

CONSIDERAÇÕES SOBRE O TRATAMENTO DO TÉTANO. RESULTADOS DO EMPRÊGO DE NOVA DROGA MÚSCULO-RELAXADORA (TOLSEROL) EM 40 CASOS

RICARDO VERONESI *
JOÃO ALVES MEIRA **

Desde o advento da soroterapia específica antitetânica (Behring, 1892) e, alguns anos após, do toxóide (Löwenstein, 1909) e da anatoxina (Ramon, 1924), estacionou, por assim dizer, a descoberta de novos medicamentos específicos contra o tétano. Se, para o lado da profilaxia da doença, os resultados foram compensadores, infelizmente o mesmo não se pode dizer quanto ao tratamento curativo, que falha em cerca de 40 a 50% dos casos. Isto se explica pelo alto neurotropismo da toxina tetânica, já demonstrado nas clássicas experiências de Wassermann¹ e Takaki, e pela grande suscetibilidade do homem à doença (Spaeth¹), aliados ao fato de que, uma vez fixada no sistema nervoso central, a toxina não é neutralizada pela antitoxina específica, admitindo Firor², que haja transformação da toxina em uma “substância letal” hipotética, causadora da morte.

Eis porque os sintomas da moléstia, presentes por ocasião da administração de antitoxinas, continuam inalterados até o início da lise, exceto quando, mediante medicação adequada, conseguimos diminuir ou abolir a sintomatologia, enquanto se aguarda a regressão do processo infeccioso. Spaeth, referindo-se a êsse fato, diz: “Nos doentes com grave toxemia ou nos quais o início da soroterapia foi tardio, a antitoxina tem sido clinicamente ineficiente”. Contudo, nunca sabemos quanto de toxina foi ou está sendo lançada na corrente circulatória e fixada pelo sistema nervoso central, e a dificuldade decorre de vários fatores, dentre os quais podemos citar os seguintes: a) Variedades de *Clostridium tetani*, umas mais e outras menos toxinógenas (Guida e Rodrigues³); influência da temperatura⁴ e de outros fatores⁵. b) Dificuldade em surpreender a toxina circulante, sendo mesmo achado raríssimo, conforme pesquisas feitas em nossos doentes, e de acôrdo com a literatura¹ c) Dificuldade em obter o *Clostridium tetani* do foco suspeito, tantas vêzes oculto.

Como vemos, nunca ou, quase nunca, sabemos se o agente etiológico está ainda presente no foco. Mesmo que houvesse facilidade em encontrar

* Assistente da 1.ª Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Fac. Med. da Univ. de São Paulo (Prof. A. Ulhoa Cintra).

** Professor da Fac. de Higiene da Univ. de São Paulo. Livre-docente da Fac. Med. da Univ. de São Paulo.

o *Clostridium tetani* para avaliar da sua patogenicidade, ou melhor, do seu poder toxinogênico, vários fatores deveriam ser levados em consideração, tais como associação com outros bacilos do mesmo gênero (sabemos que o *Clostridium sporogenis* inibe por um determinado tempo a toxinogênese do *Clostridium tetani*³), associação com germes banais de infecções secundárias, potencial de oxidação dos tecidos comprometidos e suspeitos (Fildes⁷), grau de defesa individual com maior ou menor produção de fagocitos (Vaillard e Vincent, 1891). Enfim, uma série de pesquisas complexas, que dificultam sobremaneira a sua execução. Daí decorrer que, na dúvida, o soro antitetânico deverá ser empregado em todos os casos, sem exceção. Apenas queremos referir que, de acordo com as pesquisas de Beck, Cole e Spooner, Dean e Spaeth¹, não se justifica o emprêgo de altas doses do soro antitetânico; êsses autores, fazendo titulagens seriadas da antitoxina circulante, concluem que a administração de, no máximo, 100.000 U.A. em uma simples dose intravenosa, conferia título adequado para qualquer caso, durante tempos variáveis que iam de 20 até 63 dias. Não podemos fornecer os dados de nossa própria observação nesse sentido, pois estamos com trabalho dessa natureza em andamento; empregamos, em média, 200.000 U.A. em nossos doentes (1.^a C. M.).

Como vemos, a soroterapia, empregada em doses calculadas experimentalmente, não nos pôde oferecer mais do que isto: cerca de 40% de mortalidade. Era essa a estatística no Hospital das Clínicas²¹, baseada em dados obtidos de maio de 1944 a outubro de 1947. A seguir damos os índices de mortalidade assinalados por autores diversos em diferentes países: Gessner¹⁴, 70%; Morre e Singleton¹⁵, 50%; Huntington¹⁶, 63%; Kirtley¹⁷, 46,6%; Dietrich¹⁸, 47%; Vinnard¹⁹, 45%; Vener e Bowner²⁰, 19,3% (88 casos)*; Pfuhl e Tranchesi²¹, 32,5% (126 casos)*; Yodh²², 29,4%*; Dejon e Roustaing²³, 49%; Noel e McSwain²⁴, 46,6%; Dowling²⁵, 46%; média nos U.S.A.¹⁹, 41%; Paterson²⁷, 27% (26 casos); Meira e Veronesi, 7,5% (40 casos)*.

Nossas vistas deveriam, portanto, voltar-se para o tratamento não específico, a fim de, modificando-o, observar os resultados colhidos. Pareceu-nos, desde o início que, se houvesse setor a ser modificado, deveria ser o da *sedação*. Lembramo-nos que, quando Spaeth⁸, em 1941, fez uma revisão de 276 casos, observados durante 12 anos no Cook County Hospital,

* Os dados assinalados referem-se a índices de mortalidade que excluem os óbitos ocorridos dentro das primeiras 24 horas. O nosso índice também leva essa ressalva, pois somos de opinião que a droga não poderia ser realmente avaliada em sua eficácia em casos como êsses, que apresentam uma série de outros fatores a serem levados em conta no desencadeamento da morte e que falseariam o efeito terapêutico realmente benéfico, conforme observação do grupo que sobrevive além daquele período. O índice de mortalidade de Vener e Bowner é um dos menores em toda literatura por nós compilada.

concluiu: “A chave do tratamento do tétano está na *sedação*” e que “o depressor ideal está para ser decoberto”.

