

Sôbre a Patogenia da Gangrena Gasosa

por

GENÉSIO PACHECO

Denomina-se gangrena gasosa a necrose devida à proliferação microbiana em consequência de lesões traumáticas e alterações fisiológicas que facilitam a multiplicação microbiana de germens anaeróbios. A denominação serve para distingui-la de outras gangrenas, não infecciosas, ou infectadas posteriormente mas por germens de outros grupos.

Os anaeróbios da gangrena gasosa são em numero reduzido e filiados às bacterias do gênero *Clostridium*.

As circunstâncias determinantes do processo infeccioso são variáveis durante a guerra e na paz, no deserto e nas regiões pantanosas, no frio e no calor, no tempo e no espaço, em intervenções cirúrgicas, em alterações de origem medicamentosa irritativa para os tecidos, mas no fundo subsiste a noção que a lesão textural é o fator condicionante essencial, adicionado a outros, capazes de promover alterações locais, favorecentes da proliferação bacteriana anaeróbica.

A simples presença dos germens num ferimento não basta para fazer irromper um processo de gangrena gasosa, se não coexistem lesões texturais, particularmente lesões musculares, gerantes das condições acima. Seria a infecção um processo local com repercussão geral. Entretanto, considerando o modo de ação dos outros clostrídios patogênicos produtores de toxinas e doenças essencialmente neurotóxicas, empreendemos uma série de pesquisas no sentido de apurar se os germens da gangrena gasosa não atuavam de modo análogo, isto é, não provocavam também doenças neurotóxicas.

FORMAS CLÍNICAS E SINTOMATOLOGIA

Os sinais clínicos da gangrena gasosa se manifestam pelo aparecimento de manchas e descoloramento cutâneos, edema gasoso, e às vêzes, uma rede venosa de estase, desenhada na pele e que se espalha à distância do local afetado. Do ferimento corre secreção mucopurulenta, e seus recessos e perituitos se enchem de pús. O líquido do edema é amarelo ou hemorrágico. Na superfície cutânea edemaciada formam-se bôlhas, de tamanho variável, cheias de líquido sanguinolento, prenes de clostrídios.

A zona lesada torna-se em curto tempo timpânica, tímida e dolorosa. Os músculos alterados tomam coloração amarelo escuro, com zonas de aspecto de carne cozida, ao lado de outras apresentando textura com aparência desorganizada, e infiltrada por um exsudato úmido. Em tôrno da parte lesada observam-se manchas descoloradas, ou de côr vermelho escuro, representando zonas de mortificação, sêcas ou úmidas, com bôlhas gasosas de permeio, lembrando tecido pulmonar e crepitante à palpação.

A quantidade de gás é variável, chegando a ser mesmo nula em certos casos, tornando-se abundante após a morte, como resultado da continuação da atividade proliferativa e metabólica das bactérias e, necessariamente, crescendo a sua produção com o tempo decorrido.

Quando a lesão se aprofunda até os ossos, ou estes foram interessados na lesão desde o início, o perióstio se destaca, permanecendo inalterado, apesar disso.

As veias subsidiárias em torno se trombosam e, quando outros germes aparecem, além dos da gangrena gasosa e a eles associados, as veias se tornam mais ou menos consideravelmente.

Nos ferimentos próximos das articulações estas se edemaciam.

Produzem-se hemorragias nas serosas.

Por fim, deve ser assinalada a formação de edema tão extenso que Aschoff propõe substituir a designação gangrena por "edema gasoso" para a afecção, expressão já usada por Sacquepée, em 1951.

A tão graves e extensas alterações o estado geral não é indiferente. Observa-se prostração, esfriamento das extremidades, elevação da temperatura, dores locais, pulso rápido e irregular, náuseas e vômitos, descaramento periférico.

Permanece íntegro o entendimento, mas o paciente aparenta anciado ou com o *facies* de terror.

A morte é precedida de delírio, seguido de coma, quando não é súbita, decorrendo de falência cardíaca, sobretudo se os doentes são movimentados em transporte ou durante a anestesia. STAMMERS acrescenta que as extremidades azulecem ou se apresentam manchadas, por deficiências circulatórias, e depois se tornam escurecidas em consequência de derrames hemorrágicos.

ENRYS ROBERTS & COWELL distinguem na gangrena gasosa 3 tipos clínicos: 1) *comum*, ocorrendo 12-24 hs. após a lesão; 2) *fulminante*, em que a morte pode ocorrer dentro de poucas horas; 3) *prolongada* de início, evoluindo em dias até semanas.

1) No tipo comum o doente de começo apresenta febre, pulso freqüente, o ferimento aparenta mau aspecto e cheiro desagradável. Poucas horas depois o paciente torna-se pálido, por fim icterico e com aspecto de completo abatimento. A língua é seca e suja, o pulso imperceptível, a respiração rápida, sobrevêm vômitos e por fim hemorragias.

O equilíbrio psíquico é mais ou menos conservado mas, por vezes, aparece delírio. Nas gangrenas musculares profundas, como na das panturrilhas, ocorre mais vezes uma lesão vascular maciça, a isquemia favorecendo a anaerobiose local e facultando a necrose de todo o membro.

No final do processo local a palidez de pele é substituída por um rubor azulado, que se torna violeta escuro e se espalha rapidamente em torno da ferida. Em seguida os tecidos começam a desagregar-se e a sofrerem putrefação de cor verde ou negra. O aparecimento de gás pode ser considerado um fenômeno tardio.

Nestes casos a morte ocorre dentro de 12 a 24 horas depois do ferimento primitivo.

2) No *fulminante* a seqüência é muito mais dramática, a morte podendo alcançar o paciente dentro de poucas horas após o ferimento. Somam-se, para facilitar a gangrena fulminante, o choque, a hemorragia e o esgotamento.

O paciente mostra-se pálido, frio, agitado e, às vezes, tem vômitos. Mucosas cianosadas, pulso fraco ou imperceptível. Examinado o ferimento mostra o aspecto de músculo morto, tendo modificações de cor como acima e formação de gás.

Em 40 casos estudados por FRAENKEL & COL. a maioria teve evolução fulminante.

3) No tipo prolongado o aspecto é de uma gangrena atenuada, com tendência à cura.

Descrevem ROBERTS & COWELL alterações nos ferimentos indicativos da formação da gangrena gasosa: 1) Nos ferimentos penetrantes, com ou sem fratura óssea, interessando ou não os vasos; 2) nos ferimentos externos, superficiais, com grande laceração de tecidos musculares e fartamente contaminados.

No primeiro caso os músculos são pálidos, frouxos, e o ferimento é coberto por um exsudato viscoso, amarelo-esverdeado. No segundo tipo o ferimento é vermelho escuro, depois empalidece, passa a verde, e por fim, escurece. Essas alterações decorrem das contusões, produtoras de hemorragias intersticiais, o sangue derramado sendo posteriormente decomposto pelas bactérias. Freqüentemente encontram-se coágulos sanguíneos em tôrno dos músculos, os quais são importantes na disseminação do processo infeccioso.

A princípio a lesão é resistente ao toque, e a parte morta do músculo parece cozida ou endurecida pela existência de fibrina coagulada. Não há formação de pús, escapando da ferida um líquido claro, de cheiro fétido.

Abaixo das bainhas fasciais (1) encontra-se uma camada de linfa turva, esverdeada, a qual também é encontrada em volta dos nervos. Evoluindo o processo, a zona endurecida amolece, a superfície se torna crepitante à palpação, e abaixo dela os tecidos tornam-se escuros e deliquescentes.

No começo da infecção os músculos apresentam-se mais firmes que o normal e não contráteis. Não ha mudança de cor, mas perdem o brilho e a translucidez. Logo depois, com o progresso da infecção, aparece mudança de cor. O tom vermelho se acentua e passa a róseo, depois cinza, verde, por fim negro. Quando vários músculos são afetados podem-se encontrar todas essas cambiantes de tonalidades.

A produção de gás se inicia em tempo variável após a morte do músculo, usualmente após algumas horas, e deve ser considerada manifestação tardia. Começa com a produção de bôlhas pequeninas que se fundem, e rapidamente aumentam de volume, dando ao músculo aparência esponjosa ou de molde de casa de abêlha. Quando a produção de gás aumenta, êle força os planos de menor resistência, sobretudo da superfície do músculo, distendendo suas bainhas, aumentando a isquemia muscular, facilitando, com isto, a disseminação do processo subcutâneo, estendendo-se às vezes a todo corpo.

(1) de fascia, bainha muscular.

Parece que a trombose maciça não é indispensável ao processo de necrose porque observaram HENRY-ROBERTS & COWELL um caso de gangrena na perna, em que a poplitéa mostrava-se permeável até as últimas modificações, tendo sido injetada com suspensão de sal de chumbo logo após a morte para essa verificação. A isquemia fôra devida à pressão mecânica dos gases.

Muito além da zona lesada, quando houve traumatismo, há hemorragia intersticial traumática, à distância considerável do ferimento.

O processo gangrenoso se dissemina pelas bainhas musculares e circunscreve-se ao músculo, a menos que alterações vasculares e a produção de gás não façam propagar-se a infecção por um mecanismo apreciável à simples vista, e sob duas formas: 1) paralização do processo invasor na superfície da ferida; 2) limitação a uma zona apreciável do músculo invadido.

Uma linha de demarcação separa a parte afetada da outra parte do músculo vivo e contrátil. Este aspecto não corresponde a nenhuma barreira leucocitária ativa. Algumas vezes encontram-se numerosas pontas de lança do processo infeccioso, distendendo-se pelo músculo ao longo do curso dos vasos sanguíneos, separando-se da parte sadia como faixas de músculos mortos.

HISTOPATOLOGIA

As alterações histológicas devem ser consideradas: na superfície da ferida, na área do músculo morto, na zona de invasão e nos pontos de resistência ou de regeneração.

Na necrose do músculo este se apresenta distorcido, tumefeito, com fibras fragmentadas, bainhas perifibrilares embebidas por massa de fino retículo fibrinoso, em cujas malhas há numerosos leucocitos polinucleares, de mistura com bactérias, restos nucleares e sangue extravasado. Bactérias e fragmentos de músculo se encontram em processo de fagocitose em plena atividade. Os vasos são lesados por freqüentes trombozes. A área em torno dos vasos fica freqüentemente indefinida pelas lesões destrutivas dos músculos e das paredes vasculares. O retículo envolvendo os leucócitos dos tecidos impede a formação de pús.

Nos casos menos avançados o exudato fibrinoso penetra profundamente na camada muscular lesada subjacente. Nos estádios mais recentes ainda, o retículo de fibrina só é visível microscópicamente, e a presença de leucocitos é característica. Na zona de invasão, entretanto, os leucocitos vão se tornando raros, devidos às leucocidinas das toxinas anaeróbias.

O retículo fibrinoso, embora característico, não é exclusivo da gangrena gasosa, sendo encontrado também nos processos infecciosos por outros germes anaeróbios. Tem significado de diminuição da resistência local.

A ação específica da toxina gangrenosa aparenta ser miolítica por excelência, agravada pelas condições locais: traumatismo, hemorragias, extravasamento de líquidos vasculares.

As fibras musculares se alteram de tal modo que perdem a estriação e a colorabilidade. Freqüentemente entumecem, destroem-se, fragmentam-se,

fendem-se longitudinalmente e se separam do tecido intersticial por espaços perifibrilares. Seus detritos acabam sofrendo fagocitose. A miólise é, às vezes, total.

O retículo fibrinoso encontrado no ferimento e nos músculos é perifascicular ou perifibrilar. Os leucócitos envoltos por êle decrescem rapidamente em número, a medida que se caminha para a zona de invasão, onde o retículo fibrinoso se atenua e é substituído por líquidos, produzidos provavelmente por extravasamentos capilares.

A separação entre a parte sã e a tocada é visível, mas não significa que a primeira não esteja no início de alterações e a segunda esteja completamente alterada.

São também vistas alterações das paredes vasculares nas zonas não traumatizadas, imputáveis à ação lítica da toxina e concomitantes às alterações vasculares. Onde não mostram lesadas fibras e vasos êstes extravasam leucócitos em abundância.

A parte mais interessante a examinar é a zona de invasão gangrenosa. Aqui a proporção de fibras mortas para vivas é inversa. De começo a fibra se tumefaz, perde a estriação e a colorabilidade, e é envolta por um líquido perifibrilar. Êste, depois, desaparece e faz a fibra tumefeita aproximar-se da fibra sã pelo aspecto. Nessa zona pode-se distinguir o aparecimento de uma estria bem delimitada que marca a zona de invasão.

Nem sempre, entretanto, esta limitação pode ser feita histologicamente, mas sabe-se que ela representa a zona de invasão porque aquem dela há sempre germes, além eles não são encontrados, e, se existem, são destruídos. Sómente nos casos graves, em que as defesas orgânicas falham, êles podem proliferar na zona sã e criar focos metastáticos para lá da zona de invasão.

A toxina se encontra nos espaços perifibrilares, sendo absorvida pelo músculo e segue o trajeto das fibras musculares, degradando-a até sua morte ou destruição. Eis o motivo do progresso rápido do processo gangrenoso que somado à redução da resistência resultante do choque traumático e da hemorragia, promove a progressão e espontânea e rápida do processo infectuoso.

A zona de resistência que se encontra após as intervenções cirúrgicas revela que se forma camada leucocitária separando a parte não alterada do processo em regressão.

Nos casos de regressão espontânea da gangrena gasosa essa formação leucocitária é também observada.

O aumento de leucócitos significa ausência da toxina que é lesiva para leucócitos, vimos acima.

