



 Director-Scientifico

DR. ANTONIO FONTES

Director-Responsavel

DR. MURILLO FONTES

Redacção

ASSEMBLÉA, 72 · 1.º and. — Rio

Novas aquisições no estudo da Tuberculose

Contribuição do Instituto Oswaldo Cruz (1906 — 1930)

Dr. Antonio FONTES.

Quando em 1906 iniciei os meus estudos sobre tuberculose, os trabalhos de METALNIKOFF produziam enorme interesse entre os microbiologistas.

A propriedade que este sabio descobrira na "Galleria melonella" de destruir os bacillos da tuberculose quando se procedia á sua infecção experimental, destruição que se passava no tubo digestivo daquelle insecto em consequencia da saponificação das cêras e gorduras do corpo bacillar, trouxe fortes esperanças á sórotherapia antituberculosa. De facto a possibilidade de artificialmente se poder preparar o corpo bacillar para uma phagocytose efficiente, fazia prever, ser conseguida a reabsorpção da bacteria e consequentemente obtida a produção de anticorpos.

Experiencias preliminares de OSWALDO haviam entretanto mostrado que a reabsorpção de gorduras por via para-enteral não era tarefa facil de ser conseguida. Com exclusão de determinados oleos vegetaes e de certas gorduras de origem animal, a reabsorpção não se dava por via lymphatica, ou se ella occorria, de tal sorte era demorada que praticamente poderia ser considerada como inexistente. Suas experiencias iniciadas em 1900 visando obter a reabsorpção de bacillos, immunizando animaes por via subcutanea primeiramente contra gorduras animaes (oleo de figado de bacalhão e gordura humana) e posteriormente com as gorduras extra-hidas do bacillo, fracassaram. Impunha-se pois o conhecimento exacto d anatureza chimica do corpo bacillar, para que pudessem ser tentadas novas experiencias, sabendo-se como decorria dos trabalhos de FISCHER e PAWLOW que as gorduras têm seus fermentos especificos.

Recebendo a orientação de OSWALDO tive como meu primeiro cuidado o estudo da natureza chimica do corpo bacillar.

Delle resultou o conhecimento, dentre as substancias que o compõem, de uma cêra em cuja constituição entra um alcool isomero da cholesterina, acido palmitico e lecitina.

Maior interesse resultou, entretanto, de aspecto dos bacillos sujeitos ao desengorduramento. Corados pelo methodo de ZIEHL verificava que permaneciam acido-resistentes, sob a apparencia fortemente granulosa. A acido-resistencia era entretanto variavel, como succede muitas vezes nas pseudo-tuberculoses.

A idéa de comparação occorreu logicamente o que levantou-me a investigar sobre a coloração electiva differencial entre tuberculose e pseudo-tuberculose.

Como resultado desse estudo pude apresentar o methodo de coloração combinada. Consiste na superposição do methodo de Gram ao methodo de Ziehl.

Proposto este methodo para diagnostico differencial entre as pseudo-tuberculoses e o bacillo de Koch, maiores serviços veio elle prestar ao estudo da estrutura de bacillo da tuberculose. De facto, por elle os bacillos da tuberculose apresentam-se corados em vermelho, mostrando em seu interior granulações espessas, intensamente coradas em violeta.

Se acaso em vez de superpomos os dous methodos basicos, Ziehl e Gram, agirmos empregando conjunctamente os dous corantes, fuchsin phenicada a crystal violeta phenicada, verificamos que a electividade pelas côres de anilina acima referidas se traduz pela coloração do corpo bacillar em vermelho, a coloração violeta das granulações. Podemos pois differenciar na estrutura do bacillo de Koch duas substancias com electividade corante diversa, uma gramophila, — as granulações, outra fuchsinophila, — o resto de bastonete.

No estudo do germen nas lesões tuberculosas verifica-se que a forma fushinophila ou acido resistente falta em determinados productos lesionaes emquanto que nelles abunda a forma gramophila ou granular. E' assim que nos fôcos de natureza tuberculosa a forma granular abunda sendo quasi que exclusiva, como havia sido constatado e descrito por MUCH, donde a denominação de forma granular de MUCH, porque tambem é conhecida esta variedade morphica de virus tuberculoso.

Ora, sabendo que o phenomeno de acido resistencia estava intimamente ligado á presença no corpo bacillar de substancias cereas e gordurosas que constituem o envoltorio do bacillo, logico era suppôr que deixando elle de se manifestar ao virus tuberculoso quando este existe no pús consequente á infecção por elle produzida, deveria neste producto existir qualquer fermento capaz de saponificar essas substancias, transformando morphologicamente o virus, destruindo a forma bacillar, e permitindo a desagregação dos bastonetes com a libertação das granulações existentes em seu corpo.