Aliamos estas observações de Spaeth às experimentações de Firor², em que êste pesquisador, procurando a causa da morte no tétano, concluiu: “O agente letal não é a toxina tetânica, mas sim uma “substância letal” resultante de sua transformação no sistema nervoso central. Esta “substância” não é neutralizada pela antitoxina tetânica... *A ação letal dessa nova substância pode ser aumentada pelos depressores respiratórios*”. Firor, fazendo experimentações em cães, demonstrou que a vida dos cães tetânicos era encurtada pelos depressores do centro respiratório. Êle usou como depressores a avertina e o nembutal em doses terapêuticas, isto é, *em doses apenas necessárias para diminuir as contraturas e espasmos*. Analisando os relaxadores e antispasmódicos musculares usados no Hospital das Clínicas, verificamos serem todos êles, uns mais, outros menos, depressores do centro respiratório. Dentre os mais comumente empregados podemos citar os seguintes: hidrato de cloral, sulfato de magnésio, sonifeno e outros barbitúricos.

Por outro lado, vimos que, em estudo comparativo feito por Adriani e Godman⁹ nos Estados Unidos, uma droga nova, músculo-relaxadora, oferecia as vantagens de não deprimir o centro respiratório e dava resultados satisfatórios quando associada a pequenas doses de fenobarbital. Tratava-se de Mephenesin ou Myanesin e que, entre nós, é conhecido pelo nome de Tolserol (3-orto-toloxi-1,2-propanadiol). Adriani e Godman empregaram-no em 8 casos de tétano, com 7 resultados favoráveis. Outras drogas músculo-relaxadoras foram comparadas, tais como barbitúricos vários e curare (Intocostrina). Em suas conclusões, êsses autores admitem que os melhores resultados foram obtidos com o Mephenesin associado a pequenas doses de fenobarbital. Torrens e col.¹⁰ empregaram a mesma droga com sucesso em um velho de 62 anos com tétano cefálico, administrando-a por via venosa; êstes autores chamam a atenção para o fato de se tratar de um velho de 62 anos, pois Vener e Bower dizem ser exceção salvar-se um caso de tétano em paciente com mais de 60 anos. Em junho de 1949, foram relatados, por Das e Roy¹¹, observações do seu uso em 17 casos de tétano, com 5 mortes; êstes autores usaram vários depressores do centro respiratório, associados. Ulteriormente foram descritos mais casos isolados de tétano em que a droga foi empregada com resultados satisfatórios.

As primeiras investigações do medicamento foram feitas por Berger e Bradley em 1942 e o seu primeiro emprêgo em seres humanos foi realizado por Mallinson, com a finalidade de auxiliar o relaxamento na anestesia geral. O ponto de ação da droga, segundo Stephen e Chandy e Gammon e Churchill, é sobre os gânglios basais, pedúnculo cerebral, tálamo e cápsula interna.

OBSERVAÇÕES PESSOAIS

Tivemos ensejo de empregar o Tolserol em 40 casos de tétano internados no Hospital das Clínicas *. Damos abaixo os dados essenciais referentes a esses 40 casos. No tocante ao tratamento, deixamos de mencionar as medidas usadas, no Hospital das Clínicas, como rotina na terapêutica dos tetânicos, quais sejam: soro glicofisiológico, oxigênio, aspiração de secreções, sondagem urinária, dieta líquida e hipercalórica, hidratação oral, traqueotomia, tratamento do foco, enfermagem vigilante, etc., medidas estas postas em prática, sempre que necessárias. A variação nas quantidades de soro anti-tetânico administradas é decorrente do fato de estarem os doentes distribuídos pelas várias enfermarias do Hospital, onde não há, ainda, uniformidade nas doses de administração desse soro. A penicilina foi administrada na dose média de 300.000 U.O. cada 12 ou 24 horas. O Gardenal, na dose de 0,10 cada 12 ou 24 horas (injetável); para crianças, 1/3 da dose do adulto.

O Tolserol foi empregado quase somente por via oral (cápsulas), sendo que, em alguns dos últimos casos, tivemos ensejo de ensaiar o uso intravenoso da droga, podendo comprovar o efeito realmente espetacular no relaxamento muscular, se bem que esse efeito seja muito fugaz (20 a 30 minutos) quando se usa a solução a 2%. A dose oral variou de 1 a 6 g nas 24 horas, distribuídas em intervalos que variavam de 2 a 6 horas. Pode-se administrar 80 mg por quilo de peso nas 24 horas. As cápsulas contêm 250 mg de Tolserol. Quando há muita dificuldade na deglutição, devido ao trismo e disfagia, rompe-se o envoltório e dissolve-se o pó da droga em água, o que facilita a ingestão. Não observamos qualquer reação desagradável acusada pelos pacientes. Em dois pacientes observamos certo grau de anemia atribuída à droga.

Caso 1 — T. G., mulher, com 20 anos de idade, internada em 11-7-1950. Início da moléstia 3 dias antes, com dor nas costas e dificuldade em abrir a boca (foco não identificado). *Sintomas*: trismo, rigidez abdominal, sudorese, opistótono. Temperatura 38°C. *Tratamento*: 170.000 U.A. de soro anti-tetânico, Penicilina, Tolserol, Gardenal. *Evolução*: alta, curada, em 5-8-1950.

Caso 2 — M. D. J., mulher, com 16 anos de idade, internada em 26-6-1950. Início da moléstia 9 dias antes, com dificuldade em abrir a boca, sudorese, dores nas costas e espasmos (foco não identificado). *Sintomas*: trismo, rigidez da nuca, espasmos, sudorese, rigidez abdominal, opistótono. Temperatura 39,1°C. *Tratamento*: 300.000 U.A. de soro anti-tetânico, Tolserol, Penicilina, Gardenal. *Evolução*: alta, curada, em 8-8-1950.

