foi publicada n'o *Klinische Wochenschrift* e vi-a transcripta n'a *The Lancet* (2). Segundo estes experimentadores o leite humano tem um poder anti-toxico ainda bastante consideravel, que poderam apreciar convenientemente, e por isso as creanças de leite, attendendo á sua alimentação, estão sufficientemente immunisadas para não contrahirem a diphteria.

Deixo aqui exaradas estas respostas mais pelo interesse que me despertaram, do que pelo valor scientifico que apresentam.

---

(1) Citado por Sabatier Ph. n'a sua Th. cit., pag. 45.

(2) *The Lancet*, 1896, II v., pag. 1275.

II — A TOXINA DIPHTERICA

Sabe-se que em grande numero de doentes diphtericos o bacillo se localisa a um determinado ponto do organismo, o que, para a grande maioria dos auctores, ainda hoje é uma incontestavel verdade em todos os casos de diphteria.

Löffler e Oertel assim o pensavam tambem, e por isso foram levados a admittir theoricamente a existencia d'uma substancia toxica, segregada pelos bacillos diphtericos e que produziria a distancia as differentes manifestações da doença.

Esta previsão foi mais tarde demonstrada por Roux e Yersin. Estes bacteriologistas verificaram que os effeitos produzidos sobre os animaes pelas injecções sub-cutaneas de culturas puras em caldo, esterilisadas pela filtração atravez da porcelana, eram identicas aos symptomas observados n'os casos de diphteria.

Com effeito, se filtramos atravez d'uma véla de porcelana uma cultura em caldo, que tenha estado sete dias n'uma estufa, obtem-se um liquido mais limpido, ligeiramente acido, que não contem microbios, porque deixa estereis todos os meios de cultura, a que se junta. Este liquido inoculado em fortes dóses (30 c.c.) n'a cavidade peritoneal d'uma cobaia ou n'as veias auriculares d'um coelho, determina depois de alguns dias perturbações importantes, muitas vezes seguidas de morte. N'a cobaia um dos symptomas mais frisantes e mais frequentes é uma forte dispneia. N'o coelho são as paralysias, o que apparece em primeiro logar e conjunctamente uma diarrheia profusa muito commum n'a diphteria infecciosa do homem. Se as culturas em vez de terem sómente sete dias de estufa, tiverem mais, os mesmos phenomenos se manifestarão com dóses bem menores; e se procurarmos bacillos diphte-

ricos naturalmente muito virulentos ([1]), ou de virulencia artificialmente exaltada, é possivel obter um liquido d'uma actividade muito maior. Este liquido é a toxina diphterica. Para a alcançar em melhores condições de virulencia, muitos trabalhos se têm emprehendido, scientificamente dirigidos e dando os melhores resultados.

Deprehende-se do que atraz fica exposto que, para conseguir esse fim, é necessario procurar um bacillo com propriedades toxigenas (que podem em certos casos não andar juntas ás propriedades virulentas), e além d'isso é preciso escolher o meio de cultura mais proprio; e, depois de preparada a toxina, cuja technica tambem demanda cuidados especiaes, é necessario purifical-a afim de alcançar o maximo da toxicidade. Não pretendo expôr aqui este assumpto; seria sahir muito do caminho que me propuz seguir e que não abandonarei. Este assumpto, brilhantemente estudado por bacteriologistas illustres do valor de Rome, Yersin, Park e Williams, Spronck, Nicolle, Bardach, Trunspje, etc., etc., vem largamente exposto, quer n'os tratados de technica microscopica, quer em tratados ([2]) e monographias ([3]) especiaes sobre a toxina diphterica. Apresento apenas aqui umas notas indispensaveis para a comprehensão do que se vai seguir.

Rome e Yersin n'a sua primeira memoria publicada em 1888, demonstraram que o caldo de vacca peptonisado, onde se desenvolviam as culturas por elles aproveitadas para a obtenção da toxina diphterica, era primitivamente alcalino, em seguida acido e depois novamente alcalino. Verificaram mais que a actividade da toxina augmenta com a alcalinidade. Foram estas observações a chave das importantes descobertas que se seguiram. Tratou-se logo de explicar e evitar a acidez do caldo.

Rome e Yersin conseguem diminuir o periodo da acidez, fazendo passar uma corrente d'ar sobre a cultura, Spronck ([4]) attribue a acidez á qualidade das carnes empregadas n'o caldo, e Park e Williams ([5]) insistem n'a sua alcalinisação previa.

Uma corrente d'ar passando sobre uma cultura produz incontestavelmente a alcalinisação do meio, mas se nós conseguirmos um meio, em que o bacillo

---

([1]) Ou melhor, muito toxigenos.

([2]) Armand Gautier — *Les toxines microbiennes et animales.* 1896.

([3]) D'entre todos especificarei uma muito bem elaborada e muito condensada de Louis Martin — *Production de la toxine diphtérique* — Th. de Paris. 1897.

([4]) *Ann. de l'Inst. Pasteur,* 1895.

([5]) *The journal of experimental medecin,* 1896, pag. 1.

diphterico não dê acido, ainda será util a corrente d'ar? A isto responde a experiencia que o arejamento augmenta a producção das toxinas n'o principio, e que, devido á toxina se alterar facilmente pela oxidação além do quinto dia, a sua producção diminue d'ahi em diante. Já falei n'a existencia de meios nunca acidificaveis pelo bacillo; devem-se a Park e Williams. Antes d'estes bacteriologistas terem apresentado a sua memoria, as toxinas produziriam a sua acção com $^1/_{10}$, $^1/_{20}$, $^1/_{30}$ do centim. cubico; depois d'ella obtiveram-se toxinas activas de que $^1/_{100}$, $^1/_{200}$ produzia o mesmo effeito.

Segundo estes auctores, o melhor meio de obter as culturas em condições de darem esta toxina, consiste em addicionar a um caldo depois ter sido neutralisado, 7 c.c. de soda normal por litro. Apesar dos excellentes resultados colhidos por este meio, Park e Williams verificaram que podem apparecer irregularidades n'a producção da toxina, e que por vezes caldos perfeitamente alcalinisados se tornavam acidos, recusando-se a dar toxina, e outros caldos, embora sempre alcalinos, tambem a não produziam. Vejamos agora se existe algum meio que produza constantemente toxina, sem produzir acidez. Existe o de Spronck aperfeiçoado por Roux e L. Martin. É feito com carne de vacca fermentada a 35°, carne de estomago de porco, solutos de peptona alcalinisados e chloreto de sodio.

Tenho falado de meios culturaes, vou agora referir-me ao poder toxigenio do bacillo diphterico. Este póde sér attenuado ou augmentado por processos particulares. Attenua-se fazendo demorar muito tempo este bacillo n'os meios desfavoraveis e augmenta-se o seu poder toxigenio quer por meio de associações com o streptococcus (1) quer por meio de passagens pelo cão (2), quer por meio da associação do bacillo com a toxina diphterica em animaes (3), quer finalmente por meio de passagens em sacco de collodio n'o ventre dos coelhos, segundo o methodo indicado n'a memoria de Metchnikoff, Roux e Salimbeni, para o cholera (4). Este ultimo processo parece ser de todos o melhor.

Referimo-nos ja a bacillos toxigeneos, mas não virulentos. Está isso hoje perfeitamente averiguado. Transcrevo aqui parte d'um quadro bem elucidativo de L. Martin:

---

(1) Roux e Yersin — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1890.
(2) Bardach — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1895, pag. 40.
(3) Trumpp — *Centralb. f. Bakt.*, XX, pag. 721.
(4) L. Martin — Obr. cit.

Bacillo	Inoculação de cultura	Inoculação da toxina
N.º 2	nada	1 c.c. mata em 5 dias.
N.º 3	»	» » » » 5 »
N.º 4	»	» » » » 10 »
N.º 5	»	» » » » 24 »
N.º 6	»	» » » » 13 »
N.º 7	»	» » » » 22 »
N.º 8	»	» » » » 6 »

E notem que as lesões das cobaias mortas rapidamente são as da diphteria, e verifica-se que o sôro anti-diphterico neutralisa estas toxinas e impede as cobaias de morrer. Estes factos demonstram não só quanto é artificial a distincção absoluta que se quer encontrar entre os bacillos diphtericos verdadeiros e os bacillos pseudo-diphtericos (1), mas tambem vindo em auxilio da clinica, explicam a razão por que algumas diphterias apparentemente benignas se terminam por uma syncope mortal (Martin).

Em face dos resultados que acabo de apresentar, e que dizem respeito ao augmento do poder toxico da toxina diphterica por processos variados, devem talvez esperar-se consequencias identicas para o sôro anti-diphterico. Será esta a unica referencia que faço ás anti-toxinas, apreciando-as apenas em face dos factos apresentados.

Em verdade, com o augmento do poder toxico da toxina, têm augmentado as propriedades preventivas da antitoxina, mas d'uma maneira muito lenta e progressiva. Assim Martin (2) póde conseguir sob a influencia da nova toxina transformar o poder preventivo do sóro do cavallo de $^1/_{3000}$ (com 100 unidades antitoxicas) em $^1/_{100000}$ (com 150 a 200 unidades antitoxicas por centimetro cubico).

Por isto se vê que as toxinas dez vezes mais activas conseguiram obter sôros sómente duas vezes mais activos. Só n'um caso Martin póde conseguir um sôro preventivo n'a dóse de $^1/_{150000}$ e com 300 unidades antitoxicas.

Mas muito ha a esperar de futuro d'estas investigações que virão tornar a sôrotherapia mais facil e mais segura n'a applicação, permittindo abaixar ainda mais a mortalidade n'a diphteria.

---

(1) Vid. o que digo sobre o assumpto a pag. 36 e seg.
(2) These cit., pag. 25.

Estudemos agora os effeitos da toxina n'os animaes. Inoculando a toxina diphterica a varios animaes, tem-se verificado que as lesões anatomo-pathologicas são constantes e que a successão dos phenomenos morbidos tem quasi sempre apparecido pela mesma ordem. Conforme as dóses empregadas e conforme a maior ou menor virulencia da toxina assim se produzem, com maior ou menor brevidade, os phenomenos toxicos. 0,05 e 0,10 de centimetro cubico são dóses mortaes da toxina mais virulenta para a cobaia e para o coelho. Com dóses mais fortes matavam-se estes animaes em algumas horas; duas horas depois da injecção o pêllo eriça-se, a respiração torna-se difficil e irregular, sobrevem uma diarrheia profusa e logo em seguida a morte sem convulsões. Se injectarmos dóses muito pequenas ou as mesmas dóses de toxinas menos virulentas, a morte sobrevem menos rapidamente em seguida a paralysias, identicas ás que se produzem inoculando culturas não esterilisadas. Podem tambem os animaes acabar por se curar.

Injectando em pombos, durante dias consecutivos, dóses de veneno diphterico, pôde Spronck obter constantemente paralysias consecutivas. São os cães e os coelhos os animaes, que parecem apresentar maior sensibilidade do systema nervoso sob a acção da toxina.

Examinando estes animaes depois da morte conseguiu Stcherbah, em opposição com Babinsky, encontrar nevrites, o que reconheceu pelo exame histologico. Crocq (1) encontrou alterações das cellulas das pontas anteriores da medulla e Cuit (2) viu-as principalmente ao nivel dos prolongamentos protoplasmicos d'estas cellulas. N'os cães poderam Henriquez e Hallion (3) provocar myelites muito extensas. Courmont, Doyon e Paviot (4) não encontraram nunca mais do que lesões nervosas periphericas acompanhadas de atrophia muscular. Recentemente Mouravieff (5), desejando averiguar alguma coisa d'entre estas contradictorias observações n'o referente á anatomia pathologica, fez um demorado estudo a que adeante, com mais demora, me referirei, em que chega á conclusão de que o veneno diphterico tem a sua acção de preferencia sobre as cellulas motoras da medulla, determinando ahi alterações especiaes, etc.

Sobre as mucosas dos animaes as instillações prolongadas de toxina di-

---

(1) *Arch. de méd. exp.* 1898.
(2) *Revue neurologique,* 1896.
(3) *Revue neurologique,* 1893.
(4) *Arch. de physiologie,* avril, 1896.
(5) *Arch. de méd. exp.,* 1897

phterica determinam a formação de falsas membranas. D'esta fórma pôde Roger e Bayeme (1) provocar em coelhos crup de falsas membranas laryngo-tracheaes. Morax e Elnassian (2) obtiveram uma conjunctivite pseudo-membranosa em animaes da mesma especie. Um facto curioso foi notado por Rome e Yersin. Sabe-se que os ratos resistem á acção do bacillo de Löffler e egualmente resistem, dentro de certos limites, á acção das toxinas. Assim aquelles bacteriologistas verificaram, que para matar um rato de 10 gr., é necessario injectar sob a pelle uma quantidade de toxinas sufficiente para matar 80 cobaias!

Podia talvez acabar aqui o meu estudo sobre as toxinas. Não o devo, porém, fazer. Prende-se a este assumpto uma tão importante e interessante questão, que mal pareceria passar adeante sem ao menos a ella me referir em resumida nota. Além d'isso é assumpto que mais ou menos está ligado á anatomia pathologica. É necessario conhecer-se bem a causa para melhor se apreciar o effeito. A causa de muitas lesões anatomicas da diphteria é a toxina. Falei já da sua formação n'as culturas, da maneira de a obter, do seu poder toxico, etc. Comtudo ainda não fallei da sua composição chimica, da sua constituição. É o que agora vou rapidamente tratar.

A composição chimica da toxina diphterica, abstrahindo das cinzas, é a seguinte:

$$C = 45{,}35 \quad , \quad O = 29{,}80$$
$$H = 7{,}13$$
$$Az = 16{,}33$$
$$S = 1{,}39 \quad (3)$$

Não se póde ainda determinar a formula chimica d'esta substancia, e este caminho tem sido ultimamente um pouco abandonado.

Procura-se determinar a sua constituição, mas em face dos dados symptomaticos da acção da toxina sobre os animaes.

São estas as unicas reacções, a que podemos actualmente recorrer.

Thorvald Madsen (4) seguindo estas indicações, e continuando os trabalhos

---

(1) *C. R. Soc. biologie,* março 1897.

(2) *Ann. de l'Inst. Pasteur,* 1898, pag. 20.

(3) A. Gautier — *Les toxines microbiennes et animales.* 1896.

(4) Thorvald Madsen — *La constituition du poison diphtérique. Ann. de l'Inst. Pasteur,* 1899, pagg. 568 e 801.

de Ehrlich, publicou ultimamente um celebre estudo sobre a constituição da toxina diphterica.

Fundamentam-se as conclusões d'estes sabios em factos que podemos comprehender mais facilmente por meio de formulas, desde que convencionemos chamar T a unidade de toxina, isto é a menor dóse de toxina seguramente mortal, em 4 ou mesmo em 5 ou 6 dias para uma cobaia de 250 gr. de peso: e I a unidade immunisante, isto é, a quantidade de sôro que *in vitro* neutralise completamente 100 unidades de toxina.

Esses factos vêm demonstrar que são muito mais complexas do que se julgavam, as relações entre a toxina diphterica e o sôro anti-diphterico.

Citemos um exemplo: Tomemos uma toxina diphterica de que T seja egual a 0,01 c.c., I, segundo a definição apresentada deve saturar 100 T, isto é, 1 c.c.

A quantidade de toxina neutralisada por I é designada por Elerlich *Limite o* (L o).

Posto isto, sabe-se que (I) + L o é uma mistura inteiramente neutra não contendo nem toxina livre, nem anti-toxina livre: esta mistura não tem effeito algum sobre os animaes. Juntando-lhe 1 T attingir-se-á um outro limite, *Limite* (L †) que junto com I contem 1 T livre, isto é, a mistura I + L † representará immediatamente uma dóse mortal para a cobaia.

Podemos d'esta fórma estabelecer as constantes seguintes:

T = 0,01 c.c.
L † = 1,01 c.c. = 101 T
L o = 1,00 c.c. = 100 T
Differença D = 0,01 c.c. = 1 T

Mas n'a realidade sabe-se que para se obter L † é necessario juntar a I + L o não 1 T (que não produz senão um edema), mas sim muito mais, por exemplo, 101 T.

Segundo isto, teriamos as constantes representadas n'as seguintes formulas:

T = 0,01 c.c.
L † = 2,01 c.c. = 201 T
L o = 1,00 c.c. = 100 T
D = 1,01 c.c. = 101 T

Vê-se, pois, que estas 101 T addicionadas não têm mais do que uma unica T, que póde produzir os seus effeitos toxicos e matar um animal n'o tempo determinado.

Parece que as 100 T se fixaram de forma tal que não produziram effeito [1].

Para explicar o facto do desapparecimento de uma parte da toxina suppõe Ehrlich que um caldo de cultura diphterica contém além da *toxina especifica*, *toxoides*, isto é, modificações da toxina que perderam o poder de matar os animaes, mas que conservaram o de fixar a anti-toxina.

Partindo da hypothese que as toxinas e as anti-toxinas se neutralisam mutuamente, segundo as leis dos equivalentes, Ehrlich admitte que se uma unidade de toxina fixa uma certa quantidade de anti-toxina, esta unidade de toxina modificada ou toxoide fixará pelo menos quantidade egual de anti-toxina.

Mas o *toxoide* é ainda uma substancia complexa, composta d'outras da mesma natureza, mas de avidez differente, a saber: os *prototoxoides*, os *syntoxoides* e os *epitoxoides*, segundo a avidez maior, egual ou menor, comparada com a da toxina, que manifestam pela antitoxina.

Só os prototoxoides e os syntoxoides ficaram pertencendo ao grupo dos *toxoides*.

Os epitoxoides tomaram o nome de *toxinas* e separam-se completamente d'aquelle grupo, pelas suas propriedades.

É, de todos os elementos constituidos da toxina, o melhor estudado.

D'esta fórma é a toxina diphterica constituida por:

1.º — A *toxina* propriamente dicta — substancia de grande virulencia e d'avidez media para a antitoxina:

2.º — *Toxoides* que não têm virulencia e possuem o maximo d'avidez pela antitoxina;

3.º — *Toxonas* que têm uma virulencia muito mais fraca, que differem n'os seus effeitos da toxina, e que têm menos avidez pela antitoxina.

Por meio da saturação parcial da toxina diphterica pela sua antitoxina, conseguiu Madsen isolar as toxonas e estudar separadamente os seus effeitos.

A elles me referirei n'o capitulo das paralysias diphtericas.

Limitando melhor a sua concepção, Ehrlich admitte a existencia n'a toxina diphterica de duas substancias differentes: uma a substancia *haptophora*, que fixa a antitoxina, e outra a substancia *toxophora*, que produz o effeito toxico sobre os animaes.

---

[1] Phenomenos analogos têm sido observados em todas as toxinas até hoje estudadas.

Estas conclusões, ainda não completamente documentadas, mas d'um grande alcance theorico, tem sido negadas por varios bacteriologistas.

Jean Dauyez (1), chefe do laboratorio n'o Instituto Pasteur, n'um trabalho recentemente publicado, diz que a acção das toxinas, assim como a das misturas de toxina e antitoxina, não é determinada pelas varias substancias, em que Ehrlich as differencia, mas sim pela presença dos phosphatos n'as misturas, em proporções mais ou menos fortes, segundo os graus de enfraquecimento mais ou menos avançado das toxinas e ainda segundo as proporções de phosphatos que se encontrarem n'os tecidos do organismo inoculado.

Parece-me esta solução simples de mais, mas não deixa de vir um pouco em seu auxilio a conclusão, a que chega Madsen n'a sua 2.ª memoria:

As toxonas não seriam sempre identicas a si mesmas, isto é, obtidas de culturas differentes apresentariam por vezes propriedades tambem differentes.

Começa a surgir um novo campo de investigações. D'um lado a *eschola chimica* representada por Jean Dauyez, e d'outro lado a *eschola biologista,* isto é, a eschola que pretende determinar as propriedades dos differentes componentes da toxina por meio de reacções organicas, com Ehrlich e Madsen.

Mas ao lado d'estas hypotheses, mais ou menos fundamentadas e referentes á constituição da toxina diphterica, uma outra hypothese se póde apresentar, que não contradiz nenhuma das que foram apresentadas, e que a meu ver explica phenomenos, sem ella inexplicaveis. Resume-se n'esta asserção: — *A toxina é uma substancia viva* (2). Foi pela primeira vez apresentada, e d'uma maneira vaga, por A. Gautier n'a sua *Chimica biologica,* e julgo-a hoje quasi com fóros d'uma verdadeira theoria.

Succintamente direi alguns dos argumentos, em que apoiei a sua demonstração.

1.º — As toxinas actuam unicamente depois de certo tempo; assim a toxina diphterica póde actuar muito tarde, principalmente sobre o systema nervoso (4 semanas e mais). Como explicar estes phenomenos sem admittir que a toxina se vai reproduzindo até poder produzir essas alterações?

2.º — As experiencias de Rome e Vaillard demonstram que a toxina e a antitoxina annulam os seus effeitos reciprocos, mas não se destroem, e que

---

(1) *Ann. de l'Institut Pasteur — Contribuition á l'étude de l'immunité,* etc., 1899, pag. 581.

(2) Em Portugal foi o Sr. Charles Lepierre quem a apresentou pela primeira vez n'o seu curso de Chimica biologica, e foi elle quem me suggeriu uma dissertação que apresentei n'o meu 3.º anno medico sob aquelle titulo.

podem conservar-se durante muito tempo n'esse estado n'o organismo d'um animal.

Mas por outro lado sabemos que estas substancias se eliminam pelas urinas, quer por oxydações, quer como estão constituidas [1].

A concordancia d'estes factos só se póde dar admittindo que estas substancias se reproduzem.

3.º — A temperatura tem uma influencia tão grande sobre as toxinas, que a toxina diphterica se torna inactiva a uma temperatura superior de 58°, e apesar d'isso a analyse chimica da substancia nada indica.

Esta apparente contradição explica-se facilmente pela morte da toxina dada aquella temperatura.

4.º — O meio influe immenso sobre a acção das toxinas. O figado, por exemplo, augmenta-lhes a virulencia (Teissier e Guinard). Estes phenomenos só podem explicar-se, admittindo a existencia de melhores e peiores meios para o seu desenvolvimento.