Investigando neste sentido pude então por em evidencia no pús tuberculoso a presença de um fermento hydrolisante, oriundo das cellulas lymphaticas, que tem a propriedade de destruir os bacillos da tuberculose a que denominei de tuberculocirase.

Esta verificação feita em 1908 foi confirmada em 1909 por Noel FIESSINGER e PIERRE MARIE em França, por BERGEL na Allemanha, e hoje é facto definitivamente adquirido.

O conhecimento da complexidade da estrutura do bacillo da tuberculose que estes estudos me haviam revelado, impunha-me a necessidade de saber como se desenvolviam os bastonetes e qual o papel que as granulações exerciam na biologia do germen. Iniciei pois os estudos sobre a cytologia do bacillo.

Experimentando sobre culturas homogeneas e productos pathologicos (escarro e pús de tuberculosos) usei a technica de fixação humida de Schaudinn (sublimado-alcool) e coloração pelo methodo de hematoxylina (Delefield e Heidenhain). Usei ainda methodo de coloração por mim proposto que dava a dupla coloração do corpo do bastonete.

Desse estudo decorreu a noção da funcção "essencial" que a granulação exerce na vida do bacillo.

Acompanhando o desenvolvimento de culturas homogeneas pude verificar que a granulação por processo analogo á gemulação dava origem a outras granulações que por sua vez se constituíam centros de reproducção. Ligadas entre si por delgados filamentos, constituíam grumos granulares. Destes com o desenvolvimento da cultura, se originavam bastonetes que com a producção de substancias cereas e gordurosas, sedimentadas sobre os filamentos, separavam-se pela ruptura dos traços unitivos, por verdadeira clivagem. Nos bastonetes assim formados pôdia-se observar a correspondencia absoluta das granulações, em parallelismo nos corpos bacillares, ou sua presença no ponto de origem de organização de formas ramificadas.

Preparados houve que mostravam nitidamente que a granulação se dividia e multiplicava, mesmo quando isolada do corpo do bacillo. Representava ella um "centro de reproducção" e portanto devia ser considerada como uma "unidade viva". Exercia funcção analoga á de um conidio, senão morphologicamente, pois não pude acompanhar as phases todas do processo intimo de divisão da granulação, ao menos physiologicamente, representando o mesmo papel attribuido aos nucleos poly-energeticos na reproducção dos protozoarios.

Convencido, pois, do papel essencial representado pela granulação na vida do bacillo da tuberculose, necessario era verificar por processo outro a sua funcção reproductora. Para tanto era mister obter nos productos pathologicos ou nas culturas, ricas em granulações, a separação d'ellas com exclusão das formas bacillares. Occorreu-me obter a separação por meio de filtros.

As experiencias nesse sentido orientadas, utilizando-me de velas Beskefeld (terra do infusorios) permittiram-me chegar á conclusão do mais alto interesse biologico. Relatarei as experiencias "ipsis litteris" publicadas em 1910.

Exp. I — 5 cc. de pús caseoso de cobaya infectada com bacillo humano foram diluidos em 20 cc. de agua phylosologica e filtrado. O producto obtido por filtração foi dividido em duas porções eguaes. Uma foi centrifugada e o sedimento obtido mostrou em preparado microscopico corado por Gram e fuchsin diluida a existencia de granulações e de detrictos de bacillos não revelaveis pelo Ziehl-acido azotico ao terço. A outra porção foi inoculada sob a pele de uma cobaya. Não se formou cancro no ponto de inoculação; o material inoculado tinha-se reabsorvido todo sem reacção apparente, 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 inguinaes correspondentes ao ponto onde fora aplicada a inoculação.

O animal foi sacrificado um mez depois da inoculação e mostrou por autopsia ganglios inguinaes augmentados de volume, duros e hiperemiados.

Preparações por esfregaço mostraram ausencia de bacillos da tuberculose e existencia de granulações incluídas em lymphocytos. O baço augmentado de volume e congesto, mostrava em córtes infiltração lymphocytica e hemorragias intersticiaes ausencia de bacillos, presença de granulações incluídas em cellulas embryonarias.

Em ambos os orgams não houve formação de pús.

Exp. II. — Para verificar se a reacção obtida no animal corria por conta da existencia de bacillos uma quarta parte de baço foi injectada, depois de finamente dividida, sob a pelle de uma cobaya. Oito dias depois formou-se um nodulo duro no ponto de inoculação e um mez depois ainda permanecendo elle e havendo augmento de volume dos ganglios da região foram essas lesões curadas por biopsia. Examinadas por córtes em série não mostraram reacção tuberculosa; de anormal nellas só se encontrou pigmento hematico.

A cobaya que servira para a exp. II conservou-se com saude apparente durante cinco mezes, prazo durante o qual ella permaneceu em observação. Ao cabo desse tempo foi sacrificada. A autopsia não mostrou alteração macroscopica dos orgãos, a não ser diminutos fócios 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 mostram bacillos de tuberculose em numero muito pequeno, porém, caracterisaveis pela hematoxylina e Ziehl acido,azotico ao terço; Ziehl-Gram (alcool-acetona ao terço).