Caso 3 — A. A., homem, com 35 anos de idade, internado em 26-5-1950. Início da moléstia 6 dias antes, com dores na face anterior do tórax e rigidez abdo-

* *Nota dos autores* — Deixamos consignados aqui os nossos agradecimentos aos colegas internos do Pronto Socorro do Hospital das Clínicas pela cooperação na observação dos casos relatados. Ao Departamento Médico de E. R. Squibb & Sons do Brasil, Inc., agradecemos o fornecimento do Tolserol usado em nossa pesquisa clínica.

minal (há 25 dias, corte com caco de vidro, contaminado com terra). *Sintomas*: trismo, espasmos, opistótono, rigidez abdominal, sudorese, rigidez da nuca. Temperatura 37,2°C. *Tratamento*: 240.000 U.A. de sôro anti-tetânico, Tolserol, Penicilina e Gardenal. *Evolução*: alta, curado.

Caso 4 — J. F., homem, com 37 anos de idade, internado em 10-5-1950. Início da moléstia 1 dia antes, com dificuldade de abrir a bôca e logo a seguir espasmos (foco não identificado). *Sintomas*: trismo, rigidez abdominal, opistótono, espasmos, sudorese, rigidez da nuca. Temperatura 37°C. *Tratamento*: 500.000 U.A. de sôro anti-tetânico, Penicilina, Tolserol e Gardenal. *Evolução*: alta, curado, em 19-6-1950.

Caso 5 — G. P. S., menino, com 12 anos de idade, internado em 2-6-1950. Início da moléstia 1 dia antes, com bôca rígida e espasmos discretos (há 5 dias, ferimento leve no joelho direito). *Sintomas*: trismo, sudorese, espasmos, rigidez abdominal. Temperatura 37,5°C. *Tratamento*: 300.000 U.A. de sôro anti-tetânico, Tolserol, Penicilina e Gardenal. *Evolução*: alta, curado, em 15-6-1950.

Caso 6 — A. C. S., homem, com 40 anos de idade, internado em 2-6-1950. Início da moléstia 3 dias antes, com pescoço duro e cefaléia e rigidez da bôca. *Sintomas*: trismo, rigidez da nuca, rigidez abdominal. Temperatura 36,9°C. *Tratamento*: 250.000 U.A. de sôro anti-tetânico, Penicilina, Tolserol e Gardenal. *Evolução*: alta, curado, em 16-6-1950.

Caso 7 — E. F. M., homem, com 19 anos de idade, internado em 9-6-1950. Início da moléstia 1 dia antes, com rigidez mandibular e dor nas costas (ferimento na perna esquerda há 8 dias). *Sintomas*: trismo, rigidez abdominal. Temperatura 37,6°C. *Tratamento*: 400.000 U.A. de sôro anti-tetânico, Tolserol, Penicilina e Gardenal. *Evolução*: alta, curado, em 11-7-1950.

Caso 8 — A. C., homem, com 31 anos de idade, internado em 18-6-1950. Foco não identificado. *Sintomas*: trismo, rigidez abdominal, espasmos. Temperatura 37,5°C. *Tratamento*: 400.000 U.A. de sôro anti-tetânico, Tolserol, Penicilina e Gardenal. *Evolução*: alta, curado, em 11-7-1950.

Caso 9 — H. T., menino, com 12 anos de idade, internado em 15-5-1950. Início da moléstia 6 dias antes, com dificuldade em abrir a bôca (arrancamento da unha do 3.º artelho direito há cerca de 2 semanas). *Sintomas*: trismo, rigidez abdominal. Temperatura 37,5°C. *Tratamento*: 260.000 U.A. de sôro anti-tetânico, Tolserol, Penicilina, Gardenal. *Evolução*: alta, curado, em 1-6-1950.

Caso 10 — J. M. M., homem, com 34 anos de idade, internado em 23-6-1950. Início da moléstia, 10 dias antes, com dor nas costas e dificuldades em abrir a bôca (hábito de tirar “bicho de pé” com agulha contaminada). *Sintomas*: trismo, rigidez da nuca, espasmos, rigidez abdominal. Temperatura 37,2°C. *Tratamento*: 300.000 U.A. de sôro anti-tetânico, Tolserol, Penicilina e Gardenal. *Evolução*: alta, curado, em 5-7-1950.

Caso 11 — W. L., menino, com 14 anos de idade, internado em 1-6-1950. Início da moléstia, 3 dias antes, com dor nas costas e dificuldade em abrir a bôca (ferimento com graveto no hálux esquerdo há 15 dias). *Sintomas*: trismo, rigidez abdominal. Temperatura 37,4°C. *Tratamento*: 300.000 U.A. de sôro anti-tetânico, Tolserol, Penicilina e Gardenal. *Evolução*: alta, curado, em 14-6-1950.

Caso 12 — A. B. P., mulher, com 26 anos de idade, internada em 7-6-1950. Início da moléstia, 7 dias antes, com dor no peito e dificuldade em abrir a bôca (foco não identificado). *Sintomas*: trismo, rigidez abdominal, espasmos, opistótono e sudorese. *Tratamento*: 350.000 U.A. de sôro anti-tetânico, Penicilina, Tolserol e Gardenal. *Evolução*: alta, curado, em 5-7-1950.

Caso 13 — H. R. J., menino, com 10 anos de idade, internado em 13-7-1950. Início da moléstia uma semana antes, com dor nas costas (há 2 semanas feriu-se na ponta do pé direito com um prego). *Sintomas*: trismo, rigidez da nuca, sudorese, rigidez abdominal, opistótono. Temperatura 36,8°C. *Tratamento*: 270.000 U.A. de sôro anti-tetânico, Tolserol, Gardenal e Penicilina. *Evolução*: alta, curado, em 8-8-1950.

