

Modificações da coagulação sanguínea no decurso da febre amarella experimental no *Macacus rhesus* (*)

pelos

DRS. J. VELLARD e M. MIGUELOTE VIANNA

Em uma comunicação precedente, estudámos as modificações da coagulação sanguínea no decurso da febre amarella do homem ¹. Proseguimos em seguida fazendo pesquisas analogas na infecção experimental do macaco rhesus. Os macacos infectados foram postos amavelmente á nossa disposição pelo collega do Instituto Oswaldo Cruz, Dr. H. Aragão, ao qual mais uma vez agradecemos.

Nossas pesquisas foram feitas em 16 rhesus, divididos em 3 grupos diferentes. Os animaes do grupo A, em numero de 10, foram inoculados com sangue virulento de outros rhesus (Virus isolados de diferentes doentes dos Hospitales do Rio de Janeiro). Os do grupo B, em numero de 3, foram picados por mosquitos infectados no homem ou no macaco. O grupo C, comprehende 3 animaes inoculados com emulsões muito diluidas de mosquitos infectados. A tecnica empregada nessas pesquisas é a mesma descripta em nossa nota precedente. O poder coagulante do sôro não apresentando modificações sensiveis nós nos detivemos sobretudo no estudo da coagulabilidade do plasma e na dosagem

das anti-thrombinas. O sangue, obtido por punção cardiaca de 5 e 10 cc., era fluoretado a 3 %.

Sendo difficil repetir varias vezes essas fortes sangrias nos rhesus de pequeno porte, nos limitámos a uma ou duas dosagens por animal, escolhendo periodos diferentes da infecção para cada individuo. Experiencias preliminares permitiram estabelecer o indice de coagulabilidade dos plasmas de rhesus, sempre inferior a 0,15 com o nosso sôro padrão e visinho do do homem, bem como a ausencia do poder anti-coagulante no estado normal. A evolução da infecção experimental foi variavel.

Quasi todos os nossos animaes morreram, uns muito rapidamente em 4 a 6 dias, outros mais lentamente, porém, todos apresentavam na autopsia lesões visceraes typicas. Alguns, em pequeno numero, não tiveram senão uma forma benigna, restabelecendo-se depois de ter apresentado um periodo febril mais ou menos prolongado. O exame anatomo-pathologico foi sempre feito para controlar a morte dos animaes.

RESULTADOS

GRUPO A:—Nove macacos receberam sangue virulento fresco: seis foram examinados durante o periodo febril e tres no periodo de hypothermia final;

¹ Supplemento das Memorias do Instituto Oswaldo Cruz, n. 7, Maio, 1929.

Comptes Rendus Academie des Sciences. Paris, 188 pg. 1452. Id. 189, n. 12.

(*) Recebido para publicação a 31 de Março de 1930.

um outro rhesus foi inoculado com sangue virulento secco.

1º dia de febre: Coagulação normal em dois rhesus, um 3 dias, outro 5 dias depois da inoculação do virus (mortos no 5º e no 8º dia).

3º dia de febre: Coagulação normal em um rhesus portador de uma forma lenta, seis dias depois da inoculação do virus, (morto no 13º dia) coagulabilidade muito diminuída (0,3—0,4) e ligeiro poder anti-coagulante em dois outros macacos, um no 6º dia e outro no 4º dia depois da inoculação, os quaes morreram ambos no dia seguinte.

Periodo preagonico de hypothermia: —Todos os animaes apresentaram uma grande diminuição da coagulabilidade e um poder anti-coagulante moderado; o plasma de um rhesus (forma muito rapida, morte em quatro dias) não começou a coagular senão com 0,4 (temp. 35,8); um outro (rhesus morto em seis dias) coagulou sómente com 0,5 (temp. 35,0); um ultimo (rhesus morto em oito dias) coagulava já com 0,3 (temp. 29,0).

Um só rhesus dessa serie restabeleceu-se depois de um periodo febril de 5 dias: coagulação normal no *2º dia de febre*. O ultimo animal desse grupo recebeu sangue virulento secco; restabeleceu-se igualmente depois de uma elevação rapida e prolongada da temperatura (acima de 40º durante 7 dias); nenhuma modificação da coagulação no *3º dia de febre*.

Vejamos o resumo dessas pesquisas:

a)—*1º dia de febre*—Rhesus 373: Inoculado em 14/4/29, com 0,5 cc. de sangue virulento do rhesus 371. 1º dia de febre no dia 17 (39,9). Morte no dia 19 (temp. 35,5), confirmada pela autopsia.

