

Alterações n'ò baço

LESÕES DEVIDAS AO BACILLO DIPHTERICO E Á SUA TOXINA — O baço apresenta-se sempre volumoso, congestionado. Pelo côrte determina-se a saída de muito sangue. A observação microscopica dos côrtes 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 splênica parece absolutamente normal; mas ao nível dos corpusculos de Malpighi encontra-se uma accumulacão enorme de pequenas células 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'ò baço. Frosch, Kutschner e Barbier encontraram-n'ò n'um total de 18 observações.

LESÕES DEVIDAS Á ACÇÃO DAS ASSOCIAÇÕES MICROBIANAS — Além das hemorragias sub-capsulares nenhuma outra lesão se reconhece devida á acção das associações microbianas.

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

Alterações n'ò aparelho 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'ò sangue do coração mas nunca n'ò 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 flaccida e uma côr pallida, outras vezes o tecido cardiaco mostra-se como normal.

Não nos devemos, pois, ligar á descripção classica dos caracteres macroscopicos da myocardiite 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 agónica, 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 diphtherica. 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-Hirschfeld, 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 diphtheria 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 diphtherique aigue.*

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

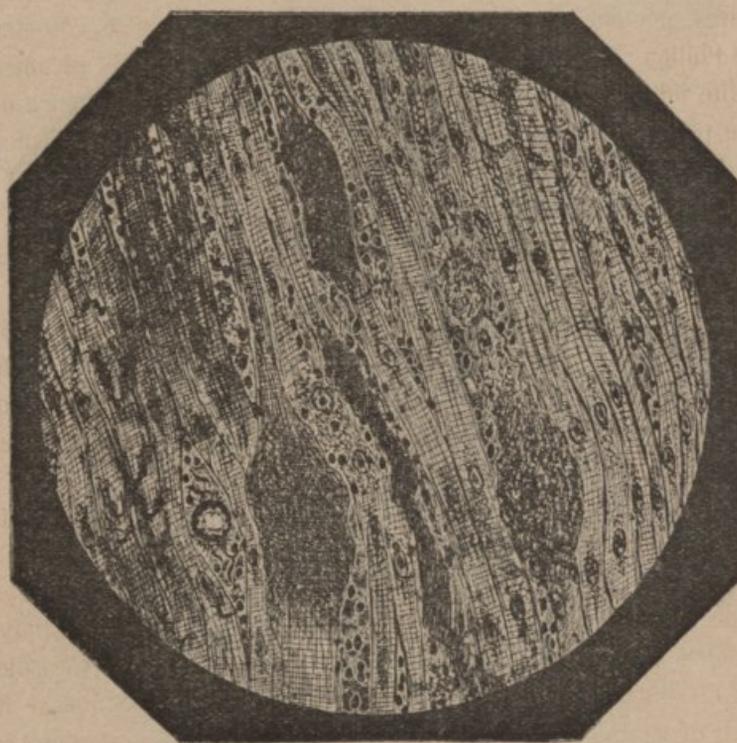
(4) *La Sperimentale*, 1894, pag. 255. — *Sulle alterazione del cuore nelle diph. sperimentale*, 1890.

(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 pôde 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 acqvisições feitas sobre este assumpto.

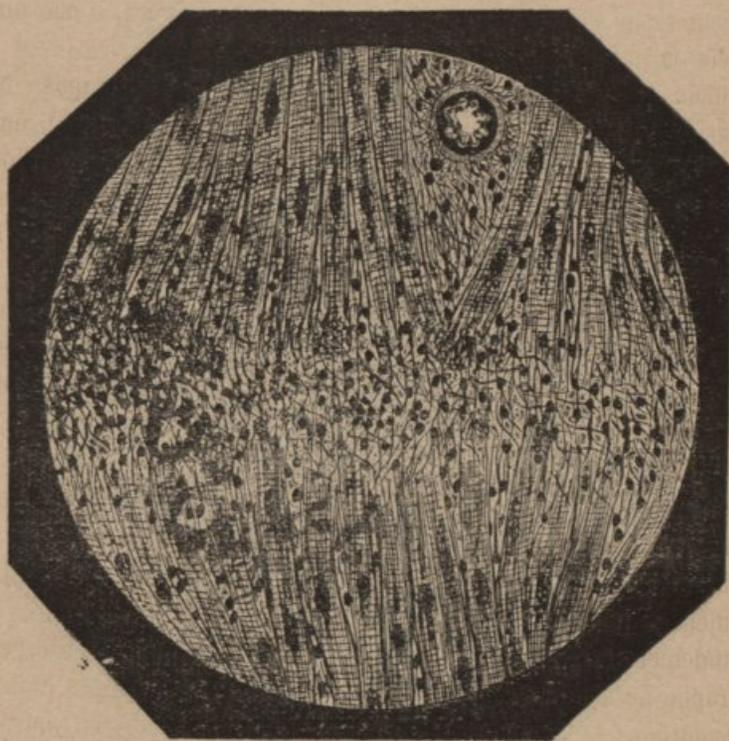
É a toxina o meio escolhido hoje por todos os experimentadores para a intoxicação dos animaes sujeitos á experiencia.

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 diferentes graus. Além d'isso o emprego da antitoxina diphterica pôde 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 lésions dégénératives importantes sans histoire clinique véritable, car les quelques signes qui peut-être dépendraient plutôt de ces lésions, se confondent avec les symptômes 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 fôcos que julgam de natureza inflammatoria, 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 fôcos 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 pôde duvidar da origem conjunctiva e do estado embryonario d'estes elementos.

Encontram-se n'esses fôcos cellulas fusiformes, de protoplasma abundante, sem estriação e de nucleo bastante volumoso (cellulas identicas ás que Rouvier e Renaut descreveram n'õ tecido conjunctivo laxo), e cellulas embryonarias que elles julgam de origem lymphatica. A acção d'estes fôcos 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, desaparece por um mecanismo de simples atrophia, como que esmagada pelo fôco inflammatorio 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 hemorragias, quer n'õ interior do myocardio, quer, formando varios ecchymoses punctiformes ou extensas n'õ endocardio.

Ellas tem preferencia pelo coração esquerdo. Estes fôcos hemorragicos 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 hemorragias.

Com effeito é um facto averiguado em pathologia humana e em pathologia experimental, a existencia de hemorragias gastro-intestinaes e pleuro-pulmonares n'õs diferentes 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 fôcos de desintegração, o que se verifica pelo exame histologico.

Ao lado d'estas lesões macroscopicas que n'ò 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'ò 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 u'ò 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 diphtherica. 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 fôrma: — 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 granações opâcas 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, caracterizado pela persistencia das estrias transversaes devidas aos discos delgados, denomina-se *estriado*. É uma phase mais adeantada do estado granuloso, que pôde 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 caracterizada 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).

Pôde 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 Przewoski ⁽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 caracterizado 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 têm 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 Kittenstanz der Muskelzellbanhen des Herzmuskels.*

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

ESTAMPA VIII



FIG. 3 — Fóco de esclerose. Tecido conjuntivo fibroso, denso. Fibras musculares muito doentes : vacuolos hyperplasmia.

FIG. 6 — Território miocárdico invadido pela neo-formação conjuntiva n'ó 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-celular.

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

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

ESTAMPA IX



Fig. 4 — Fôco de esclerose com: *a*) uma fibra de que a metade esquerda é homogênea; *b*) uma fibra com grande vacúolo; *c*) fibra vacuolisada e muito hiperplasmada; *d*) fibras em via de desaparecimento; *e*) leucocito granuloso.

Fig. 5 — Território invadido pela neoformação conjuntiva n'ô estado mixo-formativo.

