

A VACCINAÇÃO POR VIA BUCCAL CONTRA A DYSENTERIA, FEBRE TYPHOIDE E CHOLERA *

Por M. A. BESREDKA

(*Conferencia do Curso Internacional de Hygiene, realizada no Instituto de Hygiene da Faculdade de Medicina de Paris*)

Quando se tem de vaccinar contra a febre typhoide ou contra o cholera recorre-se habitualmente á via sub-cutanea. Este habito, consagrado por mais de 30 annos de pratica, tornou-se de certo modo um reflexo ao qual não se resiste.

Quanto á vaccina a empregar o embaraço é apenas no escolher. Conhecem-se hoje dezenas de vaccinas, tão bôas estas como aquellas. Ha vaccinas de germens mortos e de germens vivos, umas aquecidas a 120° a secco, outras aquecidas só a 53°, ha vaccinas autolysadas e vaccinas sensibilizadas, as ha preparadas com ether, outras com oleos, ha vaccinas iodadas, fluoradas, etc. Em que vaccina confiar? É um problema que deixa perplexo ás vezes até o proprio especialista. Mas o que não parece despertar duvida alguma no espirito dos hygienistas é o modo de applicação das vaccinas. Todos estão de accordo em que, para conferir immuidade contra a febre typhoide ou o cholera a unica via que se impõe, seja qual fôr a natureza da vaccina empregada, é a via sub-cutanea. Donde virá esta quasi certeza? Procurando a origem, vamos até o inicio. Volvamos pelo pensamento á época, já remota, das primeiras experiencias que serviram de ponto de partida á technica actual.

Dois experimentadores allemães, Beumer e Peiper, estudavam em 1888 a infecção typhica no cobaio. Injectaram nos animaes doses diversas de virus: uns morreram, outros resistiram. Um dia, tendo de fazer certa experiencia em que era preciso empregar dose mortal de virus, acharam que não tinham mais animaes-testemunhas. Após curta hesitação, decidiram tirar as testemunhas do lote de cobaios que já tinham servido. Injectaram em todos a dose mortal de bacillos typhicos, convictos de que os animaes morreriam na mesma noite. Qual não foi a surpresa ao vêrem no dia seguinte varios desses animaes com vida e não apresentando perturbação alguma! Procederam a um inquerito que vêm mostrar que os animaes que tinham sobrevivido eram justamente os que haviam recebido anteriormente uma pequena quantidade de bacillos typhicos.

Este accidente não teve consequencia; foi logo esquecido. Só oito annos mais tarde é que dois outros bacteriologistas allemães, Pfeiffer e Kolle, julgaram util repetir a experiencia então considerada

* Tradução da Revista Medico-Cirurgica do Brasil.

inexplicavel. Procurando investigar o que se passára na experiencia de Beumer e Peiper, descobriram no sangue dos cobaios vaccinados uma substancia bactericida, estrictamente especifica, isto é, uma substancia que só tinha acção sobre os bacillos typhicos. Estava ahi, declararam os sabios pesquisadores, a chave da immuidade observada nos cobaios de Beumer e Peiper. O mesmo deveria passar-se no homem, accrescentaram; si a immuidade antityphica fosse função do poder bactericida, tal poder deveria ser encontrado no sôro das pessoas que tivessem tido febre typhoide e que por isso se tivessem tornado refractarias a qualquer nova infecção typhica. Effectivamente, examinando o sangue de convalescentes de febre typhoide, Pfeiffer e Kolle encontraram a mesma substancia bactericida que tinham visto antes nos cobaios vaccinados. Estava-se, pois, perante um dos factos mais interessantes e merecedores de attento estudo. Restava determinar o papel que esse poder bactericida desempenhava na immuidade antityphica; em outras palavras, cumpria verificar si era elle a expressão total ou parcial da immuidade ou apenas um epiphenomeno concomitante, isto é, independente da immuidade.

Pfeiffer e Kolle não se demoraram muito nessas pesquisas. Felizes por terem descoberto no sangue dos individuos vaccinados uma substancia até então desconhecida, especifica, não resistiram á tentação, aliás mui natural, de referir toda a immuidade antityphica á substancia em questão. Para vaccinar artificialmente os animaes ou o homem era preciso, pois, segundo elles, imitar a natureza, fazer apparecer no sangue a substancia bactericida e, com tal desejo, injectaram hypodermicamente bacillos typhicos. Foi essa a genese da technica actual das vaccinações antityphicas. Essa technica, hoje correntemente empregada, baseia-se pois em uma interpretação insufficientemente fundamentada, apresada, para não dizer arbitraria, do poder bactericida e de seu papel na immuidade antityphica.

