

## Septicemias e seu tratamento \*

por

J. da Costa Cruz

(Com 2 graphics no texto)

No curso destes ultimos annos foi-nos offerecida oportunidade de entrar em contacto com mais de 30 casos de septicemias por germens pyogenicos cujas hemoculturas foram por nós executadas e a maior parte das vezes repetidas para confirmação.

De accôrdo com a ethiologia, esses septicemias se distribuem da seguinte forma: 1 caso de septicemia gonococcica; 14 casos de septicemias estreptococcicas; 12 casos de septicemias estaphylococcicas; 6 casos de septicemias por *bacillo coli*.

Tanto o caso de septicemia gonococcica quanto os casos de septicemias estreptococcicas terminaram pelo exito lethal, com excepção de uma doentinha do Dr. A. Amorim que havia sido consecutiva a uma amygdalite e que se restabeleceu com o emprego do sulfanilamida. Salvo este, e dois outros casos, um de septicemia puerperal e outro consecutivo á abertura de um foco septico todos os casos observados de septicemia estreptococcica eram de endocardite lenta.

Eis os dados que conservo referentes a esses casos.

### SEPTICEMIA GONOCOCCICA\*

A hemocultura positiva para gonococcus foi obtida em Janeiro de 1936 a pedido do Dr. Eurico Villela em um caso (C. B.) clinicamente suspeito de endocardite. A hemocultura apresentou vegetação bacteriana ao fim de 48 horas de estufa a 37° a qual era constituída exclusivamente por diplococcus gram negativos\* que se identificaram sem nenhuma duvida com o diplococcus de Neisser. Apesar da nossa maior insistencia não nos foi permittido repetir a hemocultura pela familia do doente que no intervallo havia mudado de clinico. O exame do sedimento urinario deste doente não revelava a presença de pús mas o sedimento de centrifugação da urina recentemente emittida, corado pelo methodo de Gram, mostrava microscopicamente a presença de diplococcus gram negativos em relativa abundancia. É aliás um facto assignalado na litteratura com relativa frequencia nestes casos a diminui-

\* Recebido para publicação a 21 de Novembro de 1938 e dado á publicidade em Dezembro de 1938.

ção ou ausencia completa da suppuração quando a septicemia se installa. Este doente veio a fallecer cerca de um mez mais tarde. Ainda a respeito deste caso devemos referir que não nos pareceu sem importancia o fato de que essa hemocultura foi feita em um dia de verão de forte calor, o que, dada a sensibilidade do diplococcus de Neisser ás oscillações de temperatura, deve ter contribuido para o resultado obtido. Adoptamos actualmente por isso como technica aquecer o meio de cultura a 38° junto ao leito do doente sempre que procedemos a hemoculturas em que haja suspeita de poder estar o gonococcus em causa.

### SEPTICEMIAS ESTREPTOCOCCICAS

As hemoculturas positivas para estreptococcus consecutivas a endocardites que todos terminaram pela morte fôram as seguintes:

1. Menino Ant., a pedido do Dr. Mac Dowell em 1933.

A proliferação bacteriana appareceu ao fim de 3 dias de estufa a 37°. O doentinho não repeliu o exame porque o exame a que procederamos era já para confirmação de um resultado fornecido anteriormente pelo Dr. Figueiredo Vasconcellos.

2. Senhor F. G., a pedido do Dr. Bastos Netto. Foram feitas successivamente 3 hemoculturas que forneceram uniformemente cultura pura de estreptococcus ao fim de 48 horas de estufa. A primeira hemocultura foi feita com 5 dias de molestia manifesta mas desde um mez antes o doente não se sentia em estado normal. O exame radiographico revelou a presença de um granuloma dentario. Este doente falleceu mezes mais tarde em consequencia de embolias.
3. Doente do Hospital S. Francisco de Assis em Maio de 1934, a pedido do Dr. Garcia Jr. A hemocultura que foi positiva em 48 horas, foi feita com o intuito de tentar um tratamento endovenoso com lysados autogenos ao qual o doente posteriormente se recusou. O diagnostico clinico como o diagnostico bacteriologico haviam sido feitos antes. Este doente abandonou o hospital e falleceu posteriormente na residencia.
4. Menina I. 12 annos. Exame pedido pelos Drs. Eurico Villela e Pinto Bravo em Agosto de 1934. Nesta doentinha procedemos a numerosas culturas de sangue sempre com o mesmo resultado a qualquer hora que fosse procedida a colheita independentemente da temperatura que apresentasse a doente. Foi nella tentado como tratamento sem nenhum resultado a esscarificação da pelle com o estreptococcus recentemente isolado segundo a technica recommendada pelo medico uruguayo Mañé<sup>1</sup> para a septicemia estaphylococcica. Esta do-

<sup>1</sup> Mañé, A. Bul. et Mem. de la Soc. Med. des Hop. de Paris 1934 pag. 1.620.

entinha falleceu após varios mezes de molestia. As ultimas hemoculturas eram já positivas com 24 horas de estufa a 37°, mas pudemos então verificar que a addição de sangue normal, aos meios semeados com o sangue da propria doente, retardava nitidamente a vegetação bacteriana.

5. P. A. A historia deste doente é edificante no que respeita a necessidade da repelição das hemoculturas em casos de septicemias estaphylococcicas. Embora apresentasse todos os signaes clinicos de endocardite estreptocoèca, tinha sido isolado do sangue deste doente por um laboratorio uma amostra de estaphylococcus para o qual, a pedido do Dr. Garcia Jr. preparei um bacteriophago afim de tentar o tratamento por injeccões endovenosas, o que facilmente consegui. Na occasião do emprego, 14 de Agosto de 1934, procedi a uma hemocultura que em pouco menos de 24 horas forneceu cultura pura de estreptococcus. O doente apresentava já uma hemiplegia, consecutiva a uma embolia e sobreviveu poucos dias a essa injeccão de bacteriophago. Seja notado de passagem que em todos os casos de hemoculturas a que assistimos sómente em dois casos a repelição de hemocultura não confirmou o primeiro resultado e em ambos os casos a contaminação havia sido produzida por estaphylococcus. Um dos casos foi este. O exame do outro caso foi procedido por um tecnico cuja competencia está ao abrigo de qualquer duvida e que obteve cultura de estaphylococcus com a sementeira do sangue de um doente em um balão de cultura tendo semeado dois. Essa amostra me foi fornecida por esse tecnico afim de preparar bacteriophago com fins therapeuticos. Tendo suspeitado da amostra, já por certos caracteres morphologicos, já porque não nos foi possivel adaptar o bacteriophago a essa amostra (facto virgem em todos os casos de estaphylococcus pathogenicos até agora por mim observados) já porque de dois balões semeados só em um havia vegetado cultura, foi feita nova hemocultura pelo mesmo tecnico a qual permaneceu esteril. Este doente após poucos dias de febre restabeleceu-se, mas, todavia, o clinico, que o tratou, catalogou este caso como septicemia estaphylococcica curada pelos tratamentos mais ou menos symptomaticos que lhe administrou. Evidencia-se assim que a importancia desempenhada pelo laboratorio na clinica não se manifesta só, como na maior parte dos casos, quando o laboratorio estabelece indubitavelmente o diagnostico, mas sobretudo quando induz a erro. Pude mais tarde ver este clinico em face de um caso de septicemia estaphylococcica verdadeira pugnar desesperadamente pelo emprego da mesma therapeutica inutil que acreditava haver curado o seu caso anterior.