Fig. 7 — Diapedese em torno d'uma fibra muscular.

Fig. 9 — Myoblaste de regressão.

(MOLLARD ET REGAUD).

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

Os vacuolos podem ser pequenos, circulares em côrte transversal, ova-
lares em côrtes 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 *juxtannucleares*. 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 desaparecem 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 còrante.

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

Primeiro apparece o estado granuloso e desaparecem 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 diphthericas, 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 têm 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 admite a successão da forma mucosa do tecido conjunctivo á fórma embryonaria, não repugna admitir 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 desapareceram, se insinua entre as fibras musculares que estão em volta d'este centro disso-

ciando-as. Este tecido é constituído 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

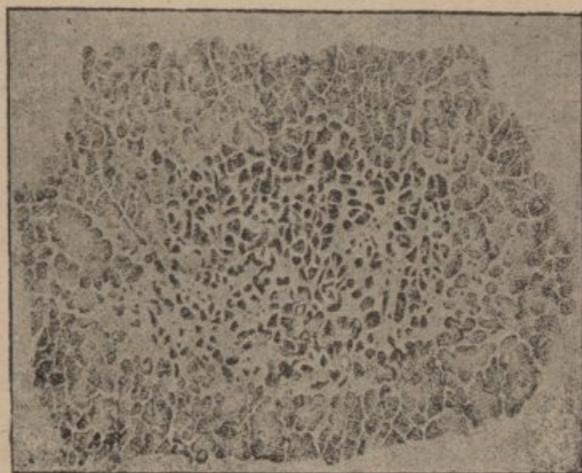


Fig. 2 — Fóco de esclerose

(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'õ tecido fibroso e são enormes n'õs territorios em que a neoformação conjunctiva se

nos apresenta n'um estado intermediario 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 constituída por fibras musculares lisas, e por elementos elasticos misturados em proporções variaveis, e cercados de tecido conjunctivo muito denso. Parece, apesar da difficuldade do exame, que se têm observado lesões do lado das fibras lisas idênticas ás das fibras estriadas.

Mollard e Regaud acreditam mesmo n'a simultaneidade das lesões arteriaes e musculares. Produz-se a homogeneidade das fibras lisas n'os casos graves, e produzem-se vacuolos intra e extra-cellulares n'os casos sub-agudos. Os leucocyts penetram então n'a tunica media em grande quantidade. Quando a doença é chronica as fibras lisas 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 pôde 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, diferentes das dos auctores citados, apesar de me fundamentar n'as mesmas observações.

diphtherica e quaes as que são uma consequencia da influencia dystrophica 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 diphthericas.

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

N'ò 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 intoxicacão diphtherica 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 funcionamento hade ser imperfecto, 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 incitacão neofornativa. 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 dystrophia 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 dystrophia 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 reconstituído 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 intoxicacão diphtherica.

Esta theoria parece d'entre todas a que está mais regularmente fundamentada, mas se Molard e Regaud levarem a effeito um trabalho por elles anunciado com o fim de determinar até que ponto são verdadeiras estas alterações dos vasos, ficará ella ou definitivamente 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, pôde espontaneamente reconstituir-se sob a forma fibrosa.*

Appoia-se esta theoria n'uma consideração toda hypothetica. Mas para demonstrarmos que a dystrophia 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 dystrophia 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 ninguém pôde 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 pôde 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 selo-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 sclerogeneo.

De todas estas theorias a vasculo-distrophica é o que me parece mais razoavel, 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 PERIPHERICOS 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 contrária era baseada sobre um erro de interpretação dos observadores, que confundiram os nódulos hemáticos valvulares com produções inflamatórias. 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 Löffler. (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 sêpia; 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 sêpia.

CONSISTENCIA. — Variavel. Quando a asphyxia domina a scena morhida, 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' igualmente 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 diphtherica, se faça uma desagregação 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 diphthericos.

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

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

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

Sobre o numero dos globulos brancos n'o sangue dos diphthericos 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 diphtheria 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 dificuldade, 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 apoio 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 preocupação 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 leucocyts possam ter o titulo de phagocyts, 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 phagocyts.

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

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

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 leucocyts, 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 leucocyts polinucleares, o que é menos exacto e menos correcto; hyperleucocytose é o augmento dos leucocyts, 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 demasiadamente, 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 diphthericas, 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 característica nas creanças, que, apesar da injeccão do sôro, se não curam.

Estes resultados vem demonstrar que, embora não haja uma relação íntima 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 aparelho uro-genital

LESÕES DEVIDAS AO BACILLO DIPHTERICO E Á SUA TOXINA. — *Orgãos genitales*: — Os órgãos genitales, tanto do homem como da mulher, podem ser a sêde 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 communicacão 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 — *Diphtheria 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 antidiphtherico que deram um resultado brilhante, curando-se a doente em poucos dias.

Nada mais encontrei referente a lesões dos órgãos genitales.

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

Macroscopicamente verifica-se a existencia da congestão simples com o augmento de volume do órgão. 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 órgão.

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 côrados, 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, contudo n'alguns casos apparece cheia por um ligeiro exsudato coagulavel pelo acido osmico, exsudato que apparece entre a capsula e as auras capilares, 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 mucosos n'ó 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 hemorragias são sub-capsulares, raras vezes parenchymatosas ou glomerulares.

A lesão renal pôde, 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 leucocytes situados, ora sob a capsula e penetrando mais ou menos n'a substancia cortical, ora n'ó 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. 33.

(2) E' este o assumpto tratado desenvolvidamente por John Biernaki: *The continuity of the toxic process in fatal case of diphtheria* — *Brit. Med. Journal*, de 27 de fevereiro de 1900.

Alterações n'os órgãos 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 aceitar que as rhinites fibrinosas são, geralmente, de natureza diphtherica. Tal é também a opinião de John Mid (2) comprovada por todos com analyses bacteriológicas repetidas.

LESÕES OCULARES. — *Conjunctivite*. — Tem-se verificado a existencia de conjunctivites diphthericas 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 diphtherica, apesar de terem surtido 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 diphtheria occular.

É necessario juntar-lhe a acção necrosante da toxina diphtherica.

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 diphtherica 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 soro por injeccção 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, rarrissimas. Cito apenas 4 casos. Um do Dr. Wilson (6) de uma mulher de 33 annos que foi atacada de diphtheria 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 diphtherique conjunctivites.

(4) *The Lancet* — 1896, 1.º vol. pag. 712. A case of membranous Ophthalmic in an infant age six months.

(5) *La Semaine Médicale*, pag. 478, 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 ÀS 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 primitivas.

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 paralyasia. Segundo Landouzy seriam mais communs n'a idade adulta do que na primeira idade. Aparecem 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 paralyasia 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 paralyasia dos musculos do pescoço apparece por vezes. A cabeça inclina-se e move-se debaixo da menor impulsão.

As paralyasias 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 pôde 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 paralyasia 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 character de attingir simultaneamente os dois olhos e de não serem acom-

panhadas de paralyasia 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 paralyasia post-diphtherica notou dez vezes uma paralyasia do recto externo d'um ou dos dois olhos. O gosto é por vezes embotado. O ouvido tambem, por vezes, é atingido.

A paralyasia diphtherica torna-se terrivel quando fere os orgãos, ou da respiração ou do coração.

Estas manifestações produzem perturbações variaveis. Se a paralyasia 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 comprometida, situação que a paralyasia do diaphragma e dos musculos inter-costaes pode ainda mais comprometter. Do lado do orgão cardiaco podem apparecer syncopes mortaes.