Sabemos hoje que o poder bactericida representa apenas uma das modalidades pelas quaes o organismo costuma reagir; e esta reacção é encontrada apenas em limitado numero de doenças infecciosas. Na balança da immuidade a substancia bactericida não pesa mais do que a substancia agglutinante ou daquella que fixa a alexina em presença do antigeno correspondente.

Facto muito mais importante e que dava á interpretação de Pfeiffer e Kolle apparencia de verdade foi a sobrevivencia de Peiper e Beumer. Porem, admittindo mesmo que esta sobrevivencia seja devida á substancia bactericida, este argumento não seria valido para o homem a não ser que a infecção do cobαιο fosse em tudo semelhante á febre typhoide humana. Ora, a peritonite typhica do cobαιο, contra a qual é tão facil de fazer a vaccinação subcutanea, muito

pouco se parece com a febre typhoide do homem. O agente pathogenico é o mesmo nas duas molestias; mas estas differem completamente tanto na evolução como na localisação do virus.

O homem contrahe a febre typhoide ou o cholera unicamente por via buccal. Quanto ao cobaio é inteiramente insensivel, da mesma forma que os outros animaes de laboratorio, á infecção *per os*. Só os animaes anthropomorphos—o chimpanzé, gibbon e urangotango—como mostrou Metchnikoff, é que se prestam á contaminação por via buccal, como o homem. Portanto, para saber si a vaccina antityphica, tal qual foi preconizada por Pfeiffer e Kolle, isto é, em injeção sub-cutanea é efficaz no homem, não é o cobaio que se deveria procurar mas sim os macacos anthropoides. Esta experiencia foi feita por Metchnikoff e por nós. Para não entrar em pormenores, basta enunciar as conclusões: os chimpanzés vaccinados por via sub-cutanea e depois injectados por via buccal contraem a febre typhoide ao passo que a mesma vaccina, injectada hypodermicamente no cobaio, protege este ultimo contra a peritonite typhica mortal. Não se pode portanto tirar conclusão do cobaio para o homem. Suppondo que a sobrevivencia do cobaio seja devida á presença da substancia bactericida, o que está longe de ser demonstrado, não está dito que esta substancia seja de utilidade apreciavel para o homem. Taes são os argumentos de ordem experimental que se podem invocar contra a vaccinação por via subcutanea no homem.

A estes factos de ordem experimental pode-se, é certo, oppôr argumentos tirados de numerosas estatisticas favoraveis, estabelecidas no decurso de epidemias de febre typhoide e de cholera. Estamos dispostos a não recusar ás estatisticas a importancia que ellas merecem.

As vaccinações sub-cutaneas foram certamente uteis em milhares de casos; adiante explicaremos este ponto. Porém cumpre não esquecer as estatisticas menos felizes, rigorosamente verificadas pelo laboratorio e abrangendo tambem milhares de casos. Conhecem-se, com effeito, numerosos casos de individuos que, vaccinados por via sub-cutanea nas melhores condições, contrahiram febre typhoide no 2º, 3º, ou 4º mez seguinte a vaccinação. De tudo o que precede cumpre, a nosso vêr, guardar o seguinte: as vaccinações antityphicas sub-cutaneas, embora uteis, não são infalliveis; muito lucrariam em ser aperfeiçoadas. Para resumir: a tripode sobre que se apoia a practica corrente das vaccinações sub-cutaneas—poder bactericida, poder protector no cobaio e estatisticas no homem—não offerece a solidez que era de esperar. Seja-nos licito, pois, procurar alhures a solução do problema.

Este problema das vaccinações—antityphica, anticholericas e outras—se apresentaria hoje a nós sob aspecto mui differente si desde o

começo não nos tivéssemos deixado levar pela atracção do poder bactericida e si tivéssemos prestado mais attenção no exemplo da vaccinação antivariolica. Na variola a manifestação que domina a molestia é a localisação ao nivel da pelle e das mucosas. E foi á pelle que Jenner se dirigiu para realizar sua vaccina que é hoje a mais solida e efficaz que se conhece.

