

## SOROTERAPIA INTRATECAL NO TÉTANO. REVISÃO

Anna Sara Shafferman LEVIN, Antonio Alci BARONE & Mario SHIROMA

### RESUMO

Devido à importância do tétano nos países em desenvolvimento, foi feita uma revisão da literatura recente abordando aspectos históricos e bases fisiopatológicas do uso da soroterapia intratecal no tratamento do tétano. Discute-se principalmente a eficácia dessa terapêutica envolvendo o uso da antitoxina heteróloga e homóloga, associada ou não à antitoxina e a corticosteróides por via sistêmica. São abordadas também as complicações do uso da antitoxina por via intrarraquideana que são, em geral, leves e transitórias. As tentativas de introduzir definitivamente a administração intratecal da antitoxina tetânica, na terapêutica do tétano, são precoces, uma vez que estudos existentes até o momento tem resultados contraditórios e muitas variáveis envolvidas.

**UNITERMOS:** Tétano — terapêutica; Antitoxina tetânica — Administração intratecal; Uso terapêutico — Administração e dosagem.

### INTRODUÇÃO

A utilização de soro anti-tetânico, por via intrarraquidiana no tratamento do tétano, é um procedimento antigo. Desde o final do século passado e o início deste, há relatos do uso deste procedimento.

PENNA<sup>27</sup>, em 1902, descreve o uso de "anti-soro" subaracnoideo em cinco pacientes com tétano grave, sendo que três deles sobreviveram e dois faleceram em decorrência de pneumonia, após a melhora do tétano.

ROGERS<sup>31</sup>, em 1905, descreve o tratamento com "anti-soro" (termo utilizado pelo próprio autor) por via intrarraquidiana lombar, associado à via intraneural, endovenosa e subcutânea, com boa resposta em quatro de sete pacientes.

A justificativa teórica para o uso da via intratecal seria a neutralização da toxina livre no líquido céfalo-raquidiano<sup>8,19,48</sup> antes que esta pudesse se fixar no sistema nervoso cen-

tral (SNC). A baixa penetração da antitoxina pela barreira hemato-liquórica, quando introduzida por via intramuscular ou endovenosa, é demonstrada por ILDIRIM<sup>18</sup> e por ARNAUD et al<sup>1</sup>, usando antitoxina marcada com iodo radioativo, embora eles tenham pequeno número de pacientes em suas experiências.

PATEL<sup>26</sup>, em 1984, colhendo amostras de liquor e sangue de pacientes tetânicos à admissão hospitalar e antes de qualquer terapêutica específica, demonstra que há baixos níveis de toxina nesses fluidos. Observa ele, que em apenas quatro dos 105 casos estudados há presença de toxina livre no liquor. Em razão dessa observação, questiona-se: a antitoxina, uma vez ultrapassada a barreira hemato-liquórica, poderia neutralizar a toxina já fixada no Sistema Nervoso?

ARNAUD et al.<sup>1</sup>, em seu trabalho, aventam a possibilidade da antitoxina, por via in-

Trabalho realizado no Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil.

Endereço para correspondência: Dra. Anna Sara Shafferman Levin — Rua Harmonia, 564 — apto. 52 — 05435 São Paulo, SP — Brasil.

tratecal, se fixar no parênquima nervoso. Em 1978, HANAUSKE et al.<sup>15</sup>, usando antitoxina tetânica fracionada, marcada, F(ab')<sub>2</sub>-<sup>125</sup>I, injetada por via intratecal em gatos, notam que a sua fixação ocorre, em ordem decrescente: na duramater, gânglios nervosos dorsais e nervo ciático, sendo que não há fixação em raízes nervosas ventrais, dorsais ou segmentos do cordão espinal. WELLHÖNER et al.<sup>49</sup>, em 1984, demonstram que a imunoglobulina antitetânica livre não consegue penetrar a membrana plasmática neuronal, em ratos, e, portanto não tem ação sobre a toxina que se encontra no motoneurônio.

Além disso, em Mesa Redonda realizada durante a Quarta Conferência Internacional sobre Tétano<sup>8</sup>, em 1975, é levantada a possibilidade teórica de haver sítios diferentes na toxina para a ligação com a antitoxina e para o SNC, e que a antitoxina, mesmo ligada à toxina, não seria efetiva para desligá-la de seu receptor nervoso, ou para diminuir sua ação. É sugerida, também, a existência de antitoxinas diferentes para diversos receptores na toxina, o que explicaria, talvez a variabilidade encontrada entre os diversos estudos de autores diferentes.

Existem, também, estudos em animais para testar a eficácia dessa via em tétano experimental.

Já em 1914, PARK & NICOLL<sup>25</sup> fazem experiências com tétano provocado em cobaias, em que demonstram a superioridade do uso da antitoxina por via espinal em relação à via intracardiaca, subcutânea ou intraneural. Em 1917, SHERRINGTON<sup>37</sup>, em macacos, também demonstra a vantagem da via intratecal, lombar, sobre a via subcutânea, intramuscular ou endovenosa da antitoxina, desde que administrada precocemente na doença.

SMITH<sup>40</sup>, em 1966, demonstra vantagem da via intracerebral sobre a intraperitoneal na administração da antitoxina, em tétano experimental de ratos brancos. Essa vantagem é devida à presença da barreira hemato-liquórica, uma vez que a concentração de antitoxina intracerebral, com uma injeção intraperitoneal de 3.000 UI é, somente, comparável a 30 UI por via intracerebral, após seis horas da injeção.

Há, entretanto, trabalhos com resultados conflitantes como o de FLOREY & FILDERS<sup>9</sup>,

em 1927, que usam coelhos e não conseguem obter diferença significativa de resultados entre o uso da antitoxina intratecal e a endovenosa.

Após o entusiasmo no início do século, o uso da antitoxina por via intratecal é abandonada devido ao grande número de complicações e sua gravidade, conforme refere SPAETH<sup>41</sup>, em 1941, que se coloca contra essa prática. Essas complicações talvez possam ser atribuídas à insuficiente purificação da antitoxina usada.