As funcções genitae são por vezes attingidas, indo até á impotencia completa.

A bexiga não escapa á paralyasia diphtherica.

Produce-se ou retenção de urina ou incontinenca, conforme a paralyasia assenta sobre o corpo da bexiga ou sobre o esphincter.

Apparecem, excepcionalmente, perturbações tropicas.

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 paralyasia d'um membro pôde passar para outro, podendo em seguida reaparecer no que primitivamente foi attingido.

A ordem de successão das paralyasias, segundo Alexandre Matchevariani (1), é a seguinte: «vêo palatino, pharynge, larynge, accomodação, musculos do olho, membros inferiores, diaphragma, 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 fréquence des Paralyasies post-diphthériques* — *Th. de Lausanne*, 1899, pag. 27.

(2) *Monographia cit.*, pag. 181.

diga que é fóra de duvida que se podem encontrar paralyrias 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 fóra 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 paralyria, 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 paralyrias 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 paralyrias diphtericas, não sabendo por isso como interpretar a appareção d'estes symptomas; outros, tendo observado uma degenerescencia muito pronunciada dos nervos, não hesitam em referir a paralyria 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 focos de myelite, sem alteração alguma dos nervos periphericos, declaram que as paralyrias 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⁾ emite a opinião de que a paralyria diphterica é constituída por uma nevrite.

N'a paralyria 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 admite, contudo, 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 paralytia diphtherica, alteração alguma do systema nervoso ou peripherico.

Enriquez e Halliot ⁽³⁾ fizeram á Sociedade de Biologia, uma communição sobre a myelite experimental obtida por meio da toxina diphtherica injectada sob a pelle dos animaes em experiencia. Observaram lesões importantes: vascularisação excessiva, especialmente n'a substancia cinzenta; focos de hemorrhagia, e, finalmente, focos de myelite.

Estes focos 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 neuroglia;

2.º — Tubos nervosos em diferentes 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 (esterilizadas ou não) provocam n'ó 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 paralytia completa dos quatro membros.

A sensibilidade não apparece, em geral, attingida.

A toxina diphtherica possui uma acção toxica muito poderosa sobre o

⁽¹⁾ Stcherbach — cit. por Bahinky n'ó *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 paralyties dipht.* *Arch. de med. exp.*, 1895, pag. 507.

systema nervoso. N'o coelho parece attingir exclusivamente a espinhal medulla, os nervos nudulares 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 desaparecem; em seguida a nevralgia e o tecido ependymario desaparecem, as cellulas nervosas atrophiam-se, podem mesmo desaparecer 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 desaparece, 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 paralyrias 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 paralyrias. Umam ficam localizadas 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 paralyrias, n'a cobaia, apparecem, em geral, muito tempo depois da inoculação da toxina diphtherica, e surpreendendo 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 diphtherica 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 pôde vêr-se pelas figuras da ESTAMPA XI, n'uma desagregação 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 pôde 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 pôde 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 diphthérique sur le système nerveux des cobayes.* Arch. de med. exp., 1897, pag. 1156.

A segunda hypothese é perfeitamente gratuita e só á falta d'outra deverá ser accepta.

Finalmente, a terceira hypothese dá-nos a seguinte interpretação dos factos: a toxina diptherica 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

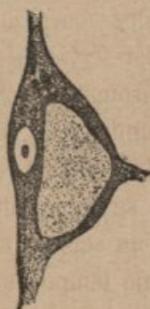


FIG. 2 — Cellula da ponta anterior com grande vacuolo

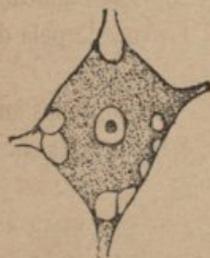


FIG. 3 — Cellula da ponta anterior. Desagregação da substancia chromatica. Formação de vacuolos á periphèria.



FIG. 4 — Cellula da ponta anterior. Chromatolyse-periphèrica typica.

(MOURAVIEFF).

nervosas para as quaes as cellulas servem de centro trophico, e d'ahi o desenvolvimento gradual das nevrites e das paralisias.

Differentes influencias accidentaes podem, além d'isso, influir n'ò desenvolvimento gradual das nevrites.

N'esta hypothese não se nega a influencia directa da toxina sobre o nervo

peripherico: é possível que esta influencia exista; mas o que se afirma 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 desagregação da myelina com globulos granuloses.

3.^a — Os ganglios espinhaes, n'a maior parte das vezes pouco modificados, podem contudo 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 possível 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 ver a questão.

Uma discussão celebre que houve n'a Sociedade Medica de Berlim ⁽¹⁾ sobre a paralytia 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 visível. 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 hemorragias. As raizes posteriores estão quasi destruidas entre a medulla lombar e dorsal.

N'os nervos encontrou lesões n'ó pneumo-gastrico, glosso-pharyngeo, facial, etc.

D'estas investigações concluiu o auctor (sessão de 31 de março de 1897) que n'a paralyasia diphterica o systema nervoso apresenta alterações que são facilmente reconheciveis e que das cellulas passam aos seus prolongamentos.

Em resposta a esta comunicação 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 paralyasia diphterica deve ser diversamente tratada, ou n'ó sentido peripherico ou n'ó sentido central; mas os 3 casos de Katz não são de paralyasia diphterica n'ó *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 procesos 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 diphtherica applicada directamente sobre o systema nervoso central determina n'õ 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'õ caso em que os cães não estão immunisados. Quando o estejam as alterações do systema nervoso produzem-se da mesma maneira, embora fiquem mais localizadas.

Este facto demonstra que o systema nervoso é extremamente vulneravel pela toxina diphtherica.

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 órgãos 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'õ nervo, um processo inflammatorio 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'õ 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 doencas 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

à myelina. Esta é modificada n'a sua constituição physica e chimica e perde as relações que tinha com os outros elementos constitutivos 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 *American 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, pôde por um caminho ascendente chegar a atacar os centros cerebraes.

Ambos os casos citados são de hemiplegias completas, diphthericas, que se seguiram a paralyrias 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 paralyria diphtherica. 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 diphtherial paralysis*, by Frederick E. Batten — *The British Medical Journal*, 1898, 2.º vol., pag. 1540 a 1546.

ESTAMPA XII

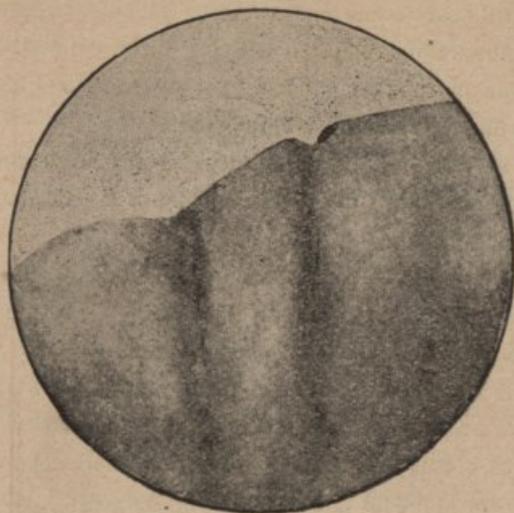


FIG. 1 — Ponta anterior n'um caso de paralytia d'phtherica. A degenerescencia das raizes anteriores começa a vêr-se quando as fibras entram n'a ponta anterior.

Methodo de Marchi — Augmento 26 diametros.