Na febre typhoide como no cholera e na dysenteria, a localisação dominante é no intestino; ahi é que se desenrola a parte mais importante do drama typhico ou choleric. É pois ao intestino, logicamente, que nos deveriamos ter dirigido para realizar a vaccinação activa. Esta conclusão, toda baseada na analogia, é confirmada ao mesmo tempo pela clinica e pelo laboratorio.

Não nos ensina a clinica que não ha melhor immuidade do que a das pessôas que tiveram febre typhoide, isto é, cujos intestinos foram submettidos a contacto com o virus typhico? Esta immuidade de tão notavel solidez não nos deveria incitar a imitar a natureza e a praticar a vaccina pela mesma via pela qual se effectua a infecção? Esta suggestão de ordem clinica encontra sua plena justificativa nos factos que o laboratorio nos ensina.

Mas antes de passar ao problema da vaccinação nos animaes de laboratorio, examinemos o problema do mecanismo da infecção, pos estas duas questões estão intimamente ligadas e são solidarias uma da outra. O mecanismo da infecção, quer seja produzida pelos bacillos typhicos, dysentericos ou pelos vibriões cholericos, é invariavelmente o mesmo: seja qual fôr sua porta de entrada, os virus penetrando no organismo, seguem sempre o mesmo itinerario, com pequenas variantes.

Para fixar as idéas, tomemos um coelho em cuja veia marginal da orelha se tenha inoculado uma dose mortal de bacillos de Shiga. Procedemos á autopsia logo após a morte do animal, pois a menor demora pode falsear os resultados devido á rapidez com que os bacillos dysentericos se autolysam e escapam, por consequencia, á semeadura. Já no exame macroscopico ficamos impressionados pela localisação electiva das lesões ao longo do intestino. Esta electividade mais sobresahe ainda no exame microscopico. A semeadura em placas de gelose das polpas de órgãos e dos diversos liquidos do organismo mostra que os germens nelle estão repartidos de modo muito desigual. O sangue e urina não têm siquer traços de bacillos dysentericos. O baço, pulmões, rins e suprarenaes têm pouco ou quasi nada. Em compensação, o conteúdo intestinal que, normalmente, encerra variados microbios, muda completamente de flora: a qualquer altura em que se faça a colheita encontram-se exclusivamente bacillos dysentericos. Em toda a extensão do intestino, desde a vesicula biliar até o coecum, os bacillos estão geralmente no estado de cultura pura; aqui e alli se veem raras colonias de colibacillos.

Em presença de uma tão electiva localisação de germens introduzidos na corrente circulatoria, como não pensar na existencia de uma especial afinidade para a parede intestinal? E onde esta afinidade apparece mais manifesta ainda é quando se injectam bacillos dysentericos não mais no sangue mas subcutaneamente. Sacrifiquemos um animal assim inoculado, no decurso da molestia ou pouco tempo antes da morte. Façamos sementeira de todos seus órgãos, sangue, bilis, urina. Em parte alguma encontraremos bacillos dysentericos a não ser no intestino. O intestino exerce, pois, em relação aos bacillos de Shiga, uma attracção tal que estes vencem facilmente todos os obstaculos encontrados em caminho. E taes obstaculos não devem faltar. Basta pensarmos em todos os tecidos que têm de atravessar, abrindo passagem até chegar do tecido subcutaneo ao intestino e, de modo mais preciso, no duodeno e jejunum, que são o seu refugio de eleição.

O que acabamos de dizer do bacillo de Shiga applica-se quasi integralmente aos bacillos do grupo typho-*paratypho* e aos vibrões cholericos.

Fazendo salientar a afinidade dos virus para a parede intestinal, tivemos em vista os microbios vivos. Mas é quasi certo que os germens mortos, não se comportam de outra maneira: conservam sua afinidade. Pode-se proval-o, aliás, de modo experimental. Injectando-se em coelhos, nas veias, culturas mortas de bacillos dysentericos ou de vibrões cholericos, encontram-se, no exame microscopico, as mesmas localisações as mesmas lesões intestinaes que no caso de inoculação de culturas vivas. Dado isso, podemos perguntar si as vaccinas—antityphica, antidysenterica ou anticholericica—injectadas debaixo da pelle, para immunisação, não vão até o intestino. Chegam, mas bem entendido que não sob a forma de elementos figurados mas sim no estado de endotoxina ou de antivírus. Penetrando no intestino entram mui provavelmente em contacto com cellulas que chamaremos “receptoras.” Á luz destes factos concebe-se porque as vaccinas introduzidas por via subcutanea, podem dar felizes resultados. Si estas vaccinas são efficazes em injeções subcutaneas não é por produzirem anticorpos, como antigamente se pensava, mas sim porque, chagadas ao intestino, soffrem *adsorpção* pelas cellulas receptoras: dahi, immunisação local do intestino.

