

12245
12245
FIOCRUZ (51)

Formas filtráveis, saprophyticas e não acido-resistentes do bacillo de Koch;
sua importancia na pathogenia e prophylaxia da tuberculose.

(Formas filtrables, saprofiticas y no acido-resistentes del bacilo de Koch;
su importancia en la patogenia y la profilaxis de la tuberculosis.)

These relatada ao "Primer Congresso Pan-Americano de la tuberculosis", a reunir-se na cidade de Córdoba (Republica Argentina) no mez de Outubro de 1927

— PELO —

DR. A. FONTES

(Do Instituto Oswaldo Cruz)

(Trabalho do Instituto Oswaldo Cruz)



Typ. do INSTITUTO OSWALDO CRUZ

RIO DE JANEIRO—BRASIL

1927

Do estudo da estructura que o bacillo de Koch apresenta, quer em culturas artificiaes, quer em productos pathologicos, derivou o conhecimento da existencia de granulações no interior do corpo do bacillo, nitidamente reconheciveis pelo methodo de coloração que propuz em 1909. Essas granulações, quando livres no meio de cultura ou nos productos pathologicos, especialmente no pús tuberculoso, representam a fórma granular do virus, reconhecida por MUCH em 1907.

Contemporaneamente com os trabalhos de MUCH, pude, em 1908, pôr em evidencia no pús tuberculoso o fermento hydrolisante das gorduras e cêras do bacillo de Koch, agente desintegrante do bastonete acido resistente e, por consequencia, determinante do apparecimento da fórma granular. Procedendo posteriormente ao estudo cytologico do bacillo, quer em culturas, quer em productos pathologicos, convenci-me da funcção preponderante e essencial á vida do parasita, exercida pelas granulações que o compõe e, para a comprovação biologica da concepção que formulara, tive idéa de proceder á separação mechanica por meio de filtro que permittisse a passagem das granulações livres e retivesse os bastonetes.

Com esse fim, 5 c.c. de pús caseoso de cobaya infectada com bacillo de tipo

humano foram diluidos em 20 c.c. de agua physiologica. Procedida a filtração em vela Berkefeld (Modelo Nordmeyer) foi o producto dividido em duas porções iguaes. Uma foi centrifugada e o sedimento obtido mostrou em preparado microscopico, corado por Gram e fuchsin diluida, a existencia de granulações e de detricos de bacillos não revelaveis pelo Ziehl acido azotico ao terço. A outra porção foi inoculada sob a pelle de uma cobaya. *Não se formou cancro no ponto de inoculação*; o material inoculado tinha-se reabsolvido todo sem reacção aparente *quando 15 dias após a inoculação começou a esboçar-se signal de reacção ganglionar que se traduzia por augmento de volume e endurecimento dos ganglios inguinais correspondentes ao ponto onde fóra praticada a inoculação*. O animal foi sacrificado 1 mez depois da inoculação e mostrou por autopsia ganglios inguinais *augmentados de volume, duros e hyperemiados*.

Preparações por esfregaços mostraram ausencia do bacillo da tuberculose, e existencia de granulações incluídas em lymphocitos. O baço augmentado de volume e congesto, mostrava em córtes infiltração lymphocitaria e hemorragias intertisciaes, *ausencia de bacillos, presença de granulações* incluídas em cellulas embrionarias.

Para verificar se a reacção obtida no animal corria por conta da existencia

de bacillos uma quarta parte do baço foi injectada, depois de finamente dividida, sob a pelle de uma cobaya. 8 dias depois formou-se um nódulo duro no ponto da inoculação e um mez depois, ainda permaneceu elle, e havendo pequeno augmento dos ganglios da região, foram essas duas lesões retiradas por biopsia. Examinadas por córtes em serie não mostraram reacção tuberculosa, de anormal nellas só se encontrou pigmento hemático.

Esta cobaya conservou-se com saúde apparente durante 5 mezes, prazo durante o qual ella permaneceu em observação. Ao cabo desse tempo foi sacrificada. A necropsia não mostrou alteração macroscopica dos órgãos, a não ser diminutos focos hyperemiados na base do pulmão e pequeno augmento no volume do baço. Ganglios normaes e não congestos. Foram retirados fragmentos dos ganglios, baço e pulmões para exame microscopico.

Os córtes dos ganglios e pulmões mostraram bacillos de tuberculose em numero muito pequeno, caracterisaveis porém pelo Ziehl acido azotico ao terço e pelo Ziehl Gram (FONTES).

* *

*

MI / Um notavel acervo de factos experimentaes documenta a veracidade da noção da existencia de uma forma filtrante do virus tuberculoso. (FONTES, VAUDREMER, BEZANÇON, HAUDUROY, PLA y ARMENGOL, ARLOING, DUFOURT et MALARTRE, CALMETTE, VALTIS, BOQUET et NEGRE, CHARCHANSKI, SERGENT et DURAND, VANUCCI, VERDINA, VEBER, VASILIU e IRINOIU, de POTTER, LACOMME, DEBRE, LELONG et BONNET, NASTA, SCHLOSSMANN, NELIS, OURI et BENDA, FABRY, KISASHI YOSHINAGA e JINICHIRO ENDO, S. TORRES e T. MELLO).

Tem sido ella revelada não só em todos os productos organicos de natureza tuberculosa, pús, escarro, liquido meningitico, polpa de ganglios e de visceras, liquido de derrame pleural, tumôres lympho granulomatosos, urina proveniente de rim tuberculoso, como ainda em culturas em meios artificiaes, ou em saccos de collodio, incluidos no peritoneo de cobayas.

METHODOS REVELADORES DO VIRUS FILTRANTE.

O virus filtrante tuberculoso não pode ser revelado senão pelas próvas biologicas. As próvas culturaes teem falhado na verificação de maioria dos AA. que se tem preocupado com o assumpto.

Mesmo quando positivas, observa-se sómente a forma granular revelavel por coloração; a forma filtravel ultra-microscopica não é evidenciavel mesmo em campo escuro.

Minha experimentação até hoje tem sido negativa na obtenção de culturas de forma granular visivel, em meios artificiaes.

Conhece-se pois da existencia do virus filtrante pela prova de inoculação que permite verificar nos animaes em experiencia a forma figurada do bastonete acido resistente, acompanhado da lesão do tecido, espessa pela reacção classica tuberculosa, ou sem lesão especifica. Neste ultimo caso o bastonete permanece na intimidade da estrutura dos órgãos, sem reacção nitida dos elementos histologicos.

Em experiencias consideradas negativas teem sido verificadas lesões irritativas, consideradas como oriundas de uma causa toxica, pela ausencia de elementos figurados que as expliquem.

Terei no correr do presente trabalho de voltar a esse ponto, dando as razões porque divirjo dessa conclusão.

As provas de allergia tuberculínica revelam ainda a natureza viva do mate-

rial infectante filtrado, demonstrando reacções allergicas nas cobayas inoculadas e sujeitas á prova de intra dermo-reacção, segundo a technica indicada para esses casos por ARLOING e DUFOURT.

PODER PATHOGENICO

Decorre do exposto que o virus filtrante tem poder pathogenico que se manifesta por alterações anatomicas e humoraes dos animaes em experiencia.

Não foi, contudo, ainda feito o estudo systhematico das lesões possivelmente creadas pelo virus filtrante. Em minhas experiencias originaes não pude achar nada além de infiltração lymphocitaria nos ganglios e visceras (pulmão) onde encontrei a fórmula acido resistente do virus.

Identica infiltração lymphocitaria existia nos ganglios onde eram visiveis granulações dos bacillos, e onde a forma acido resistente do bastonete não foi demonstrada.

VERDINA refere ter encontrado lesões diversas de natureza tuberculosa, desde a infiltração tuberculosa dos ganglios mediastinicos e cervicaes, até pequenos focos de broncho-pulmonite, com presença de bacillos, orchite caseosa e abscessos caseosos.

VAUDREMER observou polyadenites tardias, terminando ás vezes por suppuração. As adenites suppuradas são identicas ás adenites infantis. Outras vezes encontrou peri-artrites que determinavam rigidez articular absoluta, fazendo lembrar o syndromo de PONCET.

A inoculação do virus filtrante em culturas novas determinou nas mãos de HAUDUROY e VAUDREMER uma bacillemia rapidamente mortal sem lesões folliculares. VANNUCCI obteve sempre uma infecção tuberculosa disseminada e mortal com lesões classicas.

VALTIS, ao lado de cachexia progressiva mortal, encontrou leve infartamento ganglionar, sem lesão especifica.

FESSLER, MONTEMARTINI, DESSY e PETRAGNANI, não obstante chegarem a conclusões negativas sobre a existencia de um virus filtrante tuberculoso, referem ter observado lesões em alguns animaes inoculados, que elles attribuem ao poder toxico do material injectado.

PETRAGNANI em alguns animaes observou uma leve hyperplasia dos folliculos do baço e de alguns ganglios lymphaticos. Esses auctores contestam, aliás, qualquer poder infectante ao material em experiencia.

