

Ensaio de Terapêutica no Tifo Exantemático Neotrópico no Brasil (*)

por

Octavio de Magalhães, S. Americano Freire e Adyr Rocha

(Com um gráfico e três fotografias)

Se há doenças que tenham provocado experiências para o tratamento eficaz, são as que constituem o grupo Tifo exantemático. A alta mortalidade nos casos graves de algumas formas e a morbidade e mortalidade de outras, justificam perfeitamente aquelas pesquisas. Por outro lado, poucas doenças terão sacrificado tantos pesquisadores, alguns ilustres e outros, humildes auxiliares nos laboratórios, como as que constituem o grupo Tifo exantemático. Seria mesmo necessário todo um capítulo para as homenagens a êsses heróis obscuros da ciência, a quem a humanidade tanto deve.

Um de nós já havia tentado, durante cerca de 15 anos consecutivos, a pesquisa sistematizada de cerca de 25 métodos de terapêutica, sem qualquer resultado, nas formas graves do tifo exantemático neotrópico em nosso País. Os que se curaram — cerca de 18% — nada ficaram devendo à terapêutica empregada. Curaram-se, apesar da terapêutica.

Temos procurado, sem aqodamento, fazer pesquisas com métodos e dados seguros, afim de poder concluir com justeza. O que temos lido sobre a matéria até agora, não nos tem deixado convencidos sobre a especificidade da terapêutica, neste grupo de doenças. Certo, já caminhámos bastante, com os recentes descobrimentos dos antibióticos. Não raro, porém, métodos apregoados como seguros para o tratamento, são pouco depois abandonados. E' que não basta a prova de laboratório em animais, em culturas de tecidos ou embriões ou a lógica dos grupos clínicos, ou um ou dois casos de observação pormenorizada da incidência humana. E' necessário também e principalmente, a prova provada de vários casos humanos, científica e seguramente, nos hospitais, em uma percentagem convincente de cura, para se poder concluir logicamente com a verdade.

* Trabalho do Instituto Oswaldo Cruz, Divisão de Endemias e do Laboratório de Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais. Fevereiro, 1950.

E' necessário não esquecer, por outro lado, que no grupo Tifo exantemático, há formas relativamente benignas, cuja mortalidade é realmente baixa, mesmo sem terapêutica alguma.

Outros há, de fórmula clínica cuja mortalidade varia de 82 a 100% dos casos, na mesma doença, ao lado de formas benignas e até inaparentes, dependendo, é claro, da raça do vírus inoculado e da resistência do paciente. E' isso o que vemos na doença exantemática neotrópica no Brasil. Fato semelhante temos presenciado na tentativa do tratamento do cancer, da doença de Chagas, etc.

O que se vai ler, nesse trabalho, é uma exposição pormenorizada do esforço que ultimamente fizemos, neste terreno da pesquisa. Certo, muitas terapêuticas indicadas já previamente sabíamos que seriam fracassadas. Assim, em 1941, JOHN A. KOLMER e LUIZ TUFT (o. cit., pg. 761), citando BAKER, afirmaram que haviam conseguido melhoras na Febre exantemática das Montanhas Rochosas, dizendo: "Intravenous injections of 0,3gm. neoarsphenamine dissolved in 10cc of 1:1000 solution of metaphen, at intervals of 3 to 5 days may be helpful during the acute stage, with a reduction in the severity and duration of illness".

Em nossas mãos, no laboratório, experimentalmente, essa terapêutica falhou completamente e, dado o aspecto clínico dos doentes, com as fórmulas graves da doença brasileira, seria realmente um contrasenso o emprêgo de tal terapêutica. Primeiro, que eles não esperariam a terapêutica salvadora, pois, não raro, demoram apenas horas nos hospitais, antes da morte; segundo, porque apresentam uma insuficiência hepática e renal das mais acentuadas, desde os primeiros dias da doença e não suportariam, é claro, uma terapêutica arsenical daquela ordem.

Recentemente, não ouvimos mais falar naquela indicação.

A terapêutica, no Tifo exantemático neotrópico no Brasil, como em todas as doenças infectuosas, pode ter dois tipos: primeiro, preventivo (B); segundo, curativo (A).

Do primeiro, já nos ocupamos em outro lugar. Vamos tratar aqui, principalmente do segundo grupo, expondo no final do trabalho apenas mais uma pequena prova da terapêutica preventiva.

A) *Curativa*

PENICILINA

A. FLEMMING, em seu trabalho (ob. cit., pg. 19, 1946), diz sobre germens sensíveis ou insensíveis à droga: sensíveis — estafilococcus, etc.; e, no fim da página, rickettsias (em parte).

Disseram GREIFE e PINKERTON (ob. cit.), em Fevereiro de 1944: "Penicillin injected in 3 doses at intervals of 48 hours, exerted a striking inhibitory action on the multiplication of murine rickettsiae in the yolk sac of the fertile hen's eggs".

Em 11 de Maio de 1944, fizemos, com o Dr. ADYR ROCHA (ob. cit.), na Sociedade de Biologia de Minas Gerais, uma comunicação sobre a

Penicilina, no tratamento do Tifo exantemático neotrópico no Brasil. O trabalho foi publicado nas Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, tomo 41, fascículo 1, Agosto de 1944. Nele acháramos que as doses pequenas da droga (1 000 unidades Oxford), nas primeiras 24 ou 48 horas da doença experimental, são impotentes para modificar o curso da doença. Em doses maiores, 25 a 30.000 u.0., poderia modificar, de certo modo, a evolução mórbida nos cobaios e em doses mais altas ainda, atenuar manifestações sérias da doença.

Em contáto direto com a droga, durante muito tempo, o virus perde o poder infectuoso. Neste mesmo ano, autores idênticos norte-americanos procuraram seguir o nosso caminho, com resultados idênticos aos nossos. MORAGUS, PINKERTON e GREIFE observaram, em certas condições, modificações sensíveis na marcha da doença experimental do tifo murino, pelo emprêgo da penicilina.

Em 1945, P. K. EDMUNDS refere-se ao efeito "dramático" para a cura, pelo emprêgo da Penicilina (30.000 u.0.), em um rapaz de 14 anos, com o tifo exantemático das Montanhas Rochossa. Pensamos hoje que a Penicilina in vivo não tem ação específica sôbre o virus do tifo exantemático neotrópico e talvez mesmo não tenha sôbre nenhuma das raças que compõem a grande família do Tifo exantemático. Mas o emprêgo desta droga tem vantagem na remoção das infecções secundárias, comuns na doença, tais como a estafilococcia, a estreptococcia, pneumococcia e outras infecções similares. Não raro, é possível, pelo emprêgo da Penicilina, debelar complicações pulmonares, glandulares, etc. e que se somam, não poucas vêzes, à ação do agente etiológico da doença exantemática. Já é uma grande coisa. em observações humanas que adiante publicámos, percebe-se a ineficácia real da droga, no tratamento das formas graves do tifo exantemático neotrópico no Brasil.

ÁCIDO PARA-AMINO-BENZOICO (PABA)

A designação PABA, como é conhecido na literatura internacional, foi tirada do termo inglês "p. amino-benzoic-acid". É droga antiga. G. FISCHER já a havia sintetizado em 1863. Faz parte do complexo da vitamina B e é muito espalhado na natureza.

Em 1940, Woods e FILDS mostraram que essa substância tem ação contrária à bacteriostática das sulfas e daí por diante, cresceu o interesse pela PABA. Há já uma grande bibliografia sôbre essa droga e não a vamos aqui transcrever. Apenas citaremos alguns dados de interesse para o assunto que tratamos. Sabemos que já foi aconselhada para o tratamento da canice precoce, do vitiligo, da esterilidade das mulheres, do hipertiroidismo, da asma e, finalmente, no tratamento contra as doenças do grupo Tifo exantemático.

Foi pelos trabalhos de J. C. SYNDER & COLS. em 1947, de N. A. TIERNEY em 1946, LUDWIK NIGSTEMI e MADERO N. BADER, no mesmo ano, J. W. MARONEY & COLS., 1946, L. B. FLINN & COLS., na mesma data, H. YEOMANS & COLS., em 1944, H. M. ROSE & COLS., e SYNDER,

J. C. MAYER J. e ANDERSON, C. R. em 1942, que publicaram casos clínicos experimentais e clínicos e terapêuticos sobre o assunto, que a droga assumiu um papel importante no tratamento das doenças do grupo Tifo exantemático. A maioria dos pacientes que foram tratados com a PABA, apresentou uma melhora "dramática", segundo a expressão dos autores, pouco depois de iniciado o tratamento. As doses empregadas foram de 3 grs. de PABA por dia (6 vezes 0,5 grs de cada vez), afim de que a taxa sanguínea da vitamina atingisse de 30 a 60 mgrs. por cem. Praticamente para o homem, a substância é quasi atóxica. A dose letal média para um camundongo é de 2,85 grs. por quilo, via oral e 1 a 3 grs. para cães e acima de 6 grs. para ratos.

Em 1942, SYNDER & al. (ob. cit.), acharam que a mortalidade, em camundongos brancos, injetados com o virus do tifo murino, era reduzida, quando tratados com a PABA. Assim, 80% dos não tratados morriam e 45% dos animais nutridos com PABA escapavam à morte. Isto animou os pesquisadores e tentaram pesquisas semelhantes com outras doenças do mesmo grupo.

ANDREWS, C. H., KING H. e VAN DEN ENDE (ob. cit.), em 1943, dosando numerosos compostos, observaram pequena, leve ação com doses máximas de PABA, fornecidos a camundongos infestados pela via nasal com rickettsias. HAMILTON, H. L., PLOTZ, H., SMADELL, J. E., no mesmo ano (1943) (ob. cit.), apuraram ação definitiva e inibidora da PABA no crescimento das rickettsias e em embrião de galinha. YEOMANS, A., SYNDER, J. C., MURRAY, E. S., ZARAFONETES, C. J. D., em 1944, administrando PABA pela boca, anotaram a ação desta droga sobre o organismo humano. Apuraram que ela pode provocar náuseas, vômitos, oligúria. Juntavam, para evitar estas reações do tubo gastro-intestinal, duas grammas de PABA a 25 grs. de bicarbonato de sódio e dosavam a PABA no sangue, pelo método de MARSHALL e LINCFIELD'S. Notaram também, para o lado do sangue, leucopenia. Os melhores resultados foram obtidos quando a medicação era iniciada, no 2.º para o 3.º dia de doença. Alguns resultados satisfatórios eram consignados quando a medicação tinha início no 7.º dia de doença. Contraindicavam formalmente a droga, uma leucopenia de 3.000 leucócitos por milímetro cúbico de sangue. Vinte casos de tifo histórico (do piolho) foram tratados pela PABA e 44 da mesma espécie não tiveram êsse tratamento. Os autores completaram, com a Penicilina, a terapêutica de algumas complicações bacterianas. A conclusão geral a que chegaram aqueles pesquisadores, é que, no Tifo histórico, a ação da PABA é realmente benéfica no curso da doença, quando administrado na primeira semana da evolução mórbida.

D. GRIEFF & H. PINKERTON & MORAGUS, em 1944, apuraram também uma benéfica influência da droga nas infecções murinas em camundongos e embriões.

LUDWIK, ANIGSTEIN & MADERO, M. BADDER, em 1945, referem-se ao contraste entre a ação espetacular da quimioterapia nas infecções bacterianas e o completo insucesso sobre os virus e rickettsias. Dizem que GRIEFF, PINKERTON e MORAGUS se propuseram, em 1944, a usar de "enzi-

mas ativadores” nas infecções pelas rickettsias. Observaram os autores, nas infecções pelo tifo murino, a boa ação da droga. Na R.M.S.F., a PABA pode impedir o aparecimento da “face clínica”, quando administrada nos cobaios alimentados com 20% de proteína, antes da infecção, na maioria dos animais. Apesar disso, as lesões típicas se processam e o vírus existe no organismo.

A PABA é menos destrutiva que atenuadora da infecção, mas tem papel protetor contra amostras de certa virulência. Ela inibe o crescimento das rickettsias, quando inoculadas em embriões de galinha. Sugeriram, por isto, a administração no tratamento de casos humanos.

Ainda no mesmo ano de 1945, surgem também os trabalhos de HAMILTON PLOTZ e SMADELL, os quais fizeram a sugestão acima referida.

ROSE, DUANE & FISHELL fazem, na mesma época, a primeira comunicação sobre o tratamento de um caso humano com a doença do grupo do Tifo pela PABA. O resultado sugeria que a droga trazia um benéfico efeito no decurso da doença.

Em 1946 apareceram os trabalhos de LEWIS, HOWARD, TODD, SCOTT, sobre a Febre exantemática das Montanhas Rochosas. Foram observados 31 casos. 10 foram tratados pela PABA e 21 ficaram como testemunhas. Dos 10 primeiros, com idade inferior a 40 anos, 9 se salvaram e 1, com idade superior a 40, morreu. Dos 21 sem PABA, 2 com idade inferior a 40 anos e 3 com idade superior a 40 faleceram, num total de 5 mortes. É sabido a importância da idade nas percentagens de morte da febre exantemática das Montanhas Rochosas. Assim, em 50 casos, no período de 1936 a 1945, 14 morreram, ou 28%. Especificando: acima de 40 anos, 23 casos, com 12 mortes ou 52%; abaixo de 40 anos, 27 casos, com 2 mortes, ou 7%.

A idade, pois, tem uma importância considerável na cura dos pacientes e é indispensável a referência a essa circunstância, sempre que se tiver de certificar naquela doença o poder curativo de uma droga. Não devemos, pois, comparar as testemunhas acima de 40 anos com os doentes tratados abaixo dessa idade.

Assim, teríamos: pacientes com idade inferior a 40 anos: tratados pela PABA — 9; morte — 0; percentagem de cura — 100%

Pacientes com idade inferior a 40 anos: não tratados pela PABA — 18; mortes — 2; percentagem de cura — 88/89%.

A febre, nos pacientes tratados pela droga é, em média, de 10 dias e meio e de 17,5 nos não tratados. A terapêutica importa em manter 30 a 60 mgrs. de substância no sangue periférico.

No mesmo ano de 1946, apareceu ainda o trabalho de NICHOLAS A. TIERNEY, empregando PABA na Tsutsugamushi. 18 doentes foram tratados com largas doses do medicamento. No decurso clínico, foram comparados com 16 outros doentes testemunhas, sendo que todos receberam um tratamento estandardizado. O emprego da PABA na primeira semana da evolução da Tsutsugamushi é eficiente contra o vírus, evitando também as complicações. A leucopenia, até 1.500 leucócitos por mm³, contra indica a terapêutica.

Foram empregados 6 gramas como dose inicial e 2 gramas de 2 em 2 horas, como medicação de manutenção, até que a temperatura se normalizasse. Todos os doentes foram submetidos ao mesmo regime alimentar e terapêutica geral, inclusive tratamento das complicações, pela penicilina.

Em 1946 ainda, PAUL K. SMITH administrou 2 grs de PABA cada 2 horas, até a queda da temperatura dos pacientes com tifo murino. A ação da droga foi eficiente, em comparação com os testemunhos.

MARONEY, DAVIS e SCOTT trouxeram, no mesmo ano, resultado semelhante ao de ROSE e al., na terapêutica da PABA, do tifo exantemático das Montanhas Rochosas.

Em Março de 1947, apareceu o trabalho de J.C. LEYNDER & cols., sobre a terapêutica do tifo histórico. Disseram os autores: "De 1943 a 1945, PABA foi administrado a 95 doentes de várias nacionalidades, com o tifo histórico. A análise dos tratados e dos não tratados com a droga, mostrou diferenças significativas, no que respeita à duração da febre, incidência das complicações e mortalidade. O tratamento iniciado na primeira semana da doença, foi mais eficaz do que o começado depois dessa época. Nos casos de morte, não houve lesões anatomo-patológicas impugnáveis à droga, sendo que a penicilina é aconselhável como terapêutica auxiliar a outras injeções." RAVENAL aconselha o emprego da PABA como profilático da doença. O Prof. OSCAR VERSIANI e Dr. HELVIO M. SANTOS, em comunicação à Terceira Reunião Conjunta das Sociedades de Biologia do Brasil, em Agosto de 1949, em Salvador, Bahia, referiram-se ao emprêgo da PABA em um caso da doença brasileira, com cura.

Começámos as nossas experiências com PABA, em Outubro de 1945, com a seguinte *Observação clínica*:

B. G. DOS SANTOS. Doente 9887 do Hospital Cícero Ferreira — Entrada: 23.X.945 — Paciente com 37 anos, moreno, brasileiro, carroceiro, vacinado contra varíola. Reside à R. Passos n.º 105, bairro de Carlos Prates, Belo Horizonte. Trabalha no balcão do Entrepasto n.º 4, Serra, na mesma cidade. Anamnese. Há 3 dias tirou um carrapato do corpo, o qual estava cheio de sangue. Isto se deu após a visita ao bairro de St.^a Efigênia, Belo Horizonte. Neste mesmo dia adoeceu. Informou o irmão que o paciente enfermára há 5 dias, repentinamente, com dôres pelo corpo, calafrios, febre, cefaléia e delírios.

Exame do doente: — paciente um pouco excitado, lábios secos, língua com saburra amarelada; dôr à pressão nas massas musculares; edema das pálpebras; conjuntivas oculares congestas; exantema petequial ao nível das costas, espáduas e nádegas. Fígado aumentado, mas indolor. Baço não palpável e indolor. Urina carregada (côr vermelho-alaranjado-escuro); pulso rítmico e cheio. Tosse por bronquite intensa; pressões arteriais (V.L.): 110-70. Dia 24 do mesmo mês: — paciente lúcido, respondendo com clareza às perguntas. Tinha uma vida social impregnada de tragédias. Informou com precisão, neste dia, que jamais deixava a zona calçada da cidade e que nunca fez caçadas ou peregrina-

nações pelo campo. O exame mostrou uma perfeita lucidez e serenidade do paciente.

Exantema petequial no dórso, ombros e parte superior dos dois hemitórax. Mialgias intensas, espontâneas e provocadas. Fígado indolor, aumentado, 1 dedo para baixo do rebordo costal. Bulhas abafadas; pulso pouco cheio, ritmado. 120 pulsações por minuto. Pressões arteriais (V.L.): 115/65. Temperatura axilar, 38. Conjuntivas oculares congestas, ligeiramente amareladas. Pele de fundo amarelado. Exantema uniformemente petequial, em certos pontos e, às vezes, a pele tinha aparência de ovo de peru; noutros, aspecto maculoso, acentuadamente na axila e dorso do pé. Baço doloroso à palpação, 1 dedo abaixo do rebordo costal. Reflexos normais. Não apresenta sinal algum de acometimento do sistema nervoso central e periférico. Tosse. Sinais de bronquite. Neste dia, foi colhido sangue para contagens globais, dosagem de hemoglobina, tempo de hemo-sedimentação, inoculação em cobaios. Foi tirado um eletrocardiograma. O doente gemia a toda hora, o que tornou difícil alguns exames. Pela manhã, o estado geral do paciente era satisfatório. Notamos, porém, uma completa transformação do exantema, o qual desapareceu, transformando-se em enormes manchas vermelho-arroxeadas, semelhantes à que vemos na hipostase dos cadáveres. Esse aspecto se estendia por todo o corpo e, em vida, o paciente dava o aspecto de ter uma pele marmorizada. Pouco depois das 11 horas, começou a agitar-se, com delírios, querendo saltar da cama e pular pela janela do quarto. Morreu às 5 : 15 horas da tarde desse dia.