Voltaremos adiante a este ponto.

Si na dysenteria o organ receptivo é o intestino, nossa conducta está de antemão traçada quando visamos a vaccinação. Não devemos procurar tornar a parede intestinal insensivel ao virus, isto é, praticar a entero-vaccinação? Este modo de vaccinação, como vamos vêr, é justificado pelas experiencias de laboratorio. Resulta das numerosas experiencias que fizemos em coelhos e ratos, experiencias confirmadas depois por outros observadores, que estes animaes são facilmente

vaccinados por via buccal. Fazendo-os ingerir culturas dysentericas mortas verifica-se que, pouco tempo depois, estão de posse de uma immuidade antidysenterica assás apreciavel: esses animaes resistem a uma dose certamente mortal de virus, quer inoculado sob a pelle, no sangue, no peritonio ou ministrado, pela bocca.

Qual a natureza dessa immuidade? A rapidez com que se estabelece não falla a favor de uma immuidade geral tal como é hoje concebida. Resulta de nossas experiencias que, depois de uma vacinação por via buccal, a immuidade já no fim de tres dias pode ser encontrada no animal; esse prazo é considerado insufficiente para a formação de anticorpos. Aliás o exame do sangue dos animaes vaccinados *per os* não falla a favor da participação dos anticorpos.

Entretanto, quando se examina o sangue algum tempo depois da primeira ingestão de vaccina, descobrem-se frequentemente agglutininas. Mas são ellas que presidem á elaboração da immuidade? É pouco provavel e vamos vêr porque. Si estes anticorpos fossem responsaveis pela immuidade, deveriam ser encontrados em tanto maior numero quanto mais solida fosse a immuidade. Em outros termos, a proporção de agglutininas no sôro sanguineo deveria augmentar após cada nova ingestão de vaccina. Ora, justamente o inverso é que se observa: o sôro que agglutinava o bacillo dysenterico após a 1ª ingestão de vaccino age muito menos após a 2ª ingestão e, as mais das vezes, não agglutina mais nada após a 3ª ingestão de vaccina.

Que se passa?

A explicação que nos parece mais provavel é esta: depois da primeira absorpção de vaccina produzem-se na parede intestinal, graças á endotoxina contida na vaccina, erosões, que aliás podem ser verificadas a exame macroscopico quando se sacrificam os animaes pouco tempo após a inoculação. Estas erosões constituem uma especie de dysenteria em esboço. A vaccina que se acha no intestino passa, em parte, através estas fissuras da mucosa intestinal, penetra na circulação geral e ahí dá origem a anti-corpos, principalmente agglutininas. No fim de certo tempo, que é curto, as erosões se cicatrisam. A partir desse momento a parede intestinal torna-se especificamente impermeavel aos bacillos dysentericos.

O animal pode impunemente ingerir novas quantidades de bacillos: estes não poderão penetrar na economia porque os intestinos lhes oppõem barreira infranqueavel. Por isso tambem não se formam mais anticorpos. Acontece, pois, que no momento em que a immuidade é mais solida, só se encontram no sangue poucos anticorpos e ás vezes nenhum. Podemos portanto concluir que a immuidade dos animaes vaccinados por via buccal não está ligada á presença de anticorpos mas é principalmente de ordem cellular, local, intestinal. Podemos acrescentar que esta immuidade do intestino é bem

importante pois ella basta para que o animal inteiro fique vaccinado contra o virus dysenterico.