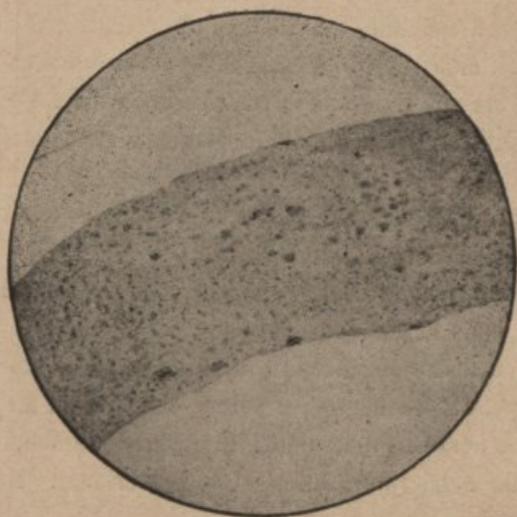


FIG. 2 — Secção longitudinal do 4.º nervo craneano mostrando degenerescencia

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.

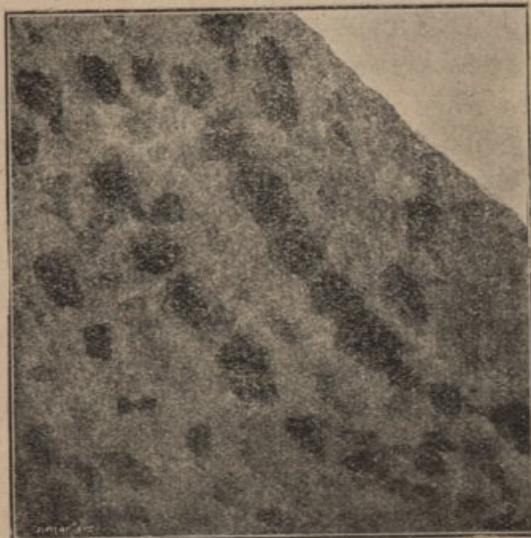


FIG. 2 — A mesma coisa vista com o augmento de 410 diametros,
A bainha de myelina está augmentada de volume e cheia de pequenos granulos negros.

(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 paralyisia 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 paralyisia 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 diferentes sentidos, segundo a primeira localisação.

Segundo Madsen (2) as paralyisias 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 admittir a existencia da toxina livre n'a mistura:

1 + 2,1^{cc} de toxina;

(1) L. Richau — *Etude de la paralyisie 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 desaparece do 3.º ao 7.º dia, e nunca apparece a necrose ou alopecia que d'uma maneira geral nunca faltam depois da injeccão da toxina. Verificando os resultados obtidos com a inoculaçãõ de misturas comprehendidas entre as doses :

Lo e L $\frac{1}{2}$,

e com mituras, parcialmente saturadas pelas fracções da unidade immuni-sante, observam-se paralyrias (1) com todas as doses de *toxina* injectadas ; mas, enquanto que, com pequenas doses, a cura é a regra, com grandes doses quasi sempre sobrevivem a morte.

A inoculaçãõ é muito longa até ao apparecimento das paralyrias.

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 paralyrias dipthericas.

A demora n'õ apparecimento das paralyrias 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 *haphophora*, 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 paralyrias.

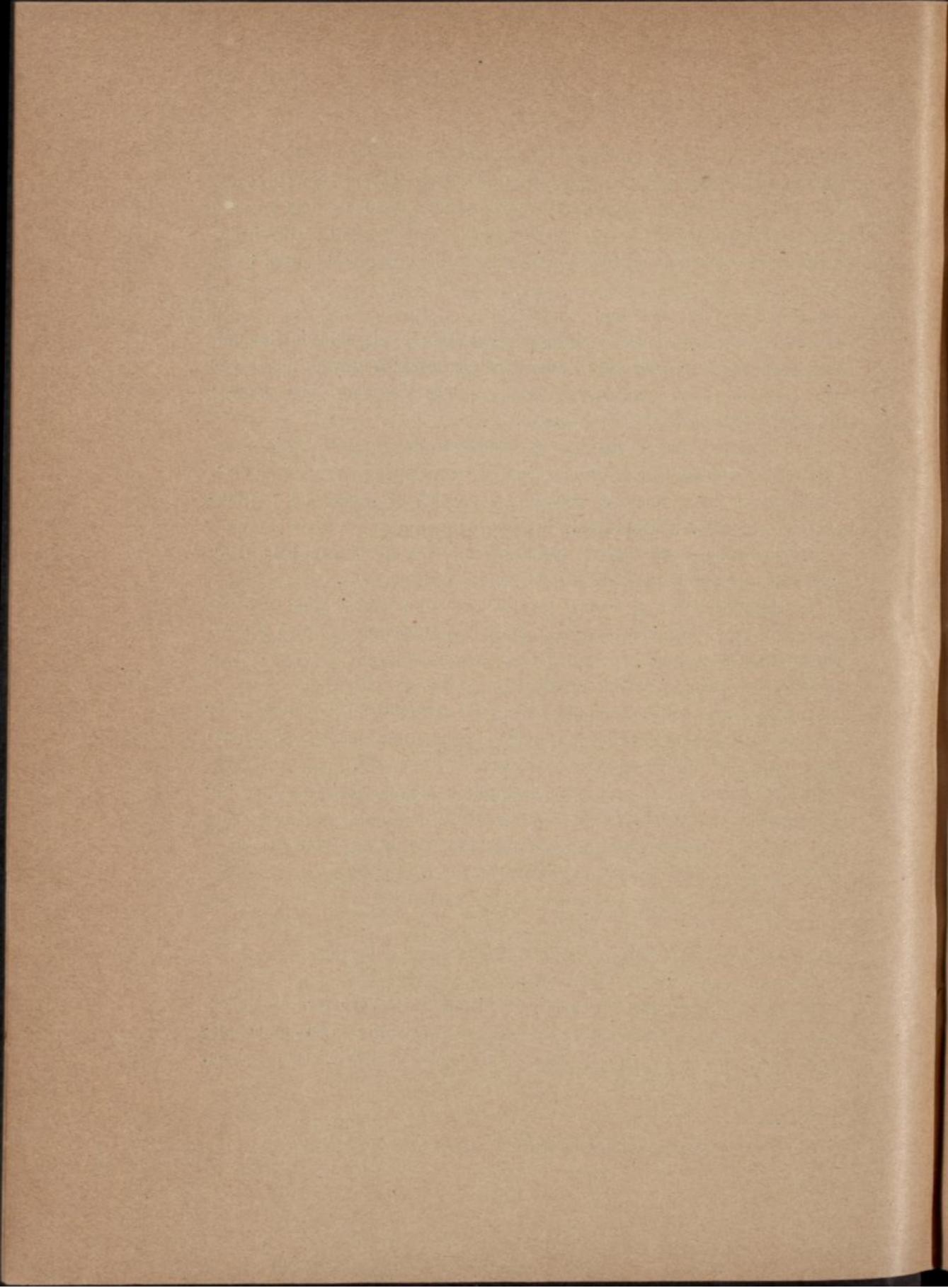
Tudo, porém, se comprehende desde que se admitta a sua reproducção n'õ organismo inoculado. Quem sabe mesmo se, localisada a toxina ao sistema nervoso, não encontra abi um excellente meio de desenvolvimento.

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 pessoases.

(1) Rarissimas vezes deixam de apparecer.