Não se observou reacção constituída nitidamente. Esta sómente se traduzia por grande infiltração lymphocytaria.

Esta experiencia, foi para mim de grande alcance biologico e pathogenico. Por ella ficou experimentalmente demonstrada a funcção regenerativa da granulação bacillar, como parte integrante da forma granular, e ainda por ella o enigma da tuberculose latente era decifrado.

Durante cinco mezes o animal inoculado não reagiu por neuhum signal macroscopico. Não se constituiu cancro no ponto de inoculação, não houve formação de pús no interior dos ganglios, o volume destes era normal, ou levemente augmentado. Nada indicava haver bacillos no interior dos ganglios nem dos orgãos internos, a falta de reacção era tão clara que não prezumiamos tratar-se de animal infectado com tuberculose. Entretanto, o exame dos córtes mostrou que nessa cobaya, que viveu durante cinco mezes sem signal de molestia, sem reacção alguma que fizesse presumir tuberculose e sendo sacrificado não mostrou lesão mais notavel que a infiltração lymphocytica, havia granulações e bacillos constituídos.

Ficava assim experimentalmente demonstrada a infecção tuberculosa latente e firmada a noção do terreno com tuberculose em potencial que deveria substituir á antiga noção de terreno tuberculisavel.

Aberto um largo hiato em minhas pesquisas, retomei-as em 1925 fazendo o estudo cyclogenico de bacterias de mais facil observação que o bacillo de Koch, convencido como me achava, que os phenomenos por mim observados na biologia de bacillo da tuberculose, representavam factos de ordem geral que condicio-

representa
a solução do problema da applicação do excellent Antihelmintico Tetrachloreto de Carbono optima-mente tolerado pelo organismo no combate á

OPILAÇÃO

PROCESSO ESPECIAL ELABORADO NOS
LABORATORIOS DE
E. MERCK DARMSTADT

PROFISSIONAES-ESPECIALISADOS

<p>Dr. ARMANDO LACERDA Garganta, ouvidos e nariz Tratamento da surdez por reedu- cação progressiva RUA ASSEMBLE'A, 70 - 2.º</p>	<p>Dr. ZEFERINO BASTOS Cirurgião RODRIGO SILVA, 42</p>
<p>Dr. ARESKY AMORIM Orthopedia — Cirurgia ossea — Traumatologia PR. FLORIANO, 55 - 7.º — Rio Telephone: 2 - 5289</p>	<p>Dr. RENATO PUPO Clinica de creanças — Partos ASSEMBLE'A, 72 - 1.º — Rio</p>
<p>Dr. VICTOR CORTES RAIOS X Palacete Lafont AVENIDA RIO BRANCO</p>	<p>Dr. MURILLO FONTES Cirurgia em geral — Vias urina- rias — Syphilis — Molestias ve- nereas ASSEMBLE'A, 72 - 1.º and. Das 3 ás 7 horas</p>
<p>Dr. CHRYSO FONTES Medico-Dentista Clinica e cirurgia da bocca PRAÇA FLORIANO, 55 - 4.º Telephone: 2 - 5289</p>	<p>Dr. ANTONIO CUNHA Cirurgião-Dentista Especialista em trabalhos de prothese RUA DA ASSEMBLE'A, 72 - 1.º</p>
<p style="text-align: center;">LABORATORIOS DOS DRS. FIGUEIREDO VASCONCELLOS — e — ANTONIO FONTES Bacteriologia e microscopia clinicas. Analyses Chemicas — o — PRAÇA FLORIANO, 55 - 4.º andar — Telephone 2 - 5289</p>	

navam a cyclogenia das bacterias. Tomando para material de estudo coccus pyo-
genicos (Staphylococcus, streptococcus de Neisser), um representante das coryno-
bacterias, o bacillo dypheric, e bacterias do grupo coli-dysenterico, pude em 1925
reconhecer que nas bacterias os elementos nucleares existem mesclados em intima
reunião e em estrutura incapaz de ser posta em evidencia com segurança morphica,
por pesquisas exacta microchimica e corante da substancia nuclear diffusa, consti-
tuindo um systema chromodial.

A observação das granulações que se mostram no interior da cellula bacte-
riana parece indicar que umas presidem ao trabalho de divisão, porque se conservam
maiores, porque nellas se nota o transfert da substancia que vae constituir outras;
não foi entretanto possivel encontrar um reactivo ou methodo que permittisse affir-
mar cathegoricamente essa função. Por outro lado, a genese directa exclusiva, era
para mim difficil de comprehender, por divisão de uma cellula em duas, em trabalho
que a razão previa ser vertiginoso e que a observação não me mostrou senão em
uma ou outra cellula de tal modo lento que originava em meu espirito a duvida sobre
o estado de vida de elemento figurado observado.

