

O CLOSTRIDIUM TETANI E O TÉTANO*

Walter Tavares **

I — CARACTERES MORFOLÓGICOS E BIOLÓGICOS DO *C. TETANI*

O *C. tetani* é uma bactéria descrita por Nicolaier em 1894, agente causador do tétano. A bactéria é isolada de amostras de solo, fezes de animais e homem e das feridas tetanígenas. É um bacilo anaeróbio estrito, produtor de esporo que lhe permite sobreviver em condições de aerobiose e produtor de uma exotoxina que se fixa ao sistema nervoso, provocando a sintomatologia da doença.

A — MORFOLOGIA

A morfologia do *C. tetani* sofre variações em função do meio de cultura, da presença ou não de oxigênio, do tempo de cultivo. Não é fácil o seu isolamento em cultura pura, uma vez que há grande frequência de flora anaeróbia esporulada ao seu lado nos focos de infecção, bem como de outros germes anaeróbios facultativos.

O bacilo apresenta uma forma vegetativa e outra esporulada. A forma vegetativa se apresenta como um bacilo de extremidades arredondadas, com largura variando de 0,3 a 0,6 μ e de comprimento muito variável, mas em geral de 2 a 5 μ . Não raramente, é encontrado sob a forma filamentosa em culturas jovens, tais formas entrando em divisão rapidamente. As

formas bacilares que não formam esporos gradualmente vão perdendo sua afinidade pelos corantes da anilina e em alguns dias tornam-se autolizadas.

O desenvolvimento dos esporos em culturas sofre variações. Algumas amostras esporulam rapidamente, enquanto que outras o fazem lentamente. As cepas que formam esporos rapidamente, em geral o fazem no 2º dia de incubação em agar sangue; nas amostras de esporulação tardia, os esporos aparecem no 5º ou 6º dia. A morfologia do esporo depende do estado de desenvolvimento. Inicialmente tem forma oval, localizado em uma das extremidades do bacilo e não retém a fucsina. Em seguida toma o aspecto esférico e se cora intensamente pela fucsina. O remanescente do citoplasma que originariamente cercava o esporo desaparece, com exceção da parte distal onde permanece uma pequena porção. O contorno do esporo é usualmente mais escuro que em outros bacilos esporulados. O esporo só adquire a maturidade quando o centro não mais adquire coloração, mostrando que a capa externa está completamente constituída. O esporo contém grande quantidade de ácido dipicolínico, ausente na forma vegetativa, tal ácido formando complexos com cálcio, o que dá resistência à capa envolvente (esporoteca). O esporo não se torna livre do corpo bacilar, mesmo nas culturas velhas. Em alguns casos em que existe separação do esporo do

** Trabalho do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Universitário Antonio Pedro (Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense) — Niterói — Estado do Rio de Janeiro.

*** Professor Assistente da Disciplina de Clínicas de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Univ. Fed. Fluminense.

Recebido para publicação em 1.9.72.

corpo bacilar, um fragmento do corpo permanece ligado ao esporo e a aparência é semelhante ao do *C. sphenoides*. A forma típica do bacilo tetânico, com esporo terminal, é chamada forma em plectridio, daí porque autores, sobretudo da escola francesa, denominam o bacilo tetânico de *Plectridium tetani*.

Em algumas culturas, formas bizarras de bacilos são encontradas, vendo-se esporos predominantemente ovais, bacilos que permanecem em forma filamentosa, esporos de localização sub-terminal ou central, bacilos piriformes e outras aberrações. Tais formas bizarras não são frequentes e podem ser encontradas em todas as amostras do bacilo tetânico, sejam toxinogênicas ou não, embora sejam mais encontradas em amostras não toxinogênicas.

O *C. tetani* apresenta motilidade por meio de 30 a 50, às vezes mais, flagelos peritriquios. A motilidade não é facilmente demonstrável, variando com o meio de cultura, a idade da amostra e a cepa analisada. Não apresenta cápsula. É um bacilo Gram positivo, mas tal afinidade pelo corante só se manifesta nas formas jovens, tornando-se Gram negativo nas culturas envelhecidas. Por vezes passam a ser Gram negativos em tempo muito curto de 2 a 4 dias.

Formas L foram descritas por Dienes, cultivando o bacilo sob anaerobiose em agar contendo penicilina em uma escavação. Refere o aparecimento de colônias com bacilos em forma L e que a realização de sub-culturas a partir daí, seja em meios com ou sem penicilina, dá origem a colônias L. Estas formas não revertem à forma bacilar e não mostraram patogenicidade para o camundongo. Formas L surgem também em presença de glicina, havendo referência que tais formas conservam sua propriedade toxinogênica.

B — ASPECTOS CULTURAIS

O *C. tetani* é um germe que exige anaerobiose para seu desenvolvimento, havendo exceções a esta exigência que serão referidas posteriormente. Assim, a obtenção de colônias só se dá quando placas de agar são incubadas em anaerobiose, sendo o meio ótimo quando o vácuo está entre 3 a 8 mm de Hg. No entanto o bacilo vegeta em caldo e meio sólido mantido em aere-

biose, abaixo do ponto de penetração do ar.

A cultura em caldo simples a 37°C. mostra turvação a partir do 2º dia, sendo o crescimento lento e sem formação importante de gás. A cultura apresenta cheiro ativo de esterco. Em placa de agar incubada a 37°C. sob anaerobiose, formam-se colônias acinzentadas, com limites mal definidos, medindo 2 a 5 mm de diâmetro em cerca de 3 dias, com superfície irregular e granular e com projeções filamentosas. Algumas cepas formam colônias com centro grosseiro, translúcido e amarelomarron e com periferia fina, transparente e descorada. Em placa de agar com sangue de cavalo, forma-se o tipo de colônia referido, sendo notado por vezes hemólise do tipo α , mais tarde passando ao tipo β .