Caso 14 — R. A. F., menino, com 11 anos de idade, internado em 6-6-1950. Início da moléstia, 15 dias antes, com dor nas costas e há 4 dias “bôca dura” (ferimento no pé direito há um mês). *Sintomas*: trismo e espasmos. Temperatura 36,6°C. *Tratamento*: 500.000 U.A. de sôro anti-tetânico, Penicilina e Tolserol. *Evolução*: alta, curado, em 21-6-1950.

Caso 15 — F. S. P., homem, com 27 anos de idade, internado em 3-6-1950. Início da moléstia, 10 dias antes, com “queixo duro” (queimadura do abdome com gasolina há 20 dias). *Sintomas*: trismo, espasmos, rigidez abdominal, opistótono. Temperatura 39,6°C. *Tratamento*: 200.000 U.A. de sôro anti-tetânico, Penicilina, Tolserol e Gardenal. *Evolução*: alta, curado.

Caso 16 — M. C. D., menino, com 14 anos de idade, internado em 12-8-1950. Início da moléstia, 1 dia antes, com espasmos, fraqueza e sudorese, dor nas costas há 2 dias (foco não identificado). *Sintomas*: trismo, rigidez da nuca, espasmos, rigidez abdominal opistótono e sudorese. Temperatura 37,2°C. *Tratamento*: 200.000 U.A. de sôro anti-tetânico, Tolserol, Gardenal e Penicilina. *Evolução*: alta, curado, em 25-8-1950.

Caso 17 — T. S., homem, com 36 anos de idade, internado em 5-6-1950. Início da moléstia, uma semana antes, com rigidez do pescoço e dificuldade em abrir a bôca (foco não identificado). *Sintomas*: trismo e rigidez abdominal. Temperatura 36,8°C. *Tratamento*: 450.000 U.A. de sôro anti-tetânico, Penicilina, Tolserol e Gardenal. *Evolução*: alta, curado, em 21-6-1950.

Caso 18 — R. D., criança, com 3 anos de idade, internada em 11-6-1950. Início da moléstia, 1 dia antes, com dificuldade em abrir a bôca (queimadura na mão direita com fósforo, há 3 dias). *Sintomas*: trismo, rigidez abdominal e sudorese. Temperatura 37,2°C. *Tratamento*: 200.000 U.A. de sôro anti-tetânico, Gardenal, Penicilina e Tolserol. *Evolução*: alta, curado, em 8-7-1950.

Caso 19 — J. C. F., criança, com 2 anos de idade, internada em 1-7-1950. Início da moléstia, 2 dias antes, com dificuldade em abrir a bôca e em deglutir. Há 1 dia, rigidez da nuca e espasmos (há 10 dias feriu-se no halux do pé direito). *Sintomas*: trismo, rigidez abdominal, espasmos e sudorese. Temperatura 38,2°C. *Tratamento*: 400.000 U.A. de sôro anti-tetânico, Penicilina, Tolserol e Gardenal. *Evolução*: alta, curado, em 1-8-1950.

Caso 20 — N. S., criança, com 9 dias, internada em 16-8-1950. Início da moléstia, um dia antes, com muito chôro e “ataques”. *Sintomas*: trismo, espasmos, rigidez abdominal e sudorese. Temperatura 37,5°C. *Tratamento*: 50.000 U.A. de sôro anti-tetânico, Tolserol (elixir), Gardenal e Penicilina. *Evolução*: faleceu 4 dias após.

Caso 21 — O. E. S., criança, com 8 anos de idade, internada em 1-8-1950. Início da moléstia, uma semana antes, com dor na região dorsal e dificuldade em abrir a bôca (há 16 dias ferimento no grande artelho direito). *Sintomas*: trismo, opistótono, rigidez abdominal, rigidez da nuca, sudorese e espasmos. Temperatura 37,1°C. *Tratamento*: 250.000 U.A. de sôro anti-tetânico, Tolserol, Penicilina e Gardenal. *Evolução*: alta, curado, em 15-8-1950.

Caso 22 — T. B., homem, com 38 anos de idade, internado em 7-9-1950. Início da moléstia, 2 dias antes, com dificuldade em abrir a boca e “arrepios” (há 8 dias ferimento com prego no pé direito). *Sintomas*: trismo, rigidez da nuca, espasmos, rigidez abdominal e opistótono. *Tratamento*: 150.000 U.A. de soro anti-tetânico, Tolserol, Gardenal e Penicilina. *Evolução*: faleceu 40 horas após a internação.

Caso 23 — D. B., criança, com 7 anos de idade, internada em 1-1-1951. Início da moléstia, 5 dias antes, com dificuldade em abrir a boca e pernas “duras” (há 7 dias ferimento na região glútea esquerda). *Sintomas*: trismo, rigidez abdominal, rigidez da nuca, opistótono, espasmos e sudorese. Temperatura 37,8°C. *Tratamento*: 150.000 U.A. de soro anti-tetânico, Tolserol, Gardenal e Penicilina. *Evolução*: aguardando alta em 14-1-1951.

Caso 24 — H. M. J., menino, com 13 anos de idade, internado em 1-8-1950. Início da moléstia, 1 dia antes, com corpo duro (há 10 dias ferimento na perna direita). *Sintomas*: trismo, rigidez da nuca, sudorese, rigidez abdominal, opistótono e espasmos. *Tratamento*: 160.000 U.A. de soro anti-tetânico, Tolserol, Gardenal e Penicilina. *Evolução*: alta, curado, em 1-9-1950.

Caso 25 — B. Q., menino, com 13 anos de idade, internado em 11-8-1950. Início da moléstia, 8 dias antes, com dor nas costas e 5 dias após, espasmos (há 12 dias ferimento no 2.º artelho esquerdo). *Sintomas*: trismo, rigidez da nuca, espasmos, rigidez abdominal, opistótono e sudorese. *Tratamento*: 100.000 U.A. de soro anti-tetânico, Gardenal, Penicilina, Hidrato de cloral e Sulfato de Magnésio. *Evolução*: alta, curado, em 3-9-1950.