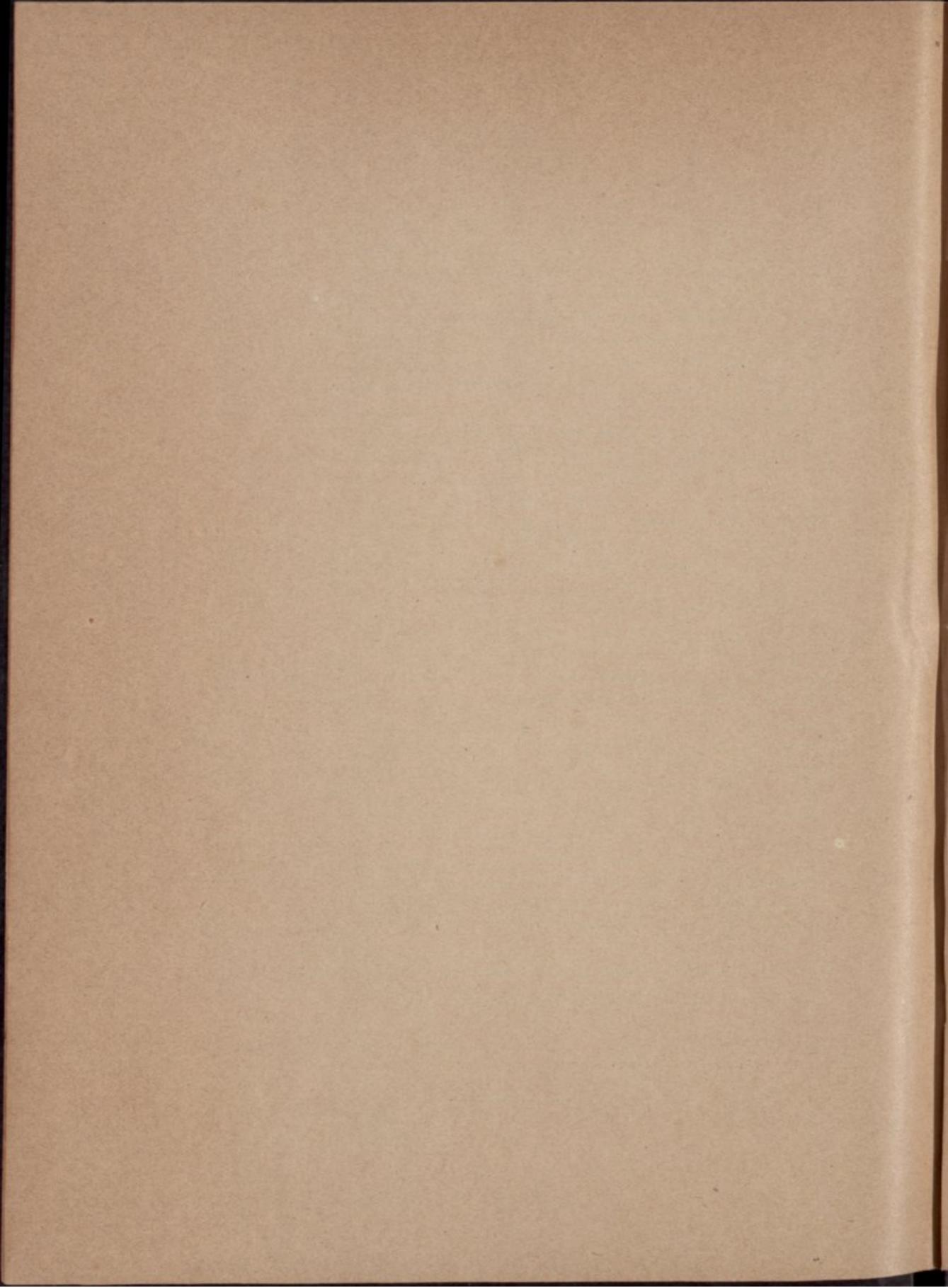
RESUMO BIBLIOGRAPHICO

Resumo bibliographico dos livros e memorias mais importantes que consultei

- ANTONIO MARIA BARBOSA — *Estudos sobre o garrotinho 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 Médicale*, 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 LIENAU — *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.
GABRITSCHESKY — *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1894.
HAUSKALTER — *Com. au congrès de Nancy en 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 — *Centrabl. 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 Paris, 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.
SCHREVEVS — *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.
-