O cultivo em profundidade no agar (Shake cultures) incubado a 37°C. em presença de ar, desenvolve uma opacidade difusa abaixo da linha de penetração do ar. As colônias são observadas no interior do meio, arredondadas, com uma cor marrom-opaca no centro. Em agar concentrado e com grande inóculo, algumas bolhas de gás são formadas. O crescimento sob anaerobiose em soro coagulado é pobre, assim como em gelatina. O soro não sofre liquefação, mas a gelatina é liquefeita, variando esta ação com a cepa cultivada. Quando há liquefação da gelatina, a produção de gás é demonstrada agitando o tubo após remoção das condições de anaerobiose. O crescimento em leite não é satisfatório.

Em meio de Tarozzi (fígado picado em caldo simples) ou em meio contendo carne ou coração, o crescimento é grande, havendo turvação do meio, produção de gás e às vezes escurecimento da carne. O meio é mantido sem contato com ar por meio de uma camada de vaselina, o crescimento se fazendo na profundidade. O meio do tioglicolato é também utilizado, com bom crescimento.

C — ASPECTOS BIOLÓGICOS

O *C. tetani* é uma bactéria anaeróbia estrita. Em sua constituição metabólica não constam citocromo nem catalase. Devido à ausência de citocromo o H₂ produzido na *desidrogenação dos processos metabólicos*, em lugar de ser liberado sob a forma de H₂O. em presença de oxigênio, como ocor-

re nas bactérias aeróbias, dá origem a H_2O_2 . A água oxigenada é uma substância letal em doses muito pequenas para as bactérias. Como nos clostrídios não existe catalase (que desdobra a H_2O_2 em H_2O e O_2) ocorre o acúmulo do peróxido de hidrogênio, rapidamente atingindo concentração tóxica, daí sua incapacidade de sobreviver em presença de oxigênio livre.

Embora o oxigênio livre iniba o crescimento e destrua os organismos no estado não esporulado, as bactérias anaeróbias podem crescer na presença de ar, desde que um baixo potencial de oxiredução seja estabelecido no meio, o que pode ser alcançado pela inclusão de substâncias redutoras. Muitas substâncias são capazes de tal efeito, tais como sulfitos, compostos ferrosos reduzidos, ácidos graxos não saturados, ácido tioglicólico, ferro metálico, etc. A carne cozida é um exemplo de meio que provoca excelentes condições para crescimento de aneróbios, mesmo quando incubada em aerobiose. Sua virtude consiste na presença de ácidos graxos não saturados e radicais sulfitos. O cultivo de clostrídios em condições de aerobiose tem sido conseguido ainda, pela adição de cobalto ao meio de cultura e pela adição de catalase à superfície do meio.

O *C. tetani*, como outros clostrídios patogênicos, é um germe heterotrópico, requerendo uma bateria de aminoácidos, carboidratos e vitaminas para seu crescimento. Uma pequena concentração de CO_2 parece ser essencial para seu crescimento, assim como ocorre para as bactérias aeróbias. Seu crescimento é aumentado pela presença de sangue ou soro, mas não pela presença de glicose. O pH ótimo para seu crescimento é de 7 a 7,4 e a temperatura ideal de 37°C. Cresce pobremente a 20°C. Produz fluorescência esverdeada em meio de MacConkey e outros meios contendo sais biliares. Possui atividade proteolítica pequena. Produz três toxinas que serão estudadas em detalhes adiante.

D — ATIVIDADES BIOQUÍMICAS

O *C. tetani* em geral não fermenta açúcares. Testes de fermentação em glicose, lactose, maltose e sacarose, não mostram atividade fermentativa, embora ocasionalmente possa ser observada acidificação da glicose. A propriedade de fermentar a gli-

cose tem sido relacionada com a capacidade de produzir toxina. As cepas fermentadoras da glicose em geral não são toxogênicas.

Não produz nitritos em caldo contendo nitratos. É produtor de indol e de NH_3 . Não produz gás sulfídrico. Liquefaz a gelatina.

E — RESISTÊNCIA

Na sua forma vegetativa o *C. tetani* é rapidamente destruído por ação do calor e de desinfetantes. É ainda sensível à ação da penicilina, tetraciclinas, eritromicina e cloranfenicol. É resistente à ação da estreptomomicina, polimixinas, kanamicina. Raramente têm sido isoladas cepas resistentes à ação da penicilina, sendo a mutação o provável mecanismo de aparecimento da resistência.

Na forma esporulada o bacilo apresenta marcada resistência à ação do calor, ressecamento e desinfetantes. No solo seco o esporo tetânico vive durante anos, assim como é possível seu isolamento de feridas contaminadas após muito tempo. Os esporos resistem à fervura por 15 a 90 minutos, sendo destruídos à temperatura de 105°C em 3 a 25 minutos. O esporo é destruído pelo fenol a 5% em 15 horas.

Existe uma relação entre a resistência do esporo à temperatura e a propriedade toxigenética. Nishida e Sanada demonstraram que o aquecimento de amostras de solo contaminadas, à temperatura de 80°C ou 100°C, destrói as cepas produtoras de toxinas, sobrevivendo, em maior proporção, as cepas não toxigenéticas.

II — PROPRIEDADES ANTIGÊNICA E TÓXICAS DO *C. TETANI*

B — A TOXINA TETANICA

O *C. tetani* produz 3 toxinas: uma tetanospasmina neurotóxica; uma neurotoxina não convulsivante; e uma tetanolisina. Dessas 3 toxinas, aquela incriminada na patogenia do tétano humano é a tetanospasmina. A neurotoxina não convulsivante não é suficientemente estudada e a maioria dos autores não lhe faz referências. A tetanolisina tem atividade hemolítica e cardiotóxica "in vitro" e em animais de laboratório. Hardegree e col. injetando a tetanolisina por via venosa em camundongos e coelhos

refere hemólise e morte dos animais por distúrbios cardíacos. No entanto a ação desta toxina na patogenia do tétano humano é discutida, sendo negada por grande número de autores, uma vez que ela é fixada pelos músculos próximos ao foco de infecção, não sendo absorvida. A hemolisina é termolábil e está presente mesmo em cepas não toxinogênicas. É possível que na patogenia do tétano humano sua principal função esteja relacionada com seu poder antifagocitário, assegurando, desta forma, a persistência no local de esporos e das formas vegetativas, bem como da flora associada.