5.º — O enfraquecimento organico predispõe geralmente para as intoxicações; não succede, porém, o mesmo com as toxinas, que por vezes são muito mais activas n'os animaes em inanição, do que em testemunhas sãs e nutridas. Será influencia do meio?

6.º — D'Arsonval e Charrin chegaram por meio de correntes d'alta frequencia, a tornar as toxinas inoffensivas, mesmo sem intervenção da electrolyse ou do calor.

A substancia chimicamente fica a mesma, mas a sua acção desappareceu. A hypothese da toxina viva explicaria este facto.

7.º — A disproporção entre a quantidade de toxina inoculada e os effeitos observados é tão extraordinaria que mal se póde comprehender a sua acção, sem que admittamos reproducção da toxina.

E termino por aqui. Sei bem que ainda se não poderão cultivar as toxinas; mas nem por isso, em face dos argumentos apresentados, deixa de ser hypothese, digna de chamar a nossa attenção, a concepção que faço sobre a sua natureza.

---

(1) Gautier — *Toxines*, pag. 356.

SEGUNDA PARTE

ANATOMIA PATHOLOGICA DA DIPHTERIA

O capitulo da anatomia pathologica da diphteria cedeu muito da sua importancia em face dos estudos bacteriologicos. A falsa membrana que durante muito tempo foi considerada a lesão pathognomica d'esta doença, perdeu por completo essa importancia, e ficou, em clinica, com a significação d'um symptoma; em anatomia pathologica, com o pequeno valor de ter uma estructura egual ás das outras falsas membranas; e só em face da bacteriologia é que assumiu as vantajosas proporções de fornecer os elementos necessarios para o estabelecimento do quadro nosologico da doença n'um determinado sentido.

Já vae longe a epocha em que inutilmente se gastaram annos n'a esteril discussão que as escholas allemã e franceza travaram a proposito da formação da falsa membrana. Hoje as questões scientificas, n'este assumpto, recaem sobre pontos mais importantes para a pratica e sobre factos mais positivos para a demonstração da verdade. Hoje está intimamente unida a bacteriologia á anatomia pathologica. Nenhum dos modernos tratados e monographias que tenho á mão, se occupa da anatomia pathologica sem se referir á causa que a produz. N'as falsas membranas procuram saber onde está o bacillo e em que condições elle se apresenta. N'as alterações cardiacas procura-se saber se foi o bacillo ou a toxina que actuou e qual o modo por que essa acção se deu. N'as alterações nervosas deseja-se tambem saber a pathogenia das lesões, em harmonia com as causas conhecidas. E assim successivamente.

A anatomia pathologica da diphteria é hoje como que um additamento ao estudo bacteriologico d'esta doença. Só por si, sem entrar n'a investigação das causas productivas das lesões, cujas propriedades devemos conhecer, é um capitulo esteril de consequencias praticas; alliado, porém, á bacteriologia é

o seu complemento, indispensavel e necessario, á boa comprehensão scientifica e clinica do assumpto.

Ora tendo eu apresentado já as noções que julguei mais necessarias para não estar a demorar-me n'o decurso d'esta segunda parte com assumptos de bacteriologia, o estudo das lesões anatomo-pathologicas apresenta-se agora muito mais unido e muito mais facil.

Os pathologistas devidem geralmente este assumpto em tres partes: lesões causadas pelo bacillo, lesões causadas pela toxina e lesões devidas ás associações microbianas. Eu não sigo essa ordem que acho demasiadamente arteficial. Tratarei de apreciar as alterações anatomo-pathologica n'os differentes orgãos sob a influencia de todas estas causas, averiguando qual d'ellas teve maior importancia, e começarei pelo estudo da lesão mais vulgar e mais geral da diphteria:

A falsa membrana

Como já disse, durante muito tempo se julgou que o bacillo diphterico só produzia uma lesão, a falsa membrana. Essa idéa, como demonstrei, é completamente erronea; comtudo ainda hoje é a falsa membrana o signal clinico mais importante da diphteria. Para o estudar convenientemente apreciarei os seus caracteres exteriores, e a sua estructura. Occuparme-ei em seguida da sua pathogenia (1).

Caracteres exteriores. — Caracteres physicos — As falsas membranas podem assentar sobre todas as mucosas e sobre toda a superficie cutanea. Encontram-se por ordem de frequencia n'a pharynge, larynge, fossas nasaes, trompa de Eustachio, ouvido medio, conjunctiva, vulva, vagina, prepucio, glande, anus, scrotum, utero, etc. É extremamente raro que as falsas membranas se desenvolvam sobre as mucosas ao abrigo do ar, taes como esophago, o estomago e sobretudo o intestino. Casos raros ha de localisação não prevista, como n'a cicatriz umbilical d'uma creança de 40 dias (2), n'o dedo mordido por um diphterico, etc.

---

(1) N'esta descripção seguirei principalmente:
Sanné — Art. *Dicc. Dechambre* sobre a diphteria.
Bourges — *Diphtérie.*
Ruault — Obr. cit.
Grancher et Boulloche — Obr. cit.
Bigot — *Sur le diagn. bact. de dipht.* Thèse de Paris, 1899.
M.me P. Brounier — Thèse cit.

(2) *Diphterie of the umbilicus by* Bernard Pitts. *The Lancet,* abril de 1897, pag. 953.

A falsa membrana apresenta-se-sob a forma de placas d'aspecto variavel, recordando grosseiramente membranas adventicias, donde lhe veio o nome. Ás vezes só se encontra com um aspecto pontilhado n'um ou mais locaes.

ESTAMPA III

Falsa membrana tracheo-bronchica

(Roger e Garnier)

A sua acção e o seu numero variam tambem com a epocha da doença; a principio separadas por tecidos sãos, juntam-se por vezes, devido ao crescimento, e acabam por se confundir. Os bordos que a principio são regulares,

tornam-se mais tarde sinuosos e franjados e sempre um pouco levantados, emquanto que o centro adhere mais ás partes sub-jacentes. A sua fórma é geralmente, a principio, arredondada, mais tarde apresenta-se em extensas placas irregulares e em longas fachas. Muitas vezes, porém, tomam a fórma do orgão que as contém. N'as fossas nasaes contornam os cornetos, penetram n'os meatos e n'os seios, especialmente n'o seio maxillar. N'a trompa de Eustachio moldam-se ao canal, n'as vias respiratorias formam placas irregulares, cylindros completos ou incompletos e rectos ou mesmo ramificados (Sanné), conforme a extensão que o processo morbido toma. É notavel um caso citado por Roger e Garnier [1] d'uma falsa membrana espessa e resistente que da larynge ia até ás ramificações bronchicas, representando um molde perfeito da arvore aerea. N'a ESTAMPA III reproduzo a figura que vem junto á memoria d'aquelles medicos.

N'o esophago e n'o estomago alongam-se em fachas extensas ou ainda em cylindros mais ou menos longos. N'o estomago têm-se por vezes encontrado com a fórma d'uma fita, extendendo-se do cardia ao pyloro. N'o intestino a falsa membrana molda-se por vezes de maneira a produzir um tubo completo e n'o anus as falsas membranas occupam geralmente as pregas radiadas, mas podem tambem dispôr-se em placas de fórmas diversas.

A face superficial das falsas membranas recentes é lisa e plana. Dentro em pouco, porém, deprime-se pelo centro e começa a apresentar um aspecto rugoso. Os bordos retrahem-se e elevam-se. A sua côr varia muito durante a evolução da doença. Primeiro branca, depois amarellada, torna-se cinzenta, podendo mesmo apresentar-se completamente escura.

A face profunda da falsa membrana apresenta irregularidades semelhantes ás da superficie, onde se molda. Apresenta villosidades varias e por vezes envia filamentos aos orificios das glandulas sub-jacentes. A sua adherencia ás partes profundas varia segundo a evolução da doença. Ora se destaca facilmente, ora é necessario rasgal-a para a separar. N'o estado recente é geralmente muito adherente e n'o estado caduco acaba por se destacar por completo.

N'a pharynge e n'a porção supra-glottica da larynge a adherencia é maior do que n'o restante do apparelho respiratorio. A pouca adherencia d'estas ultimas é explicavel por assentarem directamente sobre a membrana basal de Bowmann, folheto vitreo que separa o epitheio do chórion, formando um

---

(1) *Presse médicale,* 7 de novembro de 1898, pag. 91.

obstaculo difficil para ser ultrapassado (ESTAMPA IV) — e ainda pela presença do muco bronchico, que á sahida da emboccadura das glandulas levanta e descólla as falsas membranas.

A côr da face profunda da membrana é mais carregada que a da face superficial e apresenta por vezes pequenas manchas roxas ou ecchymoticas que depressa desapparecem. A espessura das falsas membranas reduz-se n'os primeiros momentos a uma pellicula esbranquiçada, semi-transparente, análoga á membrana vitellina do ôvo. Pouco a pouco vae augmentando e chega a alcançar a espessura de 2 e 5 millimetros (Grancher e Boulloche) (1). É n'as amygdalas e n'a larynge, sobretudo n'os ventriculos, que a espessura

ESTAMPA IV

Camadas inferiores da falsa-membrana com um canal excretor d'uma glandula mucosa, por onde se escôa um muco claro que levanta a falsa membrana. Vê-se a membrana basal.

(MACÉ).

attinge o seu maximo. Pelo contrario é n'os bronchios, onde attinge o seu minimo. N'o cadaver o aspecto das falsas membranas modifica-se muito rapidamente, sobretudo ao nivel da larynge. Amollecem e tornam-se confluentes. Durante a vida a sua consistencia está em relação com a sua espessura. Frouxa, molle e difluente a principio, torna-se dura e elastica depois do seu completo desenvolvimento, chegando a adquirir, quando é formada de varias camadas sobrepostas, a dureza e a resistencia da cartilagem.

(1) Brouardel — *Traité de med.*

As falsas membranas não têm cheiro, salvo n'as diphterias septicas, em que recordam o cheiro das placas da gangrena, por umas e outras terem causas identicas. Estas exhalações fetidas apparecem sobretudo n'um periodo avançado da doença, n'os casos em que n'a producção das falsas membranas entram, além dos bacillos de Löffler, outros elementos septicos. As más exhalações são tambem por vezes devidas á decomposição dos liquidos boccaes.

Characteres chimicos — As falsas membranas compoem-se de fibrina, substancia amorpha, materias gordas e mucina.

A fibrina reconhece-se por meio das reacções caracteristicas. Em presença das falsas membranas os solutos de potassio e de sulfato de cobre tomam uma coloração d'um violete carregado. A agua oxygenada reduz-se immediatamente em sua presença, e o observador que n'estas condições examina as falsas membranas ao microscopico, vê encher-se de bolhas gazosas o campo d'observação.

É a fibrina uma substancia solida, elastica, que se separa espontaneamente do sangue, da lympha e dos exsudatos em geral, quando se abandonam estes liquidos a si mesmos fóra do organismo. Sêcca, é dura, cornea, quebradiça, hygrometrica.

Como a fibrina forma a maior parte das falsas membranas, sobre ella recahiram varios estudos especialmente quando se julgou que ella, por si só, formava toda a doença, com o fim de a destruir rapidamente por agentes chimicos. As conclusões a que chegou Sanné [1], foram as seguintes:

A agua não tem acção sobre as falsas membranas; depois de alguns dias de immersão desagregam-se, sem que haja dissolução.

O alcool endurece-as. A glycerina augmenta-as de volume e torna-as transparentes.

A tintura d'iodo amarellece-as e endurece-as.

O bromio em soluto aquoso, endurece-as e torna-as friaveis.

O acido sulfurico amollece-as, enegrece-as, e dissolve-as; o acido nitrico amarellece-as, disssocia-as e dissolve-as fracamente; o acido chlorhydrico concentrado incha-as e amollece-as; o acido chromico endurece-as; o acido tannico retrai-as ligeiramente; o acido acetico tem a mesma acção que o acido chlorhydrico, mas menos energica; o acido citrico dissolve-as em parte, mas não completamente, e o acido lactico possue uma acção tão energica e rapida de dissolução, que uma falsa membrana abandonada n'um soluto de acido lactico a 5 por 100 dissolve-se em alguns minutos.

---

[1] *Traité de la diphtérie*, Paris, 1877.

As soluções de potassa, soda e ammoniaco, alteram rapidamente as falsas membranas dilatando-as e amollecendo-as. A agua de cal, porém, é, de todos estes corpos, aquelle que tem sobre a falsa membrana a acção mais notada e mais rapida. A sua acção é mesmo mais intensa que a do acido lactico.

ESTAMPA V

Corte da falsa membrana

(Bigot).

Note-se, porém, que as falsas membranas se não comportam todas da mesma maneira em presença d'este e dos outros reagentes. A dissolução póde operar-se lentamente, incompletamente, e póde mesmo não se dar.

As falsas membranas recentes e delgadas, especialmente as provenientes das vias respiratorias, são as mais sensiveis á reacção.

As falsas membranas antigas, espessas, duras e compostas de camadas estratificadas resistem energicamente á acção dos reagentes.

O chlorato de potassio e de sodio actuam lentamente. O hypobromito de sodio tem tambem um poder dissolvente muito poderoso. O chloreto de sodio não tem acção alguma sobre as producções fibrinosas.

O nitrato de prata faz contrair a falsa membrana sem a dissolver. O perchlcreto de ferro actua indirectamente: desdobra-se em acido chlorhydrico, cujo effeito é conhecido e em oxydo de ferro que se precipita.

Estructura — Examinemos ao microscopico um córte d'uma falsa membrana praticado perpendicularmente á sua superficie, ao nivel da sua parte central, como o que apresento n'a Estampa V, e que é a photographia d'um córte apresentado por Bigot (1) n'a sua these de doutorado e que corresponde a um caso de diphteria associado. Vê-se que é constituida por uma rede de fibrina encerrando n'as suas malhas, mais ou menos apertadas, cellulas lymphaticas, globulos vermelhos, cellulas epitheliaes modificadas, e varios micro-organismos.

Os elementos cellulares encontram-se muito alterados e modificados n'a maior parte da espessura da membrana, particularmente n'a sua porção superficial, onde as malhas da fibrina incompletas englobam leucocytos, cujos nucleos se não córam já pelo picro-carmin, restos de nucleos cercados de vacúolos e cellulas epitheliaes, transformados em massas refringentes de prolongamentos ramificados (necrose de coagulação (Ruault) (2). A fibrina, que forma o esqueleto da falsa membrana, toma os mais variados aspectos: ora d'um tecido espesso, quasi sem intervallos, ora, pelo contrario, d'uma rede de largas malhas, constituidas por finas nervuras de fibrina que contornam largos espaços livres bem salientes n'a estampa junta. N'as falsas membranas antigas em vez d'uma unica camada de fibrina notam-se varias camadas sobrepostas. Tentando investigar a disposição dos elementos cellulares e microbianos atravez da espessura do córte encontramos, a partir da peripheria para a mucosa:

1.º — Uma zona de micro-organismos.

2.º — Uma zona de cellulas mortas ou moribundas, e malhas incompletas de fibrina.

---

(1) Réné Bigot — *Thèse pour le doctorat en médecine*, fev. 1899.

(2) Obr. cit.

3.º — Uma zona de cellulas vivas, mas doentes, e malhas bem formadas de fibrina [1].

Segundo a diphteria é pura ou associada, assim varia a flóra microbiana da falsa membrana, bem como a sua localisação.

A partir de fóra para dentro encontra-se primeiro uma camada mais ou menos espessa de microbios. Junto aos bacillos diphtericos encontram-se n'os casos de diphteria associada um grande numero de streptococcus, staphylococcus, etc. (1.ª zona de Martin).

Abaixo d'esta camada ficam as cellulas mortas que se não córam. N'esta zona (a 2.ª de Martin) existem poucos bacillos diphtericos, mas n'os casos de associação encontram-se muitos coccus.

Finalmente, n'a camada que assenta sobre a mucosa encontram-se leucocytos misturados com cellulas epitheliaes, cellulas que n'a sua maioria tomam bem a materia córante, differenciando-se bem os seus elementos sob a acção do picro-carminato por serem cellulas vivas. Ha muito poucos microorganismos n'esta camada, mesmo n'os casos mais graves de diphteria pura. Pelo contrario n'as diphterias associadas encontram-se muitos coccus de mistura com as cellulas ou por ellas englobadas n'as malhas da fibrina.

Juntamente com estes elementos apparecem granulações gordurosas, e alguns globulos vermelhos e crystaes de formas diversas.

A camada epithelial da mucosa é que fornece as cellulas epitheliaes emigradoras, e por isso n'os apparece inteiramente destruida n'os córtes que, como n'a Estampa IV, apanham tambem a mucosa. A falsa membrana faz corpo com o chórion com excepção dos casos, em que existe a membrana bocal de Bowmann e que então separa (Estampa IV) o chórion da falsa membrana. Observêmos as modificações estructuraes mais importantes, que as falsas membranas soffrem com a séde. A descripção apresentada liga-se principalmente á falsa-membrana da pharynge.

As falsas membranas da larynge e da trachea já não parecem ter uma differenciação estructural tão notada, como a que acabei de apresentar. Mesmo macroscopicamente n'as diphterias associadas não apresentam o aspecto sanioso, e a coloração cinzenta escura que se nota em egualdade de circumstancias n'as falsas membranas da garganta. Estes phenomenos macroscopicos tem a sua repercussão estructural. A flora microbiana é menos abundante n'os casos das associações. A sua rede fibrinosa tem as malhas mais

---

(1) Martin — *Traité des maladies de l'enfance* de Grancher, Comby et Marfan, T. I, pag. 531.

apertadas e n'a larynge retem muitos leucocytos e algumas cellulas do epithelio cylindrico de celhas vibrateis, e raras vezes algumas cellulas de epithelio pavimentoso. N'a trachea e grossos bronchios adherem á camada fibrinosa algumas cellulas epitheliaes ciliadas.

As falsas membranas das outras mucosas e da pelle não differem muito, n'o ponto de vista estructural, das falsas membranas da garganta.

As pseudo-membranas cutaneas são formadas pelas camadas epidermicas modificadas. Nem sempre são adherentes ás papillas da derme, das quaes por vezes se destacam.

Á sua superficie é que se encontra o maior numero de micro-organismos, que se mostram sob a fórma d'agglomerações zoogleicas, arredondadas ou irregulares, ligadas umas ás outras por uma camada de microbios mais ou menos approximados. Em toda a espessura da falsa membrana se encontram bacillos e micrococcus isolados. N'o seu limite inferior, junto ás papillas, os microorganismos são mais numerosos. Encontram-se mesmo em volta d'ellas e penetram por vezes até ao fundo dos folliculos. Têm-se encontrado até n'a espessura da derme.

As pseudo-membranas conjunctivaes são formadas de fibrina, a principio n'o estado fibrillar e mais tarde n'o estado granuloso.

As pseudo-membranas anaes e genitaes por vezes bem desenvolvidas têm a fibrina associada ao epithelio pavimentoso.

Pathogenia — O estudo da pathogenia da falsa-membrana diphterica foi objecto de trabalhos muito numerosos e deu logar a interpretações muito diversas. A contenda foi celebre e por ser assumpto ainda hoje mais ou menos da actualidade, a ella me vou referir rapidamente. D'um lado estava a eschola franceza com Bretonneau, Gubler, Roger e Peter, e do outro lado a eschola allemã com Virchow, Rokitausky, Rindfleisch e Wagner. Juntas ás dissidencias scientificas estavam odios de raça, que mais ainda avigoravam os contendores n'a defeza das suas idéas. Em 1880 Leloir, celebre histologista francez, pôde hastear a bandeira de paz defendendo um ecletismo bem demonstrado n'o campo da histologia pathologica; e por fim a descoberta de Klebs-Löffler veio lançar os investigadores n'um campo de observação mais vasto e de melhor futuro.

Historiemos. Bretonneau foi o primeiro que apresentou a falsa membrana como sendo um producto da exsudação da mucosa. A esta apenas attribuia o papel de sustentar a fibrina coagulada. Desde então a idéa de que a falsa membrana era uma eschara da mucosa, foi completamente posta de lado.

Desde essa epocha começou-se a explicar a formação e a constituição da falsa membrana de duas maneiras: para uns tratava-se de uma exsudação fibrinosa e para outros d'uma transformação especial do epithelio da mucosa.

A *primeira theoria* é sustentada pela eschola franceza, por Bretonneau, Trousseau, Laboulbènne e Robin. Admittem uma exsudação da fibrina que coagulando-se, fórma uma rêde, em cujas malhas se junctam elementos epitheliaes, substancias gordas e productos d'inflamação. Mais tarde foi defendida por Stendener, Boldyrew, etc. (Segunda theoria da eschola allemã) (1).

A *segunda theoria* foi apresentada pela primeira vez por Virchow, mas Wagner foi quem, em 1886 (*Arch. der Heilkunde*), a impoz ao mundo scientifico n'um memoravel trabalho. Fazendo o exame microscopico das falsas membranas quer n'o estado fresco, quer depois do seu endurecimento pelo alcool, chegou á conclusão de que a falsa membrana differe quando se observa n'a pharynge ou n'as vias respiratorias. São as inflamações diphtericas e as inflamações crupaes.

N'as *primeiras (falsas membranas da pharynge e da parte supra-glottica da larynge)* o epithelio e o chorion apresentam ambos lesões importantes. O reticulo claro e hemogeneo que se observa n'estas falsas membranas, e em cujas malhas se encontram cellulas lymphoides, proviria directamente d'uma trasformação particular das cellulas epitheliaes pavimentosas. Estas edemaciam-se, e desenvolvem-se em volta do nucleo pequenos espaços claros, redondos ou ovaes, que augmentam de volume, deformando a cellula. Ao mesmo tempo o protoplasma resiste mais aos reagentes e approxima-se da fibrina pela sua composição chimica, emquanto que o nucleo desapparece. A deformação do protoplasma cellular accentua-se progressivamente, alonga-se em fórma de filamentos ramificados com o aspecto de pontas de veado, e soldando-se aos que partem das cellulas visinhas, formam assim uma rêde continua e caracteristica. As cellulas mais superficiaes da camada epithelial não soffrem estas alterações. Da parte do chorion mucoso nota-se a principio apenas uma simples hyperemia, mas mais tarde ha formação muito activa de cellulas novas que vão por vezes até ao tecido sub-mucoso.

