

ESTUDOS SÔBRE A CAUSA DE MORTE NO TÉTANO

III. Achados anátomo-patológicos em 22 autópsias humanas

Kurt KLOETZEL e Darcy M. MONTEIRO

RESUMO

Congestão, edema e diversos processos degenerativos foram achados corriqueiros; entretanto não puderam ser descritas alterações que pudessem ser consideradas específicas do tétano. A hiper celularidade e o aumento dos glomérulos foram freqüentes. Edema perivascular e de média e adventícia dos vasos do pulmão foram muito acentuados em todos os casos. Apesar da sobrevida relativamente prolongada dos pacientes, foram sempre mínimas as lesões no sistema nervoso central e, no miocárdio, em apenas um caso houve miocardite aguda não supurativa.

Em 23% dos casos a broncopneumonia foi causa imediata da morte, em 41% assinalando-se ainda a presença de lesões características de alguma outra afecção grave. Em um máximo de 36% dos casos foi o tétano o único responsável pelo óbito, o que, sem menosprezo da gravidade desta intoxicação, indica ser ela mais grave na coexistência de outra enfermidade severa.

Atualmente, repousa na profilaxia das infecções pulmonares a nossa única esperança em diminuir a mortalidade no tétano.

INTRODUÇÃO

As revisões efetuadas sobre a matéria por PELLOJA¹¹ e PRÉVOT¹⁴, bem como os exaustivos estudos efetuados por PILLEMER & WARTMAN¹³ em camundongos, já fazem antever que uma nova investigação dos aspectos anátomo-patológicos no tétano fatal se viesse mostrar imprecisa, porquanto as lesões anteriormente demonstradas mostraram-se escassas e provavelmente inespecíficas desta intoxicação. Entretanto deliberamos repetir o exame desta questão, já que 17 dos 22 pacientes estiveram sob os cuidados de um de nós e fizeram parte de uma série estudada também sob outros aspectos^{8, 9, 10}, merecendo ser tentada uma correlação entre os aspectos clínicos e de autópsia. A sobrevida média no hospital foi de 114 horas e

em 3 casos foi superior a 200 horas, havendo, pois, possibilidade de surgirem lesões antes não descritas após períodos relativamente prolongados como estes.

Admite-se, e esta opinião repousa mais em inferência do que em provas experimentais, que a morte no tétano deva-se a lesão grave do sistema nervoso central, por fixação irreversível da toxina em determinados "receptores". Os processos degenerativos que têm sido descritos neste órgão, não são porém patognomônicos do tétano. BAKER^{apud 11} acreditava que a toxina tivesse predileção pelos núcleos motores do trigêmeo e pelos núcleos dorsais do vago, as lesões nestes locais só se fazendo notar se a sobrevida fôsse superior a 3 dias. DE LAVERGNE & GAR-

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo — Clínica de Moléstias Tropicais e Infectuosas (Dir.: Prof. J. Alves Meira) e Departamento de Anatomia Patológica (Dir.: Prof. Constantino Mignone).

NAUD^{apud 11} referem o encontro de “lesões paralíticas” do 3.º e 7.º pares cranianos. Em trabalho recente FOSTER & MATZKE⁵ descreveram lesões julgadas específicas do tétano nos pequenos interneurônios da medula espinal e alterações celulares nos cornos anteriores; entretanto só apareciam no tétano ascendente, estando ausentes nos animais nos quais a toxina fôra injetada na corrente sanguínea. HERMANN⁷ descreveu processos degenerativos em 77% das células ganglionares da parede posterior da aurícula direita em uma criança falecida de tétano generalizado, não considerando este achado específico desta moléstia infecciosa.

ALHADY & col.¹ deram particular ênfase ao encontro de uma “miocardite tóxica aguda”, semelhante àquela encontrada na difteria, em um caso de tétano fatal humano. Além destes autores, parece que somente FERRARI & FOGLIANI^{apud 11} se detiveram no estudo das lesões cardíacas, conseguindo demonstrar a existência de ligeira reação intersticial.