Exames Complementares

SANGUE

Contagem global:

- | | | | |
|----|-----------------------|---|--|
| a) | Hematias | — | 6.116.000/mm ³ |
| b) | Leucocitos | — | 5.000/mm ³ |
| c) | Hemoglobina (SAHLI) | — | 105% |
| d) | V. G. | — | 0,8 |
| e) | Hemosedimentação | — | 1mm — 1. ^a hora
4mm — 2. ^a hora |
| f) | Hemocultura | — | Estéril 72 horas a 37°C |
| | | | Th |
| | | | To |
| g) | Reação de WIDAL: | A | = 0 |
| | | B | |
| | | C | |
| | | | OX19 |
| h) | Reação de WEIL-FELIX: | | HX19 |
| | I/20 | | OXK |
| | | | HXK |

Inoculação em 2 cobaios (3cc intra-peritoneal de sangue total colhido no 5.^o dia para o 6.^o de doença) — ++

Foi tirado um eletrocardiograma. Resultado: normal (Bernardo Magalhães)

Terapêutica seguida: tônicos cardíacos, sôro glicosado hipertônico, 200.000 unidades de Penicilina, em 6 horas, via intravenosa (100.000 de 3 em 3 horas), 25 gramas de PABA, via intra-venosa e 25 grs. pela bôca, em 18 horas.

A família reclamou o cadaver, não tendo sido possível fazer-se a necrópsia.

DIAGNÓSTICO: — forma grave comum do Tifo exantemático neotrópico.

Como vemos dessa observação, a PABA não teve poder protetor, nem melhorou mesmo os sintomas clínicos mais berrantes.

Em Junho de 1945, deante do que se afirmava nos EE. UU., retomámos o assunto experimentalmente. Como não tivéssemos, por esta ocasião, noções exatas sôbre o modo de emprêgo da PABA, resolvemos dar a droga como preventivo e curativo, antes ou depois da inoculação virulenta, em uma única dose (200 mgrs), com regime alimentar comum.

14 de Julho de 1945. Raça V. B. (virus brasileiro)

Cobaia n.º 1 (4.659) — Temperaturas: 38,6 — 39,1 — 39,1(*) — 39,4 — 39,5 — 40,3(**) — 40,0 — 40,5 — 38,6 — + — Lesões típicas.

Cobaia n.º 2 (4.843) — Temperaturas: 38,7 — 38,9 — 39,0(*) — 39,2 — 39,2 — 39,1(**) — 39,0 — 39,0 — 39,4 — 39,8 — 39,1 — Não reagiu.

Cobaia n.º 3 (4.776) — Temperaturas: 38,6 — 39,1 — 38,8(**) — 39,8 — 40,8 — 40,5(*) — 40,1 — 40,2 — 40,2 — 40,1 — 40,0 — 39,8 — 39,8 — 39,5 — 39,5 — 39,4 — 39,2 — etc. — Salvou-se.

Cobaia n.º 4 (4.658) — Temperaturas: 39,0 — 39,2 — 39,0(**) — 39,0 — 40,2 — 40,3(*) — 40,5 — 40,1 — 38,7 — + — Lesões típicas.

Cobaia n.º 5 (7.898) — Temperaturas: 38,7 — 38,9 — 39,9(**) — 39,5 — 39,5 — 40,1(*) — 40,2 — 40,4 — + — Lesões típicas.

Cobaia n.º 6 (4.766) — Temperaturas: 38,6 — 39,1 — 38,8(**) — 39,0 — 39,0 — 39,6 — 40,2 — 40,2 — 40,1 — 38,6 — + — Lesões típicas.

Mais informados sôbre a matéria, retomámos o assunto em 1947.

5 de Setembro de 1947. 100 miligramas de 3 em 3 horas do 1.º para o 2.º dia de reacção febril. Aumentámos ligeiramente a dose até 1 gr da droga em 24 horas.

Cobaia n.º 25 — pêso: 435 grs — Temperaturas: 38,5(**) — 39,1 — 39,2 — 39,2(*) — 40,0 — 40,2 — 39,5 — 39,2 — + — Lesões típicas.

Cobaia n.º 26 — pêso: 420 grs — Temperaturas: 38,8(**) — 39,1 — 39,1 — 39,7(*) — 40,7 — 40,2 — 39,8 — 39,1 — + — Lesões típicas.

(*) Paba.

(**) Virus.

Em 10 de Setembro de 1948, fizemos as seguintes provas com a PABA, substância pura, que nos foi fornecida pelo Prof. KARL SLOTTA, a quem aqui deixamos os nossos agradecimentos.

O vírus era de passagem do cobaio n.º 16, o qual apresentou o seguinte gráfico térmico:

Cobaio n.º 16 — Temps.: 38,7 — 38,9 — 39,2 — 39,4 — 39,4 — 40,4 — 40,8 — 40,9 — 39,4 — + — Lesões típicas.

As cobaias de experiência com PABA, eram alimentadas com couve e farelo de milho e a droga foi administrada em 100 miligramas, de 4 em 4 horas, do meio do segundo dia em diante, de reação febril.

As hemoculturas e esplenoculturas ficaram estéreis 72 horas a 37 graus centígrados, na estufa.

Cobaia 40 — (pêso: 500 grs.) — Temps.: 38,4 — 38,4(**) — 39,1 — 39,8 (r.t.) — 40,2 — 40,2(*) — 39,8 — 40,4 — 40,4(°) — 40,0 — + — Lesões típicas.

Esta cobaia recebeu, ao todo, 1,700gr de PABA.

Cobaia 55 — pêso: 600grs. — Temps.: 38,8(**) — 39,0 — 39,2 — 40,1 — 40,1(*) — 39,8(°) — 40,0 — 40,5 — 38,4 — + — Lesões típicas.

Esta cobaia recebeu, ao todo, 1,500grs da droga, tendo apresentado forte dispnéia, tristeza e inapetência.

Cobaia n.º 73 — pêso: 620grs. — Temps.: 38,9 — 38,9(**) — 39,0 — 39,2 — 39,2(r.t.) (*) — 40,0 — + — Lesões típicas.

Esta cobaia recebeu 1,200grs ao todo de PABA e apresentou durante a evolução clínica, forte dispnéia.

Cobaia n.º 97 (testemunha) — pêso: 520grs — Temps.: 38,8 — 38,8(**) — 39,1 — 39,1 — 39,1 — 40,0 — 40,2 — 40,5 — 41,0 — 40,9 — 40,1 — + — Lesões típicas, inclusive r.t..

A passagem do sangue dos cobaios 40, 55, 73 e 97, em outros cobaios, forneceu-nos os seguintes resultados: (foram inoculados 2cc de sangue total, via intra-peritoneal).

Cobaia n.º 10 — (sangue do cobaio 40) — Temps.: 38,8(**) — 39,1 — 39,2 — 39,9 — 40,0 — 40,5 — 40,6 — 40,8 — 40,5 — 40,0 — + — Lesões típicas, inclusive r.t..

Cobaia n.º 34 — (sangue do cobaio 55) — Temps.: 38,9(**) — 39,0 — 39,4 — 39,5 — 39,5 — 39,7 — 39,5 — 39,5 — 39,7 — 40,0 — 40,2 — 40,7 — 40,5 — 41,0 — + — Lesões típicas.

Cobaia n.º 85 — Inoculada com 2cc do triturado do s.n.c. do cobaio 73 — Temps.: 38,9(**) — 39,2 — 39,1 — 39,1 — 39,2 — 39,8 — 39,8 — 39,0 — 39,7 — 40,5 — 38,7 — + — Lesões típicas.

Cobaia n.º 63 — sangue do cobaio 97 — Temps.: 38,9(**) — 39,0 — 39,8 — 39,9 — 40,7 — 41,0 — 40,8 — 40,8 — + — Lesões típicas.

Cobaias alimentadas com couve e farelo de milho e 20% de caseína.

Cobaia n.º 56 — (injetada com 2cc de sangue total da cobaia 28, a qual reagira e morrera com lesões típicas) — Temps.: 38,8(**) — 38,9 — 39,4 — 39,5 — 39,8 — 40,2 — 40,2(*) — 40,9 — 41,0 — 38,2 — +(S) — Lesões típicas e r.t..

PABA(*) — 11 injeções de 3 em 3 horas, de 100 miligramas cada uma.
(°) As hemo e esplenoculturas ficaram estéreis 72 horas a 37°C.

Cobaia n.º 45 — (injetada com sangue da cobaia 181) — Temperaturas da cobaia 181: 38,8(**) — 39,2 — 39,2 — 39,4 — 39,7 — 40,2 — 40,2 — 40,5 — 40,8 — 41,0 — 40,5 — 40,4 — 40,1 — 39,9 — 39,5 — + — Lesões típicas.

Cobaia n.º 45 — Temps.: 38,9(**) — 39,1 — 39,4 — 39,4 — 39,7 — 40,1 — 40,5 — 40,8(*) — 38,5 — 36,5 — + — Lesões típicas.

PABA — 11 injeções de 100 miligramas cada uma, de 2 em 2 horas.

Com o s.n.c. dos cobaios 56 a 45, inoculámos um cobaio, que reagiu tipicamente e morreu com lesões características (cobaio n.º 2).

O virus não fôra destruído nos cobaios que tomaram PABA.

Cobaio n.º 2 — Temps.: 38,9(**) — 39,1 — 39,2 — 39,4 — 39,7 — 40,1 — 40,5 — 40,7 — 40,8 — 40,7 — 40,4 J 39,1 — + — Lesões típicas.

Em Outubro de 1948, retomámos novos trabalhos em cobaias, alimentadas com couve, farelo de milho e 20% de caseína. O virus era de passagem, do cobaio 34, o qual apresentou o quadro térmico atrás referido. Os cobaios foram injetados com 2cc de sangue total do cobaio 34, via intraperitoneal. Eis as experiências:

Cobaio n.º 100 — pêso: 350grs. — Temps.: 38,9(**) — 39,1 — 39,2 — 39,5 — 40,2 — 40,4(*) — 40,1 — 39,7 — 40,0 — 39,5 — 39,2 — 38,7 — 38,5 — 38,7 — 39,0(S) etc. — Apresentou, durante a doença, diarréia, pêlos arrepiados, inapetência e dispnéia. Tomou 100 miligramas de PABA, via bucal, de 3 em 3 horas, durante 7 dias.

Cobaia n.º 101 — pêso: 445grs. — Temps.: 38,9(**) — 39,2 — 39,1 — 39,5 — 40,2 — 40,8(*) — 40,9 — 39,4 — 40,1 — 37,5 — + — Lesões típicas. Intensa r.t. — Tomou 0,100grs. de PABA, durante 4 dias, de 3 em 3 horas.

Cobaia 103 (fêmea) — pêso: 260grs. — Temps.: 38,8(**) — 39,2 — 39,2 — 39,5 — 40,1 — 40,5(*) — 40,7 — 39,5 — 40,0 — 38,5 — 37,4 — + — Lesões típicas. Recebeu 100 miligramas de 3 em 3 horas, durante 5 dias via intra-peritoneal.

Cobaia 102 — pêso: 375grs. — Temps.: 38,7(**) — 39,1 — 39,4 — 39,4 — 40,2 — 40,5(*) — 40,8 — 38,7 — 37,8 — + — Lesões típicas. Intensa r.t.. Recebeu 100 miligramas de 3 em 3 horas, de PABA, via bucal, durante 4 dias.

Cobaia 104 — (fêmea) — pêso: 320grs. — Temps.: 38,9(**) — 39,1 — 39,2 — 39,7 — 40,1 — 40,7(*) — 40,8 — 39,7 — 40,0 — 37,5 — 37,0 — + — Lesões típicas. Recebeu 0,100grs. de 3 em 3 horas de PABA, via intramuscular, durante 6 dias consecutivos.

Cobaia 105 (testemunha) — pêso: 430grs. — Temps.: 38,8(**) — 39,1 — 39,2 — 39,5 — 40,4 — 40,5 — 40,7 — 40,9 — 40,5 — 40,5(r.t. ++++) — 40,5 — 40,2 — 40,1 — 40,0(S) — 39,5 — 39,8 — 39,7 — 39,6 — 39,2 — etc.

(S) Sangrada.

Nota: Em todos os cobaios foram feitas sementeiras do baço e coração, quando morreram e sangradas as que sobreviveram, semeando-se o produto em Agar ou Agar sangue e deixando-se a 37°C na estufa, durante 72 horas. Todas as sementeiras ficaram estéreis.

Verificação do vírus.

Cobaia 106 — Inoculada com s.n.c. dos cobaios 101 e 102. Temps.: 38,9(**) — 39,0 — 39,2 — 39,4 — 39,7 — 39,8 — 39,9 — 39,7 — 40,2 — 40,0 — 40,5 — 38,0 — + — Lesões típicas. Sangrada em vida, 48 horas antes da morte. A sementeira deste sangue ficou estéril. Apresentou intensa r.t..

Cobaia 107 — Inoculada com o s.n.c. do cobaio 104 — Temps.: 38,8(**) — 39,1 — 39,4 — 39,4 — 39,5 — 39,8 — 40,1 — 40,4 — 41,1 — 40,7 — 40,7 — 40,8 — 40,5 — 40,1 — 39,8 — 39,5 — 39,4 — 39,2 — 39,0 — etc.. Essa cobaia foi sangrada 3 dias antes de abandonada a tomada da temperatura e a sementeira desse sangue ficou estéril 72 horas a 37°C. Apresentou a r.t..

Cobaia 118 — Inoculada com s.n.c. do cobaio 103. Temps.: 38,8(**) — 39,1 — 39,5 — 39,7 — 40,5 — 39,7 — 39,2 — 39,8 — 39,4 — 39,2 — 39,0 — etc.

Em Setembro de 1948, retomámos o trabalho. Inoculámos uma Macaca mulata (Rhesus) n.º 1 — pêso: 12 quilos. Temperaturas: 39,2(**) — 39,0 — 39,2 — 40,4 — 40,8(*) — 40,7 — 40,1 — 41,2 — 38,7(°) — 39,8 — 40,8 — 39,2 — 39,1 — 40,5 — 39,8(°) — 39,2 — 38,7 — etc.. O aspecto clínico desse animal foi típico da moléstia experimental (Solutio de PABA a 10%, pela via intra-venosa, na dose de 1gr por dia. Injeção de 3 em 3 horas). — No 3.º dia após a injeção, a temperatura caiu de 41,2 a 38,7. A alimentação desse animal era de comida comum, do hospital do Radium, mais bananas e verduras frescas. Alta, curada. Este macaco foi inoculado com o vírus do cobaio 37, o qual reagiu tipicamente e morreu com lesões características. No 5.º dia de doença experimental e 4.º (quarto) da administração da droga (PABA), a sangria (°) do Rhesus serviu para semear o sangue em Agar sangue, que ficou estéril 72 horas a 37° e inocular o cobaio 52, que apresentou o seguinte gráfico térmico: 38,8(**) — 39,1 — 39,5 — 39,5 — 40,8 — 40,5 — 39,5 — 40,1 — 39,2 — 39,2 — 40,8 — 40,8 — + — Lesões típicas. Apresentou r.t. característica. As sementeiras do sangue do coração em Agar e agar-sangue ficaram estéreis 72 horas a 37°C.

Macaca mulata n.º 2 (Rhesus) — pêso: 9.320gr — Regime alimentar como no Rhesus n.º 1. Foi inoculada, via intra-peritoneal, com 3cc de sangue total do cobaio n.º 165, cujo gráfico térmico foi o seguinte: 38,8(**) — 39,1 — 39,4 — 39,5 — 40,2 — 40,7 — + — r.t. — Lesões típicas.

Temperaturas do Rhesus n.º 2 — 39,2(**) — 39,2 — 39,7 — 39,9 — 40,5 — 40,7 — 40,7(*) — 37,4 — + — Lesões típicas. O PABA foi administrado de 3 em 3 horas, via intravenosa, chegando a tomar 3 grs da droga, que começou a ser administrada consecutivamente, do 2.º

para o 3.º dia de reação febril. A macaca Rhesus n.º 2 estava prenhe. Mãe e filho tinham no organismo a raça V.B. do virus brasileiro.

Cobaia n.º 112 — Inoculada com triturado do s.n.c. da Rhesus mãe, via intraperitoneal. Temps.: 38,9(**) — 39,1 — 39,1 — 39,9 — 40,4 — 40,9 — 41,0 — 40,8 — 38,7 — + — Lesões típicas.

Cobaia n.º 113 — Inoculada com 2cc de sangue total colhido no coração da Rhesus mãe, recentemente falecida. Temps.: 38,9(**) — 39,2 — 39,2 — 39,4 — 40,1 — 40,8 — 41,0(°) — 42,0 — 42,5 — 39,2 — + — Lesões típicas. — A sementeira foi estéril 72 horas, a 37°C.

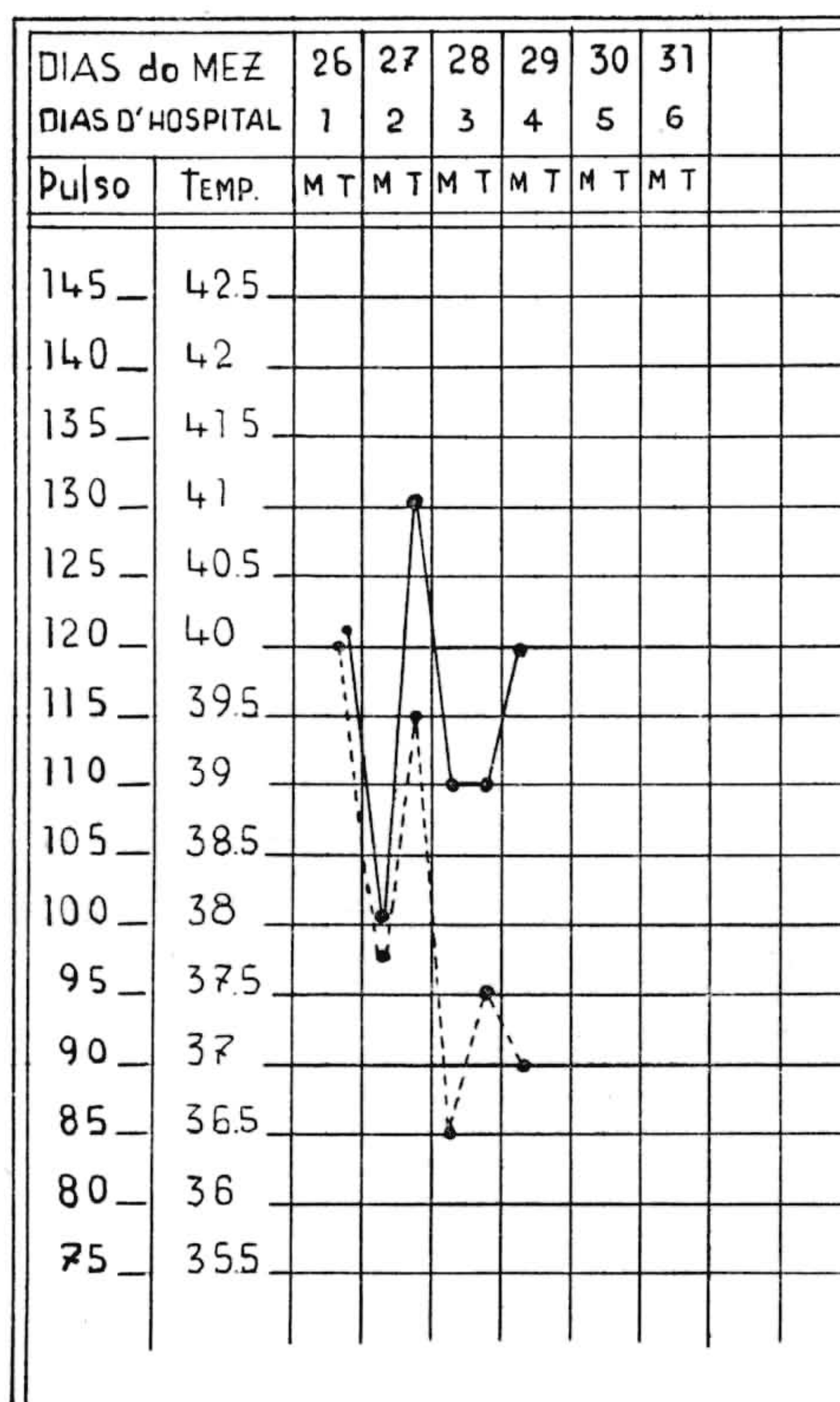
HOSPITAL CICEIRO FERREIRA

QUADRO THERMO-SPHYGMOGRAPHICO

MEZ DE SETEMBRO DE 1948

Nome do doente: FERREIRA

Diagnostico _____



Cobaia n.º 114 — Inoculada com 1cc de sangue colhido no coração do feto do Rhesus n.º 2. Temps.: 38,9(**) — 39,0 — 39,1 — 40,2 — + — r.t. — Lesões típicas.