A vaccinação antidysenterica por via buccal já sahiu hoje do dominio das experiencias de laboratorio. Ella tem sido applicada na pratica no decurso de numerosas epidemias, quer na França, quer no estrangeiro. Antes de passar-mos ás applicações, devemos mencionar uma experiencia feita no homem por Ch. Nicolle e Conseil, em Tunis. Dois empregados voluntariamente ingeriram, durante 3 dias consecutivos, vaccina anti-dysenterica, isto é, bacillos de Shiga mortos a 72°-75°. No 15° e no 18° dia depois da ultima ingestão essas duas pessoas, assim como duas outras não preparadas e que deviam servir de testemunhas, ingeriram 10 bilhões de bacillos de Shiga vivos e virulentos. As duas testemunhas contrahiram uma dysenteria typica com bacillo de Shiga nas fezes; os dois individuos preparados ficaram indemnes. Esta experiencia no homem, vindo juntar-se ás numerosas experiencias em animaes de laboratorio, autorisava a emprehender experiencias em numero mais consideravel no decurso das epidemias humanas. Estas experiencias de vaccinação por via buccal pareciam tanto mais indicadas quanto, em dysenteria, a via sub-cutanea é quasi interdita devido aos accidentes locais e geraes que se observam no homem após a injeção hypodermica de vaccina antidysenterica.

Eis algumas relações de epidemias, escolhidas entre muitas outras. Em julho de 1923 declarou-se uma epidemia de dysenteria bacillar na guarnição de Versailles. Os tres primeiros casos foram rapidamente mortaes. Augmentando de modo inquietador o numero de novos casos, decidiu-se proceder á vaccinação por via buccal. Foram estes os resultados registrados no fim da epidemia: 27.75 por cento de casos de dysenteria nos não vaccinados; 7.6 por cento nos vaccinados.

Não menos instructivos foram os resultados das vaccinações antidysentericas feitas na Grecia: em maio de 1923, na Ilha Hydra, detendo a marcha de uma epidemia; em agosto do mesmo anno no Lazareto São Jorge, em 2,800 refugiados; em setembro nos campos de Kokinia, em 4,800 refugiados. Nestes ultimos vaccinaram-se dois terços, o terço restante ia servir de testemunha. A epidemia cessou no lote dos vaccinados e continuou a fazer victimas no lote dos não-vaccinados: 194 casos novos.

Nos casos que acabamos de relatar a vaccina antidysenterica foi empregada a titulo preventivo. Ella age tambem com poder curativo. Eis alguns exemplos. No Instituto Epidemiologico de Nisch foram feitas experiencias de vaccinothérapie por Alivisatos, em 117 doentes atacados de dysenteria. Foi-lhes ministrado, pela bocca uma mistura de culturas de Shiga, Strong e Flexner, aquecidas a 58°. As culturas eram centrifugas e o sedimento emulsionado em sôro physiologico; cada centimetro cubico de emulsão continha 10 milligrammos

de corpos microbianos. Os adultos recebiam, no 1º dia, XX a XXX gotas dessa emulsão, em duas ou mais vezes; no 2º dia, L gotas; no 3º dia, LX a LXX gotas. Nos 117 doentes assim tratados por via buccal só houve um obito, pouco tempo após sua admissão no hospital; cinco doentes não melhoraram com o tratamento. Quanto aos outros, em numero de 111, sanaram com 4 a 5 dias de tratamento. A percentagem de falhas foi de cerca de 5, mais fraca portanto que a que se observa no tratamento pelo sôro antidysenterico.

Resultados quasi semelhantes foram obtidos na Russia por Gloukhof e seus collaboradores. No decurso da epidemia que reinou em Lenigrado no verão de 1925, estes autores submetteram á vaccinothérapie por via buccal 105 doentes atacados de dysenteria. Desse numero, 81 puderam ser acompanhados de perto. Destes houve 19 casos graves com phenomenos de intoxicação, temperatura elevada, vomitos, evacuações frequentes e dôres abdominaes violentas. Houve 20 doentes com forma média e 42 com dysenteria ligeira. O tratamento consistia em ingestão de tablettes contendo cada uma 100 bilhões de bacillos dysentericos, dos typos Shiga e Flexner. Essas tablettes eram diluidas em 50 cc. de agua e a emulsão, assim preparada, era ingerida em jejum. A dose diaria para adultos era de 2 a 3 tablettes. Foi excluida toda medicaçãõ além desta. Já nas primeiras 24 horas a maior parte dos doentes accusava melhora do estado geral, diminuição do tenesmo e do numero de evacuações assim como cessação dos vomitos. Só persistia certo tempo ainda a dôr ao longo do grosso intestino. Por comparação com os outros dysentericos tratados ao mesmo tempo no mesmo hospital com o sôro especifico, os submettidos á vaccinothérapie deram resultados muito mais favoraveis. Tomando em consideração somente os casos graves e medios, verifica-se que os tratados pelo sôro tiveram uma mortalidade de 2.7 por cento e os tratados *per os* por meio de vaccina tiveram apenas a de 7.7 por cento.