Seria em realidade de prover tão intenso turbilhão no crescimento e desen-
volvimento das culturas bacterianas, que fosse de extrema difficuldade, senão impos-
sivel, acompanhar separadamente a evolução de uma cellula; a observação entre-
tanto, exercida durante duas horas sobre um unico elemento em campo marcado,
não me deixou ver na grande maioria dos casos, progresso sensivel e, quando este
era observado, estabelecia-se duvida de um estado particular de suggestão capaz
de forçar-me a concluir erroneamente. Convenci-me pois de que no cyclo da vida
das bacterias se passa uma phase ultramicroscopica não revelada pelos actuaes me-
thodos de investigação.

A observação dessa phase em campo escuro não poudeser objectivada; a razão
entretanto prevê a realidade della. Sabe-se que a transplantação de qualquer bacteria
a novo meio de cultura, determina até que se estabeleça a adaptação dos elementos
transplantados ás novas condições de vida, a lyse de grande numero delles e dahi a
consequente libertação de substancia chronidal sobre a superficie do meio.

Em phase mais adeantada a experimentação demonstrou-me por preparados
corados que confirmavam a observação de preparados sem fixação, a existencia de
zonas de cultura onde elementos morphologicos se organizavam no seio da substan-
cia finamente pulverulenta, mas já possiveis de serem reconhecidos pela technica
usual.

Resulta ainda dessa observação que o chromidio libertado pela lyse da bacteria
conserva sua facultade reproductora e desde que fermentos dissociadores autolyti-
cos ou exogenos, não rompam o equilibrio intragrunular, uma nova morphogenese
permite a reconstrução do elemento figurado.

Da observação das bacterias estudadas conclui pois que nellas o nucleo se
apresenta disperso, sob a forma de chromidio que se orienta, condensando-se sob a
forma de granulações, que por vezes apresentam localisação polar, e que indica um
provavel processo de amitose.

natureza parece indicar que cellulas da mesma especie pódem se dividir e multiplicar por processo differentes.

O crescimento e a reprodução dessas cellulas são processos intimamente ligados ao crescimento e reprodução das granulações, e se operam pela emissão de granulos do interior do elemento, os quaes se orientam para ulterior divisão da bacteria, ou por emissão de granulos para fóra do organismo estudado, dando origem, a novo reticulo que vá constituir uma cellula neogerada..

O crescimento e a reprodução dessas cellulas se fazem quer no sentido do comprimento da cellula, quer no sentido lateral, permittindo planos de divisão transversa (coccus, coli e dysenterico) ou longitudinal semelhando esgalhamento ou rborisação (dyptherico, tuberculose, e algumas vezes o coli).

Como conclusões geraes affirmei então:

1.º — As granulações chromidiaes que compõem a cellula bacteriada são individualmente capazes de reproduzir a especie;

2.º — A forma que caracteriza a bacteria na systematica microbiologica representa uma phase de evolução da substancia viva correspondendo a um organismo complexo;

3.º — A forma granular representa, pois, no cyclo da vida das bacterias, uma fase asseguradora da perpetuidade da especie;

4.º — As bacterias apresentam um cyclo de vida que póde ser comprehendido em synopse nas seguintes phases de actividade nuclear.

A — Phase germinal

B — Phase do crescimento —

Poeira granular

Granulações livres

Multiplicação granular

Organisação cellular

Emissão e organização granular-intracellular

Emissão e organização granular extra-cellular

Divisão e reprodução cellular

C — Phase de desintegração — Desintegração cellular

Poeira granular Granulações livres

Desintegração granular.

Lyse.

Multiplicação granular.

Organisação cellular.

Passarei pois em revista a litteratura sobre o assumpto.

Em 1912 (1) PHILEBERT retoma as minhas experiencias sobre filariae:



DYSENTERIAS

cure com

VACCINAS

do INSTITUTO PINHEIROS

Bucco e	}	POLYDYSENTERICA	} N.º 1 para criança
Recto		DYSENTERICA	
Vaccinas		SHIGA-COLI	} N.º 2 para adulto
		COLI-BACILLAR	
		ANTI-DIARRHEICA	

USE O SORO ANTIDYSENTERICO DO INSTITUTO PINHEIROS

INSTITUTO PINHEIROS

BACTERIOLOGIA — SOROTHERAPIA — PHARMACOTHERAPIA

ANALYSES CLINICAS

Direcção dos drs. EDUARDO VAZ e MARIO PEREIRA

Peça lista completa dos productos e amostras á

CAIXA 951 — S. PAULO

VENUROL

BENZOATO DE HEXAMETHYLENTETRAMINA
PHENIL-SALICYLADO, EM COMPRIMIDOS A 0,50

A acção therapeutica do VENUROL exercida sobre o organismo em geral e especialmente sobre o aparelho genito-urinario, não póde ser restringida a uma determinada affecção, devido ás propriedades complexas que possui e que o tornam o melhor dos preparados modernos e que preenche cabalmente no vasto campo em que póde e deve ser empregado, o fim a que se destina.