Cobaia n.º 115 — Inoculada com s.n.c. do feto do Rhesus n.º 2 — Temps.: 38,8(**) — 39,2 — 39,4 — 40,0 — 40,0 — 39,7 — 40,5 — 40,0 — 38,5 — + — Lesões típicas.

Doente 12.263 — Hospital Cícero Ferreira — Página 589 do livro do registro. 26 de Setembro de 1948 — Nome: J.C. Ferreira. Moreno, com 15 anos de idade, brasileiro, lavrador, solteiro. Não vacinado contra a varíola. Morava em Esmeraldas, numa fazenda próxima. Pais: J. A. da Silva e M. E. de Jesús. Anamnese. Informou o progenitor que seu filho adoeceu há 9 dias. Houve uma divergência entre esta informação e a do doente, o qual afirmava ter adoecido há 11 dias passados. Exame: paciente muito prostrado e desidratado. Edema das pálpebras. Dôres fortes à compressão das massas musculares. Subicterícia da pele. Exantema mobiliforme, de côr arroxeadado, em todo o corpo, sendo mais profuso nas partes em contáto com o leito. Lábios sêcos e gretados. Língua com espessa saburra branca. Abdome deprimido. Fígado e baço aumentados, lisos, duros, 1 dedo abaixo do rebordo costal livre e ambos dolorosos à palpação. Bulhas cardíacas audíveis em todos os fôcos. Pulso rápido, fino, depressível.

Dia 26. Temperatura à entrada: 38,0 — Pulso, 120 — Às 6 horas da tarde: temperatura: 40,0 — Pulso, 120. — Dia 27: Temperatura: 37,8 — de tarde: 39,5. Pulsos: 100 e 130. Pressões arteriais (V.L.): 9,80 (máxima) e 3,50 (mínima). A palavra não era facilmente emitida, senão que arrastada e difícil. Foi feita uma punção lombar, retirando-se 10cc de líquido transparente, cristal de rocha, com pressão normal. Foi abandonado. Diagnóstico: Tifo exantemático neotrópico, caso clássico, comum, grave, se bem que aparentemente fosse benigno. Terapêutica: banho morno à entrada: Nicordamin, 20 gotas; sôro glicosado hipertônico, 40cc na veia; sôro glicosado simples, 500cc; erithra, 15 gotas.

Dia 27.9.948. Temperatura às 8 horas da manhã: 37,8; às 12 horas: 38,8; às 6 horas: 39,5. O pulso apresentou 100, 120 e 130. O estado geral do doente agravou-se. Passou a noite inquieto. Taquipnéia. 15 gotas de erithra; nesse dia, tomou um banho morno. Sôro fisiológico (500cc via intra-muscular) e 40cc de sôro glicosado, via intra-venosa. Nicordamin, 20 gotas; azul de metileno (Paludan).

Foram injetadas as seguintes quantidades de PABA, via intra-venosa: 2 ampolas, às 17 horas; 1 ampola, às 21 horas; 10cc à 1 hora da manhã; 20cc às 5 horas; 1 ampola de Paludan, às 19 horas, 1 ampola de Paludan às 24 horas; 1 ampola de Paludan às 5 horas. Foi colhido sangue para exames, com os seguintes resultados:

WIDAL = 0 para Th, To, A, B, C.

WEIL-FELIX = 1/80 HX19 e 1/40 OX19
OX2
OXL

Reação de Fixação do complemento — Tifo murino 1/128
T. histórico
F.e. M.R. — 1/356

Inoculação em cobaios — ++

Electrocardiograma — Normal em todas as derivações (Bernardo Magalhães).

Dia 28 de Setembro de 1948. — Continuou o paciente sem alteração digna de nota. Temperatura às 8 horas, 36,5; às 12 horas, 36,8 e às 18 horas 37,5. Pulso: 110 nas mesmas horas das temperaturas. Terapêutica: PABA pela via intravenosa: 20cc às 7 horas; 20cc às 9 horas; 20cc às 14 horas; 20cc de Paludan às 10 horas; Nicordamis, 20 gotas, via oral; 20cc de PABA às 16 horas; 20cc às 18 horas; 20cc às 20 horas; 20cc às 22 horas; 20cc às 24 horas; 20cc às 2 horas; 20cc às 6 horas. Temperatura às 8 horas do dia 29.IX.948: 8 horas, 37,0 — 12 horas, 37,5. Pulso: 120. Fino, depressível. O exame de urina, colhida diretamente da bexiga (após a morte, revelou: Albumina — 0; Cloretos — 0; Glicose — 0

Sedimento: alguns cilindros granulados. Células epiteliais da bexiga. Raros germes.

A mãe do paciente visitou-o neste dia. Despediu-se do filho e saiu. Pouco antes das 19 horas, o enfermeiro notou que o paciente voltava-se para o lado da parede e, tranquilamente, sem qualquer vistígio de excitação, faleceu às 19 horas do dia 29.IX.1948, pouco tempo após a saída da progenitora. A necrópsia foi feita 10 horas após a morte.

<i>Nome</i>	—	J. C. Ferreira
<i>Idade</i>	—	15 anos
<i>Hospital</i>	—	Cícero Ferreira
<i>Localidade</i>	—	St. ^a Quitéria
<i>Data</i>	—	30 de Setembro de 1948
<i>Morte</i>	—	às 19 horas de 29.IX.948
<i>Necrópsia</i>	—	às 10 horas de 30.IX.948

Cadaver do sexo masculino; de côr branca, em incompleta rigidez cadavérica. Adolescente. Pálpebras cerradas e edemaciadas. Pupilas igualmente dilatadas. Conjuntivas ligeiramente amareladas. Dentes em bom estado de conservação. Pelas cavidades naturais nada saía. Corpo literalmente coberto de exantema polimorfo, principalmente petequial, estendendo-se às palmas, plantas, testículo e penis. As petéquias eram acentuadas e extensas, principalmente nas costas, ombros, raiz das coxas, escroto e nádegas. Na região inferior e mediana do abdome se notava uma saliência, parecendo corresponder à bexiga distendida por líquido. Pescoço ligeiramente aumentado na região correspondente à tireoide.

Retalhos do couro cabeludo e tábua óssea, nada digno de nota.

Vasos da base com líquido semi-coagulado.

Encéfalo — 1.490grs. Encéfalo igualmente congesto, deixando perceber os vasos até as últimas ramificações. Ventriculos vasios: aos cortes, o mesmo aspecto congesto exterior.

Cerebelo — aspectos exterior e interior semelhantes aos do cérebro.

Pedúnculo, ponte e bulbo, sem coisa digna de nota.

Aberto o plastrão externo costal, notaram-se os pulmões de côr cinza-róseo clara não aderentes e as cavidades pleurais cheias de um líquido côr de chá claro: cerca de 250cc de líquido.

Pericárdio — com mais ou menos 5cc de líquido amarelo-citrino.

Coração — 11x9x5cm. Pêso: 250grs. Aspecto exterior do miocárdio sem coisa digna de nota. Aorta amarelo mate, brilhante, lisa. Mitral e tricúspide deixando passar uma ponta de dedo. Valvas das válvulas aurículo-ventriculares, lisas, brilhantes, de côr amarelada. Endocárdio liso e brilhante. Artérias coronárias de superfície lisa, branco-amarelada. Ventrículo esquerdo claro, contrastando com os do esqueleto, que tinham côr castanho-escura.

Pulmão direito — côr rósea-cinza, sem aderências, pesando 380grs., mostrando, à palpação, o aspecto eczematoso, sem nódulos. Crepitação diminuída em alguns pontos mais que em outros. Aos córtes, aspecto róseo carregado dando, pela compressão, saída a líquido escuro pouco carregado e dos brônquios um líquido de aspecto ligeiramente purulento. Gânglios hilares pequenos, ligeiramente escuros. O órgão apresentava sinais discretos de antracóse.

Pulmão esquerdo — com aspecto exterior semelhante ao direito. Pesava 310 gramas; à palpação e córtes, aspecto semelhante ao anterior.

Cavidade abdominal — Peritônio liso, brilhante, sem líquido. Bexiga distendida por cêrca de 400cc de líquido amarelo, o qual rápidamente tomava coloração esverdeada ao ar.

Apêndice ileo-cecal livre.

Baço — a um dedo do rebordo costal livre (para cima)

Fígado — para baixo do rebordo costal, a 2 dedos.

Baço — aderente pelo seu polo superior, pesando 450grs., duro à compressão, de côr azeitona escura marchetado de vermelho. Aos córtes, aspecto de bôrra de vinho. Polpa friável pela raspagem, dificilmente se percebendo as trabéculas brancas do órgão.

Fígado — pesava 1.420grs. Superfície exterior manchada de zonas vermelhas, cinzentas e amareladas, formando mosaico. Órgão duro à palpação. Mede 24x16x8cms. Vesícula cheia de bilis, com canais permeáveis. Bilis verde-escuro carregada. Mucosa vesicular sem coisa digna de nota, fortemente impregnada de bilis. Aos córtes, percebia-se a lobulação do órgão, embora fosse visível no interior o mesmo aspecto assinalado na superfície externa.

Rim direito — Cápsula facilmente destacável. Aspecto externo sem coisa digna de nota, salvo a côr branca acentuada. Mede 10x5x3cm, pesando 130 gramas. Aos córtes, órgão esbranquiçado (mate, de cêra) principalmente na camada externa, deixando perceber bem as 2 substâncias. Cálices e bacinetes de coloração amarelada, deixando ver petéquias insuladas.

Rim esquerdo — Mostra aspecto semelhante ao anterior. Cápsula dificilmente destacável.

Testículo — nas bolsas. Vaginal cheia de líquido amarelo-citrino. Órgão fortemente congesto, aos córtes.

Cápsulas supra-renais — Desprezadas.

Pâncreas — Aspecto exterior e aos córtes, ligeiramente congesto.

Estômago — Com mucosa sem coisa digna de nota.

Intestino delgado e grosso intestino com fezes pastosas, escuras, e, salvo em alguns pontos, raros, de aspecto congestivo, nada se percebia digno de nota.

Guardaram-se pedaços de órgãos para exame histopatológico.

Streptomycina (Merâ & Co. U.S.A.) — É um antibiótico moderno, que já foi sintetizado e é hoje preparado em escala industrial. De conformidade com T.A. KUEHL & cols., a sua forma estrutural já foi estabelecida. É um produto obtido das culturas do “*Streptomyces griseus*”, assim como a Aureomycina das culturas do “*Streptomyces aureofaciens*”, nos Laboratórios Lederle, por M.B. DUGGAR & cols. A Streptomycina tem sido aconselhada, principalmente em certas fórmulas da tuberculose. Um de nós mesmo já o empregou, com resultado magnífico, em caso de tuberculose peritoneal e tem sabido de alguns bons resultados em certas fórmulas da tuberculose pulmonar. Também por um colega, ouvimos do emprêgo, com ótimos resultados, numa meningite bacilar de Koch. Em 1947, vimos referências ao emprêgo da Streptomycina nas doenças do grupo Tifo exantemático. Na C.R.S. Biologie de 1947, vol. 41, pg. 1113, GIRAUD chega às seguintes conclusões: “Dosada na pele, a ação da Streptomycina é evidente; não é a mesma coisa logo que se faz a inoculação do vírus em camundongos, pela via pulmonar”. O autor trabalhou com o vírus histórico (vide pg. 8). Eis as nossas experiências: Cobaia n.º 23 — pêso: 370grs. — 38,8(**) — 38,9 — 39,1 — 39,7(*) — 40,1 — 41,1 — 39,2 — 39,4 — 39,5 — 39,5 — 39,4 — 39,2 — etc. Alta.

Cobaia n.º 51 — pêso: 360grs. — 38,7(**) — 39,0 — 39,1 — 39,7(*) — 40,3 — 40,3 — 38,8 — 37,5 — + — Lesões típicas.

Streptomicina — 0,025gr, de 3 em 3 horas — 1,200gr ao todo.

Paludrina — (I.C.I.) — Durante a última guerra, foram introduzidos no tratamento da Malária, vários medicamentos, sintéticos, principalmente a Chloroquina e a Paludrina. Em 1948, o Conselho de Farmácia Clínica da Associação Médica Americana fixou a diferença entre ambos os produtos, aceitos e oficialmente introduzidos na terapêutica da Malária. Com esta droga fizemos prova experimental, de acôrdo com as observações dos cobaios 42 e 28. Como testemunho, tivemos um vírus de passagem e bôa reação. Eis as experiências com a droga:

Cobaia n.º 42 — Temperaturas: 38,9(**) — 38,9 — 39,2 — 39,5(*) — 39,2 — 41,1 — 40,5 — 40,9 — 40,4 — 38,5 — + — Lesões típicas.

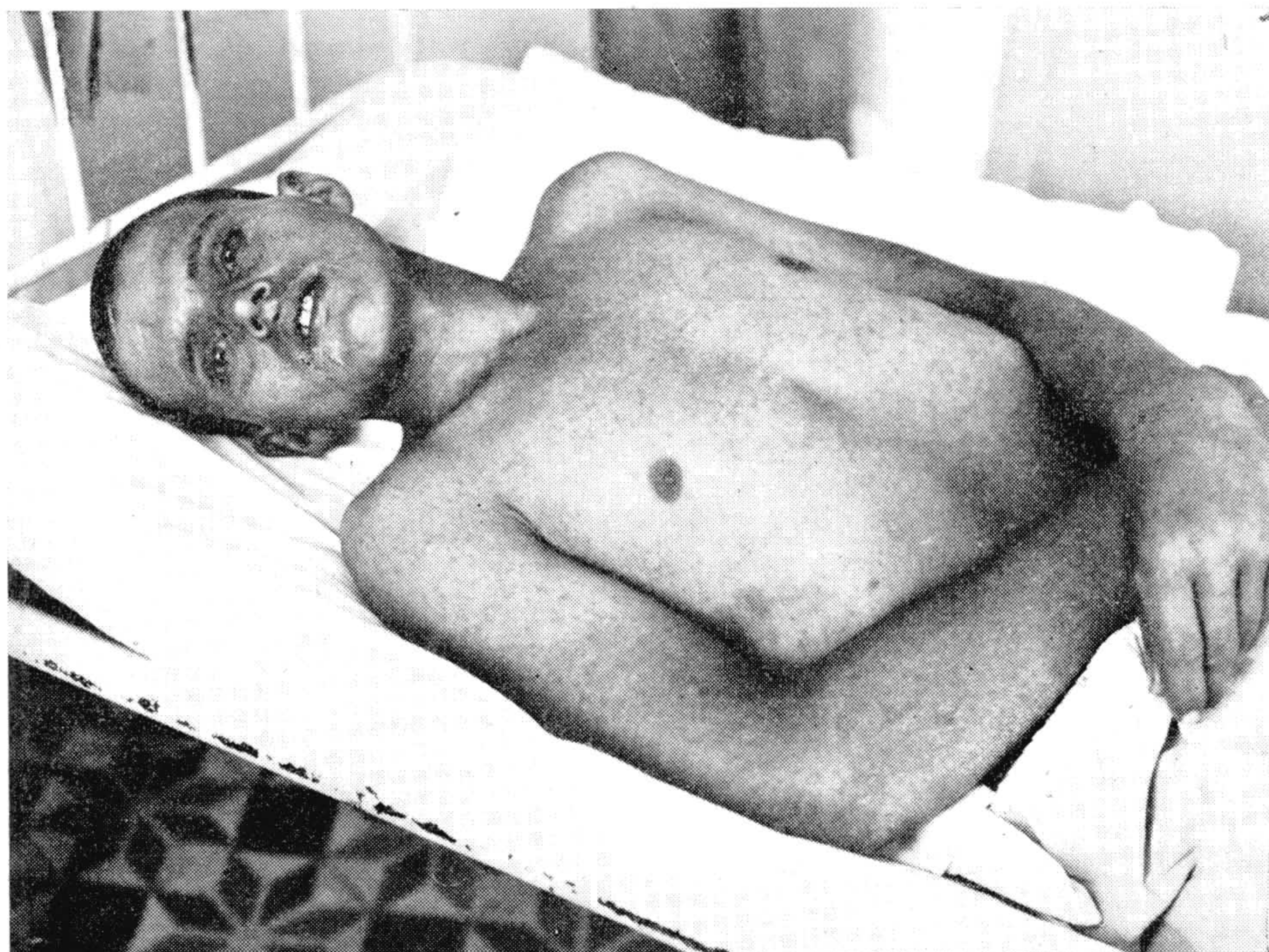
Cobaia n.º 28 — Temperaturas: 38,8(**) — 38,8 — 39,1 — 39,8(*) — 39,8 — 41,0 — 38,2 — + — Lesões típicas.

Paludrina — 0,010gr diariamente.

Aralen (Winthrop Products Inc.) (di-fosfato di-7-chloro 4-quinoleina). Recentemente esta droga teve grande emprêgo na terapêutica da Malária. Conjuntamente com a Penicilina, tentámos a terapêutica com êsse medicamento.

Observação:

Doente 12.159, J.E. da Silva. Hospital Cícero Ferreira. 12 de Agosto de 1948.



Doente J. E. da Silva
Hospital Cícero Ferreira. Agosto de 1948
Note-se o exantema e a fisionomia de ansiedade

O paciente morava à rua Monte Santo, 442, Carlos Prates, Belo Horizonte. Entrou para o Hospital às 11 horas da manhã, vindo da St.^a Casa da Capital mineira, sem qualquer informação com respeito à doença. Pessoa da casa do paciente contou-nos então resumidamente o histórico da doença: o rapaz tinha 20 anos de idade, era servente de pedreiro, branco, órfão de pai e mãe. Constituição robusta. Tinha 3 irmãos vivos, 1 homem e 2 mulheres. Residia em Sabará. Veio a B. Horizonte, porque necessitava tentar uma terapêutica para a mãe, que adoecera e que, afinal, morrera com tuberculose bacilar pulmonar. Aceitaria qualquer espécie de serviço, segundo declarou ao seu primeiro, único e último patrão que, penalizado, o aceitara para trabalhar. Era justamente a casa do Sr. O.R., à R. Monte Santo, 442, em Carlos Prates. Segundo nos informou êste senhor, o rapaz chegara quasi sem roupa, pois vendera tudo o que tinha para comprar remédios para a mãe tuberculosa. Fomos ao local e verificámos que êle dormia no barracão ao

lado e no fundo da casa, tomando as refeições em outro local. Tinha 2 companheiros de dormitório, sadios e fortes. Trabalhava, à princípio, na construção de uma casa no bairro e, por fim, uma semana antes de adoecer, aceitou um "biscate" e foi roçar um carrascal em Engenho Nogueira, bairro suburbano próximo à capital e fóco conhecido da doença. No dia 6 de Agosto, sexta-feira passada, o paciente sentiu umas tonteiras, do que se queixára, cefaléia, mas continuou no serviço, tendo disso dado conhecimento aos companheiros de trabalho. No dia seguinte, 7, Sábado voltou mais cêdo do que de costume, do trabalho, queixando-se de dôres pelo corpo todo, cefaléia intensa e uma profunda fraqueza, verdadeira adinamia generalizada. Apesar disso, foi à cidade (centro) e voltou às 7 horas da noite. No dia seguinte, 8, recostou-se sob uma árvore, com tonteiras e muitos arrepios de frio. Dia 9, segunda-feira, telefonou para o patrão e, nada conseguindo, no dia 10, têsça-feira, a filha do dono da casa do barracão onde mora, providenciou junto ao Pronto Socorro, que o levou, já então acamado, para a St.^a Casa. Informou-nos o dono da casa que desde o segundo dia de doença, êle já apresentara delírios de palavras. Teve medicação variada quando em casa, sem qualquer resultado. No dia 11, foi transferido para o Hospital Cícero Ferreira. Segundo nos informou ainda o proprietário da casa, o paciente retirara do corpo um carrapato, ao voltar do trabalho no carrascal. Na casa, havia várias pessoas que lidaram intimamente com o doente e que, depois de longa observação, nada tiveram.

