

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA E IMUNOLOGIA

Diretor: Prof. E. S. Campos

TÉTANO — NOÇÕES GERAIS SÔBRE A VACINAÇÃO PREVENTIVA E O TRATAMENTO DO TÉTANO

DR. CARLOS DA SILVA LACAZ

Livre-docente

I. — Caracteres gerais do *Clostridium tetani*. (Bacilo de Nicolaier). Notas gerais sôbre a toxina tetânica.

O tétano (do grego tetanós = tenso, rígido), é uma toxinfecção determinada por um bacilo esporulado anaeróbio, toxígeno, denominado *Clostridium tetani* ou bacilo de Nicolaier.

Tal microorganismo apresenta na extremidade do seu corpo, um esporo entumecido, redondo, que confere ao germe, um aspecto em alfinete (forma em plecridio). O *Clostridium tetani* é Gram positivo, móvel, a custa de cílios peritríquios, não possui cápsula, sendo frequentemente isolado do solo e de fezes de animais. Nos terrenos esterçados, é comumente encontrado, podendo viver muito tempo graças aos seus esporos. Na terra, ao abrigo da luz, os esporos tetânicos vivem durante muito tempo, em estado de vida latente.

Numerosos meios se prestam ao cultivo do *Cl. tetani*. Recentemente, novos substratos têm sido propostos para o isolamento e a manutenção, no laboratório, dos germes esporulados anaeróbios, tais como os meios de Brewer, os substratos à base de infusão de fígado e pó de cérebro e coração, além dos meios clássicos de Tarozzi, o ágar-sangue de Zeissler e o meio de Hibler. Spray (13) estudando a atividade bioquímica dos bacilos esporulados anaeróbios, recomenda o emprêgo de vários testes na sua identificação, tais como a pesquisa de H₂S, indol, provas de

fermentação da dextrose, lactose, sacarose e salicina, redução de nitratos a nitritos, liquefação da gelatina-ferro e coagulação e digestão do leite-ferro. O *Cl. tetani* funde a gelatina, produz pequena quantidade de H₂S, forma indol e não fermenta a sacarose, salicina, dextrina e lactose. Inoculado em cobaias, camundongos ou ratos, o *Cl. tetani* determina, após um período de incubação variável, um tétano típico, com o aparecimento de contrações que se iniciam nos músculos próximos ao ponto injetado. A ação patogênica do material inoculado depende muito do tempo de cultivo da amostra. Hoje em dia, aceita-se a existência de vários tipos sorológicos de *Cl. tetani*, cada um predominando em determinada região do globo.

TOXINA TETÂNICA.

Foi bem estudada por Faber, Fraenkel, Brieger e outros. Ehrlich e Madsen mostraram que a toxina tetânica podia ser dissociada em dois fatores: a) tétanoespasmina, determinando os acidentes convulsivos do tétano e b) tétanolisina, com ação hemolítica. Ambas as frações podem ser convenientemente separadas e gozam de propriedades físicas diferentes. A toxina tetânica é solúvel em água, destrói-se pela ação da temperatura elevada e apresenta especial atividade para o sistema nervoso, o que se demonstra pela célebre experiência de Wassermann e Takaki, os quais mostraram que a referida toxina, posta em contato com o tecido cerebral por algum tempo, após a centrifugação, o líquido sobrenadante não se mostra infectante, devido à fixação da exotoxina pelas células nervosas.

Discute-se ainda hoje por que mecanismo a toxina tetânica atinge o sistema nervoso. Meyer e Ranson (1903) admitem a via neural, enquanto que Abel e col. (1) advogam a teoria arterial. As idéias de Abel e col. (1) têm sido corroboradas por grande soma de trabalhos experimentais.

A dose mínima mortal (d.m.m.) para o caso da toxina tetânica é a menor quantidade de toxina capaz de matar uma cobaia de 350 g dentro de 96 horas. As provas-de toxidez das culturas de *Cl. tetani* podem também ser efetuadas em camundongos de 18-22 g.

Inoculam-se os referidos animais sob a pele, na raiz da cauda, padronizando-se o volume inoculado em 0,25cm³. Os animais inoculados ficam em observação durante 6 dias.