Quanto ao mecanismo desta vaccinothérapie, é o mesmo da vaccinaçãõ preventiva: é a mucosa intestinal, que permaneceu sã, que, submettida á acção da vaccina *per os* se immunisa, isto é, torna-se insensivel e infranquavel, quer dizer que dessa hora em diante nada passaria para a economia atravéz o intestino, quer bacillos quer toxinas.

Na febre typhoide e no cholera é ainda o intestino o organo receptor por excellencia. Á primeira vista isto parece paradoxal, principalmente ao lembrarmos que os animaes de laboratorio manifestam insensibilidade quasi absoluta em relação aos virus ingeridos. Sabemos, com effeito, que se podem dar *per os* aos cobaios, coelhos e macacos inferiores, quantidades enormes de germens typhicos ou cholericos sem nelles produzir o menor symptoma morbido. Não é menos verdade que nestes animaes, refractarios á ingestão do virus,

é o intestino o orgam receptor entre todos. Para fazer salientar esta receptividade precisamos vir em auxilio do virus, isto é, facilitar seu accesso á intimidade das cellulas sensiveis. Normalmente estas cellulas são protegidas contra a invasão dos microbios pathogenicos por uma espesa camada de mucus. Na ingestão dos virus esta camada de mucus se interpõe entre elles e as cellulas receptoras. Por pouco que se consiga affastar esta barreira mucosa vê-se surgir a receptividade intestinal.

Para desembaraçar o intestino de sua camada de mucus não ha nada como a bilis de boi em ingestão, como o attestam experiencias numerosas. A bilis possui propriedades multiplas, entre outras a de ser um poderoso cholagogo. Nessa qualidade, a bilis intensifica a secreção biliar propria do animal. Chegando ao intestino a bilis de boi, juntando sua acção á da bilis do proprio animal, coelho ou cobaio, opera uma verdadeira descamação da parede: varre o mucus diante della e assim põe a nú a parede intestinal ou, de modo mais preciso, as cellulas receptoras. Desde ahi então, os microbios ingeridos tornam-se aptos a entrar em reacção com estas ultimas.

As experiencias de laboratorio confirmaram nossas previsões. Emquanto que o coelho supporta nas condições ordinarias doses quasi illimitadas de virus typhico ou cholericico, este mesmo coelho, preparado anteriormente pela bilis, mostra-se sensivel a doses de virus relativamente pouco elevadas; pode mesmo succumbir. Um facto a notar é que, após a ingestão de bilis, o organismo inteiro vê sua resistencia diminuir: o animal torna-se mais receptor não só aos virus ingeridos como tambem aos injectados em qualquer ponto da economia.

Quando se inocula a um animal, sensibilizado *per os*, virus typhico ou cholericico, verificam-se na autopsia os factos seguintes: o intestino é congestionado em quasi toda sua extensão e torna-se mais ou menos transparente na sua porção delgada. Está cheio por um liquido viscoso em cujo seio sobrenadam massas de epithelio descamado. O exame microscopico revela tambem localisações electivas do virus; a sementeira dos orgãos mostra que os bacillos escolheram para séde principal, sinão exclusiva, o conteúdo intestinal e a vesicula, onde estão geralmente no estado de cultura pura. A predominancia das lesões macroscopicas ao nivel do intestino, bem como a repartição electiva dos germens militam a favor da afinidade que possuem os virus em questão para o aparelho intestinal. Esta afinidade é sempre a mesma, seja qual fôr a porta de entrada do virus. Quer seja este introduzido directamente no sangue, na cavidade peritonial ou sob a pelle, o effeito ultimo não varia: o virus se dirige invariavelmente para a mucosa intestinal.

Portanto, apesar da inocuidade dos bacillos typhicos e dos vibrões cholericicos pela via buccal, observam-se, principalmente nos animaes

sensibilizados pela bilis, localizações no intestino com exclusão de qualquer outro organo. Estas infecções, devido aos seus caracteres, podem ser consideradas como entero- infecções, da mesma forma que a infecção dysenterica.