A freqüência da uremia no quadro laboratorial do tétano humano foi referida por muitos autores. Um de nós já teve ocasião de estudar este ponto¹⁰, acreditando que este desvio fôsse conseqüência principalmente de um exagerado catabolismo das proteínas; entretanto julgamos importante o exame dos aspectos anátomo-patológicos do rim em nossa série, a procura de eventuais lesões específicas e sistemáticas. Processos degenerativos dos túbulos, congestão renal, aumento de tamanho dos glomérulos e reação exsudativa intracapsular já haviam sido descritos por VACCAREZZA & col.^{apud 11}, bem como WARENBOURG & DRIESENS¹⁸.

A complicação mais temida no tétano humano é a broncopneumonia^{16, 19}. Como é freqüente não só no tétano mas em qualquer outra moléstia grave, particularmente quando a reserva respiratória está afetada e o paciente é obrigado a manter-se quase imóvel no leito^{8, 9}, é tarefa delicada avaliar que papel desempenhou o processo infeccioso pulmonar na mortalidade de nossa série, em quantos casos foi causa primária de morte, em quantos tão somente complicação, sem maior influência sobre o desfêcho fatal.

Em nosso meio e em material humano semelhante, a anatomia patológica do tétano

já foi estudada por VERONESI¹⁷. A freqüência de processos infecciosos do pulmão e de congestão e edema do órgão foi por êle referida. Mencionou também o encontro de lesões apenas discretas no sistema nervoso central, em suas autópsias e em coelhos inoculados com toxina tetânica, consistindo em congestão e edema, bem como em processos degenerativos ligeiros e inespecíficos.

MATERIAL E MÉTODOS

Para este estudo foram autopsiados 22 casos de tétano generalizado, não estando incluído nenhum caso de tétano neonatal.

Em todos os casos foram feitos preparados histológicos de miocárdio, pulmões, fígado, rins e baço. O encéfalo foi investigado microscópicamente em apenas 10 casos, fazendo-se cortes de córtex cerebral, cerebelo, ponte, bulbo, tálamo, hipotálamo e, em alguns casos, medula cervical.

Apenas a coloração pela hematoxilina-eosina foi utilizada.

RESULTADOS

I. Achados macroscópicos (vide Quadro I)

Nenhum caso desta série apresentou icterícia. No caso 4 foi registrado edema pré-tibial discreto; no caso 22, portador de uma cirrose tipo Laennec, foi visto ascite e no caso 15 um derrame pleural bilateral. Fenômenos hemorrágicos da pele, tipo “picada de pulga” e cuja etiologia não fomos capazes de esclarecer, foram apresentados pelo caso 21.

Achamos digno de nota a pobreza de lesões maiores no sistema nervoso central, afóra o encontro de edema cerebral e o enfarte anêmico no caso 18, senhora portadora de tétano benigno e que faleceu em conseqüência de acidente vascular cerebral.

II. Achados microscópicos

a) *Sistema nervoso central* — Cortes histológicos foram feitos nos casos 3, 4, 5, 6, 8, 9, 13, 16, 20 e 21. Em 9 casos havia congestão e moderado edema. Em 3 casos constatou-se discreta redução no número de