Somente ao final da década de 60 e, mais ainda, a partir de 1970, é retomado o estudo nesse sentido.

Em razão das inúmeras controvérsias existentes e dada a importância do tétano nos países em desenvolvimento, inclusive o nosso, faz-se aqui um levantamento daquilo que se encontra, na literatura mais recente, sobre o uso clínico da soroterapia intratecal no tratamento do tétano.

#### REVISÃO DA LITERATURA REFERENTE AOS ESTUDOS CLÍNICOS MAIS RECENTES

Encontram-se, na literatura mais recente, estudos usando vários tipos de antitoxina tetânica por via intratecal, seja heteróloga, geralmente de origem equina (SAT), como homóloga, imunoglobulina humana específica (TIG). Em alguns estudos clínicos, utiliza-se antitoxina, tanto homóloga quanto heteróloga, fracionada, ou seja, frações F(ab)<sub>2</sub> e F(ab')<sub>2</sub>, considerando a possibilidade teórica de facilidade maior na penetração dessas frações, de menor peso molecular, no SNC.

Alguns autores preconizam o uso de corticóide sistêmico (betametasona) no tratamento do tétano<sup>34,36</sup>, assim como administração intratecal (prednisolona, dexametasona, hidrocortisona) para diminuir os efeitos colaterais, como a irritação meníngea, provocados pela injeção da antitoxina, principalmente a heteróloga e a de preparados contendo preservativos<sup>20</sup>.

Encontram-se estudos que usam a antitoxina por via raquidiana isolada, ou associada a corticóides sistêmicos ou intratecais.

#### A — O uso da antitoxina homóloga:

Os estudos que comparam o uso da Imunoglobulina humana específica (TIG) somente por via intratecal, em relação ao seu uso sistêmico, intramuscular, estão resumidos na Tabela I.

TABELA I

Resultados de estudos realizados com imunoglobulina humana específica (TIG) por via intratecal isolada, compilados da literatura

Autor (Local)	BOLOT (França) <sup>3,4</sup>	DIOP-MAR (Senegal) <sup>4,5</sup>	GUPTA (Índia) <sup>14</sup>
Ano	1975	1975	1980
N.º de casos	45	127	97
Idade	Idosos	Jovens (35 neonatos)	a partir de 12 anos (média = 15 anos)
Dose TIG Intratecal	1.000 UI	Menores de 1 ano — 250 UI 01 a 05 anos — 500 UI 06 a 12 anos — 750 UI Maiores de 12 anos — 1.000 UI	250 UI
Via	Cisternal ou Lombar	Geralmente Cisternal	?
Mortalidade	33,3%	33%	2%
Controle mortalidade (N.º total casos)	40,5% (42)	49% (118)	21% (48)
Dose TIG Sistêmica e via	1.500 UI IM	IM Menores de 1 ano — 500 UI 01 a 05 anos — 750 UI 06 a 12 anos — 1.000 UI Maiores de 12 anos — 1.500 UI	1.000 UI IM

IM = Intramuscular

BOLOT et al. <sup>3,4</sup>, na França, em centros com recursos terapêuticos avançados, Terapia Intensiva, e com pacientes, na sua maioria idosos, não conseguem encontrar diferença significativa entre os resultados obtidos pelas duas vias.

O mesmo estudo realizado simultaneamente em Dakar <sup>4,5</sup>, com recursos hospitalares e de pessoal paramédico limitados, obtém resultados melhores pela via intratecal em relação à sistêmica, principalmente em pacientes menores de cinco anos ou com mais de 20 anos de idade.

GUPTA et al. <sup>14</sup>, na Índia, tem resultados muito melhores pela via intratecal, com 2% de mortalidade em tétano do adulto, porém somente são incluídos nesse estudo, pacientes que não tem espasmos à internação, isto é, tétano leve ou tétano inicial. Os autores acreditam no benefício dessa via somente em formas leves ou iniciais da doença. Nesse grupo de estudo 7% evoluem com espasmos, enquanto no grupo controle 31% apresentam espasmos.

A Tabela II resume os estudos em que se associam TIG por via intratecal e antitoxina, tanto TIG quanto SAT, por via sistêmica.

LIST <sup>22</sup>, na Áustria, obtém bons resultados em dez pacientes, na maioria idosos, com a associação de TIG intratecal à terapêutica anteriormente por ele usada, dispondo de recursos de Terapia Intensiva. O número de pacientes, no entanto, é ainda pequeno para conclusões.

SEDAGHATIAN <sup>35</sup>, no Irã, e VAKIL et al. <sup>44,45,46</sup>, na Índia, não encontram vantagens da associação da antitoxina por via intrarraquidiana à via sistêmica tendo o primeiro estudado tétano neonatal, e o segundo, tétano em maiores de três anos de idade.

Há ainda alguns relatos de casos que apontam favoravelmente ao uso da via intratecal <sup>16,17</sup>.

Em 1980, VERONESI et al. <sup>47</sup> realizam um estudo com o uso de TIG fracionada, F(ab) <sup>2</sup>, e também não chegam a conclusão definitiva.

TABELA II

Resultados de estudos realizados com imunoglobina humana específica por via intratecal (TIG) associada à via sistêmica, compilados da literatura

Autor (Local)	LIST (Áustria) <sup>22</sup>	SEDAGHATTIAN (Iran) <sup>23</sup>	VAKIL (Índia) <sup>44, 45, 46</sup>
Ano	1978	1979	1979
N.º de casos	10	30	60
Idade	Adultos (Média 61 anos)	neonatos	Maiores de 3 anos
Dose TIG Intratecal (Via)	200 UI	150 UI	250 UI (cisternal)
SAT Sistêmico Dose e Via	—	20.000 UI IM e 20.000 UI EV	10.000 UI EV
TIG Sistêmico	60.000 UI	—	—
Corticóide Sistêmico	—	—	—
Corticóide Intratecal	—	—	—
Mortalidade	0%	43%	33%
Controle Mortalidade (N.º total casos)	Menor de 20% (46)	50% (30)	23% (60)
SAT Sistêmico Dose e Via	—	20.000 UI IM e 20.000 UI EV	10.000 UI EV
TIG Sistêmico Dose e Via	60.000 UI	—	—

SAT = Antitoxina heteróloga de origem equina  
IM = Intramuscular

EV = Endovenoso

### B — O uso da antitoxina heteróloga:

A Tabela III resume os resultados dos estudos que comparam o uso isolado de antitoxina tetânica de origem equina (SAT) por via intrarraquidiana com o seu uso sistêmico.