VENUROL é o remedio da "Blenorrhagia" e de suas complicações. Descongestiona, desinfecta e acalma as dôres. A sua acção extraordinaria sobre a mucosa urethral colloca-o em lugar de realce entre os seus congeneres.

VENUROL é excellente antiseptico e poderoso anti-putrido. Mantém a urina acida, diminue o pús tornando-a menos septica.

VENUROL é o grande dissolvente do acido urico. Como meio profilatico deve ser empregado periodicamente em doses menores.

VENUROL é bem tolerado pelas vias gastro-intestinaes.

VENUROL é indicado com successo nos casos de:

BLÉNORRHAGIAS

CISTITES

PROSTATITES

ORCHITES

PIELITES

METRITES

PHOSPHATURIAS

BACILLURIAS

LITHIASES

CALCULOS RENAES

Dóses, salvo indicação medica:

Adultos: 2 comprimidos, 3 vezes ao dia.

Crianças: Metade da dóse dos adultos.

Deposito geral: Rua Chile, 11 - 1.º andar — Rio de Janeiro

Utilizando-se de 10 amostras de pús provenientes de lesões diversas de origem tuberculosa (coxalgia, tumor branco, ganglios, etc.), verifica que todas ellas apresentam bacillos, umas por exame directo, outras após homogenisação.

Certifica-se da virulencia desse material inoculando cobayas que morrem todas com tuberculose generalisada. Procede então a filtração do material com grandes dificuldades. A inoculação do filtrado em cobayas não determina senão um caso de tuberculose no qual PHILEBERT acredita ter sido posivel uma contaminação accidental ou que o filtro utilizado tenha sido permeavel á passagem dos bacillos. PHILEBERT conclue negando a filtrabilidade do virus tuberculoso.

Passam-se 12 annos sem que o assumpto tenha despertado maior interesse quando VAUDREMER (2) que vinha ha tempos estudando o desenvolvimento do bacillo da tuberculose em meios pobres, em Maio de 1922, em artigo no jornal "Le Medicine" e em sessões da Soc. de Biologia (9 de Junho e 22 Dez. de 1923) assignalou a possibilidade da passagem através a vela Chamberland L3 das formas atypicas não resistentes.

O filtrado semeado em PETROF, dava origem á colonias de bacillos acido-resistentes ao cabo de oito dias. VAUDREMER conclue que o bacillo da tuberculose possui formas filtrantes.

Era a primeira verificação positiva feita no estrangeiro, na culta França, por um espirito de escol, collaborador do Instituto Pasteur de Paris, desde os primordios de sua gloriosa existencia.

Foram as communicções de VAUDREMER que tiveram o merito de despertar a attenção dos biologistas para phenomeno de tamanho alcance scientifico.

BEZANÇON e HAUDUROY (3) retomam os estudos de VAUDREMER e confirmam-nos, e CALMETTE em Abril de 1923, confia a VALTIS o encargo de repetir as minhas experiencias. Im 1926 publicam CALMETTE e VALTIS, (4) nos experiences avaiet permis d'etablir que los filtrata de cultures, de crachats et pús tuberculeux renferment des elements qui, quoique invisibles et non cultivables, dans les milieux que nous avons utilisés sont virulents e tuberculigenes".

As verificações confirmadoras da filtrabilidade do virus tuberculoso seguem-se após na seguinte ordem chronologica:

1924 — VANUCCI (1924).

1925 — DURAND et CHARCHANSKI (Juillet).
CALMETTE, VALTIS, BOQUET et NÉGRE (Oct.).

1926 — WEBER (Janvier).
VASILIU e IRIMINOIU (Mars).
SCHLOSSMANN (C.) (Juillet).
SERGENT, DURAND et BENDA (Dec.).
CALMETTE, VALTIS e LACOMME (Nov.).
De POTTER (Dec.).
DURAND, OURI e BENDA (Dec.).