QUADRO I
Achados macroscópicos em 22 autópsias de tétano generalizado humano

Caso nº	Idade	Sexo	Tempo de sobre-vida (horas)	Peso dos órgãos (g)					Achados principais	
				Encéfalo	Coração	Pulmão D	Pulmão E	Fígado		Rins (ambos)
1	9	M	288	1300	150	240	200	800	140	Enfisema. Fibrose periportal.
2	39	F	40	Abscesso peritapendicular.
3	10	M	240	1400	150	250	200	1320	200	Dilatação do VD. Enfisema.
4	39	M	120	1340	320	900	440	1900	360	Dilatação do VD. Broncopneumonia do lobo superior D. Hematoma da loja do psoas.
5	45	M	96	...	520	Hipertrofia do VE. Arteriosclerose coronária. Enfisema.
6	9	M	21	Edema	Dilatação do VD.
7	35	M	48	Osteomielite da tibia D.
8	40	M	48	Cisticercose sulco coronariano anterior. Pa- quileuritis à D. Abscesso crônico do pul- mão D.
9	13	M	48	...	150	Broncopneumonia confluyente bilateral.
10	64	M	24	Discreto edema	Dilatação do VD. Hipertrofia do VE.
11	8	M	216	Broncopneumonia confluyente bilateral.
12	16	F	96	1360	220	430	230	1200	200	Broncopneumonia bilateral.
13	29	M	192	1300	250	900	500	1620	300	Broncopneumonia confluyente bilateral.
14	53	M	72	1370	400	460	540	1950	300	Arteriosclerose coronária. Broncopneumonia confluyente.
15	78	M	96	1260	300	400	600	1050	300	Hidrotórax bilateral. Arteriosclerose coroná- ria. Colapso do pulmão E. Hipertrofia do VE. Tromboses nos pequenos ramos da artéria pulmonar.
16	19	F	72	1280	260	460	340	1340	220	Endometrite. Broncopneumonia.
17	23	M	72	1250	340	800	650	1600	360	Hipertrofia do VD e VE. Broncopneumonia confluyente bilateral.
18	79	F	192	Entarte anêmico do encéfalo.
19	8	M	192	Nada digno de nota.
20	39	F	120	1200	250	550	430	1700	300	Endometrite aguda.
21	20	M	144	1450	280	500	480	1700	300	Nada digno de nota.
22	23	M	72	Broncopneumonia bilateral confluyente. Cir- rose de Laennec. Tuberculose em atitvida- de de ambos os pulmões.
Adultos normais (apud 2)		M	—	1153,5	264,3	682	619	1500	295	
		F	—	1016,5	...	541	482	...	267	

células. A hiperchromia de algumas células nervosas foi vista nestes 3 casos, bem como em 2 casos mais. No caso 9, discreto grau de neuroniofagia. Jamais foi vista desmielinização. Um moderado edema pericelular, periadventicial e perivascular foi observado em 4 casos. Êste achado era mais acentuado no córtex cerebral.

Merece menção a ausência de qualquer lesão histológica nos casos 13 e 21, apesar da sobrevida relativamente prolongada de 192 e 144 horas.

b) *Miocárdio* — Êste órgão surpreendeu pelo normalidade de seu aspecto. No caso 12, foi encontrada miocardite crônica superponível a moléstia de Chagas, não tendo sido, porém, encontrado ninho de leishmânias. Apenas no caso 17 foi constatada a miocardite aguda não supurativa descrita por ALHADY & col.¹, com raros e pequenos focos infiltrativos.

c) *Pulmões* — O edema e a congestão constituíram achado constante, acompanhados ou não por processo infeccioso.

Julgamos interessante um aspecto histológico visto em todos os nossos casos, exceto os casos 13 e 15; trata-se de um nítido edema perivascular no pulmão, acompanhado de edema da média e adventícia, às vezes com dissociação da própria média.

A freqüência das broncopneumonias já havia sido revelada pelo exame macroscópico, bem como a bronquite purulenta, não assinalada no Quadro I. Eram freqüentes também as pequenas áreas de colapso e o enfisema vicariante.

d) *Fígado* — A congestão sempre foi vista, se bem que menos intensa que no rim. Os processos degenerativos também eram muito freqüentes, surpreendendo pela rapidez com que se instalavam. Por duas vezes verificou-se a presença de fibrose periportal.

e) *Baço* — O seu pêso sempre foi normal. Em 8 casos verificou-se hiperplasia da polpa vermelha, em 10 casos esplenite aguda. A endoteliase, além de graus variados de hialinização dos vasos, foi observada em 4 casos.

f) *Rins* — A congestão do órgão, atingindo tanto cortical como medular, foi um achado constante. O edema perivascular, menos intenso que no pulmão, foi visto em um terço dos casos. Congestão dos glomérulos quase sempre era verificada. O aumento de tamanho dos glomérulos, com hiper celularidade e às vezes relativa isquemia, foi visto em 8 casos. Na metade dos casos observou-se um exsudato no espaço de Bowman, algumas vezes com presença de hemácias.