6. Exame pedido pelo Dr. Tanner de Abreu. O doente com o diagnostico clinico de endocardite veiu pelo seu proprio pé ao laboratorio. A sementeira do sangue forneceu ao fim de 48 horas a 37° cultura pura de estreptococcus. Este doente falleceu alguns mezes mais tarde.
7. Doente A. M. com diagnostico clinico de endocardite primeiro exame em Setembro de 1934 a pedido do Dr. Bicudo de Castro. O doente falleceu pouco tempo depois.
6. Doente F. G. exame a pedido do Dr. Garcia Jr., em Dezembro de 1934, em um caso suspeito de endocardite. A hemocultura foi positiva ao fim de 48 horas e esta doente falleceu mezes mais tarde em consequencias de embolias.
9. D. C. Exame procedido em Julho de 1935 a pedido do Dr. Mario Duque em um caso clinico de endocardite maligna.  
Neste doente foi tentado sem resultado o tratamento endovenoso pelo prontossil que começava a ser introduzido em therapeutica. Além de numerosas immunotransfusões foram feitas injeccões de vaccinas preparadas pelo methodo de Gassion sem nenhum resultado; o doente falleceu poucos mezes após.
10. Doente M., internado no Hospital Allemão. Exame pedido em Agosto de 1935 a pedido do Dr. E. Thomsen. Diagnostico clinico de endocardite septica. A cultura do sangue foi positiva em 48 horas e o doente falleceu 2 mezes mais tarde.
11. Menino A. F. Exame procedido em 1938 a pedido do Dr. Paulo de Carvalho e Lafayette Pereira. Hemocultura positiva para estreptococcus repetidamente. N'este caso foi tentado como tratamento, após tentativas inuteis por todos os outros meios, transfusões, sulfanilamida (prontosil e rubiazol), a vaccinação endovenosa gotta a gotta com a cultura isolada e altamente diluida em agua physiologica. As primeiras injeccões foram supportadas sem maior reacção. Da 3.<sup>a</sup> injeccão em deante, tal como veremos a seguir, se observou com bacteriophago em casos de septicemia estaphylococcica, as injeccões eram seguidas de fortes calefrios acompanhados de elevação thermica. Não obstante nunca obtivemos uma hemocultura negativa. O tratamento não poude ser feito entretanto com a regularidade desejavel porque o doentinho era sujeito, além do mais, desde a mais tenra infancia a fortes e frequentes acessos de asma. Este doente falleceu quatro mezes após o primeiro exame e as ultimas hemoculturas eram positivas em menos de 24 horas a 37°.

Das hemoculturas positivas para estreptococcus sem signaes clinicos de endocardite só observamos 3 casos.

O primeiro foi em uma doente cujo exame foi procedido na Casa

de Saude Paes de Carvalho a pedido do Dr. Djalma Cortes de uma paciente com uma septicemia puerperal que evoluiu de modo agudo. A hemocultura foi positiva em 24 horas e permittiu isolar um estreptococco hemolytico. A doente 4 ou 5 dias depois falleceu.

O segundo caso do Dr. A. Amorim, doente internado na Policlínica Geral do Rio de Janeiro que apesar dos tratamentos instituidos veiu a fallecer; e finalmente o terceiro caso o de uma doentinha tambem do Dr. A. Amorim cuja hemocultura foi positiva após 48 horas de estufa cuja septicemia era consecutiva a um foco amygdaleano e cuja cura clinica e bacteriologica foi obtida graças a sulfanilamida.

### SEPTICEMIAS ESTAPHYLOCOCCICAS

As septicemias estaphylococcicas aqui referidas, 12 ao todo, só comprehendem os casos em que as hemoculturas foram positivas pelo menos 2 vezes em occasiões differentes. Essa precaução, como já vimos, é indispensavel para um diagnostico seguro, particularmente, nas septicemias em que o agente ethiologico é o estaphylococcus, dada a relativa frequencia com que o estaphylococcus pode intervir como contaminação mesmo quando o exame é procedido pelos melhores profissionaes e cercados das mais rigorosas garantias technicas.

A observação destes casos nos offerece margem para algumas reflexões que nos parecem interessantes tanto do ponto de vista theorico como pratico, pois como veremos os tratamentos actualmente adoptados fornecem já resultados apreciaveis e, ainda mais, permittem conceber a possibilidade de aperfeiçoamentos que tragam resultados ainda mais promissores.

Os tratamentos instituidos que melhores resultados mostraram foram as transfusões sanguineas e o bacteriophago.

O bacteriophago empregado foi o bacteriophago estaphylococcico H. isolado em tempos por Gratia. Sem excepção todos os estaphylococcus isolados nestes casos mostraram-se sensiveis a esta amostra de bacteriophago. O bacteriophago empregado para o tratamento foi sempre preparado sobre a amostra de estaphylococcus isolada do doente por hemocultura. A adaptação era feita da seguinte maneira: uma vez positiva a hemocultura fazia-se uma sementeira em gelose inclinada. No dia seguinte emulsionava-se em caldo a cultura obtida em gelose e semeava-se um balão com 200 cc. de agua peptonada Martin assim como 4 tubos contendo 10 cc. do mesmo meio. A tres destes tubos addicionava-se immediatamente depois 0,5 cc. de bacteriophago estaphylococcico H. Após 24 horas de estufa a 37°, o liquido dos tubos que não apresentava de-

envolvimento bacteriano era misturado asepticamente á cultura desenvolvida no balão de 200 cc. Collocava-se o balão na estufa e uma vez a lyse completa, o que se dava de regra em 48 horas, o lysado era filtrado em vela Chamberland « F » e distribuido asepticamente em ampolas esterilizadas de 20 cc. que eram fechadas á lampada e ficavam promptas para o emprego.

Dos 12 casos aqui referidos 2 foram tratados por antigos methodos sem nenhum resultado, ambos vieram a fallecer. Foram elles: um doente F. do professor Agenor Porto, hospitalizado no Hospital dos Inglezes de evolução aguda cujo exito lethal se deu 48 horas após a colheita do material para cultura, isto é, no dia em que a hemocultura se mostrou positiva; um doente H. do prof. Mac Dowell que apresentou uma septicemia em Janeiro de 1934 consecutiva a uma infecção estaphylococcica das vias urinarias que máo grado o maior empenho e a instituição dos tratamentos mais heroicos veiu a fallecer cerca de um mez depois.

Dos 10 casos restantes, 5 foram tratados por transfusões de sangue.

Um desses casos, doente do Dr. Vicente Gallo, um menino com cerca de 12 annos apresentou em Fevereiro de 1935 uma septicemia estaphylococcica consecutiva a um furunculo no joelho. Removido para o H. S. Francisco de Assis foi assistido até o exito lethal pelo Dr. Rafael de Azevedo. Não se lhe pode applicar o tratamento pelo bacteriophago porque ás primeiras gottas da primeira injecção o doentinho apresentou forte intolerancia traduzida por edemas, urticaria generalizada e tosse violenta<sup>2</sup>. Foram-lhe instituidas repetidas e abundantes transfusões de sangue mas essa e todas as demais therapeuticas administradas foram insufficientes para evitar o desenlace fatal que se deu cerca de um mez mais tarde.

Os quatro casos restantes tratados pelas transfusões sanguineas eram consecutivos a osteo-myelites. Dois casos, após trepanação e drenagem do foco osseo seguida por 3 transfusões de 300 cc. de sangue cada uma, em tres dias consecutivos, evoluiram de modo surpreendente: queda da temperatura, volta do appetite, convalescença e cura.

Tão cedo quanto possivel foi tambem instituida a vaccinotherapia autogena segundo as regras habituaes (dóses crescentes com intervallos de 3 ou 4 dias). Ambos estes doentes foram tratados pelo Dr. Carlos Werneck. Um delles em fins de 1934 para o qual foram feitas duas

<sup>2</sup> Não julgamos que esses phenomenos se devam attribuir ao bacteriophago. O filtrado que empregamos neste doente, embora esteril era ligeiramente opalescente devido á defficiencia da vela empregada que soltou um pouco de kaolin. Attribuímos desde logo a esta opalescencia, os phenomenos observados mas não preparamos novo bacteriophago porque a familia do doente se oppunha a este tratamento e já com relutancia tinha consentido na primeira injecção.

hemoculturas positivas para estaphylococcus a pedido do Dr. Dionisio Bentes, o outro, tambem um menino com cerca de 10 a 12 annos para o qual fizemos tambem duas hemoculturas positivas a pedido do Dr. Clovis Correa em Junho de 1935.