CALMETTE, VALTIS, NEGRE, BOQUET, reconheceram uma infecção atypica, sem lesão especifica. SERGENT, ARLOING, DUFOURT, MALARTRE, DURAND, CHARCHANSKI, WEBER encontram ao lado de bacillos especificos ás vezes lesões atypicas, outras vezes classicas. A mesma observação apresenta PLA y ARMENGOL.

VASILIU e IRI~~VOU~~^{MINY} constataam com o virus obtido de um caso de lymphogranulomatose, hypertrophia ganglionar tracheo bronchica e abdominal, com a presença de bacillos acido-resistentes caracteristicos. SCHLOSSMANN descreve ao lado de lesões tuberculosas classicas uma tuberculose differente da que succede á inoculação dos productos não filtrados. O filtrado obtido por ultra-filtração provocou em cobayas lesões ganglionares e visceraes, sem que podesse ser comprovada a presença de bacillos.

DEBRE', LELONG e BONNET determinam na cobaya um phenomeno cutaneo allergico de typo necrotico, por inoculação de filtrados de culturas de bacillos da tuberculose do typo humano.

ARLOING e DUFOURT descrevem dois typos evolutivos anatomicos e experimentaes. O primeiro typo que reconhecem como o mais frequente, se caracteriza por uma tuberculisação, de marcha especial, sem cancro de inoculação e sem adenopathia simillar apreciavel. A' infecção que evolue ao cabo de alguns mezes sobrevem uma cachexia progressiva que

determina a morte do animal. Por necropsia não se encontram nem lesões caseosas nem granulações. Os ganglios se mostram ora normaes, ora levemente aumentados de volume. A histologia não revela lesões especificas, mas os esfregaços dos ganglios mostram bacillos acidoresistentes typicos. Os esfregaços das visceras em geral se mostram negativos. Uma só vez elles encontraram bacillos em esfregaços do baço.

No segundo typo de infecção, muito mais raro, obtinham lesões nodulares e caseosas dos ganglios e das visceras, mas não observaram o cancro de inoculação.

De POTTER experimentando com o virus aviario em gallinhas, ao lado de resultados inteiramente negativos, obteve a infecção typica em um caso. Neste a necropsia mostrou infiltração tuberculosa de todo o mesenterio, tuberculos caseificados no baço, algumas granulações sobre o vertice do pulmão direito e alguns ganglios ao nivel da larynge. O exame microscopico desses órgãos mostrou numerosos bacillos acidoresistentes que, semeiados, deram culturas caracteristicas de bacillos do typo aviario. A necropsia de outro animal que apresentava um estado cachectico mais accentuado, não mostrou nenhuma lesão tuberculosa; não foram tambem encontrados bacillos acidoresistentes nos órgãos.

ARLOING e DUFOURT inoculando o virus tuberculoso filtrante em cobayas recém-nascidas observaram que em uns casos o desenvolvimento das cobayas não se modificou, attingindo esses animaes á idade adulta, sem haverem apresentado nenhum retardamento ponderal. Em outro caso houve uma perda de peso mais ou menos evidente, que ulteriormente foi compensada e em um ultimo caso a inoculação do virus determinou uma hypotrophia que levou os animaes a uma cachexia mortal, em prazo que oscillou de algumas semanas a um ou dois mezes. Esses animaes apresentaram o syndromo

de desnutricção progressiva e pela necropsia verificaram os auctores que os ganglios encerravam numerosos bacillos.

REACÇÕES HUMORAES

O estudo das reacções humoraes foi iniciado pela experimentação de ARLOING e DUFOURT, que provocaram reacções de allergia, nos animaes inoculados com o virus filtrante, pela inoculação de tuberculina por via intra-dermica, se utilizando de soluções concentradas.

Essas reacções que se manifestam em um periodo allergico que depois desaparece, mostram, por seu caracter transitorio, a existencia, de uma phase reaccionaria util á libertação do organismo do principio morbigeno, e nos levam assim a aceitar a concepção desses auctores que attribuem uma propriedade labil ao agente infectante.

Recentemente ainda POPPER, RAILEANO e SLOBOSIANO conseguem revelar um periodo allergico não só em cobayas inoculadas com o virus filtrante, como em recém-nascidos de mães clinicamente sadias, mas que reagiam positivamente a tuberculina. Nessas creanças as reacções intra-dermicas, praticadas com a tuberculina, eram negativas, entretanto, quando essas reacções intra-dermicas eram praticadas utilizando como antigeno liquido pleuritico tuberculoso aquecido, davam resultado positivo, facilmente controlavel. Com derrames pleuraes de outra natureza, não tuberculosos, taes como derrames pneumococcicos, as reacções eram negativas. Assim, em 45 recém-nascidos, 7 apresentaram uma intra-dermo-reacção intensamente positiva ao filtrado tuberculoso aquecido, 21 levemente positivas e 17 simplesmente negativas.

Dessas creanças 4 tiveram uma reacção fracamente positiva á solução de tuberculina a 1:100.

Summariando o exposto se conclue que a infecção evolue algumas vezes sob o aspecto classico e outras, mais nume-

rosas, sob o typo de affecção cachectisante mortal, em prazo mais ou menos longo.

Resentem-se, entretanto, as observações apresentadas, da falta de systematização que permittisse o afastamento de causas de erro conducentes á interpretação do phenomeno morbido como resultante de um processo verdadeiramente infectuoso ou antes toxi-humoral.

E fóra de duvida que naquelles casos em que o elemento infectuoso visivel (bacillo acido-alcool-resistente) é possivel de ser evidenciado, a noção de *agente toxico* o acompanhando explica não só a lesão anatomica como a perturbação funccional (cachexia, infartus, morte). Mas nos outros casos em que a experimentação não permite revelar o agente infectuoso visivel, a noção de intoxicação se contrapõe á de infecção, collidindo as duas hypotheses seguintes: a) as lesões funcçionaes e organicas são determinadas por um agente toxico, sem que em sua acção intervenha a noção da vida, b) ou são essas lesões produzidas pelo virus filtrante, *não revelavel objectivamente, mas reconhecivel por seus efeitos* nos animaes em experiencias.

No meu modo de entender essas duas noções não são antagonicas; antes mesmo se approximam em determinados limites.

Sabe-se que pela inoculação reiterada de doses de tuberculina pode-se determinar perturbações funcçionaes e anatomicas, attribuidas a intoxicação especifica, mas, para que isso succeda, é preciso que essas injeccões sejam repetidas, conseguindo-se por esse methodo sensibilisar o animal.

Com o virus filtrante este effeito é obtido só com uma inoculação, o que demonstra que a alteração funcional determinada pelo factor especifico é *perenne*, modificando profundamente o meio vivo em que elle actua, de modo a levar os animaes á uma desnutricção progressiva que os conduz á morte.

As manifestações pathogenicas em ambos os casos são identicas; ellas não differem senão no caracter de serem determinadas continuamente *pela acção constante e continua do virus filtrante, inoculado em uma só dóse, e pela continuidade de acção determinada pela repetição da administração do principio toxico, no caso da intoxicação tuberculínica.*

A energia morbigena é *transitoria* nesse caso; no caso do virus filtrante ella ou é *transitoria*, quando o animal recupera o equilibrio organico após um curto prazo de estado morbido, revelado pela reacção allergica, ou permanente como succede naquelles casos em que se estabelece o syndromo de desnutricção progressiva, terminada por morte.

Sabemos que a necro-tuberculose molestia experimental obtida por IRI-MESCU com a inoculação de culturas esterilizadas pelo calôr, apresenta um quadro morbido em tudo semelhante ao acima descripto. A noção de *vida*, como nós a comprehendemos sob as noções classicas reinantes, acha-se ahi completamente afastada. O agente toxico, entretanto, porque *permanece na intimidade dos tecidos, sem ser reabsorvido nem eliminado*, permite o entretenimento de uma alteração morbida permanente, que do mesmo modo que o virus filtrante, determina a morte do animal.

Ha assim identidade de acção e identidade de effeito que devem corresponder á identidade do agente. A condição experimental só variou no factor *vida*, perduravel no virus filtrante, extincta nas culturas esterilizadas pelo calôr e. entretanto, a energia morbigena não foi alterada. No caso vertente, pelo menos essa noção deve ser comprehendida como energia *irradiada da materia organizada* e que se manifesta pelas acções fermentativas e de catalyse, alteradoras dos colloides vivos e modificadoras do equilibrio organico que totalisa a condição da vida somatica.

NATURESA DO VIRUS FILTRANTE TUBERCULOSO.

Mas qual a natureza do principio morbigeno, filtrante existente nos productos pathologicos e culturas de origem tuberculosa? Cuidar-se-á de um *ultravirus*, principio ultra-microscopico, representante de uma pháse de desenvolvimento da bacteria que se diffunde nos meios de cultura, ou será elle representado pela fórma granular visivel, arca-bouço estrutural da bacteria, que no cyclo de desenvolvimento de sua vida, possa eliminar os pequenissimos granulos á modo de gonidios, capazes de mais tarde regenerarem novas fórmas bacterianas completas e adultas? Inda que propenda para esta ultima concepção, e tenha justamente d'ella partido para a minha experiencia fundamental, retomei actualmente o assumpto, para melhor elucidación. Nada posso, entretanto, concluir no momento actual, e os argumentos pró ou contra qualquer dessas hypotheses se accumulam sem permittir maior esclarecimento.

