

# Tifo exantemático neotrópico no Brasil (\*)

*Ensaio terapêuticos com a Penicilina*

pelos Drs.

Octávio de Magalhães e Adyr Rocha (\*)

No tratamento das formas graves do Tifo Exantemático Neotrópico no Brasil (moléstia de Pisa, Gomes e Meyer), já havíamos tentado, sem resultado, 20 drogas diferentes. É bem verdade que alguns técnicos americanos (BAKER e outros) têm aconselhado o emprêgo da Neoarsphenamina dissolvida em Metaphen, com o intervalo de 3 a 5 dias, na terapêutica da Febre Exantemática das Montanhas Rochosas.

Nas formas graves da moléstia brasileira experimental, essas experiências em nossas mãos falharam. Nos casos humanos graves, em os quais o fígado e o rim se apresentam, de regra, profunda e o que mais é precocemente lesados, em os quais a morte de 87 a 100% dos doentes se verifica dentro dos oito primeiros dias da moléstia, em 62,5% dos casos, um medicamento que não haja com grande rapidez sobre o vírus e pouco sobre os órgãos certamente será ineficaz. É necessário não esquecer que a maioria dos doentes chega às nossas mãos com três ou cinco dias de moléstia. Alguns permanecem apenas horas no hospital, antes da morte. A insuficiência hepática aguda e precoce, a nefrite com grande azotemia e a acidose que os casos não raros apresentam, desde os primeiros dias da moléstia, tornavam já, suspeita a terapêutica pelos arsenicais. Aliás, as formas graves da moléstia, as únicas que nos interessam no caso, de regra não permitem delongas, na intervenção terapêutica. Ou o medicamento agirá com rapidez ou chegará tarde. Tendo obtido por intermédio da Sra. D. V. Barros, a quem nos confessamos agradecidos, a Penicillina de Merck (Sodium Salt), resolvemos empregá-la experimentalmente, dada a pequena quantidade de material, com a raça VB do vírus Neotrópico no Brasil.

---

(\*) Trabalho do Instituto Oswaldo Cruz, Divisão de Estudos de Endemias. Laboratório de Fisiologia da Faculdade de Medicina da U. M. G.

(\*\*) Nota apresentada na seção de 11 de maio de 1944 da Sociedade de Biologia de Minas Gerais.

\* Recebido para publicação a 5 de julho e dado à publicidade em agosto de 1944.

Eis as experiências:

COBAIO N. 7.744 — Peso: 420 g. Inculado com o vírus VB.

Temperaturas: 39/39, 1/39, 2/39, 0/40, 1/40<sup>1</sup>, 6/40<sup>2</sup>, 4/40<sup>3</sup>, 2/40, 9/40, 9/39, 6/38, 4/38, 4/ + morte.

Reação testicular. Esplênomegalia. Congestão pulmonar.

---

1 = R.t.

2 e 3 = Injeções de Penicillina 1.6000 unid. Oxford viá intra-peritonal.

Empregadas 4 doses com 6 horas de intervalo.

---

A passagem do sistema nervoso central dêsse cobaio para o de n. 4.988 revelou a presença do vírus VB de acôrdo com o gráfico adiante.

COBAIO N.º 4.988 — Temperaturas: 38, 8/39, 6/39, 5/39, 6/39, 8/40, 5/40, 8/41, 0/40, 9 (R.t.) /40, 8/40, 0/39, 3/39, 4/ + morte.

Lesões típicas. Sementeiras do fígado e baço estéreis por 5 dias.

COBAIO N. 7.760 — Peso: 270 g. Inoculado com o virus VB.

Temperaturas : 39, 0/39, 4/38, 8/38, 4/39, 7/40, 4/40<sup>2</sup>, 2/40<sup>3</sup>, 0/ + morte.

Reação testicular. Lesões típicas.

---

2 e 3 = Injeções de Penicillina, 1.000 unid. Oxford, via intra-peritonal.  
Empregadas 4 doses com 6 horas de intervalo.

O sistema nervoso central dêsse cobaio foi injetado no de n. 7939, que apresentou o seguinte gráfico térmico :

COBAIO N.º 7.939 — Temperatura: 38, 8/39, 0/39, 2/39, 7/40, 5/40, 9/40<sup>1</sup>, 7/41<sup>2</sup>, 0/40, 9/39, 6/40, 2/40, 1/39, 8/39, 9/39, 8/, etc.

Não apresentando reação térmica durante os 15 dias seguintes, findos os quais, morreu apresentando esplenomegalia ligeira.

---

1 = R.t.

2 = Sangria de 3 cc. Inoculação no cobaio 4.654, o qual reagiu tipicamente, morrendo com lesões típicas.