Nos dois casos restantes os resultados não foram tão brilhantes. O primeiro era ainda um menino de cerca de 10 annos para o qual em Junho de 1936 a pedido do Dr. Paulo Cesar de Andrade procedemos a duas hemoculturas positivas para estaphylococcus. Examinado tambem pelo Dr. Carlos Werneck a pedido do proprio medico assistente foi-lhe immediatamente instituido o tratamento que tão bellos resultados tinha fornecido anteriormente, mas máu grado as transfusões repetidas e a trepanação e drenagem do foco osseo a molestia não cedeu e as hemoculturas que foram procedidas permaneceram positivas apesar de se ler então instituido como therapeutica tambem injeções de carvão animal. Foi então iniciado o tratamento pelas injeções endovenosas de bacteriophago e cinco dias depois da 2.<sup>a</sup> injeção, isto é, 10 dias depois do inicio deste tratamento, a hemocultura mostrou-se pela primeira vez negativa.

Foram-lhe feitas 5 injeções de bacteriophago e o menino finalmente restabeleceu-se.

Finalmente o 4.<sup>o</sup> caso de septicemia estaphylococcica consecutiva a osteo-myelite tratado pelo mesmo methodo era um adulto C. F. para o qual a pedido do Dr. Evandro Chagas procedemos a duas hemoculturas que se mostraram positivas para estaphylococcus ao fim de 48 horas, de estufa a 37.<sup>o</sup>.

Operado o foco osseo e instituidas 3 transfusões de 300 cc. cada uma, em 3 dias consecutivos, a marcha da molestia não se modificou e a hemocultura procedida nessa occasião apresentou-se ainda positiva para estaphylococcus no mesmo periodo de incubação. Foi-lhe instituido então o tratamento pelas injeções endovenosas de bacteriophago. Foi este o unico doente que apresentou reacção á segunda injeção de bacteriophago e, facto curioso, a hemocultura procedida no momento de se proceder a essa injeção ficou já definitivamente esteril. Foram-lhe administradas mais 2 injeções de bacteriophago que não pareceram influir sobre as lesões localisadas e o doente falleceu 6 mezes após os factos referidos.

Todavia ainda 3 mezes após o tratamento pelo bacteriophago as hemoculturas permaneciam negativas.

Foram por conseguinte 7 os casos tratados pelo bacteriophago: os dois que acabamos de referir em que a simples trepanação seguida de 3 transfusões haviam sido infructiferas e os 5 constantes da nossa lista

destes casos que passamos a referir e nos quaes se fez o bacteriophago como unico tratamento.

O emprego do bacteriophago foi feito da seguinte maneira:

15 cc. de bacteriophago adaptado á amostra de estaphylococcus isolada do doente e preparado conforme foi precedentemente referido são diluidos em 250 cc. de soro physiologico esteril. A injeção faz-se lentamente com o auxilio do gotta-injector Seabra de modo a deixar correr 40 gottas por minuto. A totalidade do liquido é assim injectada em cerca de 2 horas. As injeções são repetidas de 5 em 5 dias e interrompem-se assim que o doente mostra signaes de reacção.

Dos 5 casos de septicemias estaphylococcicas tratados apenas pelo bacteriophago dois eram consecutivos a furunculose, dois a osteo-myelites e um finalmente, consecuencia de um aborto provocado.

Este ultimo caso apresentou uma marcha super-aguda com temperatura acima de 40° e não resistiu até ao momento de receber a 2.<sup>a</sup> injeção de bacteriophago. Era uma mulher com cerca de 30 annos em que a hemocultura que fizemos a pedido do Dr. Clovis Correia veio confirmar outra com o mesmo resultado préviamente obtida em outro laboratorio pedida por outro clinico. Este insuccesso é bem de ver não permite tirar nenhuma conclusão sobre o valor therapeutico do methodo dada a rapidez com que evoluiu o caso.

Dos dois casos de septicemia consecutiva a furunculose e tratados só pelo bacteriophago, um já foi divulgado por H. de Oliveira, Paulo Cesar de Andrade, J. da Costa Cruz e L. Martin em communição apresentada á Academia de Medicina pelo Dr. Mac Dowell. Tratava-se de um rapaz com 18 annos, com mais de um mez de molestia, em estado de franca miseria organica e no qual, graças á serena confiança que soube inspirar aos seus colegas o Dr. Paulo Cesar de Andrade vi applicar pela primeira vez este tratamento vencendo o receio de provocar uma reacção muita violenta como se podia concluir da pouca litteratura sobre o assumpto. Ao contrario, do que se esperava nem a primeira nem a segunda injeção produziu reacção a qual só appareceu á terceira injeção e se caracterizou por calefrios que duraram 15 minutos e ascensão thermica que excedeu a 40°. Este doente recebeu ao todo 6 injeções de bacteriophago e restabeleceu-se.

O segundo caso, terminou pela morte, mas é tão demonstrativo quanto o primeiro no que diz respeito á vantagem do tratamento das septicemias estaphylococcicas, pelo bacteriophago especifico. Tratava-se de um doente recolhido á enfermaria do Prof. Oswaldo de Oliveira

na Santa Casa da Misericórdia e cujo conhecimento devo á gentileza do Dr. Figueiredo de Vasconcellos que lhe havia feito uma hemocultura positiva. Antes do inicio do tratamento foram lhe feitas tambem por mim mais duas culturas de sangue que forneceram cultura pura de *Staphylococcus* em menos de 48 horas. O inicio da molestia datava de cerca de um mez antes e provinha de um abcesso hemorrhoidario que ao tempo ainda não cicatrizará. Em companhia do Dr. Haroldo Candido de Oliveira iniciou-se o tratamento depois de remover o doente para os quartos particulares. Tanto a primeira como a segunda injeção de bacteriophago não produziu reacção perceptivel, apenas, ligeira ascensão thermica de alguns decimos centigrados. Todavia a curva thermica modificou-se pois sendo habitualmente a temperatura maxima de 38,5 antes do tratamento, após a 2.<sup>a</sup> injeção attingia com dificuldade 38,01. A hemocultura feita pouco antes de proceder á terceira injeção de bacteriophago foi interrompida por um forte calefrio que durou cerca de 25 minutos e foi seguida de ascensão thermica até 40,8 á qual se seguiu sudação e queda em lyse. Nos dias subsequentes a temperatura maxima não attingia 38. Antes de lhe administrar a quarta injeção o Dr. Figueiredo de Vasconcellos, a meu pedido, procedeu a uma nova hemocultura semeando 3 balões de cultura os quaes permaneceram tambem definitivamente estereis. No momento de se lhe fazer a quinta injeção que como a terceira e a quarta teve tambem que ser interrompida por uma forte reacção, já a temperatura maxima do doente attingia com dificuldade 37,5. Mas, não obstante, as hemoculturas negativas e a temperatura que oscillava entre 36,4 e 37,2 e só em raros momentos attingia 37,5, o estado geral do doente não melhorava, ao contrario, accentuava-se a cachexia. O doente, apesar da therapeutica adjuvante de vitaminas, extractos hepaticos, etc., tinha um fastio que lhe fazia repugnar toda alimentação e perdia pouco a pouco as forças. Foi-lhe feita ainda uma 6.<sup>a</sup> injeção de bacteriophago sem que se modificasse este quadro e o doente perdendo gradualmente as forças falleceu alguns dias mais tarde. Uma hemocultura procedida 8 dias antes do obito permaneceu ainda esteril. Salvo o abcesso hemorrhoidario que cicatrizou durante o tratamento, todos os focos metastaticos que este doente apresentava, accessiveis á observação, não pareceram ser influenciados pelo tratamento (urina purulenta com cultura abundante de *Staphylococcus*, suppuração das bainhas tendinosas da articulação do joelho, artrites dos punhos e da articulação sterno-clavicular).