As culturas de virus sob a fórma granular só foram bem succedidas em mãos de VAUDREMER, HAUDUROY e de PLA. Nellas o pleomorphismo que essa fórma apresenta é verdadeiramente desorientador. A morphologia do coccus observado nas culturas de VAUDREMER, e nas de PLA, muito maiores, verdadeiramente gigantes, em relação as granulações do bacillo, a ausencia de pathogenicidade geralmente observada nessas culturas, as numerosissimas, causas de erro que se antolham ao observador mais experimentado, e o insuccesso da grande maioria dos investigadores que tem procurado obter essas culturas, obrigam que essas conclusões sejam mantidas sob reservas até que novos factos experimentaes colligidos em maior numero, e o estudo aprofundado das culturas obtidas, permittam a sua identificação ao virus tuberculoso. Por outro lado a noção

do virus filtrante considerado como um ultra-virus, necessita ainda a meu vêr de base experimental sufficiente.

Constitue ainda um enigma, verdade é que geral aos ultra-virus, a inconstancia da passagem do virus através das velas, inconstancia tamanha que já occasiona a tendencia a suppor que nem sempre o virus acompanha a bacteria (AR-LOING, DUFOURT, MALARTRE, VERDINA, KAISASHI, JOSHINAGA e JINICHIRO ENDO), fazendo pensar mesmo que elle represente uma pháse *metacyclica* da vida desse micro-organismo.

A seguinte observação experimental que cabo de ter fala em favor dessa hypothese.

Em uma serie de cobayas inoculadas com producto filtrado, (escarro tuberculoso em emulsão em agua physiologica, após permanencia em estufa por 5 dias) uma cobaya injectada com 10 c.c. do filtrado na cavidade peritoneal succumbiu ao cabo de 6 mezes em cachexia, *sem lesões macroscopicas ganglionares nem visceraes* que pudessem ser attribuidas á tuberculose. Pequenos ganglios de mesenterio desse animal, que mostravam pequenos cocco-bacillos acido-resistentes em numero muito pequeno, *mas cuja morphologia não permittia que fossem identificados a bacillos de Koch*, foram enxertados sob a pelle da parede abdominal de outra cobaya, que, após 12 dias, mostrou o inicio da formação de um cancro. A ulceração cujo diametro transverso attingiu a cerca de 2 centímetros permaneceu aberta durante 15 dias.

A raspagem dos bordos do cancro mostrou em preparado por esfregaço a presença de bacillos acido-alcool-resistentes. A ferida cicatrisou, havendo reacção ganglionar satellite que perdurou por dois mezes, findos os quaes e por se verificar que o ganglio tinha tendencia a se reabsorver, foi elle extirpado.—Esfregaços desse ganglio não mostraram nenhum germem acido-resistente. Inoculado o restante do material em outra cobaya mor-

u esta ao cabo de 4 dias, sem lesões a te pudesse a morte ser attribuida.

Retirado o ganglio que havia sido entado e transplantado para outro animal, morreu este ultimo no mesmo prazo de 4 dias. Retirado nóvamente o ganglio não pode ser elle mais appropriatedo para nóva inoculação por se encontrar completamente necrosado o tecido e repleto de germens de infecção cundaria. A cobaya que reagiu pela formação do cancro conserva-se com vida, mas com emagrecimento progressivo.

Uma outra cobaya femea fôra inoculada com o producto obtido pelo esmagamento e lavagem dos órgãos (baço, pulmões) da cobaya originariamente oculada com producto filtrado.

Conservou-se ella viva após 4 mezes sem signal de doença. Durante este tempo este animal procreou um filho que nasceu em condições normaes de desenvolvimento; cinco dias depois de nascida morreu a pequena cobaya.

A necropsia revelou: zona de necrose do figado com degeneração gordurosa, infartus pulmonares apreciaveis macroscopicamente. Ausencia de qualquer outra lesão macroscopica em ganglios, visceras ou cavidades serosas.

O estudo histo pathologico dos córtices do figado mostrou necrose e degeneração gordurosa do parenchyma. Os córtices do pulmão reve'aram hemorragias intersticiaes, infartus de capillares, e zonas de infiltração peri-bronchicas.

Os córtices de ganglios nada de anormal mostraram.

A pesquisa de bastonetes acido-resistentes foi negativa, quer em esfregaços, quer em córtices das visceras e ganglios examinados.

Outrosim, não foram encontradas quaisquer outras formas bacterianas nos preparatos examinados e corados pelo methodo de GRAM fuchsina diluida.

Esses factos experimentaes podem meu vêr ser interpretados como devi-

dos á acções do virus filtrante que exerceu seu poder morbigeno determinando a morte da *primeira cobaya por cachexia*. Reinoculado no segundo animal determinou a formação de um *cancro* no ponto de inoculação com regeneração de *formas acido-resistentes*.

Estas foram reabsorvidas, mas o ganglio satellite transplantado a outra cobaya produziu por duas passagens successivas a morte do animal em 4 dias.

Por outro lado o poder morbigeno do virus se transmittiu em segunda passagem ao organismo materno, e em terceira passagem ao organismo do fêto que, após nascimento, em aspecto normal, morreu ao cabo de 5 dias com lesões apreciaveis, porém atypicas da lesão tuberculosa classica.

A hypothese de uma phásé ultra-microscopica no desenvolvimento do cyclo da vida do parasita pode explicar esses factos que á primeira vista anomalos, se encadeiam na logica experimental, traduzidos sempre pela energia morbigena, revelavel pelo aspecto clinico e anatomico identicos: cachexia, infartus e necrose.

Tudo se passa como se uma infecção inapparente solapasse a resistencia organica por perturbações funcçionaes perennes conducentes até á formação de lesões que pudessem ser objectivadas. B esse estado dyscrasico seria transmissivel da mãe ao fêto, affirmando assim a noção de herança-morbida.

HERANÇA DE TERRENO E HERANÇA DE SEMENTE.

Pela analyse do que acabo de referir verifica-se que as lesões observadas nos animaes em experiencia não encontram elementos figurados que possam ser responsabilizados por ellas.

São lesões que se approximam das descriptas como lesões por causa toxica e, como consequencia, porque ellas se manifestaram em fêto recém-nascido,

cuja causa mortis não pode ser precisada, não é descabido suppôr que tenha havido passagem da causa determinante das alterações anatomicas, do organismo materno ao organismo do fêto. Desperta-se assim a noção de uma herança bioquímica ou humoral, com energia morbígena accentuada em caracter mesmo lethal. Entretanto, essas alterações nós as encontramos nos organismos infectados por tuberculose que tenha evoluído sob o paradigma classico. Falta a constituição do tuberculo, ou, na sua phâse inicial, do folliculo tuberculoso que sabemos ser sempre consequencia do elemento figurado, granulação do bacillo ou bacteria completamente desenvolvida, acido-resistente. As lesões encontradas no caso experimental acima descripto representam, pois, a meu vêr, o élo entre a infecção inaparente, ocasionada pelo virus, e a modalidade classica da doença em que essas lesões, attribuiveis á causas toxicas, tambem coexistem.

Por outro lado na clinica humana as verificações de CALMETTE, VALTIS, LACOMME e COUVELAIRE, deixam fóra de duvida a herança do virus, revelavel pela sua fórmula acido-resistente, em condições senão frequentes, pelo menos sufficientemente communs para que demonstrem a veracidade do facto.

A demonstração experimental do phenomeno, já havia sido dada anteriormente por CALMETTE, VALTIS, BOQUET, NEGRE, ARLOING, MALARTRE, e DUFOURT.

Nem sempre entretanto, o elemento figurado é revelavel por primeira passagem e só é encontrado em ganglios e visceras do animal que recebe o virus em segunda passagem, com ou sem filtração previa, e no qual o elemento figurado apparece com a sua característica acido-resistente, sem reacção tuberculígena apreciavel, sem a producção de lesões anatomicas especificas. (CALMETTE, NEGRE, VALTIS, BOQUET, ARLOING, DURAND, DUFOURT, SERGENT,

COUVELAIRE). Assiste pois a meu vêr inteira razão a COUVELAIRE, reconhecendo uma estreita ligação nos casos por elle coordenados na pathologia do recém-nato sob o syndromo de *desnutrição progressiva*, com a herança tuberculosa. Em 1923, COUVELAIRE calculava em seu serviço os casos de *morte inexplicada* em 38 por 100 no primeiro mez de vida.

Não é entretanto accorde este juizo. LEON BERNARD ainda recentemente objecta argumentos que a primeira vista parecem infirmal-o.

É assim que este eminente tisiologo acha difficil explicar o facto pathologico pela acção toxica ou de virulencia de germens que mesmo inoculados em altas doses não provocam lesões em órgãos e que nelles reproduzem a fórmula bacillar em tão pequeno numero que se torna necessaria uma pesquisa perseverante para descobrir algumas raras unidades.

Assim no pensar de LEON BERNARD não se póde ligar a acção pathogenica á noção de numero, pois que ás fórmulas bacillares são extremamente raras, o que não succede com outras infecções como na syphilis em que nos órgãos dos heredo syphiliticos os treponema pallidum pullulam. Trata-se a meu vêr de um erro de apreciação de LEON BERNARD. Microbiologicamente a infecção tuberculosa não póde ser comparada á syphilis. Deve antes a semelhança ser procurada em infecção analoga bacteriana, como na lepra.