As doses intratecais usadas são muito variáveis.

GALLAIS et al., da Costa do Marfim, em dois estudos<sup>10,11</sup> obtém mortalidade de 21% e 28%, comparada a dados prévios de mortalidade do mesmo serviço, que era de 40% a 50%. O seu trabalho mais recente, em 1984<sup>12</sup>, com uma casuística bem maior, demonstra resultados semelhantes aos anteriores. Nesses estudos usa-se corticóide somente por via intratecal.

DIOPMAR et al.<sup>6,7</sup>, sem o uso da associação com corticóides, obtém mortalidades de 23,14% e 31,08%, sendo que, no segundo estudo, a mortalidade obtida no grupo controle é de 42,46%.

A Tabela IV resume os estudos clínicos em que se usa a via intratecal associada à via sistêmica do SAT, com ou sem corticóides. Verifica-se, nessa tabela, que os resultados são conflitantes.

Entre os resultados de estudos realizados com tétano neonatal, a mortalidade varia de 10,7% a 63,4%.

SINGH et al.<sup>38</sup>, na Índia, estudando tétano neonatal, encontram resultados significativamente melhores utilizando a via intratecal associada à terapêutica sistêmica, porém somente quando a administração é iniciada até 24 horas após o aparecimento de espasmos.

KESWANI et al.<sup>21</sup>, na Índia, em tétano do adulto, consideram que essa associação das vias intratecal e sistêmica do SAT, fornece bons resultados quando usada antes de 48 horas do início dos espasmos.

T A B E L A III  
Resultados de estudos realizados com soro antitetânico de origem equina (SAT) por via intratecal isolada, compilados da literatura

Autor (local)	GALLAIS (Costa do Marfim) <sup>10</sup>	GALLAIS (Costa do Marfim) <sup>11</sup>	DIOP-MAR (Senegal) <sup>6,7</sup>	DIOP-MAR (Senegal) <sup>6,7</sup>
Ano	1977	1978	1978	1978
N.º de casos	50	211	108	74
Idade	Todas	Todas	Todas	Todas (sendo 24 neonatos)
Dose SAT Intratecal	Menores de 10 anos — 3.000 UI a partir de 10 anos — 10.000 UI	1.500 a 10.000 UI (de acordo com idade)	500 a 3.000 UI (de acordo com idade)	250 a 1.500 UI (de acordo com idade)
Via	Lombar	Lombar ou Cisternal	Lombar	Cisternal
Corticóide IT dose, tipo	— Hidrocortisona 12,5 mg em Menores de 10 anos — Hidrocortisona 25 mg a partir de 10 anos	Usou (não refere tipo ou dose)	—	—
Mortalidade	28%	21%	23,14%	31,08%
Controle				
Mortalidade (N.º total casos)	50% (50)	40% (193)	—	42,46% (73)
Dose SAT Sistêmico	IM (Não específica a dose)	5.000 a 10.000 UI IM de acordo com idade	—	1.500 a 10.000 UI IM de acordo com idade
Corticóide	—	—	—	—

SAT = Antitoxina heteróloga de origem equina

IM = Intramuscular

IT = Intratecal

TABELA IV (1.ª parte)  
Resultados de estudos realizados com soro antitetânico de origem equina (SAT) por via intratecal associado à via sistêmica, compilados da literatura

Autor (Local)	ILDIRIM (Turquia) <sup>19</sup>	GRECO (Brasil) <sup>13</sup>
Ano	1970	1975
N.º casos	28	7
Idade	Neonatos	Mulheres (Puerpério)
SAT intratecal	10 casos = 5.000 UI (iniciais) 18 casos = 2.500 UI (finais)	5.000 UI
Via	?	Lombar
SAT Sistêmico	10 casos iniciais 5.000 UI EV + 10.000 UI IM 18 casos finais 2.500 UI EV + 5.000 UI IM	5.000 UI S.C e 5.000 UI I.M
SAT por Outras vias	Periumbilical 10 casos iniciais = 5.000 UI 18 casos finais = 2.500 UI	Colo uterino: 2.500 UI
Corticóide sistêmico	Prednisolona VO 10 mg/dia	—
Corticóide Intratecal	10 casos iniciais = 25 mg prednisolona 18 casos finais = 12,5 mg prednisolona	Metilprednisolona 24 mg
Mortalidade	10,7%	0%
CONTROLE	Controle Mortalidade (N.º Total de casos)	—
	SAT Sistêmico	—
	Corticóide Sistêmico	—
		71 (%) (21)
	—	20.000 UI IM
	—	—
VO = Via oral	IM = Intramuscular	
EV = Endovenosa	SC = Subcutâneo	

Parte dos estudos consultados não aponta uma vantagem significativa do uso da via intratecal<sup>2,23,43</sup>.

ILDIRIM<sup>19</sup>, GRECO<sup>13</sup> e ONUORA et al.<sup>24</sup> não tem propriamente grupos controle, uma vez que o primeiro compara os seus resultados atuais com os de dez casos prévios do mesmo serviço e que não são tratados de maneira semelhante. GRECO<sup>13</sup>, do Brasil, usa um grupo controle de tétano puerperal em que não é feita a limpeza do foco, curetagem uterina, adequadamente, em mais da metade dos casos. ONUORA et al.<sup>24</sup>, tem grupo controle retrospectivo de 30 casos de tétano do adulto, mas não há dados quanto ao tratamento utilizado nesse grupo.