Temperatura à entrada no Hospital: 38,8 — Pulso: 120. Exame: adinamia profunda, lábios fuliginosos, lingua vermelha nos bordos, com saburra branca no centro. Bulhas cardíacas impuras. Pulso: 124. Pressões arteriais (V.L.) máxima: 10 e mínima, 6,5. A temperatura, quando o examinámos, era de 39,8, axilar. Foi tirado um electrocardiograma (Bernardo Magalhães). O doente compreendia mal o que lhe era perguntado. Delírio brando de palavras. Fígado aumentado e doloroso à palpação. Baço volumoso, duro, a 1 dedo do rebordo costal esquerdo livre. Dores intensas à compressão das massas musculares. Exantema generalizado, polimorfo (mácula, pápula e petéquia), icterícia discreta, conjuntivas oculares muito congestas. Pulmões sem coisa digna de nota. Apesar do delírio, o doente estava calmo. Reflexos normais. Foi colhido sangue para as provas necessárias:

	To	Th
WIDAL	A = 0	1/20
	C	B

		OX19		OXK
WEIL-FELIX	— 1/60	HX19	1/80	HXK
		OXL		HXL

	V. murino
Reação de Fixação do Complemento:	V. histórico = 1/20
	F. e. M. R. = 1/640

Hemocultura: estéril 72 horas, a 37°C.

Inoculação em cobaios — ++

Urina retirada, com sonda, da bexiga: Albumina ++
Glicose 0
Pigmentos biliares ++
Acetona 0

Sedimento: Cilindros epiteliais - 2 p/campo
Granulosos hialinos — +
Algumas células renais da bexiga
Hematias e leucocitos

DIAGNÓSTICO: — Tifo exantemático neotrópico. Forma grave comum.

Dia 13: Temperatura pela manhã: 38; à tarde: 38,5 — Pulso: de manhã e à tarde: 120

Dia 14: Temperatura pela manhã: 38,5; à tarde: 38,8 — Pulso: de manhã e à tarde: 120

Dia 15: Temperaturas: às 12 horas: 39; às 18 horas: 39 — Pulso: de manhã e à tarde: 120.

Foi retirada urina, com sonda.

Dia 16: Temperatura: 37; Pulso: 120, filiforme, depressivo e de contagem difícil. Bulhas cardíacas abafadas, principalmente na ponta. Pressões arteriais (V.L.): máxima: 8; mínima: 5. Dispneia. Responde mal às perguntas. A ausculta nada revelou para o pulmão. Evacuou e urinou na cama. Baço e fígado, sem alterações apreciáveis.

TERAPEÚTICA: — Desde o dia da chegada, sôro fisiológico, 500cc sob a pele; Coramina, 1cc de Digaleno de 6 em 6 horas. Aralen, 4 comprimidos por 24 horas; Penicilina (Lillí e Parke Davis): no primeiro dia, 1 milhão de U.O.; nos outros dias, 2 milhões de U.O., em 24 horas. Tomou, ao todo, 12 comprimidos de Aralen e 6 milhões de U.O. de Penicilina. Morreu às 4 horas da manhã do dia 17 de Agosto de 1948. Necrópsia, no mesmo dia, às 10 horas da manhã.

Necrópsia de J.E. da Silva

Hospital Cícero Ferreira

10 horas da manhã de 17.VIII.1948.

A morte deu-se às 4 horas da manhã de 17 de Agosto de 1948.

Hábito externo

Cadaver do sexo masculino, de côr branca, em completa rigidez cadavérica. Pálpebras semi-cerradas, pupilas igualmente dilatadas, com conjuntivas ligeiramente amareladas. Lábios fuliginosos, pele ligeiramente amarelada coberta de um exantema polimorfo, pápulo petequial principalmente acentuado na parte interna das coxas e externa das mesmas, face externa dos braços, nádegas. O cadaver estava bem con-

servado. Pelas cavidades naturais nada saía. O cadáver aparentava 20 anos e tinha o panículo adiposo regular, músculos de côr vermelho-claro.

Hábito interno

Crânio — Retalhos do couro cabeludo sangrando regularmente, sem nada digno de nota. Caixa óssea craneana sem qualquer modificação apreciável. Meninjas congestas, deixando ver até as últimas ramificações dos vasos. Seio longitudinal superior vasio. Encéfalo profundamente congesto, de uma côr de ardósia, gelatinoso, edemaciado. Lembra em conjunto, o aspecto de uma geléia de morango. Viam-se, através da pia mater, até as últimas ramificações vasculares. Ventriculos vasios. Órgão pesava 1 quilo e duzentas gramas. Aos córtes, a congestão externa se extinguia de um modo uniforme por todo o hemisfério cerebral. Cerebelo, salvo a congestão generalizada, nada mais apresentava digno de nota.

Cavidade torácica — Pulmão direito fortemente aderente ao tórax. Coração pequeno, contendo saco pericárdico mínima quantidade de líquido amarelo-citrino. Órgão pesando 250 gramas e medindo 12x8x5cm. Aspecto exterior, nada digno de registro. A mitral deixa passar 1 dedo e a tricúspide, 1 dedo e meio (ponta). Superfície interna da aorta, lisa e brilhante, de côr mate amarelada. Válvulas livres na pulmonar e na aorta. Coronárias de superfície interna lisa e brilhante. Ventrículo esquerdo media na base 1,5cm. Ventrículo direito, 0,5cm. Ao cóрте, aspecto castanho-claro. Endocárdio liso, sem nada digno de nota. Cavidades aurículo-ventriculares vasias. Pulmões: traquéia cheia de um líquido viscoso, gelatiniforme, avermelhado. Pulmão direito: lóbulo superior coberto por espessa camada de pleura fortemente aderente, formando um bloco massiço. Órgão pesava 430grs. Apalpação, creptação diminuída, sem nódulos. Ao cóрте, notava-se nos dois terços, do órgão, uma superfície vermelha, de onde saía, por mínima compressão, abundante quantidade de sangue escuro carregado.

Pulmão esquerdo — aspecto exterior vermelho-cinza claro, mais carregado na base. Aderência inter-lobar; órgão pesava 350 gramas. Creptação diminuída, à palpação, mas sem nódulos. Ao cóрте, aspecto semelhante ao direito, menos intensamente vermelho. Cavidade peritoneal: Peritônio livre e brilhante, sem líquido. Alças intestinais pouco distendidas. Apêndice íleo-cecal livre. Baço a um dedo do rebordo costal livre. Fígado, idem, ibidem. Epiplon cobrindo as alças intestinais.

Baço — Órgão pesando 900 gramas, com ligeiras aderências na loja esplênica, apresentando esbôço de lobulação, com chanfraduras não muito profundas, no bordo superior. Superfície exterior côr de azeitona, apresentando em alguns pontos vestígios de peri-esplenite. Órgão duro, resistente à palpação. Superfície de cóрте, de côr de bôrra de vinho, mal deixando perceber as trabéculas brancas do órgão. À raspagem, a polpa se destacava com muita facilidade.

Fígado — Órgão pesando 2 quilos. Duro, resistente. Superfície exterior apresentando manchas bem delimitadas, esbranquiçadas, principalmente no lóbulo esquerdo. Vesícula cheia de bilis escura, viscosa, que enchia completamente o órgão. Canais permeáveis. Superfície interna da mucosa da vesícula, embebida de bilis. Superfície de corte do órgão, deixando perceber bem a lobulação do mesmo, se bem que em alguns pontos, percebêssemos o aspecto branco-amarelado.

Pâncreas — Órgão pesando 120 gramas. Aspecto exterior e ao corte, congesto.

Rim direito — Órgão mede 10x5x3 e pesa 140 gramas. Cápsula facilmente destacável. Superfície de corte mostra igualdade das duas camadas, em coloração róseo-parda. Bacinete pontilhado de vermelho.

Rim esquerdo — Cápsula facilmente destacável. Órgão medindo 11x5x3,5cm e pesando 160 gramas. Superfície exterior nada digno de nota. Ao corte aspecto semelhante ao direito, porém, mais rico de sangue.

Bexiga — Vazia.

Testículos — Na bolsa, vaginais vazias, aspecto do corte, sem coisa digna de nota.

Estômago — Mucosa apresentando superfície com sufusões sanguíneas generalizadas. Dentro do estômago foram encontrados *Ascaris lumbricoides* adultos.

Intestinos — Intestino delgado apresentando uma mucosa com pontos congestos, principalmente acentuados próximo da região íleo-cecal. Grosso intestino com fezes pastosas e mucosa sem coisa digna de nota.

DIAGNÓSTICO — Tifo exantemático neotrópico.

Ensaíamos também o Chlorofenol e a Guanamidina, como substâncias na terapêutica curativa da doença experimental. Eis as provas:

Chlorofenol — (A.F.) — Cobaio n.º 20. Inoculada com virus de J.F.R. (16.^a passagem). Temperaturas: 38,8(**) — 39,2 — 39,2 — 39,4 — 40,0 — 40,4(**) — 40,8 — 40,5 — 40,4 — 40,4 — 40,5 — 40,1 — + — Lesões típicas

(**) — Esse animal recebeu diariamente 0,5cc, 3 vezes, via intra-muscular, de um soluto a 0,5% de Chlorofenol, durante 5 dias.

Cobaio n.º 67 — Inoculado com virus do cobaio 19 (15.^a passagem de J.F.R.) Temperaturas: 38,8(*) — 38,9 — 39,1 — 39,5 — 39,5 — 40,1 — 40,4(**) — 40,8 — 40,7 — 40,8 — 40,8 — + Lesões típicas.

(**) — Essa cobaia recebeu, durante 5 dias, 1cc de Chlorofenol, via intramuscular, soluto a 0,5%.

Guanamidina — Soluto a 1/1.000. 0,5, 3 vezes ao dia, via intra-peritoneal, durante 5 dias.

Cobaio 4884. Inoculada com o virus do cobaio 99 (doente de St.^a Bárbara). Sangrada, quando apresentava 41°C de temperatura. Temperaturas: 38,8(*) — 39,0 — 39,4 — 40,1(**) — 41,0 — 40,9 — 40,5 — 40,5 — + — Lesões típicas.

Cobaio n.º 70. Inoculada com o mesmo virus da anterior. Temperaturas: 38,8(*) — 39,1 — 39,5 — 40,2 — 40,2 — 40,1 — 40,1 — + — Sacrificada. Lesões típicas.

Testemunha: — Cobaio 53. Temperaturas: 38,0(*) — 38,0 — 39,2 — 39,3 — 39,4 — 39,7 — 40,2 — 40,7 — 40,8 — + — Lesões típicas.

AUREOMYCIN

(Lederle Laboratories Division. 16-4474-0.7)

Esse antibiótico foi insulado por B.M. DUGGAR e col. nos Laboratórios Lederle, U.S.A.. O cogumelo produtor é o *Streptomyces aureo faciens* — denominação devida à cor amarela-dourada das colônias envelhecidas.

Trabalhámos com o cloridrato de Aureomycin cápsulas de 250 miligramas, de fácil manejo.

Parece que foram WONG, S.C. e Cox, H.R. que, em Novembro de 1948, apuraram pela primeira vez a ação benéfica desta droga, nos agentes da Febre exantemática das Montanhas Rochosas, Tifo murino, Tifo histórico, Febre de Cleveland e Febre fluvial japonesa.

Os autores apuraram também, nesse artigo, que a Aureomycin tem notável ação terapêutica na psittacose e na límpho-granulomatosa. As experiências foram feitas em embriões de galinhas, cobaias e camundongos. Na Febre Exantemática das Montanhas Rochosas, os autores empregavam 5 a 6 miligramas por quilo, durante 3 a 5 dias, o que tornava afebrís os cobaios, experimentalmente infectados. O mesmo conseguiram ANIGSTEIN e col. pela mesma época, com a Febre exantemática das Montanhas Rochosas e o Tifo histórico. Grande número de cobaios resistiram à infecção pela ação da droga. Os autores fizeram 3 séries de experiências: a primeira, dando a Aureomycin desde o dia da inoculação do virus; a segunda, 24 horas e a última, 48 horas após a inoculação virulenta. SCHOENBACH, BRYER e LONG, submeteram 16 doentes com a Febre exantemática das Montanhas Rochosas, entre o 2.º e o 8.º dia de doença, à terapêutica pela Aureomycin e a temperatura dos pacientes se normalizou entre 36 e 72 horas. Não houve complicações ou mortes. Em 13 casos, houve confirmação de diagnóstico pelo WEIL-FELIX e Reação de fixação do complemento.

DOWLING e col., em 1948, referem-se a casos da Febre exantemática das Montanhas Rochosas, tratados pela Aureomycin e que se curaram de um modo verdadeiramente espetacular.

Entre nós, o Prof. OSCAR VERSIANI e Dr. HÉLVIO M. SANTOS, da Soc. de Medicina Tropical e Higiene de Minas Gerais fizeram uma comunicação, referida também na 3.ª Reunião Conjunta das Sociedades de Biologia do Brasil, em Salvador, Bahia, em Agosto de 1949, em que relatam casos de cura do Tifo exantemático neotrópico em Minas Gerais (St.ª Bárbara), pelo emprêgo da Aureomycin e do Ácido p-amino-benzoico.

Já estávamos, há tempos, com a droga para experiências, no laboratório. Faltava um vírus de virulência estável e comprovada. Eis as experiências:

Chloridrato de Aureomycin

(Hydrochloride) (Lederle Laboratories Division 16-4474-0.7)

1 cápsula de 20 miligramas — 1 vez

1 cápsula de 8 miligramas de 4 em 4 horas, até o final da febre. Via oral. Animais: cobaias de preferência machos. Alimentação comum.

Outubro de 1949

— Cobaias —

Nº	Pêso	Virus	Dias de inoculação	Temperaturas				
106	540 grs	17.X.949		38,7(°)	39,0	39,0	39,8	
				40,8(*)	40,5	40,2	39,1	39,2
				— 39,2	— 39,0	— 38,5	— 38,6	— 38,7
				— 38,7	— 38,8	— 38,8	— 38,6	— Alta.
135	520 grs	17.X.949		39,0(°)	39,1	39,2	39,8	
				40,4(*)	40,4(r.t.)	40,1	39,2	
				38,6	39,0	38,7	+	Lesões apreciáveis. Hemo e espleno culturas, estéreis 72 horas a 37°C. O triturado do s.n.c. dêste cobaio foi inoculado no cobaio n.º 122, o qual apresentou um gráfico térmico inexpressivo e foi abandonado.

Nº	Pêso	Virus	Temperaturas				
139	420 grs	17.X.949	38,7(°)	39,2	39,2	39,7	
			40,2(*)	40,5(r.v.)	39,8	39,4	
			— 38,5	— 38,5	— 39,0	— 38,4(")	
			38,4	38,8	37,4	+	Baço pequeno. Sementeiras do baço e coração estéreis 72 horas a 37°C na estufa. O s.n.c. foi triturado e inoculado no cobaio 57, o qual não reagiu e foi abandonado.

Lesões histo-patológicas. Fígado congesto e discreta degeneração gorda. Nefrite glomerulo-tubular aguda. Pequenos focos congestivos esplênicos. Degeneração de fibras cardíacas.

teiras do coração e baço, estéreis 72 horas a 37°C. Baço mínimo. Pulmões e fígado congestos.

Exames histo-patológicos: Pulmões com focos de congestões e espessamento trabecular. Nefrite glomerulo-tubular. Congestão e edema do baço. Intensa congestão hepática, com proliferação de células de KÜPFER.

Nota: este cobaio tomou 12 doses seguidas (noite e dia) a primeira de 0,020gr e depois 11 de 0,0008gr de Aureomycin, durante 3 dias — ou 0,028gr da droga, via roal. O s.n.c. foi triturado e inoculado no cobaio n.º 107, o qual apresentou o seguinte gráfico térmico: 38,8(°) — 38,1 — 39,2 — 39,1 — + — Esplenomegalia. Pulmões congestos. Sementeiras do baço e coração estéreis 72 horas a 37°C.

104 — 530 grs — 1.XI.949 — (°) — 38,8 — 39,2 — 39,2 — 39,6 — 40,1 — 40,4 — 40,6(r.v.) — (*) — 40,4 — 39,9 — 38,9 — 39,0 — + —
Necrópsia: Baço volumoso. Pulmões congestos. Sementeira do coração, estéril 72 horas, a 37°C. Sementeira do baço — 1 colônia *Stafilococcus pyog. albus*. O cobaio perdeu o apetite e não evacuou durante o tratamento. Tomou: 1 dose de 0,016gr e 17 doses de 0,0008 gr ou seja: 0,0296gr da droga. Com o s.n.c. inoculámos o cobaio de n.º 165, o qual reagiu pouco termicamente e foi abandonado.