COBAIO N. 7.398 — Peso: 350 g. Inoculado com o vírus VB.

Temperaturas: 39, 0/39, 1/39, 4/39, 5/39, 4/40<sup>1</sup>, 0/39<sup>2</sup>, 1/39, 2/38, 5/  
+ morte.

Ausência de reação testicular. Ligeiro aumento do baço.

1 e 2 = Injeção de 25.000 unid. Oxford de Penicilina, via intra-peri-  
tonial, em 5 doses fracionadas, aplicadas com 6 horas de intervalo.

O sistema nervoso desse cobaio foi inoculado no de n. 4.823, que apre-  
sentou o seguinte gráfico térmico :

COBAIO N.º 4.823 — Temperaturas: 38, 9/39, 4/39, 7/39, 6/39, 5/40,  
2/39, 4/39, 5/40, 0/39, 8/40, 0/39, 9/39, 0/ + sacrificado.

Reação testicular média. Esplenomegalia. Derrame seroso do peritônio.  
Inoculamos o sistema nervoso central nos cobaios 4.726 e 4.982.

O 4.726 não agiu tèrmicamente. Foi sacrificado no 13.º dia de moléstia,  
sem apresentar lesões.

O cobaio 4.982 reagiu e morreu com lesões típicas, de acôrdo com o se-  
guinte gráfico térmico:

COBAIO N.º 4.982 — 39, 4/39, 6/39, 2/39, 5/40, 0/40, 8/41, 0/40, 6/40,  
8/40, 7/40, 5/40, 7/ + sacrificado.

Lesões típicas.

#### TESTEMUNHO

COBAIO N.º 4.752 — Testemunho do vírus utilizado no cobaio n.º 7.398.

Temperaturas: 39, 0/39, 1/39, 0/39, 6/40, 1/40, 7/40, 6/40, 7/40, 8 (R.  
t.) /40, 8/40, 0/ + morte R. T.

COBAIO N.º 4.654 — Peso: 400 g. Inoculado com vírus VB.

Temperaturas: 38, 8/39, 2/39, 5/40, 1/40, 6/40<sup>1</sup>, 7/41<sup>2</sup>, 0/39<sup>3</sup>, 7/38<sup>4</sup>,  
1/ + morte.

1 = R.t.

2, 3 e 4 = Sangria de 3 cc. para inocular o cobaio n.º 4.886. Injeção posterior de 30.000 unid. Oxford de Penicillina, via intra-peritoneal, em 5 doses fracionadas de 6 em 6 horas. O sistema nervoso central do cobaio n.º 4.654 foi reinoculado no cobaio n.º 4.805.

---

COBAIO N.º 4.886 — (Presença do vírus antes da Penicillina).

Temperaturas : 39, 0/39, 2/40, 2/40, 4/41, 0/40, 8/41, 0/40, 2/40, 0/ + sacrificada. Lesões típicas.

COBAIO N.º 4.805 — Temperatura: 39, 0/39, 4/39, 9/40, 4/40, 7/40, 4/39, 7/39, 8/40, 8/40, 1/40, 0/39, 7/40, 1/39, 8/39, 1/39, 1/38, 7/38, 4/ + morte.

Ausência de congestão testicular. Baço normal. O sistema nervoso central desse cobaio foi passado para o cobaio de n.º 4.973, o qual não reagiu durante 17 dias, sendo sacrificado. Esplenomegalia de 2x1,2 cent. O sistema nervoso central deste cobaio foi passado para o de n.º 4.758, o qual apresentou o seguinte gráfico térmico:  
39, 0/39, 2/39, 5/38, 8/38, 9/40, 6/40, 4/40, 5/39, 6/ + morte.  
Lesões típicas.

---

COBAIO N.º 7.857 — Peso: 380 g. Inoculado com o vírus VB.

Temperaturas: 39, 0/39, 0/39, 2/39, 6/39, 2/39, 7/39, 4/39, 8/40, 2/40, 4/40, 8/40<sup>1</sup>, 4/38<sup>2</sup>, 5/ + morte.

Reação testicular. Esplenomegalia.

---

1 e 2 = Inoculação com 15.000 unidades Oxford de Penicilina, via intra-peritoneal, em 3 doses de 6 em 6 horas.

Com o sistema nervoso central desse cobaio reinoculamos o de n.º 4.843, que apresentou o seguinte gráfico térmico: 39, 0/39, 2/40, 0/40, 2/41, 0/40, 9/40, 1/39, 3/39, 2/40, 6/40, 5/38, 5/ + morte.

Reação testicular. Lesões típicas. Sementeira do baço e fígado em agar sangue, estéril.

