

Contribuição para o conhecimento das doenças do grupo tifo exantemático no Brasil*

Octavio de Magalhães

(Com 2 quadros, 6 gráficos e 13 fotografias)

As doenças do grupo Tifo exantemático são representadas, no Brasil, pelas seguintes formas até agora bem equiparadas:

1.º — Tifo exantemático neotrópico	{	Goiás Minas Gerais Rio de Janeiro São Paulo
2.º — Tifo murino	{	Minas Gerais Rio de Janeiro Rio Grande do Sul São Paulo
3.º — Febre “Q”	{	Minas Gerais Rio de Janeiro São Paulo
4.º — Segundo Alves Meira		
<i>et al.</i> Molestia de Brill		São Paulo

O fim supremo dos estudos médicos, sob qualquer dos aspectos que os encaremos, é evitar as doenças e curar os doentes. Nem visa outro escôpo o estudo aprofundado das entidades mórbidas, pelo qual é possível atingir àquele ideal.

O tifo exantemático —, pelos conhecimentos a que chegamos, é um problema médico resolvido, profilática e terapêuticamente. Mas não custa dizer alguma coisa sôbre aquilo que nos pareceu a verdade, no nosso longo, contínuo e tenaz esforço de cêrca de 20 anos de observações e pesquisas. Procuramos esclarecer, lenta mas seguramente, vários capítulos dêsse importante grupo de doenças, principalmente na parte que se refere ao nosso país. A Monografia n.º 6 do Instituto Oswaldo

* Trabalho do Centro de Estudos do Instituto Oswaldo Cruz em Belo Horizonte e do Laboratório de Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais — Julho de 1955.

Cruz sintetiza bem quase tudo o que fizemos. Repetimos quase tudo, pois a demora na sua publicação obrigou-nos a publicações parceladas e a novos trabalhos complementares daquelas pesquisas.

Em trabalhos sucessivos, demonstramos que existe, entre nós, o Tifo exantemático neotrópico nos Estados de Minas Gerais. Em São Paulo. Rio de Janeiro: outros apuraram e já agora, também o encontrei em Goiás.

Temos a impressão que, com o tempo e maior densidade de população nas zonas rurais, a doença se estenderá a outros estados do Brasil, se não houver uma profilaxia racional e extensa da enfermidade. É bem possível que, existindo em outras unidades do Brasil, como em Minas Gerais, há mais de um século, tenham passado com diferente rótulo para os dados estatísticos. Assinalamos, também, agora em 1955, como já fôra feito em São Paulo pelo prof. HELVÉCIO BRANDÃO e outros colegas, a chamada febre "Q", que faz parte do grupo Tifo exantemático.

O Tifo exantemático murino apuramos pela primeira vez, em ratos em Belo Horizonte, em 1943 e, após, em Ouro Preto, em maio de 1949, aqui em casos humanos.

Este último trabalho foi enviado para publicação no *Brasil Médico* em 1953 e só foi publicado naquela revista em fevereiro de 1954. Havíamos enviado, anteriormente, uma "Nota Prévia" para aquela revista, em colaboração com o Dr. ADYR ROCHA, referente aos casos humanos de Tifo murino em Ouro Preto (maio de 1949, *Brasil Médico*, 6 e 13 de agosto de 1949).

A DENOMINAÇÃO

Mantemos ainda hoje a designação de "Tifo exantemático neotrópico no Brasil", para a primeira doença cujo vírus insulamos em 1933, atendo-nos a tão velha e discutida divisão zoogeográfica do mundo. Vamos mostrar por que assim o fazemos, menos por teimosia, que não é do nosso feitio, senão por convicção científica profundamente arraigada. Não importa que continuem no erro aqueles que querem chamar o doença de "Febre maculosa", denominação que se presta a várias confusões. Enganam-se duplamente. Primeiro, já o disse, discutindo o assunto amplamente na Monografia n.º 6 do Instituto Oswaldo Cruz, o exantema da doença é profundamente polimorfo, e não monomorfo. A doença não é só maculosa; é exantemática, o que é coisa absolutamente diferente e muito mais complexa. Não iria repisar aqui a questão.

O segundo engano, e êsse irrespondível, é o de dar nome novo, quando êles consideram a doença brasileira igual à das Montanhas Rochosas dos EE.UU.. Seria a mesma coisa que dar nomes diferentes ao "Cholera morbus", à "Peste bubônica", à "Váriola", à "Difteria", etc., quando observadas no Brasil...

Seria mais razoável, embora ainda anticientífico, como faz em trabalho recente ATTILIO MACCHIAVELLO, chamar a doença de Rocky Moun-

tain Spotted Fever, em todo o Continente, sob o título de Febre Exantemática Maculosa Americana.

Isto também não resolve a parte científica do problema. Primeiro, porque incorre no erro já citado, isto é, chamar de maculosa a doença; segundo, porque ela tem uma extensão considerável, ocupando toda a região neotropical, inclusive a Índia, segundo já foi apurado. Seria o mesmo que chamar "Doença de Chagas" de Tripanosomíase de Lassance...

Muito mais científica é a designação de "Neo-Tropical", com o clássico nome de "Tifo exantemático", acrescentando-se o País onde ela se encontra, de acordo com as variedades locais: Brasil, Índia, Colômbia, etc.

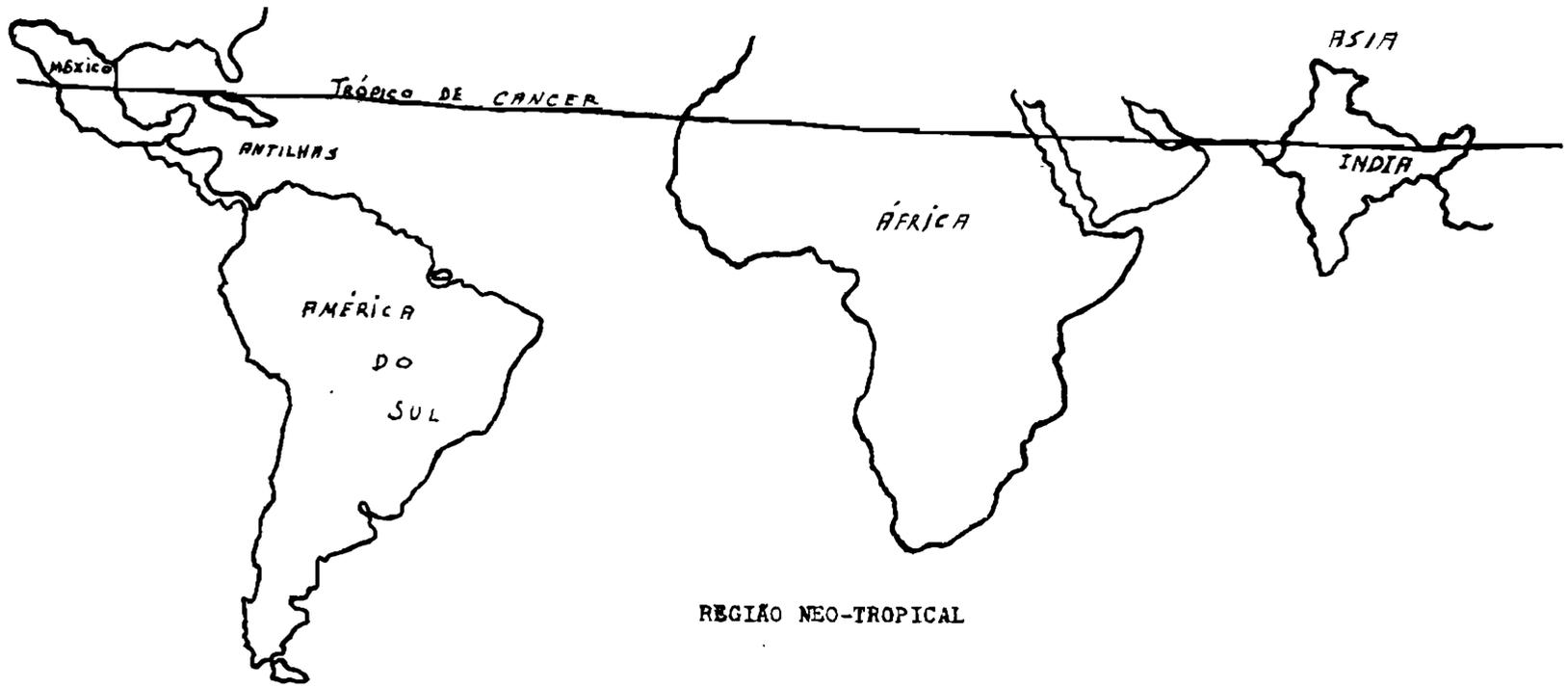
Os trabalhos de P. L. SCLATER (1857), TH. HUXLEY (1868) e R. R. WALLACE (1876) constituíram realmente a base para os trabalhos de zoogeografia da atualidade.