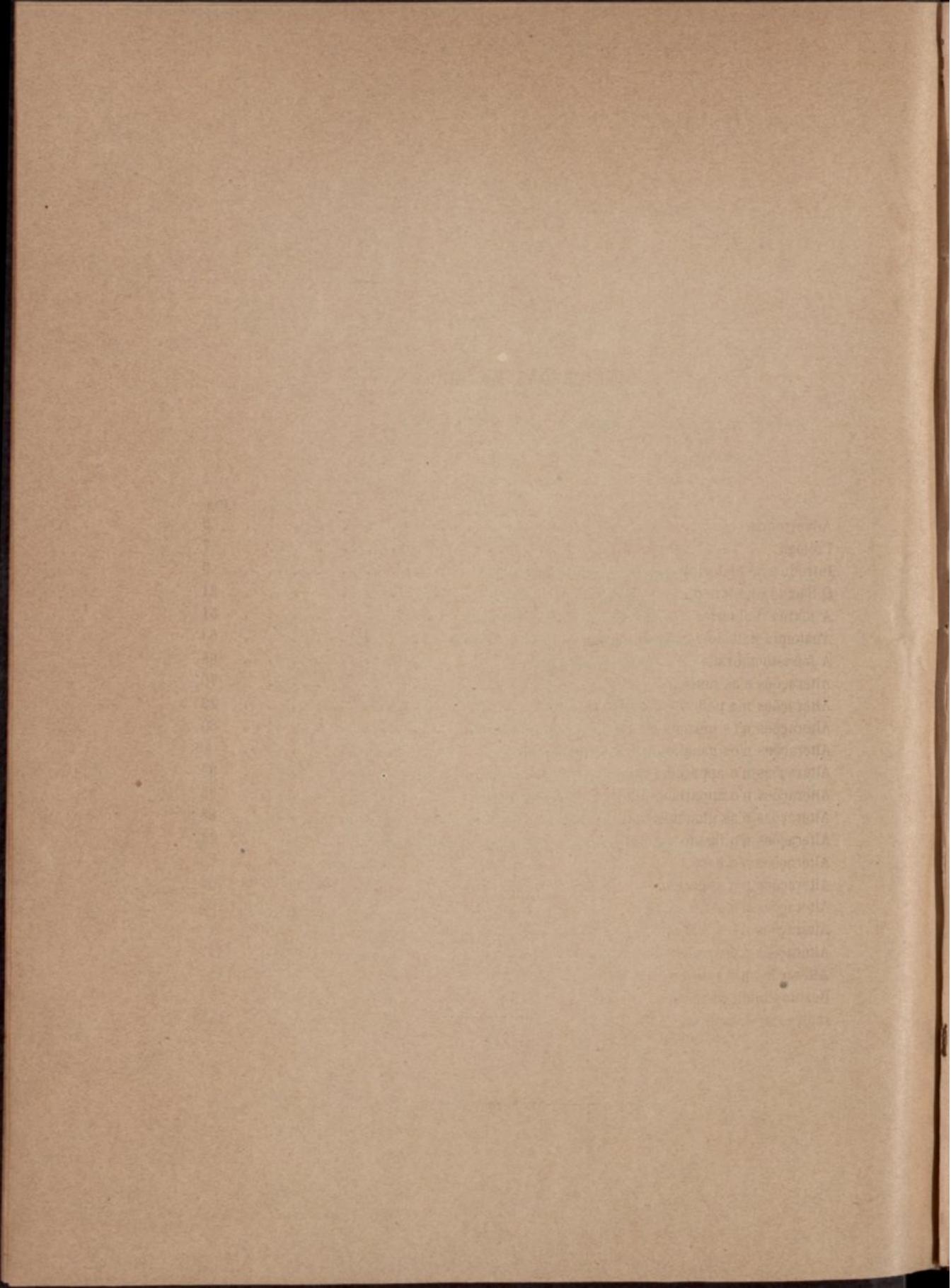
INDICES

INDEX

Page
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

INDICE DAS ESTAMPAS

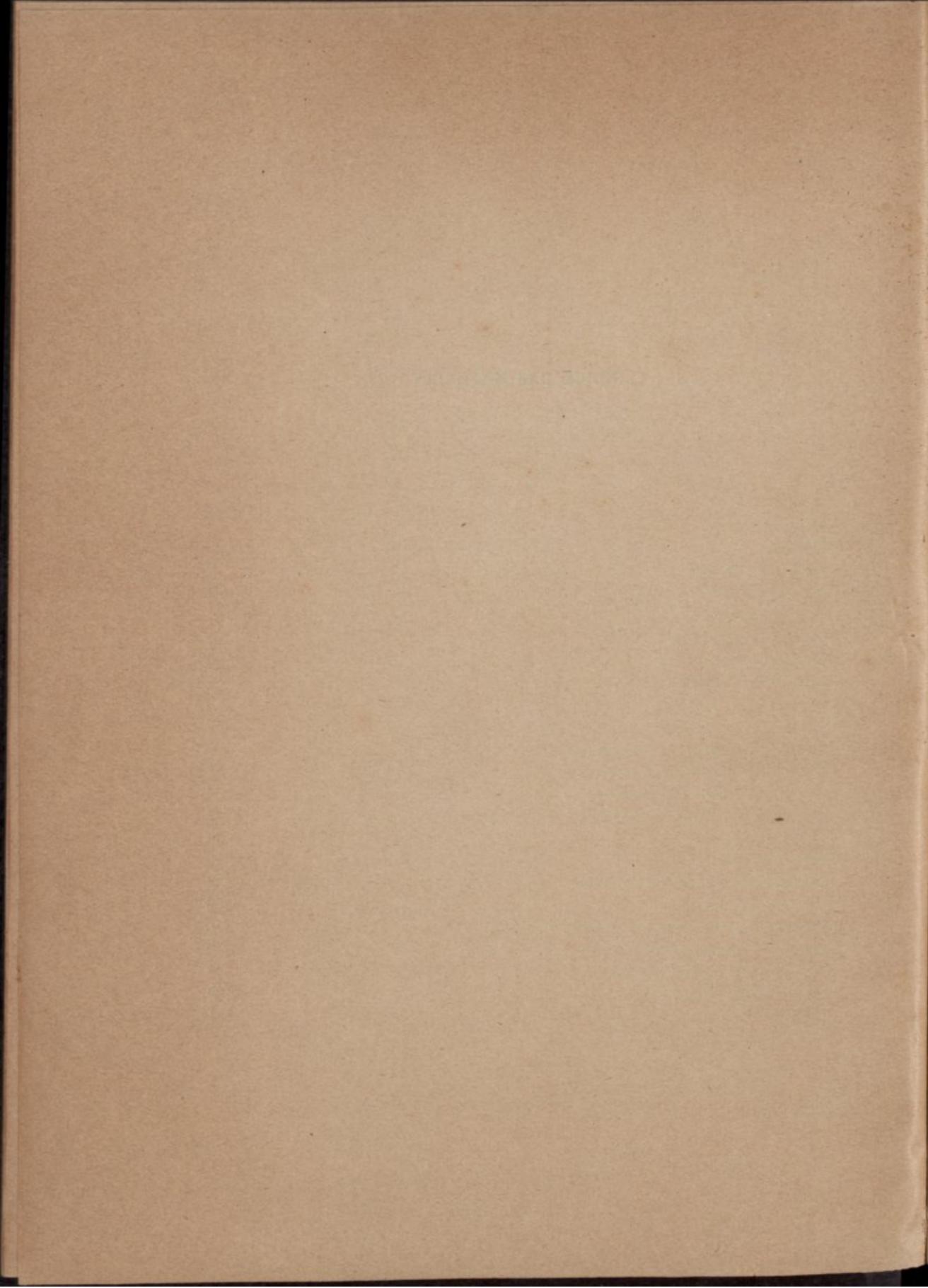
	Pag.
ESTAMPA I — Culturas do bacillo de Löffler	26
ESTAMPA II — Formas do bacillo de Löffler.	30
ESTAMPA III — Falsa membrana tracheo-bronchica.	65
ESTAMPA IV — Camadas inferiores da falsa-membrana	67
ESTAMPA V — Corte da falsa-membrana	69
ESTAMPA VI — Lesões do myocardio.	91
ESTAMPA VII — Lesões do myocardio.	92
ESTAMPA VIII — Fócos de esclerose do myocardio	79
ESTAMPA IX — Alterações do myocardio.	98
ESTAMPA X — Outras alterações do myocardio.	101
ESTAMPA XI — Alterações da cellula nervosa	121
ESTAMPA XII — Alterações n'os nervos e suas raizes	126
ESTAMPA XIII — Alterações da raiz posterior da medulla cervical.	127