SANDERS et al.<sup>32</sup>, em 1977, estudando tétano do adulto, na Índia, encontram, mortalidade de 5% e 8% nos grupos de estudo contra 16% e 14% nos grupos controle. Essa diferença não é significativa considerando os estudos em separado, porém quando se compara o número total de pacientes que receberam SAT por via intratecal, com o total daqueles dos grupos controle, passa a haver uma diferença significativa.

VERONESI et al.<sup>48</sup>, em 1983, utiliza em tétano do adulto, SAT de origem equina, fracionado, F(ab'), admitindo bom resultado, sugerindo estudos complementares para se chegar a conclusões mais concretas.

O único estudo que compara SAT e TIG, realizado por ILDIRIM<sup>20</sup>, não encontra dife-

TABELA IV (2.ª parte)  
Resultados de estudos realizados com soro antitetânico de origem equina (SAT) por via intratecal associada à via sistêmica, compilados da literatura

Autor (Local)	GRECO (Brasil) <sup>22</sup>	SANDERS (Índia) <sup>23</sup>	SANDERS (Índia) <sup>22</sup>
Ano	1975	1977	1977
N.º de casos	41	38	146
Idade	Neonatos	A partir de 1 ano	A partir de 1 ano
SAT intratecal	2.500 UI	200 UI	72 casos = 200 UI 74 casos = 1.500 UI
Via	?	?	Lombar ou Cisternal
SAT Sistêmico	2.500 UI EV e 5.000 UI IM	2.250 UI IM ou EV	2.250 mg IM ou EV
SAT Por outras vias	Periumbilical 2.500 UI	—	—
Corticóide Sistêmico	Prednisolona 10 mg/dia	Betametasona 16 a 24 mg/dia	Betametasona 16 a 24 mg/dia
Corticóide Intratecal	Prednisolona 12,5 mg	—	—
Mortalidade	63,4%	5%	8%
Controle de Mortalidade (N.º total de casos)	83,7% (43)	16% (38)	14% (73)
SAT Sistêmico	10.000 UI SC	2.250 UI IM ou EV	2.250 UI IM ou EV
Corticóide Sistêmico	—	Betametasona 16 a 24 mg/dia	Betametasona 16 a 24 mg/dia

VO = Via oral  
EV = Endovenosa

IM = Intramuscular  
SC = Subcutâneo

renças significativas entre os resultados dos dois grupos.

#### C — O uso de corticóide por via sistêmica:

O estudo de SANDERS et al.<sup>32</sup>, em 1977, com tétano do adulto, obtém mortalidade nos grupos de estudo de 5% e 8%, contra 16% e 14%, nos grupos controle. Essa mortalidade é bastante baixa principalmente considerando não haver recursos de Terapia Intensiva ou cuidados de enfermagem contínuos. Esses autores usam betametasona por via sistêmica, à qual atribuem seus bons resultados<sup>33,34</sup>.

THOMAS et al.<sup>43</sup>, na Índia, em adultos, encontram vantagem no uso de betametasona por via sistêmica associada à antitoxina por via sistêmica e por via intratecal, sobre o uso sistêmico isolado da antitoxina. Não é possível tirar conclusões, nesse trabalho, quando se

compara a associação ou não da betametasona à administração conjunta do SAT por via intratecal e sistêmica.

Em 1983, NEEQUAYE et al.<sup>23</sup>, em Ghana, em neonatos, fazem estudo comparativo com e sem o uso de betametasona por via sistêmica e não encontram resultados melhores com o uso do corticóide.

#### D — Posologia de antitoxina por via intratecal:

Com a antitoxina homóloga, há dois estudos: VAKIL et al.<sup>45</sup> que, em tétano do adulto, não mostram diferença de resultados entre o uso de 250 UI e 1.000 UI; e BOLOT et al.<sup>4</sup> que não encontram diferenças importantes entre o uso de 1.000 UI e 2.000 UI, em pacientes em Dakar. Demonstram, porém, resultados melhores com a dose maior usada em centros franceses. Esses autores advogam o uso de

TABELA IV (3.ª parte)

Resultados de estudos realizados com soro antitetânico de origem equina (SAT) por via intratecal associada à via sistêmica, compilados da literatura

Autor (Local)	SINGHI (Índia) <sup>39</sup>	SINGHI (Índia) <sup>38</sup>	KESWANI (Índia) <sup>22</sup>
Ano	1979	1979	1980
N.º de casos	10	49	70
Idade	Neonatos	Neonatos	A partir de 5 anos
SAT intratecal	250 UI	50 UI ou 100 UI	200 UI
Via	?	Lombar	Lombar
SAT Sistêmico	1.500 UI EV	10.000 UI IM	10.000 UI EV
SAT por Outras vias	—	—	—
Corticóide Sistêmico	—	—	—
Corticóide Intratecal	—	Dexametasona 2 mg	Dexametasona 4 mg
Mortalidade	20%	37%	31,43%
CONTROLE	Controle de Mortalidade (N.º total de casos)	—	68% (50)
	SAT Sistêmico	—	10.000 UI IM
	Corticóide Sistêmico	—	—

VO = Via oral  
EV = Endovenosa

IM = Intramuscular  
SC = Subcutâneo

dose por quilograma de peso, mas não propõem uma posologia.

Com SAT, de origem equina, há dois estudos; SANDERS et al. <sup>32</sup>, em tétano do adulto, comparam 200 UI e 1.500 UI; e SINGH et al. <sup>38</sup>, em neonatos, comparam 50 UI e 100 UI. Em ambos os estudos a mortalidade não varia com a dose utilizada; no entanto, SANDERS et al. <sup>32</sup>, demonstram que o tempo até o óbito no grupo que utiliza 200 UI é o dobro daquele que usa 1.500 UI.