A autopsia procedida pelo Dr. Carlos Burle de Figueiredo revelou a presença nos pulmões e nos rins de numerosos abcessos contendo pus mas parecendo outros cicatrizados. O sangue colhido asepti-

camente do coração revelou a presença de estaphylococcus aureus e albus assim como estreptococcus.

Nas varias hemoculturas negativas procedidas neste doente depois do inicio do tratamento foi por nós cuidadosamente verificado que não existia bacteriophago estaphylococcico livre e que o resultado obtido provinha realmente da ausencia de germens no sangue semeado e não de um impedimento da cultura pela presença do agente lytico. Com effeito em todos os balões em que se havia semeado o sangue deste doente e que permaneciam estereis se verificou que a sementeira da amostra de estaphylococcus isolada anteriormente deste doente e conservada no laboratorio, vegetava luxuriantemente. A observação deste doente nos forneceu dados instructivos, mas mais que tudo nos impressionou pela possibilidade da existencia de numerosissimos fócios de suppuração fechados sem que a infecção conseguisse propagar-se ao sangue.

Os outros dois doentes que nos resta referir apresentavam ambos uma septicemia estaphylococcica consecutiva a osteo-myelites. Um delles, um menino com 12 annos, para o qual em 1935 procedemos a duas hemoculturas a pedido do Dr. Paulo Cesar. Este doentinho supportou sem nenhuma reacção duas injeções de bacteriophago e a sua temperatura não attingia já senão 38° quando uma intervenção cirurgica infeliz, suggerida por outro clinico, pois que não conseguiu abrir o foco de suppuração que se suppunha no illiaco, modificou completamente o quadro clinico. A temperatura passou a oscillar em torno de 40°, a molestia tomou uma evolução aguda e o doente falleceu em 4 ou 5 dias mais.

O segundo e finalmente ultimo caso era o de um adulto para o qual fizemos duas hemoculturas a pedido do Dr. V. Dollinger da Graça em 1935. Este doente que apresentava uma osteo-myelite da tibia ficou tambem com as hemoculturas negativas apoz 2 injeções de bacteriophago especifico endovenoso. Continuando o tratamento sob os cuidados do Dr. Mario da Fonseca restabeleceu-se com difficuldade embora as lesões da tibia fossem tão extensas que obrigaram á amputação do membro. Neste caso evidenciou-se mais uma vez o que havia sido observado nos casos anteriores, a saber, que as injeções endovenosas de bacteriophago, com serem um precioso meio therapeutico para evitar a infecção do meio sanguineo, pouca influencia exercem sobre as lesões localizadas.

#### REFLEXÕES E COMMENTARIOS

Do que ficou exposto se evidencia que tanto as septicemias estreptococcicas quanto as septicemias estaphylococcicas são molestias da mais alta gravidade.

Dos 14 casos de estreptococcus referidos só um sobreviveu o que dá uma mortalidade de perto de 93 %, e assim mesmo cumpre acrescentar que o doentinho que se salvou apresentava uma septicemia consecutiva a uma infecção amygdaliana que nas estatísticas são as septicemias estreptococcicas de mortalidade mais baixa. Se considerarmos o total de 12 casos de septicemia estaphylococcica vemos que a mortalidade atingiu a 58 % e é fora de duvida que seria mais alta se os tratamentos instituidos não tivessem contribuido para salvar algumas vidas. Com effeito as estatísticas mais antigas, variaveis entre si até certo ponto, dão como melhor percentagem 70 % de mortalidade. Que os tratamentos empregados nestes casos contribuíram poderosamente para reduzir a mortalidade não resta duvida nenhuma. Nos casos de septicemia estaphylococcica consecutivas a abcessos as transfusões parecem impotentes, (um dos doentes tratados por esse methodo — doente do Dr. Gallo e R. de Azevedo — soffreu transfusões successivas e abundantes sem nenhum resultado) mas nos casos de osteo-myelite após abertura e drenagem do fóco osseo em doses fortes e successivas a sua acção foi tão brilhante que dispensou por duas vezes a applicação do bacteriophago que se tinha prompto para o emprego. Corrobora-se tambem assim a opinião que resulta do exame de outras estatísticas segundo a qual as septicemias estaphylococcicas consequentes a abcessos são de prognostico muito mais grave que as consecutivas a osteo-myelites.

O que tambem parece evidente é que no tratamento das septicemias se deva para as transfusões seguir a regra adoptada na sero-therapia anti-infecciosa que consiste em agir energicamente e o mais cedo possivel. É inutil contemporisar com pequenas transfusões espaçadas de varios dias porque o aspecto do doente não parece grave. É indispensavel atacar de surpresa o agente etiologico com transfusões abundantes pelo menos de 300 cc. durante tres dias consecutivos. O aspecto dos doentes de septicemia estaphylococcica nunca parece muito grave senão no periodo final da molestia quando se installa a cachexia ou quando a molestia evolue de modo super-agudo com febre alta sem remissões, agitação e delirio, e por isso ninguem nelle se deve apoiar para julgar a efficiencia de um tratamento.

O bacteriophago especifico em injeccões endovenosas é em nossa opinião um agente therapeutico de primeira ordem nos casos de septicemia estaphylococcica. Se considerarmos na nossa estatística só os doentes que puderam receber 3 injeccões de bacteriophago, verifica-se que a mortalidade attinge apenas a 40 % e entre esses doentes se encontra um que não se havia beneficiado com o tratamento pelas transfusões. Todavia mais expressivo do que os dados estatísticos é o facto que todos os doentes que attingiram o momento da 3.<sup>a</sup> injeccão, sem exce-

tuar um unico, forneceram dessa occasião em deante hemoculturas estereis mesmo, na visinhança da morte nos casos que não curaram. Em um doente que cessou com o tratamento pelo bacteriophago apoz 5 injeccões (caso do Dr. Evandro Chagas) ainda tres mezes depois deste tratamento o sangue permanecia esteril, comquanto viesse a fallecer, posteriormente, em consequencia de um surto agudo e subito da infecção de que não conseguiu curar-se mau grado todos os tratamentos applicados não excluindo a anatoxina estaphylococcica do Instituto Pasteur de Paris vinda especialmente de avião para esse doente.

Do que pude presenciar com o emprego do bacteriophago nestes casos, ficou-me a certeza de que a acção therapeutica deste methodo não é devida á actividade lytica do producto injectado mas ao forte poder vaccinante dos antigenos bacterianos contidos nos lysados que se injectam.

Com effeito não é licito admittir que se possa processar a lyse, por effeito do bacteriophago, na circulação sanguinea quando se sabe que essa só se inicia nas culturas quando o numero de bacterias lysaveis attinge a concentração de cerca de 100.000 por 1 cc.<sup>3</sup> Uma tal concentração só é attingida na circulação, na visinhança da morte e isso mesmo em casos muito particulares. O meio sanguineo não é além disso um meio proprio para a lyse bacteriophagica não só devido ás suas propriedades physicas (viscosidade) como pelas suas pessimas qualidades de meio de cultura bacteriana e como é sabido a actividade bacteriophagica é proporcional á actividade do metabolismo bacteriano. Condições para a lyse pelo bacteriophago nos organismos infectados só se encontram no intestino ou em cavidades fechadas.

Por outro lado o poder vaccinante dos lysados de bacterias pelo bacteriophago é extraordinario. A este respeito seja aqui lembrado que as injeccões repetidas desses lysados determinam nos -animaes de experiencia a formação de anticorpos mesmo para as substancias não antigenicas contidas no caldo Martin conforme se póde demonstrar pela reacção de Bordet & Gengou<sup>4</sup>. Assim é de crer que se aproveitem tambem para a vacinação substancias derivadas do metabolismo bacteriano normalmente não antigenicas.