A. R. WALLACE fazia compreender a região Neotropical, a Chilena, Brasileira, Mexicana e Antilhana. A Enciclopédia Americana (ob. cit.) dá a definição de Região Neotropical, "Neotropical Region, the American Continent South of the Line, Together With the West Indians Islands, sometimes called Neogaea".

A Região Neotropical hoje, de fato, compreende uma grande parte do México. ENGLER, estudando a distribuição das plantas no período terciário, diz textualmente: "The Neotropical or South American element, with according to ENGLER, must have had in Tertiary times much the same character as the at now possessed by tropical Brazil and the West India" (Enciclopédia Americana, página 728). Ele achava que o Globo se dividiria em 4 regiões naquela época e que, mesmo modernamente, o Reino Vegetal está subordinado a este grande esquema: "Arcto-terciário", "Paleotropical", "Neotropical" e "Velho Oceânico". Como se vê, não se trata do Arquipélago da West Indian Islands, mas, realmente, da Índia Ocidental.

Seja como for, o aparecimento da doença do grupo Tifo exantemático das Montanhas Rochosas na Índia demonstra que não é razoável que se chame a doença de Febre Exantemática Americana, ou de Tifo Exantemático Americano. Ademais, sendo a região Neotropical, como é compreendida, muito mais vasta que a Neártica, àquela deve pertencer a denominação do grupo de doenças nela reinantes, parecendo que a Neártica foi invadida posteriormente à Neotropical.

Assim, pois, a minha designação de "Tipo exantemático neotropical" (no Brasil) é mais acertada do que aquelas que chamam "Febre maculosa" (qual delas?), Febre maculosa americana, Febre americana do carrapato, designações imprecisas, ou ainda Febre maculosa das Montanhas Rochosas, que também nada diz de certo, pois nem é só maculosa e nem das Montanhas Rochosas, senão que exantemática e de toda a vasta região neotropical, certamente com variedades regionais.



- I - Montanhas Rochosas
- II - Theophilo Ottoni (M.G.)
- III - Curral d'el Rei (Belo Hte.)
- IV - São Paulo

ONDE FORAM ENCONTRADAS E ESTUDADAS EM PRIMEIRO LUGAR

GRÁFICO 1 — Atlas Jackon, Novo Atlas do Mundo (Loose Leaf): 42

Ficaria, assim, mantida a antiga e certíssima designação de Tifo exantemático, como para o Tifo murino, o Tifo histórico, apenas com a determinante neotropical, isto é, referente à mais vasta região zoológica em que ela reina e que logo a separaria das demais do grupo. Como no fundo os AA. achassem erradas as anteriores denominações, resolveram apelar para o nome das Rickettsias. Mas também não há necessidade de recorrer à denominação "Rickettsiose", como já demonstramos em trabalhos anteriores, como ninguém chama a raiva de "Negriose" ou a sífilis de "Treponemose" ou ainda as disenterias bacilares de "Shigeloses", de "Bacilose de Koch" a tuberculose ou o mormo de "Malleomicose", ou ainda de "Chlostridiose" ao edema maligno ou a peste da manqueira...

Doenças há em nossa terra que foram certamente trazidas de outras regiões, pelos colonizadores ou estrangeiros. Por exemplo, a sífilis, a tuberculose, o gonocócio e a gripe dandêmica. Outras não. Assim, o grupo do Tifo exantemático, em algumas das suas formas, a febre amarela e, certamente, muitas espécies de vírus, alguns ainda desconhecidos que, certamente, serão elucidados quando estudados os portadores dessas viroses em nossas matas.

O que parece certo no Tifo exantemático neotropical, dada a evolução da doença nos EE.UU., de 1873 a 1954, é que ele se expandiu lentamente, ocupando estado por estado da nação norte-americana. Tem, pode-se dizer, os característicos de uma invasão recentemente estabelecida.

A antiguidade da doença em nosso país, certamente, conhecida há mais de um século no coração da América do Sul, região de Teófilo Otôni, no Estado de Minas Gerais, por exemplo, localidade esta completamente insulada do mundo exterior até há não muito tempo, Curral del Rei e seus arredores, inclusive o Cercado, arraial êste perdido no Centro de Minas, fundado na época das Bandeiras, fêz-nos pensar em duas hipóteses: primeira: foi da região Neotropical para a América do Norte (onde adquiriu característica própria) que a doença partiu e que, ocupando a maior parte da região Neotropical, assim se devrá chamar, apesar de haver sido estudada em primeiro lugar na variedade das Montanhas Rochosas. E' preciso não esquecer a antiguidade do homem brasileiro e que o "Tabardilho" talvez já existisse no Brasil, antes de 1500, conforme assegura SERAFIM LEITE, referindo-se a certa carta de ANCHIETA. As últimas verificações sobre a pré-história da Lagoa Santa, Minas Gerais, dão ao Homem de Confins, a idade de muitos milhares de anos.

A segunda alternativa é que, apesar do tronco comum hereditário, as duas doenças se desenvolveram insuladamente em cada país, com variações próprias regionais. Na primeira hipótese, a invasão se deve ter dado da região Neotropical para a Neártica, em época bastante recuada. O parasitismo deve ser velho como a vida sobre a Terra. E' mais fácil parasitar do que lutar para viver. As plantas parasitaram as plantas e estas os animais. O homem foi a última vítima, porque foi dos últimos a aparecer na terra.