Encontrou-se inchaço turva dos túbulos, de maior ou menor grau, em todos os casos, às vezes com oclusão total de sua luz. Quase sempre havia material com características protéicas no interior dos túbulos e cilindros hialinos estavam presentes em um terço dos casos. Degeneração hidrópica em 7 casos.

Os casos 4 e 17 apresentavam arteriolosclerose renal, especialmente pronunciada no último.

DISCUSSÃO

A pobreza dos achados histológicos, muito sumariamente acima descritos, faz ressaltar o valor do exame macroscópico em um estudo desta natureza. Apenas nos casos 4, 12 e 17 pôde o exame microscópico trazer contribuição própria ao conhecimento da causa de morte, revelando uma miocardite crônica no caso 12 e arteriolosclerose renal nos outros dois pacientes.

O pêso normal de um órgão não foi ainda determinado em nosso meio, parecendo, porém, dever situar-se em nível algo inferior aos dados europeus e norte-americanos. Para o nosso estudo baseamo-nos em cifras fornecidas por CHIARUGI².

Mesmo que o edema cerebral ao exame macroscópico raras vezes parecia importante, o pêso dêste órgão sempre ultrapassou o pêso normal. O coração estava aumentado de pêso em 45% dos casos, um ou outro pulmão em 44%, o fígado em 67% e os rins em 78%, se bem que na metade dos casos o aumento renal era discreto.

Excetuando o coração e os casos de broncopneumonia, o aumento de pêso dos diferentes órgãos deve ser atribuído essencialmente ao edema e à congestão.

É tarefa de singular responsabilidade asseverar em quantos casos de nossa série deva a morte ser atribuída ao tétano como causa única. Os dados reproduzidos no Quadro I não se mostram suficientes para tal. O conhecimento por parte de um de nós do quadro clínico destes pacientes, obtido através de observações feitas diversas vezes ao dia, nos forneceu subsídios para uma tentativa de avaliar o papel do tétano pròpriamente dito e das moléstias associadas ou das complicações no desfêcho fatal. Assim, quem acompanha um paciente e assinala a súbita deteriorização de seu estado clínico ao advento de uma infecção pulmonar, não pode deixar de atribuir a esta complicação um papel importante, às vezes maior do que a autópsia faria supor. Sem dúvida fomos prejudicados ao desconhecer a história mórbida pregressa da maior parte de nossos pacientes; não só é difícil a colheita de semelhantes informes como êste dever de importância aparentemente acadêmica foi um tanto negligenciado, no passado.

Por mais difícil e criticável a tarefa de avaliar a causa primária de morte em nossa série, acreditamos que se venha a mostrar útil. Estas conclusões estão expostas no Quadro II.

Ao concluir que sômente em 36% dos casos de nossa série, ou menos, a morte com segurança pode ser atribuída ao tétano grave, não queremos menosprezar esta enfermidade como causa contribuinte ou desencadeante nos demais pacientes. Sem dúvida é o tétano e a sua repercussão sôbre a dinâmica da deglutição e respiração que predispõe à estase pulmonar e à hipoventilação durante os grandes esforços, bem como determina a feitura de uma traqueostomia, porta de acesso para a infecção pulmonar. Da mesma forma seria compatível com sobrevida mais prolongada a miocardite crônica do caso 12, a arteriosclerose renal dos casos 4 e 17, a arteriosclerose coronariana dos casos 5 e 15.