TAYLOR atribui acentuada importância aos gases na patogenia da gangrena, pela ação compressora exercida por êles sobre os vasos, reduzindo a nutrição dos tecidos e facilitando a proliferação clostridiana. Sendo a produção de gás inconstante, aparecendo sua maior quantidade tardiamente, a hipótese é injustificada, comentam ENRYS ROBERTS & COWELL.

Papel predominante no processo gangrenoso atribue BASHFORD às alterações vasculares.

O exame histológico das lesões revela modificações predominantes na musculatura, que apresenta alterações degenerativas, desde simples degeneração turva até degenerações granulosa e cêrea, com destruição final das fibras musculares e desaparecimento da estrutura muscular, encontrando-se ainda depósitos de fibrina entre fibras musculares alteradas.

Os sinais e a gravidade das alterações estão na dependência da extensão do fermento ou do traumatismo, da sua natureza, do local, das condições higiênicas, da resistência orgânica, da toxidez do germem, da associação bacteriana, do tempo de infecção, das complicações, particularmente da septicemia ou piemia, e da formação de focos metastáticos à distância.

O que distingue mais salientemente a gangrena gasosa das outras infecções bacterianas experimentais é a rapidez de seu desenvolvimento, levando à morte e à violenta formação de processos edematosos em curto tempo.

No homem, assinala FRASER, não é raro sobrevir a morte dentro de 24 horas após o ferimento, ou do começo da infecção. Procura êle estabelecer uma correlação entre essa evolução tão dramaticamente rápida e a extrema atividade da toxina do perfringens e do vibrião séptico. Chama êle atenção que a toxina tetânica, sendo mil vezes mais forte que as dos germes da gangrena gasosa, não consegue, entretanto, matar animais antes de 24 horas, salvo quando concentrada ou cristalisada, ao passo que as toxinas dos germes da gangrena gasosa podem fazê-lo em tempo excessivamente curto.

PATOGENIA DA GANGRENA GASOSA

Muito contribuiu a infecção ou a intoxicação experimental para conhecimento do mecanismo patogênico do processo gangrenoso que a observação clínica simplesmente. Pode-se dizer, mesmo, que as provas experimentais, esclareceram quase tudo na gangrena e ajudaram na sua profilaxia e terapêutica.

As verificações necroscópicas em indivíduos mortos de gangrena gasosa deixaram antever os processos alterativos locais que foram depois esmiuçados exaustivamente pelas experiências em animais de laboratório.

Realmente, assinala KETTLE, o exame histopatológico das lesões, nos casos humanos, não é favorável ao estudo do mecanismo da gangrena, porque as alterações nestas condições são essencialmente degenerativas e devidas a outras causas tais como alterações *post-mortem*, efeitos de associações bacterianas, lesões traumáticas texturais devidas a demora na necropsia, realizada em geral muitas horas após a morte, acarretando por si mesmas alterações degenerativas estruturais. Muito concorrem para alterar o quadro histológico da gangrena gasosa as infecções secundárias, demasiado freqüentes na gangrena gasosa natural.

No material humano encontram-se associadas, por isso mesmo, lesões que não se sabe se representam alterações cadavéricas. Com o emprego da infecção experimental não só ficam afastadas essas causas de erro, senão também pode-se modificar à vontade as condições da experiência, utilizando vários germes da gangrena, sós ou associados, em amostras mais virulentas, ou pouco virulentas, ou ainda empregando toxina pura.

De outro lado, as alterações locais e gerais observadas nas infecções experimentais em animais de laboratório quase se superpõem àquelas observadas na infecção humana, justificando assim a razão do conceito de identidade das lesões e a generalização, no homem, das alterações observadas experimentalmente.

Nas provas de infecção experimental de FRASER, o aspecto geral foi análogo ao do homem: produção de edema gasoso, invasão rápida dos tecidos pelas bactérias, septicemia e toxemia até final. Diferenças por acaso observadas dependeram apenas do animal em prova.

O estudo ecológico da gangrena, nos seus múltiplos fatores concorrentes, revelou que umas condições lhe eram favoráveis, enquanto outras eram até essenciais à proliferação no organismo dos germes causadores. Acentua FRAZER existirem na guerra tipos peculiares de ferimentos, nos quais há laceração dos tecidos, ou em que ficam retidas no interior dos ferimentos fragmentos de vestes ou de madeira; nas contusões, nos ferimentos tortuosos com esmagamento; naqueles em que se processam derrames sanguíneos, trombose de vasos; nos ferimentos comprimidos em excesso por aparelhos cirúrgicos e conseqüente insuficiência circulatória geram-se condições particularmente favoráveis à infecção gangrenosa.

Tais fragmentos, detritos texturais ou aparelhos cirúrgicos defeituosos promovem modificações físicas locais essencialmente favoráveis à proliferação de germes anaeróbios, quando eles são presentes, particularmente fazendo baixar o coeficiente de oxidação ou Eh dos tecidos orgânicos. Essa modificação foi vista experimentalmente, em provas bacteriológicas, essencial à proliferação dos germes anaeróbios no organismo. A presença do oxigênio influiu na atividade patogênica viram PACHECO & COSTA, parecendo que destruindo parcialmente os germes.

Tão importante é essa condição no mecanismo da gangrena que os ferimentos superficiais, ou de locais em que possibilidades de formação de espaços mortos é reduzido, como nos músculos costais, na superfície craneana, raramente são sede de gangrena.

Não sendo removidos os tecidos mortos, os detritos e as impurezas, a gangrena progride, mesmo que se procure introduzir oxigênio por via parenteral ou respiratória, para modificar sua concentração como fizeram experimentalmente OZORIO DE ALMEIDA & PACHECO.

Afora estas condições, outras concorrem para facilitar a infecção gangrenosa e são dependentes da espécie bacteriana em causa, da associação de germes outros que não os clostrídios da gangrena gasosa, e do próprio paciente.

As várias espécies de clostrídios gangrenosos possuem atividade proliferativa e toxigenia diferentes umas das outras, e imprimem ao processo infectuoso conseqüente, aspectos clínico-patológicos também diversos. Enquanto as gangrenas em que domina o *Clostridium perfringens* apresentam-se mais ricas de gás, mais edematógenas, aquelas causadas pelo *Cl. histolyticum* mostram um desgaste e uma desorganização textural impressionantemente maiores, quando não dominantes no quadro patológico.

A presença de outros germes de associação, anaeróbios ou não, freqüentes nas gangrenas, determina modificações no quadro patológico e na

sua evolução, assinalaram WEINBERG & COL. Essa influência pode agravar ou diminuir a atividade patogênica dos germens da gangrena, afirma FREI.

Ainda influem na produção e na evolução da gangrena gasosa as condições do paciente, sobretudo na guerra, ou nos acidentes graves como nos desabamentos, desastres, e outros desse tipo, nos quais os acidentados sofrem abalos capazes de lhes alterar o equilíbrio nervoso com reflexos no organismo e sua defesa à infecções. De outro lado, organismos desnutridos, desvitaminados, com desequilíbrio nervoso, são mais sujeitos à gangrena, por menos resistentes às infecções em geral.

A tendência dos patologistas, pois, é fazer da gangrena gasosa uma infecção predominantemente local, com repercussão geral secundária.

FRASER afirma que os germes da gangrena gasosa se propagam através os músculos, e, menos ativamente, pelos tecidos areolares que os envolvem, embora, diz êle, nem todos os músculos sejam igualmente apropriados àquela disseminação, sendo mais favoráveis os músculos de fibras longas como os glúteos. CALLENDER & COL. acreditam que a gangrena gasosa seja uma doença dos músculos, explicando essa preferência pela riqueza em glicogênio e glutatión do tecido muscular, substâncias favorescentes ao crescimento dos clostrídios.

A hipótese de ser sempre o músculo a séde inicial do processo gangrenoso, e que sem êle não há produção de gangrena, não foi confirmada pela experimentação. É mais fácil, comentar FRASER, produzir a gangrena experimental pela inoculação subcutânea do que pela via muscular. A via venosa produz no coelho uma generalização do processo infectuoso e morte dentro de 24 a 48 horas.

Realmente, parece estranho que se conceda ao músculo essa preponderância de localização dos germes, existindo ali abundância de oxigênio necessário a função muscular, gás esse desfavorável ao crescimento dos anaeróbios. Mas é que estão também ali presentes glicogênio e glicose, fornecedores de energia e dotados de ação redutora, favorável àqueles germens.

Assinala FRASER que os germens invadem primeiro o músculo, e nele se infiltram, atingindo os seus limites, acarretando nas fibras musculares alterações progressivamente crescentes, até sua destruição.

Essas alterações predominam nas fibras musculares, sendo relativamente poupados os tecidos em tórno e os vasos sanguíneos, que só posteriormente são atingidos.

Os trabalhos fundamentais sobre a gangrena humana e experimental foram realizados na Alemanha, nos começos do século. Descreveram Von HIBLER, KITASATO, KITT, KLEIN e outros, exaustivamente, as lesões macro e microscópicas observadas em vários animais de laboratório, sob forma de edema soroexsudativo, hemorrágico e necrótico, com enfisema dos tecidos e infiltração celular. Ao lado da infiltração serosa, encontram-se lesões hemorrágicas que embebem os tecidos.

Certa coincidência procura estabelecer Von HIBLER entre a produção de gás e a necrose, mostrando que nos pontos onde há formação de gás os núcleos celulares se apresentam parcial ou totalmente descorados. Os músculos aparentam necrosados, de coloração acinzentada ou amarelada, com zonas de amolecimento e distensão pelos gases. Necrose mais avançada processa-se no local da inoculação.

Assinala ainda Von HIBLER diferenças nas alterações produzidas pelos diversos germens da gangrena, atribuindo-as a variações específicas dos germens da gangrena, mais bem dotados uns que outros de energia vital, de utilização dos componentes texturais na sua nutrição, de influências locais, da riqueza protéica, da concentração iônica. Daí derivam, certamente, as diferenças encontradas na gangrena experimental em vários animais de laboratório.

No estudo das alterações texturais Von HIBLER assinala que tal qual sucede nas outras doenças infectuosas, há na gangrena gasosa alterações viscerais, observadas no coração, baço, fígado, rim e outros órgãos, caracterizados por tumefação turva, degeneração gorda, anemia ou hiperemia, ou mesmo hemorragias e edemas decorrentes de alterações circulatórias.

No particular das lesões musculares refere êle tumefação turva da fibra muscular, tumefação hidrópica, vacuolização com degeneração hialina e cêrea, e desorganização da estrutura muscular com desaparecimento da estriação e formação de massas de amolecimento, alterações anteriormente vistas por ZENKEN e por VALDEYER. O miolema mostra-se retraído da fibra, separando-se do sarcolema em fragmentos, enchendo-se de líquido os espaços vazios deixados por êle. A colorabilidade da fibra e do núcleo se modificam. Granulações de pigmento formam-se e se depositam nos tecidos.

Entre os tecidos, desorganizados ou lesados encontram-se os bacilos da gangrena.

COMBIESCO inoculou culturas de *Clostridium histolyticum* em animais e encontrou alterações musculares com um edema dissecante das fibras musculares, desacompanhado de sinais inflamatórios no local inoculado. Esse germen é dotado da toxina mais potente dos clostrídios gangrenosos.

Em seus estudos sobre gangrena experimental em cães, FAVATA & COL. encontraram alterados principalmente os músculos, inclusive o músculo cardíaco, e o fígado.

No local da inoculação havia extenso edema formado de um líquido sanguinolento, que banhava os músculos, e bôlhas de gás na superfície. A massa muscular apresentava-se necrosada, manchada, tendo largas bôlhas de líquido acizentado, pús e tecido necrosado. Nos animais sobrevivendo por mais de 48 horas os músculos foram destruídos, restando a pele, os vasos, os nervos e o tecido conjuntivo. Microscópicamente os músculos apresentavam massas difusas de fibrina e hemátias degeneradas. O músculo cardíaco exhibia aspecto brilhante, e histologicamente fragmentação moderada, até grave, das fibras cardíacas, com perda da estriação, palidez e degeneração granular com finos grânulos. Vacuolos freqüentes dentro das fibras, ocasionalmente necrose muscular.

Fígado congestionado, com distensão dos sinusoides e da parte central do lóbulo. Minúsculos focos necróticos isolados, edema e áreas necróticas disseminadas por todo o órgão.

Examina LILLIER as lesões promovidas pelo *Clostridium sordelli* (*bifermens*), e assinala, além de congestões e hemorragias viscerais, trombose nos vasos sanguíneos do fígado, do rim e das suprarrenais. Mais importantes nos parecem as lesões encontradas nos gânglios e na medula óssea e ausência de leucocitose. Foram encontradas hemorragias e alterações destrutivas nos órgãos linfóides.

ROBB SMITH explorou a questão da reação inflamatória, bem verificada nas lesões locais, introduzindo os germens juntamente a várias substâncias, e sacrificados os animais em vários tempos, inclusive as testemunhas, inoculadas com toxina sem germens. As lesões mais acentuadas no espaço de 5 horas da inoculação foram: dissociação do tecido conjuntivo, cujas fibras colágenas se apresentam tumefeitas e fragmentadas, destruição dos fibroцитos, histiocitos, reticulocitos, tanto nos pontos onde havia multiplicação bacteriana quanto em pontos distantes destes, nas margens da lesão ou mesmo além delas, onde os germens não eram presentes. Com 10 horas de inoculação os vasos mostravam-se trombosados, e desse tempo em diante a dissociação e a dissolução dos elementos celulares conjuntivos se fazia progressivamente. Em toda a parte lesada havia trombose vascular, com produção de fibrina. Nos animais injetados com sulfanilamida, juntamente aos germens da gangrena gasosa, encontravam-se acúmulos leucocitários na periferia da lesão, nos espaços com tecido conjuntivo e sob a pele em tórno dos músculos lesados. As lesões musculares encontradas por êle nos animais mostraram que o caminho da disseminação bacteriana parece ser o músculo, confirmando também MC NEE & DUNN, mas não há dúvida que antes das alterações do músculo, o tecido conjuntivo adjacente se desagrega, e suas lesões são já presentes quando o músculo tem ainda aparência normal.