Estas lesões do epithelio e do chorion apresentam-se sempre com desigual intensidade, ora predominam umas, ora predominam outras.

N'as *segundas (falsas membranas da parte infra-glottica da larynge e da trachea)* só se notam exsudações fibrinosas superficiaes desenvolvidas sobre um epithelio simples como o das vias respiratorias. A rêde das falsas mem-

(1) Sanné — Obr. cit.

branas tem aqui, como n'a pharynge, uma origem epithelial, mas as suas malhas são mais apertadas devido a serem cylindricas, e não pavimentosas, as cellulas epitheliaes.

Wagner reconhece que esta transformação das cellulas epitheliaes é bem mais difficil de ver.

Com o resultado dos excellentes trabalhos histologicos de Leloir, publicados em 1880 (1), apparece um eccletismo commodo a harmonisar as duas escholas. A alteração epithelial constituiria um primeiro estado e a exsudação fibrinosa o segundo. As cellulas epitheliaes augmentam de volume durante o periodo do rubor das mucosas e começam a soldar-se n'o momento em que apparece a placa opalina; o espaço claro perinuclear augmenta notavelmente de volume e de extensão, repellindo o protoplasma para a peripheria que toma um aspecto filamentoso, fibrillar.

Em virtude d'esta degenerescencia as cellulas formam, soldando-se, uma rêde de que cada malha corresponde a uma cellula e encerra globulos de pus e, muitas vezes, fibrina n'o estado filamentoso. O processo é activo, sobretudo, n'as camadas médias. O processo morbido póde acabar aqui, mas se o mal se aggrava, este reticulo epithelial destróe-se, dissocia-se. As suas malhas desaggregadas enchem-se de pús e de exsudato fibrinoso que vem da dérme em quantidade sempre crescente; este coagula-se á superficie do reticulo desaggregado em uma camada fibrino-purulenta. D'esta fórma a falsa membrana, com o seguimento da doença, fica constituida por um exsudato fibrino-purulento que aprisiona cellulas, globulos, parasitas, muco e restos do reticulo epithelial primitivo.

N'as falsas membranas laryngo-bronchicas, segundo Leloir e Œrteles, Schweninger, formam-se muitos vacúolos n'as cellulas epitheliaes desaggregadas, mas desenvolve-se rapidamente um exsudato fibrinoso que ora atravessa o epithelio dissociado para constituir á sua superficie uma falsa membrana fibrino-muco-purulenta mais ou menos espessa, ora desvia o epithelio, e é debaixo d'elle que se constitue uma camada fibrino-purulenta.

Um dos pontos mais interessantes da excellente memoria de Leloir é a demonstração, que elle apresenta, da identidade macroscopica e microscopica da falsa membrana diphterica e das que se obtêm irritando experimentalmente a mucosa pharyngea, ou que se encontram n'as placas syphiliticas, etc.

Cornil que tambem estudou a falsa membrana admitte com Leloir que o

---

(1) *Arch. de physiologie* (cit. por Sanné).

exsudato é primitivamente formado d'uma rêde epithelial e de leucocytos, tornando-se depois completamente fibrinoso.

Em resumo, admitte-se actualmente que a falsa membrana diphterica, qualquer que seja a sua séde, é sempre identica a si mesma.

Em principio concorrem as cellulas epitheliaes para a sua formação, mas é a fibrina o seu elemento principal.

Vejamos agora como se explicam todos estes phenomenos em face dos dados bacteriologicos, e o caminho que praticamente se seguiu para apresentar uma explicação verdadeiramente scientifica.

Para se estudar a pathogenia da lesão em face da bacteriologia, fizeram-se exames microscopicos multiplos e methodicamente praticados, em series, em todos os graus da sua evolução, sobre falsas membranas e sobre as mucosas subjacentes. A interpretação dos phenomenos observados faz-se em face dos principios da bacteriologia e das observações da medicina experimental.

Assim devemos apoiar a nossa interpretação n'os seguintes factos:

1.º O bacillo diphterico multiplica-se em superficie sobre os meios de cultura solida, e segrega uma toxina que, por uma acção continua e prolongada, altera e destroe a camada epithelial d'uma membrana mucosa e provoca em seguida uma exsudação fibrinosa.

2.º Os globulos brancos são os agentes protectores do organismo (chimiotoxismo e phagocytose) contra os processos infecciosos. Quando o bacillo diphterico, introduzido n'a cavidade pharyngea, encontra n'o muco que lubrifica a mucosa um meio favoravel ao seu desenvolvimento, desenvolve-se e segrega a sua toxina. Esta contribue, como sabemos, para alterar progressivamente o epithelio das mucosas com que está em contacto, e ahi determina uma exsudação fibrinosa, ao mesmo tempo que attrae os leucocytos que, dos espaços lymphaticos e atravez das paredes dos pequenos vasos dilatados (diapedése), se dirigem para a superficie da mucosa e ultrapassam a barreira epithelial, destruindo-a com o liquido fibrinoso exsudado. As cellulas epitheliaes já muito alteradas são arrastadas e acabam por morrer n'as malhas da fibrina que coagula.

Segundo Gabritschwsky [1], que estudou os phenomenos do affluxo leucocytario que se passam ao nivel da falsa membrana, é a morte dos leuco-

---

[1] Gabritschwsky — *Da rôle des leucocytes dans l'infection diphtérique. (Ann. de l'Inst. Pasteur,* 1894).

cytos, que invadem as camadas superficiaes da mucosa, morte produzida sob a acção da toxina, que explica a formação da falsa membrana.

É isto verdade; mas o exsudato fibrinoso tem uma importancia capital n'a sua constituição e nunca devemos esquecêl-o.

A transudação fibrinosa e a emigração dos leucocytos podem continuar por sob a falsa membrana, e então produz-se uma abundante secreção de muco que faz com que ella se destaque.

Vê-se bem que as associações microbianas, auxiliando por um lado estes phenomenos inflamatorios e, por outro lado, augmentando a virulencia do bacillo de Löffler, dão um grau maior de gravidade á doença.

De tudo isto se conclue que a falsa membrana representa um esforço do organismo, e é destinada a impedir a intoxicação geral.

Os leucocytos chamados a defender o organismo são aprisionados pela fibrina coagulada, formando assim uma barreira ás novas invasões microbianas. O esforço dos leucocytos não se produz sómente sobre os microbios, mas ainda e especialmente sobre a toxina. Acreditou-se durante muito tempo que a presença do bacillo vivo era indispensavel á producção d'uma falsa membrana.

Sabe-se hoje que o exsudato fibrinoso é provocado pelas toxinas do bacillo. O processo pseudo-membranoso, como todos os processos microbianos está ligado á acção dos productos soluveis. D'aqui se vê a importancia que n'a producção da falsa membrana toma a toxina diphterica.

Vou agora estudar successivamente, em conformidade com o programma traçado, as lesões produzidas pelas causas productoras da doença n'as mucosas, n'a pelle, n'os musculos, n'os ganglios lymphaticos, n'o apparelho respiratorio, n'o apparelho digestivo, n'as glandulas salivares, n'o figado, n'o baço, n'o apparelho circulatorio, n'o sangue, n'o apparelho uro-genital, n'os orgãos dos sentidos e n'o systema nervoso.

Alterações n'as mucosas

Lesões causadas pelo bacillo diphterico e sua toxina — Sob a influencia do bacillo e da sua toxina, alterações differentes se produzem: umas n'as mucosas subjacentes ás falsas membranas diphtericas, e outras n'as mucosas doentes dos casos de diphteria larvada (vid. pag. 22). As primeiras são quasi exclusivamente devidas á acção da toxina diphterica e as segundas são devidas ás acções combinadas do bacillo e da toxina.

Alterações das mucosas subjacentes ás falsas membranas — Durante

muito tempo se julgou com Bretonneau, que não sendo a pseudo-membrana uma eschára, a mucosa subjacente conservava a sua integridade absoluta. Não é, porém, assim: a mucosa reage sempre, quando mais não seja histologicamente. N'os casos mais simples a mucosa congestiona-se, mas fica lisa; mas quando a inflamação é mais viva, a mucosa torna-se rugosa, a hyperemia complica-se de infiltração do chorion e do tecido cellular, tanto n'as partes subjacentes á falsa membrana como n'uma certa zona em redor. A mucosa enche-se de ecchymoses que por vezes são seguidas de ulcerações arredondadas ou sinuosas, de bordos talhados a pique e com o fundo formado por fibras musculares muitas vezes alteradas.

Roux e Yersin em casos de diphteria experimental, em que a unica causa era o bacillo de Löffler e a sua toxina, observaram lesões destructivas com escháras da região doente.

Identicas escháras foram tambem produzidas n'o ponto de inoculação pela injecção de toxinas diphtericas. Basta, pois, a acção da toxina para determinar thromboses vasculares que arrastam quer a destruição parcial dos tecidos, quer uma mortificação mais extensa.

As lesões histologicas da mucosa sub-jacente ás falsas membranas têm sido estudadas principalmente n'a bocca, pharynge e larynge.

N'as amygdalites diphtericas a falsa membrana é applicada sobre o chorion da mucosa completamente desnudada do seu epithelio. As cellulas do epithelio circumdante estão geralmente dispostas em duas camadas.

Têm formas diversas: cubica, irregularmente cylindrica, vesiculosa, mostrando uma cavidade entre o protoplasma e o nucleo. O chorion encontra-se geralmente infiltrado de cellulas lymphaticas e de globulos vermelhos. Os vasos capillares estão cheios de globulos brancos. Os folliculos e o tecido reticulado das amygdalas estão inflamados e circumdados de cellulas lymphaticas.

Quando ha perda de substancia n'a mucosa, ha infiltração do chorion, apparecimento de pequenos focos hemorrhagicos disseminados, amollecimento das fibras conjunctivas e dessiminação de granulações gordurosas.

N'a parte inferior da larynge e da trachea as lesões da mucosa são, em geral, muito mais pronunciadas que n'a garganta.

Mas n'este caso, como além d'isso já fiz notar n'o capitulo da falsa membrana, o chorion não está infiltrado devido á acção preservativa da membrana basal de Bowmann.

Alterações das mucosas em casos de anginas diphtericas sem falsas membranas — Como já fiz notar, ha diphteria sem falsas membranas. Até

hoje só a conhecemos localisada á pharynge, mas de futuro talvez outras localisações se venham a encontrar.

Apresenta-se sob varias formas de angina: *follicular, herpetica, pultacea, aguda, phlegmonosa.* A sua descripção é feita d'uma maneira muito completa n'a Thèse, já citada, de H. Roché, e n'o *Tratado de pathologia interna* de Dieulafoy.

A sua anatomia pathologica é a mesma d'essas anginas e por isso não insisto aqui sobre ella. Apenas accentuo o facto de polymorphismo das lesões causadas sobre as mucosas pelo bacillo e toxina diphtericos.

Ora produzindo sobre as amygdalas os pontos brancos caracteristicos da amygdalite follicular, que, sendo diphterica, tão grave se apresenta por vezes; ora apresentando-nos a forma herpetica com rubor diffuso da garganta, com amygdalas volumosas e com vesiculas que muitas vezes se transformam em escháras (angina herpetica, *cuenosa,* commum, de Trousseau); ora dando-nos o aspecto da angina pultacea com as suas placas formadas por largas manchas, d'um branco cremôso, sem consistencia, faceis de destacar, com séde n'o veu palatino, n'as amigdalas e n'a parede posterior da pharynge; ora trazendo complicações phegmonosas (1), ora illudindo-nos sob o aspecto benigno d'uma angina vulgar aguda (2).

Lesões causadas pelas associações microbianas — Já vimos que a toxina diphterica podia em certos casos, só por si, determinar perdas de substancias n'as mucosas cobertas pelas falsas membranas. Porém, o streptococcus que, como fiz notar n'a primeira parte d'este trabalho, tão bem se associa ao bacillo de Löffler e com tão funestos resultados para o organismo atacado, causa alteracões bem mais profundas.

Pondo-o em evidencia pelo methodo de Gram, vê-se que as suas cadeias coccicas penetram profundamente n'a mucosa. Produzem-se assim largas

---

(1) Parecerá extranho eu notar aqui a forma phegmonosa. Vulgarmente julga-se, e com verdade, que o phleimão é uma consequencia das associações microbianas; mas tambem póde existir sem ellas. As observações de Percepied (abcesso da amygdala determinado por uma amygdalite follicular do bacillo de Löffler puro, *Médécine Moderne,* 19 de outubro de 1895), de Morel (dois casos de suppuração ganglionar, n'o curso d'uma angina diphterica pura — *Contribuition à l'étude de la diphtérie,* Thèse, 1891, Paris), e de Roché (duas observações: a 70.ª e a 110.ª da sua estatistaca. Th. cit.), assim o demonstram.

(2) Foi Roché que reuniu, e a meu ver muito bem, sob a etiqueta de *angina aguda,* 13 casos da sua observação, em que só se notavam como phenomenos locaes—a coloração da pharynge, a difficuldade da deglutição e a sensação de seccura e constricção n'a garganta. O diagnostico foi sempre confirmado pelo exame bacteriologico completo.

ulcerações, que se podem complicar de gangrena, quando os microbios de putrefacção se venham sobre ellas desenvolver. O seu fundo torna-se então irregular e cinzento e os bordos são descollados. Observa-se principalmente n'as amygdalas e n'o veu palatino, onde podem determinar perfuração (um caso de Sanné). A gangrena póde penetrar n'o tecido cellular, abaixo da mucosa, e ir até junto dos grossos vasos do pescoço. A mucosa da larynge e da trachéa raras vezes se esphacela. Em geral estas ulcerações curam, mas, quando são profundas, deixam deformações causadas pela retracção do tecido cicatricial.

Alterações n'a pelle

Lesões causadas pelo bacillo diphterico e suas toxinas — São analogas ás das mucosas. Os exsudatos cutaneos apparecem geralmente sobre a pelle privada da camada superficial da epiderme, mas cásos ha do seu apparecimento sobre a pelle primitivamente sã (?).

A derme subjacente á falsa membrana apresenta-se dura, espessa, vermelha, desegual. O tecido cellular subcutaneo infiltra-se e tumefaz-se, de maneira que os bordos da ulceração são muito salientes e violaceos. Pelo exame microscopico verifica-se que as ulcerações histologicas da rêde mucosa de Malpighi e da camada superficial da derme se comportam como o epithelio e o chorion das mucosas. Procurando os bacillos de Löffler, estes geralmente não se encontram.

Lesões devidas ás associações microbianas — Sobre a derme inflamada formam-se vesiculas, phlyctenas cheias, o mais das vezes, d'uma serosidade lactescente; em seguida apparecem escháras com cheiro fétido e com a coloração caracteristica dos tecidos gangrenados quando se juntam os microbios da putrefação.

Podem tambem apparecer emphysemas subcutaneos com alteração da pelle, complicação que por vezes vem escurecer o prognostico, como n'o caso citado por Schutz, Sharman e D. D'Esterre ([1]). Lervin e Leloir fazem tambem notar a presença de erythemas que podem tomar varios aspectos.

Se uma arteriola se paralisa, todo o territorio correspondente ás suas ramificações se congestiona, formando-se assim uma mancha rosea ou vermelha. A principio a congestão mostra-se, em geral, n'nm grau desegual n'os differentes territorios vasculares, depois, quando a pressão sanguinea se equi-

([1]) *The Lancet*, 1897, 1.º vol., pag. 953.

libra, a coloração da pelle torna-se uniforme: é o erythema escarlatinoide. Quando a congestão fica localisada a zonas separadas, e quando ella é muito activa, apparece edema e diapedese n'as zonas hyperemiadas, e a erupção toma então o aspecto papulo-tuberculoso. Se a pressão vascular é muito intensa, saem dos vasos globulos vermelhos e apparece então o erythema purpurino. São estas lesões attribuidas ao bacillo de Löffler, á toxina diphterica e principalmente ás associações microbianas (Bourges).

Alterações n'os musculos

Lesões devidas ao bacillo diphterico e suas toxinas — Os musculos podem ser alterados n'a diphteria. Apresentam-se pallidos, edemaciados, friaveis. Dá-se a degenerescencia granulosa das suas fibras. Os elementos fibrillares dos fasciculos primitivos perdem a sua cohesão e separam-se facilmente, desapparecendo quasi por completo a sua estriação transversal.

Embora as fibras contenham granulações proteicas ou gordurosas, não ha alteração dos nucleos do sarcolema. Póde tambem dar-se a trasformação cerosa dos musculos (Labadie-Lagrave). Estas modificações têm sido notadas principalmente n'os musculos subjacentes ás falsas membranas da mucosa pharyngea e laryngea. Note-se, porém, que os musculos laryngeos extrinsecos só raras vezes apparecem degenerados; outro tanto já não podemos dizer dos intrinsecos, e especialmente dos *thyro-arytenoideos que são os mais attingidos.*

Muitas vezes estas alterações podem generalisar-se a um grande numero de musculos e assim vêem-se atrophias musculares persistir durante muito tempo, principalmente n'os membros, depois da diphteria.

Estas lesões são devidas á acção da toxina. O bacillo diphterico não se encontra n'os musculos alterados.

Lesões devidas ás associações microbianas — É a gangrena a mais geral consequencia d'estas associações, mas quer-nos parecer que as toxinas dos microbios associados devem, por sua vez, concorrer para provocar as alterações acima notadas.

Alterações n'os ganglios lymphaticos

Lesões devidas ao bacillo diphterico e á sua toxina — Estas lesões foram primeiro estudadas por Bizzozero e OErtel. O que especialmente impressionou OErtel, foi a presença n'estes orgãos de fócos de necrobiose que

encontrou n'os ganglios do pescoço e n'os ganglios peri-tracheo-bronchicos. Nunca os encontrou n'os ganglios mesentericos. Attribuiu OErtel tal importancia a esta lesão que a considerou como caracteristica da diphteria n'os ganglios lymphaticos.

Charles OErtel (1), que fez estudos especiaes sobre este assumpto, tentou demonstrar que estes focos de necrose eram devidos a uma infecção secundaria causada pelo streptococcus. Se assim fosse, só accidentalmente appareceriam n'o curso da diphteria, mas assim não succede d'uma maneira absoluta, como o demonstrou Labbé em face da pathologia experimental. Ligo-me a estas observações emquanto as investigações anatomo-pathologicas n'o homem não as contradisserem.

Mas a toxina diphterica produz, além da necrose que acabamos de signalar, alterações importantes n'os ganglios lymphaticos.

Thiriet (2) chama a attenção para as alterações produzidas quer n'os ganglios quer n'os vasos lymphaticos da larynge. N'a impossibilidade, porém, de me referir minuciosamente a essas alterações, aliás muito interessantes, vou apreciar a questão d'uma maneira geral, seguindo as investigações de Charles Morel.

N'as autopsias de diphtericos os ganglios lymphaticos apresentam-se congestionados e consideravelmente hypertrophiados. Esta hypertrophia é devida a um augmento enorme de volume dos seus folliculos. Sobre córtes frescos vêem-se muito nitidamente estes folliculos que se apresentam sob a fórma de grãos opacos, esbranquiçados e um pouco brilhantes, contrastando com o resto da substancia do ganglio que apresenta uma coloração cinzento-rosea. Fazendo o exame histologico, demonstra-se que esta hypertrophia dos folliculos é devida a uma accumulação enorme de pequenas cellulas lymphaticas, de leucocytos, que tomam com muita avidez a materia córante. Mas ao lado d'esta alteração encontram-se, normaes, o stroma ganglionar, os seios lymphaticos e a capsula do ganglio. Os vasos sanguineos que se apresentam muito dilatados mostram n'o seu interior numerosos leucocytos. Esta hypertrophia dos folliculos lymphaticos mostra-se em todos os ganglios: n'os do pescoço, n'os do mediastino, n'os do abdomen. Só em dois casos é que Ch. Morél diz ter encontrado bacillos. Frosch (3), porém, cita 10 casos e Bar-

(1) OErtel — Th. cit., pag. 82.

(2) Th. Thiriet — *Contribuition à l'étude des adénopathies dans les maladies du larynx*, These de Paris, maio, 1899.

(3) Frosch — *Zeitschrift für Hygiene und Infections-krankheiten*, Bd. 13, 1893, pagina 49, 53 (citado por Cocurat).

bier 6 (1), a saber: — Obs.s II e XV, ganglios tracheo-bronchicos, XV, ganglios sub-maxillares, I e VI, ganglios carotideos, II, phrenicos.

A toxina só por si produz lesões ganglionares ainda mais rapidas que as obtidas depois da inoculação dos bacillos de Löffler. Pelas experiencias de Marcel Labbé averiguou-se que, 50 minutos depois da inoculação, estava hypertrophiado o ganglio correspondente ao ponto em que ella foi feita. O reticulo das vias lymphaticas só reage d'uma maneira muito fraca. Os leucocytos polinucleares não penetram n'o interior do ganglio.

Ao fim de duas horas as lesões estão muito adeantadas, mas depois da morte espontanea da cobaia, observam-se lesões com zonas necroticas mais frequentes e mais extensas que em egualdade de condições com a inoculação do bacillo de Löffler. N'os ganglios afastados do ponto da inoculação as lesões são da mesma natureza e attingem o mesmo grau.

Lesões devidas ás associações microbianas — São as mais vulgares. Por vezes a suppuração só apparece muito tempo depois do desapparecimento das falsas membranas.

As preparações histologicas d'estes ganglios demonstram:

Que a capsula fibrosa é conservada em toda a sua extensão;

Que as alterações recaem, especialmente, sobre os folliculos, que se córam muito mal pelo picro-carmim;

Que n'os ganglios mais attingidos se formam pequenos abcessos alveolares, alojados n'o stroma conjunctivo necrosado;

Que, n'os pontos em que a lesão é menos adeantada, se vê em logar dos folliculos um tecido amorpho, finamente granuloso, n'o qual se percebem ainda alguns elementos cellulares redondos, que se córam um pouco mais pelo carmim e apresentam os caracteres da necrose de coagulação.

N'os córtes duplamente corados pelo carmin de Orth, e pelo methodo de Gram, encontram-se numerosas colonias de streptococcus ao nivel dos pequenos abcessos alveolares e dos folliculos degenerados. Observando a preparação por meio d'uma objectiva d'immersão reconhece-se que algumas cellulas contêm n'o seu interior uma ou duas cadeias de streptococcos e apezar d'isso parecem, á primeira vista, quasi sãs. A modificação cellular encontra-se ahi em todos os graus, chegando a apresentar o aspecto de pequenos grumos granulares.