II. — Manifestações clínicas do tétano.

O tétano é uma doença infectuosa aguda, produzida pelo *Cl. tetani* e que age principalmente a custa de sua toxina, com uma predileção notável para os centros motores do cérebro e medula, traduzindo-se por uma contratura tônica dos músculos e pela exaltação dos reflexos motores. O tétano é hoje em dia uma doença esporádica e se inicia, após um período de incubação de 8 a 10 dias, (às vezes menos e outras vezes mais) por dores com sensação de arrancamento, hiper e parestesias, agulhadas ao nível do ferimento ou dos filetes nervosos da região e febre moderada que se torna elevadíssima no período agônico. Nos casos típicos, após esta fase inicial, aparece a rigidez dos músculos masseterinos, assim como espasmo por músculos da mímica facial (riso sardônico, máscara tetânica ou spasmus cynicus), seguido de rigidez da nuca e dos músculos extensores dorso-lombares. Respiração superficial. Abdômen retraído. Convulsões tônicas dolorosas. Excitabilidade reflexa muito exagerada. Há, todavia, vários tipos clínicos de tétano que fogem a êste quadro clássico, tais como o tétano cefálico de Rose, o tétano oftalmoplégico, o tétano parcial dos membros, o tétano do recém-nascido (mal dos 7 dias) etc. A sensibilidade e a consciência se conservam íntegras até o fim da doença. Neves e Tranchesi (10), no Pronto Socorro do Hospital das Clínicas, estudando 136 casos de tétano, classificaram a queixa inicial do paciente, a qual, aliada ao antecedente do ferimento ou lesão cutânea qualquer, provável porta de entrada da infecção, deve alertar o espírito do médico para a possibilidade da infecção tetânica. As queixas foram as seguintes:

- 1 — Trismus, isoladamente — 50 casos.
- 2 — Trismus e rigidez do corpo — 14 casos.
- 3 — Trismus e rigidez da nuca — 8 casos.
- 4 — Trismus e rigidez da musculatura dorso-lombar — 11 casos.
- 5 — Trismus e convulsões — 11 casos.
- 6 — Contratura generalizada e convulsões — 1 caso.
- 7 — Contratura generalizada — 7 casos.
- 8 — Convulsões — 1 caso.
- 9 — Trismus e febre — 1 caso.
- 10 — Rigidez da musculatura dorso-lombar — 1 caso.
- 11 — Cefaléia e hipertonia generalizada — 1 caso.
- 12 — Sem informações — 8 casos.

Da análise dêsse quadro, ressalta a importância do trismus maxilar como queixa inicial isolada ou acompanhada de outra.

IMUNIDADE NATURAL AO TÉTANO.

Em determinados países, o tétano constitui uma rara entidade mórbida.

Na China, por exemplo, Tenbroeck e Bauer (14) verificaram a raridade dessa infecção, mostrando a grande frequência dos portadores de esporos do tétano nas fezes dos habitantes desse país; além desse fato, o soro de tais indivíduos possuía sempre elevado teor de antitoxina, em oposição aos não portadores do referido bacilo. Este fato não está ainda perfeitamente estabelecido, necessitando maiores pesquisas para a sua solução definitiva.

III. — A vacinação preventiva no tétano.

A. — *Generalidades. Indivíduos que devem ser preferencialmente vacinados. A eficácia da vacinação preventiva.*

A vacinação preventiva contra o tétano tem sido ensaiada com resultados favoráveis, em tôdas as partes do mundo. Ratner (12) recomenda que a vacinação contra o tétano seja realizada principalmente nos seguintes grupos de indivíduos:

- 1 — Indivíduos cujas profissões acarretam frequentes danos ou injúrias à pele e tecidos moles;
- 2 — Fôrças armadas e populações civís durante guerras;
- 3 — Indivíduos alérgicos, principalmente aquêles sensíveis ao soro de cavalo ou aos pêlos de cavalos e nos quais a antitoxina tetânica possa, ocasionalmente, produzir reações;
- 4 — Crianças que se dirigem aos campos e indivíduos da cidade que vão aos campos em visita prolongada;
- 5 — Jardineiros;
- 6 — Fôrça policial e bombeiros.