A tetanospasmina é a toxina considerada pela grande maioria dos autores como a porção de importância na patogenia do tétano. É uma proteína com peso molecular 67000, que apresenta alta especificidade de ação, ligando-se somente a receptores nas células nervosas. É termolábil e é a segunda toxina mais potente que se conhece, sendo que 0,000001 ml de um filtrado potente é capaz de matar um camundongo. A dose letal mínima para o homem é de 0,1 a 0,25 mg. Não é absorvida pelo tubo digestivo e é destruída pelos sucos digestivos, uma vez que é alterada por ação de ácidos e sofre a ação de enzimas proteolíticas.

As toxinas produzidas por diferentes cepas têm efeito farmacológico idêntico, no entanto a sua toxicidade sofre variações com a cepa, havendo amostras do bacilo não produtoras de toxina. Tais cepas apresentam maior resistência à destruição pelo calor, são capazes de fermentar a glicose e não causam hidrólise da gelatina. As amostras não toxinogênicas do *C. tetani* têm sido identificadas com o *C. tetanomorphum*.

A toxinogênese do *C. tetani* é alterada em laboratório pelo cultivo em presença de oxigênio e quanto mais aeróbio ele é, menor sua propriedade toxinogênica. Possivelmente o germe em a natureza é muito menos agressivo que em laboratório, vivendo de maneira saprofítica no solo e aumentando seu poder patogênico em relação a uma menor concentração de oxigênio e menor potencial de oxiredução do meio em que vive. Deve-se referir, ainda, que a produção de toxina é influenciada pelo meio de cultura empregado (por exemplo, os meios de Taylor e Muller permitem o crescimento com grande produção de toxina) e, tam-

bém, pela presença de germes associativos no foco de infecção.

A toxina tetânica é produzida no interior da célula bacteriana, onde permanece por 1 ou 2 dias, sendo liberada seja por permeabilidade da membrana ou por ruptura da célula. A quantidade de toxina liberada pelo rompimento de células jovens é muito menor que a liberada por bactérias no 3º ou 4º dia de cultivo. Tal fato tem implicações terapêuticas, pois a penicilina utilizada no tratamento do tétano, ao provocar o rompimento de célula bacteriana provoca uma súbita liberação de toxina que pode agravar o quadro clínico. Por outro lado, estudos "in vitro" têm demonstrado que o uso de uma dose infrabacteriostática de penicilina tem efeito acelerador de crescimento bacteriano. Sendo assim, doses pequenas do antibiótico no tratamento ou profilaxia do tétano, não só não têm efeito terapêutico, como podem acelerar o crescimento bacilar e conseqüentemente aumentar a toxinogênese.

III — PATOGENIA DO TÉTANO

O tétano humano pode ser reproduzido pela inoculação de culturas puras ou da toxina em ratos, camundongos, coelhos, cobaias, macacos, cavalos e caprinos. Cães e gatos são mais resistentes e as aves e animais de sangue frio altamente resistentes. O animal mais suscetível é o cavalo, o qual é 12 vezes mais suscetível que o camundongo, relativamente à dose de toxinas por grama de peso necessária para provocar a morte do animal. A cobaia é 6 vezes mais suscetível que o camundongo e os macacos 4 vezes mais. Por sua vez o cão é 50 vezes mais resistente, o gato 600 vezes e a galinha 30.000 vezes mais resistente que o camundongo.

As manifestações clínicas da doença em animal são, também, as encontradas no homem, onde o tétano se caracteriza por uma hipertonia muscular mantida, seja localizada ou generalizada, agravada por espasmos ou contraturas paroxísticas. A doença ocorre sem febre, a qual, quando presente, é de mau prognóstico. A fisiopatologia da doença é explicada pela fixação da tetanospasmina no sistema nervoso central e periférico.

O tétano é fundamentalmente uma doença toxêmica. Embora alguns autores

refiram a presença do bacilo tetânico em tecidos distantes do foco de infecção, tal fato não parece ser a regra e, mesmo nos casos em que é isolado fora da porta de entrada, o quadro clínico da doença decorre da toxina por ele liberada e não por sua multiplicação. A toxina tetânica (tetanospasmina) tem tropismo e se liga eletivamente às células nervosas, não agindo sobre outras células.

O desenvolvimento do tétano a partir de um foco de infecção está na dependência de vários fatores:

- a) É necessário a presença do esporo tetânico no ferimento.
- b) Os bacilos infectantes devem ser toxigênicos.
- c) Presença de condições de baixo potencial de oxiredução, causadas por corpo estranho, terra, tecido desvitalizado, substâncias redutoras.
- d) Presença de bactérias associadas que, por um lado facilitam a germinação do esporo e, por outro, podem reduzir sua capacidade de produzir toxina.
- e) Cuidados tomados no ferimento, tais como limpeza, debridamento, curativos.
- f) Uso profilático de soro antitetânico ou antibióticos.
- g) Presença de imunidade antitóxica dada por vacinação prévia.

Já referimos que nem todo *C. tetani* isolado de amostras de solo é produtor de toxina e veremos adiante que a incidência da doença está relacionada com o percentual de contaminação do solo pelo bacilo. Já vimos, também, que somente a forma vegetativa é produtora de toxina e que para que haja transformação do esporo na forma vegetativa são necessárias condições de baixa oxiredução para sobrevivência desta última forma. Vários trabalhos têm demonstrado que a inoculação pura de esporos tetânicos em um animal não provoca tétano, o qual surgirá se a inoculação for feita juntamente com terra ou bactérias ou substâncias como sais de cálcio. Após a inoculação, segue-se um tempo variável em que o esporo não germina. Tal tempo pode ser algumas horas até dias ou anos. Uma vez presentes as condições de anaerobiose, a germinação ocorre em torno de 6 horas e logo inicia-se a produção da toxina, a qual atinge nível máximo em torno da 40ª hora. Tal liberação de toxina, contudo, é continuada enquanto permanecerem bacilos e condições de anaerobiose no foco de infecção.

robiose, a germinação ocorre em torno de 6 horas e logo inicia-se a produção da toxina, a qual atinge nível máximo em torno da 40ª hora. Tal liberação de toxina, contudo, é continuada enquanto permanecerem bacilos e condições de anaerobiose no foco de infecção.