A origem real dos agentes etiológicos das doenças do grupo Tifo exantemático deve ter tido um tronco único primitivo. É claro que, com toda origem da vida na terra, perde-se na penumbra de todas as incertezas.

Em primeiro lugar, certamente, eles viviam em vida livre. Parasitaram, depois, as plantas, tornando-se fitoparasitas. Depois, o convívio com os animais silvestres na macega, nos pântanos e nas florestas, fez com que estes se tornassem, a princípio acidentalmente e depois permanentemente, os novos hospedeiros. A passagem para o homem pela vida primitiva dos nossos ancestrais foi, e ainda é para muitos deles, um simples acidente no ciclo evolutivo dos parasitos.

Os trombidídios, casualmente se infestaram, nutrindo-se na seiva das plantas parasitadas. Picando sucessivamente os roedores e outros animais silvestres, no fim de certo tempo infestaram estes animais, naturalmente após um período de adaptação indispensável. Lembremos do tatu, como depositário primitivo do *Trypanosoma cruzi*, parasito este que só muito mais tarde, através dos triatomídeos, infestou o homem, invadindo-lhe as cafuas. É por isto que, ao nosso ver, são o Tsutsugamushi e o Tifo murino os primitivos elementos do grupo na série evolutiva.

Os ixodidas que se infestaram nos animais da selva já constituíram um passo à frente na transmissão para animais mais diferenciados e domésticos ou que coabitam com os homens. Daí o Tifo exantemático neotrópico e várias outras espécies semelhantes.

A diferenciação maior foi, sem dúvida, a transmissão pelo piolho do corpo, do chamado Tifo histórico, em ciclo fechado: homem-piolho-homem, certamente depois que o homem começou a se cobrir de vestimentos. Ainda hoje, vemos transmissores acidentais mais importantes, ainda não bem adaptados como vectores do Tifo exantemático neotrópico, os cimicídeos, que modificam o vírus às vezes, atenuando-o e transmitindo raças como a V.A.₁ e a V.A.₂ e mesmo, não raro, a V.B. na formação dos focos domiciliares.

É bem possível que, mais tarde, eles se possam tornar, como os carrapatos no exterior ou como os piolhos no corpo, nas casas, para o tifo histórico, em transmissores exclusivos da doença na região Neotropical.

É sabido que os carrapatos podem transmitir, por herança, o vírus do Tifo exantemático neotrópico. Isto se faz, porém, em pequena percentagem e daí a necessidade dos depositários de vírus na natureza, para conservação da espécie (vide adiante, nas estampas 1 e 2, as fotografias dos principais depositários).

Certamente na primeira hipótese, foram as migrações dos animais que levaram da região Neotropical a doença para os EE.UU. da América do Norte, lá se adaptando e até mesmo hoje, se não nos enganamos, estendendo-se para o Canadá. Mas a doença é menos dos EE.UU., região Neártica, que da região Neotropical, onde certamente, é mais antiga, pois a invasão da América do norte tem a característica das doenças recentes.

Há um acôrdo hoje para alguns técnicos, em pensar que o World Continente era uma imensa massa de terra que, de tempos em tempos, em vários períodos da formação terrestre, se separava ou se unia; daí a dificuldade, não raro insuperável, dos pesquisadores modernos em explicar a presença de certos grupos de animais de formação terrestre, tão distantes um do outro, mesmo em continentes separados pelos oceanos.

E' verdade que as migrações foram, em muitas épocas, trocadas. Haja vista a família "Equus". A América do Norte, segundo SIMPSON, foi o "homeland" dos cavalos que, da ponte do Panamá, passaram para a América do Sul. Durante o cetáceo superior, até ao fim do oligocênio, o Istmo do Panamá esteve emerso, interrompido no miocênio, restabelecido no miocênio médio durante algum tempo, deixou insulada a América do Sul até o fim do pleocênio. A imigração da fauna se deve ter apurado quando, no pleocênio, se deu a emersão definitiva do Istmo do Panamá.

G. G. SIMPSON diz textualmente: "Pouco antes da união dos dois continentes, a América do Sul tinha cêrca de 29 famílias de mamíferos terrestres e a América do Norte, 27. Com duas exceções duvidosas, não havia nenhuma família em comum. Pouco tempo depois da união do pleocênio, possuíam 22 famílias em comum".

E' preciso lembrar ainda que, na época pré-siluriana, o mar Mediterrâneo dominava a chamada bacia Amazônica. Êste era fechado a leste e limitado ao sul e ao norte pelos grandes maciços arqueanos do Brasil Central e das Guianas.

Na era carbonífera, a região da bacia recuou, pela afastamento do oceano e os rios formados, desaguaram no Oceano Pacífico. Com o levantamento da Cordilheira dos Andes, no cretáceo, formou-se um lago de água doce e, afinal, no terciário, cobriu tôda a bacia Amazônica. Não se sabe bem por que, no fim dêsse período, a margem oposta do lago cedeu e as águas começaram a correr para o oceano Atlântico. Foi nessa região que se formou a floresta Amazônica, com a fauna e a flora das mais características, insulando durante tantos séculos as populações de quase tôdas as regiões Sul-americanas, explicando o insulamento genético da fauna da região.

A existência já vislumbrada na Índia, parte da qual, para ENGLER, está na região Neotropical, mostra, portanto, claramente, que a designação não pode mais ser de "Febre exantemática das Montanhas Rochosas", nem "Febre exantemática americana" sòmente, senão que terá que ser muito mais ampla pra êsse grupo de doenças ou para a doença pelos unicistas, isto é, de Tifo exantemático neotrópico, no país onde fôr encontrado: no Brasil, na Colômbia, nos EE.UU., na Índia, etc. Esta designação, sim, separaria imediatamente de todos os grupos de moléstias semelhantes: Tifo exantemático histórico, a Doença de Brill, o Tifo exantemático murino, a Febre "Q" americana, etc., e conservaria designação histórica e certíssima de Tifo exantemático. Mesmo não

aceitando as idéias de ENGLER, pelo conceito da paleontologia moderna, a simples existência da doença na Índia justifica a precariedade das denominações acima referidas.

E' necessário não esquecer ainda a existência de outra doença asiática, o Tokelau e a brasileira nos sertões de Mato Grosso, o Chimberé, tão bem estudados pelos professôres R. BLANCHARD, ROQUETE PINTO e O. DA FONSECA.

Alguns autores tentam ainda separar o grupo que êles chamam de Tifo exantemático, das Febres exantemáticas. No primeiro grupo, nas culturas mistas, as Rickettsias não invadiram os núcleos das células dos tecidos. Nas segundas, elas parasitariam os núcleos celulares.

Naturalmente, nós não discutiremos êste pormenor, bastando lembrar a discussão que houve em tôrno do valor patogênico das "Neisserias", que eram encontradas dentro e fora as células. Achamos, porém, nós, diferenças entre a doença das Montanhas Rochosas, norte-americana (R.M.S.F.) e aquela que apuramos no Brasil, sob a designação de Tifo exantemático neotrópico. Seria uma variedade daquela doença.