#### E — Via de administração da antitoxina:

Nos vários estudos é utilizada a via lombar ou a via cisternal. Embora, em Mesa Redonda durante a Quarta Conferência Internacional sobre Tétano <sup>8</sup>, seja preferida a via cisternal, não há confirmação da sua superioridade, como demonstra o estudo de SANDERS et al. <sup>32</sup>.

#### F — Complicações do uso da antitoxina por via intratecal:

A partir de 1941 houve um posicionamento de vários autores <sup>41</sup> contra o uso de SAT por via intratecal, em virtude da alta incidência de complicações graves atribuídas a esta via: choque, desencadeamento de espasmos e apnéia.

Atualmente, com a maior purificação da antitoxina heteróloga e com o uso da antitoxina homóloga, os efeitos colaterais são menos frequentes e menos intensos. São descritas complicações desprezíveis <sup>3</sup> ou leves, como náuseas, vômitos, cefaléia e síndrome de irritação meníngea com TIG <sup>5,46</sup>.

Com SAT são descritas: náuseas, vômitos, cefaléia, suores, e alterações psicomotoras leves a moderadas <sup>6,21,48</sup>.

ROBERT et al. <sup>30</sup> descrevem paraplegia em membros inferiores que se inicia algumas ho-



TABELA IV (4.ª parte)  
Resultados de estudos realizados com soro antitetânico de origem equina (SAT) por via intratecal associado à via sistêmica, compilados da literatura

Autor (Local)	BHANDARI (Índia) <sup>2</sup>	ONUORA (Nigéria) <sup>24</sup>
Ano	1980	1982
N.º de casos	60	25
Idade	Neonatos	12 a 56 anos
SAT intratecal	2.500 UI	Grupo A — 200 UI Grupo B — 10.000 UI
Via	?	Lombar
SAT sistêmico	10.000 UI EV	10.000 UI IM
SAT por outras vias	—	—
Corticóide sistêmico	—	—
Corticóide intratecal	Prednisolona 12,5 mg	—
Mortalidade	51,66%	A = 54,5% B = 21%
CONTROLE	Controle de mortalidade (N.º total de casos)	50,9% (55)
	SAT sistêmico	10.000 UI EV
	Corticóide sistêmico	—

EV = Endovenosa

IM = Intramuscular

ras após a injeção intratecal de antitoxina homóloga, cujo preservativo é tiomersal, e que é reversível até 12 horas após o seu início. Também encontram alteração liquórica, com pequeno e transitório aumento de celularidade e aumento de proteinorraquia, que persiste até um mês após a injeção. Levantam eles, a possibilidade de também haver anafilaxia, o que explicaria reações adversas imediatas à injeção.

ILDIRIM <sup>20</sup>, em experiências com cães, demonstra que as complicações da soroterapia intratecal são atribuíveis ao fenol, usado como preservativo. Esse autor acredita que o uso de tiomersal na concentração 1:10.000 é inócuo, porém não faz estudo liquórico.

Para muitos autores, o uso de corticóide por via intratecal associado à antitoxina <sup>18</sup>, assim como por via sistêmica, tem a função de diminuir os efeitos colaterais.

#### G — O uso da via peridural da antitoxina:

TESTASOCCA et al. <sup>42</sup>, em 1984, são favoráveis à associação da via peridural à via

sistêmica da antitoxina. Utilizando essa via em 28 pacientes, obtém mortalidade de 43%, mas são necessários estudos complementares para obter conclusões mais concretas.

#### COMENTARIOS FINAIS

Tétano é uma doença de grande importância, principalmente em países em desenvolvimento. Nas regiões em que a sua incidência é elevada, geralmente não existem recursos terapêuticos avançados, como Terapia Intensiva e enfermagem especializada. Nessas condições a mortalidade por essa doença é alta, utilizando-se a terapêutica clássica, ou seja, a antitoxina por via sistêmica.

Utilizar a via intratecal, para administração da antitoxina, seria uma maneira de encurtar o tempo de internação e diminuir a gravidade do tétano. Dessa maneira prescindir de cuidados hospitalares mais intensos, in-existent em muitos locais, e, com isso tentar reduzir a mortalidade pela doença.

A antitoxina tetânica por via intrarraquidiana agiria neutralizando a toxina já fixada

TABELA IV (5.ª parte)  
Resultados de estudos realizados com soro antitetânico de origem equina (SAT) por via intratecal associado à via sistêmica, compilados da literatura

Autor (Local)	THOMAS (Índia) <sup>43</sup>	THOMAS (Índia) <sup>43</sup>	
Ano	1982	1982	
N.º de casos	81	45	
Idade	A partir de 12 anos	A partir de 12 anos	
SAT intratecal	200 UI	200 UI	
Via	?	?	
SAT sistêmico	2.250 UI IM	2.250 UI IM	
SAT por outras vias	--	--	
Corticóide sistêmico	--	Betametasona 16 a 24 mg EV/dia	
Corticóide intratecal	Hidrocortisona 100 mg	--	
Mortalidade	53%	27%	
CONTROLE	Controle de mortalidade (N.º total de casos)	63% (73)	63% (73)
	SAT sistêmico	10.000 UI IM	10.000 UI IM
	Corticóide sistêmico	--	--

IM = Intramuscular

EV = Endovenosa

TABELA IV (6.ª parte)  
Resultados de estudos realizados com soro antitetânico de origem equina (SAT) por via intratecal associado à via sistêmica, compilados da literatura

Autor (Local)	NEEQUAYE (Ghana) <sup>23</sup>	NEEQUAYE (Ghana) <sup>23</sup>	
Ano	1983	1983	
N.º de casos	60	44	
Idade	Neonatos	Neonatos	
SAT intratecal	250 UI	250 UI	
Via	Lombar	Lombar	
SAT sistêmico	750 UI IM	750 UI IM	
SAT por outras vias	--	--	
Corticóide sistêmico	--	Betametasona 3 mg/dia por 7 dias	
Corticóide intratecal	Hidrocortisona 10 mg	Hidrocortisona 10 mg	
Mortalidade	Tétano grave = 78% Leve e moderado = 30%	Tétano grave = 84% Leve e moderado = 17%	
CONTROLE	Controle de mortalidade (N.º total de casos)	Grave = 84% (57) Leve e moderado = 5%	Grave = 84% (57) Leve e moderado = 5%
	SAT sistêmico	750 UI IM	750 UI IM
	Corticóide sistêmico	--	--

IM = Intramuscular

no SNC e a toxina livre no líquido céfalo-raquidiano, em virtude de seu acesso direto sem ter que ultrapassar a barreira hemato-líquórica. Esse mecanismo ainda é teórico.