A toxina se fixa sobre o sistema nervoso em cerca de 30 minutos após a inoculação na medula. O modo pelo qual a toxina chega ao sistema nervoso foi motivo de inúmeras discussões e trabalhos controversos. Atualmente os autores admitem uma dupla maneira, por via vascular (sangue e linfa) e por via nervosa. Uma vez no sistema nervoso, a toxina age ao nível de transmissão sináptica dos neurônios motores inferiores, mais precisamente, na sinapse dos neurônios internunciais da medula, inibindo sua ação inibidora. Ao nível bioquímico, está hoje estabelecido que o receptor da membrana sináptica ao qual a toxina se fixa, são gangliosídeos formados sobretudo por ácido N-acetil neuramínico, sendo a fixação facilitada por cerebrosídeos da célula. O mecanismo íntimo de ação da toxina seria bloquear a ação do mediador químico na sinapse, que é, ao que se supõe, a glicina.

Além desta ação central, grande número de autores admite, ainda, que a toxina tem uma ação periférica, ao nível da placa motora, agindo provavelmente na liberação ou destruição da acetilcolina.

Embora o conhecimento da fisiopatologia do tétano tenha avançado de modo extraordinário nos últimos anos, várias questões restam, ainda, a serem respondidas, tais como: não se sabe por quanto tempo a toxina tetânica fica no sistema nervoso antes de produzir sintomas clínicos; qual o destino biológico da toxina após a fixação no receptor; se a ação da toxina no receptor se faz diretamente ou após ter sofrido alguma mudança no hospedeiro; que alterações biológicas ocorrem na célula nervosa intoxicada. Estas e outras questões são objetos, na atualidade, de estudos sobretudo por Fedinec, Kryzhanovsky, Melnanby e Van Heyningen.

Do ponto de vista patológico é extraordinário como uma doença grave, de quadro clínico tão marcante, apresenta ausência quase completa de apcio anatomopatológico. O exame histológico dos tecidos nervosos não demonstra alterações à micros-

copia comum. No foco de infecção o organismo reage com fagocitose, às custas de polimorfonucleares, que destroem as formas vegetativas e esporos. Deve-se, entretanto frisar que nem todos os esporos são fagocitados, sendo possível sua permanência por longo tempo em um foco cicatrizado.

Quanto à resposta imunológica, o tétano é uma doença que não causa imunidade, sendo a explicação encontrada na dose de toxina causadora da doença. É uma toxina de tal modo potente que as mínimas quantidades produzidas no foco causam toda a sintomatologia, porém, em quantidade insuficiente para estimulação do sistema linforreticular e conseqüente resposta imune. No aspecto da imunologia, uma questão ainda em aberto é a presença ou não de imunidade celular no tétano.

IV — MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

O tétano é uma doença de diagnóstico eminentemente clínico. Alguns métodos de laboratório podem ser empregados para detecção do bacilo no foco e, mesmo, para dosar a toxina tetânica na corrente circulatória. Tais métodos laboratoriais, no entanto, não têm grande aplicação prática. O *C. tetani* pode ser isolado a partir da porta de infecção, fazendo-se cultura em anaerobiose nos diversos meios referidos anteriormente. Como o isolamento em cultura pura é difícil, devido ao crescimento de outros germes, a certeza diagnóstica é dada pela inculcação em animal, geralmente o camundongo, seja do material retirado do foco, seja da cultura. Observam-se os sintomas típicos do tétano no animal que é mantido por 4 a 10 dias em observação.

Como já referimos, não há estimulação antigênica na doença e assim, não se conta com base sorológica para o diagnóstico. Um teste de precipitação proposto por Mueling e col. para detecção da toxina tetânica no foco não mostrou utilidade na experiência de Veronesi. A toxina pode, porém, ser dosada por métodos biológicos na corrente sanguínea, mas tal dosagem envolve técnicas não aplicáveis à prática médica e sem grande interesse, visto que em grande número de pacientes com tétano, a dosagem de toxina circulante é negativa. Estudos atuais demonstram que a concentração de creatinofosquinase e aldolase séricas estão elevadas no paciente tetânico, o que pode

se dever à atividade muscular aumentada característica da doença, embora tenha sido levantada a hipótese de um efeito direto da toxina na permeabilidade da membrana muscular.

V — TRATAMENTO ETIOLÓGICO

O tratamento específico do tétano tem por objetivo neutralizar a toxina tetânica e combater a bacilo. Embora seja prática corrente o uso de meios que visam tal fim, são contraditórios os resultados obtidos e várias críticas podem ser feitas como veremos a seguir.

A — NEUTRALIZAÇÃO DA TOXINA

Fundamentalmente existem 3 estágios de localização da toxina: o estágio bacteriano na ferida; o estágio toxêmico e de migração nervosa; e o estágio de fixação neurológica. É, em geral, aceito, que uma vez fixada nos seus receptores a toxina tetânica não é neutralizada pela antitoxina correspondente, seja humana ou animal. Tal é a razão porque no tétano declarado grande número de autores discute a validade do uso de soro antitetânico ou gama-globulina hiperimune contra tétano. Se por um lado admite-se que a antitoxina não apresenta capacidade curativa e não modifica o quadro clínico uma vez instalada a doença, o seu uso está indicado no sentido de neutralizar a toxina que está sendo produzida no foco e aquela ainda circulante. Assim, a antitoxina empregada na terapêutica da doença tem por finalidade evitar que novas quantidades da toxina se fixem no sistema nervoso.

Muitos autores que criticam a validade da antitoxina na terapêutica, o fazem baseados na descrição de casos de tétano recuperados sem o uso da antitoxina; ou baseados em que a toxina tetânica alcançaria o S.N.C. por meio da via nervosa e, portanto, protegida contra a ação da antitoxina; ou, ainda, baseados no fato de que uma vez declarada a doença uma ou mais doses letais de toxina já se fixaram aos receptores e a possibilidade de novas quantidades de toxina se fixar é pequena. Por outro lado, dosagem de toxina e antitoxina ao nível do liquor demonstram que a toxina injetada por via venosa alcança altos níveis no liquor, enquanto que a antitoxina alcança pequenas concentrações.