Os abcessos peri-ganglionares e peri-tracheaes, devidos principalmente á

(1) Thèse cit. de Cocurat, 1898, pag. 24. Obr. de Barbier e Tollemer.

acção dos streptococcus, podem tambem apresentar-se, embora raras vezes, como complicação das dipterias associadas.

Alterações n'o apparelho respiratorio

Lesões devidas ao bacillo diphterico e suas toxinas — Não se acredita geralmente que o bacillo diphterico ou a sua toxina possam, por si sós, produzir alterações graves do lado do apparelho respiratorio. Julgo, porém, que esta noção deve ser posta de parte por erronea. Fundando-me n'as observações rigorosas de Frosch, Kutschner, Barbier e Richardière, e do notavel caso de Roger e Garnier, a que já me referi e a proposito do qual juntei a este trabalho a Estampa III, parece-me que, não só posso asseverar o contrario, mas julgo poder separar estas lesões, referente á sua etiologia, em lesões dependentes do bacillo de Löffler (observações citadas), e em lesões dependentes da toxina diphterica (caso Roger e Garnier).

O bacillo de Löffler foi encontrado n'a trachea (Barbier [1], duas observações, Richardière [2], uma observação), n'os bronchios (Barbier, seis observações) e n'os pulmões (Frosch [3] dez observações, Kutscher [4] oito observações, Barbier oito observações, Richardière tres observações).

As lesões anatomo-pathologicas causadas pelo bacillo diphterico n'o pulmão são analogas ás encontradas n'a bronchite capillar e n'a broncho-pneumonia. Pela autopsia reconhece-se que a parte posterior e inferior dos pulmões é azulada, cinzenta, e tem fócos de pneumonia lobular isolados ou confluentes. A inflamação attingindo os pequenos bronchios determina duas ordens de lesões, umas cahindo sobre os bronchios e outras sobre os lobulos pulmonares correspondentes.

A mucosa dos pequenos bronchios é turgescente e liza, em logar de se dispôr em pregas longitudinaes, como n'o estado normal. Atravez d'ella dá-se a inflamação: o tecido epithelial altera-se, o tecido conjunctivo sub-epithelial infiltra-se de leucocytos e n'os bronchiolos desapparecem por vezes os elementos musculares, alterados pela invasão do tecido embryonario. A fibrina

---

(1) Cocurat — Th. cit.

(2) Cocurat — Th. cit.

(3) Memoria cit.

(4) Demonstração, por meio de cortes córados, da existencia do bacillo de Löffler n'os pulmões d'um grande numero de creanças mortas de diphteria (*Zeitschrift für Hygiene und Infections-krankheiten*, 1894, Bd. 18 (citado por Cocurat).

enche por vezes grupos d'alveolos, prendendo n'as suas malhas elementos figurados. Esta exsudação fibrinosa dá-se mesmo sem haver falsa membrana.

Encontram-se tambem todos os processos morbidos da broncho-pneumonia : o emphysema, a atalectasia, a hepatisação e a splenisação.

N'o caso de Roger e Garnier não se póde attribuir a extensão do processo morbido á propagação dos bacillos. Com effeito os tubos, semeados com as ultimas ramificações da pseudo-membrana, ficaram estereis. Este resultado que póde parecer extranho á primeira vista, não é isolado. Roger e Garnier reconheceram o mesmo n'um outro caso.

Estes factos são uma confirmação do que atraz sustentei referente á pathogenia da falsa-membrana. O bacillo de Löffler não é indispensavel á sua sua formação. Sabe-se hoje que o exsudato fibrinoso é provocado pelas toxinas do bacillo ; o processo pseudo-membranoso, como todos os outros processos microbianos, está ligado á acção dos productos soluveis. É o que parece n'este caso, e Roger e Garnier sustentam, com razão, a hypothese de serem as producções pseudo-membranosas das ramificações bronchicas, resultado d'uma impregnação toxinica. A anatomia pathologica d'este caso é a anatomia pathologica da falsa membrana.

Esta representa um esforço do organismo, como já o fizemos notar, e tem por fim impedir a intoxicação geral. Mas n'este caso a reacção defensiva ultrapassou o fim que tinha em vista e criou novos perigos ao organismo, causando perturbações mechanicas de tal fórma importantes, que produziu uma asphyxia progressiva e com ella a morte.

Lesões devidas ás associações microbianas — Quando estas associações se localisam á trachea, dão alterações semelhantes ás produzidas n'a larynge, alterações a que já me referi por vezes em capitulos anteriores (alterações nas mucosas e alterações n'os musculos). Taes são as ulcerações, apertos e até rupturas, em casos de violentos accessos de suffocação (observação de Latour).

Quando descem aos bronchios, pulmões e pleura, encontram-se complicações umas mais raras, como : pleurisias, congestões, edemas, emphysemas, apoplexias e gangrenas pulmonares, e outras mais frequentes, constituindo até uma das complicações caracteristicas da diphteria a broncho-pneumonia, que tão bem estudada foi, n'o ponto de vista anatomo-pathologico, por Talamon, Darier e Mosny. Ás vezes apresenta-nos um aspecto muito particular como o d'um caso citado por Francis Riley (1) de broncho-pneumonia com largo emphysema cutaneo.

---

(1) *The Lancet*, pag. 914, 1896, 2.º vol.

A broncho-pneumonia é a consequencia d'uma infecção secundaria, devida ao streptococcus pyogenico, que aliaz é o agente da maior parte das broncho-pneumonias, quer primitivas, quer secundarias. Não é, pois, para admirar que a broncho-pneumonia dos diphtericos não apresente charactéres especiaes que permittam differencial-a. Já o mesmo fiz notar para os casos raros da broncho-pneumonia diphterica pura.

N'a maior parte das vezes (6 sobre 7), toma a forma lobular. A forma pseudo-lobular raras vezes se encontra (1 sobre 7) occupando o systema bronchico posterior.

Como n'a broncho-pneumonia diphterica nota-se sempre a atalectasia que por vezes é muito extensa, podendo até constituir, por si só, a unica lesão pulmonar. O emphysema vesicular é muito notado, e é vulgar encontrarem-se tambem nucleos hepatisados de côr negra apoplectica, que geralmente coincidem com ecchymoses sub-pleuraes.

Darier mostrou, em certos casos, a existencia de pequenos fócos de necrose sob a pleura, acompanhando-se de pleuresia.

Pelo exame histologico verificou-se que a abundancia do exsudato fibrinoso n'os alveolos é um character da broncho-pneumonia dos diphtericos. Encerra alguns leucocytos, alguns globulos vermelhos e raras cellulas epitheliaes. Estes depositos de fibrina podem encontrar-se mesmo quando as falsas membranas não passam da larynge ou da trachea. Vê-se d'aqui que não ha relação necessaria entre os dois processos.

Por vezes apparecem tambem fócos hemorrhagicos localisados aos lobulos pulmonares.

Em cortes corados pelo methodo de Gram encontram-se streptococcus, pneumococcus, staphylococcus, e, em muitos casos, o bacillo de Löffler. Os primeiros vêem-se sobretudo n'os alveolos cheios de cellulas lymphaticas ou de globulos de pus, emquanto que os pneumococcos se encontram quasi exclusivamente n'os alveolos com fibrina (Morel).

Segundo Martin encontrar-se-iam quasi exclusivamente os streptococcos n'as fórmas pseudo-lobares.

Alterações n'o apparelho digestivo

Lesões causadas pelo bacillo diphterico e a sua toxina — N'os labios podem apparecer as falsas membranas (observação de Dumas) [1], bem como n'a úvula, n'o veu palatino e n'as amygdalas.

---

[1] Dumas — Thèse de Paris, 1898, já citada.

As lesões foram já descriptas atraz e por isso não estou a demorar-me mais em descrevel-as aqui. Por vezes tambem se encontram alterações de outra ordem, embora raras. Entre outras citarei uma observação de Bruck, communicada á Sociedade de Medicina de Berlim (1), d'um homem que apresentava uma ausencia total da abobada palato-pharyngea do lado direito e uma occlusão cicatricial quasi completa da pharynge a altura das trompas de Eustachio, alteração esta, imputada a uma infecção diphterica, soffrida n'a edade de 3 annos.

Estou convencido de que a ser real a causa, as associações microbianas não deveriam ser extranhas a tão graves perturbações.

As lesões da pharynge já foram estudadas, e as provocadas n'o esophago são insignificantes, por isso vou occupar-me das lesões encontradas n'o estomago. Estas foram estudadas por Smirnow.

O seu estudo é feito sobre as alterações da mucosa estomacal, quando esta nos apparece coberta por uma falsa membrana diphterica.

Smirnow (2) observou duas variedades de lesões. N'a primeira variedade transformam-se os differentes elementos da mucosa estomacal, (epithelio, cellulas gandulares e tecido conjunctivo) em massas homogeneas e brilhantes, que se fundem para constituir o esqueleto da falsa membrana. Progredindo a doença podem obliterar-se os vasos do tecido sub-mucoso, determinando assim uma necrose superficial dos tecidos.

O epithelio e as glandulas podem mesmo desapparecer completamente.

N'a segunda variedade de lesões pouco concorre o epithelio para a formação da falsa membrana. Então é ella de origem exsudativa; é composta quasi exclusivamente de fibrina, de muco e de cellulas glandulares.

O epithelio, embora se destaque, nada apresenta comparavel á degenerescencia observada n'a variedade precedente. Ha uma infiltração mais ou menos pronunciada de cellulas redondas n'o chórion.

Estes dois mechanismos constitutivos da falsa membrana n'o estomago, são como que um esboço das duas escholas allemã e franceza, a que, n'o principio d'esta segunda parte do meu trabalho, tão largamente me referi.

N'o intestino não se encontram lesões, nem da parte do epithelio, nem da parte das glandulas em tubo; sómente a mucosa, sobretudo junto das placas de Peyer, é infiltrada por cellulas embryonarias; e os folliculos fechados apresentam-se tumefeitos e hypertrophiados. Trousseau affirmava que

---

(1) *Semaine Médicale*, 1899, pag. 231.

(2) *Arch. f. Pathol. Anatom. u. Physiol.*, Bd. CXIII, Hefts. 2.

muitas vezes se encontravam n'as autopsias vestigios de uma enterite catarrhal, o que depois foi confirmado, mesmo fóra de qualquer complicação intestinal. Note-se comtudo que estas lesões são banaes e tanto que se encontram n'as creanças, sem que chamem a nossa attenção, em seguida a quasi todas as doenças geraes.

Lesões devidas ás associações microbianas — Parte das lesões descriptas anteriormente estão por sua vez ligadas ás associações microbianas; a ellas só tenho a accrescentar as lesões correspondentes a algumas raras *enterites concomitantes,* cuja causa parece estar mais ou menos dependente d'estas associações microbianas.

Alterações n'as glandulas salivares

Lesões devidas ao bacillo diphterico e á sua toxina — Como lesões macroscopicas encontra-se a tumefação e o augmento consideravel do volume das glandulas com infiltração edematosa e coloração amarellada.

As lesões microscopicas já de ha muito estudadas por Balzer e Talamon (1) observam-se sobre os differentes elementos da glandula.

O epithelio dos acini e dos canaes excretores apresenta-se infiltrado, cheio de materia mucosa, homogenea e translucida.

As cellulas dos crescentes de Gianuzzi (2) proliferam, e as cavidades dos acini acabam por se encher de cellulas novas. Do tecido conjunctivo prolifera especialmente o que se encontra situado em torno dos canaes lobulares e acinosos. Estes apresentam lesões que variam da simples tumefacção do epithelio á obstrucção da sua cavidade por cellulas da nova formação. Os vasos sanguineos apresentam-se dilatados. O estudo de investigação do bacillo de Löffler ainda não foi feito.

Lesões devidas ás associações microbianas — Os lymphaticos enchem-se de cellulas, e em muitos pontos sobretudo em volta dos canaes lobulares e acinosos, produz-se uma infiltração tal que ultrapassa muito os limites do vaso e dá logar á formação de pequenos abcessos miliares, só explicaveis pelas associações microbianas; tanto mais que, n'a visinhança d'estes abcessos, os acini apresentam lesões inflamatorias muito intensas, consistindo em uma proliferação nuclear abundante, que faz com que muitas vezes se confundam com o abcesso pericanalicular (Sanné).

---

(1) *Rev. mens. de méd. et chir.*, 1896, cit. por Sanné.

(2) Berdel — *Histologie normale,* 4.ème edition, 1894, pag. 383.

Alterações n'o figado

Lesões devidas ao bacillo diphterico e á sua toxina — As lesões do figado são quasi devidas exclusivamente á acção da toxina; comtudo as observações de Frosch vieram-nos mostrar que, contra a opinião corrente, o bacillo diphterico se póde encontrar tambem n'o figado. A sua acção ainda não foi estudada convenientemente. As lesões do figado, devidas á acção da toxina diphterica, em nada differem das observadas n'as outras doenças infecciosas, e, particularmente, das lesões descriptas por Legry n'os individuos mortos de febre typhoide. O chamado figado diphterico de OErtel não passou d'uma mera ficção.

O figado é augmentado de volume, congestionado, e apresenta uma coloração vermelha, sombria ou amarellada.

A sua consistencia é quasi normal. Pelo corte não se obtem escoamento do liquido, salvo n'o estado precoce da congestão.

Pelo exame histologico demonstra-se que o tecido hepatico é a séde d'uma infiltração gordurosa mais ou menos notada, segundo que a morte sobrevem mais cedo ou mais tarde, ou segundo a intoxicação foi mais ou menos intensa. Esta infiltração dá-se n'as cellulas endotheliaes dos capillares sanguineos intra-lobulares e n'as cellulas hepaticas.

N'aquellas ha preferencia pelas que ficam n'o centro do lobulo e n'estas pelas que ficam á peripheria, junto dos espaços portas. Estas alterações não constituem comtudo uma degenerescencia das cellulas, mas apenas uma infiltração: os nucleos e o seu protoplasma conservam os seus characteres normaes (Morel) [1].

Os capillares encontram-se dilatados, mas, segundo Morel, nunca se encontram hemorrhagias nem n'a capsula nem n'o tecido conjunctivo, o que vae d'encontro á opinião de OEertel.

Os canaliculos biliares são normaes. O tecido conjunctivo dos espaços portas encontra-se ligeiramente infiltrado de cellulas redondas e esta infiltração póde, seguindo um vaso, prolongar-se para o interior de alguns lobulos.

Lesões devidas á acção das associações microbianas — N'o figado têm-se encontrado micrococcus varios em casos de diphteria. Umas vezes apparecem sós, outras vezes ligados ao bacillo de Löffler, e a unica lesão que se lhes attribue são as hemorrhagias sub-capsulares que, por vezes, apparecem.

---

[1] Morel — Thèse cit., pag. 78 e 79.

Alterações n'o baço

Lesões devidas ao bacillo diphterico e á sua toxina — O baço apresenta-se sempre volumoso, congestionado. Pelo córte determina-se a sahida de muito sangue. A observação microscopica dos córtes faz-nos notar facilmente que os corpusculos de Malpighi são muito hypertrophiados, destacando-se pelo seu aspecto branco e brilhante. O exame microscopico faz-nos notar que a polpa splenica parece absolutamente normal; mas ao nivel dos corpusculos de Malpighi encontra-se uma accumulação enorme de pequenas cellulas redondas que se coram muito bem pelos reagentes.

Estas alterações parecem exclusivamente devidas á toxina diphterica, mas por vezes se tem encontrado o bacillo Klebs-Löffler n'o baço. Frosch, Kutschner e Barbier encontraram-n'o n'um total de 18 observações.

Lesões devidas á acção das associações microbianas — Além das hemorrhagias sub-capsulares nenhuma outra lesão se reconhece devida á acção das associações microbianas.

N'o baço como n'o figado têm-se encontrado micrococcus varios associados ou não ao bacillo de Löffler.

Alterações n'o apparelho circulatorio

Lesões devidas ao bacillo diphterico e á sua toxina — As pericardites e endocardites diphtericas são rarissimas, e parecem ser sempre devidas ás associações microbianas. O bacillo de Klebs-Löffler tem-se encontrado n'o sangue do coração mas nunca n'o myocardio; as suas lesões são devidas exclusivamente á acção da toxina diphterica e raras vezes aos micro-organismos associados. A ellas me vou referir largamente.

Macroscopicamente reconhece-se que o coração está augmentado de volume; mas apresenta-se dilatado e não hypertrophiado; o seu peso ficou normal. Mas não nos devemos guiar pelos caracteres macroscopicos para o estudo das lesões microscopicas. A estas nem sempre andam ligadas as primeiras.

Com effeito se, por vezes, o coração nos apresenta uma consistencia flacida e uma côr pallida, outras vezes o tecido cardiaco mostra-se como normal.

Não nos devemos, pois, ligar á descripção classica dos characteres macroscopicos da myocardite aguda, para procurar as alterações do musculo cardiaco n'a diphteria.

Abrindo-se o coração, vêem-se as cavidades cheias de coagulos, e o

mesmo succede n'os grossos vasos. Estes coagulos são n'a enorme maioria dos casos de formação agonica, outras vezes, porém, constituem-se durante a vida, ligando-se ás endocardites secundarias e formando assim verdadeiras thromboses cardiacas.

São importantes as alterações microscopicas notadas n'a myocardite diphterica. Sobre ellas ainda se não estabeleceu um accordo completo, entre os diversos anatomo-pathologistas, que se têm dedicado a este estudo.

Se por um lado os trabalhos de Mosler, Rosenbach, Schemm, e recentemente Weber e Blind (1), tentam mostrar que as alterações se dão n'as fibras musculares, por outro lado Leyden, Birch-Hirschefeld, e mais recentemente Rabot e Philipp (2), defendem que as lesões do myocardio se resumem n'a myocardite intersticial, o que levou Unruh a crear a eschola ecletica de que Hayem e principalmente o seu discipulo Huguenin (3), e recentemente Comba (4) e Mollard e Regaud (5), têm sido activos defensores.

Não é tenção minha trazer para aqui a apreciação dos trabalhos de todos estes auctores; seria demorar-me demasiadamente em especulações pouco proveitosas.

Não poderei, porém, deixar de referir-me largamente ás memorias de Weber e Blind, de Rabot e Philippe, de Huguenin, de Comba e de Mollard e Regaud que, entre todos, se têm distinguido pelo grande numero de observações de que lançaram mão e pelos processos empregados para o estudo histologico do problema.

Dois processos essencialmente diversos foram empregados n'estas investigações, dois processos que mutuamente se auxiliam e mutuamente se completam.

Citemos duas memorias das mais completas: a de Rabot e Philippe que assenta sobre a observação macroscopica e microscopica do myocardio, em 45 casos de diphteria n'o homem, e a de Mollard e Regaud que se fundamenta n'o methodo experimental, o que é justificavel pela seguinte razão: n'o homem a pathogenia das lesões raras vezes é simples, e mesmo que ella o fosse, era muito difficil seguir as diversas phases do processo anatomo-

---

(1) Weber e Blind — *Rev. mens. de med.*, 1896, pag. 705. — *Pathogenie des myocardites*

(2) *Arch. de med. exp.*, 1891, pag. 646 — *De la myocardite diphtérique aigue.*

(3) Huguenin — *De la myocardite diphtérique*, Th. inaug. Paris, 1890.

(4) *La Sperimentale*, 1894, pag. 255. — *Sulle alterazione del cuore nelle diph. sperimentale*, 1890.

(5) *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1897, pag. 97, e *Journal de physiologie et de pathologie générale*, 1899, pag. 1186.

pathologico, o que experimentalmente se póde conseguir, quer provocando á vontade lesões agudas e chronicas, quer sacrificando os animaes em experiencia n'a epocha mais conveniente, afim de verificar a marcha e o progresso das lesões. Só pela experimentação, julgam os auctores d'esta memoria, é que se poderá resolver o problema.

Não sou exclusivista por um ou outro processo de investigação, mas devo

ESTAMPA VI

Alterações do myocardio

(Rigot e Philippe).

declarar que, para resolver muitas das questões que sobre a pathogenia d'estas lesões se têm levantado, é indispensavel o methodo experimental, e que a elle devemos as melhores acquisições feitas sobre este assumpto.

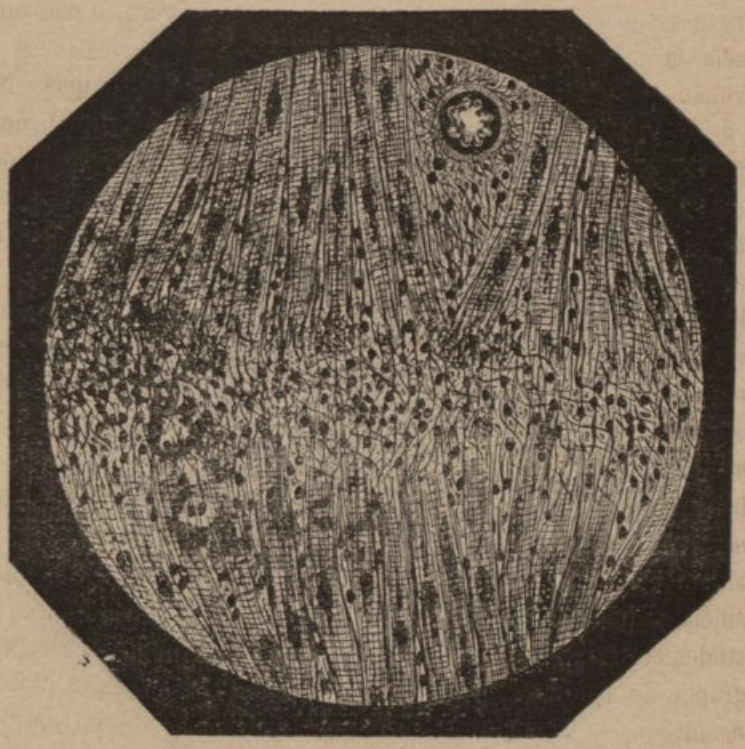
É a toxina o meio escolhido hoje por todos os experimentadores para a intoxicação dos animaes sujeitos á experiencia.