## TESTEMUNHO

COBAIO N.º 7.099 — Testemunho do vírus utilizado no cobaio n.º 3.857.

Temperaturas: 39, 1/39, 1/39, 4/39, 5/39, 4/39, 4/39, 2/39, 6/39, 9/40, 5/41, 1/40, 1/40, 8/40, 2/ + sacrificado R. T.

COBAIA N.º 4.668 — Peso: 300 g. Inoculada com o vírus VB + 5.000 unid. Oxford de Pelicilina, *imediatamente* após a mistura, via intra-peritonal.

Temperaturas: 39, 0/39, 0/39, 2/39, 5/39, 7/40, 4/40, 8/40, 5/40, 5/40, 8 (R. v.) /40, 0/39, 4/39, 2/ + sacrificada.

Reação vulvar com zona de necrose local. Lesões típicas.

O sistema nervoso central foi reinoculado no cobaia n.º 4.840, o qual forneceu o seguinte quadro:

39, 0/39, 1/39, 2/38, 8/39, 2/39, 7/40, 2/40, 7/40, 2/40, 4/40, 0/ + morte.

Reação testicular. Esplenomegalia.

COBAIO N.º 4.753 — Peso: 380 g. Inoculado com o vírus VB + 5.000 unidades Oxford de Penicillina, *após 17 horas de contato na Frigidaire*, via intra-peritonal.

Temperaturas: 39, 2/38, 9/38, 5/38, 9/40, 7/39, 9/ + morte. Esplenomegalia. Ligeira reação testicular.

Peri-epatite purulenta ligeira. As sementeiras do fígado e do baço em agar sangue e simples ficaram estéreis. O sistema nervoso central foi passado para a cobaia n.º 7.925, a qual não reagiu térmicamente nem apresentou R. v. durante 16 dias, quando sacrificada apresentou esplenomegalia (2,5 x 1,5 cm.). O sistema nervoso central foi inoculado na cobaio 4.991, que não reagiu até o 14.º dia, quando sacrificado mostrou baço pequeno.

## TESTEMUNHO

COBAIO N.º 4.969 — Testemunho dos cobaios ns. 4.668 e 4.753.

Temperaturas: 39, 0/39, 4/39, 4/39, 7/40, 2/40, 2/40, 6/40, 3/40, 8/39, 8/ + morte R. T.

RESUMO: — Os autores descreveram as experiências com a "Penicilina Merck-Sodium Salt n.º 135", a fim de verificar a ação curativa sôbre a moléstia experimental dos cobaios.

- I — Apuraram que as doses pequenas, de 1.600 unid. Oxford, quando inoculadas nas primeiras 24 ou 48 horas do aparecimento da reação febril são impotentes para modificar o curso da moléstia, quer na curva térmica, quer nas manifestações testicular ou esplenomegálica;
- II — A Penicilina, quando empregada em doses mais altas, de 25.000 ou 30.000 unid. Oxford em 24 horas, via intra-peritonal, é capaz de provocar a normalização da temperatura, modificando de certo modo a virulência do vírus nos cobaios;
- III — faz baixar, com doses altas, mesmo injetada tardiamente, a temperatura de todos os animais, atenuando as manifestações viscerais;
- IV — o contato direto da Penicillina com o vírus, durante muitas horas, fê-lo perder a virulência.

Concluem que é possível, com doses mais fortes do medicamento, via intravenosa no homem, melhorar talvez a evolução mórbida das formas graves do Tifo Exantemático Neotrópico no Brasil, não devendo ser esquecido que elas matam 88 a 100% dos doentes.

#### ABSTRACT

The authors described the experiments with Penicillin Merck-Sodium Salt n. 135 in order to verify the curative action on the experimental disease of the guineapig.

I — They found that small doses, of 1,600 units, Oxford, when inoculated during the first 24 or 48 hours of the appearance of the feverish reaction are impotent to modify the course of the disease, whether in the thermic curve, or the testicular or esplenomegalic manifestations.

II — Penicillin, when used in larger doses, from 25,000 to 30,000 units, Oxford, in 24 hours through peritonal cavity is capable of normalising the temperature, modifying to a certain degree the virulence of the virus in the guinea-pigs.

III — In large doses, even when injected later, it causes the temperature to fall, in all animals, attenuating the visceral manifestations.

IV — Direct contact of Penicillin with the virus, during many hours, cause it to loose its virulence.

They conclude that it is possible perhaps with stronger doses of the medicine, through the veins in man, to better the morbid evolution of the serious forms of Neotropic Exanthematic Typhus in Brazil, not forgetting the death-rate of the patients is from 88 to 100 per cent.