Ahi o phenomeno é facilmente constatavel, como succede nos casos de lepra anesthesica em que a raridade de bacillos encontrados na bainha dos nervos, não se oppõe á manifestação dos phenomenos clinicos, *primeiros reveladores do mal*. Trata-se nos dois casos. tuberculose e lepra, de germens afins em sua estrutura e em sua biologia.

Estou, entretanto, de accordo com LEON BERNARD e COUVELAIRE, jul-

gando que a mortalidade das creanças durante as primeiras semanas de vida reconhece como causa mais importante as condições de criação.

Ao meu vêr ainda é logico que assim seja, e de modo algum isto infirma o poder pathogenico do virus.

A experimentação animal com o virus filtrante e a observação clinica na tuberculose demonstram a função cachetisante do virus, que é preponderante á todas as outras acções morbigenas.

A cachexia é indubitavelmente produzida por perturbação profunda do metabolismo assimilador; tem assim, pois, estreita relação com os actos biologicos dependentes das acções vitamínicas. Ora a experiencia clinica demonstra nas mãos de COUVELAIRE e de BERNARD que as creanças amamentadas com leite materno, subtraídas ao alleitamento artificial, collocadas progressivamente em condições de hygiene e de fiscalisação favoraveis, se salvam em grande maioria e entre ellas a taxa da mortalidade baixa de 53 por 100 (1921—1923), a 13,2 p. 100 (1925—1926) até á 7,2 por 100, pela ultima estatistica obtida. A conclusão logica, pois, é que *a desnutrição progressiva pode ser evitada pelo alleitamento natural*, e que assim se pode baixar a mortalidade por cachexia nos primeiros mezes de vida. O levantamento do coefficiente nutritivo do paciente é na infecção tuberculosa o factor mais importante da cura. A meu vêr pois a objecção levantada por BERNARD é antes a demonstração clinica da natureza do morbus. *Naturam morborum medicamenta ostendunt.*

Em 1910 eu escrevi: «Outro ponto muito importante a elucidar é o da herança tuberculosa; nada impede que a granulação se transmita ao fêto, attendendo ás dimensões della, que são compatíveis com a passagem através o filtro: acreditamos que não só se herda o terreno tuberculisavel, como o virus sob á fórma de granulação, que pôde per-

manecer em latencia ou em evolução lenta». E de outra feita, no mesmo anno. «Tratando-se de um animal sensível á tuberculose como a cobaya, esses factos nos indicam que devem ser elles applicados aos homens pela razão, e onde se fôrem confirmados experimentalmente, como conseguimos verificá-los na cobaya, poderá ser substituida senão inteiramente, pelo menos em grande parte dos casos a noção de *terreno tuberculisavel* pela de terreno com *tuberculose em potenciais*».

Mais tarde, em outro topico da presente memoria, terei que voltar a esta proposição que, a meu vêr, acha demonstração experimental nas verificações feitas, com o virus filtrante, de 1923 para cá pelos numerosos investigadores que se tem occupado do assumpto.

LATENCIA, AVIRULENCIA E SAPROPHYTISMO.

A possibilidade do bacillo acido-resistente permanecer na intimidade dos tecidos sem determinar lesões apreciaveis, mostra um gráo de parasitismo que se approxima da avirulencia. A atenuação do poder morbigeno do parasita, compatível com a saúde apparente do animal, não implica, entretanto, a inocuidade do agente, que com seu metabolismo altera mais ou menos profundamente o humorismo do organismo parasitado. A noção corrente hoje em dia do individuo tuberculizado, porém, *sem doença tuberculosa*, já alargada pela noção introduzida por CALMETTE de *individuo bacillizado*, deve ainda ser dilatada pela noção de *individuo infectado sem bacillo e sem tuberculo*, mas mais ou menos *sensibilizado*.

E assim se comprehende a luz da microbiologia a noção do terreno favoravel, como um estado de constituição morbida, dependente das alterações humorales especificas, em estreita ligação com a causa determinante morbigena.

Assim pois, para que a infecção prosiga em seus effeitos deleterios torna-se necessaria que o elemento etiologico se mostre aggressivo á integridade constitucional do organismo infectado. A noção antiga trazida por BAIL á immunologia com as suas *aggressinas* perdura como verdade inconteste e póde ser assimilada na minha concepção á *energia morbigena da materia*, principio a que denomino:—**Pathenergogeno**—.

RAVETLLAT e PLA y ARMENGOL pensam que na infecção tuberculosa a bacteria classica apresenta uma *fórma de ataque*, descripta sob o aspecto de *coccus* e que denominam de *bacteria de ataque*; uma *fórma de transição*, que denominam *bacteria intermedia* e uma *fórma de resistencia*, correspondente ao bacillo acido resistente. Estas tres fórmas são reversiveis entre si e constituem diferentes estados de uma só especie bacteriana. Entre ellas incluem ainda as fórmas filtrantes de FONTES (devem se referir ás fórmas granulares), algumas descriptas por VAUDREMER e provavelmente as fórmas invisiveis actualmente em estudos.

Em sua original concepção assim se expressa PLA: «La fórma de ataque es una bacteria de gran vitalidad: que posee una gama de virulencia que va de casi sero a virulencias altissimas; que invade siempre la sangre; que determina reacciones de inmunidad; que segrega toxinas em lo medio en que vive (bacteria exotoxica, al contrario del bacillo de Koch que es endotoxico, pues no segrega toxinas, pero son toxicas las substancias que lo componen), y que por inoculacion en los animales de experimento (cobayas, conejos, ratos, perros, cabras, asnos y caballos), determinam septicemias, inflamaciones multiplas y cacquexia, y en ciertas condiciones, tuberculosis». As acções morbigenas da bacteria de ataque se confundem assim com as determinadas pelos *venenos difusiveis* do bacillo, por todos admittidos e differem pela fa-

culdade de determinar septicemias, que só a forma de ataque pode apresentar. Sem compartilhar com PLA *sobre a existencia de uma fórma figurada* para o agente que elle denomina de ataque, penso antes que a *materia morbigena em extrema divisão como phásé do cyclo de vida da bacteria classica*, explicará até melhor prova em contrario, as acções morbigenas referidas, confundindo-se assim com a noção corrente de toxinas solúveis ou venenos difusiveis do bacillo de Koch.

E essa energia morbigena parece depender primordialmente de condições especiaes referentes á vida do parasita. A observação clinica e experimental me fazem assim pensar. Exemplos:—Em um caso de tuberculose pulmonar, de evolução sub aguda, com exames clinicos e radiologicos positivos, o exame da expectoração foi sempre negativo, mesmo após homogeneisação de escarros.—A inoculação de 3 cobayas feita com esse material em Outubro do anno passado deu o seguinte resultado: uma cobaya morreu dentro de 4 dias, não tendo a necropsia revelado signal de tuberculose; outro animal morreu ao cabo de 1 mez sem lesão tuberculosa apparente, e o outro permaneceu vivo até Maio deste anno, isto é 8 mezes depois de inoculado. Nesta data, feita a necropsia encontrou-se sómente um pequeno ganglio da região inguinal, satélite ao ponto de inoculação, que apresentava o tamanho de um grão de arroz. Não havia signal de tuberculose em todas as visceras examinadas (figado, baço, pulmão). Dividido esse ganglio em duas porções com metade se fez esfregaços. Foram nesses esfregaços encontrados bacillos acido-alcool-resistentes longos. A outra metade inoculada em outra cobaya mostrou que a infecção nesse animal vem se procedendo de modo excessivamente torpido, ha 3 mezes, com um pequeno ganglio correspondente ao ponto de inoculação, onde não se formou cancro.

Essa observação é instructiva. O organismo da cobaya é por todos reconhecido como de extrema sensibilidade á infecção tuberculosa do typo humano, e entretanto o germen em questão mostrou virulencia mais alta para o organismo do homem que para o do animal em experiencia. O seu poder morbigeno foi sempre manifestado antes por acção toxica que por acção virulenta (na accepção da proliferação do germen), pois que o animal em experiencia morreu ao cabo de 8 mezes apresentando só um fóco da infecção, localisada em um ganglio. Não se póde attribuir a evolução lenta da infecção ao pequeno numero de bacillos injectados no 1º animal, pois que no segundo, no qual a infecção vem evoluindo de modo analogo ao do primeiro, a dóse infectante foi representada por metade de um ganglio rico em fórmas bacterianas. Só a attenuação de virulencia para a cobaya póde explicar o facto observado.

II.—Adolescente com tuberculose renal desde a idade de 7 annos, comprovada por bacterioscopia e inoculação de urina. Desenvolveu-se normalmente até a data actual com a idade de 17 annos. A inoculação da urina determinou a morte da cobaya no prazo de dois mezes com tuberculose generalisada.

III.—Um outro caso clinico que talvez seja ainda mais suggestivo. Doente de idade avançada, com bronchite chronica, sem bacillos de Koch na expectoração ao exame microscopico. A inoculação do escarro determinou na cobaya a formação do cancro de inoculação e a adenite classica com bacillos acido-resistentes. O pús do ganglio reinoculado não determinou doença em segunda passagem, sendo reabsorvido. (Obs. do Dr. A. MACHADO).