A grande maioria de autores ligados ao problema, utiliza a terapia antitóxica, com base na presença dos 2 estágios referidos, ou seja, presença do bacilo no foco liberando a toxina e na circulação desta. Estudos controlados com grupos de pacientes em uso de SAT e sem a utilização da droga, demonstram que a letalidade é menor nos pacientes em que se aplicou o SAT. O efeito se manifesta seja no tétano neonatorum, seja no tétano não umbilical. Estudos de Patel e col. têm demonstrado, no que diz respeito à dose do SAT, que doses de 20.000 U são tão eficazes quanto doses maiores no tratamento do tétano não umbilical, e que 1.500 é a dose suficiente para o tétano umbilical. Tais doses são capazes de provocar níveis de antitoxina considerados protetores (acima de 0,01 U/ml) por tempo prolongado. Atualmente com a possibilidade do uso da gamaglobulina humana hipermune contra tétano, doses de 6.000 a 10.000 U têm sido recomendadas, uma vez que os níveis da antitoxina alcançados são mais altos e mais duradouros do que com o uso do soro de origem animal.

Queremos referir, por fim, duas novas concepções no que respeita ao combate da toxina. Estudos de Ildirim, realizados em animais e no tétano humano, demonstram que a utilização do soro antitetânico por via intrarraqiana, juntamente com corticóides, apresenta excelente ação terapêutica, com base em que a antitoxina utilizada por via parenteral não ultrapassa a barreira hematoencefálica em concentrações eficazes. Em seus estudos, justifica o uso de corticóides no sentido de obviar o efeito irritante do SAT, que era causa dos para-efeitos da droga por esta via. Estes trabalhos necessitam comprovação por outros autores e maior casuística.

Um segundo ponto, que encontra base em estudos da fisiopatologia, é a possibilidade do uso da anatoxina tetânica em doses elevadas no sentido de deslocar a toxina fixada e assumir o seu lugar. Os estudos fisiopatológicos mostram que a toxina tetânica fixa-se de modo mais intenso aos receptores do que a anatoxina, porém doses elevadas desta última poderiam deslocar a primeira.

B — COMBATE AO C. TETANI

Já referimos anteriormente que o *C. tetani* na sua forma vegetativa apresenta

sensibilidade "in vitro" à ação de vários antibióticos, entre os quais a penicilina. Este antibiótico é rotineiramente utilizado na terapêutica do tétano, a fim de destruir os bacilos porventura presentes no foco de infecção e que poderiam continuar a produção da toxina.

Da mesma maneira que para o valor da antitoxina, várias críticas são feitas à validade da penicilina na recuperação do paciente. A primeira seria o fato do antibiótico não ter qualquer ação sobre o elemento fundamental da patogenia da doença, que é a toxina. No entanto, a ação da penicilina no tétano declarado tem por finalidade destruir os germes e evitar que novas quantidades da toxina fossem produzidas. Assim, o efeito no quadro clínico instalado seria o de impedir que a doença agravasse, mas não sua recuperação. A crítica mais importante, porém, é a de que sendo a penicilina um agente bactericida que provoca a lise celular, iria provocar maciça liberação da toxina armazenada no corpo bacteriano. Tal fato, pode, contudo, ser neutralizado desde que, ao se iniciar o uso do antibiótico, o paciente já tenha recebido a antitoxina tetânica. Em relação, ainda, ao uso do antibiótico, deve-se referir a possibilidade, rara, do *C. tetani* ser resistente à ação da penicilina.

O combate ao *C. tetani* é feito, ainda, pelo cuidado ao foco suspeito. O debridamento do foco, com retirada das condições de anaerobiose (corpo estranho, tecido desvitalizado, etc) e do próprio bacilo, são fatores que diminuem ou eliminam a concentração bacilar no foco e a produção da toxina. A validade do debridamento da ferida, tem também sofrido críticas, especialmente porque em cerca de 15 a 20% dos pacientes o foco não é encontrado e porque em certos tipos de foco, como o uterino, a sua retirada não implica em melhoria da letalidade. Por outro lado, estudos de Lavergne e col. mostram que o *C. tetani* não é um germe que fica estritamente restrito ao ponto de inoculação, mas que pode ser recuperado dos tecidos vizinhos e, até mesmo, à distância. Este último fato, contudo, verifica-se no homem em condições pré-agônicas e o fato do bacilo ser encontrado em tecidos vizinhos ao foco é mais um dado em favor do debridamento amplo e não somente uma pequena incisão do ferimento.

Os argumentos em favor do debridamento do foco se baseiam na supressão da fonte de novas toxinas, pela retirada do bacilo e corpos estranhos; para a drenagem purulenta quando existe infecção secundária; e, sobretudo, porque com o debridamento se evita a possibilidade de recaídas devido à permanência de esporos.

VI — EPIDEMIOLOGIA

A epidemiologia do tétano é um assunto por demais extenso, sofrendo influências regionais. Resumidamente, o tétano é de ocorrência mundial, sendo menos frequentes nos países de clima frio, com melhores condições socio-econômicas e onde medidas profiláticas por meio da vacinação da população foram tomadas.

Em nosso país é mais comum em crianças e adultos jovens, predominando no sexo masculino e na zona rural. Nas regiões que apresentam estações bem definidas é mais freqüente no verão e primavera, não sendo tal fato observado em regiões sem tal definição estacional. Tais fatos estão em decorrência da maior exposição à infecção. A letalidade da doença é elevada, sobretudo no tétano neonatorum. Os focos de infecção mais frequentes são os ferimentos.

O *C. tetani* é habitante do solo, onde é encontrado sob a forma esporulada, sendo possível a sua presença em forma vegetativa desde que existam condições para sua sobrevivência. É encontrado ainda como habitante do intestino de vários herbívoros e do homem, Sua presença no solo parece ter relação com condições climáticas, sendo menos frequentes no solo de zonas montanhosas do que em planícies. Parece, ainda, que os solos ricos em humus e calcáreo são mais ricos em esporos tetânicos. Existe uma relação direta entre o grau de contaminação do solo pelo bacilo e a incidência da doença. O germe é encontrado tanto em área urbana como rural, sendo elevada a possibilidade de contaminação de uma ferida pelo *Clostridium* em áreas urbanas. A maior ocorrência de casos da doença no meio rural é explicada pelos menores cuidados locais por ocasiões do ferimento e pela ausência de medidas de ordem profilática, seja por meio de SAT ou da vacinação, além do que a exposição é maior no meio rural que no urbano.