A eficácia da vacinação anti-tetânica foi confirmada por Marques Porto (9) na última guerra.

Perry refere como a Campanha de Flandres e a retirada de Dunquerque traduzem, com singular evidência, ao mesmo tempo a impossibilidade em circunstâncias análogas de se proceder à aplicação do soro e o valôr assumido pela imunização prévia. Cerca de 90% do Corpo Expedicionário Britânico estava imunizado contra o tétano pela anatoxina. Verificou-se que, aproximadamen-

te de 1.800 feridos que não haviam sido imunizados previamente, registraram-se 8 casos de tétano e entre 16.000 imunizados, não se registrou um só caso da toxi-infecção.

B. — Vacinação preventiva com o toxóide tetânico precipitado pelo alumen.

O toxóide tetânico precipitado pelo alumen constitui até o presente momento, o melhor antígeno para a imunização ativa contra o tétano. Após a injeção do toxóide, processa-se lentamente, a produção da antitoxina homóloga que atinge o seu máximo 3 a 5 meses após; o teor de antitoxina mantém-se em nível baixo após 1 ano ou mais, desde que seja feita apenas uma injeção do antígeno. Estímulos antigênicos secundários aumentam o teor da antitoxina cerca de 50 vezes ou mais, 7 a 15 dias após a injeção do antígeno. A imunização primária, seguida da administração de 2 doses do toxóide-alumen, com 1 a 6 meses de intervalo, parece constituir o melhor processo para produzir a imunidade anti-tetânica.

O teor em antitoxina tetânica no sêro de indivíduos já imunizados, pode aumentar em alto grau, pela injeção anual do toxóide. A produção da anti-toxina tetânica é demorada ou lenta, de tal modo que, em pessoas ainda não imunizadas artificialmente, o toxóide tetânico não deve ser empregado como medida profilática em indivíduos que receberam ferimentos contaminados.

Nos indivíduos já artificialmente vacinados, obtém-se, todavia, com facilidade, uma elevação no teor da antitoxina, pela administração do toxóide. Infelizmente, não possuímos nenhum teste cutâneo para avaliar a imunidade contra o tétano; somente a titulação da antitoxina é que permite avaliar o grau de resistência individual contra esta toxi-infecção.

A imunidade que se adquire ativamente contra o tétano é relativa, e a sua duração depende de inúmeros fatores. O melhor processo para garantir êste estado imunitário é aquêle que produz a imunidade básica pelos métodos já conhecidos e posteriormente estimula o teor dos anticorpos pela injeção de novas doses de "rappel", nas ocasiões necessárias.

Um centímetro cúbico (1cm³.) do toxóide tetânico precipitado pelo alumen deve produzir em cobaias de 250,0 g., 2 unidades internacionais de antitoxina, 4 a 6 semanas depois da inoculação. Para o caso particular da anatoxina simples — 1 cm³. injetado em cobaias de 300-400 g., após 6 semanas, deverá proteger 80% delas, contra 10 d.m.m. de toxina sêca.

C. — *Imunização ativa com a anatoxina simples.*

Inicialmente, graças às pesquisas de Zoeller e Ramon, o toxóide tetânico foi o antígeno empregado para a imunização ativa contra o tétano. O método consistia na injeção de três doses da anatoxina, com intervalo semanal. Verificou-se posteriormente, que o toxóide precipitado pelo alumen, provocava, com apenas 1 injeção, um grau de imunidade mais elevado que as 3 doses da anatoxina simples. Ficou estabelecido contudo, o valor da dose estimulante secundária, como elemento de grande valor para manter sempre ativo o estado imunitário contra o tétano. Assim, praticada a imunização de base ou imunização primária, algumas semanas ou meses após o teor de antitoxina se eleva, desde que uma dose estimulante secundária seja praticada. A quantidade de antitoxina circulante vai diminuindo 6 a 9 meses depois da injeção de uma única dose do toxóide, mantendo o teor de 0,01 unidade por cm³. ou menos; denominamos êste estado, de “imunidade básica”, que dura de 2 a 5 anos. Um indivíduo com esta imunidade, goza da particularidade de responder prontamente a um estímulo antigênico secundário, produzindo, em curto espaço de tempo, os anticorpos necessários para o efeito protetor contra o tétano. Do ponto de vista prático, devemos considerar, para o efeito protetor, a existência, no sôro sanguíneo, de 0,2 unidades anti-tóxicas por cm³.