Convem acentuar com FRASER, que a inoculação com germens puros, sem mais nada, é diferente na evolução da inoculação de germens associados a substâncias auxiliares ou "cooperadoras", necessárias para que a infecção se dê ou possa progredir. A produção efetiva da gangrena só se observa no segundo caso, mas o quadro histopatológico é bem diverso. Os germens injetados ou seus esporos, provocam leucocitose, e são fagocitados pelo mecanismo de defesa orgânica. No segundo caso, isto é, com a infecção de germens juntamente a substâncias auxiliares não há leucocitose e, ao contrário do sucedido no primeiro caso, os elementos de defesa são prontamente destruídos e eliminados, verificou ROBB SMITH.

A introdução da toxina sem germens promove lesões gangrenosa. Logo, se os germens por si sós nada fazem, juntamente às toxinas, ou estas exclusivamente promovem gangrena, resulta que o processo é uma *intoxicação pura e simples*, pouca importância tendo os germens, relativamente, que apenas funcionam como produtores de toxina. Aliás, esta concepção podia ser admitida pelo que se sabia de outros clostrídios patogênicos, do tétano e do botulismo, que por si mesmo são inócuos, mas com suas toxinas se tornam altamente patogênicos.

Também FAVATA & COL. assinalam nas infecções experimentais em cães ausência de reação inflamatória, convindo notar que nestes animais, nos quais também conseguiram OZORIO DE ALMEIDA & PACHECO doença experimental, para verificar o efeito curativo de O_2 , ela decorre muito lentamente, levando dias para evoluir.

FRASER acentua a significação da dissociação dos tecidos como factor da disseminação do germen, e do fosfolípídeo como acceptor de O_2 , parcialmente removido pela lecitinase que desse geito favorece diretamente a anaerobiose.

Em presença da toxina do *Cl. perfringens* as hemátias se alteram a tal ponto que o papel desse germen na anemia tem sido largamente discutido e até aceito como possível agente da anemia perniciosa de BIERMER. KAHN

encontrou no estudo da flora intestinal nos casos de anemia perniciosa predominância do *Cl. perfringens*.

MAC FARLAND & MAC CLEAN puderam evidenciar a presença de toxina livre circulante no sangue do gangrenoso, mas pode se admitir sua atuação a distância, asseveram FRASER & COL. A pesquisa não demonstra a existência de quantidades ponderáveis, dizem eles, mas nada impede que pequeníssimas quantidades vão-se acumulando e fixando no sistema nervoso central, apesar da inexistência de alterações nervosas, que entretanto podem existir, dizem eles, exigindo observações mais detalhadas.

FRIEDMANN & ELKELES discutem a transposição da barreira hêmatoencefálica (Bluthirnschranke) às toximas gangrenosas. Realmente, parece que muitas toxinas ou substâncias metabólicas neurotóxicas transpõem essa muralha. Os fenômenos neurotóxicos observados em geral nas infecções são dessa ordem: febre, caqueléa, torpor, insônia, agitação, delírio, colapso vasomotor.

Asseveram eles que a toxina gangrenosa não transpõe a barreira hêmatoencefálica mas pode atuar sobre o cérebro e a medula. Ainda mais, FRIEDMANN & ELKELES introduziram alisarina na circulação sanguínea e esta substância corou a massa encefálica sem corar o liquor, podendo-se admitir a penetração de substâncias no cérebro por via sanguínea. Entretanto, a toxina perfringens, da diarreia tóxica do carneiro ou "lamb dysentery", transpõe a barreira hêmatoencefálica.

Procuram ligar aqueles pesquisadores essa propriedade à carga elétrica, que nessa toxina é neutra, enquanto a de outras toxinas que não transpõem a barreira, como as toxinas tetânica, botulínica e diftérica, têm carga elétrica negativa.

FRASER estuda a gangrena gasosa experimentalmente. Observa, de começo que os clostrídios, incapazes de provocar gangrena se introduzidos no organismo, produzem edema e congestão no local onde foram inoculados, encontrando-se os microorganismos em estado de lise no interior dos leucócitos. Se o número de bactérias injetadas é excessivo, então se forma um abcesso ou um processo de necrose, seguido de cura espontânea. Justamente o inverso se observa quando o clostrídio patogênico é injetado juntamente com seus produtos tóxicos. Não ocorre lise nem fagocitose; o germen logo se multiplica e invade os tecidos. Suas toxinas atuam como agressinas, embora seu modo de ação não seja bem conhecido, admitindo-se que certos fatores atuem como auxiliares na infecção, vimos atrás.

Realmente, exagerou-se um tanto ou quanto a influência desses elementos auxiliares da implantação e proliferação dos clostrídios da gangrena no organismo, comenta FRASER, pois que observam-se casos de gangrena gasosa em pacientes nos quais a destruição dos tecidos era mínima e a circulação sanguínea local não fôra em nada perturbada.

Nêste particular FRASER aceita de preferência uma influência favorecedora dos ions cálcio do sólo, admitinda por BULLOCH & CRAMER, podendo-se conseguir a produção de infecções experimentais fulminantes em animais mediante a inoculação simultânea de cálcio ionizado. Apesar disso, não encontra êle explicação para as infecções tardias, como acontece nas intoxicações cirúrgicas subseqüentes, passadas semanas ou meses da primeira intervenção.

INTOXICAÇÃO

Mais importantes para conhecimento da gangrena são os estudos sobre os efeitos fisiopatológicos das suas toxinas. No início, só a clínica demonstrou esses efeitos, pela verificação da existência de ações locais e gerais caracterizantes da gangrena propriamente, e dependentes de repercussões nos centros reguladores do equilíbrio orgânico.

A natureza da toxina influi nas alterações observadas. Raramente no homem ocorre gangrena com um só germen, mas a dominância de um deles exerce modificações sensíveis na infecção.

FREI distingue dois grupos de produtos tóxicos nas gangrenas:

1) produtos tóxicos coloidais, antigênicos, portanto de natureza proteica :

2) produtos não coloidais, não antigênicos, produzidos pelos clostrídios ou por outros germens, do grupo das aminas tóxicas.

Não depende a atividade tóxica de capacidade proteolítica, até porque, diz FREI, nos meios em que a peptona foi decomposta, não há produção de toxina, e os próprios fermentos bacterianos de alguns clostrídios destroem a sua própria toxina produzida no meio de cultura em que vegetaram.

FREI chama atenção para o fato de que as lesões produzidas por toxina, e os próprios fermentos bacterianos de alguns clostrídios destroem a sua própria toxina produzida no meio de cultura em que vegetaram.

Também chama a atenção para o fato de que as lesões produzidas por toxinas não são gasosas, mostrando que os germens da gangrena não possuem fermentos que decompõem os tecidos com produção de gás.

A presença dos germens no organismo, a par da toxina propriamente, a conta de quem corre uma série de alterações as mais significativas na gangrena gasosa, gera outros produtos de decomposição dos tecidos, certamente influentes ou modificadores do quadro mórbido. Com efeito, tais produtos são significativos, e têm de ser levados em consideração no processo gangrenoso, mormente na repercussão geral sobre o organismo, porém a ação da toxina fica sendo sempre a base das alterações observadas, o elemento principal da afecção gangrenosa. É uma situação semelhante à da associação bacteriana, incluída por WEINBERG como significativa na gangrena natural, mas concorrente no trabalho dos clostrídios, que permanecem os agentes fundamentais da gangrena gasosa.

Vários pesquisadores assinalaram os efeitos das toxinas gangrenosas sobre animais de laboratório, facultando uma análise completa das alterações texturais e dos sintomas por elas provocados, resultando ficarem admitidas como responsáveis pelas alterações observadas e pela morte. Dentre esses efeitos poderia-se referir a acidemia assinalada por WRIGHT & FLEMING, confirmada por PACHECO & COSTA experimentalmente.

FISIOPATOLOGIA DAS TOXINAS GANGRENOSAS

Foram particularmente estudadas por PASTERNAK & BENGSTON as alterações anatômicas do coração provocadas pela toxina do *Cl. perfringens*, havendo êles encontrado distensão cardíaca, cujos vasos apresentavam paredes adelgadas, exsudato gelatinoso no pericárdio, algumas vezes peté-

quias, mais raramente hemorragias. Entretanto, estas eram constantes microscopicamente, notando-se infiltração no estroma, alterações na estrutura muscular cardíaca, cujas fibras apresentavam o aspecto de estádios da intoxicação. Coagulação e fusão das hemátias, formação de trombos hialinos também eram presentes.

Nas intoxicações prolongadas apareciam hemorragias endocárdicas e pericárdicas, edema intersticial e subendocárdico, moderados.

Apresentavam os capilares alterações degenerativas ao nível dos focos necróticos, cujo estrôma mostrava-se hialino, homogêneo, translúcido, dentro de 6 horas de intoxicação. As fibras musculares estavam distendidas, com degeneração granulosa fina ou grossa, tumefação, descoloramento, desaparecimento parcial ou total da estriação, transversal, ocasionalmente distensão das fibras por vacúolos que afastavam ou dissociavam as fibrilas. Os núcleos das fibras musculares foram poupados, embora se mostrassem pálidos e tímidos. Nos casos de intoxicações prolongadas por 24 horas aparecia deposição de gotículas de gordura em focos ou em aglomerados no interior do citoplasma. Notava-se degeneração fibrinóide, hialina, esparsa num segmento da fibra ou num grupo delas.

Mais freqüente, porém era a degeneração cêrea de ZENKER, a que atribuíram PASTERNAK & BENGSTON a morte dos animais.

Nas intoxicações em que os animais morreram em curto tempo notaram alterações degenerativas em partes da célula, ou em toda ela, localizadas nos ventrículos, apresentando disposição errática na massa muscular.

A degeneração cêrea só é encontrada na intoxicação crônica ou prolongada no tempo, e apresenta-se em focos ou disseminada. As células são convertidas em massa uniforme, sem estrutura, desprovidas de núcleo e de estriação, fortemente eosífilas ou intensamente basófilas, ou então resistentes à coloração. Tais massas têm forma de cilindros, salchichas, ou de pérolas em rosário. A musculatura lesada aparenta carne cosida, de aspecto, vítreo ou céreo, fortemente refringente. Outras vezes as alterações ainda se apresentam mais graves, com focos degenerativos e calcificação, coleção purulenta, enfim, uma verdadeira devastação cardíaca. Em nenhum caso foram vistos sinais de regeneração, revelando a gravidade dos processos de intoxicação.

Os gânglios nervosos cardíacos eram poupados; somente uma vez em três encontraram alterações degenerativas hialina das células de PURKINGE num dêles; as outras células apresentavam-se tumefeitas, empalidecidas e continham grânulos dispersos no citoplasma.

Embora as alterações vistas por PASTERNAK & BENGSTON não fiquem limitadas ao miocárdio, como vimos, esclarecem elas as verificações de LAUTENSCHLÄGER e de outros sobre as perturbações funcionais observadas no coração gangrenoso.

PASTERNAK & BENGSTON estudaram também os efeitos da toxina do *Cl. septicum* sobre coelhos, por via venosa, verificando que a morte dos animais se dá com uma dose que mata em pouco tempo, e que doses inferiores a estas não matam.

Confirmaram as verificações de LAUTENSCHLÄGER de que doses seguramente mortais, administradas de uma só vez, deixaram de sê-lo quando

divididas em doses repetidas e espaçadas. Outras vezes um animal morria em 2-3 minutos, enquanto outros, injetados com a mesma dose, sobreviviam indefinidamente. O tempo de duração da injeção não parece ter influência nos resultados, contrariando as verificações de LAUTENSCHLAGER e de STRAUB que viram doses mortais tornarem-se inócuas quando introduzidas espaçadamente, admitindo STRAUB que se trate de uma destruição parcial da toxina por oxidação no organismo.

Encontraram PASTERNAK & BENGSTON uma relação quase inversamente proporcional ao volume da dose inoculada, isto é, quanto maior o volume da dose introduzida tanto menor era o tempo de sobrevivência, seja em coelhos seja em camundongos.

LAUTENSCHLÄGER, DALE, BUTTLE & TREVAN estudaram os efeitos fisiológicos da toxina sobre o músculo cardíaco, e obtiveram resultados comparáveis ao efeito digitálico, que certamente concorre no mecanismo da morte. STRAUB confirmou as verificações de LAUTENSCHLÄGER, observando como efeito cardíaco uma queda da pressão sanguínea, seguida de elevação e nova queda progressiva até parada do coração. Acompanhava as alterações cardíacas a respiração, que na sua opinião é um fenômeno secundário.

Verificaram PASTERNAK & BENGSTON que os músculos têm poder neutralizante sobre as toxinas, mais acentuado pelo músculo voluntário que pelo músculo cardíaco. Por outras vias que não a venosa, a toxina apresenta tendência localística, admitem eles. Verificaram serem necessárias doses consideravelmente mais elevadas de toxina por essa via para provocar intoxicação.

Entretanto, o mecanismo aí é diferente. A observação mostrou que a toxina atuando mais demoradamente, provoca a ação neutralizante dos músculos, a qual pode correr a conta da oxidação admitida por STRAUB, o que PASTERNAK & BENGSTON não previram.