A segunda destas observações mostra a existencia de um germen tuberculigeno de virulencia attenuada para o seu portador, mantendo-se entretanto seu po-

der virulento e aggressivo intacto para o animal de experiencia.

A terceira observação mostra a possibilidade da existencia do germen em estado quasi saprophyta, incapaz já de determinar lesões lethaes no animal de experiencia, emquanto que entretem o estado morbido em seu hospedador.

Assim penso poder presumir que a gama da pathogeneidade do bacillo possa variar por condições inherentes á sua vida em limites vastos, attingindo ás vezes ao estado de saprophytismo parasitario.

Ainda a demonstração experimental desse facto nos é dada pelo B. C. G. A vaccina obtida por CALMETTE pela attenuação do bacillo bovino em meios biliados, attenuação fixada nas sub-culturas, representa uma raça artificial, capaz de produzir o esboço da infecção, produzindo as reacções allergicas, asseguradoras da immuidade. E entretanto as modificações soffridas pela bacteria não foram de tal sorte profundas que compromettessem o seu arcabouço estrutural, nem o seu metabolismo, traduzidos, pelo phenomeno de acido-resistencia. Os bacillos cultivados em meios glycerinados conservam esse character, *sans avoir á redouter que le B. C. G. reprenne de la virulence.* (CALMETTE).

Só o poder aggressivo do virus foi assim modificado e o foi a custa dos elementos constitutivos da bile do boi.

Ora essa modificação se dá tambem do mesmo modo sobre os *presumidos venenos diffusiveis* componentes dos caldos tuberculínicos, como tive occasião de referir em 1917, preparando uma tuberculina attenuada, á custa dos lipoides do oleo de figado de bacalháo e da bile do boi.

Intervém, ahi, phenomenos de adsorpção que permitem prejulgar uma profunda modificação na estrutura micellar, tornando lenta a reabsorpção dos principios activos e proporcionando uma

integralisação mais suave desses princípios.

O choque toxico mostra-se assim ligado á velocidade de reacção (FONTES).

O bacillo da tuberculose póde tambem viver em culturas artificiaes durante prazos excessivamente longos, sujeito as condições normaes de temperatura e de luz do meio ambiente, sem perder a sua virulencia (no sentido de facultade de reproducção) nem a sua pathogeneidade.

Verifiquei em meu laboratorio que com uma amostra de tuberculose do typo humano, semeada em pelle em uma serie de balões com caldo glicerinado, conservados em temperatura ambiente e sob a acção da luz difusa, não houve desenvolvimento de cultura, mesmo ao cabo de 5 mezes.

Em alguns balões o caldo se conservou limpido permanecendo as pelles na superficie do caldo, seccas, lustrosas, tendo adquirido a côr vermelha escura. Em dois dos balões semeados as pelles foram ao fundo do vaso.

Em um desses balões, 45 dias após a sementeira, começou a se desenvolver uma cultura de cogumello no fundo do vaso tendo como nucleo a pelle de tuberculose que ahi cahira. Conservou-se esse balão nessas condições durante 3 mezes.

Nessa época, como houvesse um fragmento da pelle semeada ainda na superficie do caldo, foi ella transplantada para novo meio de cultura e collocada em estufa á 37°. Esta pelle não se desenvolveu mesmo depois de 2 mezes.

A semente que no balão original se achava coberta pela cultura do cogumello foi inoculada em 2 cobayas que se tuberculisaram, no prazo normal.

Uma outra experiencia demonstrativa da vitalidade do bacillo da tuberculose mesmo quando exposto a acção da luz e a temperatura ambiente foi a que resultou da verificação da adaptação de amostras de tuberculose dos typos humano e bovino a meios de cultura de

diversa composição. Com esse fim semeiei varios tubos com meio de Sabouraud com tuberculose dos typos bovino e humano.

As amostras semeadas desenvolveram-se bem nos tubos de Sabouraud simples e ainda melhor naquelles tubos em que se adicionou glycose em uns e glycerina em outros.

Após o desenvolvimento das culturas, que se fez á temperatura da estufa, foram ellas, em Agosto de 1924, abandonadas á temperatura ambiente e expostas á acção da luz difusa.

Assim permaneceram até Novembro de 1926 quando foram essas culturas repicadas para novos tubos de Sabouraud. A semente não se desenvolveu nos tubos repicados.

Addicionou-se então um pouco de caldo aos tubos originarios e foram elles mantidos em estufa até Fevereiro de 1927. Nessa data repicados novamente deram desenvolvimento a culturas pujantes de bacillos da tuberculose acido-alcool-resistentes.

As experiencias acima referidas demonstram por um lado a possibilidade do bacillo da tuberculose mantêr a sua pathogeneidade em condições especiaes de vida latente, em hybernação, quando sujeito a acções deleterias do meio ambiente, e por outro, a conservação da virulencia (na acepção de propriedade de reproducção) mesmo durante o prazo de 2 annos e 7 mezes, sem perder os seus caracteres morphologicos nem culturaes.

Nos casos expostos o virus tuberculoso resistiu ás acções dysgeneticas do meio ambiente conservando suas propriedades, em condições que muito se approximam das de saprophytismo. Bastou, para que essas propriedades fossem novamente postas em evidencia, que o virus tivesse encontrado elementos favoraveis ao seu desenvolvimento, quer em culturas artificiaes quer em estado de parasitismo.

As modificações impressas ao metabolismo do bacillo de Koch por agentes chimicos e physicos podem ser de tal sorte profundas que suas propriedades bio-chimicas se mostram alteradas a tal ponto que elle perde o seu caracter de acido resistencia e torna-se avirulento. Foi que FERRAN demonstrou com as culturas homogeneas, comprovadas por ARLOING, AUCLAIR e COURMONT em trabalhos fundamentaes á concepção pleomorphica do virus tuberculoso.

Por outro lado, a addição de substancias graxas a culturas de germens não acido resistentes confere a estes a propriedade de resistir aos acidos. A acido resistencia mostra-se assim um caracter adquirido pelas bacterias em virtude de condições especiaes de chimismo do meio nutritivo.

Intimamente ligada á constituição chimica do meio, pode essa propriedade se manifestar transitoriamente ou de modo accidental (coli., bacterias saprophytas), ou permanentemente com caracter de relativa fixidez, conferida hereditariamente (acido-resistentes saprophytas, bacillos para-tuberculosos, bacillo de Koch).

O estudo da biologia e da estrutura do bacillo de Koch, em condições normaes de desenvolvimento nas culturas artificiaes, mostra ainda a relatividade desse caracter (BEZANÇON, PHILIBERT, FONTES, VAUDREMER, HAUDUROY), e a perda da acido-resistencia, por acções naturaes nas culturas artificiaes ou in vivo, como succede nos tecidos tuberculizados (FONTES), e por meios artificiaes, como resulta da acção da bile, neurina e Mukorosi-saponina. (TATSO BURO YABE, MASONA SHIBATO, YATSUMAS KUMASAI e YOSHITO KABAYASHI), mostram a reversibilidade do phenomeno.

Acabo de referir que a perda da acido-resistencia no bacillo de Koch tem sido provocada correntemente por artificios da technica que permitem a mo-

dificação do meio nutritivo artificial. E a aquisição da nova propriedade dá origem a uma variedade que transmite á suas gerações o caracter biochimico que lhe foi conferido. É o que resulta da observação dos autores japonezes acima citados, que em 17 amostras de bacillos de Koch observaram duas variedades anormais, isoladas directamente de dois casos de tuberculose pulmonar, pelo methodo de PETROFF.

Essas duas variedades T Y 1, e T Y 2, apresentavam os seguintes caracteres: *não eram acido-resistentes, coravam-se facilmente* pelas côres basicas de anilina, e eram GRAM positivas.

Morphologicamente semelhantes a um streptothrix, desenvolviam-se egualmente bem em meios communs e glicerinados, á temp. de 37°C. em 24 a 48 horas. Mostravam fraco poder pathogenico para a cobaya, cujas lesões não apresentavam nenhuma semelhança com lesões de tuberculose verdadeira.

As provas de fixação de complemento, com o sôro de cobayas inoculadas com essas amostras, quando utilizado o antigeno de BESREDKA na maioria dos casos foram negativas, emquanto que foram sempre positivas com o sôro de cobaya inoculada com tuberculose, quando eram utilizadas como antigeno emulsões de T Y 1, e T Y 2.

Passando essas amostras novamente por meio de PETROFF ou de BESREDKA com ovo, ao cabo de 3 a 8 gerações, readquiriam a acido resistencia e a morphologia de verdadeiros bacillos de tuberculose, assim como o seu poder pathogenico para as cobayas que morriam com tuberculose generalizada.

Essas verificações demonstram de modo inconcusso a possibilidade de uma vida saprophytica do bacillo, ainda que artificial, susceptivel de, em determinadas condições impostas ao meio nutritivo, permitir que o virus readquirira os seus caracteres classicos de morphologia e pathogeneidade.

