

- sobre o foco
- a) determinando conjestões intensas e duradouras
  - b) acelerando o processo de cazeificação
  - c) acelerando e favorecendo a eliminação
  - d) transformando os bastonetes em forma granular e talvez indiretamente: diminuindo o numero de bacilos nos produtos de eliminação.
  - e) favorecendo a escleroze cicatricial apoz a necrobioze (cobaia)

sobre o estado geral — determinando re-

ações termicas iguais ás produzidas no tratamento tuberculínico.

O emprego da solução iodo-iodurada poude em cobaia, preza de infecção tuberculosa, modificar o curso termico trazendo-o ao normal.

O emprego de iodo em combinação com o caldo de carne, aplicado em dozes infinitesimais, mostrou aumentar o processo conjestivo na tuberculose pulmonar no homem; esses fatos, aliados á afinidade entre o iodo e o bacilo em preparações microscópicas, mostram haver um certo grau de afinidade eletiva entre esse agente e o virus da tuberculose.

Finalmente dezoje exprimir ao meu collega e amigo DR. CARLOS SEIDL, diretor da *Hospital de S. Sebastião*, os mais sinceros agradecimentos pelo auxilio que me prestou nos estudos feitos naquele *Hospital*.

COMMUNICATION PRÉSENTÉE AU CONGRÈS DE LA TUBERCULOSE,  
TENU A ROME EN AVRIL 1912

Il y a presque une trentaine d'années que LUTZ appela l'attention sur la structure granuleuse des microbes de la lèpre et de la tuberculose comme facteur prépondérant dans leur morphologie indiquant, en même temps, que ces granulations jouaient un rôle important dans la reproduction de ces germes.

Pour le germe de la tuberculose il suffit de faire une préparation en diluant un peu de culture avec une solution aqueuse de bleu de methylene pour obtenir une coloration rapide; même quand le corps de la bactérie ne se teint pas, les granulations prennent la couleur bleu. Quelquefois tout le microbe prend la couleur et alors les granulations paraissent moins distinctes, parce qu'elles sont moins différenciées.

Se basant sur ses observations LUTZ avait proposé le genre *Coccothrix* pour ces germes. Sans connaître son travail je suis arrivé à des conclusions semblables dans une étude sur la structure du germe de la tuberculose (*Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, T. II, Fac. II, 1909), employant des méthodes perfectionnées de coloration à l'examen cytologique du bacille de KOCH, fixé au sublimé alcoolique selon la méthode de SCHAUDIN. J'essayais la méthode de GRAM, l'hématoxyline de DELA-FIELD et l'hématoxyline ferrique de HEIDENHAIN et une méthode que j'avais proposé dans un travail antérieur pour la dif-

férentiation des germes de la tuberculose et des autres acido-résistants. Ainsi je pus me convaincre que les granulations sont la partie la plus importante du bacille parce qu'elles jouent un rôle essentiel dans la reproduction.

Quand on étudie par ces méthodes le développement des cultures homogenes, on voit que les granulations donnent naissance à d'autres servant autre fois de centre pour une nouvelle reproduction. Reliées par des filaments très minces, les granulations dirigent le développement du germe et de la culture entière en se divisant en plusieurs sens. Leur nombre dans les filaments est variable; quelquefois elles sont bipolaires. Par ces différents plans de division elles peuvent produire des filaments ramifiés, reliées entre soi elles produisent des grumeaux bien visibles, quand on fait la coloration vitale ce qui explique le parallélisme des bacilles et la correspondance des granulations dans les grumeaux. Durant le progrès de la croissance active le germe produit les substances qui composent le bacille de KOCH et surtout les matières grasses et cirieuses que surchargent les filaments des grumeaux et produisent leurs ruptures en plans divers.

Une étude comparative du bacille de KOCH et des autres germes acido-résistants montre qu'ils ne se distinguent pas par leur structure mais seulement par leur ré-

sistance aux acides et à l'alcool. En me basant sur ce fait j'ai pu trouver un procédé de coloration qui permet de distinguer les germes acido-résistants et le bacille de KOCH parcequ'il colore ce dernier très bien, les granulations en violet et la gaine ciro-graisseuse en rose, tandis que les germes pseudo-tuberculeux prennent une teinte violette uniforme. En d'autres paroles, cette méthode donne une coloration double du bacille de la tuberculose et quelquefois une coloration simples des autres acido-résistants. Le procédé est une combinaison des méthodes de ZIEHL et de GRAM avec décoloration par l'alcool acétone 1:3.