As razões d'esta preferencia são bem obvias; a toxina produz n'o myo-

cardio exactamente as mesmas lesões que o bacillo diphterico, pois este ataca-o pelo mesmo meio; e a toxina é um veneno extremamente activo e extremamente facil de manejar.

Segundo a sua preparação, segundo se emprega pura ou diluida e segundo a maneira como se inocula, assim conseguimos a doença em differentes graus. Além d'isso o emprego da antitoxina diphterica póde fazer parar

ESTAMPA VII



Alterações do myocardio

(Rigot e Philippe).

a evolução da doença experimental, o que nos vem prestar valiosos auxilios Feitas estas considerações passemos ao estudo do assumpto.

As estampas VI e VII dão idéa dos resultados a que chegaram Rabot e Philippe e são copia, mais ou menos exacta, de duas figuras que estes auctores apresentam n'a sua memoria. Estudando elles as alterações parenchymatosas do myocardio, começam por declarar que as lesões microscopicas

observadas recordam as que Ienker, Waldeyer, Hoffmann e Hayon, observaram n'os musculos dos typhosos: — degenerescencia granulosa, mais raras vezes granulo-gordurosa da fibra muscular; atrophia e desapparecimento da parte degenerada; etc.; e logo se apressam a accrescentar que a myocardite diphterica parenchimatosa não existe.

Para o demonstrar observam que, n'o ponto de vista anatomo-pathologico puro, nada auctorisa a vêr em eguaes lesões uma verdadeira inflamação, uma myocardite parenchymatosa, pois que n'os outros orgãos se dão identicas alterações n'o parenchyma.

Seriam assim lesões secundarias devidas a outra causa, e não uma consequencia da preferencia da toxina por este tecido.

Dividem estes auctores as suas observações em dois grupos. N'o primeiro grupo estão os casos de diphteria hypertoxica (Trousseau), em que a evolução é essencialmente rapida, e as provas da infecção geral muito nitida.

N'estes casos as alterações parenchymatosas do myocardio eram muito intensas, mas clinicamente, segundo o criterio dos auctores, não havia myocardite. N'o segundo grupo colocam as diphterias sufficientemente toxicas para lhe poder chamar malignas, resumindo tudo n'as seguintes linhas: «*La diphtérie toxique maligne détermine dans tous les organes, et spécialement le myocarde, des lesions dégénératives importantes sans histoire clinique véritable, car les quelques signes qui peut-être dépendraient plutôt de ces lesions, se confondent avec les symptomes de l'infection générale*».

Abstraindo de questões de palavras, um facto fica bem averiguado: *as fibras musculares alteram-se sob a influencia da toxina diphterica.*

Rabot e Philippe, em vez de sujeitarem as conclusões aos factos, pretendem sujeitar os factos á these que se proposeram demonstrar.

Estudemos as alterações anatomo-pathologicas que elles descrevem sob a epigraphe de alterações do tecido conjunctivo do coração n'a diphteria.

Encontram-se ellas reunidas n'a Estampa VII. As fibras contrateis em logar de seguirem em longos fios, absolutamente continuos, anastomosando-se em rêde, são interrompidas, de distancia em distancia, sobre uma extensão transversal e longitudinal, mais ou menos longa, por fócos que julgam de natureza inflamatoria, e que se compõem d'um certo numero de elementos cellulares e de fibrillas conjunctivas novas: linhas onduladas e finas que, se entrecruzam em todas as direcções, que atravessam os fócos e que vão perder-se n'os espaços intermusculares visinhos. Pelo aspecto e pelas reacções histo-chimicas dizem os auctores da memoria, que se não póde duvidar da origem conjunctiva e do estado embryonario d'estes elementos.

Encontram-se n'esses fócos cellulas fusiformes, de protoplasma abundante, sem estriação e de nucleo bastante volumoso (cellulas identicas ás que Rouvier e Renaut descreveram n'o tecido conjunctivo laxo), e cellulas embryonarias que elles julgam de origem lymphatica. A acção d'estes fócos vê-se bem que se hade manifestar sobre as fibras contracteis visinhas que não tardam a atrophiar-se e destruir-se.

Como as fibrillas restantes conservam, *o mais das vezes*, intacta a sua estriação e o seu protoplasma sem granulações, julgam os auctores da memoria que a cellula não apparece doente por si mesma, desapparece por um mechanismo de simples atrophia, como que esmagada pelo fóco inflamatorio que o cerca.

Pondo de parte a pathogenia que os auctores apresentam e que completam dizendo que esta lesão intersticial é independente dos vasos e do systema nervoso, chegamos á conclusão de que as alterações n'a myocardite diphterica se dão quer do lado das fibrillas musculares, quer do lado do tecido conjunctivo.

E de encontro á opinião de Rabot e Philippe que julgam essa myocardite apenas como intersticial, podemos affirmar (fundamentando-nos mesmo só n'as suas observações) que ella é intersticial e parenchymatosa.

Mas recorremos agora á pathologia experimental.

Intoxicando cães e coelhos com a toxina diphterica, podemos obter myocardites agudas e myocardites chronicas. Sobre umas e outras ha longas memorias escriptas.

As lesões encontradas n'um e n'outro caso são muito semelhantes, e por isso não estou a descrevel-as em separado como fazem Mollards e Regaud n'as suas memorias de fevereiro de 1897 e novembro de 1899.

Pela autopsia têm-se verificado a existencia de varias hemorrhagias, quer n'o interior do myocardio, quer, formando varios ecchymoses punctiformes ou extensas n'o endocardio.

Ellas tem preferencia pelo coração esquerdo. Estes fócos hemorrhagicos são geralmente agónicos, mas podem tambem ser antigos, o que tem a sua justificação n'as lesões vasculares causadas pela toxina, lesões que predispõem os vasos para a producção das hemorrhagias.

Com effeito é um facto averiguado em pathologia humana e em pathologia experimental, a existencia de hemorrhagias gastro-intestinaes e pleuro-pulmonares n'os differentes casos de diphteria.

Os bordos livres das valvulas auriculo-ventriculares são por vezes edemaciados e apresentam pequenas granulações roseas. Esta endocardite valvular é sobretudo frequente a altura da mitral.

A côr do myocardio é quasi sempre alterada. Alternam confusamente as zonas pallidas com as zonas vermelhas, misturadas, por vezes, com pontos amarellos que correspondem geralmente a fócos de desintegração, o que se verifica pelo exame histologico.

Ao lado d'estas lesões macroscopicas que n'o homem, como vimos pelas observações anteriores, podem faltar completamente, outras mais importantes nos apparecem: — as lesões microscopicas. Estas alterações devem assentar sobre os quatro elementos fundamentaes que se encontram n'o coração: elementos musculares, tecido conjunctivo, vasos sanguineos e elementos nervosos.

Infelizmente o estudo das alterações dos elementos nervosos do myocardio ainda não está feito, e nem talvez se possa conseguir n'o momento actual da sciencia histologica. Comtudo essas alterações devem representar um papel importante n'a pathogenia das myocardites, que deve continuar a permanecer incompleta, emquanto lhes faltar este valioso elemento.

Limitar-me-ei, pois, a apresentar summariamente com Comba (1) e Molard e Regaud (2), as lesões encontradas em cada um dos outros elementos.

Lesões das fibras musculares — A fibra muscular apparece constantemente lesada n'os animaes mortos por intoxicação diphterica. Tal é a conclusão a que chegaram Comba e Molard e Regaud. Não são, porém, sempre as mesmas estas alterações. E sendo assim, serão estes estados pathologicos independentes uns dos outros, ou serão elles graus differentes do mesmo processo morbido?

Questão difficil de resolver e a que respondem os auctores das memorias citadas da seguinte fórma: — as primeiras lesões que apparecem são a da substancia contractil (perturbações da estriação), em seguida são as lesões do nucleo do cytoplasma as que apparecem, e finalmente a destruição completa da substancia muscular.

Estudemos successivamente cada uma d'estas alterações.

Alterações da estriação transversal da substancia contractil

Apparece em primeiro logar o estado granuloso. A cellula muscular substitue a successão regular dos seus elementos contracteis, por finas granulações opácas que se coram da mesma forma que os elementos contracteis

(1) Revista cit.
(2) Revistas citadas.

normaes. Este estado granuloso parece resultar da successão irregular dos discos fibrillares devida á sua deslocação.

Estas granulações soffrem n'os casos agudos a transformação gordurosa; mas já não succede o mesmo n'os casos chronicos.

Este estado granuloso parece devido á persistencia dos discos espessos. O estado fibrillar, caracterisado pela persistencia das estrias transversaes devidas aos discos delgados, denomina-se *estriado*. É uma phase mais adeantada do estado granuloso, que póde ir até ao desapparecimento completo da substancia contractil, o que nunca se observa em casos agudos.

A hyperplasmia (1) ou atrophia hyperplasmica, que é um estado particular da fibra cardiaca caracterisada pela diminuição absoluta ou relativa do numero dos cylindros contracteis, com augmento do protoplasma, é a mais commum das lesões observadas n'os casos chronicos. Os cylindros contracteis são ao mesmo tempo menos numerosos e mais delgados. Umas vezes apresentam-se sob o aspecto de pontos disseminados n'o protoplasma (fig. 4, Estampa VIII), outras vezes vêem-se rodeados por protoplasma finamente granuloso (fig. 8, Estampa IX).

Póde tambem observar-se a coagulação em massa da substancia contractil. É o denominado estado *homogeneo*.

Encontram-se tambem alterações importantes n'a continuidade das fibras cardiacas. O primeiro indicio de dissociação segmentar parece ser o apparecimento de troços incolores, sinuosos, correspondendo manifestamente ás superficies de contacto das cellulas successivas. Browicz (2) julga esta disposição como anormal e Przervoski (3) diz que ella se encontra n'o coração normal. Mollard e Regaud seguem a opinião de Browicz.

Estes segmentos por fim separou-se completamente.

Alterações das partes fundamentaes da cellula: cytoplasma e nucleo

A primeira alteração que se nota é a vacuolisação, isto é, um estado particular caracterisado pela presença n'o interior da fibra, ou sobre os seus bordos, de excavações cheias d'uma substancia que não toma as materias córantes. Os vacuolos têem dimensões variaveis: ora quasi invisiveis, ora

---

(1) Designação do prof. Renaut.

(2) Browicz — *Arch. f. path. Anat. Bd.* 134–1893 — *Ueber die Bedeutung der Veränderungen der Kittenbstanz der Muskelzellbanhen des Herzmuskels.*

(3) *Przewoski — Gazeta le karska,* 1893, n.º 24.

ESTAMPA VIII

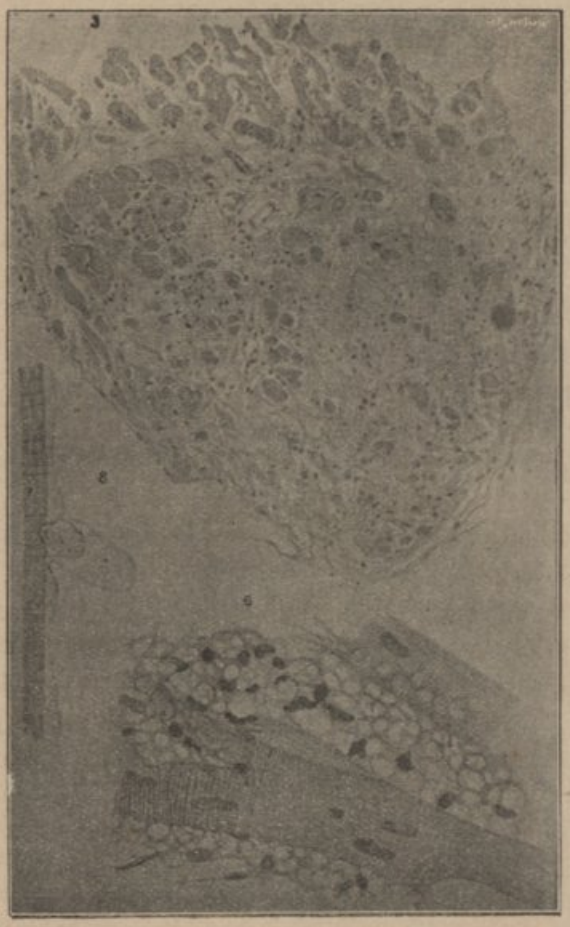


Fig. 3 — Fóco de esclerose. Tecido conjunctivo fibroso, denso. Fibras musculares muito doentes : vacuolos, hyperplasmia.
Fig. 6 — Territorio myocardico envadido pela neo-formação conjunctiva n'o estado mucoso.
Fig. 8 — Bordo d'uma fibra muscular. Bainha proto-plasmica. Nucleo muscular situado n'uma proeminencia descendente da fibra.

(Mollard et Regaud).

tão extensas como a propria fibra (fig. 3, Estampa VIII e fig. 4, Estampa IX). Muitas vezes o vacúolo parece extra-cellular.

Encontram-se os vacuolos, quer n'as fibras normaes de estriação longitudinal, quer n'as fibras tornadas mais ou menos homogeneas.

N'o primeiro caso são centraes e n'o segundo caso são ordinariamente

ESTAMPA IX

FIG. 4 — Fóco de esclerose com: *a)* uma fibra de que a metade esquerda é homogenea; *b)* uma fibra com grande vacuolo; *c)* fibra vacuolisada e muito hyperplasmiada; *d)* fibras em via de desapparecimento; *e)* leucocyto granuloso.
FIG. 5 — Territorio envadido pela neoformação conjunctiva n'o estado mixo-formativo.
FIG. 7 — Diapedese em torno d'uma fibra muscular.
FIG. 9 — Myoblaste de regressão.

(MOLLARD ET REGAUD).

peripherica ou mesmo extra-cellulares. O seu conteudo ora é incolor, ora pelo contrario toma uma côr azulada pela hemateina. Encontram-se estes vacuolos n'os casos de myocardite diphterica aguda.

Os vacuolos podem ser pequenos, circulares em córte transversal, ovalares em córtes longitudinaes, e podem, junto dos nucleos, desvial-os de

fórma, a darem-n'os a impressão d'um capillar sanguineo vasio, cortado transversalmente, e apresentando um nucleo de cellula endothelial. São os denominados pequenos vacuolos centraes *juxtanucleares*. A atrophia hyperplasmica das cellulas musculares a que já me referi, transforma-as em umas cellulas estreitas, onde ainda se pode reconhecer um resto de estriação: são os myoblastos de regressão (Mollard e Regaud) da figura 9 da Estampa IX. Nada sabemos do futuro d'estes myoblastos. Ou desapparecem ou tornam-se cellulas conjunctivas indifferentes.

Os nucleos musculares não augmentam de numero com a intoxicação, mas tornam-se vesiculosos, dilatados, e tomam mal a materia córante.

Segundo Mollard e Regaud a genealogia d'estas lesões, em resumo, é a seguinte:

Primeiro apparece o estado granuloso e desapparecem as estrias transversaes e ao mesmo tempo dá-se a fusão dos cylindros primitivos e a segmentação das cellulas cardiacas. Estes phenomenos representam apenas uma alteração da substancia contractil e não a morte da cellula. O cytoplasma e o nucleo são as unicas partes da cellula muscular que possuem as propriedades fundamentaes da vida cellular; a substancia contractil não é mais que um producto da elaboração do protoplasma.

Em segundo logar apparece a hyperplasmia pathologica que não é mais do que o resultado da reabsorpção dos cylindros contracteis doentes, pelo protoplasma.

Comparando a phase da evolução progressiva com a evolução regressiva pathologica, mostram-se-n'os estas formas cellulares com o aspecto do myoblasto. Sendo assim, seriam estas formas os dois termos extremos da vida da cellula muscular.

Em terceiro logar, quando a acção toxica se torna mais intensa, apparece-n'os a vacuolisação e a exsudação sarcodica, lesões que estão em relação com a morte da cellula.

Lesões do tecido conjunctivo. — N'o estado normal os espaços intermusculares do myocardio são occupados por um reticulo extremamente frouxo de tecido conjunctivo muito delicado, e por cellulas fixas estrelladas, de que os prolongamentos dirigidos em todos os sentidos são difficilmente visiveis.

Este tecido é facilmente alteravel mas myocardites diphtericas, comtudo as alterações da cellula muscular estão em primeiro logar

Devemos pois concluir com Comba [1]: «as alterações anatomo-patho-

---

[1] Rev. cit.

logicas interessam a cellula muscular, o tecido conjunctivo intersticial e os vasos; mas são constantes e mais intensas as alterações da cellula muscular.» As lesões anatomo-patholicas d'este tecido observam-se, não conjunctamente, mas successivamente.

O edema é a lesão inicial. E' formado pelos leucocytos emigradores. Esta leucocytose apresenta-se sob uma forma diffusa nodular muito abundante (fig. 7, Estampa IX). Estas cellulas leucocytarias têm um protoplasma muito pouco abundante por vezes mesmo difficilmente visivel, cercando um nucleo espherico, fortemente corado. Outras vezes têem um protoplasma abundante e emittem prolongamentos ramosos que parecem anastomosear-se com prolongamentos analogos de cellulas similares.

Os seus nucleos apresentam uma grande variabilidade e parecem estar alguns em phase de degenerescencia. Os capillares sanguineos d'esta região estão dilatados e contêm um excesso de leucocytos.

Pretendem Mollard e Regaud determinar a proveniencia e o papel d'estas cellulas. Julgam-n'as d'origem leucocytaria, sendo a leucocytose provocada pelas lesões das fibras musculares. N'os casos chronicos consideram-n'as como sendo o primeiro estado d'uma neoformação conjunctiva. Assim transformar-se-iam os leucocytos em cellulas conjunctivas. Para aventarem esta hypothese não se fundam em factos histologicos. Dizem que assim como se admitte a successão da forma mucosa do tecido conjunctivo á fórma embryonaria, não repugna admittir que estas pequenas cellulas leucocytarias representem a phase embryonaria da neoformação conjunctiva.

O estado mucoso do tecido conjunctivo é a lesão que se segue ao edema que acabei de descrever. As cellulas criam anastomoses entre si pelos seus prolongamentos; e elaboram, exsudam e accumulam, uma substancia particular, transparente, hyalina, semi-liquida, formada n'a sua quasi totalidade por mucina. Estas cellulas mucosas de corpos ramosos vêem-se muito bem na fig. 8 da Estampa VIII.

Em seguida a este estado mucoso segue-se a formação fibrosa. Ha porém um estado intermediario: o estado telo-formativo de Renaut. Apparece quando a substancia fundamental começa a tomar estructura fibrillar e a corar-se pela hemateina.

As porções do tecido fibroso (fig. 3 e 4 Estampa VIII) que se encontram, são bem limitada e muito mais pequenas do que as do tecido mucoso.

N'as figuras 1 e 2 da Estampa X vê-se que o tecido fibroso partindo d'um ponto central, em que as fibras musculares quasi desappareceram, se insinua entre as fibras musculares que estão em volta d'este centro disso-

ciando-as. Este tecido é constituido por cellulas fixas pouco abundantes e por uma substancia fundamental, fibrillar, densa.

As fibrillas conjunctivas são agrupadas em fasciculos que se ordenam em anneis, em volta das fibras musculares.

ESTAMPA X

Fig. 1 — Pequeno fóco de esclerose dissociante

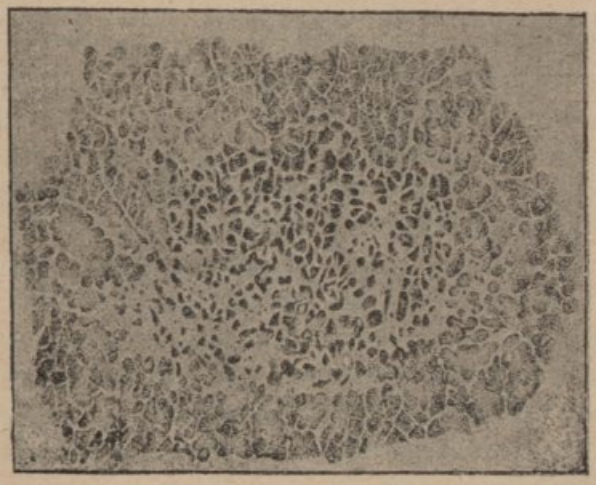


Fig. 2 — Fóco de esclerose

(Mollard et Regaud).

Ha tambem fibras elasticas.

A riqueza do tecido conjunctivo em vasos capillares varia n'a razão inversa da sua densidade. Assim são muito estreitos e pouco numerosos n'o tecido fibroso e são enormes n'os territorios em que a neoformação conjunctiva se

nos apresenta n'um estado intermidiario entre o tecido mucoso e o tecido fibroso. D'aqui se conclue a alta importancia que a vascularisação ha de ter na constituição da placa da sclerose, isto é, n'a histogenese do tecido conjunctivo pathologico. N'o principio a vascularisação da região doente apparece augmentada, mas ao passo que a destruição total ou parcial dos elementos musculares começa a accentuar-se, e ao passo que começam a constituir-se tecidos onde as trocas nutritivas só se dão com difficuldade, assim a vascularisação vai diminuindo.

Alterações n'os vasos sanguineos

Segundo Mollard e Regaud a endarteria raras vezes é atacada e só a tunica media é que apresenta lesões importantes. A stenose observada n'estes vasos é devida a estas ultimas alterações anatomo-pathologicas. A tunica media das arterias myocardicas é constituida por fibras musculares lizas, e por elementos elasticos misturados em proporções variaveis, e cercados de tecido conjunctivo muito denso. Parece, apezar da difficuldade do exame, que se têm observado lesões do lado das fibras lizas identicas ás das fibras estriadas.

Mollard e Regaud acreditam mesmo n'a simultaneidade das lesões arteriaes e musculares. Produz-se a homogeneidade das fibras lizas n'os casos graves, e produzem-se vacuolos intra e extra-cellulares n'os casos sub-agudos. Os leucocytos penetram então n'a tunica media em grande quantidade. Quando a doença é chronica as fibras lizas arteriaes são transparentes, parecendo não conter substancia contractil.

As veias, á parte as thromboses que, por vezes se produzem, nada n'os apresentam de anormal.