- 1927 — COUVELAIRE (Fevrier).
NASTA (Mars).
FABRY, Paul (Mai).
LEON BERNARD et NELIS (Juin).
- 1927 — ARLOING (F.) (Juin).
DUFOURT, A. et MELARTRE (Juillet).
KISOSHI, JOSHINAGA e JINICHIRO, ENDO.
TORRES e MELLO.
MOENKEBERG, ONETO, VERGARA KELLER.
NISHIMOTO.
NASSO.
van BENEDEN.
POPPER (M.) RAILEANO (C.) et SLOBOSIANO (H.).
PLA Y ARMENGOL.
LYDIA RABINOWITSCH KEMPNER.
VALTIS, SAENZ e MONALDI.
SWEANY (H. C.).
CANELLI, Adolfo e LERENGO BOSCO.
CRAMAROSSA.
- 1928 — CALMETTE, VALTIS e LECOMME.
ARLOING (F.) DUFOURT (A.).
TSECHNOWITZER (M.) und KARUT (T.A.).
MANZONOTTI, G.
MUSSO, Augusto.
Mlle. TOGOUNOFF, LLOYD CLEAVELAND and
HENRRICK.
DURAND, H. R. KOUWLOKY et BENDA.
- 1929 — VALTIS.
LANGE, L. und CLAUBERG, K.
MELLON, Ralph and ELISABETH, JOST.
PRIBOIANO, D. et LACOMMER, M.
NASALI, di.

Contestam o phenomeno de filtrabilidade, negando a existencia de um ultra virus, verificando entretanto a existencia de quadros morbidos, interpretados como oriundos da acção de proteinas toxicas de falhas experimentaes.

1925 — FESSLER.
MONTEMARTINI, G.

1926 — DESSY, G.
PETRAGNANI, G.

- 1927 — CHIARIELLO, Alfonso.
- 1928 — MONTARI.
SCHIAVO.
COOPER e PETROFF.
MANGI, LUIGI.
BARANSKI e KILAGO.
NAKAJO, Horoku.
ALIUO, MAGGEI.
ALSEON.
- 1929 — KELLER und WETHMER.

Pelos autores acima referidos, e certo haverá falhas em sua enumeração, tira-se a illação de não ser unanime a affirmação da filtrabilidade de virus tuberculoso. De facto as opiniões se dividem sobre a interpretação dos resultados experimentaes obtidos.

Ha os que affirmam a existencia de um ultra-virus, sem capacidade morbigena, com propriedades regenerativas, independentes da forma granular visivel (CALMETTE e seus collaboradores). Ha os que negam em absoluto a existencia do ultra-virus e da passagem da forma granular atravez ás velas. Ha os que negam a existencia do ultra-virus e creem na passagem da forma granular e dos SPLITTER. Ha os que pensam na possibilidade da passagem das granulações, de SPLITTER e do ultra-virus.

Mas o que é sobremodo interessante é saber que todos os que experimentam constataam alterações anatomicas e funcçionaes em alguns dos animaes inoculados. E essas alterações se enquadram em escala, quando observados em conjuncto nos trabalhos até hoje feitos, que vae desde os primordios de lesões inflammatorias, até a constituição do tuberculo classico, desde o simples emagrecimento transitorio até a morte por cachexia.

E o que ainda é muito interessante saber é que mesmo entre os que negam o phenomeno da filtrabilidade de elementos nosogenicos, as lesões por elles observadas são attribuidas á acção toxica do producto. Mas estas lesões se transmittem em série, ellas se reproduzem por herança, e como podemos admittir o poder toxico se exercendo por gerações e por passagens se a elle não aliarmos a idéa de virus!

Os que obtêm tuberculose typica em suas experiencias e ainda negam o phenomeno, attribuem-na a duas causas de erro principaes. A tuberculose espontanea dos animaes em experiencia e a qualquer possivel falha experimental.

Seria opportuno perguntar aos que assim pensam, como, após 50 annos de verificações experimentaes em tuberculose, a litteratura não refira o perigo da experimentação animal na cobaya, causa provavel de erros diagnosticos. Este argumento terá valor para os que não admittem a verdade dos que affirmam a extrema raridade da tuberculose espontanea da cobaya, que não se observa em milhares de animaes ao acaso necropsiados.

As conclusões acima referidas

"Nas culturas o virus da tuberculose vive desde o estagio de granulação ao de grumos bacillares".

Ainda em 1923, não obstante usar technica menos aperfeiçoada que KAHN, KIRSCHENSTEIN chega á conclusões analogas ás minhas e que ainda conduzem com as BEZANÇON e PHILIBERT, no mesmo anno, no seu estudo por córtes de véos recentes de culturas de tuberculose.

Até aqui a exposição chronologica dos trabalhos effectuados no Instituto Oswaldo Cruz. Vejamos agora o que delles resulta no estudo do problema que nos preoccupa.

O conhecimento das phases diversas de evolução do agente causal nos leva logicamente á acção do pleomorphismo, genialmente introduzida por FEARN; a presença de elementos filtraveis nos productos tuberculosos, nos demonstram que o bacillo de Koch deve ser considerado não como uma bacteria e sim como um virus.