Verificações interessantes feitas de ha muito por grande numero de investigadores (DUBARD, BATAILLON, TERRE, BERTARELLI e BOCCHIA, DIEUDONNÉ, SAN FELICE, KLEBS, SCHROEDER), fallam sobre a possibilidade de adaptação de bacillos tuberculosos de mammiferos, a organismos de animaes de sangue frio, ou vice versa, permitindo uma verdadeira transformação de um typo em outro typo.

Nessa ordem de idéas KOLLE, SCHLOSBERGER e PFANNENSTIEL experimentaram com bacillos saprophytas acido-resistentes e com bacillos tuberculosos de animaes de sangue frio. Conseguiram esses autores, por inoculação intra-peritoneal em cobayas, determinar por successivas passagens, a morte de alguns animaes com tuberculose generalizada.

MAHER refere ter isolado de um abcesso traumatico do escroto, um bacillo acido-resistente, com os caracteres do bacillo do smegma. Ao cabo de 3 semanas de permanencia em estufa alguns dos tubos semeiados (caldo-batata-glycerinados) mostraram pequenas colonias com o aspecto das colonias de bacillo da tuberculose do typo humano.

Os bacillos que no exame original se mostravam acido-resistentes, porém *não alcool resistentes*, nas colonias obtidas eram acido-alcool-resistentes. A inoculação de uma emulsão desses germens por via intra-peritoneal em cobayas, determinou ao cabo de 3 mezes a morte do primeiro animal por tuberculose generalizada. Os outros animaes sacrificados nessa occasião mostraram tambem tuberculose generalizada.

A infecção transmittida a outros animaes se manifestou em serie.

O caso que dera motivo á observação referida e que nessa occasião não apresentava nenhum signal clinico de tuberculose, se terminou 6 mezes após a infecção do escroto, por tuberculose pulmonar, activa, que o levou á morte.

Inda que essas investigações não tenham sido comprovadas por outros e

que possam ser consideradas como passíveis de erros de observação, resulta d'ellas, quando muito pouco, a certeza da pathogeneidade, ainda que accidental de bacterias saprophytas acido-resistentes, o que não é mais justo se pôr em duvida, attendendo á observação de grande numero de investigadores (PHILIBERT, COURMONT, CANTACUZENE, BEZANÇON, entre muitos outros).

O gráo de parentesco entre os acido-resistentes banaes saprophytas e o bacillo de Koch ainda é demonstrado pelas reacções biologicas produzidas pelos productos de elaboração desse micro-organismo nos meios de cultura. É fóra de duvida a existencia de uma *paratuberculina*, (IRIMESCU). As reacções para-especificas differem sómente das especificas por menor intensidade reaccionaria.

Acido-resistentes saprophytas desengordurados pelo trichlorethylene ou tetralina deram reacção positiva de fixação de complemento com o sôro de coelhos infectados com tuberculose (OGAWA).

Reconhece-se, pois, uma provavel ligação de parentesco entre os bacillos de Koch e as bacterias acido-resistentes banaes, que vivem em saprophytismo. Tendo ellas muitos caracteres biochimicos e estructuraes daquelle parasita, autorizam presumir-se representarem grãos de uma escala de virulencia e pathogeneidade, que vae desde a avirulencia quasi completa (bacillo do smegma, acidos resistentes da manteiga) até a molestia experimental determinada pelo timothee bacillus (COURMONT, CANTACUZENE, DESCOS, RODET, e GALAVIELLE).

Apezar de grande serie de factos experimentaes accumulados tendentes a julgar da possibilidade da transformação por caracteres adquiridos hereditariamente, ou por mutação das bacterias saprophytas acido-resistentes ou não em verdadeiros bacillos de Koch, não se pode obter ainda a demonstração peremptoria desse phenomeno. Até o momento actual perdura a noção classica do parasitismo

obrigatorio do bacillo da tuberculose. (CALMETTE).

Deste pensar não compartilham eminentes microbiologistas.

É assim que FERRAN, o genio pioneiro que abriu o caminho ao estudo das anomalias observadas no desenvolvimento do cyclo da vida do bacillo de Koch, estabelecendo sobre experiencias numerosas, a noção do pleomorphismo e da profunda modificação biologica impressa ao parasita pelas influencias exteriores, crê firmemente na cadeia phylogenetica que liga o parasita tuberculigeno acido-resistente, com os caracteres classicos descriptos por Koch, ao saprophyta banal, comensal do organismo vivo, não acido-resistente, que elle filia ao grupo coli-typhus.

Desde 1897 que em sua nota a Academia de Sciencias e a Sociedade de Biologia de Paris, «Relative aux aptitudes saprophytes du bacille de la tuberculose et a ses afinités avec le bacille du typhus et le coli-bacille» vem o sabio catalão defendendo seu pensar com a pertinacia e segurança, que sómente são conferidas pela absoluta confiança na verdade da these que o empolga.

Synthetisa e eschematisa FERRAN a sua doutrina denominando *alpha* (α) a todas as bacterias não acido-resistentes, de procedencias diversas, capazes de, quando em culturas puras, determinarem nos animaes injectados tuberculos e bacillos de Koch.

A este bacillo, termo final da evolução do saprophyta ao parasita pathogeno, dá FERRAN a denominação de *gamma* (γ).

Entre a bacteria *alpha* e a bacteria *gamma* ha um grupo de bacterias que mostra raças distinctas, mais ou menos proximas por seus caracteres biologicos, das bacterias *alpha* ou das bacterias *gamma*. A esse grupo denominou FERRAN bacterias *béta* (β).

A bacteria *gamma* quando em caldos artificiaes de cultura perde algumas

de suas propriedades, originando uma sub raça não acido-resistente, que elle chama *epsilon* (ϵ). Entre as bacterias *gamma* e *epsilon* figura a variedade acido-resistente emulsionavel designada pelo nome de bacterias *delta* (δ).

Baseando sua doutrina no élo phylogenetico acima exposto comprova FERRAN a sua these com copiosa experimentação tendente a demonstrar suas conclusões relativas quer aos caracteres culturaes das bacterias em questão quer as propriedades immunologicas que ellas apresentam.

Inda que em todos os seus pormenores não tenha sido verificada a doutrina de FERRAN, falhando a documentação experimental em mãos da grande maioria dos microbiologistas, resulta della a veracidade dos phenomenos de pleomorphismo, de anomalias de caracteres culturaes, e a avirulencia de amostras do bacillo de Koch, oriundas de troncos possuidores dos caracteres classicos, morphologicos, culturaes e pathogenicos.

Estabelece-se assim a tendencia para que se admitta a mutação do bacillo de Koch, produzindo sub-raças afastadas mais ou menos do tronco original.

A observação de VAUDREMER traz faria messe de factos experimentaes em apoio dessas idéas.

Para este auctor o parasitismo do bacillo de Koch «n'existe que pour un des stades du cycle evolutif du germe de la bacillose, le stade d'acido-resistance».

VAUDREMER estudando as condições de desenvolvimento de culturas do bacillo de Koch em meios pobres, consegue obter fórmulas culturaes atypicas, bacillos polymorphos, granulados, não acido-resistentes, quando cultivados em superficie; massas em fórmulas de cogumelos, fórmulas granulares livres, bacteridias curtas, mycelliformes, fórmulas em levedo, quando cultivadas em profundidade.

Estas transformações, referidas já por DOSTAL, são tão profundas que VAUDREMER se julga auctorizado a dizer: A tuberculose é uma molestia causada por diversos germens pertencentes a familia dos cogumelos parasitas. A tuberculose é pois etiologicamente uma mycose.

Filia-se assim VAUDREMER a corrente dos que creem na ubiquidade do germen, traduzida pelo seu desenvolvimento fóra da vida parasitaria. Pela cultura do parasita em meios pobres e em temperaturas relativamente baixas germinam as granulações sob fórmulas zoogleicas, mycelianass, bacillares, que não são acido-resistentes.

Em meios nutritivos ricos em materias graxas e azotados, a temperatura de 37°—38°, os granulos dão nascimento a fórmulas de bacillos de Koch. No entanto no pensar desse auctor, a phase parasitaria só se torna obrigatoria após uma primeira passagem através o organismo animal.

As fórmulas não acido-resistentes, representadas primordialmente pelas fórmulas granulares, apresentam variados tamanhos que se confundem inicialmente com o limite da visibilidade.

* *
*

Das idéas expostas na presente memoria e que condizem em traços geraes com as noções fundamentaes por mim estabelecidas em 1909—1910, confirmadas e desenvolvidas pela grande maioria dos experimentadores que nestes ultimos annos se vem occupando do assumpto, resultam noções que trazem a chave para a elucidação do enigma:—pathogenia da infecção tuberculosa.

A doença tuberculosa reconhecida-mmente doença parasitaria, assim se torna após um prévio periodo de acções morbigenas transitorias ou permanentes, phlogogenas, *periodo commum a todas as doenças infectuosas*, que com ou sem

manifestações morbidas, preparam os elementos hospedadores do parasita, por uma prévia sensibilisação, a um *habitat* que lhes seja favoravel.