VII — PROFILAXIA

O tétano é uma das doenças que na atualidade podem ser erradicadas, graças à vacinação. É devido a esta profilaxia ativa que é considerado doença rara em vários países, servindo como exemplo a Dinamarca, onde foram registrados 8 casos em 1969 e 9 casos em 1968 e 1967. Apesar de se contar com esta medida altamente eficaz, infelizmente as estatísticas de morbidade e mortalidade em vários países, entre os quais o Brasil, são elevadas, devido a ausência de medidas sistemáticas de vacinação da população.

A profilaxia ativa da doença é feita pelo toxóide tetânico, seja o toxóide fluido ou precipitado pelo alumen, este, em geral, mais utilizado por provocar respostas imunológicas mais elevadas. A vacinação é realizada em 3 doses básicas, sendo a 2ª dose realizada 21 a 30 dias depois da primeira e a 3ª de 1 mês a 12 meses após a 2ª. Com este esquema básico, títulos de antitoxina acima de 0,01 U/ml são produzidos. Deve-se atentar, porém, que os títulos protetores só aparecem após a 2ª dose da vacina, não sendo produzidos anticorpos somente com a 1ª dose. Assim, não existe valor, na profilaxia do tétano em um paciente ferido, no uso de uma dose de vacina, a não ser que este paciente já tenha sido imunizado anteriormente.

Após a vacinação básica, é recomendável uma dose de reforço 1 ano após a 3ª dose básica e a seguir novas doses de reforço de 10 em 10 anos. No estágio atual dos conhecimentos, recomendam-se as doses de reforço no sentido de aumentar o título de antitoxinas, sendo opinião de alguns autores que a vacinação básica talvez produza imunidade muito mais duradoura.

Se a profilaxia da população, isto é, fora de situação de risco de tétano imediato, está perfeitamente estabelecida e sem ser alvo de crítica, o mesmo não ocorre no que diz respeito à profilaxia de pessoa não vacinada que apresenta ferimento com risco de tétano. Neste caso as medidas profiláticas mais utilizadas são o uso da antitoxina (SAT ou gamaglobulina hiperimune), uso de antibiótico e debridamento do foco. Qualquer que seja a medida ou medidas usadas, o importante é a sua precocidade, visto que em 6 horas os esporos podem germinar e passar a produzir a to-

xina, a qual irá se fixar ao S.N.C. Portanto, as medidas tomadas 6 horas após a possível infecção, poderão não ter efeito.

O debridamento do foco encontra, na profilaxia, sua perfeita indicação pois a ausência de condições de anaerobiose e a retirada do material infectante são elementos por si só altamente eficazes na prevenção da doença.

O uso da SAT ou gamaglobulina humana hiperimune contra tétano é recomendado na hipótese de não se retirarem todas as condições que favorecem a germinação do bacilo e, assim, as quantidades de toxina produzidas serão neutralizadas pela antitoxina. O valor do SAT na profilaxia do tétano é fora de dúvida, comprovado por várias estatísticas de guerra, que mostram acentuada redução da doença após a introdução do medicamento. O fato de ocorrerem casos de tétano em pessoas que tomaram o SAT profilático, pode ser explicado pela demora na aplicação do soro (6 horas após a infecção), pela dosagem insuficiente, pela persistência do bacilo após a eliminação da antitoxina e pela rápida destruição do SAT em indivíduos que já utilizaram o soro anteriormente e formaram anticorpos contra as proteínas do soro animal. É, em geral, recomendado o uso de 5.000 a 6.000 U de SAT ou 250 a 500 U de gamaglobulina para as feridas comuns, utilizando-se doses maiores de 10.000 a 20.000 U de SAT para feridas que apresentam alto risco de doença, como as fraturas expostas, politraumatizados, grandes queimados.

Quanto ao uso de antibióticos, vários trabalhos demonstram que a penicilina e tetraciclina utilizadas precocemente, isto é, até 6 horas após a infecção, são eficazes na inibição do germe e, portanto, não ocorre a produção de toxina. Os antibióticos devem, no entanto, ser utilizados em dose terapêutica adequada e por tempo prolongado, pelo menos até que o ferimento entre em cicatrização. A ocorrência do tétano em pacientes que fizeram uso da penicilina-benzatina se deve ao fato de a concentração obtida pela penicilina nesta apresentação não ser elevada, além de demorar a ser atingida devido à lenta absorção. Trabalho experimental de Veronesi e col., revelou que para a proteção de 100% de camundongos infectados com o bacilo tetânico, houve a necessidade de injetar a penicilina-benzatina na dose única de

250.000 U/kg, o que transportado para o homem daria a dose de 15.000.000 U para o indivíduo de 60 kg. Com uso da penicilina G potássica, a proteção de 100% de camundongos só foi conseguida com a dose de 500.000 U/kg, correspondendo no homem a cerca de 30.000.000 U por dia. É óbvio que o uso de tais doses como profilático do tétano humano não são praticáveis, daí porque é preferível usar as tetraciclina, nas doses terapêuticas habituais (30 a 40 mg/kg/ dia para a oxitetraciclina e tetraciclina). As falhas na profilaxia antibiótica podem ser devidas a vários fatores, como a presença de *C. tetani* resistente ao antibiótico; demora no emprego da droga; persistência do bacilo após a suspensão do medicamento; dose insuficiente; presença de germes associados produtores de penicilinase.

A respeito do tétano neonatorum, as medidas profiláticas indicadas são os cuidados higiênicos do parto e do coto umbilical e a vacinação da gestante. Os anticorpos maternos são capazes de atravessar a placenta, protegendo desta maneira o feto. Recomenda-se vacinar a gestante no último trimestre com a vacinação básica ou aplicar uma dose de reforço, caso ela já tenha sido vacinada anteriormente.