Dosagem em 17/4:

Coagulabilidade do plasma=0,1+
Poder inibidor do plasma=nullo

Rhesus 423:—Inoculado em 17/5/29 com 1,0 cc. de sangue do Rhesus 418 (temp. 38,9); 1º dia de febre em 22 (temp. 40,0). Morte no dia 25 ás 17 horas. Confirmada pela autopsia; existia ao mesmo tempo infecção secundaria por um cocco-bacillo.

Dosagem em 22/5:

Coagulabilidade do plasma=0,1+; 0,2++
Poder inibidor do plasma=nullo.

b)—*Phase de hypertermia* — Rhesus 369:—Inoculado em 25/3 com 1,0 cc. de sangue do Rhesus 322 (temp. 39,2). 1º dia de febre em 28 (temp. 40,0). Morte em 7/4 (infecção lenta). Confirmada pela autopsia.

1ª dosagem em 25/3 (antes da inoculação):

Coagulabilidade do plasma=0,1+
Poder inibidor do plasma=nullo

2ª dosagem em 31/3 (4º dia de febre):

Coagulabilidade do plasma=0,1+
Poder inibidor do plasma=nullo

Rhesus 398:—Inoculado em 18/4/29 com 0,5 cc. de sangue do Rhesus 373 (temp. 39,0); 1º dia de febre em 22 (temp. 40,0). Morte em 24 (temp. 40,0) por hemorragia consecutiva á punção cardiaca. Confirmada pela autopsia.

Dosagem em 24/4 (3º dia de febre):

Coagulabilidade do plasma=0,3+
Poder inibidor do plasma=Retardamento de 15 minutos sobre os testemunhos.

Rhesus 416:—Inoculado em 2/6 com 0,5 cc. de sangue do Rhesus 455 (temp. 39,1). 1º dia de febre em 4 (temp. 40,3). Morte durante a noite de 7 para 8/6. Confirmada pela autopsia.

Dosagem em 6/6 (3º dia de febre; temp. 40,2):

Coagulabilidade do plasma=0,4+
Poder inibidor do plasma=Retardamento de 15 minutos sobre os testemunhos.

c)—*Periodo preagonico de hypothermia-Rhesus 444*: Inoculado em 29/5 com 0,5 cc. de sangue do Rhesus 429 (temp. 39,0); 1º dia de febre em 3/6 (temp. 40,2); em 6/6: temp. 29,0; sacrificado. Confirmada pela autopsia.

Dosagem em 6/6:

Coagulabilidade do plasma=0,3+
Poder inibidor do plasma=Coagulação incompleta, +++ em uma hora (testemunho ++++ 30 minutos).

Rhesus 371:—Inoculado em 6/4 com 0,5 cc. de sangue do Rhesus 376 (temp. 38,6); 1º dia de febre em 9 (temp. 41,1); em 10 pela manhã: temp. 38,4; ás 17 horas: temp. 36,6; sacrificado. Confirmada pela autopsia.

Dosagem em 10/4 ás 17 horas:

Coagulabilidade do plasma=0,4+
Poder inibidor do plasma=++ em 1 hora (testemunho ++++ em 30 minutos).

d)—*Forma benigna não mortal* —
Rhesus 404: Inoculado em 27/5 com 0,5 cc. de sangue do Rhesus 403; 1º dia de febre em 6/6 (temp. 40,0); em 7: temp. 41,0; em 8: temp. 40,5; em 9: temp. 40,5; em 10: temp. 39,9. Restabelecido.

Dosagem em 7/6 (temp. 41,0, 2º dia de febre):

Coagulabilidade do plasma=0,1+
Poder inibidor do plasma=null

Rhesus 477:—Inoculado em 17/6 com 0,5 cc. de sangue secco do Rhesus 377 (conservado na geladeira) (temp. 39,1); 1º dia de febre em 18 (temp. 40,0). Até o dia 25 temperatura acima de 40º; a partir do dia 27 voltou a normal. Restabelecido.

Dosagem em 20/7 (2º dia de febre; temp. 40,6):

Coagulabilidade do plasma=0,1+
Poder inibidor do plasma=null

GRUPO B:—3 macacos picados por mosquitos infectados. Os resultados são comparaveis aos do 1º grupo: nenhuma modificação sanguinea no 1º dia de febre; grande diminuição da coagulabilidade (0,3+) e poder anti-coagulante moderado, no periodo de hypothermia; nenhuma modificação em um animal portador de uma forma benigna.

Macacos rhesus picados por mosquitos infectados no homem ou nos macacos doentes.