"Microbiologicamente" sua forma varia, da de um simples cocco isolado, a de pequenas cadeias de coccus, ou melhor de granulações, incluídas em delgado filamento, de grumos granulares, de formas mycelianas, de bastonetes curtos ou longos, ramificados ou não, formas gram positivas, gram negativas, acido-resistentes ou não,

Pathogenicamente sua virulencia obedece a uma gama as mais das vezes ligada ao estádio do virus; bastonete acido resistente, forma granular e bastonetes não acido resistentes, porém gram-positivos, typos morphicos predominantes em modalidades clinicas da infecção e que até certo ponto as caracteriza (Tuberculose evolutiva visceral, tuberculose fria-ganglionar ou ossea, tuberculose atypica "ultra virus").

Relações parecem pois existir entre a estructura chimica e morphica do virus e a acção pathogenica que delle deriva.

Os recentes estudos sobre a dissociação microbiana, documento formal do phenomeno do pleomorphismo e das alterações de virulencia, pertinentes ás formas observadas, obriga-nos a que não possamos mais considerar como "puras" no sentido microbiologico classico as culturas estudadas, pois que ellas são constituídas por colonias com propriedades biochimicas e pathogenicas diversas.

Se vemos que em considerações de rigoroso determinismo a variação dos elementos constituintes de uma cultura póde ultimar na origem de colonias tão dispares, o que não poderá succeder em um organismo infectado, no qual as condições biochimica a elle peculiares influenciarão, por certo, a biologia do parasita, sujeito ás varias influencias do meio em sua genese em sua evolução!

Reacções de defesa differentes devem ser oppostas a tão varias formas.

E mesmo em condições morphicas iguaes póde variar a reacção tissular. Pude demonstrar a existencia de bastonetes acido-alcool-resistentes sem reacção clinica tuberculigena. Necessariamente a aggressividade do virus se achou modificada por condições que ainda não conhecemos.

"A existencia da infecção tuberculosa sem bacillo acido alcool resistente e sem a constituição de tuberculo" é hoje em dia factio scientifico adquirido. E, assim a noção pathogenica do virus subordinada "á coexistencia de typos varios de um deter-

Aos Snrs. Medicos Recommendamos:

A ULTIMA MARAVILHA PORTUGUEZA, O

ACIDUROL

Lançada no mercado pelos Grandes Laboratorios FORMOSINHO, de Lisboa.

Pela analyse do illustre medico portuguez Dr. BRAVO HENRIQUES, foi a MAIOR SAHIDA DE TODOS OS SEUS CONGENERES; 18 DO QUE O SAL DE "ACIDUROL" proclamado como 7 VEZES MAIS ACTIVO DO QUE O DE PIPERAZINA E 24 QUE O DE LITHINA!

Tratamento effioaz, seguro e completo de:

ACIDO URICO, ARTHRITISMO, RHEUMATISMO, GOTTA, Calculos, Obesidade, Neuralgias, Dyspépsias, Sciatica, Eczemas, Artherio-Sclerose, Areias, etc.

SEM CONTRA INDICAÇÃO ALGUMA

Opiniões d'alguns dos mais eminentes Medicos de:

PORTUGAL:

Dr. CHARLES LEPIERRE, professor do Instituto Superior Technico e do Instituto Superior Technico e do Instituto de Hidrologia. — "Tendo feito uso demorado do "ACIDUROL", num grave e impertinente ataque rheumatismal, gososamente venho declarar que tirei deste preparado os melhores resultados, não observando nenhum inconveniente durante o tempo de que d'elle fiz uso.

A apresentação do "ACIDUROL" é perfeita, honrando a industria pharmaceutica portugueza".

Dr. BASILIO FREIRE, professor da Faculdade de Medicina — Coimbra. — "Tenho aconselhado o "ACIDUROL" com notavel exito, na maioria dos casos em hypertensão com excesso de acido urico e de crystaes de urato de sodio nas urinas, manifestações dolorosas chronicas musculares e nervosas, devidas a radiculites-leves".

RIO DE JANEIRO:

Dr. JOSE MASTRANJIOLI — Assistente da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro. — "Tenho empregado largamente, colhendo sempre os melhores resultados, "ACIDUROL", medicamento precioso e effioaz no tratamento da diathese urica, levando indiscutivel vantagem sobre todos os congeneres".

Dr. MENEZES FRANCO. — "Usei o "ACIDUROL" e tenho-o empregado em minha clinica nos casos de Arthritismo, Rheumatismo e Gotta, obtendo resultados que nunca conseguí com outros preparados congeneres.

Dr. ARTHUR PAULO DA COSTA — "Tenho empregado o "ACIDUROL" com optimos resultados em casos de Arthritismo o que me força a não empregar outros congeneres, pois que fiquei convencido de sua plena effioacia. Posso apresentar-me como um dos mais beneficiados pela acção pacificadora do "ACIDUROL", que tenho superior aos mais afamados congeneres".