O que é certo é que a esterilisação do sangue no tratamento pelo bacteriophago só se installa quando o doente apresenta capacidade de reagir ás injeccões do bacteriophago e é fora de duvida que essa capacidade de reacção traduz a aquisiçào de um certo grau de immunisação do sangue. A falta de qualquer reacção ás primeiras injeccões de bacteriophago foi um facto observado, com a mais estricta regulari-

<sup>3</sup> J. da Costa Cruz, C. Rendus de la Soc. de Biologie 1925, t. 92, pag. 310.

<sup>4</sup> J. da Costa Cruz, Mem. do Inst. Oswaldo Cruz 1922, t. 14, pag. 104.

dade, em todos os doentes que vimos, embora se tratasse quasi sempre de individuos depauperados e enfraquecidos ou de creanças com 10 a 12 annos de idade que recebiam na veia uma dóse de antígeno correspondente a algumas dezenas de bilhões de bacterias. Segundo se deprehende da pouca litteratura sobre o assumpto o mesmo não acontece quando se injecta bacteriophago de *stock*. A coincidência em todos os nossos casos de apparecimento dessa reacção só depois das primeiras injectões, em regra, á 3.<sup>a</sup> injectão, isto é, após 10 dias do inicio do tratamento, reacções caracterisadas principalmente por calefrios violentos e forte ascensão thermica, reacção coincidindo com as primeiras hemoculturas negativas, nos levou a crer que essa reacção é testemunha com effeito de uma vaccinação do meio sanguineo. Em um unico doente esta reacção appareceu á 2.<sup>a</sup> injectão e facto edificante, tambem excepcionalmente, a hemocultura deste doente procedida antes dessa injectão permaneceu negativa!

De outro lado em todos os casos de infecções estaphylococcicas graves, com hemoculturas negativas (furunculos da face, pyodermites, osteomyelites, etc.) em que empregamos este methodo desde a primeira injectão essa reacção se apresentou com violencia.

Fomos por isso levados a crer que a simples presença de focos fechados de suppuração lançando bacterias pathogenicas na torrente circulatoria não basta para constituir uma septicemia como geralmente se admite com Schottmüller. É evidente que sem a existencia desses focos não se póde constituir uma septicemia, mas, segundo estas nossas observações o que caracteriza a septicemia é a indifferença completa do meio sanguineo para o antígeno do microbio que o invade o que deve ser devido ao esgotamento dos anticorpos normaes para o microbio em questão.

Os calefrios que se observam no inicio das septicemias e que desaparecem, depois, a ponto que alguns doentes parecem tê-los completamente esquecido são um testemunho a nosso ver, da passagem para a circulação de uma quantidade de bacterias capazes de pela sua união com os anticorpos normaes produzir um desequilibrio dos colloides do plasma e não são como habitualmente se acredita a consequencia da absorpção de endo-toxinas libertadas pela destruição no sangue de bacterias pathogenicas. Allega-se contra esta maneira de ver, que por vezes a reacção ás injectões de vaccinas se apresentam tardiamente, só ao fim de 6 ou 8 horas, mas este argumento não procede porque o estudo *in vitro* da velocidade de flocculação antígeno—anticorpo tem mostrado que depende de muitos factores entre os quaes principalmente da relativa concentração dos reagentes (optimo de flocculação).

Deve-se pois admittir acceitando este ponto de vista que a septi-

emia é como pensavam os antigos autores uma molestia do sangue. Ella só se estabelece quando, de um fóco de infecção localizado, forçam o sangue bacterias de sortida (bacteriemia) que unindo-se aos anticorpos normaes, produzem um desequilibrio colloidal que se traduz pelos calafrios e pela febre (como na malaria). Por esse mechanismo os anticorpos normaes acabam por esgotar-se. O sangue do septicemico se distingue assim do sangue do bacteriemico porque não apresenta mais globulinas com affinidade para o antigeno do microbio em questão, as quaes é preciso não esquecer, são os elementos sem os quaes nem os leucocytos nem a alexina podem exercer actividade bactericida.

Comprehende-se assim como é realmente difficil obter hemoculturas positivas em casos de bacteriemias e como por outro lado o periodo de incubação das hemoculturas pode até certo ponto servir como meio de prognostico, bem entendido quando se usa o mesmo meio de cultura e se semeiam as mesmas quantidades de sangue. Sobre este ponto, voltaremos a deante quando tratarmos das septicemias por *B. coli*.

Antes de terminarmos estas considerações seja nos permittido ainda assignalar que o apparecimento do appetite, pode-se dizer mesmo voracidade, é um signal clinico superior á hemocultura negativa para o prognostico da septicemia estaphylococcica e das septicemias em geral. Com effeito, foi observado em todos os casos que evoluíram para a cura completa ao passo que fallou nos doentes em que apesar das hemoculturas se terem tornado negativas persistentemente, vieram finalmente a fallecer.

#### SEPTICEMIAS POR *B. COLI*

As septicemias por *b. coli* comquanto pouco frequentes, nem por isso constituem raridade entre nós. Dos trinta e poucos casos aqui referidos 6 foram produzidos por *b. coli*.

Em quatro casos as hemoculturas foram confirmadas por repetição, o que não aconteceu em dois casos cuja descripção clinica adiante referiremos deixando ao criterio do leitor inclui-los ou não entre os casos de verdadeira septicemia. Quanto ao prognostico as septicemias por *b. coli* são consideradas mais benignas do que as produzidas por outros germens pyogenicos. Assim segundo uma publicação de Weyrich<sup>5</sup> em 1936 entre os 263 casos de septicemia occorridos durante 15 annos, no Hospital de Mannheim, 12 foram produzidos por *B. coli* e deram uma mortalidade de 66,6 % ao passo que as septicemias estaphylococcicas atingiram 79,7 %.

<sup>5</sup> Weyrick, L. Mitteilungen a. d. Grenzgebieten der Med. und Chir. 1936, vol. 44 - pag. 459.

Parece á primeira vista axiomático que uma septicemia deva ser tanto mais grave quanto mais banal fôr o germen que a produz pois é plausível admittir uma defficiencia particular nas defezas de um organismo que se deixa invadir por um germen de virulencia insignificante. Os factos observados por toda a parte encarregam-se de desmentir constantemente esta regra e sem duvida mais importante que o terreno para o prognostico das septicemias são outros factores como a virulencia do agente pathogenico, a séde da lesão primitiva as vias de penetração, etc. etc.

Em todo caso, a verdade é que a septicemia por *bacillo coli* é uma molestia grave de alta mortalidade e por conseguinte os resultados que aqui vamos apresentar, e que foram communicados no Congresso de Transfusões de Sangue realizado em Paris em 1937, merecem alguma attenção. É preciso dizer que em todos os casos aqui referidos foi feita tão cedo quanto possível a vaccinothérapie autogena com o fim de consolidar a cura. (Dóses crescentes de 3 em 3 dias começando com 10.000.000 de bacterias).

Dos 6 casos que vimos, cinco foram submittidos ao tratamento pelas transfusões de sangue e com excepção de um unico caso, todos terminaram rapidamente pela cura. O caso não tratado por este methodo terminou pela morte. Era o de um homem com cerca de 70 annos, doente do Dr. Velho da Silva, para o qual tambem a pedido do Dr. Paulo Cesar de Andrade fizemos uma hemocultura que se apresentou com 48 horas positiva para *b. coli*. Este doente falleceu poucos dias depois.

Dos casos tratados pelas transfusões de sangue a nossa primeira observação é referente a uma jovem senhora P. L., que apoz um parto muito laborioso foi tomada de calefrios e febre alta em Outubro de 1934. O sedimento urinario que nada apresentara de anormal durante a gravidez, mostrava agora abundancia de pús e *b. coli*, em cultura pura. Feita a colheita de sangue para hemocultura, a pedido do Dr. Paulo Cesar de Andrade, esta se apresentou positiva para *b. coli* em 24 horas.

Persistia a duvida entretanto para outros clinicos se se tratava de um caso de bacteriemia ou de septicemia verdadeira.