Nessa phase de desenvolvimento de sua vida o elemento morbigeno é representado pela fórmula granular visivel (phase demonstrada) ou invisivel (phase presumida). O poder aggressivo do germen que varia por condições ainda não estabelecidas experimentalmente, póde att'ingir modalidade revelavel por symptomas clinicos. agudos ou não: (phase derivante da bacteria de ataque de PLA, acção phlegmasica ou phlogogena das bacterias *alpha* de FERRAN).

Nessa phase de desenvolvimento do parasita o organismo infectado não mostra aspecto clinico caracteristico da infecção tuberculosa.

Confunde-se o quadro morbido com os aspectos de intoxicação chronica desnutritiva, ou com o periodo de incubação das molestias infectuosas em geral, ou com stadio inicial de uma infecção aguda. O quadro morbido especifico da infecção tuberculosa só se apresenta após a installação da phase parasitaria do agente morbigeno, correspondente ao stadio avançado de desenvolvimento figurado do parasita.

Na phase inicial do cyclo da vida da bacteria, sua acção morbigena se confunde com a acção derivante dos venenos e toxinas oriundos da materia viva, (energia morbigena irradiada em virtude de extrema divisibilidade da materia viva), no caso particular em questão, com os venenos tuberculinos difusiveis, impregnando o meio sobre que agem e determinando assim as condições anergicas propicias ao desenvolvimento do morbus.

Essas acções acompanham o virus em todo o seu cyclo vital, *porque ellas se originam de uma phase que se repete na regeneração do parasita, em gerações subseqentes.*

Coincide, pois, a energia morbigena (pathenergogenio,) que confere o caracter de virulencia á bacteria com a propriedade mais ou menos desenvolvida de *repelidas successões de phásas granulares*, estabelecadoras de nóvas gerações e asseguradoras da perpetuidade da especie.

De accôrdo com esse modo de vêr deve a therapeutica ser applicada nas phásas iniciaes da doença, para que os seus effectos sejam mais apreciaveis. É o que a clinica nos ensina, quer pelo levantamento das condições de nutrição do organismo infectado, que lhes confere melhor resistencia, quer pela therapeutica immunisante.

A noção do terreno tuberculisavel, isto é predisposto a infecção tuberculosa, confina a meu vêr com a noção de terreno com tuberculose em potencial. Quer o agente tuberculigeno seja representado pela pháse parasitaria latente, quer o seja pela pháse infectuosa inaparente (concepção de NICOLLE), póde se estabelecer a actuação de uma tuberculose occulta, com lesão histologica, inactiva, ou mesmo sem lesão anatomica, que por condições favoraveis ao surto do morbus, evoluirá para as fórmulas classicas conhecidas.

Assim, pois, e á luz dos factos recentemente adquiridos sobre a herança do virus, não se nasce tuberculisavel, na acepção de exclusão de agente vivo infectante do organismo recém-nato, mas, por herança do *pathenergogenio*, se nasce com tuberculose em potencial, isto é com infecção capaz de evoluir sob aspectos os mais diversos, variando de accôrdo com a sua virulencia, desde o organismo quasi em completa normalidade, ao organismo congenitamente debil, doente, profundamente dyscrasico, candidato á cachexia por desnutrição progressiva, e ainda além, ao organismo no qual o virus evoluirá attingindo a pháse parasitaria tuberculigena, determinando o ap-

parecimento da doença tuberculosa sob a fórmula e evolução classicamente reconhecidas. E essa é a gamma morbida reveladora da infecção tuberculosa.

No tocante á prophylaxia essas idéas não alteram as noções actualmente estabelecidas. Reforçam-nas, antes, na necessidade de se attender com especial carinho as condições de vitabilidade do feto (hygiene pré e post-natal) e na preservaçáo da infancia e adolescencia do contagio estabelecido pela fórmula parasitaria do virus.

O augmento do estado allergico do individuo, quer lhe seja elle conferido pelas condições optimas de nutrição e desenvolvimento, quer pelas condições naturaes de immunisação (vaccinação accidental por contagios espaçados), ou artificiaes (vaccinação por virus attenuados), assegurará á humanidade ao lado das medidas conducentes ao afastamento do contagio, a libertação do seu mais terrivel flagello morbido.

A observação da infecção experimental produzida pelo virus filtrante tuberculoso mostra uma attenuação do seu poder pathogenico. É de presumir que o estudo aprofundado do phenomeno permitta a obtenção de *virus filtrantes fixos*. Abrir-se-á assim uma nova via á vaccinação anti-tuberculosa.

No estudo de allergia tuberculosa, posta em evidencia a funcção antigenica do virus filtrante, como os recentes trabalhos parecem demonstrar, o diagnostico da pháse inaparente da infecção será possivel e desta sorte facilitar-se-á a therapeutica e a prophylaxia.

E, assim, esse novo capitulo da pathologia tuberculosa cheio de promessas, umas já realisadas, outras carecendo de confirmação, espera o concurso dos estudiosos que em esforço commum possa exploral-o com maior rendimento para a sciencia e melhor vantagem para a humanidade.

RESUMO.

Notavel acervo de trabalhos concluem pela existencia de uma fórma filtrante do virus tuberculoso, dotada de poder pathogenico variavel, determinando lesões ora atypicas, ora identicas ás lesões classicas estabelecidas pelo bacillo de Koch.

Essas fórmas filtrantes são representadas por elementos figurados granulares visiveis ou por elementos invisiveis que as collocam entre os ultra-virus. Ellas podem regenerar a fórma bastonete acido-resistente do virus por passagem pelo organismo animal.

Não é, entretanto, possivel ainda, estabelecer-se accôrdo sobre a exacta natureza dessas fórmas filtrantes que, em qualquer das hypotheses aventadas, representam uma phásé de desenvolvimento no cyclo da vida do bacillo de Koch.

Este bacillo com a fórma e caracteres que lhe são reconhecidos na literatura classica, representa a phásé parasitaria do virus tuberculoso, originada por caracteres accidentalmente adquiridos e conservados em relativa fixidez, pelas leis biologicas de adaptação e herança.

Em favor dessa preposição fallam o pleomorphismo que o virus póde mostrar, a perda de seus caracteres especificos (acido-resistencia, virulencia), a latencia de vida que o virus póde apresentar em condições dysgeneticas, a hybernação da semente em condições proximas ao saprophytismo e a reaquisição aos caracteres especificos por elementos propicios ao seu desenvolvimento.

Essas alterações das propriedades do bacillo de Koch podem ser determinadas por condições naturaes ou artificiaes, que por vezes o approximam dos bacillos para-tuberculosos que são saprophytas.

O poder pathogenico dos para-tuberculosos tem tambem sido posto em evidencia, ainda que em condições accidentaes, e a experimentação demonstra que o seu metabolismo póde determinar reacções de immuidade, ainda que attenuadas.

Todos esses factos fallam eloquentemente na possibilidade de se reconhecer um élo phylogénico que ligue essas bacterias entre si.

A noção das fórmas filtrantes do virus tuberculoso, consubstanciada na energia morbigena de que são dotadas (pathenergogenio), elucida a pathogenia da infecção tuberculosa, doença parasitaria, identificando-a á infecção inaparente e aos aspectos morbidos da infecção latente, occulta e aguda.

Essa noção permittie tambem a elucidação pathogenica da herança morbida que se póde mostrar em todos os grãos da escala, desde o organismo quasi normal ao organismo tomado pela infecção classica.

É possivel que o estudo aprofundado do virus filtrante tuberculoso permitta descobrir, pelas reacções allergicas determinadas nos organismos recém-natos, a herança morbida e assim facilite a therapeutica e prophylaxia da infecção.

É possivel ainda que a obtenção de um *virus filtrante fixo* possa conduzir ao achado de um anti-virus, prophylactico e therapeutico.

BIBLIOGRAPHIA

FONTES, A.

- Sobre a existencia nos ganglios tuberculosos de uma substancia capaz de destruir os bacillos da tuberculose. Brazil—Medico—1908, Anno 22, nº 40, pg. 391.
- Diagnostico microscopico differencial entre os bacillos da tuberculose e os outros acido-resistentes, 1908, Anno 22, nº 41, pg. 401.
- Untersuchung ueb. die chem. Natur det den Tuberk. u. s. w. Centralbl. für Bakt. orig. Bd. 49, 1909, pg. 317.
- Ueber eine in den tuberk. lymphdrüsen vorkanden Tuberkulbazillen toetende substanz. Centralbl. f. Bakt. orig. 1909. Bd. 50, pag. 78.
- Estudos sobre Tuberculose. Memorias do Inst. Oswaldo Cruz. T. 1 nº 1 pag. 51 e 68.
- Algumas considerações sobre a infecção tuberculosa e o seu respectivo virus. Memorias do Inst. Osw. Cruz—1910. T. II, nº 1 pag. 141—146.
- Estudos sobre Tuberculose. Memorias do Inst. Osw. Cruz—1911. T. II, nº 2, pag. 186—205.
- Comunicação apresentada ao Congresso Internacional contra a tuberculose, reunido em Roma, sobre a «Influenca dos extractos de ganglios tuberculosos sobre a morphologia do bacillo de Koch e sobre a evolução da respectiva infecção.—Abril—1912.
- Estudos sobre tuberculose. Memorias do Inst. Oswaldo Cruz. T. IX, nº 1, pag. 143, 1917.
- Ação exercida pelos lipodes sobre o virus da Tuberculose e seu aproveitamento na tuberculino-therapia. Comunicação apresentada á 2a Conf. Sul-Americana de Hygiene, Microbiologia e Pathologia. A Pathologia geral, 1918, nº 6 Novembro.
- Sobre a estructura e o modo de desenvolvimento do bacillo tuberculoso. Brazil-Medico, 1922, Anno 36, vol. 2, nº 31, pag. 71.