Rhesus 370:—Picado em 25/3; temperatura inicial 39,0; de 27 a 30/3 temperatura oscillando entre 39,5 e 39,8, baixando em seguida ás proximidades de 39,0, para se elevar de novo a 39,7 e 39,9 do dia 3 a 5; em 6 recebeu 1,0 cc. de sangue do rhesus 376; em 7 pela manhã hypothermia e morte durante a tarde. Na autopsia lesões macroscopicas typicas de febre amarella.

Dosagem em 25/3 (antes da inoculação):

Coagulabilidade do plasma=0,1+
Poder inibidor do plasma=null

Dosagem em 30/3 (5 dias antes da inoculação; temp. 39,8):

Coagulabilidade do plasma=0,1+
Poder inibidor do plasma=null

Rhesus 405:—Picado por mosquitos infectados em 4/4 (temp. inicial 38,8); de 6 a 10/4 temperatura superior a 40,0;

baixando em seguida progressivamente. Restabelecido.

Dosagem em 8/5 (2º dia de febre; temp. 40,8):

Coagulabilidade do plasma=0,1+
Poder inibidor do plasma=nulla

Rhesus 400:—Picado por mosquitos infectados em 30/4 (temp. inicial 38,8); em 5 temp. 40,0; em 8 a temperatura baixou a 37,8; o animal foi sacrificado e o diagnostico confirmado pela autopsia.

Dosagem em 8/5 (na phase preagonica):

Coagulabilidade do plasma=0,3+
Poder inibidor do plasma= coagulação incompleta +++ em 60 minutos (testemunho ++++ em 30 minutos).

GRUPO C:—3 rhesus inoculados com emulsões diluidas de mosquitos infectados. Um só morreu (peritonite devida a uma infecção secundaria) sem nenhuma lesão de febre amarella; os dois outros, tiveram um longo periodo febril devido igualmente a infecções secundarias por diferentes germens. Nenhum desses animaes apresentou modificações da coagulação.

Macacos rhesus inoculados com emulsões muito diluidas de mosquitos infectados; dois se restabeleceram depois de ter apresentado uma phase de febre de duração variavel devida a infecções secundarias; um outro morreu de peritonite da mesma origem sem lesão de febre amarella ao exame anatomo-pathologico.

Rhesus 451:—Inoculado em 5/6 com 1,0 cc. de uma emulsão diluida de mosquitos tendo picado o rhesus 422 em 25/5; temperatura inicial 39,0. De 10 a 13/6 temperatura superior a 40º, baixando em seguida. Morte em 16/6 durante a noite. Exame anatomo-pathologico negativo para febre amarella. Infecção secundaria por um cocco-bacillo.

Dosagem em 12/6 (3º dia de febre; temp. 40,1):

Coagulabilidade do plasma=0,1++
Poder inibidor do plasma=nulla

Rhesus 452:—Inoculado ao mesmo tempo que o precedente em 5/6 e da mesma maneira, temperatura inicial 38,9; de 8 a 16 temp. oscillando entre 39,7 e 40,0. Restabelecido.

Dosagem em 12/6 (2º dia de febre; temp. 39,7):

Coagulabilidade do plasma=0,1+
Poder inibidor do plasma=nulla

Dosagem em 14/6 (4º dia de febre; temp. 40º):

Coagulabilidade do plasma=0,1+
Poder inibidor do plasma=nulla

Rhesus 453:—Inoculado em 5/6 com uma emulsão diluida de mosquitos infectados, temperatura inicial 39,5; de 8 a 19 temperatura nas proximidades de 40º. Restabelecido.

Dosagem em 12/6 (5º dia de febre; temp. 40º):

Coagulabilidade do plasma=0,1++
Poder inibidor do plasma=nulla

CONCLUSÕES

Esses resultados se approximam no seu conjuncto dos que obtivemos no homem. As modificações da coagulação sanguinea são da mesma natureza, porém, menos accentuadas e mais tardias nos macacos rhesus. Jamais observámos incoagulabilidade do plasma completa, nem tão pouco uma proporção de anti-thrombinas capaz de impedir definitivamente *in vitro* a coagulação de um plasma normal por um sôro coagulante. Essa intensidade menor dos disturbios da coagulação está de accôrdo com a discrição

dos phenomenos hemorrhagicos na febre amarella do rhesus. A diminuição da coagulabilidade não existindo em todas as fórmulas não mortaes observadas no rhesus é um bom elemento prognostico nessa affecção no macaco. Seu valor é ao contrario mais fraco nesse ponto de vista

no homem, onde os disturbios da coagulação existem em todas as fórmulas de febre amarella e desde o inicio do periodo febril.

(Trabalho do Instituto Bios)

Nictheroy—Estado do Rio.