Daremos, uma por uma, as razões por que assim pensamos. Antes, porém, vamos sintetizar, pelos nossos trabalhos,

O QUE FIZEMOS EM MINAS GERAIS

Separaremos, um por um, os pontos fundamentais dos nossos trabalhos, a maior parte dos quais foi resumida na Monografia n.º 6 do Instituto Oswaldo Cruz.

Em maio de 1933, isolamos a raça V.B. do vírus brasileiro, caracterizando definitivamente a doença em Minas Gerais, afastando a possibilidade de outras ou de grupos semelhantes.

Em segundo lugar, de 1933 a 1937, estudamos as formas clínicas, inaparentes, benignas, graves, com a subdivisão comum, meningo-encefálica (meningo-encefalo-mielite aguda hemorrágica), anúrica e fulminantes, completando os pormenores da descrição clínica, em 1940 e 1941, em que mostramos a necessidade de se reformar a noção sôbre a epidemiologia da doença. Êstes fatos vinham modificar, também, inteiramente, o que se afirmava sôbre os aspectos clínicos da doença.

Em 1939, MEGAW encontrou formas semelhantes na Rocky Mountain Spotted Fever.

Em terceiro lugar, em 1933, apuramos que o *Cimex lectularius* era portador do vírus brasileiro V.B. e provamos depois disto, em várias observações, que êle era capaz de transmitir a doença. A importância, porém, do percevejo, era principalmente pela possibilidade de inocular as raças atenuadas e, portanto, de provocar, por uma moléstia benigna, uma imunidade natural à raça V.B.. Esta possibilidade foi confirmada na Febre exantemática das Montanhas Rochosas, em 1953.

Em quarto lugar, em 1934, surpreendemos na natureza, naturalmente portador da raça V.B. do vírus brasileiro, o *Amblyomma cajennense*.

Em quinto lugar, de 1935 a 1937, completando o trabalho em 1940, mostramos o papel do cão (*Canis familiaris*) como depositário do vírus

e a importância dêsse fato na formação dos focos domiciliares. Queremos assinalar bem, para evitar confusões, que não foi apenas uma prova de laboratório, para achar mais um animal sensível, senão que a importância epidemiológica do cão, como fator de difusão da doença. Isto era tanto mais importante quanto provamos, na mesma ocasião, que o animal podia infectar-se pela via digestiva. GEORGE BLANC e al., desde 1938, haviam provado que a via de transmissão ao homem, do Tifo murino, as mais das vezes era pelas vias das mucosas: bucal, ocular ou nasal.

Foi por esta ocasião também (1936-1939), como já havíamos mostrado em 33 e 34 para o gambá (*Didelphis marsupialis*), que o homem (*Homo sapiens*) poderia ser portador pela forma inaparente, do vírus V.B. da raça brasileira.

Em sexto lugar, mostramos em abril de 1937 que o *Dermacentor andersoni* era capaz, também, de transmitir a doença.

Em sétimo provamos em 1947, que a cabra (*Capra hircus*) pode albergar o vírus, sendo importante vetor para dentro dos domicílios na roça, pois em muitos lugares coabita com o homem, mostramos mais tarde, podendo transmitir a doença pelo leite (1948), tal qual hoje se admite para a transmissão do vírus da febre "Q" (MARMION, R. P. — ob. cit.).

Em oitavo lugar, apuramos a presença de epidemias maciças familiares, já registradas desde 1933, tôdas de formas graves mortais, chegando, não raro, a 12 casos na mesma residência, num espaço de tempo relativamente pequeno. Não vimos fato semelhante referido na doença da Norte-América.

Em nono, mostramos, em março de 1942 e maio de 1943 que existiam, pelo menos, 3 raças de vírus brasileiro, que denominamos V.B., raça virulenta clássica, fixa; V.A.₁ e V.A.₂ de menor poder letal, mas podendo transformar-se, pelas passagens, nas propriedades da raça V.B.. Eb 1954, WINSTON H. PRICE (ob. cit.) admitia a existência de 4 raças ou amostras do agente etiológico da doença norte-americana: "Our results indicate that at least four different representative strains of *R. rickettsii* can be distinguished in the United States" (Strains. R.S.F. and U.). Diz que R. R. PARKER já pensara nisto e lastima que os pesquisadores não tivessem atentado logo ao fato.

Provamos nesta ocasião que a raça fraca podia imunizar contra a raça virulenta e, com êste critério, podemos afirmar hoje que, no período já adaptado, a raça de vírus V.A.₁ ora imuniza ora não o animal sensível contra a raça V.B. (ob. cit., pág. 77). "Isto traz certa esperança de que talvez, partindo de uma raça como a V.A.₁, se consiga obter uma vacina semelhante à já conseguida com a amostra "E" do Tifo exantemático histórico".

E' interessante citar êstes dados, porque agora, em setembro de 1954, disseram WINSTON H. PRICE & al. (ob. cit.): "It has been shown that under certain conditions a low virulent T-type strain of "*R. rickettsii*" will protect uinea pigs against a highly virulent R-type strain of "*R. rickettsii*".

Veremos adiante que a mesma raça americana exaltada pela passagem através dos carrapatos (Andersoni) nem sempre confere imunidade contra a raça V.B. brasileira. A imunidade de um indivíduo depende mais de fatores pessoais que do tipo da raça observada. Quais seriam estes fatores? Serão os hormônios dos artrópodos que fazem variar a virulência e, pois, também a imunidade? Serão fatores próprios do ciclo do vírus? É assunto a esclarecer.

Em décimo lugar, de janeiro a abril de 1948, provamos que o *Amblyomma cajennense* necessitava de, pelo menos, 36 horas de fixação num hospede, para transmitir a doença, fato este de grande importância na profilaxia racional da infecção e, principalmente, na explicação de fatos de epidemiologia, ligados à passagem de pessoas não imunes, pelas zonas onde a moléstia reina.

Mostramos também, desde 1938, que os carrapatos infestados necessitavam de uma sucção de sangue inócua para estes animais, para que se pudessem tornar definitivamente infectantes, em novas picadas.

Em décimo primeiro assinalamos que, em 1939, descrevemos, em resumo, a parte anátomo-patológica da doença, frisando ali, pela importância, a que chamamos "necrose salpicada" do fígado que, mais tarde, dissertamos pormenorizadamente.

Em décimo segundo: de 1939 a 1940, fizemos em companhia do Dr. RENATO PENA, estudos electrocardiográficos da doença e numerosos exames de laboratório.

Décimo terceiro lugar — De 1940 a 1943, demos as bases anátomo-patológicas da forma meningo-encéfalo-mielite hemorrágica da doença.

Em décimo quarto lugar — Neste mesmo ano, assinalamos a doença no estado de Goiás. Devemos aqui anotar que no laboratório demonstramos ser possível, colhido o sangue, em certas condições, obter ainda a infecção experimental típica, 3 ou 4 dias após a colheita, inoculando em animais sensíveis, fato este que permite uma verificação mais rigorosa dos casos assinalados em locais distantes dos laboratórios de pesquisas.

Finalmente em décimo quinto lugar, quando tratamos da designação pela qual deveria ser anotado o grupo dessas doenças e que muitos quiseram substituir pelo de Rickettsioses, dissemos naquela Monografia (página 7) que uma coisa desde logo perguntaríamos: que seriam rickettsias? Em segundo lugar, se já havia sido fechado o ciclo de Pasteur, com estes micróbios.