Apresentava o rim degeneração hidrópica, o epitélio tubular semeado de gotículas de substância coloidal, e ocasionalmente necrose de grupos celulares. Uma vez por outra necrose focal nas supurações, no músculo do coração edema intersticial e alguns focos hemorrágicos. Capilares trombosados, sem alterações das paredes vasculares. Fígado com área de necrose gordurosa, tumefação turva e descoramento das células parenquimatosas.

Nas cobaias as lesões foram mais acentuadas no rim, particularmente nos *tubuli*, cujas células apresentavam hiperemia e destruição protoplásmica, precedida de tumefação turva.

Nos coelhos mortos rapidamente, em 5-10 m., observaram edema pulmonar, com retração arterial. A par dessa lesão havia alterações funcionais que serão examinadas mais tarde.

Resulta, afirma PASTERNAK, que a toxina se difunde a todo organismo, provocando alterações generalizadas à distância, e os resultados observados se aproximam dos encontrados por outros pesquisadores que trabalharam com toxinas não purificadas.

FRASER & COL. inquerem as alterações da toxina perfringens tipo A, *in vitro*, sobre os tecidos conjuntivo, muscular, gorduroso, e nervoso (nervo ciático), postos em contacto com a toxina e mantidos na estufa a 37° durante 14 dias. O tecido conjuntivo sofreu amolecimento e fragmentação das fibras colágenas, o músculo apresentava fragmentação grosseira, com pro-

dução de gás, desaparecimento do endomísio, do tecido conjuntivo, dos núcleos do sarcolema, e vacuolização da fibra muscular. Pouca alteração aparentou o tecido gorduroso, embora houvesse arrebentamento das células e desaparecimento da gordura quando se fazia agitação do continente. No nervo ciático notaram fragilidade textural, distorção da camada de mielina e entumescimento do cilindro eixo. Não precisa dizer que em todas as experiências fizeram provas testemunhas, mergulhando fragmentos de tecidos em misturas de toxinas com antitoxina, para neutralizá-la, permanecendo os tecidos inalterados nessas misturas durante aquele tempo.

A toxina por eles injetada no músculo de cobaias determinou alterações do tecido conjuntivo antes de aparecerem as alterações do tecido muscular, notando picnose do núcleo dos fibrócitos, seguida de seu desaparecimento. As fibras colágenas mostravam-se dissociadas e, não raro, fragmentadas. A gordura desaparecera dos espaços intermusculares em poucas horas (6), pela ruptura das células gordurosas, e gotículas de gordura apareceram no líquido do edema.

As lesões musculares se lhes seguiram e se mostraram análogas as já conhecidas, aparecendo no perimísio alterações precedendo as do interior da fibra, cuja lesão se iniciava no núcleo.

Tendões e nervos persistem aparentemente íntegros, no meio da massa necrosada, mas acabam sendo também destruídos pela ação da toxina *in vivo*.

Nos vasos há dilatação e trombose, e tumefação do endotélio, mais acentuadas no local da injeção e em tórno dos gânglios regionais mas são vistas também em órgãos distantes, como no pulmão, no baço, particularmente quando a toxina é injetada no peritônio. A toxina exerce alterações nas hemátias, trazendo como consequência anemia secundária. Estes aspectos histopatológicos são vistos também quando se examina material de gangrena gasosa humana.

Um detalhe interessante é a ausência de reações inflamatórias no local onde se processa a gangrena gasosa, embora nos processos crônicos ela possa ser observada, e nos casos humanos seja referida, porém nela interferem os fatores de infecção secundária, constituídos principalmente por germes piogênicos. Mas na gangrena experimental o fato tem sido notado constantemente, tendo sido atribuído à existência de ação impediante ou retardária das toxinas gangrenosas sobre a mobilização leucocitária.

OUTROS FATORES DA GANGRENA GASOSA

Resulta das verificações clínicas e experimentais que a gangrena gasosa altera os tecidos onde se implanta, com especialidade o tecido muscular. Essas alterações são tão predominantes que os primitivos pesquisadores as assinalaram quase exclusivamente nas lesões observadas, a tal ponto que McLEENN classifica a gangrena gasosa como "essencialmente uma infecção dos músculos vivos".

Interessa saber o mecanismo dessa destruição, se depende ela da ação fermentativa ou tóxica, isto é, degenerativa.

E' assim que os fermentos, como lipase, complexos lipoprotêicos, lecitinase, hialuronidase, encontrados por ROBB-SMITH, são capazes, por si sós, de exercer ação destrutiva sobre a fibra e os outros elementos da organi-

zação muscular. Com filtrados de cultura isentos de germens ou toxinas pode-se reproduzir experimentalmente as lesões da gangrena, havendo efeito inibidor quando os filtrados são previamente neutralizados por antitoxinas, demonstrando claramente que as alterações observadas são promovidas pelas toxinas ou pelos elementos nelas existentes e vistos acima.

Na gangrena gasosa experimental a presença de filtrados ou produtos do metabolismo bacteriano revelou-se elemento essencial na invasão dos músculos pelos clostrídios, filtrados ou produtos tóxicos que por si só são capazes de proliferar e produzir a lesão gangrenosa.

Substâncias tóxicas e enzimas são presentes nos filtrados de culturas de clostrídios, embora não se saiba, afirma ROBB-SMITH, se aquelas existem nos músculos infectados. Delas, a lecitinase é capaz de desfazer a membrana da fibra muscular, bem assim das hemátias, e os líquidos resultantes dessa destruição podem funcionar como fatores de edema.

MACLEAN admite papel saliente da hialuronidase na infecção pelo *Cl. perfringens*, justamente o clostrídio mais freqüente da gangrena gasosa, pela hidrólise exercida sobre o tecido conjuntivo do intermísio, facilitando com isso a penetração e a disseminação dos germes.

De outro lado ROBB-SMITH observou fragmentação da fibra muscular conseqüente à sua contração, quando não possuía mais o retículo, ou se achava enfraquecida pela ação lipotrópica da toxina. Ele chama atenção para a particularidade da destruição do retículo da membrana não depender da necrose clostridiana, mas sim da influência piogênica e da necrose isquêmica encontrada também no músculo normal, privado de circulação, ou quando se lhe suprime o oxigênio tornando-o rapidamente necrótico.

Com efeito, diz ROBB-SMITH, é difícil senão impossível, determinar a influência das atividades enzimáticas no processo gangrenoso, ou melhor, o principal enzima responsável por esta ou aquela alteração textural, embora se conheça os seus efeitos *in vitro*. Não há dúvida, acrescenta, decorrer do trabalho de CROOK que a destruição das gorduras depende dos fermentos lipolíticos encontrados nos filtrados de cultura. Mas o mecanismo da exsudação de líquidos nos espaços texturais, e a relativa pobreza de depósitos fibrinosos, permanecem obscuros, no seu entender. Podia-se pensar, ajunta ainda, derivar o exsudato em grande parte do plasma dos tecidos, o que implicaria no aumento da fibrina presente, se REED & COL. não tivessem demonstrado possuírem os filtrados de culturas de *perfringens* um fermento fibrinolítico, existente também no músculo das cobaias experimentalmente infectadas por esse germen. Ademais, podia-se admitir que o edema resultasse do líquido intercelular, transferido das fibras por osmose do líquido intersticial.

A persistência das miofibrilas na intoxicação pelo *perfringens* revela largamente que o germen não produz enzimas proteolíticos de ação sobre a miosina. Antes de se conhecer bem, individualmente, o efeito dos fermentos existentes nos filtrados sobre os tecidos, fica difícil saber os efeitos locais e gerais da infecção.

O mecanismo de formação das bôlhas cutâneas foi examinado por WEINBERG & COL. que observaram alterações na substância colágena, encarregada de fixar a epiderme na camada de Malpighi às custas de uma rica

rede de fibrilas dessa substância, a qual se degrada pelo efeito do calor e dos álcalis. Mas ROBB-SMITH não acredita que seja exatamente este o mecanismo da formação das bôlhas cutâneas, porque nestas há disjunção derma-epiderme.

Fator significativo na dissociação textural na gangrena gasosa parece ser a hialuronidase que favorece, antecipando, a expansão da pele, na alteração exercida sobre o colágeno, como querem CHAIN & DUTHIE.

Os efeitos da toxina pura sobre os tecidos não aparecem quando esta é neutralizada. Por isso, o emprêgo local da antitoxina, como propuzeram BULLOCH & CRAMER em 1919, previne a gangrena, e o seu emprêgo tem indicação principalmente quando os ferimentos são profundos na massa muscular.

STONER & GREEN, segundo ROBB-SMITH, atribuem as alterações gerais observadas na gangrena gasosa à carência de trifosfato de adenosina, encontrada por eles nos tecidos, mas BOLLMANN & FLOCK objetam que o choque não aparece, a menos que a circulação do órgão tenha-se interrompido por mais de 3 horas, tempo suficiente para a regeneração da adenosina.

A incapacidade dos germens por si mesmos de promoverem o processo gangrenoso, já era prevista pelo que se sabia do tétano e do botulismo. Todos estes clostrídios podem ser incluídos num grupo único de clostrídios toxígenos, ao qual devem a característica de produzir doença sempre causada pelas toxinas.

Do botulismo já se sabia que a inoculação subcutânea do germen era perfeitamente tolerada e inócua. Resultou que as alterações observadas são do tipo da intoxicação pura e como o germen está ligado aos alimentos ficou a doença provocada por sua toxina como uma intoxicação alimentar pura.

Pouco diferente é o que se observa com o tétano, o clostrídio tetânico não se multiplicando no organismo, senão em condições especialíssimas e análogas áquelas que facultam a infecção gangrenosa. Ha mais de 50 anos VAILLARD & ROUGET verificaram que a introdução do *Cl. tetani* debaixo da pele era inoperante para a produção do tétano, sendo os germens logo prêsas dos fagócitos e conseqüentemente destruídos dentro de 2 ou 3 dias, exatamente como sucede com os clostrídios da gangrena, vimos acima. Não é de admirar que tal suceda. Realmente esses germens não são parasitos, tendo seu *habitat* na natureza onde exercem funções degradativas sobre a matéria orgânica, principalmente proteolíticos. Incidentalmente eles, ou suas toxinas (no caso do botulismo), penetram no organismo. Se as condições são favoráveis eles ali proliferam e mesmo em pequena escala promovem grandes distúrbios, produtores que são de toxinas altamente potentes.

Acentua FRASER que a gangrena gasosa se distingue das outras infecções justamente pela rapidez de sua evolução levando muitas vezes a um êxito fatal.

Realmente, parece que a bacilemia não é fator predominante na gangrena porque em mais de mil casos ZEISSLER & RASSFELD não encontraram germens da gangrena no sangue circulante em mais de 1/3 dos doentes. BENZONI acentua uma evolução excessivamente rápida de horas nalguns casos, fazendo pensar antes num envenenamento.

A GANGRENA GASOSA COMO DOENÇA NEUROTÓXICA

Meditando nos sintomas da intoxicação gangrenosa, na qual os sinais de intoxicação nervosa são evidentes, e nas analogias da doença provocada por alguns dêles, como o *Cl. tetani* e *Cl. butulinum*, imaginamos que a toxina gangrenosa, e por consequencia a doença provocada por ela, fosse, como aquelas, doença neurotóxica.

Com RITA ALMEIDA CARDOSO e ARAUJO COSTA conseguimos demonstrar a existência de lesões no sistema nervoso, em animais intoxicados em curto tempo ou prolongando a intoxicação.

Na intoxicação rápida, ocorrida dentro de 20 a 30 minutos, por via venosa, apareceram graves alterações nas células da medula, mórmente nas grandes células motoras das pontas anteriores, e também nalgumas das células das pontas posteriores e do bulbo raqueano, alterações não encontradas em animais testemunhas sacrificadas em plena saúde. As alterações constavam de cromatólise no corpo celular, picnose do núcleo, sendo conservada a bainha de mielina. As lesões eram mais acentuadas com a toxina do *Cl. histolyticum* e do *Cl. perfringens* — Figs. 1 a 3.