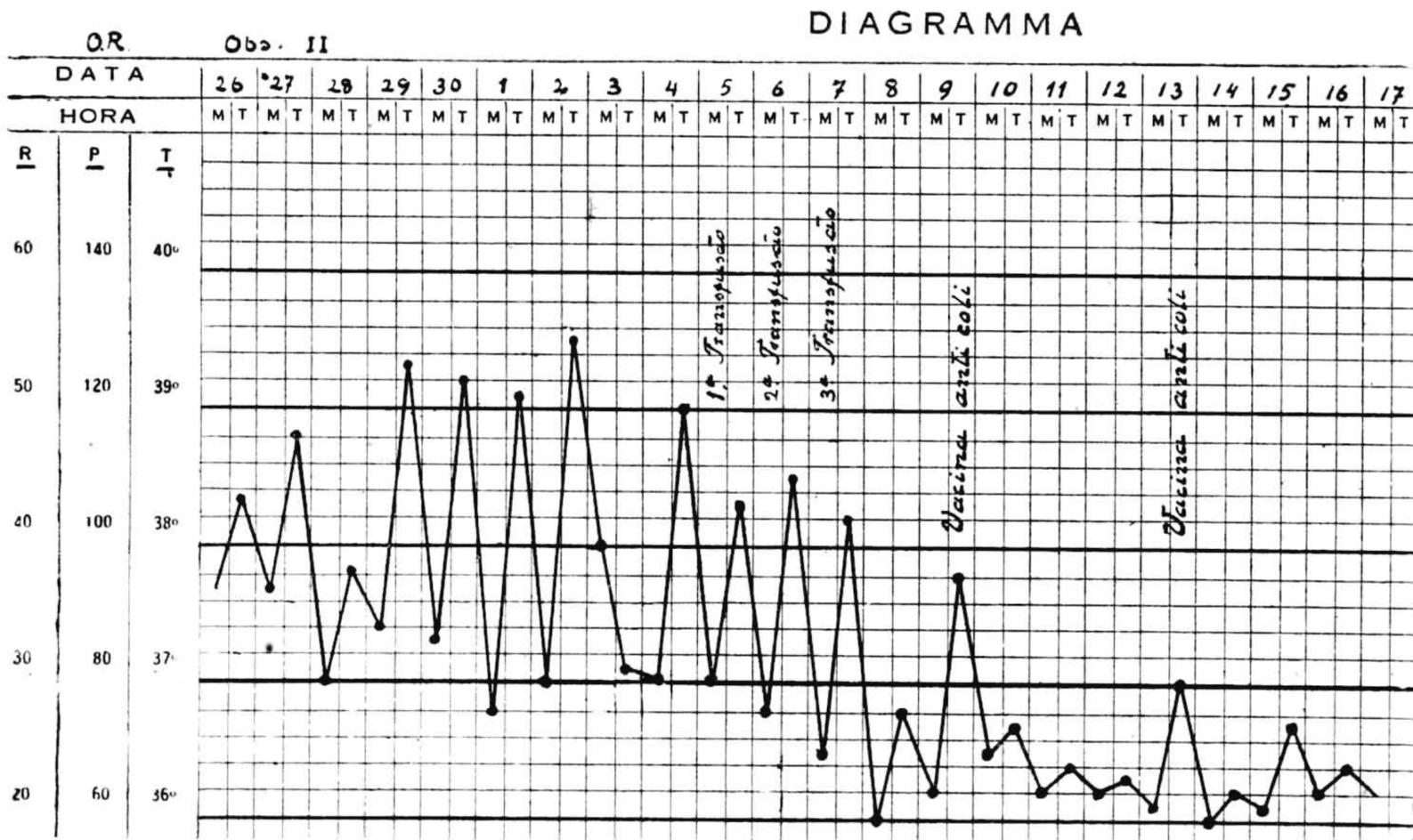
Solicitado a emittir uma opinião referi o que atraz ficou dito, a saber, que é extremamente raro obter hemoculturas positivas em casos de bacteriemia e que o unico meio de dirimir divergencias seria repetir a hemocultura. Isso foi immediatamente feito e para grande surpresa nossa essa hemocultura permaneceu indefinidamente esteril. Em vista desse resultado foi o caso considerado como de simples bacteriemia. Essa doente entretanto no intervallo que mediara entre as duas

colheitas de sangue que lhe fizemos havia sido submettida a transfusões de sangue afim de reparar perdas por hemorragias.

O facto que a primeira hemocultura dessa doente havia sido positiva em 24 horas, revelando uma infecção grave, deixou-nos a impressão de que as transfusões não tinham sido sem influencia sobre o resultado da segunda hemocultura. Com effeito, é uma observação sempre confirmada quer nos casos de septicemia *coli* quer nos de septicemia estaphylococcica ou estreptococcica que as hemoculturas são tanto mais rapidamente positivas quanto mais se agrava a molestia. Esses resultados, sobretudo quando de se consideram as hemoculturas de *b. coli*, germen facilmente cultivavel, revelam que o apparecimento tardio ou rapido da vegetação bacteriana não depende da quantidade de germens presentes na sementeira mas do maior ou menor poder impediante do sangue que os contem. Pudemos verificar cuidadosamente que nos nossos balões de cultura a sementeira de um unico bacillo *coli* fornecia em 24 horas cultura adulta do germen. Não é pois licito attribuir as hemoculturas tardias nos casos de septicemia *coli* a quantidades minimas de bacterias nas sementeiras.

Em nosso espirito decidimos esclarecer essa duvida assim que se nos offerecesse oportunidade. Essa appareceu em Abril de 1936 em um doente do Dr. Siqueira. Tratava-se de um homem com 40 annos de idade que durante um mez apresentou temperatura sub-febril, com falta de appetite, mal estar e que subitamente foi tomado de febre alta, dôr de cabeça, calefrios, sem nenhuma localisação perceptivel o que fez pensar em uma infecção pelo bacillo de Eberth. A hemocultura procedida no sexto dia da molestia foi positiva em 48 horas para *b. coli*. Repetida a hemocultura nessa occasião (8.º dia da molestia) o resultado anterior foi confirmado 48 horas depois. Instituiu-se então como tratamento transfusões diarias de 300 cc. cada uma, nos tres dias consecutivos. Esse tratamento foi immediatamente seguido como mostra a curva thermica aqui junta (Graphico 1), por uma queda definitiva da temperatura e convalescença sem accidente. O tratamento foi acompanhado pela vaccinotherapia autogena como tambem mostra o quadro thermico, e que se continuou até completar 12 injeções.

Pareceu-nos neste caso que a terceira transfusão talvez tivesse sido dispensavel. O proprio doente referiu que logo depois da primeira, embora a febre não tivesse cedido, se sentira melhor. O exame repetido do sedimento urinario não revelou nunca pús nem *b. coli*. Feita a tubagem duodenal foi obtida bile na qual se encontrou pús e *b. coli* em cultura pura.