Em consequencia d'estes resultados histologicos, e recordando as observações de Rabot e Philippe, (1) somos forçados a concluir que as lesões do myocardio condensam alterações d'ordem muscular, conjunctiva, vascular e provavelmente nervosa, o que não se póde ainda averiguar por falta de elementos d'exame.

Mas dada esta conclusão lembra logo determinar em quaes d'estes elementos se deram as lesões primitivas e em quaes as lesões secundarias. Isto é, determinar quaes das lesões encontradas são produzidas pela toxina

(1) Vejam-se as conclusões a que eu cheguei, differentes das dos auctores citados, apezar de me fundamentar n'as mesmas observações.

diphterica e quaes as que são uma consequencia da influencia distrophica reciproca dos elementos anatomicos primitivamente lesados.

Em resumo: desejamos saber qual é a pathogenia d'estas lesões.

Mollard e Regaud escrevem um longo artigo sobre este assumpto, para chegarem á conclusão de que a pathogenia das lesões do myocardio é complexa, e que resulta da acção de factores multiplos de que a parte respectiva não póde ser ainda exactamente determinada.

Vou aqui deixar apenas um resumo rapido d'essa doutrina, aliaz interessante, e não lhe dou largo desenvolvimento, attendendo a que são demasiado hypotheticas as bases que fundamentam o edificio histo-pathogenico das myocardites diphetericas.

Ha tantas theorias para explicar o processo esclerogeneo quantos são os elementos constituitivos do myocardio.

N'o predominio d'uns sobre os outros é que assenta a theoria.

Pomos já de parte a theoria nervosa que talvez venha a ser verdadeira, mas que por emquanto não assenta em facto algum positivo. Ficamos assim reduzidos ás tres seguintes:

1.ª THEORIA — *As lesões musculares são primitivamente produzidas* pela intoxicação diphterica e desempenham um papel fundamental n'a producção do processo esclerogene. Os argumentos em que se fundamenta esta asserção são os seguintes;

1.º Sabemos que os phenomenos de reparação das lesões parenchymatosas são muito lentos, e demonstra-se que estes phenomenos produzem, em volta dos fibras musculares doentes, modificações do meio vasculo-conjunctivo: hyperemia, hyperleucocytose intersticial, edema.

2.º Estando estas cellulas doentes o seu funccionamento hade ser imperfeito, e sabemos que a contracção muscular é um factor importante da circulação local.

3.º Estando esta alterada, e com ella o tecido conjunctivo, comprehende-se que as cellulas musculares, como reacção, possam constituir o ponto de partida d'uma incitação neoformativa. Estes argumentos pouco demonstram e esta theoria não é mais do que uma hypothese que se me afigura muito gratuita.

2.ª THEORIA. — *A vasculo-dystrophia é a causa principal do processo sclerogene.*

Com effeito dada uma lesão vascular deve seguir-se-lhe fatalmente uma dystrophia dos tecidos. Mas quaes são as lesões vasculares que poderão determinar a distrophia n'este caso? Não pode ser outra senão o aperto

progressivo das arterias. E como se produz este? Pela endarterite não, como já demonstrei; mas sim pelas lesões que descrevi na tunica media das arterias.

Posto isto podemos condensar em trez os argumentos mais importantes que se apresentam em defeza d'esta theoria.

1.ª As lesões da tunica media das arterias diminuem ou abolem a sua contractilidade e a sua elasticidade: factos importantissimos da circulação nos vasos capillares. Diminuindo assim a nutrição; apparece como consequencia a distrophia das fibras musculares.

2.º Ora sempre que as perturbações circulatorias determinam lentamente n'um parenchyma a atrophia dos elementos nobres, o tecido conjunctivo tambem é alterado e reconstituido em seguida sob uma forma finalmente fibrosa, que é o resultado final do processo sclerogeneo.

3.º Esta metamorphose do tecido conjunctivo laxo realisado com o auxilio dos vasos sanguineos, em redor das fibras musculares em via d'atrophia lenta, foi verificada por Mollard e Regaud em successivas observações em muitos dos animaes sujeitos á intoxicação diphterica.

Esta theoria parece d'entre todas a que está mais regularmente fundamentada, mas se Molard e Regaud levarem a effeito um trabalho por elles annunciado com o fim de determinar até que ponto são verdadeiras estas alterações dos vasos, ficará ella ou definitavamente demonstrada, ou, o que não é provavel, terá para sempre de ser posta de lado.

Não pode haver duvidas referentes ás toxinas produzirem alterações sobre os vasos.

Ainda recentemente o demonstrou Brodie (1).

Mas que alterações são e como se produzem?

O futuro o dirá.

3.ª THEORIA. — *O tecido conjunctivo laxo pode ser primitivamente attingido e, sem incitação alguma partida das fibras musculares ou dos vasos, póde espontaneamente reconstituir-se sob a forma fibrosa.*

Appoia-se esta theoria n'uma consideração toda hypothetica. Mas para demonstrarmos que a distrophia d'origem exclusivamente conjunctiva pode ser sufficiente para explicar o processo sclerogeneo, é necessario apoiar-nos em factos.

Esses não existem, como não existem para explicar a pathogenia d'essas alterações pela distrophia d'origem diversa.

---

(1) *The Lancet*, 1899, 4 de novembro.

Sei bem que o tecido conjunctivo laxo soffre alterações importantes e immediatas em casos de myocardite aguda, mas o que ninguem póde demonstrar, e o que custa a admittir é que estas lesões por si só sejam o ponto de partida da reconstrucção do tecido conjunctivo sob uma outra forma.

Outros argumentos, que parecem eliminar por completo esta theoria, são deduzidos do processo de reparação do tecido conjunctivo laxo. Com effeito ha uma demora grande, demora hoje bem averiguada no campo da pathologia experimental entre o momento em que apparecem as lesões agudas e aquelle em que começa a neo-formação conjunctiva. Esta demora póde ser de varios mezes no coelho.

Custa pois a admittir que estas lesões sejam uma consequencia d'aquellas, tanto mais que sabemos pela physio-histologia que é o tecido laxo o que dentre todos mais depressa e mais facilmente se regenera.

Veem-se curar, sem deixar signal algum no tecido conjunctivo laxo, edemas de todas as especies.

Sei bem que estas considerações podem ter uma resposta.

O tecido conjunctivo laxo seria o primeiro attingido, seguidamente sel-o-iam as fibras musculares, as cellulas nervosas, os vasos sanguineos e seriam estas lesões as que por sua vez determinariam o processo sclerogeneo.

Não me parece porém admissivel esta complexa hypothese, principalmente n'as intoxicações chronicas, em que, dia a dia, se vão observando as lesões musculares, por exemplo, que se constituem vagarosamente, progressivamente. Não iria assim uma acção de momento determinar lesões tão profundas e tão demoradas na fibra muscular.

De tudo isto se conclue que o tecido conjunctivo não é por si só, e d'uma maneira autonoma, o ponto de partida do processo sclerogene.

De todas estas theorias a vasculo-distrophica é o que me parece mais rasoavel, comtudo parece que não podemos ir alem da conclusão de Mollard e Regaud, conclusão com que Comba concorda tambem, embora a apresente menos explicitamente e com menor desenvolvimento: «As lesões finaes são o resultado das acções pathogeneas multiplas, de que a parte respectiva fica ainda para determinar com precisão em cada caso particular».

As lesões dos vasos sanguineos peripherico resumem-se em *dilatações* mais ou menos accentuadas, dilatações que foram ultimamente estudadas por Brodie (*The Lancet, 1899*), que já citei; em *thromboses* disseminadas n'as venulas e arteriolas; e na *alteração*, em algumas arterias, da tunica media.

A pericardite e a endocardite, podem apparecer sob esta influencia.

Barbier cita um caso dos mais nitidos, d'origem streptococica.

Parrot mostrou, contra a opinião corrente, que a endocardite era extremamente rara, e demonstrou que a opinião contraria era baseada sobre um erro de interpretação dos observadores, que confundiram os nódulos hematicos valvulares com producções inflamatorias. Comtudo podem apparecer e determinar a formação de coágulos fibrinosos estratificados podendo produzir uma thrombose cardiaca mortal.

Os pericardites d'esta natureza embora raras, observam-se já em maior numero de casos.

As ecchymoses sub-pericardicas são relativamente vulgares.

Por vezes tambem apparecem lesões diffusas e graves do myocardio attribuiveis a estas associações microbianas. São tambem parenchymatosas e intersticiaes.

Sobre os vasos observam-se com maior intensidade as alterações anatomo-pathologicas anteriormente descriptas.

Alterações no sangue

Alterações dividas ao bacillo diphterico e á sua toxina: — No sangue do coração foi assignalada a existencia do bacillo de Loffler. (Observações de Frosch, Barbier e Richardière) (1).

O sangue é alterado no sua côr, na sua consistencia e na sua composição.

Côr. — Geralmente é modificada. A côr é enegrecida e coincide quasi sempre com o seu estado fluido. Mancha as mãos como sépia; os orgãos que elle impregna tomam um tom bistre caracteristico. Por vezes toma um aspecto de geleia muito particular. Sanné viu-o uma vez com uma côr mais amarella que a sépia.

Consistencia. — Variavel. Quando a asphyxia domina a scena morbida, o sangue é muitas vezes fluido e negro. Em outras circumstancias o sangue toma uma tendencia mais ou menos notada para perder a sua homogeneidade; os seus elementos dissociam-se; fica fluido em certas regiões e coagula-se em outras, notavelmente no coração e nos grossos vassos.

A existencia dos coágulos, n'os vasos, verificada pela autopsia, deu logar a longos debates afim de determinar a sua natureza.

No momento actual a questão está posta de lado.

Devemos comtudo fazer notar que, sendo estes coágulos, na grande

(1) Obr. cit. — Um total de 14 observações.

maioria dos casos de formação agónica, varias vezes, porém, como atraz já fiz notar, podem organisar-se durante a vida, determinando thromboses.

Composição. — E' egualmente modificada.

As alterações do plasma são mal conhecidas.

E' provavel que a fibrina do sangue diminua como n'a maior parte das doenças geraes infecciosas e que, sob a influencia da toxina diphterica, se faça uma desaggregação do plasma.

A producção das falsas membranas não está pois em relação com o excesso da fibrina do sangue, como se julgou, mas sim com as alterações que o bacillo de Löffler e principalmente a sua toxina produzem.

Os saes de potassio diminuem, d'uma maneira notavel, n'o sangue dos diphtericos.

Vejamos agora quaes são as transformações que se observam, quer do lado dos globulos vermelhos, quer do lado dos leucocytos.

O numero dos hemacias (observações de Quinqaud, Lecorché e Talamon, Binaut) diminue sem que haja proporção entre este phenomeno e o gráu de gravidade da doença.

Quinquaud póde, porém, demonstrar que nos globulos vermelhos o poder de absorpção da hemoglobina pelo oxigenio diminue tanto mais quanto a doença se aggrava.

Sobre o numero dos globulos brancos n'o sangue dos diphtericos fizeram-se ultimamente, n'o campo da pathologia experimental, trabalhos muito interessantes. Mas antes de apresentarmos os seus resultados. será bom lembrar que, n'o campo da observação clinica, de ha muito varios investigadores (Quinquaud, Binaud e outros) tinham chegado á conclusão de que na dipheteria o numero dos globulos brancos crescia com a gravidade da doença.

Foi esta opinião seguida moderadamente por Gabritchewsky (1) e contradictada por Schlesinger (2) que teve occasião de verificar por mais d'uma vez, a existencia d'uma hyper-leucocytose, muito pronnunciada em creanças não gravemente attingidas, e, vice-versa, a hypoleucocytose n'um caso de gravidade media e em dois casos graves.

Esta opinião de Schlesinger está hoje confirmada pela pathologia experimental, como passo a mostrar.

Os trabalhos a que ha pouco me referi e que se chocaram n'uma ligeira

---

(1) *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1894.

(2) Schlesinger — *Arch. F. Hinderheilkund*, Bd. XIX, 378.

discussão, devem-se a Nicolas e Courmont que publicaram a sua memoria em 1897 (1) e a Besredka que publicou o seu trabalho em 1898 (2). Nicolas e Courmont escreveram um novo artigo em 1898 (3), em resposta á memoria de Besredka.

Todos estes experimentadores verificaram que a intoxicação diphterica produz no coelho reacções leucocytarias muito inconstantes: umas vezes hyperleucocytose insignificante ou mesmo hypoleucocytose, outras vezes hyperleucocytose enorme e progressiva até á morte.

Este facto levou Nicolas e Courmont á conclusão de que o organismo atacado pela toxina diphterica, umas vezes não pode reagir sob o ponto de vista leucocytario, ou reage d'uma maneira que não é apreciavel; e outras vezes reage sem difficuldade, chegando os globulos brancos a apparecer n'a enorme quantidade de 40:000 e 89:000 por mm. cubico.

Alem d'isso fazem notar que estes extremos traduzem um ataque profundo produzido pela toxina n'o organismo e tal que, ou elle se torna incapaz de reagir, ou se torna inapto para regular a reacção que pode ultrapassar todo o limite.

Esta interpretação de factos verdadeiros, se por um lado era imparcial, por outro lado parecia vir ferir um pouco a theoria phagocytaria de Metchnikoff.

Apparece então a memoria de Besredka, feita n'o laboratorio de Metchnikoff, dando uma interpretação differente e engenhosa a estas observações, de forma a transformar aquella conclusão n'uma outra muito naturalmente deduzida e vindo em appoio da theoria phagocytaria. As duas memorias tiveram, como bem o assignalam Courmont e Nicolas na sua replica, duas origens diversas. Estes importaram se mais com os factos e d'elles tiraram conclusões que não visavam vir em apoio d'esta ou d'aquella concessão theorica, pelo contrario Besredka apresenta desde o principio a preoccupação de defender uma theoria.

Seja porém como fôr, a memoria d'este sabio é original e consegue demonstrar perfeitamente que estas apparentes contradicções, desde que sejam bem estudadas, não são mais do que uma confirmação brilhante da theoria de Metchnikoff.

Começa por fazer notar que, para que a reacção leucocytaria tome o

---

(1) *Arch. de Med.*, 1897, pag. 737.
(2) *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1898, pag. 305.
(3) *Arch. de Med. exp.*, 1898, pag. 592.

caracter d'um phenomeno physiologico e regular de protecção do organismo, é necessario que se lhe encontrem qualidades em relação com a funcção que se lhe attribue.

Para que os leucocytos possam ter o titulo de phagocytos, precisam, em primeiro logar, dar provas da sensibilidade chimiotactica, isto é, affluir em grande numero ao sangue, demorar-se ahi durante o tempo em que o organismo está sob a influencia da infecção e não desapparecerem senão quando o organismo estiver livre de perigo, ou quando em lucta desigual, e em peor campo tenham de ficar vencidos.

Em segundo logar devem ter a propriedade de englobar e de digerir os micro-organismos inimigos. São estas duas complexas propriedades as caracteristicas dos phagocytos.

Devemos notar que entre os leucocytos alguns ha que não têm estas propriedades, isto é, que não são phagocytos. D'entre todos uns o são por excellencia: os leucocytos polinucleares.

E' devido a este facto que Besredka se liga nas suas experiencias especialialmente á determinação d'esta especie de leucocytos.

Diz o auctor que foi levado a seguir este caminho por ter notado que, se nas outras doenças infecciosas ha parallelismo entre o numero total dos leucocytos, em geral, e dos polynucleares, ao passo que na diphteria nunca encontrou tal parallelismo.

No decurso d'esta notavel memoria toma-se por vezes a palavra hyperleucocytose por augmento de leucocytos polinucleares, o que é menos exacto e menos correcto; hyperleucocytose é o augmento dos leucocytos, em geral.

Pelo menos é a significação que a etymologia indica e que todos acceitam e por isso com razão Courmont e Nicolas criticam esta confusão, n'a replica a que já me referi.

Para não me alongar demasiamente, vou apresentar em resumo as conclusões do trabalho de Besredka.

Nas intoxicações por uma só vez, as variações do numero dos polinucleares formam uma curva, tendo a forma parabolica, de que o maximo sobrevem pela 12.ª ou 16.ª hora depois da inoculação, o maximo alem do qual os polinucleares decrescem rapidamente e regularmente, até á morte do animal inoculado.

Nas intoxicações lentas a marcha dos polinucleares é representada por curvas de oscillações bastante extensas, tendo comtudo por caracteres essenciaes — manter-se sempre acima do numero normal e não se interromperem em momento algum da intoxicação.

Nas creanças diphtericas, em via de cura, observa-se uma hyperleucocytose polinuclear muito nitida, a qual dura em media de 12 a 15 dias até á cura completa.

Quando a evolução da diphteria não é regular e quando n'o decurso da doença sobrevêm phenomenos impedindo a cura, demonstra-se uma correlação frisante entre o grau de polinucleose e a gravidade da doença, não chegando a haver hyperleucocytose polinuclear caracteristica nas creanças, que, apesar da injecção do sôro, se não curam.

Estes resultados vem demonstrar que, embora não haja uma relação intima e constante entre os leucocytos e a toxina diphterica, esta relação é invariavelmente verdadeira em face da concepção phagocytaria.

Alterações devidas ás associações microbianas

A mudança de côr do sangue é especialmente observada n'os casos em que se dão as associações microbianas.

Dos outros phenomenos physicos nada ha a notar.

Os phenomenos phagocytarios observam-se com mais intensidade n'estes casos, o que aliaz se comprehende muito bem.

De resto nada mais digno de registo.

Alterações no apparelho uro-genital

Lesões devidas ao bacillo diphterico e á sua toxina. — *Orgãos genitaes:* — Os orgãos genitaes, tanto do homem como da mulher, podem ser a séde de infecções diphtericas. Se podemos encontrar as membranas diphtericas na vagina da mulher, como no caso que já citei atraz, quando tentei demonstrar a identidade da diphteria humana e da diphteria aviaria, (1) tambem na urethra do homem pode apparecer a infecção (2).

O dr. Haultain n'uma communicação feita á *Edinbourg Obstetrical Society* (3), em que estuda o diagnostico bacteriologico da febre puerperal e conjunctamente a acção do sôrotherapia, como meio de tratamento, cita um caso de febre puerperal diphterica, caso diagnosticado em face do exame

---

(1) Souvestre — These de Paris já cit., pag. 47.

(2) Herbertt Gregory — *Diphteria na urethra*, The. — *Brit. Med. Journal*, 1898, 1.º vol. pag. 806.

(3) *The Lancet*, 1897, 1.º vol. pag. 1745.

bacteriologico e melhor ainda em face das applicações do sôro antidiphterico que deram um resultado brilhante, curando-se a doente em poucos dias.

Nada mais encontrei referente a lesões dos orgãos genitaes.

Orgãos urinarios. — As lesões diphtericas importantes d'estes orgãos localisam-se ao rim. O bacillo diphterico foi n'elle observado onze vezes (Frosch e Kutscher), mas as lesões apresentadas por este orgão são exclusivamente produzidas pela toxina diphterica (1).

Macroscopicamente verifica-se a existencia da congestão simples com o augmento de volume do orgão. A congestão limita-se por vezes á parte cortical; mas pode tambem apparecer no parenchyma. Com a nephrite o rim torna-se amarello e molle e a sua capsula sã destaca-se facilmente sem rasgar o parenchyma.

A superficie exterior do rim é semeada de pontos vermelhos.

Microscopicamente encontram-se as lesões em todos as partes do orgão. Vou descrevel as, seguindo os trabalhos de Morel (2).

Glomerulo. — As ansas vasculares do glomerulo são extremamente dilatadas e cheias de globulos sanguineos. Os seus nucleos apparecem muito córados, mas não são mais numerosos do que no estado normal. Não ha glomerulite. Em certos pontos vê-se em redor dos nucleos pequenas gottas de gordura.

Capsula de Bowmann. — As cellulas epitheliaes do revestimento d'estas capsulas parecem maiores. Algumas contêm no seu protoplasma pequenas gottas do gordura. Geralmente a cavidade glomerular é absolutamente vazia, comtudo n'alguns casos apparece cheia por um ligeiro exsudato coagulavel pelo acido osmico, exsudato que apparece entre a capsula e as auras capillares, sob a apparencia d'um véo ligeiramente granuloso.

Tubos contornados. — Os tubos são consideravelmente alargados e irregularmente arredondados.

As extremidades livres das suas cellulas epitheliaes, encontram-se alteradas e as partes das cellulas que persistem parecem normaes e corando-se bem o seu nucleo.

Por vezes, menos vulgarmente, as cellulas epitheliaes apresentam dege-

---

(1) Tal é a opinião do medico russo Schtchegloff. (*Meditz. Oboz.*, 1897, n.º 8) cit. pela *Revue de Med.*, pag. 592. Examinou muitos rins diphtericos sem conseguir encontrar o bacillo de Löffler.

(2) These cit. pag. 80.

nerescencia vacuolar, degenerescencia pouco intensa, que não dá logar á formação de grumos mocosos n'o interior dos tubos.

Tubos rectos e tubos collectores, — Quando são observados em preparações, não tratadas pelo acido osmico, estes tubos parecem não ter alterações tratadas por este reagente; vê-se d'uma maneira constante que o seu endothelio tem gottas gordurosas, extremamente finas, e extremamente numerosas.

Quasi todos os tubos apresentam esta alteração, comtudo alguns ha que são absolutamente indemnes sobre a extensão, em que se podem seguir.

Vasos. — Geralmente muito dilatados. O endothelio dos capillares podem conter cellulas carregadas de pequenas gottas gordurosas.

Podem romper-se (1).

As hemorrhagias são sub-capsulares, raras vezes parenchymatosas ou glomerulares.

A lesão renal póde, porém, ir mais longe. O epithelio capsular apresenta-se então degenerado, havendo exsudação de sôro albuminoso com globulos sanguineos e restos de cellulas epitheliaes na cavidade da capsula.

Estas lesões são identicas ás observadas depois da intoxicação pelo phosphoro ou pelo arsenico e são traduzidas clinicamente pelo symptoma da albuminuria.

A anuria que por vezes se observa, não é principalmente devida ás alterações do tecido renal, mas sim á diminuição da pressão sanguinea (2).

Lesões devidas ás associações microbianas. — É as associações microbianas que se devem attribuir as nephrites em fóco, descriptas por OErtel.

Estes fócos são formados por leucocytos situados, ora sob a capsula e penetrando mais ou menos n'a substancia cortical, ora n'o parenchyma renal.