Promovendo intoxicação prolongada, mediante doses subletais e repetidas, observamos lesões no sistema nervoso central, constituídas por hiperemia, e em certas regiões, hemorragias perivasculares nas substâncias branca e cinzenta, em tórno dos vasos, edema e acúmulo de células gliais, com aumento e hipercromatose nucleares. Do mesmo passo havia descoramento

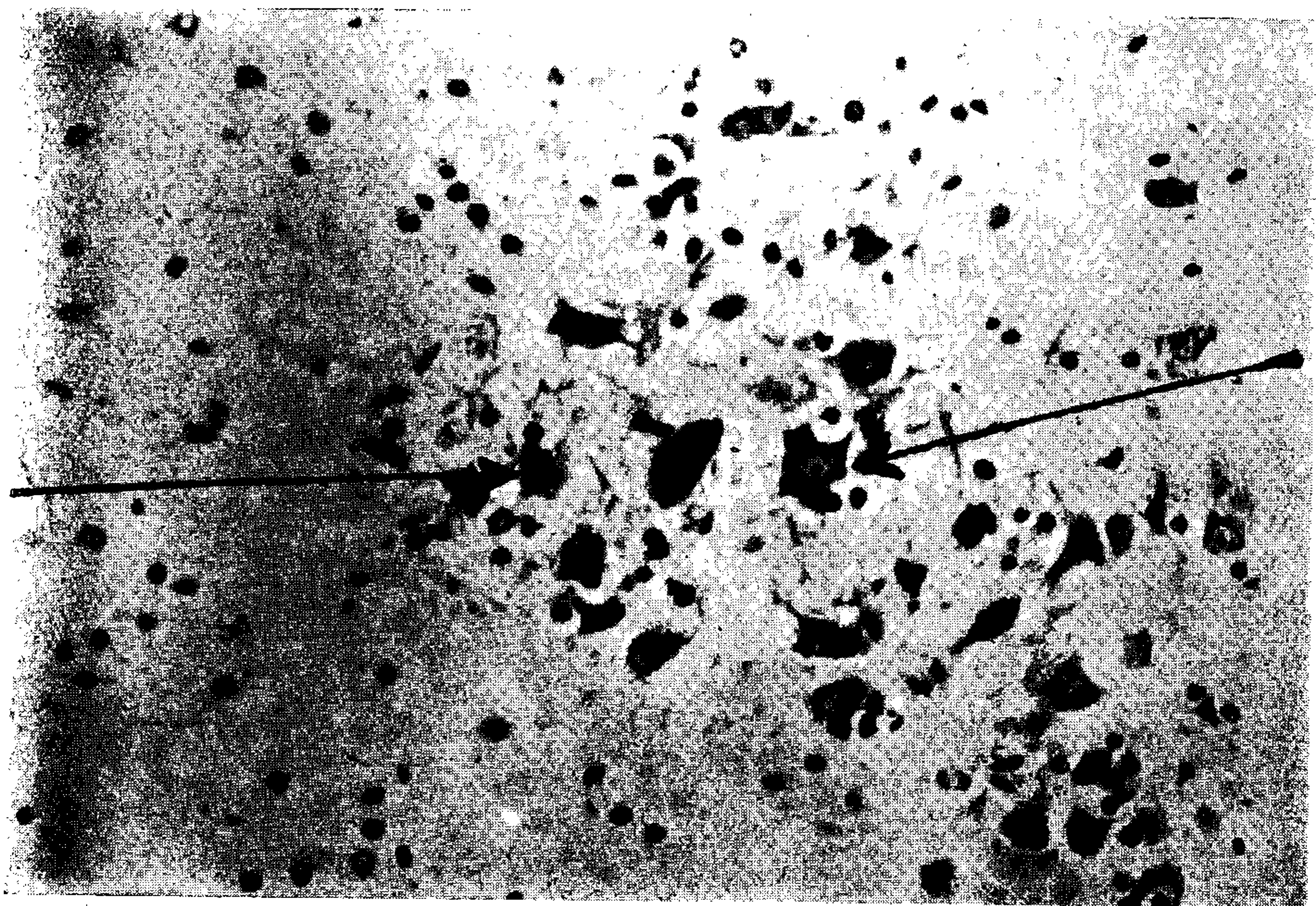


Fig. 1 — Corte da medula espinhal de camundongo. Liquefação e destruição das células nervosas. Toxina do *Cl. septicum*.

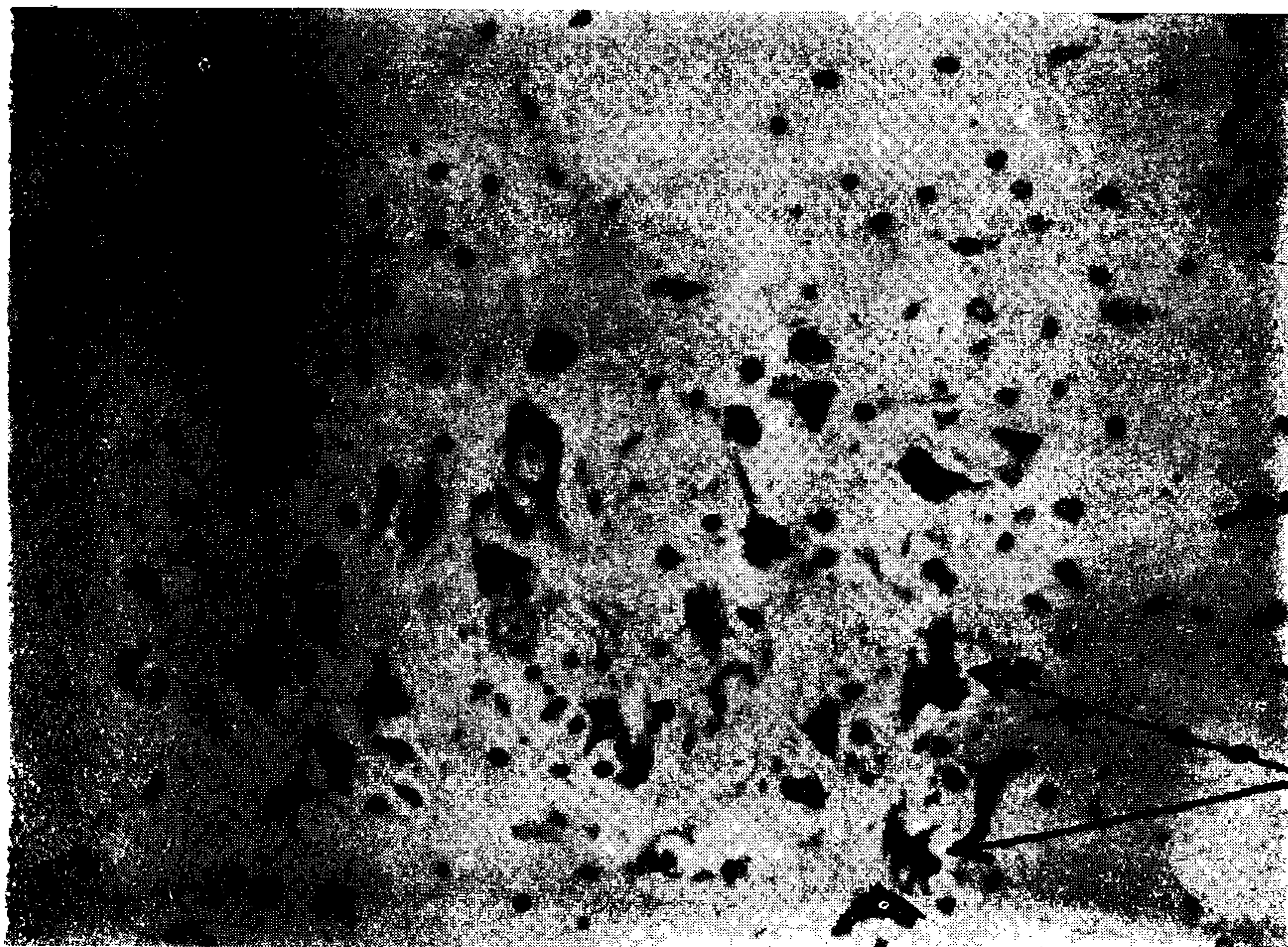


Fig. 2 — *Medula espinhal de camundongo. Tumeção aguda, liqueção, sombras celulares. Toxina Cl. perfringens.*

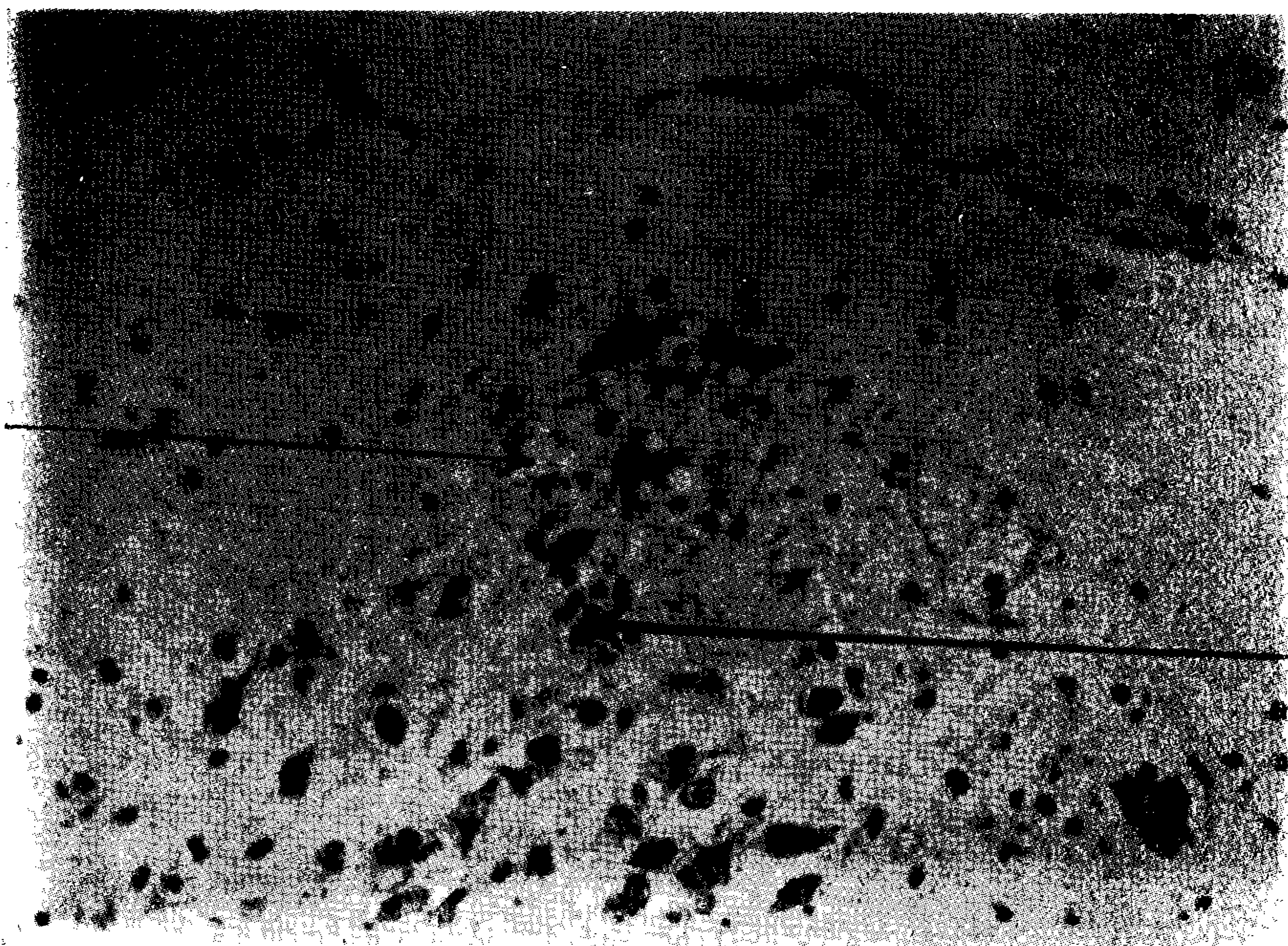


Fig. 3 — *Medula espinhal de camundongo. Segmento de células satélites (a), pequeno foco de edema na substância branca (b). Toxina Cl. perfringens.*

ou fragmentação da bainha de mielina e deformações baloneiformes. Alterações morfológicas foram vistas também no corpo celular nas mais diferentes regiões do sistema nervoso: cérebro, protuberância, bulbo e na medula espinhal. Essas alterações encontravam-se nas zonas edemaciadas ou hemorrágicas e pertenciam de ordinário ao tipo agudo de SPIELMEYER, isto é, entumescimento agudo e liquefação celular. De outras vezes as alterações constavam de aglutinação das granulações de NISSL, os prolongamentos dentríticos apresentavam aspecto sinuoso, e viam-se células do tipo das "células encarquilhadas" de SPIELMEYER. Frequentes também eram as sombras celulares envolvidas por células satélites em fase de neurofagia.

Em suma foram vistos:

- 1) entumescimento agudo e liquefação das células nervosas nas regiões examinadas.
- 2) Encarquilhamento de células isoladas.
- 3) Reação glial de neuronofagia.
- 4) Desmielinização.
- 5) Edema.
- 6) Hiperemia, hemorragias punctiformes e focos apopléticos.



Fig. 4 — Cérebro de cão. Dissociação das fibras de mielina (a), que aparecem fragmentadas (b). Toxina do *Cl. perfringens*.



Fig. 5 — Cérebro de cão. Deformação da bainha de mielina (a), células em balão (b), fragmentação da fibra nervosa.