Há um grande número de estudos clínicos nessa área. Embora muitos deles não sejam bem controlados e não possam ser considerados conclusivos, outros obtêm resultados conflitantes. Estudos feitos com antitoxina homóloga (TIG) por GUPTA<sup>14</sup>, em tétano leve ou inicial, DIOP-MAR et al.<sup>5</sup>, no Senegal, e LIST<sup>22</sup>, na Áustria, obtêm diminuição significativa de mortalidade pela doença utilizando a sua administração intratecal. No entanto, estudos, também com antitoxina homóloga, por BOLOT et al.<sup>3,4</sup>, na França, SEDAGHATIAN<sup>35</sup>, e VALKI et al.<sup>44,45,46</sup>, não demonstram vantagem do seu uso por via intratecal. O mesmo conflito existe entre estudos que utilizam antitoxina de origem equina (SAT). GALLAIS et al.<sup>10,11,12</sup>, na Costa do Marfim, SINGH et al.<sup>38</sup>, KESWANI et al.<sup>21</sup>, os dois últimos trabalhos em tétano leve ou inicial, e SANDERS et al.<sup>32</sup>, consideram os resultados, obtidos com o uso da antitoxina pela via intratecal, significativamente melhores do que aqueles obtidos nos seus grupos controle. NEEQUAYE et al.<sup>23</sup>, THOMAS et al.<sup>43</sup>, e BHANDARI et al.<sup>2</sup>, por sua vez, não demonstram vantagem na administração de SAT por via intratecal. Múltiplas variáveis existem que poderiam explicar essas diferenças de resultados: o uso sistêmico ou intratecal de corticóides, o uso de antitoxina homóloga ou heteróloga, a sua posologia, a sua via de administração.

As complicações que advêm do uso da antitoxina por via intrarraquidiana são, geralmente, leves e transitórias, e não contraindicam o seu uso.

Em alguns trabalhos<sup>28,29,36</sup>, há tentativas de incluir definitivamente a administração intratecal de antitoxina, no tratamento do tétano. Essas conclusões nos parecem precoces. O assunto exige, ainda, estudos prospectivos bem controlados, e que levem em consideração as muitas variáveis envolvidas, para trazer conclusões concretas.

#### SUMMARY

#### Intrathecal antitoxin in the treatment of tetanus.

Tetanus is an important disease in under-developed countries. We present a review of literature concerning the use of intrathecal antitoxin in the treatment of tetanus. Historical aspects and the physiopathologic basis for this route of administration of antitoxin are brought up and the efficacy of the uses of heterologous and homologous antitoxin associated or not to systemic antitoxin and steroids is discussed.

A great number of clinical studies have been done and many aren't well controlled or conclusive. Others have conflicting results. Homologous antitoxin (TIG) was used by GUPTA<sup>14</sup>, in slight cases of tetanus; DIOP-MAR et al.<sup>5</sup>, in Senegal; and LIST<sup>22</sup>, in Austria, with a reduction of the mortality by the disease when of its intrathecal use. However, BOLOT et al.<sup>3,4</sup>, in France; SEDAGHATIAN<sup>35</sup>, and VALKI et al.<sup>44,45,46</sup>, don't obtain favorable results with intrathecal TIG. The same controversy arises with the use of intrathecal heterologous antitoxin (SAT). GALLAIS et al.<sup>10,11,12</sup>; SINGH et al.<sup>38</sup>; KESWANI et al.<sup>21</sup>; SANDERS et al.<sup>32</sup>, obtain significantly better results when compared to their control groups. NEEQUAYE et al.<sup>23</sup>; THOMAS et al.<sup>43</sup>; and BHANDARI et al.<sup>2</sup>, find no advantages to the use of this route.

There are a number of factors possibly responsible for these differences in results: the intrathecal or systemic use of steroids; the use of homologous or heterologous antitoxin; their dosage and route of administration.

The adverse effects due to intrathecal antitoxin are in general slight, however this route of administration should be considered experimental until there is further evidence of its benefit.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARNAUD, P. H.; CHARMEAU, A.; BOLOT, J. F. & FOURNIER, G. — Exploration de la sérothérapie intrathécale dans le tétanos par la méthode des traceurs nucléaires. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON TETANUS, 4., Dakar, 1975. Proceedings. Lyon, Fondation Merieux, 1975. p. 427-453.
2. BHANDARI, B.; AJMERA, N. K. & JAGETIYA, P. R. — Intrathecal anti-tetanus serum in management of tetanus neonatorum. *Indian J. med. Res.*, 72: 685-687, 1980.
3. BOLOT, J. F.; CANTON, P. H.; CARDINAUD, J. P.; STELLMANN, C. & TRIAU, R. — Sérothérapie intrathécale par gammaglobulines antitétaniques humaines.