Dans les cultures récentes du bacille de la tuberculose les germes ne sont pas encore acido-résistants et leur corps prennent entièrement le GRAM; dans les cultures anciennes ma méthode peut montrer un mélange de germes alcool-résistants avec d'autres qui ne prennent que le GRAM. Cela veut dire qu'il y a des germes qui ont perdu la gaine grasseuse et montrent seulement des granulations. On peut supposer que dans ces cultures il y a des substances qui altèrent les bacilles et que cette altération n'est point due à un épuisement du milieu puisque la culture continue à se développer. On ne trouve non plus des formes acide ou alcool-résistantes dans les lésions caséuses, tandis que la forme granulaire y abonde.

En étudiant ce phénomène j'ai reconnu qu'il y a dans ces produits un ferment hydrolysant qui saponifie la cire et les graisses du germe; je lui ai donné le nom de tuberculo-ciraze.

Quant on fait des émulsions d'extrait de ganglion caséux et culture de tuberculose, on peut accompagner la diminution du nombre des bacilles acido-résistants comme cela se voit dans les tableaux que je présente ici.

#### TABLEAUX

Pour la raison expliquée on ne rencontre pas de bacilles acido-résistants dans les produits caséux qui tout-de-même conservent leur pouvoir infectant. Celui-ci a déjà été prouvé par MUCH pour la forme granulaire. Moi-même j'ai réussi à démontrer par l'inoculation du pus filtré en bougie BERKEFELD (modèle NORDMEYER) qu'après un second passage en cobaye cinq mois après, on trouvait des bacilles en petit nombre dans les coupes des poumons et des ganglions. Cette cobaye quand elle fut sacrifiée se trouvait apparemment en par-

fait état de santé, fournissant ainsi une contribution intéressante à la question de la tuberculose latente.

On conçoit ainsi que dans les lésions caséuses dues à la tuberculose il y a formation d'une ou plusieurs substances servant à la défense de l'organisme. On croyait autrefois que la difficulté principale d'une thérapeutique dirigée contre la bacille de la tuberculose se trouvait dans sa gaine ciro-graisseuse qui le protégerait comme une cuirasse. On savait de même que l'absorption des graisses injectées sous la peau des animaux ne se faisait pas ou se faisait avec une telle lenteur que pratiquement elle pouvait être considérée nulle. Les investigations de mon maître, le DR. O. G. CRUZ, en 1900, ont parfaitement confirmé ce fait. On sait aussi que dans les lésions tuberculeuses ou les bacilles ne sont pas acido-résistants, le traitement donne des résultats encourageants.

C'est à la suite de ces considérations que j'ai étudié l'action exercée par les extraits des ganglions caséux de boeuf sur des cobayes infectées expérimentalement. L'application se faisait en employant 0,1 à 1 c.c. d'extrait concentré. La proportion de poids était d'une partie des ganglions pour cinq parties du véhicule; la macération était faite pendant 2 à 3 jours dans l'eau physiologique, phéniquée à 0,5 % et glycerinée à 20 %. Après on réduisait au dixième à l'étuve à 39° et on passait à la turbine.

Prenant alors 160 cobayes je les divisai en 8 lots ayant chacun 20 animaux; de chaque série je réservais dix cobayes comme témoins. L'infection était faite sous la peau du ventre avec ½ centigramme de virus humain, isolé d'un cas de tuberculose miliaire aigue et cultivé sur pomme de terre (échantillon T. M. 3, de l'Institut Oswaldo Cruz). Chez ces animaux le procès d'infection était modifié par les faits suivants:

- a) absence du chancre au point d'inoculation;
- b) absence de formation de fistule, la cicatrisation se faisant spontanément après la décharge du pus formé au point d'inoculation;
- c) réaction ganglionnaire plus intense chez les animaux traités que chez les animaux témoins. Les frottis des ganglions montraient une phagocytose plus intense chez les animaux traités que chez les témoins et dans

les préparations on pouvait suivre le dégraissage des bacilles dans l'intérieur des lymphocytes sous l'action de la tuberculo-cirase.