Com as associações microbianas é que apparecem os casos de nephrite mais graves, o que em parte é talvez devido á acção complexa das toxinas das differentes especies associadas.

---

(1) J. J. Marques Guimarães. — Contribuição para o Estudo das Nephrites agudas — *Dissertação inaugural* — Lisboa, 1897, pag. 35.

(2) E' este o assumpto tratado desenvolvidamente por John Biernaki: *The continuity of the toxic process in fatal case of diphteria — Brit. Med. Journal*, de 27 de fevereiro de 1900.

Alterações n'os orgãos dos sentidos

Lesões devidas a acção do bacillo diphterico e da sua toxina. — *Rhinites.* — Depois dos trabalhos de Lack e Lister, (1) e outros, somos forçados a acceitar que as rhinites fibrinosas são, geralmente, de natureza diphterica. Tal é tambem a opinião de Jobn Mid (2) comprovada por todos com analyses bacteriologicas repetidas.

Lesões oculares. — *Conjunctivite.* — Tem-se verificado a existencia de conjunctivites diphtericas com pseudo-membranas que, destacando-se, deixam leves erosões que se complicam de inflammação consecutiva.

São interessantes os casos citados por Lucy Fleumiug (3) e de Snell (4). O caso de Snell foi curado pela antitoxina diphterica, apesar de terem surgido complicações bastante importantes.

Alterações corneas. — Segundo Coppez (5) a theoria da invasão da cornea pelos streptococcus é insufficiente para explicar a necrose d'esta membrana n'a diphteria occular.

É necessario juntar-lhe a acção necrosante da toxina diphterica.

Esta toxina pode infiltrar-se na cornea quer pelas vias lymphaticas, quando existe uma ulceração, quer pela absorpção atravez do epithelio, sobretudo quando é coberto de cicatrizes recentes. Coppez verificou que a autitoxina diphterica tinha acção local benefica sobre estes casos. Morax (5) diz que só acha justificado o emprego local da antitoxina nas conjunctivites complicadas de alterações corneas, preferindo para os outros casos o uso do sôro por injecção sub-cutanea.

Lesões do ouvido. — No ouvido medio encontram-se inflammações sempre devidas ás associações microbianas.

N'o ouvido interno, especialmente n'o labyrintho e n'o nervo auditivo, encontram-se por vezes lesões importantes. São, porém, rarissimas. Cito apenas 4 casos. Um do Dr. Wilson (6) de uma mulher de 33 annos que foi atacada de diphteria com complicações auditivas.

---

(1) *La Semaine Médicale,* 1898, pag. 447.

(2) *The Brit. Med. Journal* — 1898, pag. 1249.

(3) *The Lancet* — 1897, 2.º vol. pag. 857. A case of diphterique conjunctivites.

(4) *The Lancet* — 1896, 1.º vol. pag. 712. A case of membranous Ophtalmic in an infant age six months.

(5) *La Semaine Médicale,* pag. 178, 1897.

(6) *American Journal of Medical Science.* October, 1897, cit. pelo *The Lancet.*

Não houve, porém, confirmação do diagnostico pela autopsia e mesmo o auctor apresenta-o apenas com um certo gráu de probabilidade: — *the deafness was probably due to labyrinthine lesion.* Os outros trez são descriptos por Moos (1) que, pela autopsia, reconheceu em trez creanças que a endolympha dos canaes semi-circulares membranosos estava coagulada por partes, notando-se alem d'isso a existencia de alterações catarrhaes na parede interna dos mesmos canaes.

Lesões devidas ás associações microbianas. — Nas fossas nasaes e na conjunctiva são insignificantes as lesões produzidas pelas associações microbianas. N'o ouvido só se conhecem as otites medias suppuradas primimitivas.

Estas, porém, podem determinar, por propagação, otites internas com lesões extensas dos nervos auditivos, dos vasos, do tecido conjunctivo, do periosteo e do rochedo (Moos).

O micro-organismo mais inculpado, e que sempre foi observado por Moos, é o streptococcus.

Roché (2) considera esta lesão muito rara n'o adulto; o que attribue ao beneficio prestado pelo methodo systematico das irrigações nasaes.

Alterações n'o systema nervoso

Tem-se encontrado o bacillo diphterico n'o bolbo (3), n'a protuberancia (4) e no cerebro (5), mas estas localisações são tão raras e a acção do bacillo está tão mal estudada, que podemos affirmar que todas as lesões anatomo-pathologicas do systema nervoso são devidas á acção da toxina.

Posto isto e fazendo notar que as associações microbianas não têm geralmente influencia na sua producção, ficamos reduzidos a estudar as alterações do systema nervoso produzidas sob a influencia da toxina diphterica.

Estudal-as-ei em face da pathologia humana e da pathologia experimental.

Começarei por apresentar uma descripção das differentes alterações nervosas.

---

(1) *The Lancet*, 1897, 2.º vol. pag. 1203.
(2) Th. cit. pag. 75,
(3) Observações de Barbier e Richardière, Th. de Cocurat.
(4) Observações de Barbier e Richardière, Th. de Cocurat.
(5) Observações de Froch. Memoria cit.

Todas as formas da diphteria, as mais ligeiras e as mais graves, podem ser seguidas da paralysias. Segundo Landouzy seriam mais communs n'a edade adulta do que na primeira edade. Apparecem ordinariamente n'a convalescença, oito a quinze dias depois da cura da diphteria. Podem tambem apparecer logo no segundo ou terceiro dia que se segue ao inicio da doença, ou, pelo contrario, trez ou mesmo quatro semanas depois.

As perturbações da motilidade tem por séde de predilecção o véo palatino e podem estender-se aos labios, á lingua e a pharynge.

Quando os phenomenos da paralysia se generalisam, os membros inferiores são, o mais das vezes, attingidos immediatamente depois do véo palatino. Observa-se então uma paraplegia, ora parcial, traduzindo-se apenas por difficuldade na marcha, ora completa, ficando o doente em condições de se não poder pôr de pé.

Os musculos dos membros superiores e os do tronco, só são attingidos depois dos musculos dos membros inferiores.

A paralysia dos musculos do pescoço apparece por vezes. A cabeça inclina-se e move-se debaixo da menor impulsão.

As paralysias diphtericas não são geralmente acompanhadas de amyotrophia, comtudo alguns casos ha, registados na sciencia, que demonstram esta associação.

Kraft-Ebbing cita um caso, n'o qual um certo numero de musculos ficaram atrophiados durante muito tempo.

Eleubrevg, Larne, Cohn e outros, tambem citam casos, mas são muito raros e a amyotrophia nunca apparece em condições comparaveis ás que encontramos por exemplo n'a nevrite alcoolica ou n'a nevrite saturnina, para citar apenas dois casos de nevrite toxica.

O mesmo se póde dizer das retracções fibro-tendinosas.

As perturbações locomotôras ataxiformes são bastante communs. As perturbações da sensibilidade são vulgares. Traduzem-se principalmente pela anesthesia que occupa o véo palatino, a pharynge, a parte superior da larynge, extendendo-se até aos membros, quando a paralysia se generalisa. A anesthesia é ordinariamente mais pronunciada nas extremidades. O signal de Romberg é bastante frequente. Os doentes sentem por vezes sensações de formigueiros e de entorpecimento.

As dôres são muito mais raras do que os phenomenos precedentemente descriptos.

Do lado da vista ha perturbações da accomodação que têm o duplo caracter de attingir simultaneamente os dois olhos e de não serem acom-

panhadas de paralysia da iris. Ao lado d'estas alterações está a diplopia, o estrabismo interno ou externo, simples ou duplo, a mydriasis, a myopia, a amblyopia, a ptosis e a cegueira completa.

Remak em cem casos de paralysia post-diphterica notou dez vezes uma paralysia do recto externo d'um ou dos dois olhos. O gosto é por vezes embotado. O ouvido tambem, por vezes, é attingido.

A paralysia diphterica torna-se terrivel quando fere os orgãos, ou da respiração ou do coração.

Estas manifestações produzem perturbações variaveis. Se a paralysia attinge, na larynge, os musculos phonadores apparece a dysphonia ou mesmo a aphonia e se attinge os musculos crico-arytenoideos posteriores (musculos inspiradores), fica a respiração gravemente compromettida, situação que a paralysia do diaphragma e dos musculos inter-costaes pode ainda mais comprometter. Do lado do orgão cardiaco podem apparecer syncopes mortaes.

As funcções genitaes são por vezes attingidas, indo até á impotencia completa.

A bexiga não escapa á paralysia diphterica.

Produz-se ou retenção de urina ou incontinencia, conforme a paralysia assenta sobre o corpo da bexiga ou sobre o esphyncter.

Apparecem, excepcionalmente, perturbações trophicas.

A intelligencia pode estar por vezes ligeiramente enfraquecida.

As perturbações motoras a que me referi podem, por vezes, deslocar-se, como o fizeram notar Gubler, Billard, Trousseau. Assim a paralysia d'um membro póde passar para outro, podendo em seguida reapparecer no que primitivamente foi attingido.

A ordem de successão das paralysias, segundo Alexandre Matchevariani [1], é a seguinte: «véo palatino, pharynge, larynge, accomodação, musculos do olho, membros inferiores, diaphragama, musculos da respiração, coração».

Nem todos apresentam esta ordem, que afinal é obtida por uma media dos casos observados por aquelle medico.

Estudamos agora a causa d'estas perturbações morbidas, que de certo hão de estar ligadas a alterações do systema nervoso, embora Bourges [2]

---

[1] Alexandre Matchevariani — *Sérum et frequence des Paralysies post-diphtériques — Th. de Lausanne,* 1899, pag. 27.

[2] Monographia cit., pag. 184.

diga que é fóra de duvida que se podem encontrar paralysias muito completas e muito extensas, em individuos cujo systema nervoso apresenta alterações insignificantes ou nullas.

Chega mesmo a affirmar que a toxina diphterica pode profundamente modificar a funcção antes de alterar o orgão.

Não posso de fórma alguma concordar com a opinião d'este illustre medico.

Suppondo mesmo que hoje, apezar de novos processos de technica, se não podem reconhecer lesões nervosas em alguns casos de paralysia, nem por isso devemos concluir que, de futuro, se não venham a descobrir.

Numerosas buscas têm sido emprehendidas com o fim de determinar as lesões nervosas que produzem as paralysias diphtericas.

Contradicções enormes existem entre muitos dos investigadores que se têm entregado a estes trabalhos.

Alguns não encontraram lesão alguma do systema nervoso n'os doentes mortos de paralysias diphtericas, não sabendo por isso como interpretar a apparição d'estes symptomas; outros, tendo observado uma degenerescencia muito pronunciada dos nervos, não hesitam em referir a paralysia a uma nevrite peripherica; outros ainda, têm notado lesões medullares concorrentes com lesões nevriticas, não podendo dizer se se trata d'uma nevrite ascendente ou d'uma myelite primitiva que, como consequencia, produza uma degenerescencia dos nervos; finalmente alguns auctores tendo demonstrado a existencia de fócos de myelite, sem alteração alguma dos nervos periphericos, declaram que as paralysias diphtericas dependem primitivamente d'uma lesão medullar.

Como se vê, todas as hypotheses possiveis têm sido aventadas e têm sido defendidas. Ultimamente appareceram estudos importantes sobre este assumpto, fundamentados quasi todos em trabalhos de pathologia experimental.

É por elles que vou dirigir-me n'a apreciação d'este assumpto.

Começarei por apresentar os resultados a que estes experimentadores e observadores chegaram. Referir-me-ei apenas aos trabalhos mais importantes apparecidos desde 1899.

Babinski [1] emitte a opinião de que a paralysia diphterica é constituida por uma nevrite.

N'a paralysia diphterica, diz elle, encontra-se a nevrite periaxil. A de-

---

[1] Babinski — *Anatomie path. des nevrites periph.* (*Gaz. hebd. de med. e de chir.*, 1890, pag. 374 a 383) e Charcot et Bouchard — *Traité de med.*, 1894, vol. VI, pag. 773.

generescencia walleriana é mais rara do que n'os outros casos de nevrite. Não admitte, comtudo, a origem peripherica d'esta nevrite; attribue-a a uma modificação chimica das cellulas nervosas ou dos cylinders-axis.

Stcherbach (1) observou lesões n'os nervos dos animaes intoxicados, e Hochhaus (2) não descobriu, em varios casos de paralysia diphterica, alteração alguma do systema nervoso ou peripherico.

Enriquez e Halliot (3) fizeram á Sociedade de Biologia, uma communicação sobre a myelite experimental obtida por meio da toxina diphterica injectada sob a pelle dos animaes em experiencia. Observaram lesões importantes: vascularisação excessiva, especialmente n'a substancia cinzenta; fócos de hemorrhagia, e, finalmente, fócos de myelite.

Estes fócos de myelite appareceram n'a substancia branca ao nivel do cordão anterior e do cordão lateral.

Pelo exame histologico notaram:

1.º — Uma proliferação da nevroglia;

2.º — Tubos nervosos em differentes estados de destruição;

3.º — Figuras com apparencia de cellulas nucleadas e que eram provavelmente corpos granulosos;

4.º — Capillares dilatados em grande numero. N'a ponta anterior havia cellulas completamente destruidas. Não havia alteração das meninges.

Le Crocq, filho (4), n'uma celebre e longa memoria publicada n'os *Archivos de Medicina Experimental,* chegou ás conclusões que constam do seguinte extracto:

«A inoculação sub-cutanea de culturas de bacillo de Löffler (esterilisadas ou não) provocam n'o coelho, desde que a sobrevivencia seja longa, um enfraquecimento da motilidade principiando n'os membros posteriores e extendendo-se em seguida aos membros anteriores, podendo chegar a provocar uma paralysia completa dos quatro membros.

A sensibilidade não apparece, em geral, attingida.

A toxina diphterica possue uma acção toxica muito poderosa sobre o

---

(1) Stcherbach — cit. por Bahinky n'o *Traité de méd.* Charcot e Bouchard, t. VI, pag. 769.

(2) Cit. por Bahinky, obr. cit.

(3) Enriquez e Halliot — *Myelite exper. par toxine dipht. Comptes rendus. Soc. biol.,* 1894, pag. 322.

(4) Le Crocq, fils — *Recherches expérimentales sur les alterations du systeme nerveux dans les paralysies diph. Arch. de med. exp.,* 1895, pag. 507.

systema nervoso. N'o coelho parece attingir exclusivamente a espinhal medulla, os nervos nudullares e a parte inferior do bolbo.

N'a espinhal medulla provoca alterações muito manifestas n'a substancia cinzenta: as cellulas nervosas tumefazem-se, coram-se mal e o seu nucleo e os seus prolongamentos desapparecem; em seguida a nevralgia e o tecido ependymario desapparecem, as cellulas nervosas atrophiam-se, podem mesmo desapparecer completamente e ser substituidas por tecido esclerosado.

A substancia branca só excepcionalmente apparece alterada. Esta myelite possue ordinariamente uma marcha lenta.

Do lado dos nervos, a toxina diphterica produz uma degenerescencia que começa por irregularidade do contorno das fibras nervosas, segmentação da myelina, hypertrophia e multiplicação dos nucleos. Em seguida o cylinder-axis secciona-se, a myelina reduz-se a granulos, o protoplasma torna-se abundante. Finalmente o cylinder-axis desapparece, o protoplasma torna-se de cada vez mais abundante, e os nucleos de cada vez mais numerosos. A myelina acaba por se reabsorver.

Esta degenerescencia encontra-se muito nitida n'as raizes anteriores ficando as posteriores quasi normaes.

Do lado do bolbo, a toxina diphterica produz tumefação das cellulas situadas n'a parte inferior. As partes media e superior permanecem normaes.

Os nervos craneanos não são atacados pela toxina diphterica. N'o coelho, á myelite primitiva seguem-se nevrites periphericas secundarias.

As paralysias diphtericas differem sensivelmente n'o homem e n'o coelho. N'o homem apparecem primeiro n'o véo palatino, n'o coelho apparecem *d'emblée* n'os membros posteriores.

N'o homem a diphteria parece poder produzir duas especies bem differentes de paralysias. Umas ficam localisadas á bocca, ao nariz, aos olhos, á larynge e á pharynge, e outras generalisam-se e podem attingir todo o corpo, principiando pelos membros inferiores.

É permittido suppôr, accrescenta o auctor da memoria, que as primeiras são devidas a uma nevrite peripherica primitiva e que as segundas dependem, como n'o coelho, d'uma myelite primitiva e de nevrites secundarias.»

Em 1896 Ceni (1), que se serviu, n'o exame histologico das lesões, do methodo de Golgi, diz que são os prolongamentos protoplasmicos das cellulas que são primitivamente atacados.

---

(1) Ceni — *Riforma medica*, 1896, n.º 31.

Em 1897 Mouravieff [1], fez sobre este assumpto uma communicação celebre á Sociedade dos Neurologistas e Alienistas de Moscou.

Seguindo as indicações de Gabritchewsky e de Berestrieff, que demonstraram que as paralysias, n'a cobaia, apparecem, em geral, muito tempo depois da inoculação da toxina diphterica, e surprehendendo o processo morbido em varias phases da sua evolução, chegou a conclusões muito interessantes e que vou apresentar em resumo:

1.ª — As primeiras lesões nervosas que apparecem, depois da inoculação da toxina diphterica n'as cobaias, são as modificações das cellulas da espinhal medulla, principalmente n'as pontas anteriores.

Estas lesões observadas pelo methodo de Nissl consistem principalmente, como póde vêr-se pelas figuras da Estampa XI, n'uma desaggregação da substancia chromatica, em uma chromatolyse de typo peripherico, e em uma formação abundante de vacúolos. Umas d'estas cellulas provavelmente morrem, mas outras podem restabelecer-se gradualmente. Durante as primeiras semanas não se notam alterações algumas n'os nervos periphericos, mas ao fim de cinco ou seis semanas observam-se lesões de nevrites muito evidentes: ao mesmo tempo que as cellulas da espinhal medulla se restabelecem ou se atrophiam completamente.

Que relação existirá, pergunta o auctor, entre as modificações das cellulas dos casos agudos e as nevrites dos casos chronicos?

Haverá entre ellas uma relação de causalidade?

A origem das nevrites n'os animaes pode ter diversas explicações:

1.ª — A degenerescencia dos nervos póde ser provocada pela destruição das suas cellulas.

2.ª — As nevrites são uma consequencia da intoxicação pelas substancias toxicas fabricadas pelo organismo consecutivamente ás perturbações apparecidas n'os processos chimicos.

3.ª — As modificações das cellulas não foram sufficientes para as levarem á morte, mas bastaram para attingir a regularidade das funcções vitaes dos seus prolongamentos, isto é, das fibras nervosas.

A primeira d'estas hypotheses não se póde acceitar attendendo á contradicção que existe entre o numero de cellulas alteradas, e o grande numero de fibras degeneradas (Obs. VII do trabalho de Mouravieff).

---

[1] Mouravieff — *De l'influence de la toxine diphtérique sur le systeme nerveux des cobayes. Arch. de med. exp.*, 1897, pag. 1156.

A segunda hypothese é perfeitamente gratuita e só á falta d'outra deverá ser acceita.

Finalmente, a terceira hypothese dá-nos a seguinte interpretação dos factos: a toxina diphterica produz modificações consideraveis n'as cellulas da espinhal medulla, que devem forçosamente fazer-se sentir sobre a nutrição das fibras

ESTAMPA XI

Fig. 1 — Cellula normal da ponta anterior

Fig. 2 — Cellula da ponta anterior com grande vacuolo

Fig. 3 — Cellula da ponta anterior. Desaggregação da substancia chromatica. Formação de vacuolos á peripheria.

Fig. 4 — Cellula da ponta anterior. Chromatolyse peripherica typica.

(Mouravieff).

nervosas para as quaes as cellulas servem de centro trophico, e d'ahi o desenvolvimento gradual das nevrites e das paralysias.

Differentes influencias accidentaes podem, além d'isso, influir n'o desenvolvimento gradual das nevrites.

N'esta hypothese não se nega a influencia directa da toxina sobre o nervo

peripherico: é possivel que esta influencia exista; mas o que se affirma é que as fibras que estão em relação com as cellulas alteradas não podem ficar intactas em seguida a uma lesão tão prolongada do corpo cellular.

2.ª — As lesões do cerebro e do bolbo não são muito sensiveis, comparadas com as precedentes. Consistem em uma chromatolyse e vacuolisação das cellulas. Raras vezes se encontra n'a substancia branca do cerebro uma desaggregação da myelina com globulos granulosos.

3.ª — Os ganglios espinhaes, n'a maior parte das vezes pouco modificados, podem comtudo apresentar alterações importantes n'as suas cellulas, havendo conjunctamente degenerescencia muito sensivel das raizes posteriores e do cordão de Goll.

Em resumo, julga Mouravieff que a toxina diphterica é um veneno electivo, isto é, que exerce a sua acção de preferencia sobre as cellulas motoras da espinhal medulla, e que, em geral, ataca o neuronio peripherico motor.

N'este trabalho limita-se o auctor exclusivamente ao campo experimental, abstendo-se de qualquer referencia clinica.

Acha que é possivel a analogia entre os phenomenos observados n'o homem e n'os animaes; mas tambem acha que estes phenomenos observados n'o homem são muito complexos e que resultam da influencia reciproca de varios factores entre os quaes colloca aquelle que chamára a sua attenção.

Parece-me sensata esta maneira de vêr a questão.

Uma discussão celebre que houve n'a Sociedade Medica de Berlim (1) sobre a paralysia diphterica, deixa-nos ver, por entre observações realisadas em cadaveres de paralyticos diphtericos, phenomenos analogos aos apresentados por Mouravieff.

O. Katz refere-se n'essa sessão ás suas investigações histo-pathologicas apresentadas anteriormente á mesma Sociedade (2).

E essas investigações assentam sobre as lesões anatomicas de 3 casos de diphteria, servindo-se para isso do methodo de Martin com o acido osmico. N'um dos casos toda a espinhal medulla apresentava alterações anatomicas. As cellulas da ponta anterior encontravam-se cheias de granulações negras, mas o nucleo e nucléolo existiam intactos; outras cellulas não continham gra-

---

(1) Li o extracto d'essa sessão em *La Riforma Medica*, 1897, vol. I, pag. 547. A sessão foi de 31 de março de 1897.