Dr. ANTHERO DA SILVA — Director do Instituto Clinico de Urologia. — "Na semana finda tive uma violenta colica renal, tão violenta que tive de fazer uso da morphina para acalmar as dores. Tomei o "ACIDUROL" e o resultado foi muito além do que eu esperava. Logo ás primeiras colheres me começaram diminuindo as dores e as urinas arrastaram para fóra grandes quantidades de areias. Maravilhado com os resultados estou esperando de obter a minha cura, pelo que lhes peço mais um frasco".

Dr. CONCEIÇÃO E SILVA JUNIOR — Sub-delegado de Saude de Lisboa. — "O "ACIDUROL" está no numero dos preparados que, pela sua cuidada manipulação, e, sobretudo, pelos seus effectos therapeuticos, não receiam a comparação com os seus congeneres estrangeiros, antes a deve desejar por lhe ser superior. Muitas vezes tenho receitado o "ACIDUROL" e só tenho motivos para me felicitar; é um remedio effioaz e seguro".

Distribuidora:

COMPANHIA BRASILEIRA DE MEDICAMENTOS S/A.

Rua da Alfandega, 95 - sob. — Rio.

INSTITUTO PAULISTA DE BIOCHIMICA

Nova Gomes & Cia. Ltda.

Espirilan

Hydroxydo de Bismutho

Acção therapeutica	DECISIVA
Toxidez	NULLA
Tolerancia	PERFEITA
Eliminação	LENTA

Autoclavado a 120.º

— Isento de analgesico —

ABSOLUTAMENTE INDOLOR

São Paulo — Rua Vergueiro, 554 — Brasil

Nestas modalidades atypicas ou aberrantes do quadro clinico da infecção tuberculosa, enquadram-se os estados morbidos da cognominada pre-tuberculose, tuberculose latente, ou estudos mal caracterisados, cryptogenicos, e que a clinica advinha serem de natureza tuberculosa. E mesmo nos typos da infecção classica a physiõomia do quadro morbido, sempre peculiar a cada caso, é possivel seja condicionada pela supremacia das reacções de defesa correlatadas á variabilidade predominante de qualquer dos typos morphicos desenvolvidos no organismo doente.

A clinica frequentes vezes nos mostra typos bacillares aberrantes evoluindo em organismos doentes, doentes que vivam sob o guante de uma infecção torpida, cujo agente etiologico nelles mostra propriedades quasi saprophyticas.

E indubitavelmente tal condição de virulencia attenuada é individual, pois que a inoculação em cobaya determina o quadro classico da tuberculose experimental.

Outras vezes taes quadros morbidos arrastam-se, como tive occasião de observar em velhos bronchiticos, nos quaes o bacillo do Koch se mantem quasi avirulento, modificado de tal sorte em suas propriedades pathogenicas, que por inoculação em cobaya só determina lesões discretas tuberculosas.

Taes observações, fizeram-nos comprehender que condições especiaes de saprophytismo possam ser determinadas por influencias diversas, transformando os bacillos de Koch em typos cada vez mais approximados do typo acido resistente banal.

A experimentação "in vitro" poude-me demonstrar que o bacillo da tuberculose pôde viver em estado de vida latente em meios de culturas artificiaes. sujeiot a condições dyageneticas taes como a acção da luz diffusa e de temperatura ambiente, ainda supportando a concorrencia vital de uma cultura de cogumelo.

Experiencias com amostras de typo humano provaram-me a vitalidade da semente mostrando a possibilidade do bacillo da tuberculose manter-se em estado de vida latente em culturas artificiaes durante 2 annos e 7 mezes expostos á luz diffusa e á temperatura do laboratorio. Estas culturas conservaram seus caracteres morphologicos e culturaes dando desenvolvimento a sub-culturas desde que se lhes forneceu elementos favoraveis ao seu desenvolvimento (calor, elementos nutritivos e humidade). Sua capacidade de reproducção se manteve ainda após 3 annos e 5 mezes.

Observações feitas com outras amostras affirmaram a possibilidade da semente viver no interior do caldo de cultura, á temperatura ambiente, soffrendo a acção da luz diffusa e a concorrencia vital de um cogumelo, mesmo após 90 dias, quando inoculado mostrava a conservação de sua virulencia, conferindo uma tuberculose experimental typica.

Estes factos, são de grande alcance hygienico pois fallam a favor de uma vida saprophytica ao bacillo da tuberculose, que ainda não é admittida, por não se ter podido reunir em sciencia documentação farta que a isto autorise.

Como vemos a complexidade do problema é extrema. Muita energia, muito trabalho, muita perseverança serão ainda requerido spara elucidación dos mysterios que o envolvem. Mas tenho fé que no exemplo dos antepassados, no labor dos contemporaneos possam de futuró os investigadores luminosamente desbravarem os traços que nos obumbram. para maior gloria do espirito humano o beneficio da