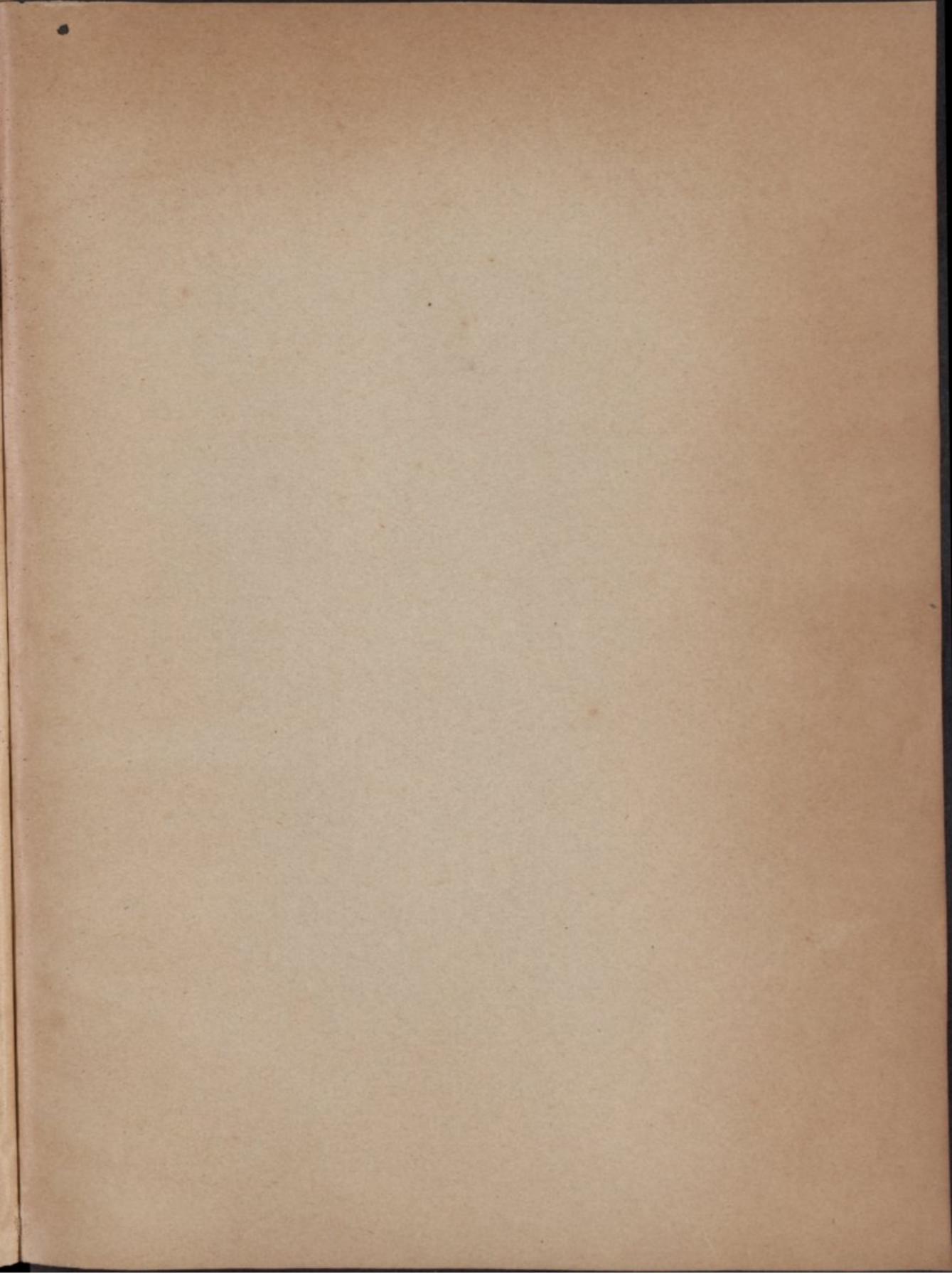


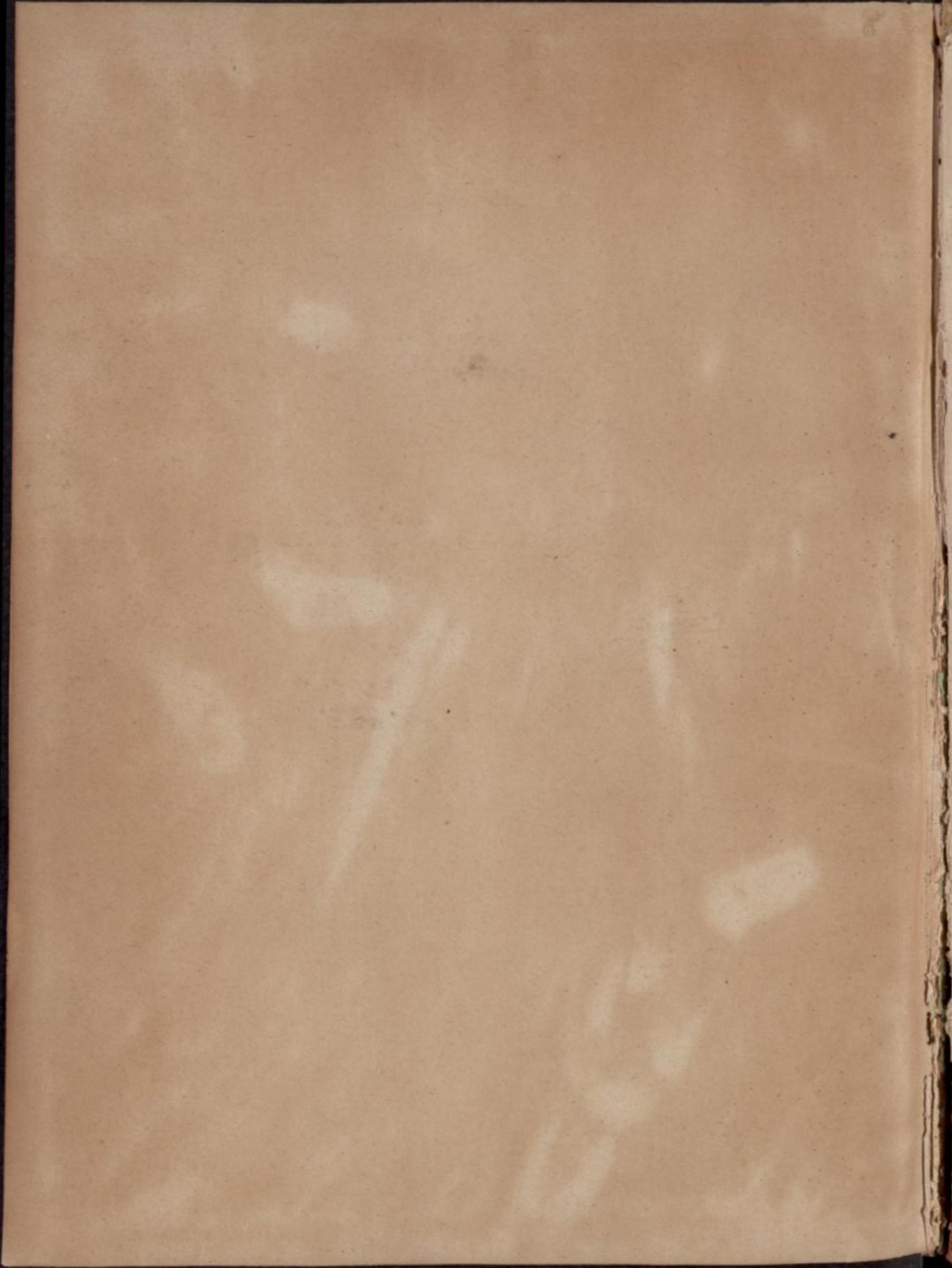
INDICE DAS MATERIAS

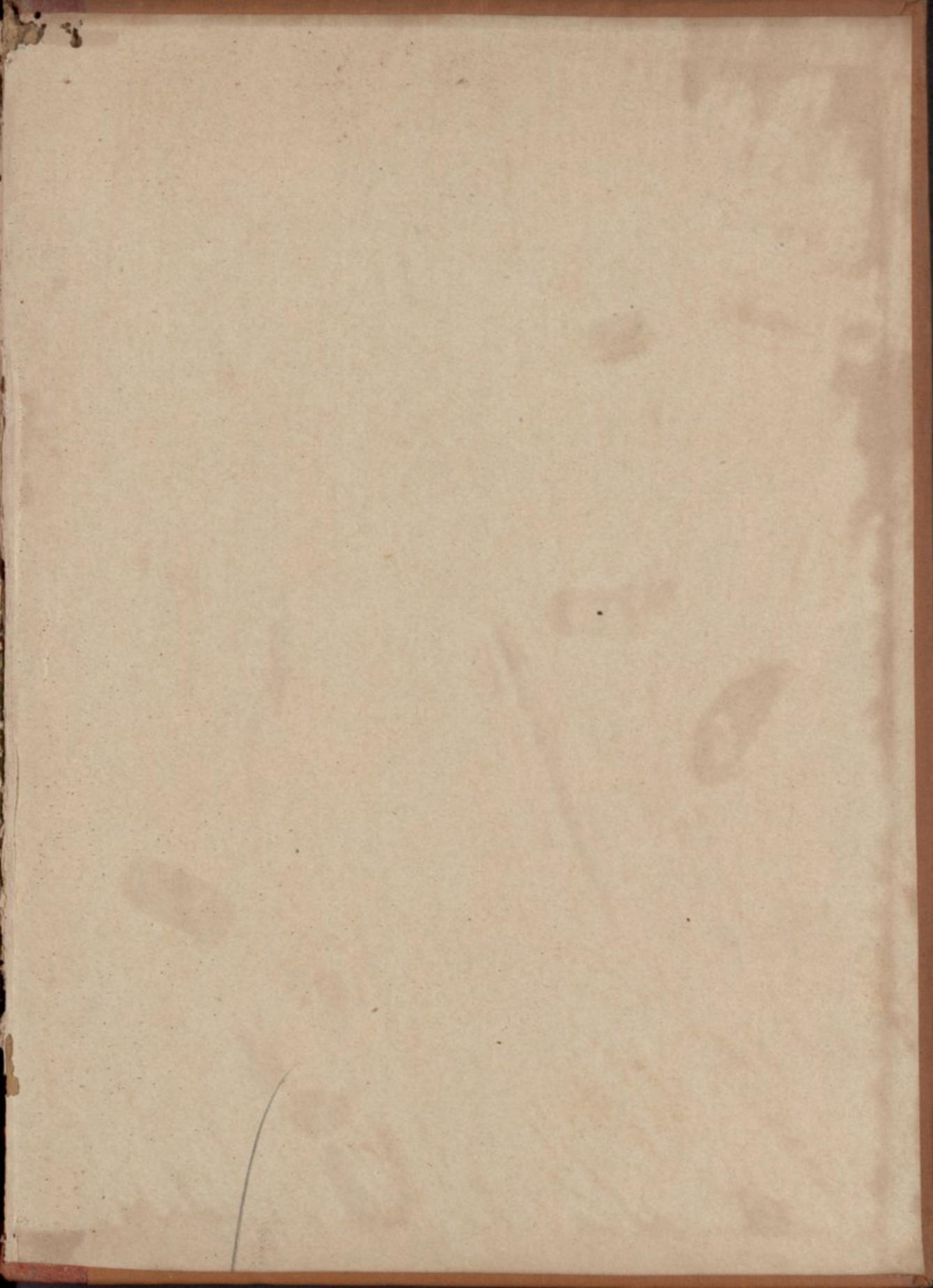
	Pag.
Advertencia	5
Prologo	7
Introdução historica	9
O bacillo diphterico	21
A toxina diphterica	51
Anatomia pathologica da diphteria.	63
A falsa-membrana	64
Alterações n'as mucosas	76
Alterações n'a pelle	79
Alterações n'os musculos	80
Alterações n'os ganglios lymphaticos	"
Alterações n'o aparelho respiratorio.	83
Alterações n'o aparelho digestivo	85
Alterações n'as glandulas salivares	87
Alterações n'o figado	88
Alterações n'o baço	89
Alterações n'o aparelho circulatorio.	89, 95 96 e 102
Alterações n'o sangue	106
Alterações n'o aparelho uro-genital	110
Alterações n'os orgãos dos sentidos	113
Alterações n'o systema nervoso	114
Resumo bibliographico	139
Indice das estampas.	141