Caso 26 — T. S., homem, com 25 anos de idade, internado em 26-8-1950. Início da moléstia, 15 dias antes, com dores e “apêrto” no tórax e 7 dias após, espasmos (ferimento antigo — 4 meses — no pé direito). *Sintomas*: trismo, rigidez da nuca, espasmos, rigidez abdominal, opistótono e sudorese. Temperatura 37,2°C. *Tratamento*: 200.000 U.A. de soro anti-tetânico, Tolserol, Gardenal e Penicilina. *Evolução*: alta, curado, em 15-9-1950.

Caso 27 — R. N. S., criança, com 11 dias de idade, internada em 19-8-1950. Início da moléstia, 3 dias antes, com queixo duro, corpo duro e recusa de alimentos (tétano umbelical). *Sintomas*: trismo, sudorese, opistótono e espasmos. Temperatura: 38,4°C. *Tratamento*: 75.000 U.A. de soro anti-tetânico, Tolserol, Gardenal, Cafiaspirina e Coramina. *Evolução*: curado, aguardando alta em 15-9-1950.

Caso 28 — L. C. L., criança, com 15 meses de idade, internada em 26-8-1950. Início da moléstia, 3 dias antes, com dificuldade em abrir a boca e recusa de alimentos (foco não identificado). *Sintomas*: trismo, espasmos, rigidez abdominal, rigidez da nuca. Temperatura 37,4°C. *Tratamento*: 70.000 U.A. de soro anti-tetânico, Tolserol, Gardenal, Aspirina e Complexo B. *Evolução*: em 15-9-1950 está sob tratamento anti-anêmico.

Caso 29 — M. M., menino, com 17 anos de idade, internado em 15-9-1950. Início da moléstia, 3 dias antes, com dor nas costas e dificuldade em abrir a boca e algumas horas após, espasmos (há 15 dias ferimento na unha do pé direito). *Sintomas*: trismo, espasmos, rigidez da nuca, sudorese, opistótono e rigidez abdominal. *Tratamento*: 200.000 U.A. de soro anti-tetânico, Tolserol, Gardenal e Penicilina. *Evolução*: alta, curado, em 2-10-1950.

Caso 30 — L. P., menino, com 13 anos de idade, internado em 29-9-1950. Início da moléstia, 3 dias antes, com dor nas costas e hoje “repuxões” (ferimento no dorso do pé direito há 18 dias). *Sintomas*: trismo, espasmos, rigidez abdominal,

rigidez da nuca e sudorese. *Tratamento*: 100.000 U.A. de soro anti-tetânico, Tolserol, Gardenal e Penicilina. *Evolução*: alta, curado, em 24-10-1950.

CASO 31 — W. B. S., menino, com 13 anos de idade, internado em 1-10-1950. Início da moléstia há um dia, com dificuldade em abrir a boca e dor na nuca. Hoje espasmos (atropelado há 50 dias, tendo tomado 3.000 U.A. de soro anti-tetânico. Ferimento na perna esquerda). *Sintomas*: trismo, rigidez da nuca, opistótono, espasmos, rigidez abdominal e sudorese. *Tratamento*: 100.000 U.A. de soro anti-tetânico, Tolserol, Gardenal e Penicilina. *Evolução*: alta, curado, em 14-11-1950.

CASO 32 — O. P., menino, com 11 anos de idade, internado em 26-10-1950. Início da moléstia, 7 dias antes, com dor nas costas e há 3 dias, espasmos (ferimento na planta do pé direito há 20 dias com um pedaço de osso). *Sintomas*: rigidez da nuca, espasmos, rigidez abdominal e sudorese. *Tratamento*: 100.000 U.A. de soro anti-tetânico, Tolserol e Penicilina. *Evolução*: alta, curado, em 6-11-1950.

CASO 33 — M. D. B., menina, com 11 anos de idade, internada em 13-11-1950. Início da moléstia, 2 dias antes, com dificuldade em abrir a boca, dor nas costas e espasmos (estava em tratamento dos dentes). *Sintomas*: trismo, rigidez da nuca, espasmos, rigidez abdominal, opistótono e sudorese. *Tratamento*: 150.000 U.A. de soro anti-tetânico, Tolserol, Penicilina, Gardenal e Novalgina. *Evolução*: alta, curada, em 9-12-1950.

CASO 34 — M. R. O., mulher, com 43 anos de idade, internada em 2-11-1950. Início da moléstia, 3 dias antes, com espasmos nos membros inferiores (há 7 dias dificuldade de ambulacão devido a hipertonia nos membros inferiores). *Sintomas*: trismo, opistótono, rigidez abdominal, rigidez da nuca, sudorese e grande hipertonia dos membros inferiores. *Tratamento*: 100.000 U.A. de soro anti-tetânico, Tolserol, Gardenal, Novalgina e Penicilina. *Evolução*: alta, curada, em 9-12-1950.

CASO 35 — B. P. L., menino, com 12 anos de idade, internado em 2-11-1950. Início da moléstia há um dia, com dores nas costas e dificuldade em abrir a boca (há cerca de 7 dias ferimento do leito ungueal do halux direito com graveto). *Sintomas*: trismo, rigidez abdominal, rigidez da nuca e espasmos. *Tratamento*: 200.000 U.A. de soro anti-tetânico, Tolserol, Penicilina e Gardenal. *Evolução*: alta, curado, em 16-11-1950.

CASO 36 — A. M. J., mulher, com 50 anos de idade, internada em 7-12-1950. Início da moléstia, 24 horas antes, com nuca rígida, dificuldade em abrir a boca e dores nas costas (há 8 dias ferimento na planta do pé direito com prego). *Sintomas*: trismo, rigidez da nuca, rigidez abdominal, opistótono, espasmos e sudorese. *Tratamento*: 100.000 U.A. de soro anti-tetânico, Tolserol, Penicilina. *Evolução*: Óbito em 12-12-1950, tendo a necrópsia mostrado colapso do lobo inferior do pulmão direito.