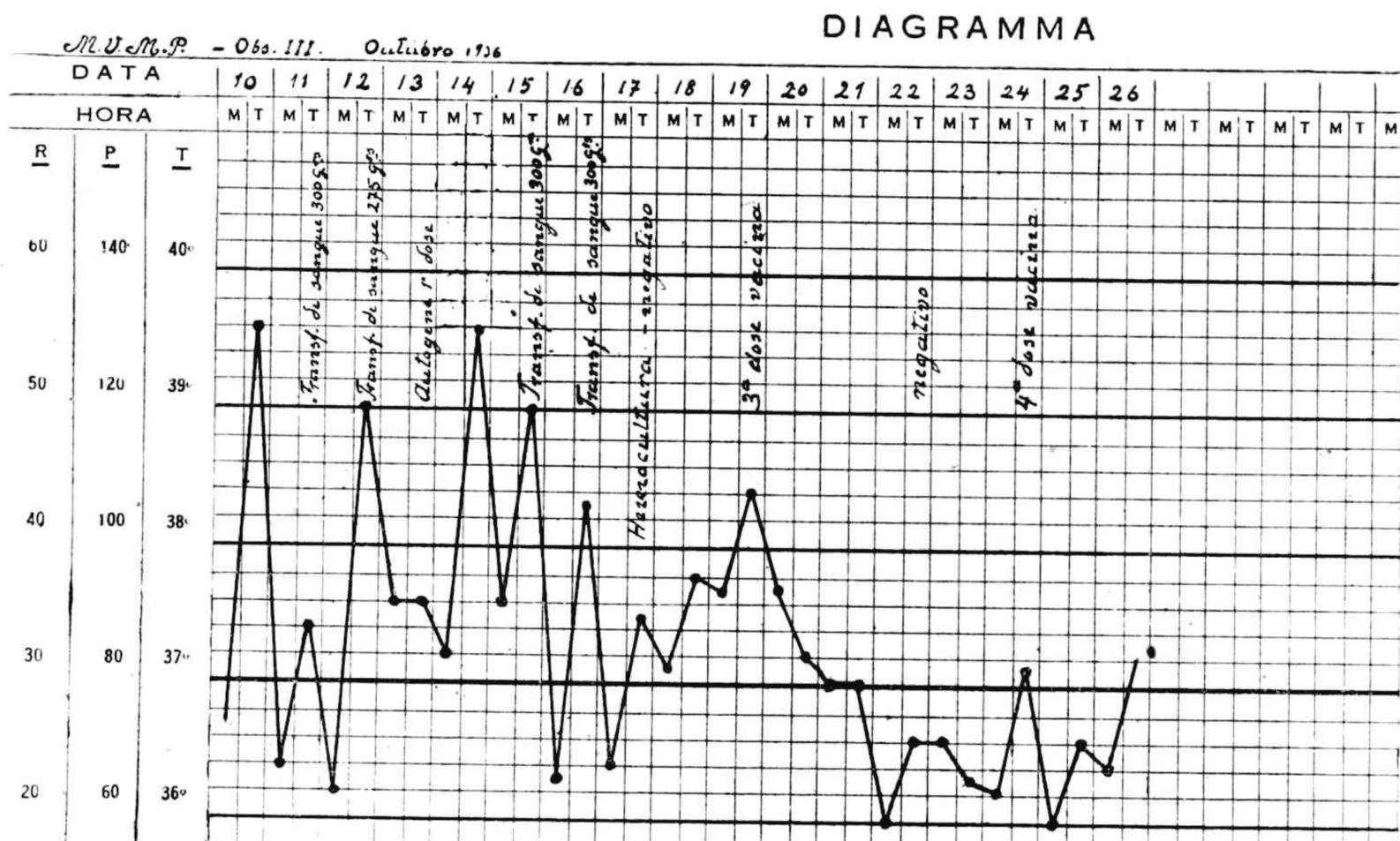
Graphico 1

A nossa terceira observação é ainda mais expressiva que a precedente para formar um juizo sobre a real excellencia deste methodo therapeutico nas septicemias por *b. coli*. Tratava-se de uma pobre mulher, M. P., com 73 annos de idade, em máu estado de nutrição, creada de servir. A sua temperatura oscillava entre 38 e 40°, era acompanhada de calefrios que se repetiam mais de uma vez nas 24 horas e seguidos de suores profusos. Nada faltava ao quadro clinico de uma infecção generalizada grave. A pedido do Dr. Bastos Netto, em Outubro de 1936, foi-lhe feita uma hemocultura que ao fim de 24 horas se mostrou positiva para *b. coli*. A repetição confirmou o resultado. Removida, a pedido da familia, para o Hospital S. Sebastião, foi internada no pavilhão Miguel Couto, dirigido pelo Dr. Sinval Lins, onde ficou sob os cuidados do Dr. Perroni, e onde se iniciou o tratamento pelas transfusões.

Ahi lhe foi feita uma nova hemocultura pelo laboratorio do hospital, que ao fim de 24 horas, se mostrou tambem positiva para *b. coli*.

O sedimento urinario desta doente mostrava a presença de uma grande quantidade de púz e *b. coli* em cultura pura. A doente é submettida em dois dias seguidos a duas transfusões de sangue de 300 cc.

Procedida então uma nova hemocultura, esta se apresenta ainda positiva para *b. coli*, mas, só ao fim de 48 horas de estufa. Foram-lhe feitas ainda mais duas outras transfusões, nos dois dias seguintes e a hemocultura procedida no dia immediato, permaneceu pela primeira vez indefinidamente esteril.



O graphico de temperatura que aqui apresentamos mostra, melhor do que quaesquer palavras, o resultado obtido pelo tratamento. Esta doente, já em plena convalescença, nos dias seguintes, forneceu hemoculturas positivas para *b. coli*, quando o sangue era colhido em veias que tinham sido usadas para o tratamento durante a molestia, ao mesmo tempo que o sangue colhido em veias virgens, fornecia hemoculturas negativas. Julgamos que essas hemoculturas positivas eram devidas á presença de germens vivos nos locais em que se tinham formado derrames sanguineos em virtude do tratamento. Esta observação nos fez pensar que uma causa semelhante possa ter induzido a erro numerosos autores que ultimamente, com tanta frequencia tem encontrado hemoculturas positivas para bacillo subtilis. É infelizmente muito menos raro do que se pensa a contaminação de preparados therapeuticos usados em injeccões. Ainda este anno tivemos occasião de isolar de uma doente um bacillo acido resistente pathogenico para o homem em lesões, produzidas pelo emprego de um producto injectavel<sup>6</sup>.

A nossa 4.<sup>a</sup> observação é a de um homem com cerca de 50 annos, doente do Dr. Bicudo de Castro, que no inicio da molestia accusava 3 grs. de uréa por litro de sangue e 2 grs. de glycose, cuja hemocultura foi positiva a primeira vez em 24 horas e a 2.<sup>a</sup>, apoz uma transfusão de sangue, em 48 horas. A temperatura depois de uma ligeira remissão tornou a subir e, apesar de abundantes transfusões, man-

<sup>6</sup> Sobre um novo bacillo acido resistente, pathogenico para o homem. - J. da Costa Cruz. Acta Medica, Abril, 1938.

leve-se elevada até o exito lethal, que se deu poucos dias mais tarde.

Finalmente a nossa 5.<sup>a</sup> observação é a de um homem P., com cerca tambem de 50 annos, que 24 horas apoz uma intervenção cirurgica, visando a retirada de um calculo renal infectado, apresentou febre alta acompanhada de calefrios. Durante tres dias se manteve neste estado. Foi-lhe feita uma transfusão sanguinea de 300 cc. e no dia immediato, a pedido do Dr. Carlos Werneck foi colhido sangue para hemocultura. Esta hemocultura permaneceu aparentemente esteril durante 48 horas, mas, ao fim do 3.<sup>o</sup> dia, mostrou-se positiva para *b. coli*.

Quando esse resultado foi consignado, o doente achava-se já apyrético, em franca convalescença, sem que houvesse tido necessidade de outras transfusões.

Do que ficou exposto se vê que o effeito das transfusões do sangue nas septicemias por *b. coli* é verdadeiramente surprehendente e o seu emprego nesses casos, pode-se dizer sem optimismo exaggerado, de indicação tão formal quanto a do sôro diphtherico na diphtheria. Nada de comparavel se obtem em septicemias de outra natureza com este methodo therapeutico em que os resultados, como acima vimos, nem sempre se coroam de exito. A que attribuir esse facto? Será que, as septicemias por *b. coli* são realmente mais benignas que as outras, ou será que sendo o *b. coli* um hospede habitual do intestino dos individuos normaes, esses individuos naturalmente se immunizam contra elle, e o sangue dos doadores se comporta assim como o de um animal activamente immunisado?