Queremos ressaltar, ao final, 3 novas medidas profiláticas que poderão ser utilizadas após maior experiência. A primeira diz respeito ao uso de vacinas com alto poder antigênico que podem provocar imunidade com uma única dose. A segunda refere-se ao uso de grandes doses de anatoxina tetânica em pacientes infectados, com finalidade de saturar os receptores da toxina, prevenindo desta forma sua fixação. A terceira seria o uso, logo após o ferimento, de uma mistura de gangliosídeos e cerebrosídeos, por via parenteral, no sentido da toxina ser absorvida pela mistura circulante e, assim, ser tornada inofensiva.

Com tudo isto, verifica-se que a medida realmente eficaz e capaz de erradicar o tétano é a vacinação da população, realizada de maneira sistemática e não apenas as chamadas "campanhas de vacinação". Deve-se, no entanto, tomar os devidos cuidados para evitar o exagero de vacinação em um mesmo indivíduo, pois têm sido relatadas manifestações de natureza alérgica em pessoas hiperimunizadas com o toxóide tetânico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAUER, J. H. & MEYER, K. F. — Human intestinal carrier of tetanus spores in California — *J. Inf. Dis.*, 38: 296, 1926.
2. BILLAUDELLE, H. G. — Theories on the pathogenesis of tetanus — Principales on Tetanus — Proc. Inter. Conf. Tetanus, Bern, 1966, Hans Huber Publ., Bern & Stuttgart, pg. 149.
3. BRUCE, D. — Tetanus — *J. Hyg.* 19: 1, 1920.
4. BULLOCK, W. E. & CRAMER, W. — On a new factor in mechanism of bacterial infection — *Proc. Roy. Soc. (London)* 90: 513, 1919.
5. BYTCHENCKO, B. — Distribucion geografica mundial del tetanus, 1951-1960 — *Bol. Ofic. Sanit. PanAmer.* pg. 97, agosto 1966.
6. CHRISTENSEN, N. A. — Important concepts of tetanus that form basis of treatment — *ibid* Billaudelle, ref. 2, pg. 456.
7. CHRISTENSEN, N. A. — Meeting on epidemiology — III Intern. Conf. Tetanus — São Paulo, 1970.
8. CHRISTIE, A. B. — Infectious diseases — London, Livingstone Ltd., 1969.
9. DAVIS, B. D.; DULBECO, R.; EISEN, H. N.; GINSBERG, H. S. & WOO, W. B. — Microbiology — Harper & Row Publ., N.Y., 1969.
10. DIENES, L. — Isolation of L type cultures from Clostridia — *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.)* 75: 412, 1950.
11. DUBOVSKY, B. J. & MEYER, K. F. — The occurrence of *B. tetani* in soil and vegetables — *J. Inf. Dis.* 31: 614, 1922.
12. EDSALL, G. — Specific prophylaxis of tetanus — *J.A.M.A.* 171: 417, 1959.
13. EDSALL, G.; LEVINE, L.; BELSEY, M. & MACLENNAN, R. — Single dose tetanus immunization with adsorbed toxoi — *ibid* Christensen, ref. 7.
14. FEDINEC, A. A. — Absorption and distribution of tetanus toxin in experimental animal — *ibid* Billaudelle, ref. 2, pg. 167.
15. FEDINEC, A. A. — Studies on the pathogenesis of tetanus — *ibid* Christensen, ref. 7.
16. FILDES, P. — Isolation, morphology and cultural reactions of *B. tetani* — *Brit. J. Exp. Path.* 6: 62, 1925.
17. FILDES, P. — Conditions under which tetanus spores germinates in vivo — *Brit. J. Exp. Path.* 8: 387, 1927.
18. FILLER, R. M. & ELLEBECK, W. — Tetanus prophylaxis — *J.A.M.A.* 174: 1, 1960.
19. GILLES, E. C. — The isolation of tetanus bacilli from street dust — *J. A. M. A.* 109: 484, 1937.
20. HARDEGREE, M. C.; PALMER, A. E. & DUFFIN, N. — Tetanolysin: in vivo effects in animals — *J. Inf. Dis.* 123: 51, 1971.
21. ILDIRIM, I. e col. — Penetration of tetanus toxin and antitoxin from blood into cerebrospinal fluid — 69th Annual Meeting of Amer. Soc. Microb. U.S.A., 1969.
22. ILDIRIM, I. — Intrathecal treatment of tetanus with antitetanus serum and prednisolone — *ibid* Christensen, ref. 7.
23. KRYZHANOVSKY, G. N. — The neural pathway of toxin — *ibid* Billaudelle, ref. 2, pg. 155.
24. KRYZHANOVSKY, G. N. — Open questions in the pathogenesis of tetanus — *ibid* Billaudelle, ref. 2, pg. 207.
25. LAHA, P. N. & VAISHYA, P. D. — Tetanus: a study of 1.000 cases — *J. Indian Med. Ass.* 44: 422, 1965.
26. LAVERGNE, V.; HELLUY, J. R. & FAIVRE, G. — L'inutilité du traitement local du tetanos — *Press Med.* sept. 1946, pg. 602.
27. LAVERGNE, V.; HELLUY, J. R. & FAIVRE, G. — Contribution a l'etude morphologique et biologique du *C. tetani* — *Rev. Immun.* 13: 315, 1949.
28. LEV, M. — Aerobic cultivation of *C. tetani* — *J. Bact.* 72: 718, 1949.
29. LUNDSGAARD-HANSEN, P.; STIRNEMANN, U.; STIRNEMANN, H. & RICHTERICH, R. — Enzymatic changes in clinical and experimental tetanus — *ibid* Billaudelle, ref. 2, pg. 191.
30. MACLUNG, L. S. — The anaerobic bacteria — *Ann. Rev. Microb.* 10: 173, 1956.