- d) survie très longue de quelques animaux pendant que la plupart mourrait de tuberculose généralisée dans un délai presque égal pour les témoins et les cobayes traités.

Il n'y avait pas d'influence sur la température et le poids des animaux traités dont quelques uns présentaient des tuberculides généralisées.

Je conclus que l'action de l'extrait ganglionnaire s'était exercée plus énergiquement sur le système lymphatique que sur les viscères. Peut-être dans la tuberculose les éléments de défense ne se forment ou n'agissent qu' in situ; on peut croire que l'immunité soit ici plutôt locale que générale.

Ensuite j'ai fait des expériences sur des malades en employant des extraits de tubercules pulmonaires caséifiés du boeuf obtenus par la technique exposée pour les extraits ganglionnaires. Partant d'une solution dont un centimètre cube correspondait à cent milligrammes je fis une série de dilutions comme pour l'usage de la tuberculine. J'augmentais les doses selon la réaction produite par la dernière injection.

Les effets que j'observai, étaient les suivants:

*Courbe thermique:* Après l'inoculation de doses infinitésimales, quelques malades présentèrent une élévation de température accompagnée d'accidents semblables à ceux des réactions par la tuberculine. Cette réaction était indépendante de l'état thermique du malade car dans d'autres malades déjà fébriles l'inoculation d'une dose plus élevée faisait baisser la température sans hyperthermie précédente. Dans quelques malades la température n'était pas altérée mais l'état général empirait et les lésions devenaient toujours plus graves

m'obligeant ainsi à suspendre le traitement. D'autres fois les malades qui ne montraient pas de réaction thermique notable et n'avaient que des réactions modérées au niveau des lésions (tuberculose apyretique), s'amélioraient de telle façon que pratiquement on pouvait les regarder comme guéris. Les autres symptômes qui généralement accompagnent la tuberculose, n'ont pas été modifiés.

*L'action sur les foyers* était plus prononcée. Apparaissant deux ou trois jours après l'inoculation, elle se traduisait par congestion locale et expectoration augmentée. On peut dire que *l'effet favorable du traitement était en raison inverse de l'étendue des lésions.*

Quant à *l'action au point de l'inoculation*, il n'y eut qu'une fois une réaction locale chez un malade polyclinique qui avait reçu un c.c. de l'extrait concentré; cette réaction disparut au bout de quatre jours sans formation d'abcès.

Tout les injections ont été faites à la face antéro-externe du bras.

En résumant je dirai que la tuberculose peut exister sans montrer la forme classique de son virus; que l'acide — et l'alcool résistance des germes varie avec chaque espèce et même avec chaque individu, ce qui permet de distinguer dans la pratique courante les tuberculeux et les pseudo-tuberculeux; que la forme infectante du virus tuberculeux est représentée par la forme granulaire; que les granulations du bacille représentent le centre de reproduction du germe; que le virus peut exister dans l'organisme vivant en état de latence, sans réaction tuberculeuse classique. Je crois aussi que l'organisme tuberculeux se défend contre l'infection par des substances comme la tuberculo-cirase, fabriquées dans les cellules parasitées et que tout l'effort des expérimentateurs doit être dirigé dans le sens de chercher dans les éléments parasités les agents spécifiques de la cure du tubercule.

#### SOBRE A ESTRUTURA E O MODO DE DEZENVOLVIMENTO DO BACILO TUBERCULOZO (1)

No n. 5 dos *Annales de l'Institut Pasteur*, editado em maio do corrente ano, sob a epigrafe supra, AUGUSTE KIRCHENSTEIN publica suas observações sobre a citologia

(1) *Brazil-Medico*—1922—N. 31—Pjs. 71 e 72.

do bacilo tuberculozo. Uza a tecnica seguinte:

1.º — Mistura bem uma particula de escarro com uma gota de solução de ferro-cianureto de potassio a 2 p. 100; espalha com cuidado entre duas laminulas para