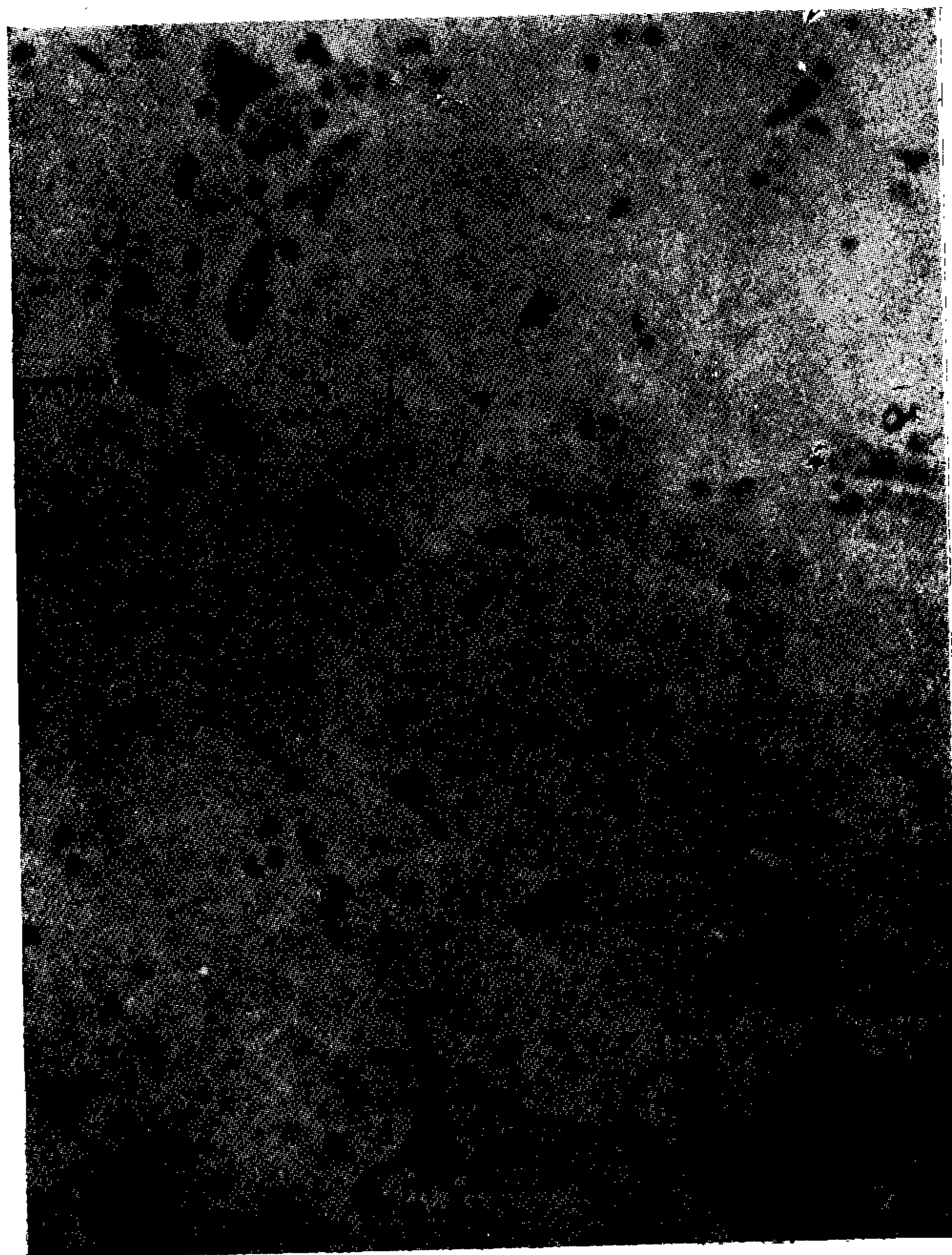


Fig. 6 — Bulbo raqueano de cão. Células do núcleo da substância reticulada com entumescimento agudo (a); início de encarcilhamento (b), sombras celulares (c).



Fig. 7 — Cérebro de cão. Edema perivascular próximo a um vaso sanguíneo, tumefação e liquefação de células nervosas.

As alterações acima tanto se observaram na intoxicação rápida quanto nas prolongadas, e foram realizadas em camundongos e em cães intoxicados artificialmente.

Estabelecida a existência de lesões somáticas do tecido nervoso na intoxicação gangrenosa, caberia verificar se eram estas acompanhadas de perturbações funcionais. Para isso nos valem, com ARAUJO COSTA, MOUSSATCHÉ e THIAGO DE MELLO, do método de OZORIO DE ALMEIDA e colaboradores, na chamada "preparação de medula isolada trem posterior", que tem servido, na asserção do pranteado fisiologista patricio, para medir a atividade funcional do sistema nervoso, contando-se o tempo de duração dos reflexos espinhais na pata pinçada. Os animais intoxicados previamente apresentavam reflexos retardados, em comparação com as testemunhas. Determinaram então as toxinas gangrenosas encurtamento daquele tempo, revelando alterações funcionais das fibras nervosas da raque.

Finalmente medimos, com THIAGO DE MELLO e ARAUJO COSTA, a atividade dehidrogenásica do cérebro de camundongos ajuntando à toxina do *Cl. histolyticum*, pela técnica de THUNBERG. Observamos uma dilatação no tempo da atividade redutora do azul de metileno com os cérebros de camun-