31. MELLANBY, J. — An analysis of peripheral action of tetanus toxin — *ibid* Christensen, ref. 7.
32. MELLANBY, J. — Possible value of ganglioside/cerebroside complex as a substitute for ATS prevention of tetanus — *ibid* Christensen, ref. 7.
33. MONTGOMERY, R. D. — The cause of death in tetanus — *W. Ind. Med. J.* 10: 84, 1961.
34. NATTAN-LARRIER, L.; RAMON, G. & GRASSET, E. — Contribution a l'étude du passage des antigens a travers le placenta — *Rev. Immun.* 24: 437, 1960.
35. NATTAN-LARRIER, L.; RAMON, G. & GRASSET, E. — L'anatoxine tétanique et l'immunité antitétanique chez la mere et le nouveau-né — *Rev. Immun.* 24: 442, 1960.
36. NINNI, C. — La presenza del bacillo del tetano nel tubo digerente dei piccoli erbivori — *Ann. d'igiene (Roma)* 30: 756, 1920.
37. NISHIDA, S. — Biological properties and toxigenicity of *C. tetani* — *ibid* Billaudelle, ref. 2, pg. 111.
38. NOBLE, W. — Experimental study of the distribution and habitat of the tetanus bacillus — *J. Inf. Dis.* 16: 132, 1915.
39. OTTENI, J. C. & HERAN, J. — Physiopathologie du tetanus — *Le Tetanos, table ronde. L'Expansion Scientifique Française Ed., Strasbourg*, 1969.
40. PARISH, H. J. & CANNON, D. A. — Antisera, Toxoids, Vaccines and Tuberculins... E & S Livingstone Ltd., Edinburgh and London, 1962.
41. PARSONS, R. L.; HOFFMAN, W. W. & FEIGEN, G. A. — Mode of action of tetanus toxin on the neuromuscular junction — *Amer. J. Phys.* 210: 84, 1966.
42. PATEL, J. C. & MEHTA, B. C. — Failure of tetanus antiserum to prevent tetanus — *J. Ind. Med. Ass.* 40: 443, 1963.
43. PATEL, J. C. & MEHTA, B. C. — Serum requirements in tetanus — *ibid* Billaudelle, ref. 2, pg. 471.
44. PATEL, J. C. & GOODLUCK, P. L. — Serum therapy of neonatal tetanus — *Amer. J. Dis. Child.* 114: 131, 1967.
45. PETRILLA, A. — Results of active immunization of civilian population against tetanus — *Acta Microb. Aca. Sc. Hung.* 7: 65, 1960.
46. REGAMEY, R. H. — Metabolism of *Pl. tetani* and its relation to prophylaxis and therapeutic — *ibid* Billaudelle, ref. 2, pg. 121.
47. REY, M.; TRIAU, R.; DIOP-MAR, I. & SOW, A. — Single shot tetanus immunization and its application to mass — *ibid* Christensen, ref. 7.
48. ROUX, J. — Tetanos — la bacillemie exist-t-elle? — *Rev. Med. Suisse rom* n° 3, pg. 269, 1943.
49. RUSSEL, D. S. — The local fate of tetanus spores inoculated into guinea-pigs — *Brit. J. Exp. Path.* 8: 377, 1927.
50. SANADA, I. & NISHIDA, S. — Isolation of *C. tetani* from soil — *J. Bact.* 89: 626, 1965.
51. SCHEIBEL, I. & ASSANDRI, J. — In vitro sensitivity of *C. tetani* to antibiotics — *Acta Path. Microb. Scand.* 47: 435, 1959.
52. SEBA, R. A.; TAVARES, W. & SOUZA, N. — Estudo comparativo da imunização antitetânica pelo toxoide tético fluido e precipitado pelo alumen — *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 4: 229, 1970.
53. SERGEEV, T. I. & MATVEEV, K. I. — Tétano e sua profilaxia na URSS em tempo de paz — *J. Hyg. Epid. Microb. Immuni.* 10: 133, 1966 (Trad. Folhas de Atualidades de Saúde Pública, n° 9, set. 1967, Dep. Nac. End. Rurais).
54. SMITH, J. W. G. — Penicillin in prevention of tetanus — *Brit. Med. J.* 2: 1293, 1964.
55. SPAETH, R. — Immunization against tetanus — *J.A.M.A.* 132: 667, 1946.
56. STEIGMAN, A. J. — Abuse of tetanus toxoid — *J. Ped.* 72: 753, 1968.
57. TAVARES, W. & SEBA, R. A. — Contaminação do solo do Estado do Rio de Janeiro pelo *C. tetani* — I — Relação com a distribuição geográfica da doença — *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 4: 331, 1970.
58. TAVARES, W.; SEBA, R. A. & COURA, J. R. — Contaminação do solo do Estado do Rio de Janeiro pelo *C. tetani* — III — Estudo da contaminação de áreas urbanas e rurais — *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* 13: 411, 1971.
59. TEMPE, J. D.; MONATH, Cl.; JAEGER, A. & MANTS, J. M. — Anatoxitherapie massive au cour du tetanos — *ibid* Otteni, ref. 39.

60. TURNER, J. B.; VELASCO-JOVEN, E. A. & PRUDOVSKY, S. — Studies on the prophylaxis of tetanus — II — Studies pertaining to treatment — Bull. J. Hopkins Hosp. 102: 71, 1958.
61. VAN HEYNINGEN, W. E. — The fixation of tetanus toxin in nervous tissues — J. Gen. Microb. 20: 291, 1959.
62. VERONESI, R. — Contribuição ao estudo clínico e experimental do tétano — Tese, S. Paulo, 1960.
63. VERONESI, R. & GUIDOLIN, R. — Prevenção do tétano: papel das penicilinas — Rev. Paul. Med. 66: 281, 1965.
64. VERONESI, R.; CORRÊA, A.; ZUCCAS, W. A. & LOPES, O. S. — Tetanus immunization with a single dose of vaccine — Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo 8: 83, 1966.
65. WARTER, J.; MANTZ, J. M.; TEMPLE, J. D. & OTTONI, J. C. — Tetanus recidivant — Presse Med. 75: 1223, 1967.
66. WILSON, O. S. & MILES, A. A. — Topley and Wilson's Principles of Bacteriology and Immunity — 4rd ed., London, Edward Arnold, 1957.
67. WOODWARD, W. W. — Tetanus eight days after administration of antitetanus serum — Brit. Med. J. 5203: 916, 1960.