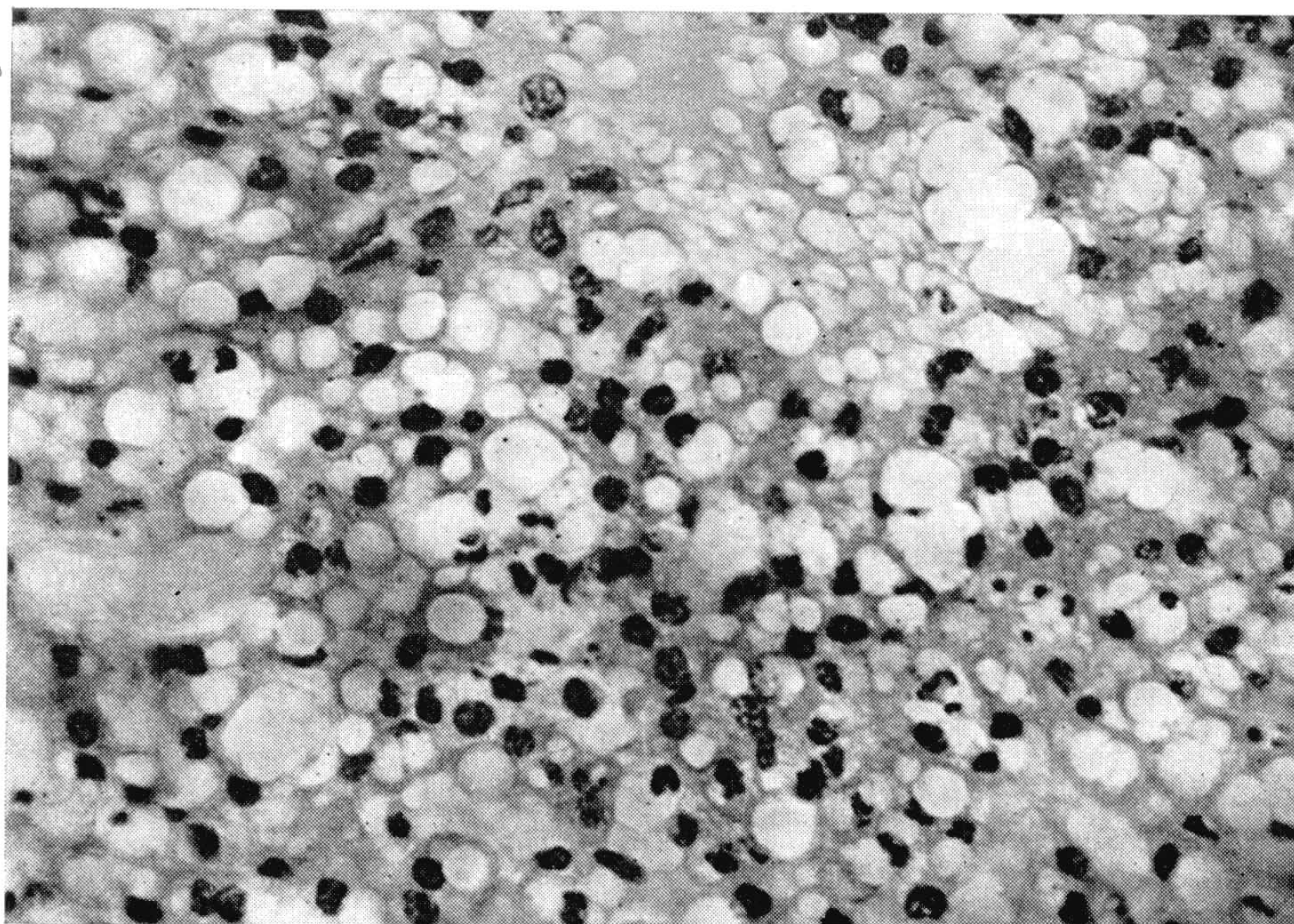
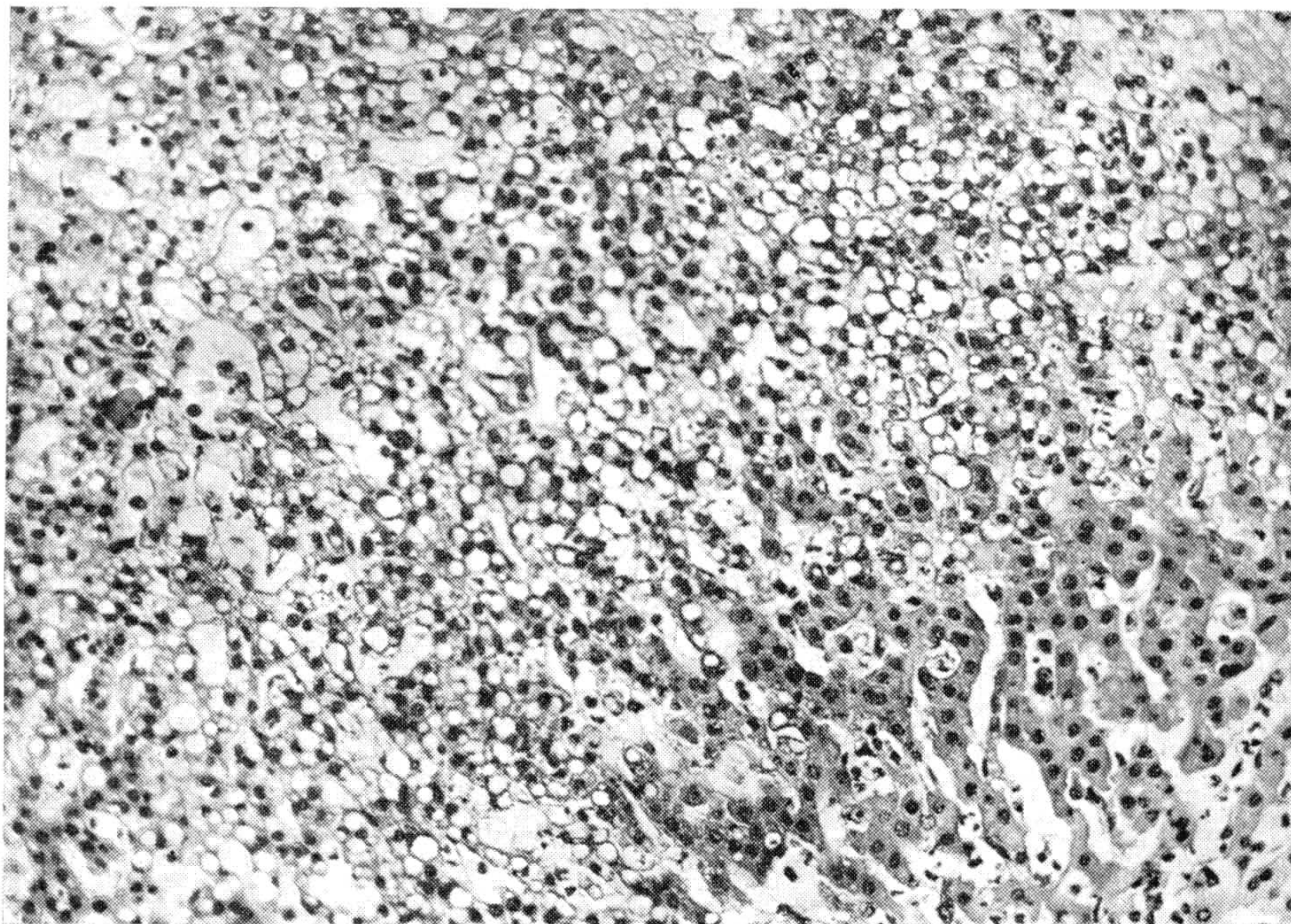
145 — 540 grs — 1.XI.949 — 39,0(°) — 39,2 — 39,4 — 39,7 — 40,2 — 40,5(r.v.) — 40,8(*) — 39,8 — 40,2 — 39,4 — 39,1 — 39,1 — 38,8 — 38,7 — 38,7 — Alta. Este cobaio tomou 1 vez 0,020gr e 11 vezes 0,0008gr de Aureomycin, ou 0,0288gr da droga.

Nº — Pêso — Virus — Temperaturas

166 — 370 grs — 1.XI.949 — 38,7(°) — 38,9 — 39,2 — 39,4 — 40,4 — 40,4 — (r.t.) — 40,7(*) — 37,2 — + — Necrópsia imediata. Lesões típicas. As pesquisas histo-patológicas mostram lesões características no coração, fígado, baço e pulmões. Este cobaio tomou 1 vez 0,020gr e 8 vezes 0,0008gr da droga, ou sejam 0,0264gr de Aure-

omycin. Com o s.n.c. inoculámos o cobaio n.º 134, o qual não reagiu termicamente ou clinicamente e foi abandonado.

- 127 — 440 grs — 1.XI.949 — 38,8(°) — 39,0 — 39,1 — 39,8 — 40,2 — 40,4 — (r.v.) — 40,8(*) — 40,0 — 40,1 — 38,9 — 39,0 — 38,5 — 38,5 — 38,7 — + — Este cobaio tomou 1 vez 0,020gr e 17 vezes 0,0008gr da droga ou ao todo 0,0336gr de Aureomycin. Necrópsia: Lesões discretas. Baço pequeno. O exame histo-patológico dos órgãos revelou lesões *bem nítidas* nos pulmões, coração, baço rim e fígado, justificando a morte. O s.n.c. foi triturado e inoculado no cobaio 162, o qual não reagiu termica ou clinicamente e foi abandonado.
- 177 — 520 grs — 1.XI.949 — 38,7(°) — 39,1 — 39,7 — 39,8 — 40,0 — 40,2(r.v.) — 40,7(*) — 38,0 — 38,5(") — + — Necrópsia. Lesões semelhantes à testemunha. Tomou 1 dose de 0,020gr e 11 vezes de 0,0008 de Aureomycin ou sejam 0,0288gr da droga. O s.n.c. foi triturado e inoculado no cobaio n.º 164, o qual apresentou o seguinte gráfico térmico: 38,8 — 39,1 — 38,5 — 38,5 — 38,6 — 39,9 — 40,4 (r.t.) — 40,7 — 39,9 — 39,7 — + — Necrópsia: Lesões típicas, inclusive, ainda, intensa r.t..
- 170 — 480 grs — 1.XI.949 — 38,8(°) — 39,2 — 39,4 — 39,5 — 40,0 — 40,2(r.t.) — 40,5(*) — + — Morreu ao amanhecer do dia seguinte (depois das 5 horas). Necrópsia imediata: ausência do baço. Fígado com aspecto amarelado, friavel. Ligeiro derrame peritoneal. O exame histo-patológico dos órgãos revelou: Congestão renal. Intensa degeneração gorda do fígado, com necrose das células hepáticas extensas (vide micro-fotografia). Congestão e formação de micro abcessos na cortical das cápsulas suprarrenais. A sementeira do sangue e do coração ficou extéril 72 horas a 37°C na estufa. Nota: Este cobaio tomou: 1 dose de 0,016 gr e 7 do-



Fígado do cobaio n.º 170. Novembro de 1949
Inoculado com a raça VB e tratado com Aureomycin.

- ses de 0,0008gr ou sejam 0,0216gr da droga. Com triturado do s.n.c. dêste cobaio, inoculámos o de n.º 121, cujo gráfico térmico foi o seguinte: 38,7(°) — 39,0 — 38,8 — 39,8 — 40,5 — 40,0 (r.v.) — 39,8 — 39,0 — 38,9 — 38,9 — 39,5 — 38,8 — Alta.
- 129 — 430 grs — 1.XI.949 — 38,6(°) — 39,2 — 39,4 — 39,7 — 39,9 — 40,4 — 40,5(*) — 38,8 — 38,7 — 39,0 — 38,7 — 38,7 — 39,0 — 39,0 — 39,0 — + — Perdeu 195grs ou 45% do pêso primitivo em 15 dias. Necrópsia: Lesões pouco apreciáveis macroscopicamente. Com o triturado do s.n.c. dêste cobaio inoculámos o de n.º 191, o qual não reagiu termicamente e foi abandonado. Êste cobaio tomou 1 cápsula com 0,020gr e 11 com 0,0008gr de Aureomycin ou sejam 0,0218 da droga.
- 171 — 280 grs — 1.XI.949 — 38,8(°) — 39,2 — 39,2 — 39,8 — 40,2 — 40,2 — (r.v.) — 40,4(*) — 38,7 — 37,8 — 38,5 — + — Morreu na noite dêste dia. Necrópsia revelou: Pulmões fortemente congestos. Esplenomegalia discreta. Êste cobaio tomou 1 cápsula de 0,020gr e 11 de 0,0008gr de Aureomycin, ou sejam 0,0288gr da droga. Com o triturado do s.n.c. inoculámos o cobaio n.º 112 o qual apresentou o seguinte quadro térmico: 38,8(°) — 38,8 — 38,9 — 38,8 — 38,1 — 39,1 — (r.t.) — + — Necrópsia: Esplenomegalia. Fócos de pneumonia. r.t..
- 101 — 290 grs — 1.XI.949 — 39,0(°) — 39,4 — 39,4 — 39,6 — 40,0 — 40,1 — (r.v.) — 40,6(") — 38,5 — 38,8 — 38,7 — 38,8 — + — Êste cobaio tomou 1 cápsula de 0,020gr e 11 de 0,0008gr ou sejam 0,0288 da droga. A necrópsia revelou lesões discretas. Com o triturado do s.n.c. inoculámos o cobaio n.º 126, o qual não reagiu termicamente e foi abandonado.
- 153 — 420 grs — 1.XI.949 — 38,8(°) — 39,4 — 39,2 — 39,7 — 40,2
Tes-
temu-
nha) — 40,4(r.v.) — 40,8(*) — 40,9(r.t.) — 40,2 — + — Lesões típicas. Sementeira do coração e baço, estéreis 72 horas a 37°C.

CONVENÇÕES:

(°)	—	Inoculação do vírus (raça V.B.)
(")	—	Regressão da lesão
(S)	—	Sangria
+	—	Morte
(*)	—	Ingestão da droga
(r.t.)	—	Reação testicular
(r.v.)	—	Reação vulvar

Nota: — O vírus para inoculação nesta série de cobaios proveio do co-baio n.º 134, o qual no dia da sangria, teve 41°C de temperatura e forte r.t.. Era o vírus do doente L. J. Amorim. H.C.F. — Foi inoculado via intra-peritoneal. 39,0 — 38,9 — 39,1 — 39,4 — 39,8 — 40,0 — 40,2 — 40,5 — 41,0(S) — 40,8 — 40,6 — 40,2 — 40,0 — 39,5 — 39,4 — 39,1 — 38,5 — + — Lesões típicas. Reação testicular.

Clínica do Dr. BERNARDO CAFÉ

31 — Agosto — 1949

Doente: — 13011

J. S. da Silva, moreno, 34 anos, casado, brasileiro, lavrador, branco. Betim.

Filiação: — José Lins da Silva e Petrina Maria de Jesús.

Anamnese

Informou pessoa da família que o doente adoeceu há 5 dias, com cefaléia, dores pelo corpo, inapetência, vômitos, febre alta e disenteria.

Exame

Doente prostrado, com delírios de palavras e, às vezes, de movimento. Icterícia da pele e conjuntivas oculares; presença de discreto exantema, de côr arroxeada, mais visível ao nível das nádegas e parte posterior e superior do tórax. Ausência de mialgias. Língua sêca e com saburra escura. Bulhas cardíacas de tonalidade muito alta. Pulso a 132, fino, duro. Fígado e baço aumentados. Tosse e sinais auscultatórios de bronquite.

Diagnóstico: Caso suspeito de tifo exantemático.

Temperatura à entrada: 38,5 — Pulso: 120.

Dia 1.IX.1949 — continua a passar mal, vindo a falecer à noite. Tomou 5 cápsulas de Aureomycin. Faleceu às 21 horas de 1.IX.1949

Na Faculdade de Medicina (?) foram feitos: WIDAL e WEIL-FELIX: negativos.

Inoculação no cobaio. ++ (positivo)

31.VIII.1949

Sêro fisiológico — 500cc

Sêro hipertônico glicosado — 40cc

Nicordamin

Aureomycin Lederle: 1 cápsula de hora em hora até 3.^a dose.
1 cápsula de 3 em 3 horas.

Urina: Albumina ++
Pigmentos biliares ++
Sáis biliares +
Piocitos — raros
Hematias — 0
Cilindros granulosos +++++
Muco ++
Uratos amorfos ++

2.IX.1949

Contagem global dos leucocitos — 16.800/mm³

Neutrófilos — 59%

Eosinófilos — 0%

Basófilos — 0%

Linfócitos — 37%

Monócitos — 4%

Nota: — Não houve necrópsia, pois estávamos ausentes de Belo Horizonte.

Clínica do Dr. BERNARDO CAFÉ

2 — Outubro — 1949

Doente n.º 13075

Nome: L. J. Amarin

Moreno. 23 anos. Solteiro, brasileiro, lavrador, vacinado. Morador em Piedade do Paraopeba.

Filiação: Delfino Cirico de Amarin e Sebastiana Rodrigues de Souza.

Anamnese

Informa com dificuldade que adoeceu há 3 dias, com cefaléia, dores pelo corpo, epistaxis e febre alta.

Há poucos dias faleceu um irmão de febre tifoide (?), de evolução rápida.

Exame

Paciente febril, um pouco excitado. Congestão das mucosas oculares. Lábios sêcos e gretados. Língua sêca, com saburra amarelada.

Abdome flácido, indolor à palpação. Fígado: 1 dedo abaixo do rebordo costal. Baço não palpável. Pulso fino, ritmado e rápido. Bulhas cardíacas regularmente audíveis em todos os focos. Bronquite intensa, generalizada.

Diagnóstico: Febre *maculosa* (Tifo exantemático neotrópico) (O.M.)

Marcha da moléstia

Temperatura à entrada: 40 graus. Pulso: 130.

Dia 4.X.1949

Peorou consideravelmente, de ontem para cá. Febre alta, delírio de movimentos e palavras. Subicterícia da pele e conjuntivas oculares. Fígado um pouco mais volumoso. Baço aumentado, para cima (à percussão). Pulso fino, batendo 160/minuto. Bulhas abafadas, sobretudo no foco mitral. Mialgias intensas. Discreto exantema petequial, de cor rosa, sobretudo ao nível das partes em contáto com o leito.

Dia 5.X.1949

Peorando sempre, veio a falecer pela madrugada.

Tratamento: Cápsulas de Aureomycin Lederle, em número de 8.*

Sangue: WIDAL = 0

Poção alcalina

50.000 unidades de Penicilina de 4 em 4 horas

Aureomycin: 1 cápsula de 3 em 3 horas

WEIL-FELIX (") +++

Cobaia +++

Urina: Albumina = +

Sedimento = 0

(") Não foi feito em nosso laboratório.

* Pela informação do enfermeiro.

Nota: Não houve necrópsia, pois estávamos ausente de B. Horizonte.

Que concluir destas experiências e observações?

Registrámos 2 observações fatais e empregámos em épocas diversas, ao todo, 18 cobaios, 16 para provas e 2 testemunhas do poder patogênico do virus, sendo que ambas estas morreram dentro de prazo curto, tendo apresentado sinais clínicos e lesões típicas da doença experimental. Das 16 cobaias tratadas com Aureomycin, 12 morreram (75%) e 4 se salvaram (25%). Destas 12 mortas dentro de curto prazo, em 5 foi possível, em passagem posterior, apurar que ainda havia virus no s.n.c. das mesmas. Nas 7 restantes, só apurámos lesões mais ou menos acentuadas — quer pela anatomia patológica, macro, quer microscópica. Em uma delas, de n.º 170, a degeneração gorda do fígado, com necrose das células, era notável. Notámos que os cobaios que tomaram Aureomycin, perderam o apetite e deixaram de eliminar fezes, emagrecendo bastante, como fácil é de se ver na experiência com o cobaio n.º 129.

Fizemos variar as doses e o tempo do início e duração do emprêgo da droga. Iniciámos a terapêutica dentro do 2.^o ao 4.^o dia de reacção febril, após a inoculação do virus. Isto, na clínica humana, não é fácil de conseguir-se, pois os doentes, não raro, só chegam às nossas mãos, com 5 ou 6 dias da moléstia, de regra, sem diagnóstico. Uma coisa nos pareceu nítida. A Aureomycin faz cair rapidamente a temperatura, como nenhuma outra droga, das até hoje empregadas foi capaz de fazer, na doença experimental. A sua toxicidade é que talvez concorra para a alta percentagem de morte dos cobaios, inibindo o crescimento do virus, mas não conseguindo mais restaurar as lesões dos tecidos, precoces e extensas, que o micróbio produz nos organismos, e que mais cedo ou mais tarde os levam à morte.

É um fato semelhante que observamos com a febre amarela. O virus desaparece rapidamente do sangue e dos tecidos, mas as necroses provocadas nas células, principalmente hepáticas e renais, são definitivas e provavelmente nucleares e continuam a sua marcha inexorável, até a morte do organismo.

CHLORAMPHENICOL

(Chloromicetin) N.^o 379

(Parke, Davis & Co. Detroit, Mich, U.S.A.)

Este antibiótico, do mesmo gênero da Penicilina, foi obtido originalmente de culturas de "Streptomyces venezuelae", em meio especial. Comercialmente, é preparado por síntese e sua descoberta é devida ao Laboratório Parke Davis, dos Estados Unidos da América do Norte.

Tem tido larga aplicação em medicina e parece, pelos trabalhos publicados de LEY, H.L. JR., SMADEL, J.E., JACKSON, R.B., CROCKER, T.T., PAYNE, H.C. e col., em 1947 e 1948, ser terapêutica experimental e humana, de real proveito, principalmente nas infecções do grupo do Tifo exantemático, Tifo histórico, Tifo exantemático das Montanhas Rochosas, Scrub Typhus (Tsutsugamushi) e da Febre tifoide.

Era imprescindível que o experimentássemos numa das fórmulas da doença entre nós (Tifo exantemático neotrópico no Brasil).

Os cobaios escolhidos foram preferencialmente machos. Tomaram no início da reacção febril — via oral — 1 cápsula com 20 miligramas (0,020gr) e depois, noite e dia, de 4 em 4 horas, 3 miligramas (0,003gr) da droga. As temperaturas eram colhidas 2 vezes ao dia. Eis as provas:

<i>N.^o — Pêso — Data —</i>	<i>Temperaturas</i>
<i>Infecção do virus</i>	
102 — 320 grs — 17.X.949 —	39,1(°) — 39,1 — 38,9 — 39,4 — 39,7 —
(Sangue do	39,8 — 40,4(*) — 39,1 — + — Lesões
cobaio 186	típicas. Este cobaio tomou, ao todo, 0,053
com 41,2	gr da droga. As sementeiras do coração
de tempe-	e baço ficaram estéreis 72 horas a 37°C
ratura)	na estufa. Com o triturado do s.n.c.,

inoculámos o cobaio n.º 155, o qual apresentou o seguinte gráfico térmico: (°)
38,8 — 39,1 — 39,2 — 39,4 — 39,7 —
40,5 — 40,7 — 40,9 — 39,7 — 39,8 —
+ — Lesões típicas.