CASO 37 — M. S. T., menino, com 13 anos de idade, internado em 25-11-1950. Início da moléstia, 40 dias antes, com "repuxamento" das pernas. Há 6 dias, espasmos (ferimento na planta do pé esquerdo com vidro, há 2 meses). *Sintomas*: trismo, rigidez da nuca, espasmos, rigidez abdominal, opistótono e sudorese. *Tratamento*: 100.000 U.A. de soro anti-tetânico, Tolserol, Penicilina e Gardenal. *Evolução*: alta, curado, em 19-12-1950.

CASO 38 — I. X. S., menino, com 11 anos de idade, internado em 12-12-1950. Início da moléstia, 2 dias antes, com dificuldade em abrir a boca e "corpo duro". Dez horas após, espasmos (há 8 dias ferimento na eminência tenar direita com caco de telha). *Sintomas*: trismo, rigidez da nuca, opistótono, rigidez abdominal, espasmos e sudorese. *Tratamento*: 200.000 U.A. de soro anti-tetânico, Tolserol, Penicilina, Gardenal, Novalgina e Anatoxina. *Evolução*: alta, curado, em 30-12-1950.

Caso 39 — D. T. H., criança, com 6 anos de idade, internada em 10-12-1950. Início da moléstia, 3 dias antes, com trismo, e hoje espasmos (há 20 dias foi vacinada contra a varíola na coxa direita e há 8 dias penetrou um espinho no cotovelo). *Sintomas*: trismo, rigidez da nuca, espasmos, rigidez abdominal, opistótono e sudorese. *Tratamento*: 180.000 U.A. de soro anti-tetânico, Penicilina, Tolserol, Gardenal e Anatoxina. *Evolução*: alta, curada, em 22-12-1950.

Caso 40 — O. G., homem, com 52 anos, internado em 19-11-1950. Início da moléstia em 11-12-1950, com dificuldade em abrir a bôca, dor nas costas e nuca (em 19-11-1950 operação plástica devido inclusão do pênis por 4.^a moléstia). *Sintomas*: trismo, rigidez abdominal, sudorese, espasmos e rigidez da nuca. *Tratamento*: 500.000 U.A. de soro anti-tetânico, Tolserol e Penicilina. *Evolução*: alta, curado, em 22-12-1950.

COMENTÁRIOS

Trouxemos a nossa observação sôbre o uso de uma nova droga músculo-relaxadora de ação central, em 40 casos de tétano, internados no Hospital das Clínicas de São Paulo. Demonstramos até onde chegaram os benefícios da soroterapia específica, empregada em doses experimentalmente calculadas, e somos de opinião que dela não podemos esperar, como terapêutica curativa, mais do que se tem obtido até hoje, em diferentes partes do mundo. Procuramos, então, verificar, o que se poderia fazer modificando algo do tratamento *não específico*, uma vez que no *específico* estamos, atualmente, sem armas novas de combate. Pareceu-nos que a sedação, nos moldes que empregávamos habitualmente, era perniciosa aos tetânicos, pois os obrigava a permanecerem vários dias sob intensa depressão, o que, além de provocar grandes transtornos decorrentes da sedação prolongada (acúmulo de secreções, incontinência urinária, retenção de fezes, dificuldade na alimentação por via oral, dificuldades para enfermagem, etc.), atua sinêrgicamente no mecanismo causador da morte, conforme o demonstram as experimentações de Warfield-Firor em 1940. Se o curare surgiu como uma grande esperança no tratamento do tétano, não tardaram a aparecer os efeitos perigosos do seu emprêgo em lugares onde não se possa contar com aparelhagem de respiração artificial para socorrer os casos em que surge a paralisia dos músculos respiratórios. Ficou, assim, restrito o seu emprêgo aos grandes hospitais, que pudessem contar com tal equipamento.

Foi na expectativa de droga menos perigosa e tão eficiente quanto o curare que surgiu o 3-orto-toloxi-1,2-propanadiol (Tolserol, Myanesin, Mephenesin), substância músculo-relaxadora de ação central, atuando eletivamente sôbre os centros que governam o complexo mecanismo regulador do tono muscular e de movimentos involuntários (espasmos, etc.), sem ter ação sedativa (esta é quase desprezível), isto é, conservando a lucidez e força muscular do indivíduo. Pareceu-nos lógico que grandes vantagens adviriam do seu emprêgo no tétano, principalmente em se sabendo que, nesta afecção, dentro de uma ou duas semanas, controlados os espasmos e contraturas, êstes tendem a desaparecer com a regressão da moléstia, o que não exige manutenção da terapêutica por tempo muito prolongado.

Outros pesquisadores já haviam obtido bons resultados com o seu uso e temos a impressão que pudemos comprovar a veracidade de tais resultados, nos 40 casos em que se baseia esta comunicação. Devemos, contudo, ressaltar que não conseguimos a última palavra no tratamento do tétano. Se diminuir a mortalidade já constitui um grande passo, aboli-la seria o ideal. Resta-nos, contudo, a esperança de que, no futuro, alguma coisa ainda possa surgir para salvar aqueles casos onde tudo falha.

Nossa estatística mostra 3 mortes em 40 casos tratados, o que dá um índice de mortalidade de 7,5%. As de outros serviços e do Hospital das Clínicas (anterior ao novo tratamento) são referidas entre os de índices de mortalidade. Esperamos, de futuro, apresentar um número maior de casos, para assim se poder aquilatar melhor, clinicamente, da importância do fator sedação no mecanismo de morte no tétano.