Na página 731 daquela Monografia, dissemos: "Não podendo mais firmar determinados pontos indispensáveis à boa doutrina experimental, os sábios modernos, dos mais acatados, acharam que o Proteus X, na sua variada família, as Rickettsias, também de espécies multiformes e o vírus, são fases de um mesmo micróbio".

No livro de EBELIN L. OGINSKY e WAYNE W. UMBREIT (página 333) (ob. cit.), lemos: "Rickettsia. These organisms, while intracellular parasites, differ from the viruses in that they can be observed in the light microscope, although some people think that it is only the lesion produced by the organisms that is visible. The visible "organisms" in a ri-

ckettsia-infected cell appear to be very much like the mitochondria; hence the supposition in some quarters that the visible unit is a "damaged" mitochondrion and that the infectious agent is actually invisible". Estes autores fazem parte do Merk Institute for Therapeutic Research.

Não somos assim radicais. Pensamos, todavia, que há, no ciclo evolutivo do agente das doenças do grupo Tifo exantemático ou nas Rickettsias uma fase invisível aos microscópios comuns. É, aliás, o que vemos em bactérias de organização muito mais complexa. Os nossos conhecimentos sobre o ciclo bacteriano do tipo L e das formas L das bactérias mostram nitidamente que elas podem ter "formes maines, dont quelques un ont les dimensions d'un virus de taille moyenne" (ROBERT TOULASHE). O conceito de que as formas L das bactérias são avirulentas também já não persiste após as pesquisas de LAVILLAUREIX (1954), que mostrou a existência de amostras da forma L fixas, altamente virulentas para os animais de laboratório.

Não seria, pois, de admirar que as Rickettsias também tivessem destas formas em todo o grupo das doenças do Tifo exantemático. Aliás, o agente da febre "Q" é filtrável. Foi por isto que, no decorrer dos nossos trabalhos, falávamos sempre de modo geral, de virus. É isto, aliás, que explica certas experiências do Tifo exantemático neotrópico, em as quais se reproduz a doença, inoculando material virulento após a filtração, em velas L de Berkfeld e a dificuldade de se encontrar em tecidos de alta e conhecida virulência, as verdadeiras Rickettsias. É esta a dificuldade a que se referem SMITH & MARTIN (ob. cit.), quando afirmam, referindo-se à *Rickettsia burnetti*: "No rickettsia, however, could be demonstrated in the animal or the human material". (Lillie, Permi and Armstrong, 1941).

A cultura em tecido e embrião de galinha pode ser portadora, também, do virus, tão bem como as Rickettsias, e não é fácil separá-los no estado atual dos nossos conhecimentos. E perguntamos: Não seriam as formas invisíveis nas culturas e embriões de galinha no Tifo exantemático neotrópico, que existem nas primeiras passagens, onde dificilmente ou não se encontram rickettsias e só nas passagens posteriores é que podemos verificar a sua presença, sendo, todavia, as primeiras, altamente virulentas para os animais sensíveis?

Como vemos, não eram injustas as nossas verificações sobre numerosos problemas, ainda abertos, nessa tão importante questão do grupo das doenças do Tifo exantemático.

Devemos assinalar que muitas das nossas observações foram depois apuradas pelos técnicos americanos na doença naquele país. Reivindicamos, portanto, para a nossa terra, estes dados originais que, como sempre, não são citados.

Em fevereiro de 1950, iniciamos a terapêutica pelos modernos antibióticos, empregando a Penicilina, a *Aureomycinetina*, a *Chloromycetina*, a *Terramycina*, e, agora em 1954, a Tetracina, tendo também, em 1950, usado o PABA como terapêutica para as formas graves.

A *Terramycina*, com a qual iniciamos a terapêutica em abril de 1950, a nosso ver, resolve definitivamente o problema da terapêutica das formas graves de Tifo exantemático neotrópico no Brasil.

CLÍNICA

O síndrome clínico das doenças do grupo Tifo exantemático não é suficiente para decidir a diferenciação. Todo grupo tem uma tríade que, em certas formas, se confunde de modo absoluto. Há uma constante mórbida para todos êles. É impressionante a semelhança da doença brasileira, por exemplo, com a do Tifo histórico ou do piolho nas linhas mestras dos achados clínicos. É só ler com atenção os magistrais capítulos da doença reinante em países da Europa, com a que apuramos no Brasil. São diferenças insignificantes. Foi mesmo esta semelhança de aspectos clínicos que trouxe a confusão entre a doença de Weil e a febre amarela. Isto nos leva cada vez mais a crer no tifo exantemático num tronco único, filogenético, para tôdas as doenças dêste grupo. Doenças, talvez, primitivamente das plantas, destas passaram para os roedores ou outros animais silvestres. O tifo murino e o Tsutsugamushi seriam os representantes primitivos da doença. Êles independem do homem para viver. Só por acaso é que o parasitam. Dessas infecções primárias, acidentalmente através dos vectores, passariam para os homens de vida primitiva, em contacto directo e freqüente com a Natureza, nos campos, macegas ou matas. O tifo do piolho é o representante mais afastado do tipo primitivo, pela adaptação completa ao homem e com o ciclo piolho-homem, homem-piolho.

Pelos séculos afora, e as passagens pelos vectores diferentes nos Continentes, firmaram-se as raças e talvez sub-raças com que a doença se apresenta no Universo. O aspecto geral ficou o mesmo, mas a transmissão e os pequenos pormenores clínicos variaram. Mas êstes, por si só, principalmente nas formas levíssimas, não têm elementos para separar as variedades mórbidas do grupo, tão próximo são êles, no quadro com que se apresentam nos diversos continentes.

LABORATÓRIO

Aqui sim, podemos encontrar nos vários setores diferenças marcadas. Em primeiro lugar, estudaremos os dados que o laboratório colheu pela apuração e confirmação dos casos, a fim de traçar o quadro epidemiológico da doença, compará-lo com a chamada Febre exantemática das Montanhas Rochosas (R.M.S.F.).

EPIDEMIOLOGIA

À primeira vista, pela análise dos gráficos, o primeiro colhido por THOMAS G. HULL (ob. cit.) e aquêle que conseguimos em Minas, parece não haver diferença na doença americana da brasileira. Analisemo-los.

Os norte-americanos mostram que a doença se inicia na primavera; a brasileira começa no princípio do outono. O máximo da curva da

doença brasileira se verifica no inverno, caindo abruptamente ao se iniciarem a primavera e o verão. Isto se prende, certamente à atividade vital dos vectores. No Brasil, em Minas Gerais que mais de perto conhecemos, há nos campos e macegas, durante todo o ano, carrapatos sob tôdas as formas de evolução, variando apenas a quantidade e a qualidade. Em nosso caso, já o dissemos, o fator principal como vetor — *Amblyomma cajennense* em primeiro lugar — necessita de uma sucção de sangue prévia, para se tornar infectante. As larvas do carrapato, que trazem hereditariamente o vírus (não devem ser muitos: talvez 10 a 30%) precisam sugar, antes de se tornarem infetantes, já agora no período de ninfa, sendo aqui as maiores responsáveis pela transmissão da doença, nas formas graves, em setembro, quando dominam. Isto não afasta a possibilidade da infestação pelas próprias larvas, em certas condições, pelos adultos e percevejos. Além disso, haverá certos fatores do próprio vírus ou das estações do ano e da maior ou menor disposição das pessoas imunes à picada dos vectores infetados, que influem na questão.