Tão expressivos quanto os resultados clinicos, são aquelles que se observam no periodo de incubação das hemoculturas. Á medida que o doente melhora as hemoculturas positivas são cada vez mais tardias. É um facto que observamos de um modo geral tambem em outras septicemias. Mas, no caso de septicemias por *b. coli*, está verificado que esse retardamento é devido não ao maior ou menor numero de unidades bacterianas presentes no material semeado, mas ás propriedades impiedentes do sangue que serve para a sementeira.

Antes de terminar, desejamos exprimir o nosso sincero reconhecimento a todos os collegas cuja collaboração foi referida neste trabalho, especialmente aos Drs. Paulo Cezar de Andrade, Affonso Mac Dowell, Haroldo Candido de Oliveira e Luiz Martin, cujo auxilio foi enorme.

Não podemos tambem, sem injustiça, esquecer o nome dos Drs. Cruvinel Rato e Rosa Martins, cujo serviço de transfusões de sangue é verdadeiramente irreprehensivel e sem o qual difficilmente poderiamos obter alguns dos resultados aqui consignados.

## CONCLUSÕES

1) A mortalidade das septicemias estreptococcicas attingiu 93 %.

Dentre 14 septicemias estreptococcicas restabeleceu-se apenas um doente cuja septicemia era consecutiva a uma infecção amygdaleana. Os outros casos eram todos de endocardite lenta com excepção apenas de um caso de septicemia puerperal e um caso de septicemia consecutiva a uma intervenção cirurgica.

2) As septicemias estaphylococcicas, 12 casos, deram-nos uma mortalidade de 58 %, apenas, o que se deve attribuir indubitavelmente aos tratamentos empregados. As transfusões de sangue não nos deram resultados nas septicemias consecutivas a furunculos, mas levaram regularmente á cura rápida de 50 % de casos de septicemias consecutivas a osteo-myelite apoz abertura e drenagem do fóco osseo.

3) O bacteriophago estaphylococcico, preparado sobre a amostra isolada do doente por hemocultura, em injeções endovenosas nos parece o tratamento que melhores resultados fornece. Com este tratamento curou-se um doente de septicemia originaria de um furunculo e casos consecutivos a osteo-myelites que não se haviam beneficiado com as transfusões de sangue. De outro lado todos os doentes que receberam duas injeções de bacteriophago apresentaram hemoculturas estereis no momento da 3.<sup>a</sup> injeção, isto é, 10 dias depois do inicio do tratamento.

Isto significa que o tratamento pelo bacteriophago cura a septicemia estaphylococcica em 100 % dos casos não impedindo todavia que apesar da infecção ficar limitada aos focos locais alguns desses doentes venham depois a succumbir.

4) A primeira injeção endovenosa de bacteriophago nos septicemicos segundo a technica que empregamos, nunca produz reacção perceptivel e de regra, tambem a 2.<sup>a</sup> injeção 5 dias depois.

Todos os doentes apresentaram, desde a terceira injeção, reacção violenta constituida por calafrios e ascensão thermica elevando-se a 40 e 41° de febre. Essa reacção que apparece desde a primeira injeção em doentes de infecção estaphylococcica mesmo grave mas sem septicemia attesta indubitavelmente a presença de anticorpos em circulação. O calafrio e a temperatura que se lhe seguem são o testemunho de um desequilibrio colloidal do plasma em consequencia da união antígeno-anticorpo *in vivo*, e não da absorpção de endotoxinas bacterianas como geralmente se crê. A mesma interpretação se deve dar a esses symptomas quando apparecem no inicio das septicemias o que sempre acontece.

5) Para que se constitua uma verdadeira septicemia não basta segundo crê Schottmüller, a existencia de um fóco de suppuração fechado, lançando bacterias na circulação, acompanhado de sympto-

mas clinicos mais ou menos alarmantes. Numerosos desses casos evoluem para a cura pela simples resolução da infecção local.

A verdadeira septicemia caracteriza-se de facto por uma alteração do meio sanguineo que consiste em uma completa indiferença para o antígeno do agente infeccioso.

Essa indiferença só se estabelece quando o meio sanguineo é esgotado dos seus anticorpos por sortidas frequentes de bacterias das infecções locais e explica a alta gravidade das verdadeiras septicemias porque essa indiferença traduz a abolição dos processos de defesa, bacteriolysis e phagocytose.

6) O tratamento das septicemias por *b. coli* por meio das transfusões sanguineas (uma transfusão diaria de 300 cc. durante 3 dias consecutivos) fornece resultados surprehendedentes e é de indicação tão formal quanto a do soro diphtherico na diphtheria. Com excepção de um doente que, no inicio do tratamento, apresentava 3 grs. de uréa no sangue, todos os doentes tratados por este methodo (quatro) sobreviveram.

Este tratamento foi sempre acompanhado, tão cedo quanto possível, afim de consolidar a cura, pela vaccinothérapie autogena.

### CONCLUSIONS

1) Mortality by streptococcic septicemias reached 93 %.

In 14 cases of streptococcic septicemia only one patient recovered, the septicemia being consecutive to an amygdalian infection. The other cases were all of septic endocarditis excepting one of puerperal septicemia and another of septicemia ensuing a surgical infection.

2) Staphylococcic septicemias (12 cases) gave us a mortality of only 58 %, a fact which doubtless has to be ascribed to the treatments employed. Blood transfusions gave us no results in septicemias subsequent to furuncles, but led regularly to a rapid cure in 50 % of septicemic cases subsequent to osteomyelitis after opening and draining the bone focus.

3) Intravenous injections of staphylococcic bacteriophage, prepared with the strain isolated by hemoculture from the patient, seem to be the treatment which gives better results. (Slow injections (40 drops per minute) of 15 c.c. of bacteriophage diluted in 200 c.c. saline, each 5 days). By such a treatment one patient recovered from a septicemia produced by a furuncle as well as cases subsequent to osteomyelitis that had not obtained good results from blood transfusions. On the other hand, all the patients who received two injections of bacteriophage gave sterile

hemocultures at the time of the third injection, that is 10 days after the beginning of the treatment.

This means that the treatment, by the bacteriophage, cures staphylococcic septicemia in 100 % of the cases; therefore, though the infection stays limited to local foci, this treatment does not prevent some of the patients to succumb afterwards.

4) The first intravenous injection of bacteriophage in septicemic patients according to the technique used, never produces an apparent reaction and, generally the same occurs with the second injection 5 days later.

After the third injection all patients presented a severe reaction manifested by chills and rising of temperature, fever going to 40 and 41° C. This reaction, which appears from the first injection in patients with staphylococcic infection, though severe, but without septicemia, doubtless proves the presence of antibodies in circulation. The chill and the temperature following it testifies the colloidal instability of the plasma resulting from the combination antigen—antibody *in vivo*, and not the absorption of bacterial endotoxins as generally accepted. The same interpretation has to be given to these symptoms when they appear at the beginning of septicemias a fact which always occurs.

5) For the constitution of a septicemia, according to Schottmueler, it suffices the presence of a closed suppuration focus discharging bacteria into circulation accompanied by more or less alarming clinical symptoms. Nevertheless many of such cases evolve towards cure after the mere resolution of the local infection.

In fact, the true septicemia is characterized by a change of the blood medium consisting in a complete indifference towards the antigen of the infectious agent.

This indifference only appears when the blood medium has exhausted its antibodies through frequent output of bacteria from the local infections and accounts for the great severity of the true septicemias because this indifference expresses the disappearance of defensive processes such as bacteriolysis and phagocytosis.

6) The treatment of septicemias caused by *Bacillus coli* by means of blood transfusions (one daily transfusion of 300 ccm. for 3 successive days) produces surprising results and is so formerly indicated as antidiphtheric serum in diphtheria. With the exception of one patient who, at the beginning of the treatment presented 3 grs. of urea in the blood, all patients (four) treated by this method survived.

As soon as possible, this treatment was always accompanied by autogenous vaccinotherapy in order to consolidate the cure.