A impressão final que tivemos desses 40 casos *tratados* foi a seguinte:

1) Os casos muito graves (curto período entre 1.º sintoma e 1.º espasmo, curta incubação, espasmos muito freqüentes, apnéias freqüentes, febre alta, contraturas exageradas), apesar de se beneficiarem com o tratamento sintomático, falecem em grande percentagem (depressão do centro respiratório pela "substância letal" de Firor?). Todo arsenal terapêutico atual resulta quase ineficaz em tais casos (oxigênio, traqueotomia, aspiração de secreções, respiração artificial, enfermagem vigilante, além de soroterapia, antibióticos e músculo-relaxadores). 2) Os casos de gravidade média foram os mais beneficiados e, provavelmente, foi à custa destes que mais baixou a mortalidade; entretanto, vários casos graves estão incluídos em nossos observados (casos 2, 4, 12, 16, 20, 22, 26, 28, 29, 33, 37, 38). O conceito de gravidade no tétano, muitas vezes não obedece à sintomatologia que referimos anteriormente, e oferece-nos surpresas. E' por isso que vemos, às vezes, tetânicos falecerem, apesar de apresentarem poucos espasmos e pouca contratura, o que nos levava a rotular o caso de benigno ou de média gravidade. E' oportuno transcrever aqui as palavras de Abel¹³: "O tétano é uma moléstia de tal variedade de sintomas, completamente imprevisíveis com relação à ordem de aparecimento, que é perigoso fazer afirmações quanto à variedade deste ou daquele sintoma, ou à relativa ordem em que os sintomas ocorrem". Apresentamos um índice de mortalidade de 7,5% com apenas 40 casos, sabendo das objeções que poderão ser feitas, sob o ponto de vista da avaliação real da mortalidade, com casuística maior. Devemos ressaltar que os primeiros 19 casos de tétano tiveram um índice de mortalidade de 0% (100% de sobrevivida), sendo, então, objeto de publicação por um de nós²⁶. Entretanto, a finalidade de nossa pesquisa foi observar os efeitos e os benefícios que poderiam trazer a nova droga, ao mesmo tempo que propiciava oportunidade de afastar os inconvenientes, já citados, da sedação intensa.

RESUMO

O sôro anti-tetânico, empregado como medida curativa, tem-se mostrado ineficiente em quase 50% dos casos de tétano. Vários fatores são analisados como justificativa de tal fato, principalmente o grande neurotropismo e a possibilidade de transformação da toxina tetânica no sistema nervoso central em nova substância não neutralizada pela antitoxina tetânica. Contudo, recomendamos o seu emprêgo, em todos os casos, pois não existem meios para avaliar, rotineiramente, se ainda está presente o agente etiológico, e os vários fatores que regulam sua toxinogênese, assim como o quanto de toxina já foi fixada. Fizemos referência às doses de sôro anti-tetânico, demonstrando a ineficiência do emprêgo de altas doses.

Damos importância grande, apoiados em fatos experimentais e clínicos, ao tratamento não específico com referência especial à sedação (depressores do centro respiratório). Fizemos ensaio com nova droga músculo-relaxadora, de ação central (Tolserol), em 40 casos e apresentamos os resultados obtidos, sendo que a mortalidade verificada foi de apenas 7,5%, a menor na bibliografia por nós consultada.

SUMMARY

The specific treatment of tetanus with antitoxin fails in almost fifty percent of the cases, in accordance with the different statistical works made in many countries. The authors point out to the main reason of such failure, the tetanic toxin property of attaching to the nervous system in an irreversible way, so that the antitoxin is unable to break up the complex system formed by tetanic toxin-nerve cell. For that reason, it is useless to give large amounts of antitoxin, besides it has been stated by many workers that 100.000 U.A. are sufficient to produce useful titers against any case of tetanus during the average duration of the illness (20 to 25 days). The authors have then tried to modify the non-specific treatment or better the so-called symptomatic treatment.

The importance of sedative measure is emphasized, based on experiments of many workers and their own. They mention specially the depressive action on the respiratory center by drugs used routinely, which have been demonstrated by Firor as contributing factors to the mechanism of death in tetanus.

They have had the opportunity to use a new drug with a muscle relaxing central action (Tolserol), which does not produce either a depression or a paralysis of the respiration, but shows an efficient muscular relaxing action, decreasing or even abolishing the spasmus occurring in the course of the disease. They finally present a table with results of 40 patients treated with this new drug (7.5% of net mortality) in comparison with former ones in the same hospital (32.5% of net mortality).

BIBLIOGRAFIA

1. Spaeth, R. — Serum therapy of tetanus. With special reference to the course of antitoxin titers in the blood after treatment. *Am. J. Dis. Child.*, 61, 1941.
2. Firor, W., Lamont, A. e Schumaker, H. — Studies on cause of death in tetanus. *An. Surg.*, 111, 1940.
3. Guida e Rodrigues — Influence of *Clostridium sporogenis* on toxinogenesis. *Arch. Instit. Biol. São Paulo*, 17:73-97, 1946.
4. Müller, H. J. e Miller, P. A. — Factors affecting the production of tetanus toxin: Temperature. *J. Bact.*, 55:421-423, março, 1948.
5. Müller, H. J. e Miller, P. A. — Factors influencing production of toxin. *J. Immunol.*, 56:143-147, junho, 1947.
6. Informação pessoal.
7. Apud Bier, O. — Bacteriologia e Imunologia. Ed. Melhoramentos, São Paulo, 1947.
8. Spaeth, R. — Therapy of tetanus. A study of 276 cases. *Arch. Int. Med.*, 68, 1941.
9. Godman e Andriani — Management of patients with Tetanus. *J.A.M.A.*, novembro, 1949.
10. Torrens, J. A., Edwards, P. M. e Wood, M. W. W. — Myanesin in Tetanus. *Lancet*, novembro, 1948.
11. Das, A. e Roy, R. C. — Observations on the use of Myanesin as an anti-convulsant in tetanus. *Indian M. Gaz.*, 84 (junho), 1949. (Ref. em *Bull. Hygiene*, 25 [março], 1950.)
12. Gammon, G. D. e Churchill — Efeitos do Tolserol sobre o sistema nervoso central. *Am. J. M. Sc.*, fevereiro, 1949.
13. Abel, J. J. e Chalian, W. — Researches on tetanus. VIII. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 62:610, 1938.
14. Gessner — The therapeutic of tetanus. *J.A.M.A.*, 71:867, 1918.
15. Moore e Singleton — Tetanus at the John Sealy Hospital. *Surg., Gynec. a. Obst.*, 69:146, 1939.
16. Huntington — The treatment of tetanus with anti-toxin. An analysis of outcome in six-hundred forty-two cases. *Ann. Surg.*, 105:93, 1937.
17. Kirtley — A study of sixty cases of tetanus. *Am. J. Surg.*, 49:480, 1940.
18. Dietrich — Tetanus in Children. *Am. J. Dis Child.*, 59:693, 1940.
19. Vinnard — Three hundred fifty two cases of tetanus. *Surgery*, 18:482, 1946.
20. Vener e Bower — Clinical tetanus treatment in 100 consecutive cases with a net mortality rate of 19%. *J.A.M.A.*, 116:1627, 1941.
21. Pfuhl e Tranchesi — Tétano. Estudo de 136 casos. *Rev. Hosp. Clín. São Paulo*, janeiro, 1938.
22. Yodh, B. B. — Further observations on the treatment of tetanus. *Brit. Med. J.*, 1:855, 1937.