Entretanto, as nossas observações dão azo a duas especulações julgadas úteis. Permitem primeiramente prever que a letalidade do tétano será diminuída à medida que o nível sanitário de uma população fôr melhorado, mostrando que não se poderá sem sérias ressalvas comparar “resultados terapêuticos” entre regiões de nível sanitário muito diverso. Por outro lado os nossos dados subtraem ao tétano o seu papel de único centro de atenção no decurso da internação hospitalar, mostrando a absoluta necessidade

QUADRO II

Distribuição dos 22 casos de tétano fatal segundo a causa de morte mais provável

Causa de morte	Nº de pacientes	Percentual na série	Casos nº
Broncopneumonia grave	5	23	9, 11, 13, 14, 17*
Outra moléstia grave	9	41	2, 4, 5, 7, 8, 12, 15, 18, 22
Casos duvidosos	2	9	1, 10
Tétano	6	27	3, 6, 16, 19, 20, 21
Total	22	100	

* O caso 17 era portador de acentuada arteriosclerose renal e poderia ser incluído também na categoria da linha seguinte.

para uma severa profilaxia das complicações pulmonares, através de higiene e cuidados fisioterápicos. A internação de um destes pacientes antecedentes mórbidos minuciosos deverão ser obtidos, devendo a coexistência de outra moléstia grave merecer do médico a mesma atenção que a própria intoxicação tetânica. A idade avançada merece particular desvelo; já mostramos anteriormente⁵ que, se a mortalidade global foi de 35% em nossa série, 69% dos pacientes acima de 40 anos faleceram no decurso do tétano.

Nossa experiência anterior, bem como os dados da série atual, mostram a freqüência da dilatação do ventrículo direito no tétano; êste fato e a freqüência com que é observada a congestão e o edema do pulmão, autorizam cogitar da possibilidade de uma hipertensão na pequena circulação no tétano humano. Na sua revisão dos acentuados fenômenos hemodinâmicos que acompanham a ação das endotoxinas, GILBERT⁶ mostrou exemplos semelhantes. Frisa também que as endotoxinas parecem ser desprovidas de efeito sobre o miocárdio; a julgar pelos nossos achados há aqui um paralelo entre o comportamento das endotoxinas bacterianas e a exotoxina tetânica.

A revisão bibliográfica mostra que a dilatação dos espaços linfáticos perivasculares é acompanhante habitual do edema pulmonar experimental¹⁵, havendo nesta situação um aumento do fluxo no canal torácico⁴. Não caberia neste trabalho atribuir maior importância ao edema perivascular por nós encontrado tão freqüentemente em nossos cortes de pulmão, não houvesse um detido exame de uma série de lâminas obtidas em pacientes falecidos por outras causas, muitos com pneumopatia infecciosa, mostrado que o espaço perivascular em casos de tétano é muito mais acentuado.

Não encontramos alterações histológicas que pudessem ser consideradas específicas do tétano. São lesões mínimas e provavelmente reversíveis. Assim como ocorre com os envenenamentos, também o tétano deve ser considerado causador de uma "lesão bioquímica", termo em 1936 cunhado por PETERS¹²; segundo êste autor o conceito de dano celular substituiria os conceitos da patologia clássica em certas afecções tóxicas.

Os resultados obtidos com o emprêgo de substâncias citotóxicas em cultura de tecidos põem em evidência extenso distúrbio metabólico muito antes de serem vistas alterações morfológicas das células. Desvios metabólicos desta grandeza são incompatíveis com a sobrevida do organismo — compreende-se a pobreza dos achados de autópsia nos envenenamentos.

Outra enfermidade em que a causa de morte está envolta em mistério é a eclampsia. Se bem que as alterações renais e do miocárdio sejam mais acentuadas que no tétano e importantes fenômenos hemorrágicos possam ser observados no fígado e encéfalo, DIECKMANN³ nega-lhes especificidade e diz: "...muitos destes pacientes morrem sem causa óbvia...".

SUMMARY

Studies on the cause of death in tetanus. III. Anatomic-pathological data from 22 human autopsies.