A anatoxina tetânica pode estar associada ao toxóide diftérico ou à vacina T.A.B. e tudo faz crer que com tal processo de imunização a resposta do organismo na produção dos anticorpos seja maior do que se recebesse exclusivamente o toxóide isolado. Ramon emprega a mistura toxóide-vacina T.A.B., com intervalo de 2 a 3 semanas, fazendo um total de três doses. As forças armadas devem preferivelmente ser vacinadas por êste processo, dada a facilidade de sua execução e os resultados profiláticos vantajosos que se obtém.

D. — *Imunização por via intra-nasal.*

Gold (7) preconiza a imunização contra o tétano por meio da instilação nasal de 0,1 cm³. do toxóide tetânico, purificado com 5% de glicerina, em cada narina, por períodos de 2 a 3 dias, repetida cada 6 meses ou na vigência de um ferimento.

E. — *Reações observadas.*

Algumas reações, na sua maioria benígnas, podem ser observadas após a imunização com o toxóide tetânico. O alergêno

SULFA-TIAZINA
SULFA-DIAZINA
SULFA-MERAZINA



OTTAMITO



"Torres,,

UM NOVO PRINCÍPIO
TERAPÊUTICO:
A SULFACOMBINAÇÃO (1, 2, 3, 4,)

TRILAMID

Comprimidos de Sulfatiazol +
diazina + merazina

Absorção completa, efeito terapêutico rápido.

Baixa toxicidade, ausência de concreções renais.

Dose curativa menor, reações alérgicas raras.

1 — LEHR, D. (1945) Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 58:1:11

2 — LEHR, D. SLOBODY, L. and GREENBERG, W (1946) Journ. Pediatrics, 29:275

3 — FRISK ET AL. (1947) Brit. Med. Journ., 1:7

4 — LEHR, D. (1947) Proc. Soc. Exp. Biol. and. Med. 64:393.

LABORATÓRIO TORRES S. A.
DEPARTAMENTO DE PROPAGANDA
RUA SÃO JOAQUIM, 216
CAIXA POSTAL, 1773
SÃO PAULO

comumente responsável por tais reações, de caráter benigno, é a peptona. Um caso de choque anafilático após a imunização pela anatoxina tetânica foi relatado por Cunningham (4). Nos indivíduos sensíveis a diferentes alérgenos, a incidência de reações ao toxóide tetânico é maior. O toxóide tetânico precipitado pelo alúmen, pode determinar, devido à sua absorção retardada, um nódulo doloroso no local da injeção.

IV. — A sôroprofilaxia e a sôro-anatoxiterapia preventiva do tétano.

O efeito profilático da antitoxina tetânica é indiscutível, desde que seja praticada precocemente e em doses suficientes. Mesmo quando se desenvolve o tétano, a toxi-infecção é sempre mais branda nos que receberam o sôro. A fim de abranger o máximo de indicações, a dose habitual de 10.000 Unidades americanas é indicada em lugar de 1.500 Unidades comumente empregadas. Doses de 20.000 unidades são justificadas na presença de ferimentos graves ou quando decorrer espaço de tempo maior entre o acidente e o emprêgo do sôro profilático.

Convém recordar que 1 U.A. (unidade americana) de sôro anti tetânico é 10 vezes a menor quantidade de antitoxina que protege uma cobaia de 350 g. contra o L⁺ da toxina tetânica padrão, dentro de 96 horas. O L⁺ (limite morte ou teste dose) é a menor quantidade de toxina tetânica capaz de matar uma cobaia de 350 g. dentro de 96 horas, na presença de 0,1 unidade padrão, de anti-toxina específica, fornecida pelo "National Institute of Health", dos Estados Unidos.