- étude randomisée de 87 cas. In INTERNATIONAL CONFERENCE ON TETANUS, 4., Dakar, 1975. Proceedings. Lyon, Fondation Merieux, 1975. p. 455-460.
4. BOLOT, J. F.; FOURNIER, G.; CANTON, P.; CARDINAUD, J. P.; REY, M.; STELLMAN, C.; TRIAU, R. & DIOP-MAR, I. — Intrathecal (I.T) human specific antitetanus (H.S.A.G.). A multicentric controlled trial (Abstract). In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON TETANUS, 5., Ronneby, Sweden, 1978. Summaries of the presentations. Ronneby, 1978. p. 75.
  5. DIOP-MAR, I.; BADIANE, S.; DIAGNE, S.; STELLMANN, C. & REY, M. — Confirmation de l'efficacité de la sérothérapie intrathécale par une étude randomisée de 245 cas. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON TETANUS, 4., Dakar, 1975. Proceedings. Lyon, Fondation Merieux, 1975. p. 461-465.
  6. DIOP-MAR, I.; BADIANE, S. & BA, A. — Traitement du tétanos par le sérum antitétanique hétérologue intrathécal. Bull. Soc. méd. Afr. noire Langue franç., 23: 393-401, 1978.
  7. DIOP-MAR, I.; BADIANE, S.; SOW, A. & BA, A. — Treatment of tetanus by intrathecal heterologous antitoxin (Abstract). In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON TETANUS, 5., Ronneby, Sweden, 1978. Summaries of the presentations. Ronneby, 1978. p. 71.
  8. DUREUX, J. B., modérateur — Table ronde: Progrès dans la sérothérapie du tétanos déclaré. In INTERNATIONAL CONFERENCE ON TETANUS, 4., Dakar, 1975. Proceedings. Lyon, Fondation Merieux, 1975. p. 467-484.
  9. FLOREY, H. & FILDES, P. — Tetanus VIII. The treatment of tetanus in rabbits by large intrathecal doses of antitoxin. Brit. J. exp. Path., 8: 393-397, 1927.
  10. GALLAIS, H. — Intérêt de l'administration intrathécale de sérum antitétanique et de corticoïdes pour le traitement du tétanos déclaré. Nouv Presse méd, 6: 1571, 1977.
  11. GALLAIS, H.; MOREAU, J.; CORNET, C.; ODEHOURT, K.; ABISSE, A. & ECHIMANE, A. — Therapeutic evaluation of 404 cases of tetanus — Advantages of intrathecal serotherapy (Abstract). In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON TETANUS, 5., Ronneby, Sweden, 1978. Summaries of the presentations. Ronneby, 1978. p. 73.
  12. GALLAIS, H.; ADAMA, S. & CASANOVA, P. — Our practical experience of intrathecal serotherapy obtained from a series of 727 cases of tetanus (Abstract). In: NISTICÓ, G. & STRONGOLI, M. C., ed. — International Conference on Tetanus, 7., Copanello, Italy, 1984. Abstracts. Copanello, 1984. p. 130.
  13. GRECCO, J. B. — Antitetanus serum and prednisolone in the intrathecal treatment of puerperal and umbilical tetanus. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON TETANUS, 4., Dakar, 1975. Proceedings. Lyon, Fondation Merieux, 1975. p. 415-421.
  14. GUPTA, P. S.; GOYAL, S.; KAPOR, R.; BATRA, V. K. & JAIN, B. K. — Intrathecal human tetanus immunoglobulin in early tetanus. Lancet, 2: 439-440, 1980.
  15. HANAUSHE, A.; ERDMANN, G. & WELFHÖNER, H. H. — F(ab')<sub>2</sub>— Tetanus — antiserum: distribution after intrathecal injection and further purification by affinity chromatography. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON TETANUS, 5., Ronneby, Sweden, 1978. Summaries of the presentations. Ronneby, 1978. p. 52.
  16. HENDERSON, A.; GUY, P. & KNIGHT, J. R. — Severe tetanus complicating an open femoral fracture successfully managed using intrathecal human tetanus immunoglobulin and external fixation. J. roy Army med. Cps., 130: 185-187, 1984.
  17. HUGUES-DAVIES, T. H. — Intrathecal immunoglobulin for tetanus (letter). Med. J. Aust., 2: 308, 1979.
  18. ILDIRIM, I.; MEIRA, A. R. & FURCOLOW, M. L. — Tetanus (letter). New Engl. J. Med., 280: 1243, 1969.
  19. ILDIRIM, I. — Intrathecal treatment of tetanus with antitetanus serum and prednisolone mixture. (In: EDSALL, G., ed. — INTERNATIONAL CONFERENCE ON TETANUS, 3., São Paulo, 1970. Proceedings. Washington, PAHO; WHO, 1972. p. 119-127.
  20. ILDIRIM, I. — General and intrathecal serotherapy. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON TETANUS, 4., Dakar, 1975. Proceedings. Lyon, Fondation, Merieux, 1975. p. 371-382.
  21. KESWANI, N. K.; SINGH, A. K. & UPADHYAYA, K. D. — Intrathecal tetanus antitoxin in moderate and severe tetanus. J. Indian med. Ass., 75: 67-69, 1980.
  22. LIST, W. F. — Tetanus treatment with high doses of tetanus antitoxin (Abstract). In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON TETANUS, 5., Ronneby, Sweden, 1978. Summaries of the presentations. Ronneby, 1978. p. 72.
  23. NEEQUAYE, J. & NKURUMAH, F. K. — Failure of intrathecal antitetanus serum to improve survival in neonatal tetanus. Arch. Dis. Childh., 58: 276-278, 1983.
  24. ONUORA, C. A.; SAMBO-DONGA, L. & YAHAYA, H. — Intrathecal antitetanus serum in the management of tetanus. E. Afr. med. J., 59: 52-55, 1982.
  25. PARK, W.; NICOLL, M. — Experiments on the curative value of the intraspinal administration of tetanus antitoxin. J. Amer. med. Ass., 63: 235-238, 1914.
  26. PATEL, J. C.; MEHTA, B. C.; GOODLUCK, P. L.; RAO, S. S. & BORKAR, M. S. — Detection of free circulating toxin in the blood and cerebrospinal fluid of some tetanus cases and its significance (Abstract). In: NISTICÓ, G. & STRONGOLI, M. C., ed. — INTERNATIONAL CONFERENCE ON TETANUS, 7., Copanello, Italy, 1984. Abstracts. Copanello, 1984. p. 114.
  27. PENNA — Subarachnoid serum treatment of tetanus. J. Amer. med. Ass., 38: 602, 1902.
  28. REINHARDT, F. — Intravenous and intrathecal application of tetanus antitoxin of human origin. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON TETANUS, 5., Dakar, 1975. Proceedings. Lyon, Fondation Merieux, 1975. p. 409-413.