Gráfico do cobaio 186. Virus de passagem V.B. Origem humana. Doente H.C.F.: 38,9(°) — 39,2 — 39,5 — 39,8 — 40,1 — 40,4 — 41,0 — 41,2 — + — Lesões típicas.

109 — 320 grs — 17.X.949 — 38,8(°) — 38,8 — 39,0 — 39,2 — 39,6 — 39,8 — 40,5(*) — 40,6 — 40,2 — 40,1 — 39,5 — 39,1 — 39,2 — 38,9 — 38,8 — 39,0 — 39,0 — Alta. Este cobaio tomou, via oral, 0,121gr de Chloromicetin.

183 — 510 grs — 17.X.949 — 38,7(°) — 38,7 — 38,7 — 39,6 — 39,6 — 40,5(*) — 40,3 — 40,9 — 40,9 — 40,2 — 39,7 — 39,2 — 38,9 — 38,7 — 38,2 — 39,1 — 38,9 — Alta. Este cobaio tomou, via oral, 0,121gr de Chloromicetin.

110 — 270 grs — 17.X.949 — (Testemunha) — 39,0(°) — 39,0 — 39,2 — 39,5 — 40,2 — 40,1 — 40,1 — 40,2 — + — Lesões típicas.

173 — 520 grs — 17.X.949 — 38,7(°) — 38,7 — 39,4 — 39,7 — 40,8 — 41,0 — 41,0 — 40,2 — 40,1 — 40,2 — + — Lesões típicas. Com o triturado do s.n.c. inoculámos o cobaio n.º 140, o qual apresentou o seguinte gráfico térmico: (°) 38,9 — 39,1 — 39,4 — 39,7 — 39,8 — 40,5 — 39,9 — 39,7 — 39,0 — 39,1 — 39,0 — 38,9 — Alta.

16 de Novembro de 1949

Virus V.B. de passagem e origem humana. 2cc sangue total, via intra-peritoneal. 16.XI.1949. Cobaias 149 (41°C) e 172 (40,8°C).

Os animais receberam, via oral, 1 cápsula com 0,020 gr da droga e de 4 em 4 horas, dia e noite, 0,006gr, durante 5 dias consecutivos, na maioria dos casos.

<i>N.º</i>	<i>Pêso</i>	<i>Data</i>	<i>Temperaturas</i>
		<i>Infecção do virus</i>	

117	— 500 grs	— 16.XI.949	— 38,8(°) — 39,0 — 39,2 — 39,7 — 40,0(*) — 40,5 (r.t. +++) — 40,5 — 40,4 — 40,4 — 40,0 — 37,1 — 37,0 — + — Lesões típicas. Com o triturado do s.n.c. inocu-
-----	-----------	-------------	---

lâmos o cobaio n.º 40, o qual apresentou o seguinte gráfico térmico: (°) 38,8 — 38,9 — 39,2 — 39,2 — 39,2 — 39,1 — 40,2 — 39,8 — + — Lesões típicas. Sementeiras do coração e baço ficaram estéreis 72 horas, a 37°C. Os exames histopatológicos em órgãos deste cobaio: nefrite glomerulo-tubular. Degeneração gordada e necrose das células hepáticas. Esplenite aguda com infiltração de polimorfonucleares. Este animal tomou, ao todo, 0,182gr da droga, a começar do 2.º dia de reação febril.

108 — 405 grs — 16.XI.949 — (°) 38,6 — 39,1 — 39,0 — 40,1 — 40,8(*) — 40,7 — 40,4 (r.t.) — 40,2 — 40,0 — 40,0 — 39,5 — 38,9 — 39,0 — 39,0 — 39,0 — 38,8 — 38,7 — Alta. Este animal tomou- ao todo, desde o 2.º dia de reação febril, 0,182gr de Chloromicetin.

149 (°) 38,9 — 39,0 — 39,4 — 39,7 — 39,9 — 40,5 — 40,1 (r.t.-S) — 40,8 — 40,4 — 40,0 — 38,2 — 39,1 — 39,2 — 38,9 — 39,2 — 38,5 — Alta.

Virus de passagem V.G.

Origem humana H.C.F. — Temperaturas: 38,8(°) — 39,0 — 39,5 — 39,8 — 40,5 (r.t.) — 40,8 — 40,7 — 40,5 — 40,0 — 39,5 — 39,4 — 39,1 — 38,6 — 38,4 — Alta.

146 — 390 grs — 16.XI.949 — (°) 38,7 — 38,9 — 39,1 — 39,6 — 40,8 — 39,9(*) — 39,6 — 38,7 — 39,4 — 39,0 — 38,7 — 38,4 — 38,7 — 38,7 — 38,5 — Alta. Este cobaio, desde o 2.º dia de reação febril, consecutivamente, noite e dia, durante 4 dias, tomou 0,164gr de Chloromicetin.

<i>N.º</i>	<i>Pêso</i>	<i>Data</i>	<i>Temperaturas</i>
		<i>Infecção do virus</i>	

196	— 620 grs	— 16.XI.949	— (°) 38,8 — 39,0 — 39,4 — 39,9 — 40,0(*) — 39,5 — 39,9 — 39,7 — 39,4 — 39,0 — 38,7 — 38,9 — 38,8 — 39,0 — 38,8 — Alta. Este cobaio tomou, desde o 2.º dia de reação febril, consecutivamente, noite e dia, 0,182gr da droga.
-----	-----------	-------------	---

- 182 — 600 grs — 16.XI.949 — (°) 38,2 — 39,2 — 39,8 — 40,1 — 40,1(*)
— 40,9 — 40,7 — 40,6 (r.t.) — 40,0 —
39,7 — 39,5 — 38,5 — + — Necrópsia.
Lesões típicas. Com o triturado do s.n.c.,
inoculámos o cobaio n.º 175, o qual apre-
sentou o seguinte gráfico térmico: 38,9
(°) — 38,9 — 39,2 — 39,3 — 39,1 — 39,1
— 40,1 — 39,5 — + — (S). Lesões
típicas. Sementeiras em agar, do co-
ração e baço, estéreis 72 horas a 37°C.
O exame histopatológico dos órgãos reve-
lou lesões clássicas da doença experimen-
tal no cobaio.
- 45 — 525 grs — 16.XI.949 — (°) 38,6 — 39,1 — 39,5 — 39,8 — 40,1(*)
— 40,5 — 41,0 (r.t.) — 40,5 — 40,4 —
40,0 — 39,5 — 39,5 — 39,2 — 39,5 —
38,6 — 39,0 — 38,7 — Alta. Este cobaio
tomou, desde o 2.º dia de reação febril,
via oral, 0,182gr da droga.
- 56 — 335 grs — 16.XI.949 — (°) 38,7 — 39,2 — 39,2 — 39,8 — 40,0(*)
— 40,2 — 40,7 (r.t.) — 40,2 — 40,1 —
40,0 — 39,8 — 38,7 — 39,2 — 38,7 —
38,8 — 38,9 — Alta. — Este cobaio tomou,
desde o 2.º dia de reação febril, via oral,
0,182gr de Chloromicetin.
- 130 — 350 grs — 16.XI.949 — (°) 38,8 — 39,0 — 39,4 — 39,8 — 40,5(*)
— 40,8 — 41,0 (r.t.) — 40,7 — 40,5 —
40,5 — 40,0 — 38,7 — + — Necrópsia.
Lesões típicas. Este cobaio tomou, via o-
ral, durante 5 dias consecutivos, após o
2.º dia de reação febril, 0,182gr da droga.
Inoculamos o triturado do s.n.c. no co-
baio n.º 37, a qual apresentou o seguinte
gráfico térmico: 38,9(°) — 39,0 — 39,1
— 39,4 — 39,7 — 38,5 — 39,1 — 39,1 —
38,1 — 38,7 — 39,0 — 39,0 — 38,4 —
39,2 — 38,1 — 38,5 — 37,5 — + —
Lesões típicas.

N.º — Pêso — Data —

Temperaturas

- 159 — 340 grs — 16.XI.949 — (°) 38,6 — 39,1 — 39,2 — 39,4 — 40,7
— 40,9(*) — 40,8 (r.t.) — 40,6 — 40,4
— 41,0 — 40,2 — 40,1 — 37,5 — + —
Necrópsia. Lesões típicas. Este cobaio to-
mou, via oral, 0,164gr de Chloromicetin.
Inoculamos o cobaio n.º 37, com o tritu-

rado do s.n.c., o qual apresentou o seguinte quadro térmico: (°) 38,9 — 39,0 — 39,1 — 39,4 — 39,7 — 38,5 — 39,1 — 39,1 — 38,1 — 38,1 — 39,0 — 39,0 — 38,4 — 39,3 — 38,1 — 38,5 — 39,5 — + — Lesões típicas.

115 — 520 grs — 16.XI.949 — (°) 38,6 — 39,0 — 39,5 — 39,7 — 39,5 — 40,0(*) — 39,8 — 40,1 — 41,0 — 40,5 — 40,7 — 39,9 — 39,5 — 39,2 — 38,7 — 39,1 — 38,9 — 39,1 — 38,9 — Alta. Este cobaio tomou, consecutivamente, 0,164gr da droga.

176 — 440 grs — 16.XI.949 — (°) 38,8 — 38,9 — 39,5 — 39,9 — 40,0 — 40,2(*) — 40,6 — 40,2 — 40,2 — 39,8 — 40,2 — 39,0 — + — Necrópsia. Lesões típicas. Este cobaio tomou, consecutivamente, 0,164gr de Chloromicetin. Inoculámos o triturado do s.n.c. no cobaio n.º 105, o qual apresentou um gráfico térmico inexpressivo e morreu no fim do 11.º dia de inoculação, com lesões anatomo-patológicas discretas.

141 — 330 grs — 16.XI.949 — (°) 38,4 — 38,9 — 39,2 — 39,5 — 40,8 (Testemunha) — 41,2 — (r.t.) — 41,2 — 40,5 — 40,1 — + — Lesões anatomo-patológicas macro e microscópicas típicas inclusive edema gelatinoso sub-cutâneo, generalizado no torax e abdome.

Que concluir? Trabalhámos com 17 cobaias. 2 foram testemunhas do poder do virus raça V.B.. Das 15 tratadas de modo semelhante, 9 (60%) morreram, com lesões típicas e 6 (40%) tiveram alta. A alimentação dos animais foi sempre a mesma para todos e o início da administração da droga foi sempre o segundo dia de reação febril. Depois do 5.º dia de administração consecutiva da droga, parámos a medicação. Praticamente, em todos os animais que morreram, as lesões eram devidas ao virus. Os animais alimentavam-se bem, evacuavam, o que não aconteceu com a "Aureomycin". Em compensação, a temperatura das cobaias não caía rapidamente, como apurámos com a Aureomycin. Experimentalmente, temos a impressão de que a Aureomycin é mais tóxica que a Chloromicetin.

ÁCIDO P-AMINOSALICÍLICO

(PAS ou APAS) (Labs. Wander-Paracyl)

Entre os modernos agentes quimioterápicos ensaiados ultimamente em diversas doenças está o PAS.

Sobre êle se fixou a atenção dos pesquisadores, principalmente depois dos trabalhos de JORGEN LEHMANN (1946), na Suécia. O PAS é um composto antigo. Foi preparado pela primeira vez, em 1901, por SEIDEL e BITTNER. Tornou-se mais conhecido pelo emprêgo na terapêutica da tuberculose bacilar de KOCH.

Trabalhamos, à princípio, com a droga fornecida pelo Prof. A. FREIRE, solução a 20% e depois com o "Paracyl", dos Laboratórios Wander (produto suíço), que é apresentado no comércio em ampolas de 10cc, solução a 20%, contendo, pois, 2,0gr da droga. Os animais recebiam 0,100gr 3 vezes ao dia; os primeiros, intra-muscular e os demais, intra-peritoneal. A alimentação foi a mesma para todos: farelo de trigo e milho, couve e repólho. Eis as experiências.

<i>N.º — Pêso — Data —</i>	<i>Temperaturas</i>
143 — — 21.X.949 — 2cc de san- gue total do cobaio n.º 5088. Raça V. B. Ori- gem huma- na. (+++)	(°) 38,8 — 38,8 — 39,4 — 40,9(*) — 40,4 — 41,0 — 40,2 — 40,1 — 38,7 — 38,4 — + — Necrópsia. Lesões anatomo-patoló- gicas, macro e microscópicas caracterís- ticas da doença experimental no cobaio. Êste cobaio tomou 300grs da droga, via intra-muscular. Com o triturado do s.n.c. dêste cobaio inoculámos o de n.º 188, o qual apresentou o seguinte quadro tér- mico: 38,9 — 39,1 — 39,4 — 39,5 — 39,7 — 40,0 — 40,9 — 41,0 — 40,7 — 40,2 — 39,5 — 39,4 — etc. As sementeiras em agar deram, a 37°C e durante 72 horas: Coração = 0; Baço — 1 colônia de <i>Staphilococcus pyog. albus</i> .
(+++)	Cobaio 5088 — Temperaturas: (°) 39,0 — 39,0 — 39,6 — 40,1 — 40,4 — 40,0 — 40,8 — 37,1 — + — Lesões típicas.
116 — — 21.X.949 —	(°) 39,0 — 39,0 — 39,0 — 40,1(*) — 40,2 — 40,1 — 40,0 — 39,8 — 38,5 — 39,4 — 39,9 — 39,3 — 39,0 — Alta. Êste cobaio recebeu, via intra-muscular, 1,200gr de PAS.

<i>N.º — Pêso — Data —</i>	<i>Temperaturas</i>
114 — — 21.X.949 —	(°) 38,8 — 38,8 — 39,4 — 40,1(*) — 40,1 — 39,5 — 39,8 — 39,6 — 39,7 — 39,4 — 38,7 — 39,2 — 39,1 — + — Lesões dis- cretas; com o triturado do s.n.c. inocu- lámos o cobaio 132, o qual não reagiu termicamente e foi abandonado.

49 — — 21.X.949 — (°) 38,8 — 39,0 — 39,0 — 39,4 — 39,7 —
(Tes- 39,8 — 40,2 — 41,0 (r.t.) — 40,9 — 38,2
temu- — + — Lesões típicas.
nha)

Novembro-Dezembro de 1949

(Data de inoculação da raça V.B. do vi-
rus de passagem do cobaio 167-A, com
41,2 de temperatura no ato da colheita
do material virulento).

<i>N.º — Pêso —</i>	<i>Temperaturas</i>
189 — 490 grs —	(°) 38,7 — 39,0 — 39,4 — 40,2 — 40,4(*) — 40,0 — 39,2 — 38,4 — 38,5 — 38,4 — 38,5 — 38,6 — 38,7 — 38,8 — 39,0 — 38,8 — 39,0 — 39,0 — 39,0 — Alta. Este cobaio tomou 0,100gr de PAS, via intra-peritoneal, 3 vezes ao dia, durante 4 dias, ou sejam, 1,200 gr de PAS.

167A — — (°) 38,8 — 39,2 — 39,4 — 39,5 — 39,8 — 40,2 —
Raça V. B. 40,5 — 40,7 — 40,1 (S) — 39,9 — + — Lesões típicas.
de passa-
gem. Ori-
gem hu-
mana.

5088 — 640 grs — 29.XI.949 — (°) 39,0 — 39,0 — 39,6 — 40,1 — 40,4(*)
— 40,0 — 40,8 (r.t.) — 40,0 — 37,1 —
+ — Lesões típicas. Necrópsia. — Este
animal tomou, durante 4 dias, consec-
tivamente, via intra-peritoneal, 0,300gr
da droga, ou seja, 1,200gr ao todo de PAS.
— Com o triturado do s.n.c., inoculámos
o cobaio 143, o qual apresentou o seguinte
quadro térmico: (°) 39,0 — 39,0 — 38,9
— 40,5 — 40,1 — 41,0 — 40,6 — 39,0 —
+ — Lesões típicas.

<i>N.º — Pêso — Data —</i>	<i>Temperaturas</i>
132 — 560 grs — 29.XI.949 —	(°) 38,8 — 39,1 — 39,5 — 39,8 — 40,2(*) — 40,2 — 40,2 — 40,0 (r.v.) — 40,0 — 39,7 — + — Necrópsia. Lesões típicas. Este animal tomou, durante 4 dias con- secutivos, 0,100gr de PAS, via intra-peri- toneal. Com o triturado do s.n.c. inje- támos o cobaio n.º 135, o qual apresentou o seguinte quadro térmico: (°) 38,9 — 39,1 — 39,4 — 39,1 — 39,8 — 40,5 — + — Lesões típicas.

184 — 580 grs — 29.XI.949 — (°) 38,8 — 39,2 — 39,5 — 40,0 — 40,2(*)
 — 39,9 — 40,0 — 40,2 — (r.v.) — 40,0
 — 39,5 — + — Necrópsia. Lesões típicas. Este animal tomou, via intra-peritoneal, durante 5 dias consecutivos, 0,100gr de PAS ou seja um total de 1,500gr da droga. Com o triturado do s.n.c. inoculámos o cobaio de n.º 155, o qual apresentou o seguinte gráfico térmico: (°) 38,9 — 39,1 — 39,4 — 39,2 — 39,9 — 40,0 — 38,1 — 40,0 — 39,0 — 39,0 (r.t.) — 37,1 — + — Lesões típicas.

4884 — 480 grs — 29.XI.949 — (°) 38,7 — 39,2 — 39,7 — 39,9 — 40,4(*)
 — 40,0 — 40,2 — 40,2 (r.v.) — 40,8 — 40,5 — 40,5 — 38,2 — + — Necrópsia: Enorme esplenomegalia. Este cobaio tomou, durante 5 dias consecutivos, 0,100 gr — 3 vezes ao dia — de PAS, via intra-peritoneal, ou sejam, ao todo, 1,500gr da droga. Com o triturado do s.n.c. deste cobaio, inoculámos o de número 49, o qual apresentou o seguinte gráfico térmico: (°) 38,9 — 39,2 — 39,5 — 39,7 — 40,4 — 40,5 — 40,7 — 40,2 — 38,8 — 39,4 — 40,4 — 40,8 — 39,9 — 40,0 — 39,9 — 39,5 — 39,1 — 38,5 — Alta.

129 — 370 grs — 29.XI.949 — (°) 39,1 — 39,0 — 39,7 — 40,0 — 40,5(*)
 — 40,5 — 40,4 — 40,2 (r.v.) — 40,9 (r.v.) — 39,8 — 39,8 — 38,2 — + — Necrópsia. Enorme esplenomegalia. Este cobaio tomou, ao todo, 1,500gr da droga, consecutivamente, 3 vezes ao dia, 0,100gr via intra-peritoneal. Com o triturado do s.n.c., inoculámos o cobaio de n.º 4764, o qual apresentou o seguinte gráfico térmico: 38,9 — 39,7 — 39,6 — 39,8 — 40,4 — 40,4 — 40,5 — 40,4 — 38,9 — 39,8 — 40,4 — 40,2 — 39,9 — 39,7 — 39,7 — 38,7 — Alta.

N.º — Pêso — Data —

Temperaturas

148 — 420 grs — 29.XI.949 — (°) 38,9 — 39,1 — 39,7 — 40,0 — 40,5(*)
 — 40,0 (r.v.) — 40,2 — 39,8 — 40,4 — 40,0 — 40,2 — 39,0 — 38,7 — 38,9 — 38,7 — 38,8 — 38,8 — 38,9 — 38,9 — 38,5 — Alta. Este cobaio tomou, durante 4 dias consecutivos, 0,100gr de PAS, via intra-

-peritoneal, 3 vezes ao dia. Ao todo, recebeu 1,200gr da droga.