A U. I. (Unidade Internacional) é igual à metade da unidade americana. No Pronto Socorro do Hospital das Clínicas, Neves e Tranchesi (10) empregam, na profilaxia do tétano, 10.000 U.A. de S.A.T., ou duas doses de 3.000 dadas com 1 semana de intervalo. A dose profilática de sôro anti-tetânico é, geralmente mais eficaz, quando administrada no dia que se processou o ferimento.

Na prática, em todos aqueles casos de ferimentos contaminados por terras com excrementos animais, nas fraturas expostas, nos ferimentos penetrantes, costuma-se praticar a soroterapia preventiva. Em caso de dúvida, fazer sempre uma injeção profilática de sôro. A imunidade conferida pelo sôro anti-tetânico é de curta duração e quando doses insuficientes são aplicadas podem se desenvolver casos de tétano tardio post-sérico. Segundo Bier (2) em indivíduo vacinado ou não, sobretudo nesses últimos, o

que melhor se pode recomendar é a sôro-anatoxiterapia. Associando-se o sôro à anatoxina, conseguir-se-á que à imunidade passiva conferida pelo sôro se suceda, sem interrupção, a imunidade ativa dada pela anatoxina, ficando o indivíduo protegido de um tétano tardio.

SÔRO-ANATOXITERAPIA PREVENTIVA.

1 cm³. da antoxina tetânica. Após 15 minutos, 3.000 U.I. (excepcionalmente 10.000 U.I.) de antitoxina. 15 dias depois: uma 2.^a injeção de anatoxina (2 cm³.) e 30 dias após: uma 3.^a injeção de anatoxina (2 cm³.).

V. — A soroterapia no tétano.

Segundo Coutinho (3) as bases do tratamento do tétano consistem em:

- a) — destruir o foco toxígeno;
- b) — barrar, por uma ação anti-tóxica, a toxina tetânica;
- c) — diminuir a excitabilidade reflexa.

Infelizmente, a soroterapia no tétano não oferece os resultados brilhantes, tais como os observados na difteria. Gessner assinala mortalidade de 70% Graffa, Guino e Davidson, 65,4%; Morre e Singleton, 50%; Kirtley, 46,6%; Dietrich, 47%; Viunard, 45% Neves e Tranchesi (10) assinalam em 136 casos, 51 óbitos, com mortalidade total de 37,5%

Huntington e col. (8) em 624 casos de tétano, não observaram diminuição da mortalidade com o emprêgo do sôro A.T.. Outros AA., como Vener e Bower (15) acham que doses iniciais elevadas de sôro reduzem de muito a mortalidade no tétano. Segundo Firor (5) a toxina tetânica, uma vez impregnada nas células nervosas, não seria mais inativada. Daí a razão pela qual este Autor preconiza o emprêgo de 50.000 unidades americanas, de sôro A.T., na veia, seguida de 5.000 U.A. diariamente, após a extração do foco.

Vener e Bower (15) empregam a dose inicial de 200.000 U.A. nas primeiras 24 horas, seguindo-se a aplicação diária de 1.500 unidades americanas. Com este processo, a mortalidade foi de 29%, uma das mais baixas conhecidas. Neves e Tranchesi (10) recomendam, nos casos em que se encontrou o foco toxígeno, uma

dose inicial de 100.000 U.A., repartida metade endovenosa e metade intramuscular. No segundo a terceiro dias serão suficientes doses menores, 20.000 ou 30.000 U.A. por via intramuscular. Nos casos em que não é possível o encontro do foco, deve-se continuar a administração do sôro até o 7.º ou 10.º dia, em doses menores, dependendo do quadro clínico observado. A administração do sôro anti-tetânico por via raquidiana deve ser evitado, por ser ineficiente e até perigosa. Reações fatais podem ser observadas. A antitoxina tetânica não atravessa a barreira meningo-encefálica, mas é capaz de passar a barreira sangue-cérebro, e esta barreira é atingida quando o sôro é administrado por via venosa ou intramuscular. A permeabilidade da barreira sangue-cérebro é, contudo, muito fraca, razão pela qual são necessárias doses enormes da antitoxina, para que se obtenha bom resultado terapêutico em casos de tétano declarado.