29. REY, M.; DIOP-MAR, I. & ROBERT, D. — Treatment of Tetanus. In: VERONESI, R. — Tetanus: important new concepts. Amsterdam, Excerpta Medica, 1981. p. 207-237.
30. ROBERT, R.; ROUFFINEAU, J.; CREMAULT, A.; BAUFLE, J. L.; POURRAT, O.; GIL, R. & PATTE, D. — Paraplégie réversible après injection intrathécale de fortes doses de gammaglobulines humaines lors du traitement de tétanos de faible gravité — quatre observations. Presse méd., 13: 1947-1949, 1984.
31. ROGERS, J. — The treatment of tetanus by intraneural and intraspinal injections of antitoxin. J. Amer. med. Ass., 45: 12-18, 1905.
32. SANDERS, R. K. M.; JOSEPH, R.; MARTYN, B. & PEACOCK, M. L. — Intrathecal antitetanus serum (horse) in the treatment of tetanus. Lancet, 1: 974-977, 1977.
33. SANDERS, R. K. M. — Treatment of tetanus (letter). Brit. med. J., 2: 1979
34. SANDERS, R. K. M. — Intrathecal tetanus serum (letter). Lancet, 2: 1200, 1980.
35. SEDAGHATIAN, M. R. — Intrathecal serotherapy in neonatal tetanus: a controlled trial. Arch. Dis. Childh., 54: 623-625, 1979.
36. SHANN, F. — Intrathecal administration of tetanus antiserum (letter). Med. J. Aust., 24: 604-605, 1983.
37. SHEERRINGTON, C. S. — Observations with antitetanus serum in the monkey. Lancet, 2: 964-966, 1917.
38. SINGH, A. K.; BANSAL, A.; GOEL, S. P. & AGARWAL, V. K. — Intrathecal antitetanus serum (horse) with steroid in the treatment of neonatal tetanus. Arch. Dis. Childh., 55: 527-531, 1980.
39. SINGHI, S. & SINGHI, P. — Intrathecal ATS and high dosage diazepam in neonatal tetanus (letter). Arch. Dis. Childh., 54: 650-651, 1979.
40. SMITH, J. W. G. — Intracerebral antitoxin experimental tetanus. Brit. J. exp. Path., 47: 17-24, 1966.
41. SPAETH, R. — Therapy of tetanus — a study of two-hundred and seventy-six cases. Arch. Intern. Med., 68: 1133-1160, 1941.
42. TESTASOCCA, D.; TORRONI, P.; MAZZONI, A. L.; ZENOBI, G. & GUAZZINI, S. — Advancement in treating of tetanus: intravenous and peridural administration of human immunoglobulins (Abstract). In: NISTICÒ, G. & STRONGOLI, M. C., ed. — International Conference on Tetanus, 7., Copanello, Italy, 1984. Abstracts. Copanello, 1984. p. 133.
43. THOMAS, P. P.; CROWELL, E. B. & MATHEW, M. — Intrathecal anti-tetanus serum (ATS) and parenteral betamethasone in the treatment of tetanus. Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 76: 620-623, 1982.
44. VAKIL, B. J.; ARMITAGE, P. & LAURENCE, D. R. — Therapeutic trial of intrathecal human tetanus immunoglobulin in severe tetanus. A preliminary communication. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON TETANUS, 4., Dakar, 1975. Proceedings. Lyon, Fondation Merieux, 1975. p. 423-425.
45. VAKIL, B. J.; ARMITAGE, P.; CLIFFORD, R. E. & LAURENCE, D. R. — Therapeutic trials of intrathecal (intracisternal) administration of human tetanus immunoglobulin in severe tetanus. (Abstract). In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON TETANUS, 5., Ronneby, Sweden, 1978. Summaries of the presentations. Ronneby, 1978, p. 74.
46. VAKIL, B. J.; ARMITAGE, P.; CLIFFORD, R. E. & LAURENCE, D. R. — Therapeutic trial of intracisternal human immunoglobulin in clinical tetanus. Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 73: 579-583, 1979.
47. VERONESI, R.; BIZZINI, B.; HUTZLER, T. U.; FO-CACCIA, R.; MAZZA, C. C.; FELDMAN, C.; FERREIRA, M. S.; DIETZE, R.; RODRIGUES, M. L. M. & TIMMERMAN, A. — Eficácia do tratamento do tétano com antitoxina tética por via raquidiana e/ou venosa. Estudo de 101 casos, com pesquisa sobre a permanência da gamaglobulina humana F(ab)<sup>2</sup> no liquor e no sangue. Rev. bras. Clin. Terap., 9: 301-319, 1980.
48. VERONESI, R.; BIZZINI, B.; MAZZA, C. C.; FO-CACCIA, R.; FELDMAN, C.; COSCINA, A. L. & HUTZLER, T. U. — Tratamento específico do tétano com uma fração F(ab') da imunoglobulina antitetânica injetada por via raquidiana. Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo, 38: 147-149, 1983.
49. WELHÖNER, H. H.; NIGGEMANN, B. & ERDMANN, G. — Spinal pharmacokinetics of liposome-entrapped tetanus antibodies. (Abstract). In: NISTICÒ, G. & STRANGOLI, M. C., ed. — INTERNATIONAL CONFERENCE ON TETANUS, 7., Copanello, Italy, 1984. Abstracts. Copanello, 1984. p. 131.

Recebido para publicação 24/3/87.