199 — 410 grs — 29.XI.949 — (°) 38,8 — 39,1 — 39,6 — 39,9 — 40,2(*) — 40,0 — 40,5 — 40,4 (r.v.) — 40,0 — 39,9 — 39,7 — 37,4 — + — Necrópsia. Enorme esplenomegalia. — Este cobaio tomou, durante 4 dias consecutivos, 3 vezes ao dia, via intra-peritoneal, 0,100gr de PAS ou sejam 1,200gr ao todo da droga. — Com o triturado do s.n.c. inoculámos o cobaio de n.º 186, o qual apresentou o seguinte gráfico térmico: (°) 38,8 — 39,2 — 39,6 — 39,9 — 40,2 — 40,4 — 40,8 — 40,5 — 40,1 — 39,9 — 40,1 — 40,8 — 40,5 — 40,2 — 40,1 — 39,9 — 39,7 — 39,2 — 39,1 — 38,9 — Alta.

112 — 320 grs — 29.XI.949 — (°) 39,0 — 39,2 — 39,7 — 39,8 — 40,2(*) — 40,0 — 40,8 — 39,7 (r.v.) — 40,5 — 40,2 — + — Lesões regulares pela Necrópsia. — Este cobaio tomou, durante 4 dias consecutivos, 0,100gr, via intra-peritoneal, de PAS, 3 vezes ao dia, ou sejam 1,200gr da droga, ao todo. — Com o triturado do s.n.c., inoculámos o cobaio de n.º 166, o qual apresentou o seguinte gráfico térmico: (°) 38,7 — 39,1 — 39,2 — 39,4 — 39,4 — 40,0 — 40,5 — 40,5 — 40,2 — 38,9 — 39,2 — 40,2 — 40,9 — 39,2 — + — Necrópsia. Lesões típicas.

<i>N.º — Pêso — Data —</i>	<i>Temperaturas</i>
179 — 410 grs — 31.XI.949 —	(°) 38,7 — 39,2 — 39,8 — 40,0 — 40,5(*) — 40,2 — 40,4 — 40,2 — 40,0 — 39,7 — 40,1 — 39,5 — 39,4 — 38,5 — 39,0 — 38,7 — 38,8 — Alta. — Tomou este cobaio, via intra-peritoneal, 0,100gr de PAS, 3 vezes ao dia, durante 4 dias, ou sejam 1,200gr da droga.
115 — 440 grs — 31.XI.949 —	(°) 38,8 — 39,1 — 39,5 — 39,9 — 40,4(*) — 39,9 — 40,4 — 40,0 — 40,0 — 39,8 — 39,6 — 39,5 — 38,8 — 38,7 — 39,0 — 38,9 — 38,7 — Alta. — Este cobaio recebeu, via intra-peritoneal, 0,100gr de PAS 3 vezes ao dia, durante 5 dias ou sejam 1,500gr ao todo, da substância medicamentosa.

- 110 — 450 grs — 31 . XI . 949 — (°) 39,0 — 39,2 — 39,5 — 39,8 — 40,2(*)
 — 40,1 — 40,4 — 40,2 — 40,0 — 39,8 —
 39,5 — 37,2 — + — Necrópsia. Enorme
 esplenomegalia. — Com o triturado do
 s.n.c. inoculámos o cobaio n.º 169, o qual
 apresentou o seguinte gráfico térmico:
 (°) 38,9 — 39,1 — 39,5 — 40,0 — 40,8 —
 40,5 — 40,5 — 40,1 — 39,6 — 40,8 — 40,5
 — 40,2 — 40,2 — 40,1 — 39,7 — 39,2 —
 39,2 — 39,1 — 39,2 — 38,8 — Alta.
- 124 — — 31 . X . 949 — (°) 38,8 — 39,0 — 39,4 — 39,9 — 39,9 —
 (Tes- 40,2 — 40,8 — 40,5 — 40,9 (r.t.) — 40,5
 temu- — 39,0 — 40,2 — 37,2 — + — Necrópsia.
 nha) Lesões típicas.
- 102 — — 31 . XI . 949 — (°) 38,8 — 39,2 — 39,6 — 40,0 — 40,2 —
 (Tes- 40,8 — 40,7 — 40,4 — 40,6 — (r.t.) —
 temu- 40,4 — 39,2 — 40,0 — 37,8 — + — Ne-
 nha) crópsia. Lesões t'picas.

Que concluir destas pesquisas? Trabalhámos com 18 cobaios, dos quais 3 testemunhas do valor patogênico da raça V.B. empregada. Quasi todos morreram, com lesões típicas. Dos 15 que receberam a mesma dose do virus, mais o PAS, 10 (66,6%) morreram, neles se demonstrando pela passagem ulterior, que em 9 havia no s.n.c., ainda o virus vivo. Cinco cobaios que receberam a raça V.B., mais a droga, escaparam (33,3%).

Mesmo nestes que escaparam, a queda de temperatura, de regra, se faz arrastadamente, em lise e não em crise, como é comum com o emprego da Aureomycin. A droga foi empregada em condições ótimas para a terapêutica, pois na clínica humana, difficilmente conseguimos doentes nos 3 primeiros dias da infecção.

Devemos acrescentar que empregamos o PAS em 2 casos, rotulados de Tifo exantemático, variedade murina, dos quais, 1 grave, com cura rápida dos pacientes e que mais tarde publicaremos com pormenores.

B) Tentámos também a terapêutica preventiva que já vimos ensaiando há algum tempo. Devemos dizer sobre este assunto, que ainda é cêdo entre nós, para se tirar uma conclusão apreciável. Em artigo anterior, publicado nas Memórias, sobre a profilaxia desta grave moléstia exantemática no Brasil, expusemos o nosso pensamento. Essa pequena prova experimental que aquí deixamos, além da que já publicámos na Monografia, n.º 6, do Instituto Oswaldo Cruz e outros trabalhos, é bem expressiva. A vacina que empregámos, é distribuida pela Drogaria Butantan, C. Postal 2123, S. Paulo, Brasil e preparada no Instituto do mesmo nome.

Cobaio n.º 28 — Inoculado com 1cc da vacina de Butantan, em 20.VIII. 948.

Cobaio n.º 2 — Vacinado 2 vezes. A primeira, com 1cc, a 20.VII.948 e a segunda, com 2cc da mesma vacina, a 25.VIII.948.

Cobaio n.º 1 — Vacinado 3 vezes, com 1cc a 20.VII, com 2cc a 25 do mesmo mês e com 2cc a 30.VIII.948.

Cobaio n.º 37. — Foi tida como testemunha.

Todas essas cobaias foram reinjetadas, a 10 de Setembro de 1948, com 2cc do sangue total do cobaio n.º 8 (virus de passagem), via intra-peritoneal. O cobaio 8 havia reagido febrilmente, com reação testicular e, quando foi sangrada, estava com 40,8°C de temperatura.

Cobaia n.º 28 — Temperaturas: 38,7(*) — 39,0 — 39,0 — 40,1 — 40,7 — 40,9 — 40,5 — 40,4 (S) — 39,4 — 39,1 — + — Lesões típicas.

Cobaio n.º 2 — Temperaturas: 38,7 (*) — 39,1 — 40,1 — 40,8 — 40,8 — 40,5 (S) — + — Lesões típicas.

Cobaio n.º 1 — 38,9 (*) — 39,1 — 39,0 — 39,9 — 40,7 — 40,8 — 40,8 — 40,5 (S) — 39,2 — 39,0 — + — Lesões típicas.

Cobaio n.º 37 — Temps.: 38,9 (*) — 39,2 — 39,4 — 40,0 — 40,7 — 40,9 — 40,7 (S) — 41,0 — 41,0 — 38,4 — + — Lesões típicas.

Nota: (*) — Inoculação do virus

(S) — Sangria para verificação da ausência de bactérias, com sementeiras em Agar e Agar sangue. Estas culturas ficaram estéreis 72 horas, a 37°C.

Com o sangue dessas 4 cobaias, foram inoculados, via intra-peritoneal, os cobaios n.º 56, para testemunho da cobaia 28; o 181, para testemunho do n.º 2; o 62, para testemunho do n.º 1 e o 15, para testemunho do 37. Todos reagiram termicamente e morreram com lesões típicas, dentro do prazo conhecido da doença experimental dos cobaios.

No inquérito que fizemos em St.^a Bárbara, no último surto epidêmico quando lá estivemos, soubemos de indivíduos que haviam sido vacinados, uma, duas e mesmo três vezes, e que haviam contraído a doença, falecendo em seguida.

RESUMO

Um de nós já experimentára, em vão, cerca de 25 diferentes terapêuticas curativas, nas formas graves do Tifo exantemático neotrópico no nosso País.

A alta mortalidade apurada nestas formas, justificava perfeitamente êsses ensaios. É necessário assinalar que 18% dos doentes, em média geral, escapavam à morte. Anos houve, contudo, em os quais morreram 100% dos doentes, com aquelas formas clássicas, graves, da doença e outros onde apurámos menos severa percentagem de mortes. Os que escaparam, porém, nada ficaram devendo à terapêutica empregada. Curaram-se, apesar da terapêutica.

Desta feita, repetimos o emprêgo de uma droga e usámos outras, em animais e homens, como terapêutica curativa (a) e repetimos a prova da terapêutica preventiva (b).

(a) *PENICILINA*

(Parke Davis, Merke, Abbot, U.S.A.)

Já havíamos trabalhado com esta droga, obtendo resultados pouco nítidos. Repetimos as observações, apurámos que a Penicilina não tem ação específica sôbre a raça V.B. do vírus brasileiro e talvez não tenha mesmo sôbre nenhuma das que compõem a grande família do Tifo exantemático, no mundo. Mas o emprêgo dessa droga tem a vantagem de remover e impedir mesmo as infecções secundárias comuns na doença brasileira, tais como estafilococcia, estreptococcia, pneumococcia e outras similares. Seria uma ação semelhante à que vemos na profilaxia das complicações do sarampo, na infância.

ACIDO PARA-AMINO-BENZOICO (PABA)

(Fornecido pelo Prof. KARL SLOTTA)

Empregámos essa droga em 17 cobaios, 2 Rhesus e 2 pacientes, com a forma grave do Tifo exantemático neotrópico. Nos animais, fizemos variar o mais possível as experiências, de modo a podermos ter uma idéia exata da ação terapêutica do PABA. Os 17 cobaios morreram, 1 Rhesus salvou-se e os 2 pacientes faleceram. Todos os animais e homens apresentaram a evolução clássica, febril, e não pudemos verificar modificações apreciáveis, quer clínica quer experimental, com o emprêgo da terapêutica com o PABA.

STREPTOMICINA

(Merk & Co., U.S.A.)

Êsse antibiótico não se mostrou ativo com a raça V.B. brasileira, morrendo os cobaios tratados, bem como os testemunhos.

PALUDRINA

(I.C.I.)

Idêntico resultado obtivemos com êsse anti-palúdico, pois não pudemos apurar ação apreciável na evolução do quadro mórbido.

ARALEN

(Winthrop Products Inc.)

Essa droga foi empregada em um caso grave do Tifo exantemático. Era uma forma comum e associámos à Penicilina. O doente tomou 4

comprimidos de Aralen em 24 horas e 2 milhões de U. Oxf. de Penicilina Lilly e Parke Davis, ao mesmo tempo. Faleceu e reinsulámos o virus.

CHLOROPHENOL E GUANAMIDINA (A.F.)

O emprêgo dessas drogas, em cobaios, foi ineficiente, na terapêutica da doença no Brasil.

AUREOMYCIN (Lederle Laboratories Division. 16.4474-0,7)

Empregámos em épocas diversas, ao todo, 18 cobaios, 16 para provas e 2 testemunhos do poder patogênico do virus, sendo que êstes morreram dentro de prazo curto, tendo apresentado sinais clínicos e lesões típicas da doença experimental. Das 16 cobaias tratadas com Aureomycin, 12 (75%) morreram e 4 (25%) se salvaram. Em 5 das 12 cobaias mortas em curto prazo (41%), foi possível apurar, por passagens posteriores, a existência ainda de virus no s.n.c.. Nas 7 restantes, só apurámos lesões mais ou menos acentuadas pela anatomia patológica, macro e microscópica. Em uma delas, de número 170, a degeneração do fígado, com necrose das células era notável. Notámos que as cobaias que tomaram Aureomycin, perderam o apetite e deixaram de eliminar fezes, emagrecendo bastante, como fácil é de se ver na experiência com o cobaio n.º 129.

Fizemos variar as doses e o tempo do início e duração do emprêgo da droga. Iniciámos a terapêutica dentro do 2.º ao 4.º dia de reação febril, após a inoculação do virus. Isto, na clínica humana, não é fácil conseguir-se, pois os doentes, não raro, só chegam às nossas mãos, com 5 ou 6 dias de moléstia, de regra, sem diagnóstico. Uma coisa nos pareceu nítida: a Aureomycin faz cair rapidamente a temperatura, como nenhuma das drogas até hoje empregadas foi capaz de o fazer, na doença experimental. A sua toxicidade é que talvez concorra para a alta porcentagem de morte dos cobaios. Ela inibe o crescimento do virus, mas não consegue mais restaurar as lesões dos tecidos, precoces e extensas, produzidas nos organismos e que mais cedo ou mais tarde os levam à morte.

É um fato semelhante ao que observamos na febre amarela. O virus desaparece rapidamente do sangue e dos tecidos, mas as necroses provocadas nas células, principalmente hepáticas e renais, são definitivas e provavelmente nucleares e continuam a sua marcha inexorável até a morte do organismo. Queremos assinalar que Dowling e col., nos EE. UU., referem-se a curas da Febre Exantemática das Montanhas Rochosas, verdadeiramente espetaculares, com o emprêgo da Aureomycin. Entre nós, já foi empregada, com resultado, na doença Tifo exantemático neotrópico, pelo Prof. OSCAR VERSIANI e Dr. HELVIO M. SANTOS.

ACIDO PARA-AMINO-SALICÍLICO (PAS ou APAS)

(Lab. Wander-Paracil) .

Trabalhámos com 18 cobaios, dos quais 3 testemunhos do valor patogênico da raça V.B. empregada. Todos morreram, com lesões típicas. Dos 15 que receberam a mesma dose do virus, mais o PAS, 10 (66,6%) morreram, nelas se demonstrando, pela passagem ulterior, que em 9 havia no s.n.c., ainda o virus vivo. Cinco (33,3%) cobaias que receberam a raça V.B. mais a droga, escaparam.

Mesmo nestes que escaparam, a queda de temperatura, de regra, se fez arrastadamente, em lise e não em crise, como é comum, com o emprêgo da Aureomycin. A droga foi empregada em condições ótimas para a terapêutica, pois na clínica humana, difficilmente conseguimos doentes nos 3 primeiros dias de infecção.

CHLORAMPHENICOL

(Parke Davis & Co. — Detroit, Mich, U.S.A.) (Chloromicetin) n.º 379.

Trabalhámos com 17 cobaios, dos quais 2 foram testemunhos do poder do virus raça V.B.. Dos 15 tratados de modo semelhante, 9 (60%) morreram, com lesões típicas e 6 (40%) tiveram alta. A alimentação dos animais foi sempre a mesma que no início da administração da droga, no 2.º dia de reação febril. Depois do 5.º dia de administração consecutiva da Chloromicetin, parávamos a medicação. Praticamente, em todos os animais que morreram, as lesões eram devidas ao virus. Os animais alimentavam-se bem, evacuavam, o que não aconteceu com a "Aureomycin". Em compensação, a temperatura das cobaias não caía rapidamente, como apurámos com a "Aureomycin". Experimentalmente, temos a impressão de que a Aureomycin é mais tóxica que a Chloromicetin.

(b)

Refizemos a prova da terapêutica preventiva. Injetámos 3 cobaios, com intervalo de 5 dias, de uma injeção para outra. O primeiro cobaião recebeu 1cc de uma vez. O segundo, 1cc em 2 vezes. O terceiro, 1cc 1 vez e 2cc 2 vezes, todos por via sub-cutânea, com a vacina distribuida pela Drogaria Butantan, produto êsse já muito usado em Minas Gerais. Decorridos 10 a 20 dias após a última dose, reinoculámos com a raça V.B. êsses 3 cobaios. Todos morreram com a doença experimental típica, num tempo idêntico ao das testemunhas. Pelas passagens posteriores, demonstrámos que havia nestes animais, o virus vivo, no s.n.c.

CONCLUSÃO GERAL

Diante do que fica exposto, aconselhamos o emprêgo, principalmente, da Aureomycin, em doses convenientes e também associadamente à Chloromicetin, na terapêutica das fôrmas graves do Tifo exantemático

neotrópico no Brasil. É claro que essa medicação não exclúe as demais, cardiotônicas, diuréticas, etc., a que os doentes se devem submeter.

Sôbre a questão da medicina preventiva, estamos ainda com as conclusões do trabalho que um de nós publicou, no último número das Memórias do Instituto Oswaldo Cruz: ainda é cêdo para se tirar, da vacinação contra o Tifo exantemático neotrópico, conclusão definitiva.

O melhor processo profilático de combate à doença entre nós, deve ser a destruição dos artrópodos transmissores — carrapatos e percevejos. Aí estaria, talvez, a chave decisiva do problema. Hoje, com o D.D.T., Gammexane e Toxafeno, não seria difícil uma campanha vitoriosa, nesse sentido.

SUMMARY

One of us had already tried, in vain, about 25 different therapeutic treatments, in the serious forms of the neotropic exanthematic typhus in our country.

The high mortality verified in these forms, fully justified these experiments. It is necessary to note that 18% of these patients, on an average, escaped death. There were years, however, in which 100% of the patients died from those serious classic forms of the disease and other years where the death-rate was less severe. Those who escaped, however, owed nothing to the therapeutics used, they recovered in spite of the treatment.

Now, we have repeated the use of a drug and used others, with animal and man, as a therapeutic treatment (a) and have repeated the test of preventive therapeutics. (b)

A.

Penicilin (Parke Davis, Merk, Abbot, U.S.A.)

We had already used this drug with indefinite results. Repeating the observations, we certified that Penicilin was no specific action on the V.B. strain of the Brazilian virus and perhaps has none on any that compose the great family of exanthematic typhus in the world. But the use of this drug, has the advantage of removing and eve preventing secondary infections common in the Brazilian disease, such as estafilococcia, estreptococcia, pneumococcia and others of the same kind. It would be an action similar to what we see in the prophylaxis of the complications in measles, in infancy.

Para-Amino-Benzoic Acid (PABA) Supplied by Prof. KARL SLOTTA

We used this drug in 17 guinea-pigs, 2 Rhesus and two patients with the severe form of neotropic exanthematic typhus. In the animals, we varied the experiments as much as possible, so that we might have an exact idea of the therapeutic action of PABA. The 17 guinea-pigs died, 1 Rhesus survived and the two patients died. All the animals and the men presented the classic evolution, feverish and we could not verify any appreciable modifications, neither clinical nor experimental, with the therapeutic use of Paba.

Streptomycin (Merk & Co., U.S.A.)

This antibiotic showed no activity with the Brazilian V.B. strain: all the guinea-pigs treated died as also the controls.

Paludrine (I.C.I.)

We obtained an identical result with this anti-paludine, for we could not verify any appreciable action in the evolution of the syndrome.

Aralen (Winthrop Products Inc.)

This drug was used in a serious case of exanthematic fever. It was a common form and we associated the Aralen with Penicilin. The patient took 4 tabloids of Aralen in 24 hours and 2 million U. Oxf. of Penicilin Lilly and Parke Davis during the same period. He died and we reinsulated the virus.

Chlorophenol and *Guanamidina* (A.F.)

The use of these drugs in guinea-pigs, was inefficient in the therapeutics of this disease in Brazil.