REPRESENTADO O NÚMERO DE CASOS DA DOENÇA AMERICANA (LÉSTE E OESTE) E DO BRASIL (MINAS GERAIS, FORMAS GRAVES), DURANTE OS MESES DO ANO

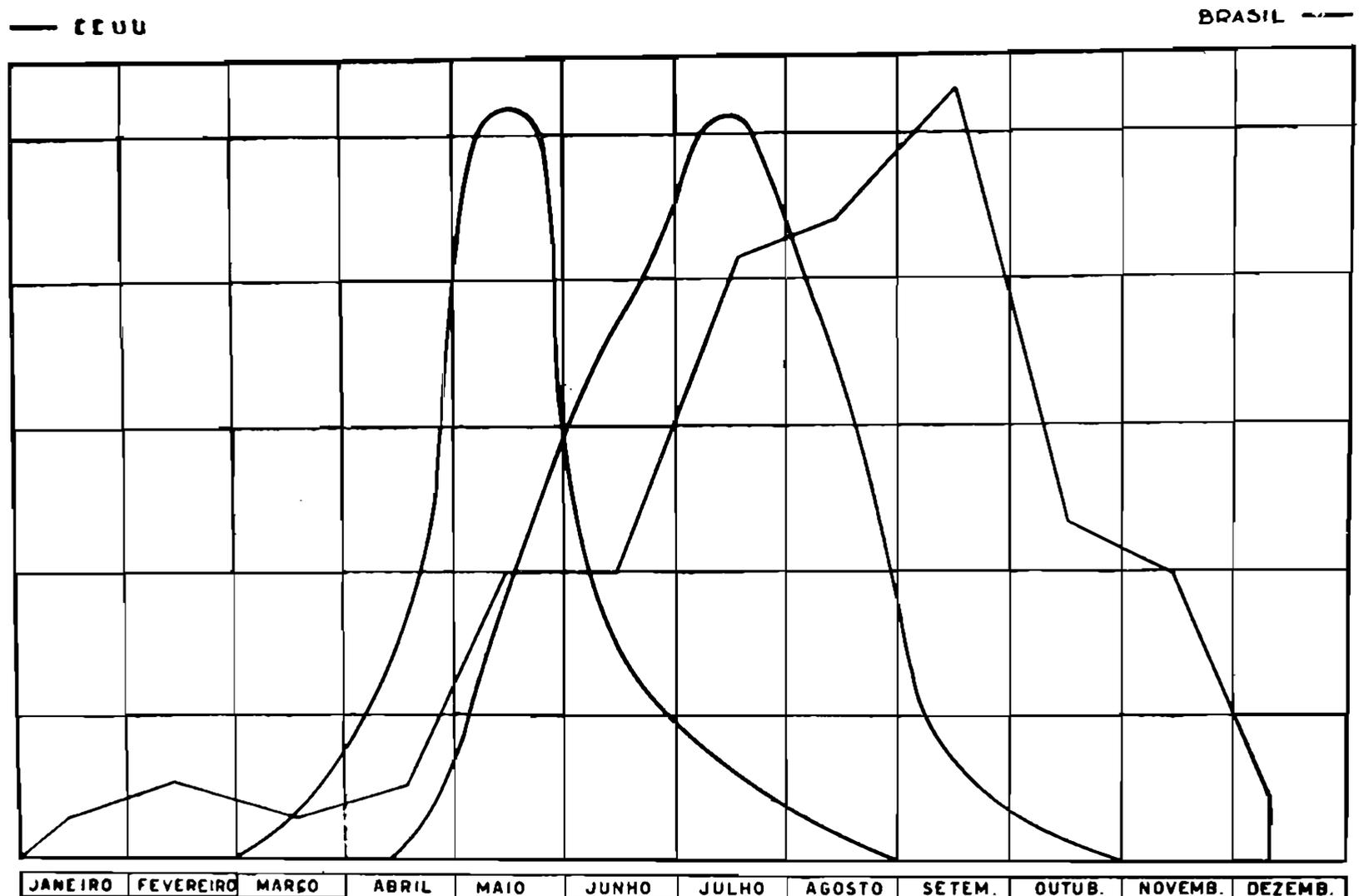


GRÁFICO 3

E' necessário, porém, assinalar que êstes gráficos não dizem tudo. Eles se referem, de regra, sòmente às formas graves da doença, passando despercebidas e não registradas as formas inaparentes, benignas

e fulminantes. E' bem possível que, se tôdas estas formas clínicas entrassem no cômputo total, os resultados seriam ainda mais acentuadamente diferentes.

Na edição de 1948, de Thomas Rivers (Viral and Rickettsial Infection of Man), HERALD B. COX disse (pág. 496): "Man is an incidental victim to spotted fever and is in no way responsible for the maintenance of the infection in nature, which is due largely to ticks and the wild rodents on which they feed".

Em parte se aplica à doença brasileira. Mas, entre nós, como provei, o homem pode ser *portador* das raças brasileiras de V.A.₁, V.A.₂ e mesmo V.B. (doença inaparente), durante muito tempo, sendo hospedeiro e foco propagador do vírus.

Na epidemiologia da doença no Brasil, podemos dizer que o vírus jamais atravessa a pele ou mucosa sã, mesmo quando a primeira é raspada com navalha, deixando uma superfície ligeiramente sangrenta. No mesmo livro, o mesmo autor diz, referindo-se a êste fato: "Spencer and Parker (1930) showed that tick rickettsiae would produce infection of Guinea pigs through the unabraded skin and uninjured conjunctival sacs, and suggested that infection in man in this way is a distinct possibility and doubtless occurs occasionally. Infection in such a manner could occur if an infected tick is crushed between the fingers when handpicking ticks from horses, cattle, dogs or others animals, or when handling tick-infested small animals (rabbits, ground squirrels, etc.) that had been trapped or shot. Fresh tick feces are also infectious, but the rickettsiae in feces are much less virulent than in tick tissue and apparently will not infect through unabraded skin. However both tick tissue and tick feces can produce infection through an abrasion".

Eis as nossas palavras: "O vírus não atravessa a pele sã e também não o conseguimos fazer atravessar a pele previamente raspada com navalha, esfregando, durante algum tempo, material virulento sobre o local. Não atravessa, tampouco, a conjuntiva ocular intacta. O contágio direto, se existe, é raríssimo. De mais de duas centenas (270) de necrópsias que fizemos, de indivíduos mortos com o Tifo exantemático neotrópico, seguramente 60 foram feitas sem máscara, sem óculos, apenas nos protegendo com duplos aventais e luvas, devendo assinalar que numerosas vêzes necropsiamos poucas horas após a morte e até mesmo minutos após, quando o sangue e os tecidos ainda eram certamente infetantes. Não raro, fazíamos duas necrópsias num mesmo dia, em sala deficiente de ar, espaço e material. Alguns dos nossos auxiliares tiveram, por inadvertência, a face suja de material dos cadáveres humanos e com o sangue de animais em pleno período febril da moléstia. Um ou dois desses auxiliares teve o dedo cortado pela tesoura que servia na necrópsia. Cerca de 200 doentes passaram pelo Hospital Cícero Ferreira. Foram tratados carinhosamente, em manipulações diárias, com sangrias, lavagens intestinais, etc., tomando-se apenas os cuidados comuns das moléstias infeto-contagiosas em geral e, todavia, nem um único médico, enfermeiro, auxiliar ou servente, contraiu a moléstia.