A administração do sôro anti-tetânico, mesmo por via intramuscular ou venosa, em indivíduos sensíveis às proteínas do sôro equino, pode determinar acidentes muito sérios, sendo esta uma das razões pelas quais Glaser (6) recomenda, em tais casos, o emprêgo da antitoxina preparada em bois.

Ramon (11) acha que uma vez estabelecido o diagnóstico de tétano, deve-se aplicar uma dose de 75.000 U.A. de sôro, juntamente com 2 cm³. de toxóide tetânico. Com intervalo de 5 a 6 dias, aumenta-se a dose da toxoide — 2, 4 e até 6 cm.³ A imunidade ativa contra o tétano pode ser, desta maneira, superposta à imunidade passiva, assegurando perfeita imunidade anti-tóxica contra o tétano. Ao lado da medicação soroterápica, os seguintes cuidados devem ser aplicados nos pacientes com tétano:

- 1 — *Debridamento do foco* — Desinfecção e drenagem ampla do foco, com o fim de evitar a produção local da toxina; pode-se “bloquear” o ferimento com 5.000 a 10.000 unidades americanas de S.A.T., uma hora antes do tratamento cirúrgico. A limpeza do ferimento com água oxigenada, solução de permanganato, de potássio, líquido de Dakin ou outras soluções oxidantes, é essencial para criar um meio aeróbio, prejudicial à proliferação do bacilo do tétano.
- 2 — *Sedativos*, utilizados por uns, criticados por outros. A administração venosa de um barbitúrico (Sonifeno, por ex.) é seguida quase sempre, de relaxamento muscular, com volta dos movimentos respiratórios. A resposta às drogas sedativas constitui mesmo, um bom

índice do estado de comprometimento do sistema nervoso, tendo pois grande valor prognóstico. Se as convulsões persistirem, apesar da terapêutica sedativa, o prognóstico é grave. As medicações sedativas devem ser criteriosamente manejadas pelo médico (luminal, veronal, morfina, adalina, avertina etc.).

- 3 — *Cuidados gerais* — São indispensáveis: isolamento do paciente em quarto escuro, posição de Trendelenburg para facilitar a drenagem das secreções da árvore respiratória para o faringe, atropina, para diminuir a secreção brônquica, modificação frequente da posição do paciente para evitar a formação de escaras, oxigenoterapia e hidratação conveniente, bem como alimentação líquida, por sonda; se necessário. Restabelecer o equilíbrio ácido-básico, com clistéres de sôro bicarbonatado a 5% (300,0 g).

REFERÊNCIAS

- 1) ABEL, et al. — Bull. John Hopkins Hosp., 57: 343, 1935.
- 2) BIER, O. — Noções básicas de imunoterapia e quimioterapia antibacteriana. Edições Melhoramentos. São Paulo, 1944.
- 3) COUTINHO, E. — Tratado de Clínica das Doenças Infecciosas e parasitárias. Editora Guanabara. Rio de Janeiro, 1939.
- 4) CUNNINGHAM, A. A. — Brit. Med. Journ., 2:522, 1940.
- 5) FIROR, W. M. — Surg., Gynec. & Obst., 77:185, 1942.
- 6) GLASSER, J. — J. Pediat., 19:403, 1941.
- 7) GOLD, H. — Amer. Journ. Surg., 48: 359, 1940.
- 8) HUNTINGTON JOR., R. W. et al. — Amer. Surg., 105:93, 1937.
- 9) MARQUES PORTO, E. — Profilaxia do tétano nos Exércitos em Campanha. Conferência pronunciada em São Paulo.
- 10) NEVES, D. P e TRANCHESI, J. — Rev. Hosp. Clin. (São Paulo), 3: 99, 1948.
- 11) RAMON, G. and ZOELLER, C. — Ann. Inst. Pasteur, 41:803, 1927.
- 12) RATNER, B. — Allergy, Anaphylaxis and Immunotherapy. Baltimore. The Willians & Wilkins Company. 1943.
- 13) SPRAY, R. S. — Journ. Bact., 32:135, 1936.
- 14) TENBROECK, C. and BAUER, J. H. — Journ. Exper. Med., 36:261, 1922.
- 15) VENER, H. I. and BOWER, A. G. — J.A.M.A., 116:1627, 1941.