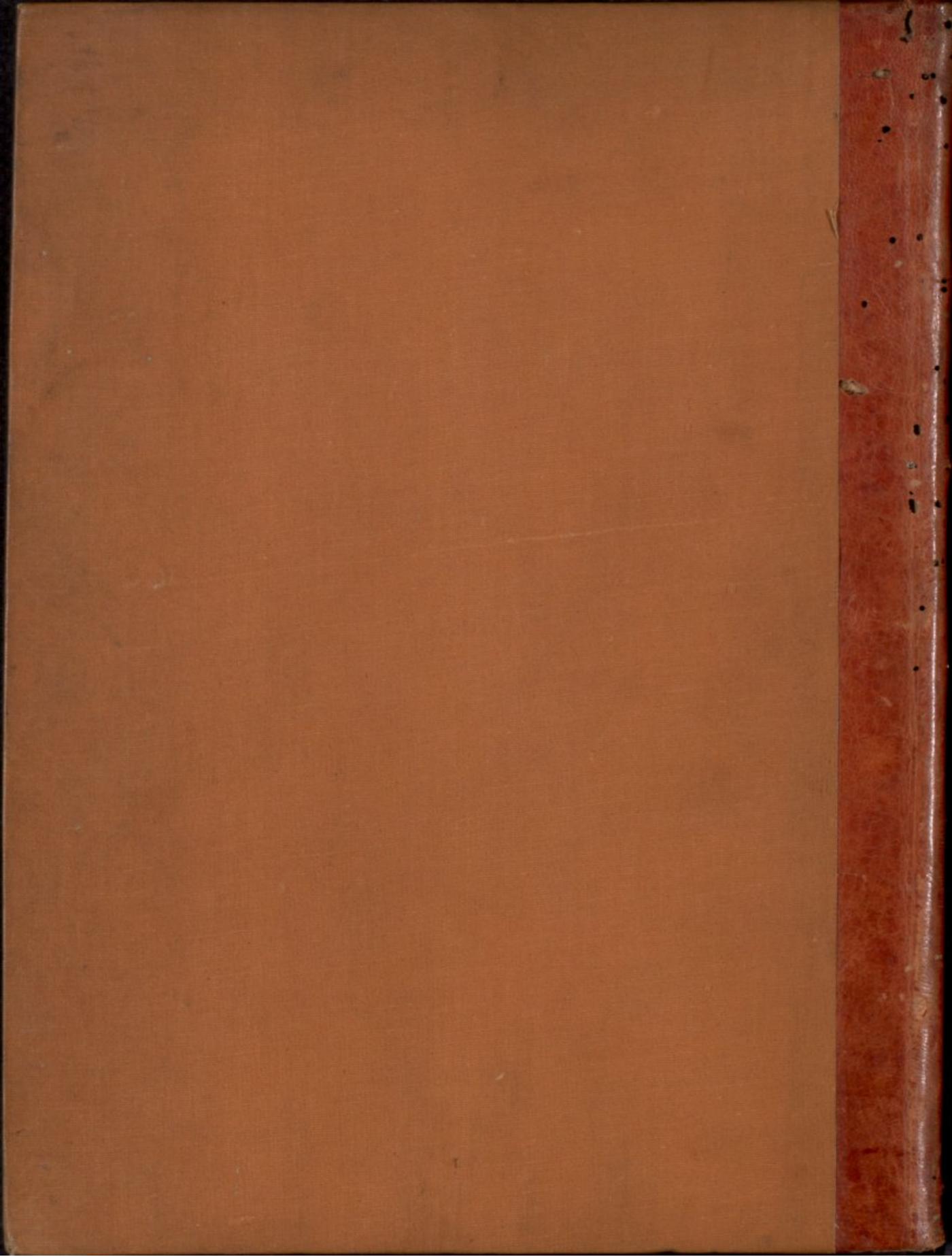












1900 GÖTTINGEN - MÖNCHEN - DISSERTATION DR. MED. LICENCIAT DR. MED. DR. MED. DR. MED.

1900 GÖTTINGEN - MÖNCHEN - DISSERTATION DR. MED. LICENCIAT DR. MED. DR. MED. DR. MED.

1900 GÖTTINGEN - MÖNCHEN - DISSERTATION DR. MED. LICENCIAT DR. MED. DR. MED. DR. MED.

1900 GÖTTINGEN - MÖNCHEN - DISSERTATION DR. MED. LICENCIAT DR. MED. DR. MED. DR. MED.

1900 GÖTTINGEN - MÖNCHEN - DISSERTATION DR. MED. LICENCIAT DR. MED. DR. MED. DR. MED.

1900 GÖTTINGEN - MÖNCHEN - DISSERTATION DR. MED. LICENCIAT DR. MED. DR. MED. DR. MED.

1900 GÖTTINGEN - MÖNCHEN - DISSERTATION DR. MED. LICENCIAT DR. MED. DR. MED. DR. MED.

1900 GÖTTINGEN - MÖNCHEN - DISSERTATION DR. MED. LICENCIAT DR. MED. DR. MED. DR. MED.

1900 GÖTTINGEN - MÖNCHEN - DISSERTATION DR. MED. LICENCIAT DR. MED. DR. MED. DR. MED.