- FONTES, A. — Sobre a perda da acido-resistencia e a desagregação granular dos bacillos de Koch em culturas antigas. Memorias do Inst. Oswaldo Cruz T. XV, nº 1, pag. 181—185.—1922.
- „ „ — Fonction exercée par les granulations du bacille de Koch dans la structure du même bacille. Passage des granulations à travers les filtrés suffisamment poreux. Infection latente. A Pathologia geral, 1923, anno 8, nº 5, Setembro.
- „ „ — Sobre o cyclo vital das bacterias. Contribuição ao estudo da fórmula granular. Memorias do Inst. Oswaldo Cruz, 1925.
- „ „ — Ueber Filtrierbare Formen des tuberculose. Conf. realisada na Wiener Gesellschaft f. Mikrobiologie—22 de junho—1926.
- VAUDREMER, A. — Vide bibliographia em Le Bacille Tuberculeux. Etudes bacteriologiques, cliniques et therapeutiques, Paris 1927.
- HAUDUROY — E'tat actuel de la question des formes filtrantes du bacille tuberculeux. La Presse Medicale—20 Fevrier—1926.
- PLA y ARMENGOL — Concepto clinico de la Tuberculosis segun la Bacteriologia y Patojenía de Ravetllat — Pla — Publicaciones del Instituto Ravetllat—Pla, Barcelona Enero—1927.
- ARLOING, F. — Le virus Tuberculeux filtrant et la question de l'hérédité tuberculeuse —Conférence faite aux journées Médicales de Bruxelles (Juin—1927).
- DUFOURT, A. — Vide bibliographia. Bruxelles Medical—Septienne Année nº 38— 17 Juillet—1927.
- MALARTRE — Vide bibliographia no trabalho acima citado.
- CALMETTE, VALTIS, BUQUET et NEGRE. — Infection experimentale transplacentaire par les elements filtrables du bacille tuberculeux—Ac. des Sciences 19 Oct. 1925. Vol.—181—p. 491.
- CALMETTE et VALTIS — Les elements virulents filtrables du bacille tuberculeux. Ann. de Med. Juin 1926 T. XIX nº 6.
- DURAND et CHARCHANSKI. — Soc. de biol. 18 Juillet, 1925.

- SERGEANT, DURAND et BENDA — Virus tuberculeux filtrant et transmission transplacentaire de la Tuberculose. Acad. de Med. 7 Dec. 1926.
- VANUCCI — Lo sperimentali, a LXXVIII, fasc. III, 1924.
- VERDINA — Giornali di Bacteriologia e Immunologia. Anno I 1926, n° 4. p. 208.
- VEBER — Soc. biol. 9. Janvier 1926.
- VASILIU (T) et IRIMINOIU (GH) — Soc. Roumaine de Biologie Séance du 27 Mars—1916. Année 1926—T. I p. 1311.
- de POTTER — La filtrabilité du bacille tuberculeux aviaire—Soc. de biol. 4 Dec. 1926. (Soc. belge).
- DEBRE', SELONG et BONNET — Phénomène cutané allergique du type nécrotique obtenu chez le cobaye par inoculations de filtrats de cultures de bacille tuberculeux.—Comp. Rend. Soc. Biolog. Séance— 4 Dec. 1926.
- NASTA — Présence des formes filtrables du bacille tuberculeux dans les épanchements de pleurésie sero fibrineuse.—Soc. de Biol., 5 Mars, 1927.
- SCHLOSSMANN (C) — Sur la Filtrations du Bacille Tuberculeux a travers des Bougies de Porcelaine et des Membranes ultra-filtrantes. Bulletin de l'Union Internationale contre la Tuberculose.—Vol. III—n° 3—Juillet.—1926.
- NE' LIS — Les éléments filtrables de l'ultra virus tuberculeux dans les urines des sujets atteints de tuberculose renale.— Soc. Biol. 9 Janvier—1927.
- DURAND, OURI et BENDA — Forme éphémère curable de la tuberculose chez le cobaye après inoculation du virus filtrant. Soc. de Biol. 18 Dec. 1926.
- FABRY, PAUL. — Formes filtrantes du bacille tuberculeux dans des organes tuberculeux. Bruxelles—Medical—Sept. Anné n° 19—6—Maio—1927.
- KISASHI JOSHINAGA e JINICHIRO, ENDO. — Tokyo Igi — apud—The Japan Medical World—Vol. VII,—n° 1.
- TORRES, S. e MELLO T. — No prélo—Trabalho do Inst. de Veterinaria do M. de Agricultura.

- FESSLER — Filtrations versuche an Tuberkelbazillen Centralbl. f. Bakt. etc. 1 Abt. orig. Bd. 98—Heft $\frac{3}{4}$.
- MONTEMARTINI, G. — Bolletino Istit. Sieroter. Milanese—1925 n° 1 pag. 1.
- DESSY, G. — Bolletino Istit. Sieroter. Milanese Fasc. I Febrair—1926.
- PETRAGNANI, G. — Bolletino Istit. Sieroter. Milanese Fasc. IV—Agosto 1926.
- POPPER. (M.) RAILEANO (C.) et SLOBOSIANO (H.). — Intradermo-reaction avec un filtrat chauffé chez les cobayes inoculés avec des produits tuberculeux filtrés, e Intradermo-reaction avec un filtrat tuberculeux chauffé chez les enfants nouveau-nés.—Comp. R. Soc. biol. T. XCVI—n° 15—1927.
- IRIMESCU — Congrès International de la tuberculose Paris—1905.
- CALMETTE, VALTIS et LACOMME — Transmission intra-interme du virus tuberculeux de la mere à l'enfant—La Presse Medicale 10—Nov. 1926.
- COUVELAIRE — Le nouveau-né issu de mère tuberculeuse. La Presse Medical—19—Fevrier 1927.
- LE'ON BERNERD et NE'LIS — Les travaux français recents sur la filtrabilité du virus tuberculeux et le problème de l'heredité tuberculeuse. Presse Medicale—n° 46 8—Juin. 1927. Vide bibliographia annexa.
- CALMETTE — Sur la vaccination preventive des enfants nouveau-nés contre la tuberculose par le B. C. G. Annales de l'Inst. Pasteur Mars—1927—n° 3.
- BEZANÇON, F. et PHIBERT, A. — Le bacille acido-resistant n'est qu'une des formes du parasite de la tuberculose; structure des colonies tuberculeuses. Presse Medicale, 9 Janvier—1926. n° 33.
- TATSO BURO JABE, MASONA SHIBATO, JATSUMAS KUMASAI e JO-SHITO KABAYASHI. — Studies on the greatly changed form of tubercle bacilles (T Y 1 and T Y 2) and some contributions to the biology of the tubercle bacilles (read at the second Congress of the Japan Tuberculosis Ass. Med. in Osaka, April 6, 1927).

DUBARD, BATAILLON, TERRE, BERTARELLI e BECCHIA, DIEUDONNE', SAN FELICE, KLEBS, SCHROEDER, KOLLE PFANNENSTIEL apud SCHLOSSBERGER, HANS

— Revista Medica de Hamburgo—no 7—Julio—1925. Numero em homenagem del LX Aniversario del Prof. Dr. L. BRAUER.

MAHER, STEPHEN, J.

— The Origin of the tubercle Bacillus—The American Review of Tuberculosis. Vol.—XII—no 4. December—1925.

PHILIBERT, COURMONT, CANTACUZENE, BEZANÇON, IRIMESEU, DESEOS, RODET et GALAVIELLE

— Congrès International de la Tuberculose Paris—1905.

OGAWA, TOYO

— Untersuchungen über Komplement bildung bei Tuberkulose—II Mitteilung Zeitschrift für Immunitäts Forchung. Bd. 44—Sept. 2/3—S. 218—244—1925.

CALMETTE

— Existe-t-il dans la nature ou peut-on créer artificiellement des formes saprophytes du bacille de Koch qui soient susceptibles de se transformer en bacilles tuberculeux virulents ? Rev. des phtisiologie—Ann. 5—no 5. 1924.

FERRAN, J.

— Las mutaciones bacilares en lo que afectan a la etiologia, de patogenia, la profilaxis y la terapeutica de las infecciones pre-tuberculosas y a la tuberculosis. Inst. Ferran—Barcelona, 1927.

DOSTAL

— Wien. Med. Woch. 1913—nos. 12 e 15.

NICOLLE, CH.

— Conferencia feita na Academia de Medicina do Rio de Janeiro em Dec. 1925.

Nota—As indicações bibliographicas são referidas de accôrdo com a ordem de citações no texto. Nos trabalhos de conjuncto em que os respectivos autores tiverem collectado a bibliographia original, serão a elles referidas as indicações bibliographicas que por extensas deixaremos de transcrever no presente indice.