(2) Sessão de 24 de março de 1897 e citada em *La Riforma Medica*, 1897, vol. II, pag. 257.

nulações, mas o nucleo não era visivel. O cylinder-axis era circumdado de granulos escuros, mas conservava-se integro.

As fibras nervosas dos cordões posteriores estão mais alteradas do que as dos cordões anteriores e lateraes. O canal central, a nevroglia e as meninges da espinhal medulla estavam normaes.

Não encontrou hemorrhagias. As raizes posteriores estão quasi destruidas entre a medulla lombar e dorsal.

N'os nervos encontrou lesões n'o pneumo-gastrico, glosso-pharyngeo, facial, etc.

D'estas investigações concluiu o auctor (sessão de 31 de março de 1897) que n'a paralysia diphterica o systema nervoso apresenta alterações que são facilmente reconheciveis e que das cellulas passam aos seus prolongamentos.

Em resposta a esta communicação falaram Baginsky, Israël, Bernhardt, Rosin, Remak, Senator e Rothmann.

De todas as respostas a mais notavel é a de Remak. Para elle a questão da paralysia diphterica deve ser diversamente tratada, ou n'o sentido peripherico ou n'o sentido central; mas os 3 casos de Katz não são de paralysia diphterica n'o *sentido clinico puro*, porque se referem a casos extraordinariamente graves. N'os casos vulgares não concorda com a opinião de Katz, mas acrescenta: « Provavelmente não é exacto que as perturbações sejam sómente nucleares ou sómente periphericas ».

D'estes dois trechos da discussão a que me reporto, parece-me dever concluir-se que casos ha em que tanto apparecem lesões n'a medulla como n'os nervos periphericos, e d'accordo com Mouravieff, pelo menos em certos casos, a que Remak chama não clinicos — a propagação dar-se-á do corpo cellular para as fibras.

N'os outros casos, como accentua Remak, a acção da toxina dá-se tanto n'as partes centraes como n'as periphericas do systema nervoso por processos que ainda hoje n'os não foi dado conhecer por completo.

Ligo muita importancia a estes casos citados por Katz.

Ezio Luisada e Dante Pacchioni (1) n'uma memoria publicada em *Il Policlinico*, sobre a acção da toxina diphterica sobre o systema nervoso, lançaram-se n'um outro caminho de investigação a fim de estudar a *acção directa* da toxina sobre o systema nervoso. Espalharam a toxina sobre o cortex cerebral de cães, depois de lhe fazerem a trepanação, injectaram esta mesma toxina n'a cavidade rachidea depois da perfuração da dura-mater, assim como

(1) *Il Policlinico*, 1898, julho e agosto, pagg. 297 e 345.

n'a bainha dos nervos. A toxina diphterica applicada directamente sobre o systema nervoso central determina n'o ponto d'applicação lesões profundas de ordem inflammatoria e degenerativa.

As lesões extendem-se a uma distancia maior ou menor do ponto da applicação.

Aos phenomenos de reacção local juntam-se phenomenos geraes d'intoxicação, n'o caso em que os cães não estão immunisados. Quando o estejam as alterações do systema nervoso produzem-se da mesma maneira, embora fiquem mais localisadas.

Este facto demonstra que o systema nervoso é extremamente vulneravel pela toxina diphterica.

A toxina, posta em contacto com a espinhal medulla, penetra rapidamente em toda a sua espessura e em toda a sua altura, atacando de preferencia a parte cinzenta, o canal central e os cordões posteriores. Ella attinge tambem orgãos situados fóra da medulla e afastados do ponto de applicação, taes como: os nervos periphericos, o cerebello e o bolbo.

Como consequencia da invasão do bolbo, a morte sobrevem mais rapidamente n'os animaes sujeitos a estas experiencias, quando a toxina é empregada sobre a medulla do que quando é posta em contacto com qualquer ponto do cerebro.

Quando a toxina é collocada sobre o cortex cerebral determina as alterações caracteristicas das lesões corticaes. A morte, bastante tardia, é ainda devida, n'este caso, á penetração da toxina n'os centros bulbares.

A toxina injectada n'a bainha do sciatico determina, n'o nervo, um processo inflamatorio mais ou menos intenso, mas mais limitado do que aquelle que se determina n'os centros nervosos.

Do nervo passa a toxina á medulla seguindo sobretudo as raizes posteriores e produz uma myelite ascendente grave.

Atravessando a medulla produz a toxina, n'o sciatico do lado opposto, lesões inteiramente identicas ás lesões primitivas.

As lesões produzidas n'os fasciculos, depois da applicação directa da toxina sobre o systema nervoso central, são identicas ás descriptas por Vassale, Donaggio e outros auctores, em diversas intoxicações e em algumas doenças infecciosas.

N'a medulla as lesões predominantes são as dos fasciculos pyramidaes cruzados e dos cordões posteriores.

Histologicamente as alterações ferem mais as fibras do que os outros elementos do systema nervoso, e a lesão da fibra diz respeito especialmente

á myelina. Esta é modificada n'a sua constituição physica e chimica e perde as relações que tinha com os outros elementos constituitivos da fibra nervosa.

Pelo resultado d'estas experiencias se vê que, desde que a toxina se insinua n'a bainha dos nervos, estes são lesados n'um primeiro tempo; depois, seguindo-os n'a sua marcha ascendente, podem as lesões attingir os centros nervosos, e determinar ahi lesões importantes.

Vamos a vêr se, n'a bibliographia medica que pude colher sobre este assumpto, ha algumas observações que indiquem a existencia de identicos phenomenos n'o homem.

Factos que estejam para as observações experimentaes dos investigadores italianos Ezio Luisada e Dante Pacchioni, como as do allemão O. Katz, já citadas, estão para as do medico russo Mouravieff.

Parece-me que dois casos apresentados por Thomas n'o *Americain Journal of the Medical Sciences* (1), dão uma idéa aproximada e comparativa de que n'o homem as coisas se darão como n'o animal. Isto é, que a toxina desde que esteja em contacto com o systema nervoso, mesmo peripherico, póde por um caminho ascendente chegar a atacar os centros cerebraes.

Ambos os casos citados são de hemiplegias completas, diphtericas, que se seguiram a paralysias primitivas e localisadas; mas, o que é mais notavel, é que n'um dos hemiplegicos, a hemiplegia localisava-se ao lado direito com phenomenos de aphasia.

Vou agora, para concluir, referir-me a um celebre trabalho de Frederick Batten (2) que se funda sobre o exame anatomo-pathologico das lesões nervosas de 6 casos de paralysia diphterica. Usou para a coloração do methodo de Marchi, que preconisa, mas observou tambem pelos methodos de Nissl e de Pal.

Das figuras apresentadas n'esse artigo extractei as que correspondem ás Estampas XIII e XIII do presente trabalho.

Junto a cada figura vae a nota elucidativa, e por isso não estou aqui a demorar-me em mais largas considerações.

Para Batten, a lesão encontrada é uma degenerescencia parenchimatosa da bainha de myelina dos nervos, e parece seguir com Martin que ella começa pelos ramos nervosos mais finos. Reconheceu tambem em alguns casos lesões da medulla e das raizes anteriores e posteriores. Não nega as lesões

---

(1) Cit. por *The Lancet*, 1896, 2.º vol., pag. 899.

(2) *The Pathology of diphterial paralysis, by Frederick E. Batten — The British Médical Journal*, 1898, 2.º vol., pag. 1540 a 1546.

ESTAMPA XII

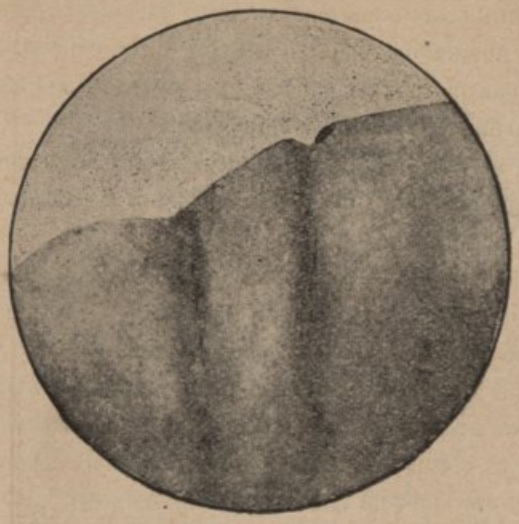


Fig. 1 — Ponta anterior n'um caso de paralysia d'phterica. A degenerescencia das raizes anteriores começa a vêr-se quando as fibras entram n'a ponta anterior.

Methodo de Marchi — Augmento 26 diametros.

Fig. 2 — Secção longitudinal do 4.º nervo craneano mostrando degenerescencia

Augmento 26 diametros.

(Frederick Batten).

ESTAMPA XIII

Fig. 1 — Secção longitudinal da raiz posterior da medulla cervical mostrando nitida degenerescencia quando ella passa atravez da substancia branca da medulla.

Augmento 26 diametros.

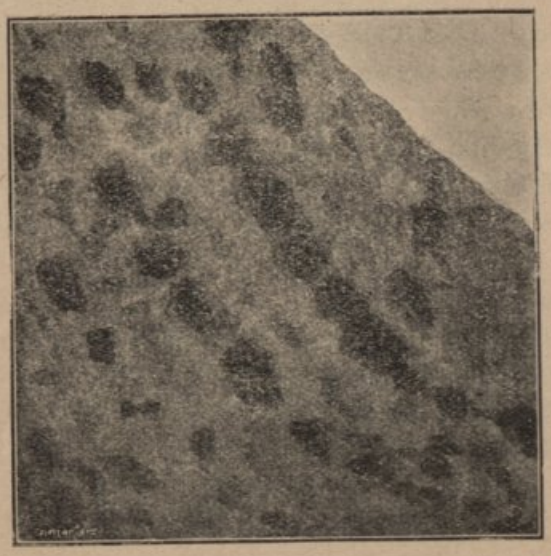


Fig. 2 — A mesma coisa vista com o augmento de 410 diametros.
A bainha de myelina está augmentada de volume e cheia de pequenos granulos negros.

(Frederick Batten).

cellulares descriptas por Mouravieff n'os animaes e accrescenta que as cellulas por elle observadas, talvez tivessem tido tempo de se restaurar.

Contra a opinião de muitos auctores encontrou com Meyers, Britow e outros os nervos craneanos degenerados. Faz notar que a localisação dos granulos de gordura não devem ser sempre considerados como uma prova evidente de degenerescencia e acaba por dizer, em conclusão, que é provavel que a lesão dominante n'a paralysia diphterica seja uma degenerescencia parenchimatosa da bainha de myelina dos nervos e que esta degenerescencia affecte conjunctamente as fibras motoras e sensitivas.

Parece, pois, inclinar-se mais, para considerar as lesões da paralysia diphterica como dependentes das alterações dos nervos periphericos.

Ultimamente appareceu uma monographia, sobre este assumpto, de L. Richau (1), que, apesar de mandar vir, me não chegou a tempo de consultar, antes de terminar o praso legal para a conclusão d'este trabalho.

Em face dos dados apresentados, nota-se ainda uma confusão grande, especialmente para determinar precisamente a pathogenia das lesões anatomo-pathologicas.

Parece-me, porém, que, em face dos trabalhos que acabei de apresentar, e que considero de completa actualidade, se podem tirar as seguintes conclusões:

1.ª — A toxina diphterica produz lesões n'as fibras nervosas, atacando principalmente a myelina; e n'os corpos cellulares ferindo especialmente a sua homogeneidade. Estas lesões podem existir em todo o systema nervoso tendo preferencia pelos nervos rachideos e em seguida pela medulla.

2.ª — A pathogenia d'estas lesões não é conhecida. É provavel, porém, que a toxina diphterica se localise a um ponto qualquer do systema nervoso, que o altere localmente e que a lesão se extenda em seguida a partir d'este ponto. D'esta consideração deduz-se que a lesão primitiva varia segundo os casos e que a sua irradiação se dá em differentes sentidos, segundo a primeira localisação.

Segundo Madsen (2) as paralysias serão produzidas pelas *toxonas*, a que atraz me referi, e que elle conseguiu isolar.

As suas experiencias parecem demonstral-o. Com effeito, diz elle, é impossivel admitttir a existencia da toxina livre n'a mistura:

$$1 + 2,1^{cc} \text{ de toxina};$$

(1) L. Richau — *Etude de la paralysie diphterique*, Nancy, 1899.
(2) Memorias citadas.

em primeiro logar, porque se approxima immenso do ponto de neutralisação e em segundo logar porque inoculando-a, o edema formado desapparece do 3.º ao 7.º dia, e nunca apparece a necrose ou alopecia que d'uma maneira geral nunca faltam depois da injecção da toxina. Verificando os resultados obtidos com a inoculação de misturas comprehendidas entre as doses:

Lo e L†,

e com mituras, parcialmente saturadas pelas fracções da unidade immunisante, observam-se paralysias (1) com todas as dóses de *toxina* injectadas; mas, emquanto que, com pequenas dóses, a cura é a regra, com grandes dóses quasi sempre sobrevem a morte.

A inoculação é muito longa até ao apparecimento das paralysias.

Segundo a quantidade de toxona injectada ella póde durar de 13 a 33 dias.

Estas são, em resumo, as conclusões a que chega Madsen sobre a pathogenia das paralysias diphtericas.

A demora n'o apparecimento das paralysias pode explicar-se pela hypothese que atraz apresentei: as toxinas são substancias vivas.

Os trabalhos sobre as toxonas precisam de novas confirmações e então talvez liguemos a hypothese ou só á substancia *hapthophora*, ou só á *toxophora*, ou a ambas reunidas; pois da sua reunião, em condições diversas, é que Ehrlich e Madsen julgam ter obtido a sua *toxona*.

O que é certo, porém, é que se não póde comprehender, sem admittir aquella hypothese, que uma pequena quantidade de toxina (ou talvez de toxona) possa depois de 33 dias de incubação produzir paralysias.

Tudo, porém, se comprehende desde que se admitta a sua reproducção n'o organismo inoculado. Quem sabe mesmo se, localisada a toxina ao systema nervoso, não encontra ahi um excellente meio de desenvolvimento.

É uma hypothese que se me afigura provavel.

Termino aqui a minha dissertação.

Procurei ser completo e tentei ser cuidadoso. De certo levará defeitos, mas a Faculdade de Medicina, a cuja erudita apreciação vae ser submettida, saberá desculpal-os perante a exiguidade do tempo e as deficiencias pessoaes.

---

(1) Rarissimas vezes deixam de apparecer.

RESUMO BIBLIOGRAPHICO

Resumo bibliographico dos livros e memorias mais importantes que consultei

ANTONIO MARIA BARBOSA — *Estudos sobre o garrotilho e o crup.* Lisboa, 1861.
BABINSKY — *Traité de Med. Charcot et Bouchard,* 1894.
BAUMGARTEN — *Revue de Med.* 1898.
BARBIER — *Semaine Médicale.* 1897.
BARDACH — *Ann. de l'Inst. Pasteur,* 1895.
BAYENNE ET ROGER — *Cr. Soc. biologie,* 1897.
BERDAL — *Histologie Normal,* 1894.
BERNARD PITTS — *The Lancet,* 1897.
BERNHEIM-FOLGER — *Centralb. f. Bakt.* 1896.
BESREDKA — *Ann. de l'Inst. Pasteur,* 1898.
BIGOT — Th. de Paris, 1899.
BLASSI ET RUSSO — *Ann. de l'Inst. Pasteur,* 1896.
BOURGES — *La Diphterie.* Paris, 1892.
BRODIE — *The British Med. Journ.,* 1899.
BRUCK — *Semaine Medicale,* 1899.
CAMARA PESTANA — *Centralb. f. Bakt,* 1899.
CENI — *Riforma Medica,* 1896.
CORNIL ET BABÈS — *Les Bacteries.*
COBERT — *Ann. de l'Institut Pasteur,* 1898.
CUOGHI CONTANTINI — *Il Policlinico,* 1898.
COCURAT — Th. de Paris. 1898.
CROCQ — *Arch. de med. exp.,* 1898.
CUIT — *Revue neurologique,* 1896.
COURMONT, DOYON ET PAVIOT — *Arch. de phys.,* 1896.
CHARLES LEPIERRE — *Lições de chimica biologica,* 1897.
COMBA — *La Sperimentale,* 1894.
DEGERINE (M.me) — Th. de Paris, 1889.
DR. DANIEL DE MATTOS — Dissertação do concurso. Coimbra, 1882.
DIEULAFOY — *Com. à l'Acad. de Med. de Paris* e *Manuel de Pathologie interne,* 1897.
DAREMBERY — *Hist. de Med.*
DRIEZZGOROSKY E REKOSOSKI — *Arch. de med. exp.* 1892.
DEMETRIADES (d'Athenas) — *Arch. de med. exp.,* 1895,
DELTHYL — *Journal de Med. de Paris,* 1894.
DUMAS — These de Paris, 1898.
DUPUY (EMILE) — These de Paris, 1898.

DANTE PACCHIONI — *Il Policlinico*, 1898.
ESCHERICH — *Centrabl. f. Bakt.*, 1890.
EZIO LUIZADI — *Il Policlinico*, 1898.
FRIEDBERGER E FROHNER — *Traite de med. veterinaire.*
FERÉ — *Semaine Medicale*, 1898.
FREDERICK BATTEN — *Brit. Med. Journ.*, 1898.
FLEUMING — *The Lancet*, 1897.
GONGENHEIM — *Ann. de laryngologie*, 1895.
GRUCHER E BOULLOCHE — *Traité de Med. de Brouardel*, 1897.
GRATIA E LIENAUX — *Bull. de l'Acad. royale de la Belgique*, 1898.
GALLEZ — *Bull. de l'Acad. de Med. royale de la Belgique*, 1898.
GIROD — *Revue de Med.*, 1891.
GAUTIER — *Les Toxines Microbiennes et anim.*, 1896.
GABRITSCHEWSKY — *Ann. de l'Instit. Pasteur*, 1894.
HAUSKALTER — *Com. au congrès de Nancy em 1896.*
HAAS — Th. de Paris, 1894.
HENRY (ARTHUR) — Th. de Paris, 1898.
HENRIQUES ET HALLION — *Revue neurologique*, 1893.
HERBERT GREGORY — *The Brit. Med. Journal*, 1898.
HANTAIN — *The Lancet*, 1897.
HUGUENIN — These de Paris, 1890.
JOOS — *Centralb. f. Bakt*, 1898.
JACOBI — *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1894.
JEAN DANYEZ — *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1899.
JOHN BIERNAKI — *Brit. Med. Journ.*, 27 de janeiro, 1900.
KANTHACK E STEPHENS — *The Lancet*, 1896.
KULMAM — *Semaine Medicale*, 1897.
KATZ — *La Riforme Medica*, 1897.
LEDOUX-LEBARD — *Arch. de med. exp.*, 1893.
LACK E LISTER — *La Semaine Medicale*, 1898.
MAXIMINIANO DE LEMOS — Historia da Medicina em Portugal, 1899.
MARTINS BASTOS — Nobiliarchia Medica, 1858.
MARFAN — *Semaine Médicale*, 1897.
MERY — *Semaine Médicale*, 1899.
MACÉ — *Traité de bact.*, 1897.
MARTIN — *Traité de maladies de l'enfance* de Graucher, Comby et Marfan.
MARTIN (L.) — These de Paris, 1897.
MOURAVIEFF — *Arch. de med. exp.*, 1897.
MORAX E ELNASSIAN — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1898.
MATCHEVARIANI — Th. de Lausanne, 1899.
MOOS — *The Lancet*, 1897.
MORAX — *Semaine Medicale*, 1897.
MID — *The Brit. Med. Journ.*, 1898.
MARQUES GUIMARÃES — Th. de Lisboa, 1897.
MOLLARD ET REGAUD — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1897.

MOREL — Th. de Paris, 1891.
NESTÉ — *La Experimentale*, t. XXX.
NICOLAS ET COURMONT — *Arch. de med. exp.*, 1897 e 1898.
PARK E WILLIAMS — *The Journal of Exper. Medecin.*, 1896.
PERCEPIED — *Medecine Moderne*, 1895.
RABOT ET PHILLIPP — *Arch. de med. exp.*, 1891.
RICARDO JORGE — *Gerez Historico.*
RILEY — *The Lancet*, 1896.
RILLIET ET BARTHEZ — *Traité de maladies des enfants*, 1891.
ROCHÉ — Th. de Poris, 1895.
ROGER ET GARNIER — *Revue Medicale*, 1898.
ROUX ET YERSIN — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1890.
RUAULT — *Traité de Med. Bouchard.*
SABATIER PHILIPPE — Th. de Paris, 1896.
SANNÉ — *Dicc. Dechambre.*
SCHMIDT E PFLAUZ — *The Lancet*, 1896.
SCHOTTELIUS — *Centralb. f. Bakt.*, 1896.
SCHREVENS — *Bull. de l'Acad. royale de Belgique*, 1894.
SCHEGLOFF — *Revue de Med.*, 1898.
ZCHUTZ SHARMAM — *The Lancet*, 1897.
SEVESTRE — *Semaine Medical*, 1897.
SILVA PEREIRA (DR. MANUEL JOSÉ) — Dissertação Inaugural, Coimbra, 1862.
SIMONIN ET BENOIT — *Revue de Med.*, 1898.
SNELL — *The Lancet*, 1896.
SPRONCK — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1895.
SOUVESTRE — Th. de Paris, 1896.
THIRIET — Th. de Paris, 1899.
THOMAS — *The Lancet*, 1896.
THORVALD MADSEN — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1899.
TRUMPP — *Centralb. f. Bakt.*, 1896.
WATELET — Th. de Paris, 1898.
WEBER E BLIND — *Revue de Med.*, 1886.
WIGLET UND EMERSON — *Centralb. f. Bakt.*, 1894.
WILSON — *The Lancet*, 1897.
WRIGHT — *Boston. med. aud. Surg. Journal*, 1894.
VARIOT — *La diphtérie et la serumtherapie*, Paris, 1898.

INDICES

INDICE DAS ESTAMPAS

INDICE DAS MATERIAS

1900

EGAS-MONIZ - DISSERTAÇÃO DE LICENCIATURA

MEDICINA