E si assim se passa, si o organo receptor no cholera e na infecção typhica é representado pelo intestino, é evidentemente o intestino que devemos procurar proteger. Si elle é que supporta sósinho o peso total da infecção, está indicado, para conferir immundade ao animal, praticar a enterovaccinação. Porém, quando experimentamos realizar esta ultima, vemos surgir uma difficuldade, que não conheciamos a proposito da dysenteria, a endotoxina contida na vaccina se encarrega de expulsar o mucus que cobre a parede interna do intestino e estabelece assim o contacto necessario entre a vaccina e as cellulas a vaccinar.

As coisas não se passam do mesmo modo com as vaccinas anti-typhicas e anticholerica. As endotoxinas contidas nestes bacillos não são comparaveis ás do bacillo de Shiga. Estas vaccinas são incapazes de, com seus proprios recursos, abrir um caminho através o mucus para as cellulas receptoras. Por isso, quando se fazem aos animaes ingerir vaccinas anti-typhica e anticholerica, estas atravessam o intestino sem tocar nas cellulas receptoras, isto é, sem poder exercer seu poder vaccinante. Para que este poder se possa effectuar é preciso que auxiliemos as vaccinas, que lhes preparemos caminho. Ora, a experiencia mostra que isso melhor não pode ser feito do que varrendo a parede intestinal do mesmo modo que o faz a vaccina antidysenterica.

Foi então indicado o emprego da bilis de boi, precedendo a ingestão das vaccinas em questão. A experiencia mostra effectivamente que, fazendo um coelho ingerir a vaccina após havermos sensibilizado seu intestino por meio da bilis, elle se torna capaz de resistir, depois, á dose mortal do virus correspondente, typhico ou choleric. A mesma vaccina administrada *per os* sem junção de bilis não confere immundade alguma. Esta experiencia foi a base de todo o problema da vaccinação por via buccal. Por isso foi ella repetida em toda a parte. Sem entrar em pormenores, façamos notar que o principio da sensibilização previa, confirmado relativamente á vaccinação anticholerica e antityphica, estendeu-se a muitas outras molestias do homem e dos animaes.

A vaccinação por via buccal já é applicada em larga escala na pratica humana. Centenas de milhares de individuos foram vaccinados por este processo. Para se poder pronunciar de modo definitivo sobre o valor do processo, falta talvez ainda o tempo necessario. Mas o que se pode affirmar desde já é que a vaccinação por via buccal nunca produziu o menor accidente e que nos casos em que ella foi praticada simultaneamente com as vaccinações sub-cutaneas, os

resultados não foram absolutamente inferiores aos obtidos por esse modo corrente de vacinação.

Certos autores, embora não hostis ao principio da vacinação buccal, formulam ainda reservas, perguntam principalmente si, dada a grande sensibilidade do homem em relação aos bacillos typhicos e vibrões cholericos, é necessaria a junção de bilis, tal como—o facto é hoje reconhecido—nos animaes de laboratorio, que só adquirem immundade si previamente sensibilizados. Em theoria esta reserva pode ser sustentada; na pratica, tem contra si factos numerosos. Eis um delles, recentemente observado; em setembro de 1925, em um sanatorio antituberculoso em Roscoff, verificou-se um caso de febre typhoide. Logo todas as creanças desse sanatorio e os empregados foram vaccinados por via buccal. Entretanto esqueceram de fazer a vacinação ser precedida de uma sensibilisação previa pela bilis. Que aconteceu? no mez que se seguiu á vacinação verificaram-se entre os vaccinados 9 casos de febre typhoide. No outro mez, mais 10 creanças chegaram: foram vaccinadas do mesmo modo. Doze dias depois, entre esses recém-chegados verificou-se um caso de febre typhoide. Este insuccesso foi levado á conta da vacinação por via buccal; em realidade a technica é que foi a responsavel. O homem que absorve vaccina antityphica ou anti-cholericica sem ser sensibilizado comporta-se como o coelho em nossas experiencias: não se vaccina. A vaccina deslisa ao longo do canal intestinal e acaba por ser expulsa para fóro, sem ter tomado contacto com as cellulas receptoras.

A bilivaccinação por via buccal tem sido realisada já em vasta escala na practica humana.