TOXINA DE
CL. PERFRINGENS

0.01 / 100 g de cá
20-XII-1945
Temp. do labor.: 26°C.2

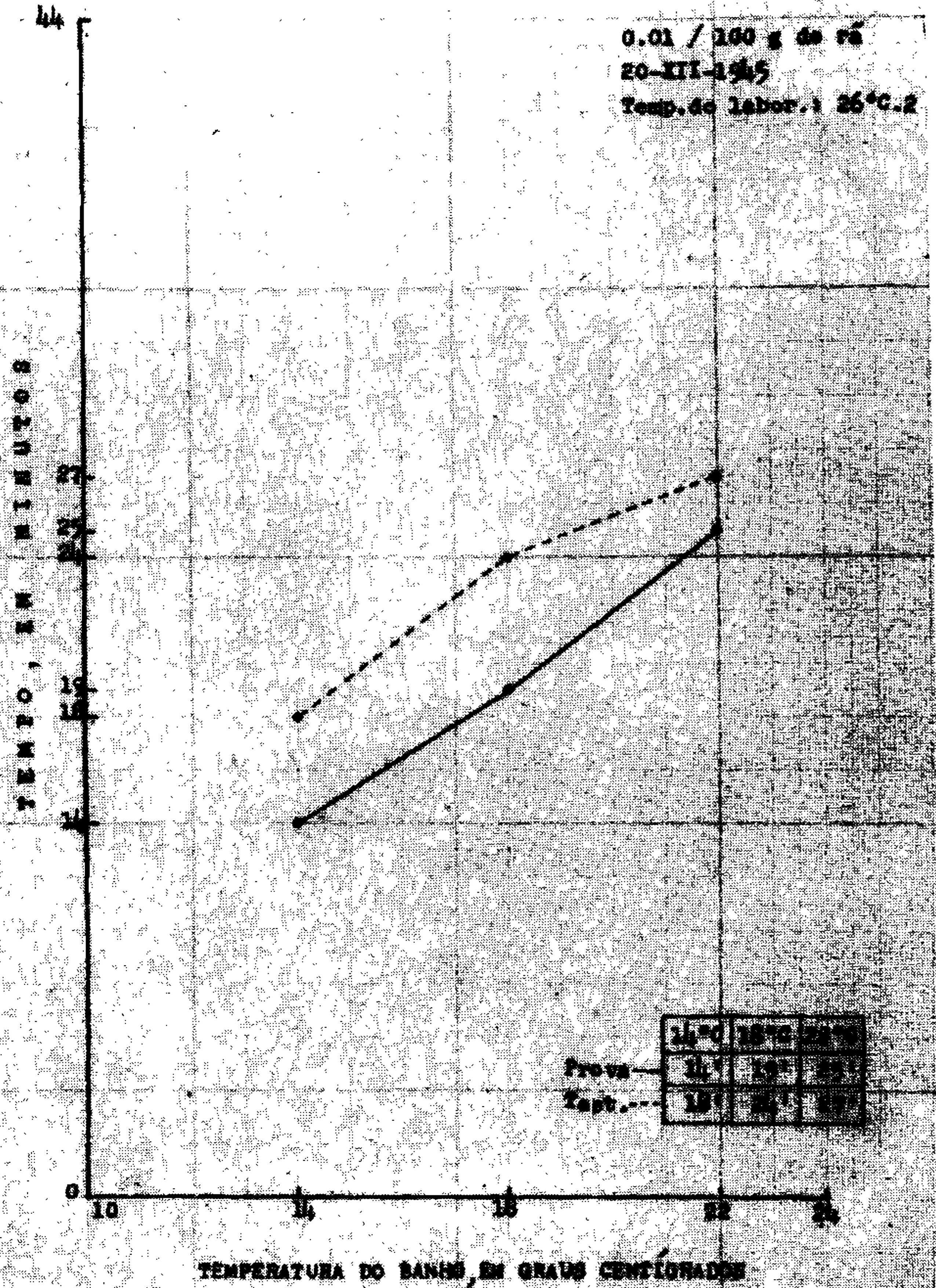


Fig. 8

TOXINA DE
CL. PERFRINGENS

0.01 / 100 g de cá
20-XII-1945
Temp. do labor.: 26°C.2

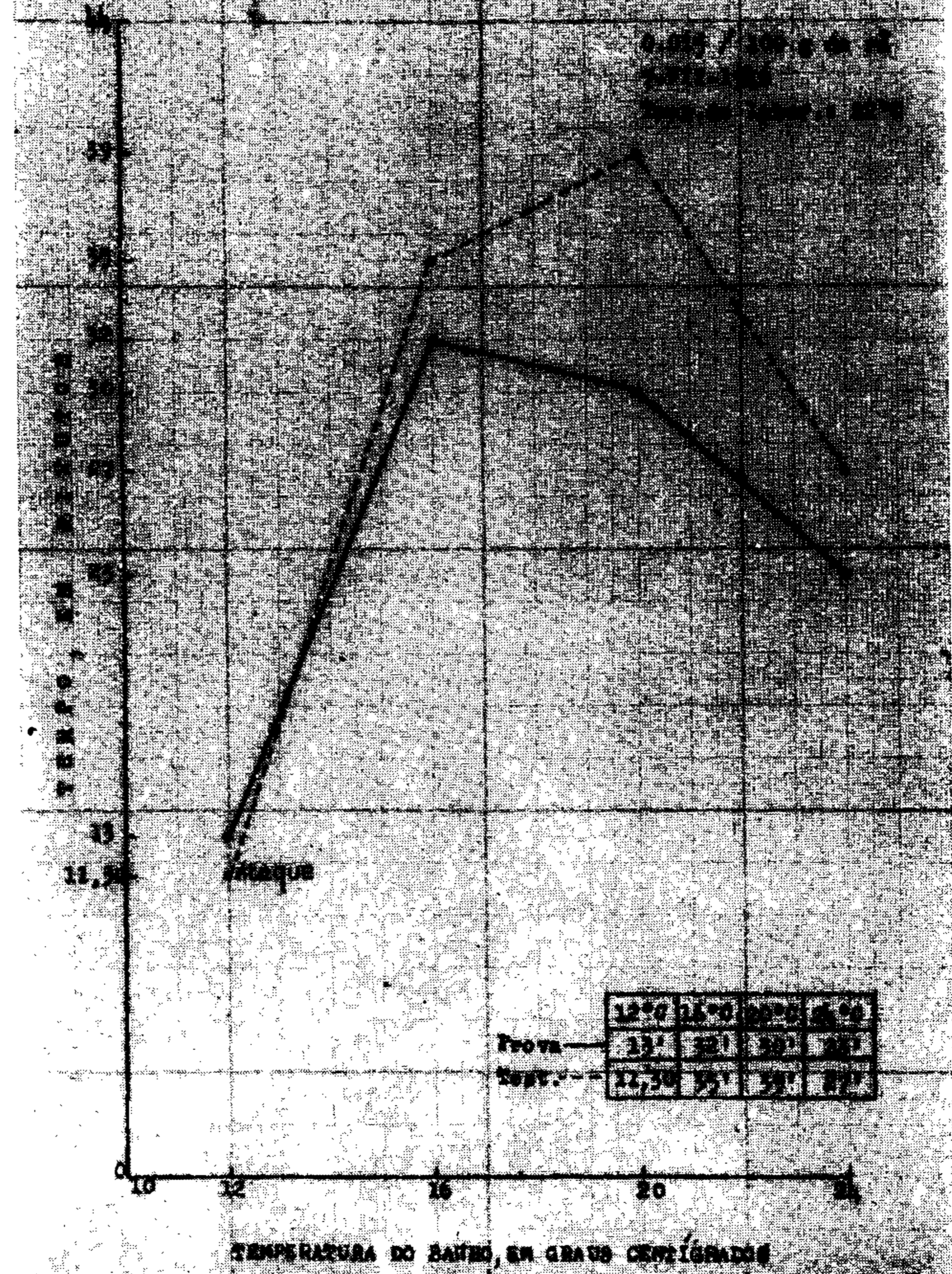


Fig. 9

TOXINA DE
CL. PERFRINGENS

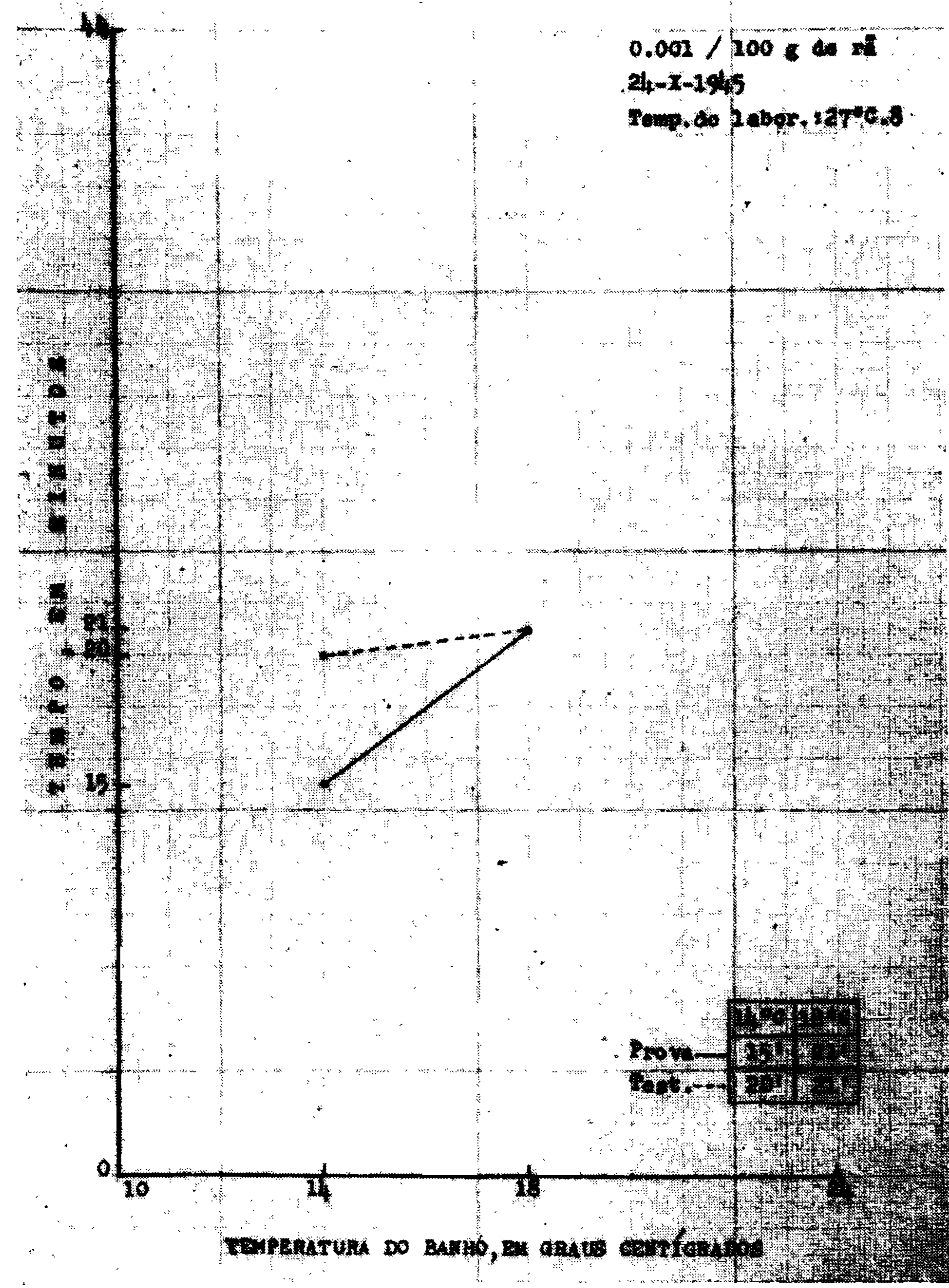


Fig. 10

TOXINA DE
CL. OEDEMATENS

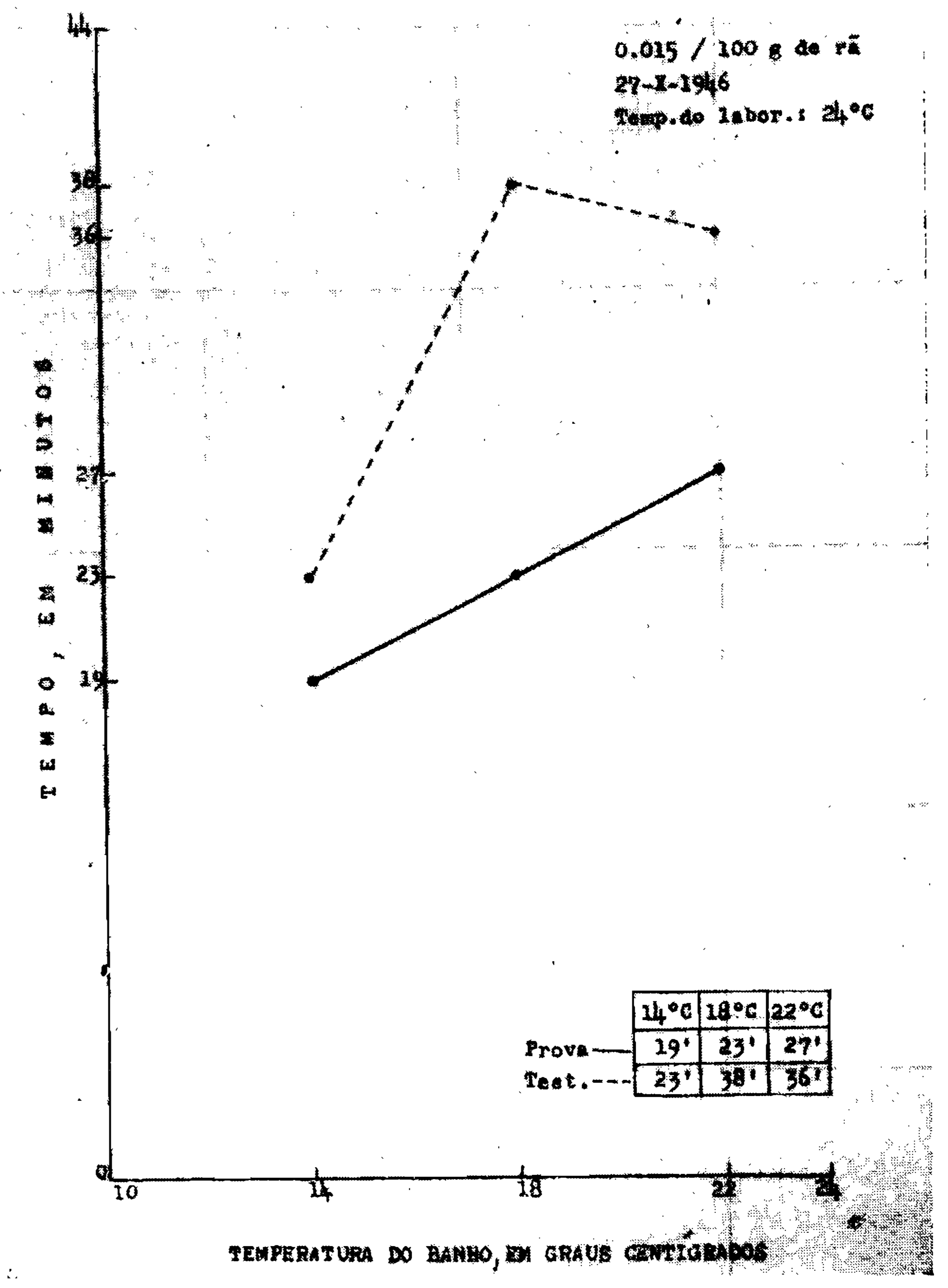


Fig. 11

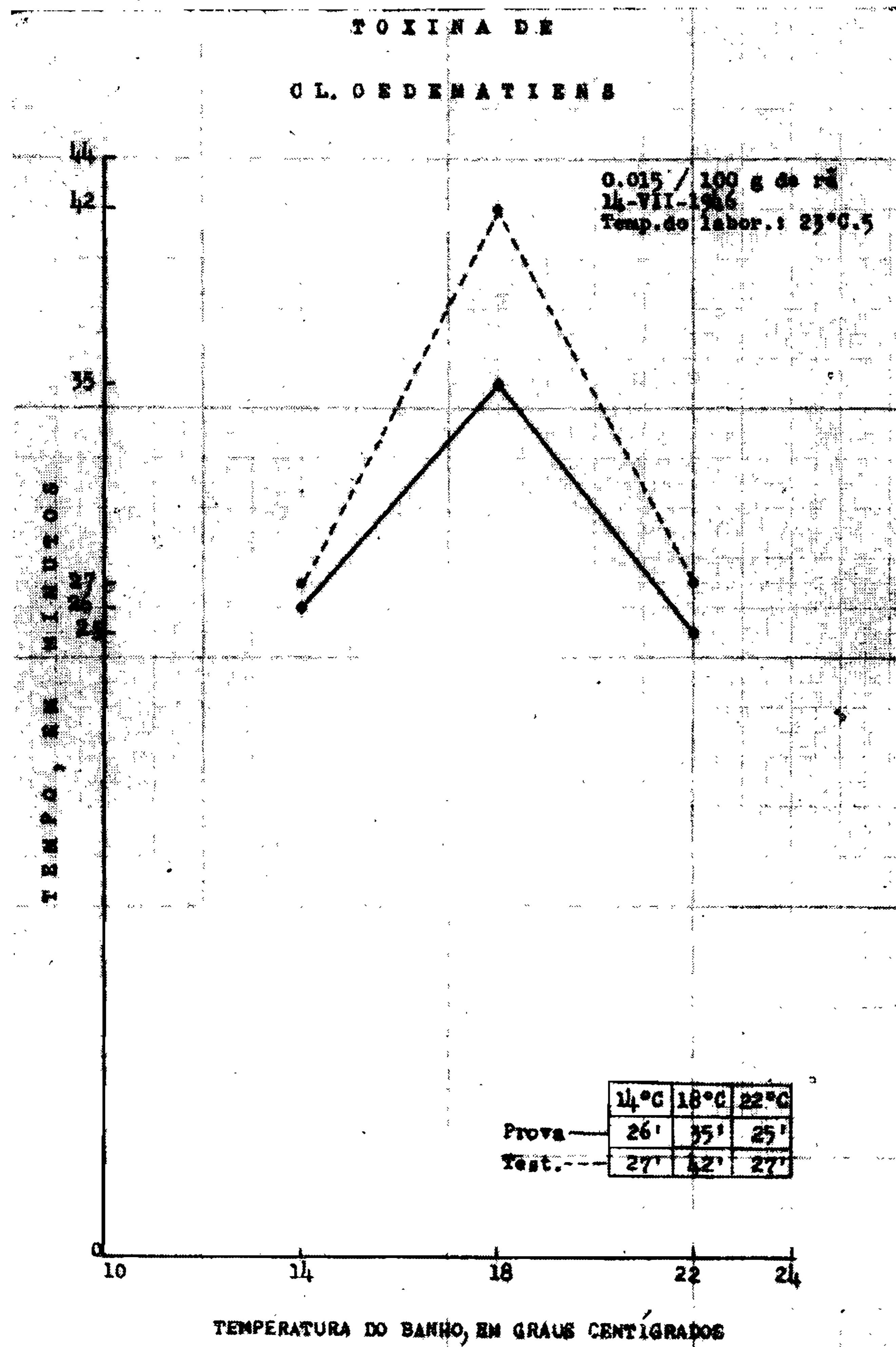


Fig. 12

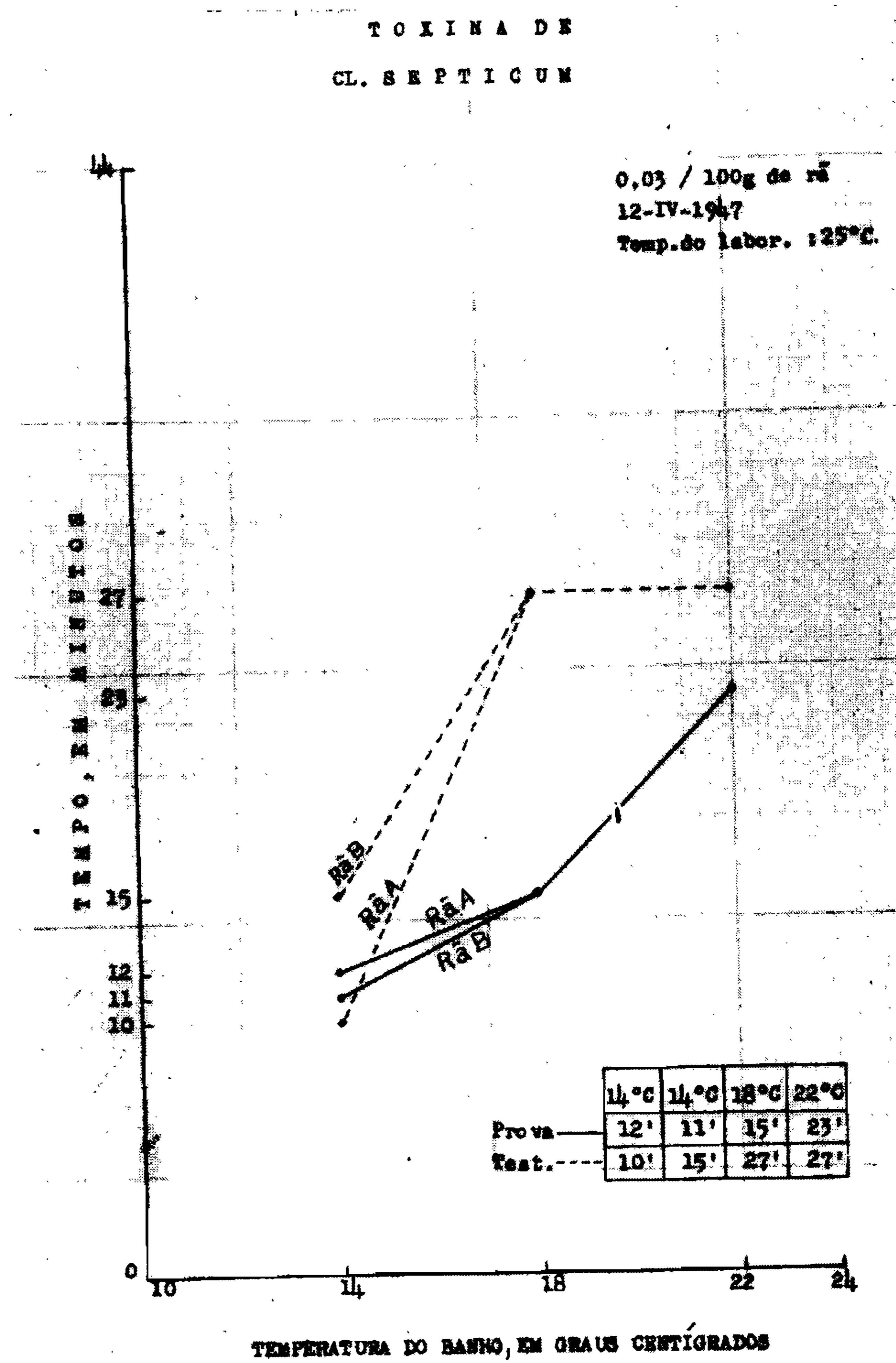


Fig. 13

dongos, após uma hora de contacto com a toxina, em comparação com os cérebros de animais normais. As determinações do descoramento feitas logo após a junção das toxinas não foram estatisticamente significativas. Resultados análogos foram observados usando cérebro de animais previamente intoxicados, com uma hora ou mais, acentuando-se a demora do descoramento com o tempo de intoxicação e se mostraram estatisticamente significativas.