ANATOMIA PATOLÓGICA

WOLBACH tentou recentemente fazer estudos comparativos entre as lesões de vários tipos de doenças do grupo Tifo exantemático. Com sinceridade achamos que aqui ainda não é possível estabelecer fronteiras definitivas entre os diferentes elementos do grupo, tal como acontece com a clínica; apesar disso, assinalamos, por exemplo, que entre nós são freqüentes os ataques ao sistema nervoso e seus envoltórios, servindo mesmo de base para o estabelecimento de uma variedade clínica meningo-encéfalo-mielite hemorrágica, isto é, forma nervosa.

Diz o autor, referindo-se ao coração: "the order of degree is tsutsugamushi disease, typhus and Rocky Mountain spotted fever".

Entre nós, o ataque ao miocárdio é freqüente, pela clínica que desaparece com a convalescência.

Diz o autor ainda: "Another occurrence in tsutsugamushi disease, not observed in typhus and Rocky Mountain Spotted Fever, is involvement of the serous mesothelium of pericardium and pleura, shown by swelling, proliferation and serous exudation unassociated with pericarditis of pneumonia of bacterial origin". Entre nós são comuns, e assim por diante.

Aliás, como vemos, são pormenores de patologia que, a meu ver, não bastarão para separar moléstias tão próximas no grupo Tifo exantemático e tão variáveis nas diferentes formas com que se apresentam.

INOCULAÇÃO NO CARNEIRO (OVIS ARIES)

LEMONS MONTEIRO já havia mostrado a dificuldade de se infetar carneiro com o vírus V.B. brasileiro. Nós também a encontramos e, se bem que tivéssemos obtido, trabalhando com animais jovens e adultos, ligeira ascensão térmica, não conseguimos insular o vírus do carneiro, injetado com raça virulenta fixa brasileira (V.B.). Nem do sangue, nem do leite, mesmo injetando as 3 variedades, V.B., V.A.₁ e V.A.₂. Ora, nos EE.UU., fácil foi a BADGER infetar carneiros novos com o vírus da Febre Exantemática das Montanhas Rochosas, reinsulando o mesmo do sangue no 4.º, 6.º, 8.º e 10.º dia após a inoculação virulenta. É esta uma diferença bem assinalada.

Nos EE.UU., portanto, o carneiro terá um grande papel como depositário do vírus e, no Brasil, principalmente no sul, de importância relativamente nula.

VACINAÇÃO

Empregamos os seguintes símbolos:

- V.P. = Vacina Parker, Norte-americana n.º 1372
- V.C.B. = Vacina Tipo Cox, brasileira
- V.S.P. = Vacina Tipo Parker, de São Paulo
- V.B. = Virus clássico virulento fixo, brasileiro
- V.R.S.M.F. = Virus da Rocky Mountain Spotted Fever

Quadro 1

OBSERVAÇÕES	Quantidade	Número de animais	Espécie	Reinoculados	Resultado
b) Vacinação heteróloga: V.P. x V.B. — 1933-1935					
Minhas observações em Minas Gerais V.P.....	1cm ³	20	Cobaios	V.B.	2 abandonados. 12 reagiram e morreram com lesões típicas. 6 reagiram acima de 1 grau, mas não morreram. Testemunhas ++.
Lemos Monteiro. São Paulo, 1933/4, V.P.....	1cm ³	5	>	Mais V.B.	3 reagiram tipicamente. 2 não reagiram.
Minhas observações em Minas Gerais. 1931/5, V.P.....	2cm ³ (intervalos de 7/8 dias de 1cm ³ cada)	10	>	Mais V.B.	Nenhuma morreu. 5 tiveram mais de 1 grau de febre, durante vários dias. Uma reagiu tipicamente durante 1 dia. Testemunhas ++
São Paulo, 1933/4, V.P.....	3cm ³ (1cm ³ + 2cm ³ 5 dias de intervalo)	5	>	Mais V.B.	Não reagiram. Testemunhas ++.
Lemos Monteiro. V.S.P.....	1cm ³ 2,5 cm ³	2 2	> >	V.R.M.S.F. V.R.M.S.F.	1 abandonado 2 não reagiram. Nota: Dêse grupo, 3 não reagiram. Testemunhas ++.
b) Vacinação homóloga					
Lemos Monteiro. 1933/34, V.S.P.....	0,5cm ³	2	>	Mais V.B. (18 dias após)	Não reagiram
Lemos Monteiro. 1933/4, V.S.P.....	1cm ³	3	>	Mais V.B.	Não reagiram
Lemos Monteiro. 1933/34, V.S.P.....	2cm ³	1	>	Mais V.B.	Não reagiu. Testemunhas ++
Magalhães. 1933/6, V.S.P.....	1cm ³	2	>	Mais V.B.	Não reagiram
Magalhães. 1933/6, V.S.P.....	2cm ³	4	>	Mais V.B.	Não reagiram. Testemunhas ++
Magalhães. 1945, V.C.B.....	1cm ³	2	>	Mais V.B.	Não reagiram.
Magalhães. 1945, V.C.B.....	2cm ³	2	>	Mais V.B.	1 não reagiu. 1 foi abandonada.
Magalhães. 1945, V.C.B.....	3cm ³	2	>	Mais V.B.	Não reagiram. Testemunhas ++
Magalhães. 1954, V.C.B.....	1cm ³	10	>	Mais V.B.	Nenhuma morreu, se bem que reagissem termicamente 1 ou 2 dias. Testemunhas ++.
Magalhães. 1954.....	2cm ³	10	>	Mais V.B.	Não reagiram. Nenhuma morreu. Testemunhas ++.
Magalhães. V.R.M.S.F.....			>	Mais V.B.	Vide gráfico.
Magalhães. V.B.....			>	Mais V.B.	Vide gráfico.