Quanto á vacinação contra o cholera, data de pouco tempo o inicio de seu emprego. Vamos citar dois documentos referentes a epidemias occorridas na India:

a) Em novembro de 1915, epidemia grave em Pondichery; durou todo o mez de dezembro e acabou em começo de janeiro. Foi, pois, de curta duração: 40 dias approximadamente. Nem poi isso deixou de fazer numerosas victimas: 1,039 casos, sendo 831 com desfecho lethal. Logo no começo da epidemia procedeu-se á vacinação de parte dos habitantes. Foram vaccinadas ao todo 5,200 pessoas por via buccal, após sensibilisação previa pela bilis. Dessas 5,200 pessoas bilivaccinadas contra o cholera, 2 obitos apenas se registraram, em individuos que se achavam certamente em periodo de incubação. No corpo dos agentes de policia, particularmente expostos á infecção, só um contrahiu a molestia; este agente estava licenciado na occasião da vacinação e não foi por ella beneficiado.

b) Varios focos de cholera appareceram recentemente na cidade de Rajbari e arredores. No fim da epidemia verificou-se o seguinte: antes da vacinação, em 8,680 habitantes houve 41 casos de cholera e 23 obitos; vaccinaram-se 693 individuos; houve 41 casos novos com 17 obitos mas *todos entre os não vaccinados*. Nenhum dos vaccinados *per os* foi atacado.

Sobre a vacinação antityphica já se possui actualmente grande copia de documentos. Citaremos sómente duas das mais recentes

epidemias, no decurso das quaes se praticou a bilivaccinação: a da Polonia e a do Brasil.

Na Polonia, na cidade de Lochy, de novembro de 1913 a janeiro de 1927 praticaram-se mais de 60,000 vacinações antityphicas. Até 1º de janeiro de 1925 o numero de vacinados estava em 28,166. Nesse numero houve 52 casos de febre typhoide. Desses 52 casos cumpre deduzir 3 que se produziram na 1º semana isto é, em periodo de incubação, e 6 que se manifestaram um anno depois da vaccinação. Restam, pois, 43 casos em 28,166 vacinados, ou seja 0.15 por cento.

Em São Paulo, Brasil, surgiu uma epidemia no começo de 1925. No decurso desta epidemia foram utilizadas as duas vacinações: a sub-cutanea e a buccal. Não obstante activa propaganda da imprensa explicando os beneficios da vaccinação por via subcutanea, a maioria dos habitantes hesitava em submetter-se a ella: só cerca de 10,000 pessoas consentiram em vaccinar-se subcutaneamente. Como a epidemia continuasse a fazer victimas, as autoridades sanitarias propuzeram á população fazer-se vaccinar por via buccal. De 1 de março a 7 de setembro de 1925 foram vacinados pelo Serviço Sanitario 28,000 individuos e distribuidas 35,000 doses da mesma vaccina a pessoas que a pediram. Houve, pois, um total de 62,000 pessoas vacinadas por via buccal. De 1 de janeiro a 31 de outubro registraram-se 84 casos de febre typhoide. Desse numero cumpre deduzir 14, de pessoas vacinadas ha mais de um anno, 25 de vaccinação incompleta e 14 em que foi impossivel estabelecer a natureza da vaccinação. Restam, pois 31 casos de febre typhoide em pessoas vacinadas no correr do anno e sobre as quaes se possuiram informações precisas. Dessas 31 pessoas: 20 eram vacinadas por via subcutanea; 10, por via buccal; 1, pelas duas vias. Das 20 pessoas vacinadas por via subcutanea: 4 contrahiram a doença antes do 30º dia da vaccinação; 16 depois do 30º dia. Das 10 pessoas vacinadas por via buccal: 7 contrahiram a doença antes do 30º dia da vaccinação; 3, depois do 30º dia. A unica pessoa vaccinada pelas duas vias, contrahio a doença 1 mez e meio depois da vaccinação. Porcentagem de morbidade nos vacinados por via sub-cutanea: 0.17. Porcentagem de morbidade nas pessoas vacinadas por via buccal: 0.01. Portanto, a vaccinação *per os* deu resultados notavelmente melhores que a da via subcutanea.

Para resumir: as experiencias de laboratorio e as experiencias no homem mostram que a vaccinação por via buccal, empregada a titulo preventivo e, si necessario, a titulo curativo, está destinada a prestar serviços na lucta contra a dysenteria, a febre typhoide a o cholera.

Os Congressos Fluminenses

A Academia Nacional de Medicina completou em 30 de junho do corrente anno o primeiro centenario de sua fundação, facto esse que foi commemorado no todo