TABELA I

Intoxicação "in vitro". Tempo de descoramento do azul de metileno pelo extrato aquoso de cérebro de camundongos normais, na presença e na ausência de toxina do *Clostridium histolyticum*

Mistura dos reagentes	Toxina (mg)	N.º	Tempo de descoramento (segundos)		
			Média	Limites	Desvio padrão
Imediata	0.0	20	422	270-570	± 74.5
	1.0	20	401	300-540	± 62.2
	0.0	20	431	255-615	± 92.7
Depois de 1 hora	1.0	19	525	420-660	± 68.5

TABELA II

Intoxicação "in vitro". Tempo de descoramento do azul de metileno pelo extrato aquoso de cérebro de camundongos normais e intoxicados durante 1, 2 e 3 horas com 0.1 mg de toxina de *Clostridium histolyticum*

Camundongos	N.º	Tempo de descoramento (segundos)		
		Média	Limites	Desvio padrão
Normais	19	412	315-510	± 49
Intoxicados :				
1 hora	20	364	300-465	± 43
2 horas	20	435	330-495	± 40
3 horas	22	429	345-540	± 56

De passagem podemos assinalar que observamos aparecimento de paralisia nos camundongos intoxicados, na fase final da intoxicação, vista na fotografia n. 14.

Nos animais intoxicados aparecia em curto tempo, dentro de uma hora da introdução da toxina, uma hiperemia das meninges com formação de focos hemorrágicos, sob aparência de manchas vermelhas ao longo da sutura mediana, visíveis pela transparência da calota craneana.



(Fig. 14) (1)

Resultam das experiências que a fibra nervosa sofre na sua integridade, perdendo atividade condutora de influxo nervoso e na atividade respiratória. Essas alterações se instalam em curto tempo, provavelmente antes que lesões locais se tenham desenvolvido notavelmente, como que precedendo-as.

As presentes verificações deslocam o centro de atividade das toxinas gangrenosas para o sistema nervoso central e justificam a criação de uma *teoria neurotóxica* para a gangrena gasosa que estabelecemos anteriormente.

Realmente, as lesões texturais dos músculos e tecidos adjacentes, não explicariam a morte rápida observada na maioria dos casos de gangrena gasosa, tampouco o seu súbito agravamento, que em horas pode ameaçar a vida do paciente.

Com efeito, o desequilíbrio nervoso reflete-se no equilíbrio orgânico e arrasta consigo o agravamento de qualquer mal.

De outro lado, os demais clostrídios anaeróbios-tetânico e botulínico, provocam intoxicações exclusivamente nervosas, isto é, são doenças essencialmente neurotóxicas. As analogias existentes entre esses dois germens e os da gangrena gasosa, foram de molde a grupá-los no gênero *Clostridium*.

Entre êles haveria diferenças com relação a influência sobre o sistema nervoso, podendo-se agora aproximá-los todos três, neste particular, como produtores de toxinas neurotóxicas.

(1) As ilustrações foram retiradas dos trabalhos referidos no texto.

As nossas verificações parece-nos que não têm somente esse mérito, mas ainda uma aplicação na clínica, orientando o prático na vigilância e assistência ao sistema nervoso central, o grande controlador do equilíbrio orgânico, inclusive das defezas naturais do organismo nos casos de gangrena gasosa. Tudo está em saber como acudir a êsse sistema, mas não resta dúvida que deve ser cuidado.

De outro lado, as alterações nervosas explicariam muitos sintomas da gangrena gasosa correlacionadas ao sistema nervoso, bem como a morte rápida em curto tempo que só uma debacle desse sistema pode explicar.

BIBLIOGRAFIA

- BAKER, A. B.
1943. Am. J. Path. 19:709.
- BENNET, H. W.
1932. Vet. J. 88:248.
- BULLOCH, W. E. & CRAMER W.
1949. Proceed. Roy. Soc. 90:513.
- BUTTLE, G. A. H. & BREVAN, G. W. APUD ROBERTSON
1929. System of bact. 3: Cap. IX.
- CALLENDER & COL., *apud* FAVATA & COL.
- CAMPBELL, J. A.
1931. Phys. Rev. 1.1.
- CHEVALIER & CREERS
1909. C.R.S. Biol. 66.
- CLOOK, R. O.
1938. Surg. Gyn. Obst. 66:878.
- COMBIESCO, D.
1928. An. Inst. Past. 38:855.
- ELLINGER — *Apud* Fraser.
- ELISCHER, J.
1876. Wirch. Arch. 66, 64.
- FAVATA, B. V., DOWDY, A. H., SEWELL, R. L. & VINCENT, J. G.
1944. Surg. Gyn. Obst. 79:660.
- FILDES, P.
1929. Brit. J. Exp. Path. 8:387.
- FRAENKEL, E.
1899. Münch Med. W. p. 1.420 e 1.371.
- FRAENKEL, E.
1902. Zeit. f. Hyg. 40:99.

- FRASER, J.
1919. Med. R. — Counc., sp. Rep. Ser. 39 : 6.
- FREL, W.
1936. Erg Allg Path. und. Path. Anat. 31:123.
- FRIEDMAN, W. & ELKELES, A.
1934. Lancet 1:718 e 775.
- HENRY H. & LACEY, M.
1920. J. Path. Bact. 23:273.
- HENRYS ROBERTS E. & COWELL, C. M.
1916. J. Path. Bact. 21:473.
- VON HIBLER, E.
1908. Untersuchungen über die Pathogenen Anaeroben, Jena.
- HOLDER, H. G. & MACKAY, E. M.
1924. Milit. Surg. 90:509.
- HALL IVAN C.
1918. J. Bact. 1928: 15.
- KAHN, M. C.
1924. J. Med. Res. 43, 155, 1924; J. Inf. Dis. 35:423.
- KELAWAY, C. H., TRETHER, E. R. & TURNER, A. W.
1940. Austr. J. Exp. a. Med. Science, 8:253.
- KETTLE, E. H.
1919. R. p. Med. Res. 39:173.
- KITASATO, O.
1890. Zeit. f. Hyg. 8 e 55.
- KLEIN, E.
1895. Cent. fuer Bakt. 15 : 276, 598, 756, e 1894, 18: 105; 636; 737.
- KENDALL A. & SCHMIDT, E.
1926. Proc. Soc. Exp. Biol. a Med. 24:104.
- KROOP B. & SMITH G. D.
1941. War Medicine 1: 682.
- LAUTENSCHLÄGER A.
1928. Arch. F. Exp. Path.
- MAC FARLANE R. G. & MAC LENNAN, J. D.
1945. Lancet 149:239.
- McNEE, J. & DUNN, J. S.
1917. Brit. Med. J. 1: 789.
- OZOR' O DE ALMEIDA M., MOUSSATCHÉ H., VIANNA DIAS, M.
1938. Livro Jubilar do Prof. Lauro Travassos, p. 359.

- OZORIO DE ALMEIDA, M. MOUSSATCHÉ, H. VIANNA DIAS, M.
1914. Rev. Bras. de Biol. Pag. 195, 165 e 293.
- OZORIO DE ALMEIDA, A. & PACHECO, G.
1941. Rev. Bras. Biol 1 (1):1.
- PACHECO, G. THIAGO DE MELLO. M.
1950. Apresentado ao 5.º Congresso Int. Microb. Em impressão.
- PACHECO, G. ARAUJO COSTA, G.
1947. Rev. Bras. Med. 4: 13.
- PACHECO G. & MOUSSATCHÉ, I. COSTA, G. A. & THIAGO DE MELLO M.
1947. Mem. Inst. Osw. Cruz, 45 (3): 609.
- PACHECO G., CARDOSO, R. A. & COSTA, G. A.
1947. Brasil Med. 59:375, 1945 e Mem. Inst. Osw. Cruz, 45:881.
- PACHECO, G. & COSTA, G. A.
1941. Rev. Bras. Biol. 1:145.
- PACHECO, G. & COSTA, G. A.
1940. O "Hospital", 17, n. 3.
- PASTERNAK J. G. & BENGSTON, I.
1937. Nat. Inst. of Health. Bull. n. 168.
- REED, G. B., OHRR, J. H. & BROWN H. J.
1943. Bact. 45:475.
- ROBB-SMITH, A. H. T.
1945. Lancet 249:362.
- SACQUEPÉE, E.
1915. Press. Med. 23:113.
- SPADAFINE, L.
1923. Patologica 24:597.
- STRAUB, W.
1919. Müunch. Med. Woch. 66: 89.
- TAYLOR — *apud* ENRYS — ROBERT & COWELL
- VALDEYER
1906. Arc.h f. Path. Anat. und. Phys. 34:473.
- VAILARD, L. & ROUGET, J.
189.2 An. Inst. Past. 16:385.
- WEINBERG, M., NATIVILLE, R. & PREVÔT. A. R.
1937. Les Microbes Anaerobes, Paris.
- WRIGHT & FLEMING
1924. Bull. War Med. II: 251.
- ZEISSLER J.,
1930. in Kolle & Wassermann Handb. der Path. Mikroorg. 3.i Ed. vol. 10.
- ZEISSLER, J. & RASSFELD, L.
1929. Cent. f. Bakt. 100:24.

SUMMARY

Since von Hibler gas gangrene has been considered a local infection with systemic symptoms. When we consider some of the symptoms of gas gangrene, those of the central nervous system are in evidence being similar to those observed in tetanus and botulism. It is likely therefore that gas gangrene intoxication and the disease caused by it are of neurotoxic nature.

With Almeida Cardoso and Araujo Costa we were able to demonstrate lesions in the central nervous system of animals which had been intoxicated during a short period of time as well as in those with intoxication of longer duration. In acute intoxication, after intracerebral inoculation, severe alterations were seen within 20 to 30 minutes in the cells of the spinal cord, specially in motor cells and also in some cells of the posterior cord and spinal bulb. The changes consisted in chromatolysis and picnosis and were more marked in animals intoxicated with *Clostridium histolyticum* and *Cl. perfringens* toxins. Myelin sheath was unchanged.

In delayed intoxication with greater and repeated doses lesions of the central nervous system (brain, protuberance, medulla oblongata and medulla spinalis) were observed. They consisted in hyperemia, perivascular hemorrhages in white and grey substances, oedema, accumulation of glia cells with enlarged and hyperchromatic nuclei, fragmentation of the myelin sheath and ballooning degeneration of the described by Spielmeyer. Such changes were found in the swollen and hemorrhagic zones and were generally similar to those found in the acute type of Spielmeyer (acute swelling and liquefaction). Other changes found sometimes were agglutination of Nissl's bodies, sinuous appearance of the dendritic endings, shrunken cells of Spielmeyer and neuronophagy around "ghost" cells.

In short the changes found were :

- 1) acute swelling and liquefaction of ganglion cells;
- 2) shrinkage of isolated cells ;
- 3) glial reaction (neuronophagy);
- 4) desmyelination;
- 5) oedema;
- 6) hyperemia, punctiforme hemorrhages and apoplexy.

(Figs. 1-7)

These alterations were seen in both short and prolonged intoxications (repeated sub-lethal doses of toxins).

In order to verify the existence of physiological troubles in consequence of the intoxication of central nervous system we employed with Araujo Costa, Moussatché and Thiago de Mello, the method of Ozorio de Almeida and coworkers, the so called "preparation of isolated spinal cord of frog" proposed for the measurement of the functional activity of the central nervous system. Animals which had been previously intoxicated showed lowered spinal reflexes in comparison with the controls. This observation evidence that gas gangrene intoxication could reduce the nervous activity revealing functional alterations in the nervous fibres of the spinal cord (Figs. 4, 5, 6).

Furthermore to demonstrate the deficiency of nervous activity we measured, with Thiago de Mello & Araujo Costa the dehydrogenase activity of brains of mice, adding the toxine of *Cl. histolyticum* to the nervous tissue. Using Thunberg's technic we observed a delay of the reduction of methylene blue with the brains of mice when the tissues had been in contact with the toxin during one hour, in comparison with the brains of normal animals. The delay in reduction observed as soon as the tissue came in contact with the toxin was not statistically significant. When we used the brains of animals previously intoxicated after one hour or more, the reduction was delayed and this delay was statistically significant (Tables 8-13).

In the final stage of the intoxication paralysis was observed in intoxicated mice (Fig. 14).

The experiments demonstrated that nervous fibres suffered in their integrity and lose their physiologic activity of conduction of the nervous influx; these alterations were noted within a short period of time, probably before significant lesions had developed.

The above results suggest that the center of activity of gas gangrene toxins is the central nervous system and justify the neurotoxic theory for gas gangrene which we proposed previously.

In fact, the actual lesions of the muscles and adjacent tissues do not explain the rapid death observed in most cases of gas gangrene nor the sudden appearance of distressing symptoms.

The etiologic agents of tetanus, botulism and gas gangrene belong to the genus *Clostridium*. The presence of central nervous system alterations and the symptoms in gas gangrene are another feature in common with tetanus and botulism.

As a result of our research practitioners must pay more attention to the nervous symptoms that probably explain the death sometimes observed in that disease.