Aureomycin (Lederle Laboratories Division. 16-4474-0,7)

Altogether we used, on different occasions 18 guinea-pigs, 16 for tests and 2 for control of the pathogenic power of the virus, these died within a short time, having presented clinical signs and typic lesions of the experimental disease. Of the 16 guinea-pigs treated with Aureomycin, 12 died (75%) and 4 (25%) were saved. In 5 of the 12 guinea-pigs that died within a short time (41%) it was possible to verify, by later injections the presence of the virus in the s.n.c. In the remaining seven we only found lesions more or less accentuated by pathologic anatomy, macroscopic and microscopic. In one of them, n. 170, the fatty degeneration of the liver, with necrosis of the cells, was remarkable. We noticed that the guinea-pigs that were treated with Aureomycin, lost their appetite and stopped eliminating feces, becoming very thin as may easily be seen by the experiment with guinea-pig n. 129.

We varied the doses, the time of beginning the use of the drug and the duration of same. We started the treatment from the 2nd to the 4th day of feverish reaction, after the inoculation of the virus. This, in the human clinic, is not easy to do, as the patients often come to us, on the 5th or 6th day of the disease, usually without a diagnosis. One thing seemed to be clear: Aureomycin caused the temperature to fall rapidly, as no other drug used up to now in the experimental disease, has been able to do. Its poisonousness perhaps contributes to the high percentage of deaths of the guinea-pigs. It checks the growth of the virus but cannot restore the lesions of the tissues, precocious and extensive, produced in the organisms and that sooner or later lead to their death.

It is a fact similar to what we observe in yellow fever. The virus disappears quickly from the blood and the tissues, but the necroses caused in the cells, principally hepatic and renal, are definite and probably nuclear and continue their inexorable path until the death of the organism. We wish to remark that Dowlings and coll., in the

U.S.A. refer to astonishing cures effected by the use of Aureomycin in cases of Rocky Mountain Exanthematic Fever. Amongst us, it has been used with favourable results in neotropic exanthematic Typhus by Prof. OSCAR VERSIANI and Dr. HELVIO M. SANTOS.

Para-Amino-Salicilico Acid (Pas or Apas)
(Lab. Wander-Paracyl)

We worked with 18 guinea-pigs, three of which were controls with pathogenic value of the V.B. strain used. All died, with typic lesions. Of the 15 which received the same dose of virus and the PAS, 10 died (66,6%) and it was found by further injections, that in 9, there was living virus still in the s.n.c. Five guinea-pigs which had received the V.B. strain and the drug, survived (33,3%).

Even in those which survived, the fall of temperature, as a rule, was gradual during the normal course of the disease and not at a crisis, as is usual in the use of Aureomycin. The drug was used under excellent conditions for the treatment as in the human clinic we hardly ever get patients in the first three days of the infection.

Chloramphenicol (Chloromicetin n. 379)
(Parke Davis & Co: — Detroit, Mich, U.S.A.)

We worked with 17 guinea-pigs, of which two were controls of the power of V.B. virus. Of the 15 treated alike, 9 (60%) died with typic lesions and 6 (40%) recovered.

The animals' food was always the same as that of the beginning of the administration of the drug on the 2nd day of the feverish reaction. After the 5th day of regular administration of Chloromicetin, we stopped the treatment. In, practically, all the animals that died, the lesions were due to the virus. The animals ate well and excreted, which was not the case with "Aureomycin". On the other hand, the temperature of the guinea-pigs did not fall rapidly, as it had done with "Aureomycin". Experimentally, we have the impression that Aureomycin is more toxic than Chloromicetin.

B.

We repeated the test of preventive therapeutics. We injected 3 guinea-pigs, with an interval of 5 days between each injection. The first guinea-pig received 1cc once. The second 1cc twice. The third, 1cc once and 2cc twice, all via sub-cutaneous with the vaccine distributed by the "Drogaria Butantan", a product much used in Minas Gerais.

Ten to twenty days after the last dose, we re-inoculated these three guinea-pigs with the V.B. strain. All died with the typic experimental disease, in a period of time identical with the controls. By means of subsequent injections we demonstrated that the virus was living in the s.n.c. of these animals.

GENERAL CONCLUSION

In view of what has been shown, we advise the use, principally of Aureomycin, in suitable doses and in association with Chloromicetin in the treatment of neotropic exanthematic Typhus in Brazil. Naturally these remedies do not exclude others cardiotonics, diuretics & Co., which the patients must be given.

On the question of preventive medicine, we still agree with the conclusions arrived at the work that one of us published in the last number of the "Memorias do Instituto Oswaldo Cruz": re-vaccination against neotropic exanthematic Typhus it is too soon to come to a definite conclusion.

The best prophylactic process, for us, to fight against the disease, is the destruction of the arthropoda, the carriers-ticks and bugs. Here, perhaps is the decisive key to the problem. Today with D.D.T., Gam-mexane and Toxafeno, a victorious campaign would not be difficult.

ZUSAMENFASSUNG

Die Auctoren stellten Untersuchungen an ueber die Heil- und Preventivtherapie gegen den neo-tropischen Flecktyphus in Brasilien.

Als Heilmittel gelangten zur Anwendung PABA (Para-amino-Benzolsaeure), Chlorofenol, Guanamidina, Aureomycin, Chloromicetin, Pas oder Para-amino-salicilico-Saeure, Streptomicina, Aralen und Paludrina. Als Preventivmittel benutzten sie den von der Drogarie Butantan in S. Paulo gelieferten Impfstoff.

Vor allem empfehlen sie den Gebrauch von Aureomycin in geeigneten Dosen, selbst in schweren Faellen, und dann in Verbindung mit Chloromicetin.

Betreffs der Preventivmittel halten sie es fuer verfrueht aus der Impfung eine dfinitive Folgerung zu ziehen.

BIBLIOGRAFIA

ABAZA, M. M. A. e ANGBERT, N.

"A propos d'un cas de fièvre typhoïde guéri parla Chloromycetine. Intolerance à forme psychique due au médicament." — Bulletin et Mémoires de la Soc. Med. des H. de Paris. Scéance, octobre 1949, pgs. 1181-1182.

ANDREWS, C. H. KING, & VAN DEN ENDE, M.

"A Chemotherapeutic Agent Active Against the Rickettsiae of Typhus" — Bristish Report from the National Inst. for Med. Res., Hampstead, London, 1943.

ANIGSTEIN, Ludwig & BADER, Madero N.

"Para-aminobenzoic acid. Its effectiveness in Spotted Fever in Guinea-Pigs" — Science, June 8, 1945, pgs. 591-592.

ANIGSTEIN, Ludwig; WHITNEY, Dorothy M. and BENNISON, Joe

"Aureomycin — A new antibiotic with Antirickettsial properties; its effect on experimental Spotted fever and Epidemic Typhus" — Annals of the New-York Academy of Sciences, vol. 51, art. 2, Nov. 30, 1948, pag. 306-317.

- ARANA, José Maria Legoira de & MALAEIS, Juan M. de Paacieos
"Streptomycin" — Editor de Paz Montalvo, Madrid, 1947.
- ASSUNPÇÃO, Lucas
"Prova de Proteção Intraperitoneal em Camondongo no Estudo Epidemiológico da Febre Amarela Silvestre" — Rev. da Associ. Paulista de Med., Dez. 1939, vol. XV, n.º 6, pgs. 387-409.
- BLANCHARD, Kenneth C.
"The Isolation of p-Aminobenzoic Acid from Yeast" — The Jour. of Biol., Chemistry, vol. 140, pgs. 919-26, 1941.
- BOVARNICK, Mariana R. & SYNDER, John C.
"Respiration of Rickettsiae" — The Jour. of Exp. Med., vol. 89, n.º 6, pgs. 561-6, June 1, 1949.
- COMBIESCO, D.; DUMITRESCO, N.; STURDZA, N. & BOTER, V.
"Recherches sur le typhus exanthématique. Étude sur l'immunité acquise. Efficacité comparative de trois vaccins tués. Propriétés sorologiques des sujets vaccinés" — Archive Roumaine de Pathologie Experimentale et de Microbiologie. Tome 155, pgs. 18-90, 1948.
- DOWLING, Harry F.; LEPPER, Mark H.; SWEET, Lewis K. & BRICKHOUSE, Robert L.
|Studies on serum concentrations in humans and preliminary observations on the treatment of human infections with Aureomycin. Annals of the New-York Academy of Sciences, vol. 51, art. 2, pgs. 241-5, November 30, 1948.
- DUGGAR, B. M.
"Aureomycin. A product of the continuing search for new antibiotics" — Annals of New-York Academy of Sci. 51 (2), 177-181, 1948.
- EHRlich, JOHN; GOTTLIEB, DAVID; BURKHOLDER, P. R.; NADERSON, LUCIA E. & PRICHAM, T. G.
"Streptomyces venezuelae, n. sp., the Source of Chloromycetin" — Jour. of Bacteriology, vol. 56, n.º 4, pgs. 467-77.
- EHRlich, John; BARTZ, Quentin R.; SMITH, Robert M. and JOSLYN, Dwight and BURKHOLDER, Paul — "Chloromycetin, a New Antibiotic Tremasol Actinomycete" — Science, October 13, 1947, pg. 416.
- FINDLAY, G. M.
"Laboratory Investigations on Typhus" — Proceedings of the Royal Society of Medicine, Vol. XXXV, n.º 2, December 1941, pgs. 157-160.
- FLEMMIG, Alexander
"Penicillin. Its Practical Application" — The Blakiston Co., 1946.
- FLIN, Lewis B.; HOWARD, John W.; TODD, Charles W. & SCOTT, Elvyn G.
"Para-aminobenzoic Acid Treatment of Rocky Mountain Spotted Fever" — The Jour. of the Amer. Med. Associ., vol. 132, pgs. 911-915, 1946.
- FULTON, John F.
"Medical Progress. Neurophysiology" — The New England Jour. of Med., pg. 920, 1942/84
- GEAR, James and HARRINGTON, A. L.
"Tick-bite Fever" — South African Medical Journal, 25 June 1949, vol. 23, pgs. 507-508.
- GIRAUD, P.
"Pouvoir neutralisant de la streptomycine sur les Rickettsias du typhus epidemique mis en évidence dans la peau" — C. R. Soc. Biol., tome CXLI, n.º 21-2, pgs. 1117-9, 22 Nov. 1947.

GREIFF, Donald and PINKERTON, Henry

"Inhibition of Growth of *Typhus Rickettsiae* in the Yolk Sac by Penicillin"
— *Proceed. of the Soc. for Experi. Biolog. and Med.*, pgs. 116-9, 1944.

GREIFF, Donald; PINKERTON, Henry & MORAGUES, Vincente

"Effect of Enzyme Inhibitors and Activators on the Multiplications of *Typhus Rickettsiae*: I. Penicillin, Para-aminobenzoic Acid, Sodium fluoride and Vitamins of the B. Group" — *Jour. of Experi. Medi.*, 80, pgs. 561-74, Dec. 1944.

HAMILTON, H. L.; PLOTZ, H. & SMADEL, J. E.

"Effect of p. Aminobenzoic Acid on the Growth of *Typhus Rickettsiae* in the Yolk Sac of the Infected Chick Embryo" — Report to the Director of the U.S.A. Typhus Comision. Dec. 16, 1943.

HAMILTON, H. L.; PLOTZ, Harry; SMADEL, Joseph E.

"Effect of para-Aminobenzoic Acid on the Growth of *Typhus Rickettsiae* in the Yolk Sac of the Infected Chick Embryo" — *Proc. Soc. Experi. Biol. and Med.* 58, pgs. 255-262, 1945.

HIRT, R. und HURN, H.

"Die tuberkulostatische Wirkung von p. Aminosalicylsäure-Derivaten und ähnlichen Substanzen" — *Helvetica Chimica Acta* vol. XXXII, pgs. 378-393, fasc. II, 1949, 15-III.

KOLMER, A. & TUFT, Louis

"Clinical Immunology. Biotherapy and Chemotherapy" — W. B. Sanders & Co. Philadelphia-London, 1941.

LANDY, Maurice and DICKEN, Dorothy M.

"A microbiological method for the determination of p-Aminobenzoic Acid"
— *The Jour. of Biol. Chemistry*, vol. 146, 1942, pgs. 109-114.

LEDALLIAN, P.; MORAL, R.; BLADIN, Mlle. & DENHAUT, Mlle. G.

"Sur la concordance des données biologiques et des resultats des thérapeutiques antibiotiques dans les maladies microbiennes. Aucun facteur clinique ne permet de discriminer les malades qui guérivent par un traitement antibiotique de ceux qui succomberont malgré lui." *Annales de Médecine*, n.º 5, Tome 50, 1949, pgs. 490-503.

LEHMANN, Jörgen

"Para-Aminosalicilic Acid in the Treatment of Tuberculosis" — *The Lancet*, January 5, 1946, pgs. 15-16.

LIMA, Firmino de Oliveira

"A imunidade das Febres maculosas das Montanhas Rochosas e brasileira" — *Rev. Bras. de Med.*, Nov. 1945, Vol. XXVII, n.º 5, pgs. 411-412.

MARONEY, J. W.; DAVIS, H. C. & SCOTT, E. G.

"Rocky Mountain Spotted Fever. A case treated with Para-Aminobenzoic Acid" — *Delaware State Med Jour.* 18, pgs. 104-106, 1946.

MURIEL & WHALLEY

"National Research Council of Canada. Abstracts on Penicillin and other Antibiotic Substances" — Ottawa, Sept. 1943.

NETO, Fidelis Alves

"Toma um novo aspecto a luta ao carrapato do berne" — *Rev. dos Criadores*, Ano XX, Junho de 1949, n.º 6, pgs. 37-41.

OLIVEIRA, Dutra

"Vitamina, fatores de nutrição" — Sep. do Brasil Médico, ano LXI, ns. 51-52, de 20 e 27 de Dez. de 1946, pgs. 8-9.

PARKER, R. R.; PRADA, Joaquim de; BELL, E. J. & LOCKMAN, David B.

"Recovery of *C. burnetti* H. sanguin Collected in Spain" — Public Health Reports, vol. 64, n.º 50, pgs. 1616-1618, December 1944.

PARROT, L. et s.

"Sur la prémunition dans les rickettsioses". — Archives de l'institut Pasteur d'Algérie" — Tome XXVII, n.º 3, pgs. 257-261, 1949.

PAYNE, Eugene H.; KNAUDT, José A. and PALACIOS, Sylvio

"Treatment of Epidemic Typhus with Chloromycetin" — Tropical Medicine and Hygiene (Soc.) April 1948, çgs. 68-71.

PETERSON, O. L. & FOX, J. P.

"Laboratories of the Internat. Health Div. of the Rockefeller Foundation. New York. The Antirickettsial Effect of thiomine dyes. I. The use of methylene blue and toluidine blue to combact experimental tsutsugamushi disease (Scrub typhus) — The Jour. of Exp. Med., 1947, 85-5, pgs. 543-8, Tab. 5.

PHILIP, Cornelius B.

Scrub Typhus, or Tsutsugamushi Disease Reprintet from The Scientific Monthly. vol. LXIX, n.º 5, November 1949.

PHILIP, Cornelius B. TRAUB, ROBERT, SMADEL JOSEPH E.

Chloramphenicol (chloromycetin) in the chemoprophylaxis of Scrub Typhus (*Tsutsugamushi*) I e II Reprinted from The Amer, Jour. of Hygiene Vol. 50, n.º I pgs. 63-74 July 1949 e pgs. 75-91 July 1949.

PHYSIOLOGY, BIOCHEMISTRY and PHARMACOLOGY. Section II. — Expecta Medica. Vol. n.º 5, May 1948, pgs. 684-5.

RIS, Hans & FOX, John P.

"The cytology of rickettsiae" — The Jour. of Exper. Medicine, June 1, 1949, vol. 89, n.º 6, pgs. 681-6.

RIVERS, Thomas M. (Editor)

"Viral and Rickettsial Infections of Man". 1948.

ROSE, Harry M.; DUANE, Richard B. & FISCHER, Edward E.

"The treatment of Spotted Fever with Para-Amino-Benzoic-Acid" — The Jour. of A. Medic. Assoc., vol. 124, pgs. 1160-1, 1945.

SCHOENBACH, Emanuel B.; BUYER, Morton S. and LONG, Perris H.

"The Pharmacology and clinical Trial of Aureomycin: a preliminary report". Annals of the New-York Academy of Sciences, November 30, 1948, vol. 51, Art. 2, pgs. 267-79.

SMADEL, Joseph E.; WOODWARD, Theodore E.; LEY, Herbert L.; PHILLIP, Cornelius & TRAUB, Robert — "Chloromycetin in the Treatment of Scrub Typhus" — Science, August 13, 1948, vol. 108, n.º 2798, pgs. 160-1.

SMADEL, J. E. and JACKSON, C. B.

"Chloromycetin and Antibiotic with chemoterapeutic Activity in experimental Rickettsial and Viral Infections" — Science, October 31, 1947, pgs. 418-9.

SMITH, & MARTINS

"Zinnser's book of Bacteriology" — 9th edition, pgs. 667.

SMITH, Paul K.

"The use of Para-Aminobenzoic Acid in Endemic (murine) Typhus" — The Jour. of Am. Medi. Asso., vol. 131, pgs. 1114-7, 1946.

SYNDER, J. C.; MAIER, J & ANDERSON, C. R.

"Report to the Division of Medical Sciences" — National Research-Council, Dec. 26, 1942.

SYNDER, J. C.; YEOMANS, H.; CLEMENT, D. J.; MURRAY, E. S.; ÍOSAFONEISAND, C. J. D. & TIERNEY, N. A. — Further Observations on the Treatment of Typhus Fever with Para-Amino-Benzoic Acid" — Annals of Internal Med., n.º 1, vol. 27, July 1947, pgs. 1-27.

TIERNEY, Nicholas A.

"Effect of Para-aminobenzoic acid in Tsutsugamushi disease" — The Jour. of the Amer. Medic. Assoc., vol. 131, 1946, pgs. 280-5.

TOPPLY and Wilson's Principles of Bacteriology and Immunity. 3rd Edition. Edward Arnold & Co., London 1948, 2 vol.

TRAVASSOS, J. & VALLEJO-Freire, A.

"Sôro Anti-Rickettsia na Febre Maculosa Experimental" — Mem. do Inst. Butantan, vol. XVI, 1942, pgs. 285-307.

VERSIANI, Oscar e Santos, Hêlvio M.

"Aureomicina e o ácido para-aminobenzoico no tratamento da Febre maculosa". — Rev. Brasileira de Biologia, n.º 4, vol. 9, pg. 522, Dezembro de 1949.

VINHAIS, Demóstenes

"Infecção do Grupo Tífico com sôro aglutinação negativa" — Brasil Médico-Cirúrgico, ns. 4-5, Ano XI, Abril-Maio de 1949, pgs. 195-200.

WONG, Sam C. and Cox, Herald R.

"Action of Aureomycin against experimental Rickettsial and Viral Infection" — Annals of the New-York Academy of Science, Nov. 30, 1945, vol. 51, art. 2, pgs. 290-305.

WOODWARD, Theodore E.; BAUER, Robert E.; PARKER, R. T. and HALL, Howard C. "Present Status of Aureomycin and Chloramphenicol Therapy" — Bul. of the School of Medicine. University of Maryland. January 1950, Vol. 35, pgs. 8-12.

YEOMANS, Andrew; SYNDER, J. C.; MURRAY, E. S.; ZARAFONETIS, C. J. C. & ECKE, R. S.

"The therapeutic effect of para-aminobenzoic acid in Louse Borne Typhus Fever" — The Jour. of the Amer. Medic. Asso., vol. 12, 6 pgs. 349-56, 1944.

ZACHARIA, N. I. & DIMITRIU, A.

"Les reticulocytes au cours du typhus exanthématique" — Arch. Roum. de Pathol. Experi. et de Microbi., Tome 135, n.º 1-2, pgs. 104-21, 1948.