Congestion, edema and various degenerative changes were commonplace findings, though no lesions which could be considered specific to tetanus were found. Hypercellularity and increase in size of the glomeruli were frequent. A very pronounced perivascular, medial and adventitial edema was always seen in the lungs. Survival was relatively long (an average of 114 hours, and longer than 200 hours in 3 instances) in this series; lesions in the central nervous system, however, were minimal in all cases and only once were changes in the myocardium, namely an acute myocarditis, to be seen.

Macroscopical autopsy findings were correlated with clinical data, leading to the conclusion that bronchopneumonia was the primary cause of death in 23% of the series, other severe diseases, such as tuberculosis, chronic myocarditis, Laennec's cirrhosis, etc., being found associated in another 41%. When we state that in a maximum of only 36% of the series tetanus should be taken as the sole cause of death, we obviously do not want to minimize the importance of this intoxication, but only call to mind the fact that tetanus is more severe when a previ-

ously acquired disease is present. Presently our only hope in decreasing the lethality of tetanus stands on the prophylaxis of hospital lung infections.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Prof. Costantino Mignone, que pôs à nossa disposição as facilidades do Departamento de Anatomia Patológica e encarregou-se da revisão de nossas lâminas de miocárdio, bem como ao Prof. Orlando Aidar, do Departamento de Anatomia Descritiva, pelo exame dos cortes do sistema nervoso central.

REFERÊNCIAS

1. ALHADY, S. M. A.; BOWLER, D. P.; REID, H. A. & SCOTT, L. T. — Total paralysis regime in severe tetanus. Brit. med. J. 1: 540-547, 1960.
2. CHIARUGI, G. — Istituzioni di anatomia dell'uomo. 7ª ed. Milano, Società Editrice Libreria, 1948.
3. DIECKMANN, W. J. — Toxemias of pregnancy. St. Louis, Mosby, 1952.
4. EATON, R. M. — Pulmonary edema: experimental observations on dogs following acute peripheral blood loss. J. thor. Surg. 16:668-694, 1947.
5. FOSTER, J. A. & MATZKE, H. A. — The neurocytology of experimental ascending tetanus. World Neurol. 2:22-37, 1961.
6. GILBERT, R. P. — Mechanisms of the hemodynamic effects of endotoxin. Phys. Rev. 40:245-279, 1960.
7. HERMANN, H. — Die Herzganglien des Kindes und ihre Veraenderungen beim Tetanus. Deutsche Ztschr. Nervenheilk. 158: 359-374, 1948.
8. KLOETZEL, K. — Clinical features in severe tetanus. (No prelo)
9. KLOETZEL, K. — Studies on the cause of death in tetanus. I. Human tetanus as a respiratory problem. (No prelo)
10. KLOETZEL, K. — Studies on the cause of death in tetanus. II. Some biochemical data in human tetanus. (no prelo)
11. PELLOJA, M. — Le tétanos expérimental par la toxine tétanique. Paris, Masson, 1951.
12. PETERS, R. A. — The biochemical lesion in vitamin B₁ deficiency. Lancet 1:1161-1164, 1936.
13. PILLEMER, L. & WARTMAN, W. B. — The clinical behavior, incubation period, and pathology of tetanus induced in white Swiss mice by injection of crystalline tetanal toxin. J. Immunol. 55:277-281, 1947.
14. PRÉVOT, A. R. — Biologie des maladies dues aux anaérobies. Paris, Flammarion, 1955.
15. SELYE, H. — Stress. Montreal, Acta Inc., 1950.
16. SPAETH, R. — Therapy of tetanus — a study of two hundred and seventy six cases. Arch. int. Med. 68:1133-1160, 1941.
17. VERONESI, R. — Contribuição para o estudo clínico e experimental do tétano. São Paulo, 1960. Tese Fac. Med. Univ. São Paulo.
18. WARENBOURG, H. & DRIESSENS, J. — Hyperpolypeptidémie au cours du tétanos. Presse méd. 43:1601-1604, 1935.
19. WRIGHT, R. — Tetanus neonatorum. South African med. J. 34:111-113, 1960.

Recebido para publicação em 20 novembro 1962.