23. Déjon e Roustaing — La méthode de Ramon dans le tétanos — 169 cases. Presse Méd., 50, outubro, 1947.
24. Noel, O. F. e McSwain, B. — Tetanus. Southern Med. J., 43:53, 1950.
25. Dowling, H. F. — The acute bacterial diseases. Their diagnosis and treatment. In Tetanus. W. B. Saunders Co., 1948, pág. 414.
26. Veronesi, R. — Tétano. An. de Enfermagem, São Paulo, 3, outubro, 1950.
27. Paterson, A. E. — Tetanus: its diagnosis and treatment, with summary of twenty-six consecutive cases. M. J. Australia, 1:832, 1930.

Hospital das Clínicas da Fac. Med. da Univ. de São Paulo.

DISCUSSÃO *

Dr. Francisco A. Sporques — Pergunto em quanto tempo são administradas as 100.000 U.A. e por que o sôro não é injetado somente por via venosa. Quero saber também por quanto tempo persiste o relaxamento muscular.

Dr. Bernardino Tranchesi — Gostaria de saber se êsses 7,5% de mortalidade são realmente comparáveis às outras estatísticas apresentadas, isto é, se estão aí incluídos casos maus. Os casos que tive oportunidade de observar juntamente com o Dr. Veronesi, no Hospital das Clínicas, me deixaram boa impressão com relação ao Tolserol.

Dr. F. Caldeira Algodual — Das conversas que tive com o Dr. Veronesi fiquei realmente convencido dos benefícios e dos brilhantes resultados conseguidos na baixa da mortalidade no tétano com o emprêgo do Tolserol. Devo dizer que, além das vantagens já citadas, deve-se acrescentar que se trata de droga atóxica quando usada a via oral, o que é de grande valor na terapêutica.

Dr. Reynaldo Chiaverini — Indago qual a técnica de emprêgo da droga.

Dr. Ricardo Veronesi — Ao Dr. Sporques respondo que as 100.000 U.A. são administradas em dose única, sendo 50.000 na veia e 50.000 no músculo imediatamente após a internação do tetânico. A via venosa poderá ser a única. Costumamos dividir metade no músculo e metade na veia para não injetar grande volume na veia. Entretanto, uma vez pesquisada a sensibilidade do indivíduo, a via venosa poderá ser a única usada sem inconvenientes. No caso de sensibilidade deverá ser feita a dessensibilização e usada apenas a via muscular. O relaxamento muscular deverá ser mantido permanentemente enquanto a doença estiver em atividade. Nos casos que observamos conseguimos manter êsse relaxamento com doses repetidas em intervalos que variaram de 2 a 6 horas, quando o medicamento era dado por via oral. Quando era usada a solução a 2% (50 ml), o relaxamento era prontamente observado; porém, ao lado da espetacularidade, há a fugacidade e, dentro de 20 a 40 minutos, retorna a hipertonia, se não for dada dose de manutenção. Ao Dr. Tranchesi informo que os 7,5% de mortalidade são comparáveis perfeitamente aos outros índices que excluem os óbitos das primeiras 24 horas; conforme disse, no Hospital das Clínicas êsse índice era de 32,5% nas mesmas condições. Dos nossos 40 casos relatados, 12 eram bem graves, sendo que consi-

* Discussão havida quando o trabalho foi apresentado ao Departamento de Medicina da Associação Paulista de Medicina, em 27 de dezembro de 1950.

dero grave o caso que tiver curto período de incubação, curto período entre o primeiro sintoma e o primeiro espasmo, espasmos freqüentes acompanhados de apnéias e temperatura alta. Ao Dr. Algodoal agradeço suas congratulações e concordo com a quase atoxidez do medicamento. Observamos, apenas em 2 casos, anemia atribuível à droga, o que aliás já havia sido citado em trabalho recente publicado no J.A.M.A. Quanto à dor epigástrica relatada por alguns observadores, não a constatamos em nenhum dos nossos doentes. Ao Dr. Chiaverini informo que a droga poderá ser dada por via oral ou intravenosa. Por via oral, dá-se, de acôrdo com a idade e com a gravidade do caso, cêrca de 80 mg por quilo de pêso nas 24 horas, em intervalos que variam de 2 a 6 horas. Por via venosa, introduz-se 50 ml da solução a 2%, gôta a gôta (30 a 50 gôtas por minuto). Poderá ser repetida cada 2 ou 3 horas nos casos graves, podendo ser diluída em sôro glicofisiológico, a fim de fazer, conjuntamente, a hidratação do paciente. Por via oral, poderá ser usado também o elixir de Tolserol.