CONCLUSÕES

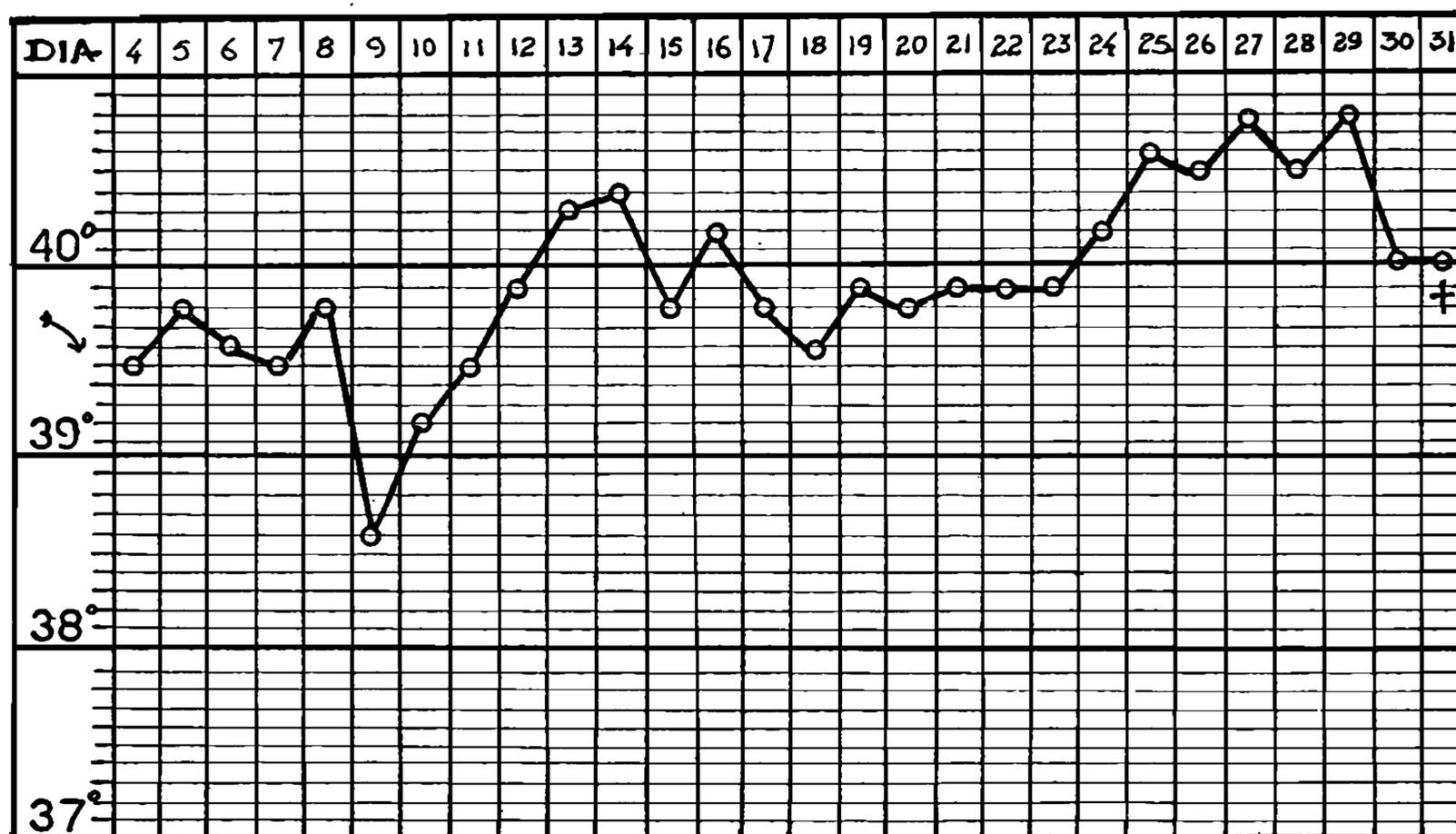
Dos 30 cobaios inoculados por OCTAVIO MAGALHÃES, com a vacina R.R. Parker dos EE.UU., e depois reinoculadas com a raça V.B. brasileira, em épocas e com vacinas diversas, dois foram abandonados por doença intercorrente. Dos 28 restantes, 23 reagiram tèrmicamente, ou seja 82%, após a reinoculação posterior do virus brasileiro. Dos 18 inoculados com 1 cm³, apenas, da vacina de R.R. Parker, EE.UU., 18 ou 100% reagiram tèrmicamente após a inoculação de V.B. e 12 morreram com lesões típicas da doença brasileira, ou sejam 66%. Dez cobaias inoculadas por LEMOS MONTEIRO, com vacina R.R. Parker dos EE.UU., mais V.B. de São Paulo, 3 reagiram tèrmicamente, ou 30%, após a inoculação do V.B. e nenhuma morreu. Cinco inoculadas com 3 cm³ não reagiram tèrmicamente após a inoculação com o V.B.; 4 cobaias vacinadas com vacina tipo R.R. Parker e virus V.B. (brasileiro) e mais tarde reinoculadas com virus da R.M.S.F., sendo 2 com 1 cm³ e duas com 2 cm³, nenhuma reagiu, sendo 1 abandonada por fator intercorrente. Trinta e duas cobaias foram inoculadas por O. MAGALHÃES com vacina tipo Cox (V.B.C.) do virus brasileiro e depois com o V.B., destas não morrendo nenhuma (100%). Doze foram inoculadas somente com 1 cm³ da vacina, sendo que apenas algumas reagiram tèrmicamente e não morreu nenhuma. Vinte foram inoculadas com 2 doses no intervalo de 7 dias e nenhuma reagiu ou morreu (100%). As testemunhas destas provas reagiram tèrmicamente e morreram com lesões típicas. LEMOS MONTEIRO, injetando 1 cobaio com 0,5 cm³ de vacina V.B. reinoculado com o mesmo virus e mais 5 animais, recebendo doses variando até 2 cm³ de vacina homóloga, nenhum reagiu tèrmicamente ou morreu. Naturalmente é necessário empregar produtos biológicos, principalmente vacinas, de real e completo poder imunizante. Em nossas pesquisas de 1948, encontramos amostras de vacinas do tipo Parker, que não imunizavam de modo algum cobaias com 1 cm³, 2 cm³ ou mesmo 5 cm³ em doses intercaladas. Em síntese, as vacinas preparadas com a raça exaltada do virus da Febre exantemática das Montanhas Rochosas não imuniza as cobaias na mesma dose mínima que a vacina preparada com o V.B. exaltada, brasileiro. Eis a diferença quantitativa que encontramos neste setor. Certamente se trata de uma raça diferente de virus.

IMUNIDADE CRUZADA

A desvantagem da imunidade cruzada está assinalada em meu trabalho publicado nos Arquivos de Neurologia e Psiquiatria de Minas Gerais, em 1941. E' sabido que um virus pode persistir muito tempo no corpo do animal, sem qualquer modificação mórbida aparente, após uma inoculação virulenta. Daí o perigo, após as segundas inoculações,

sia revelou um baço com 0,800 g de pêso e 1,8 cm x 1,2 cm de tamanho. O sistema nervoso central do cobaio, apesar da falta de reação febril, infetou, em nova passagem, outro cobaio (n.º 727) que reagiu expressivamente e morreu. Temperaturas: 38,9° — 38,9° — 40,0° — 41,3° — 39,8° — 39,9° — 40,7° — 40,2° — 40,6° — 40,5° — 40,8°C + Lesões típicas.

COBAIO 1 — OUTUBRO DE 1933



IMOC. COM TRITURADO CARAPATOS "DERMACENTOR ANDERSONI"
INFETADOS COM O VIRUS DA FEBRE EXANTEMÁTICA DAS MONTANHAS
ROCHOSAS (E.E.U.U)

GRÁFICO 6

Assim, podemos afirmar que a imunidade cruzada não é a prova decisiva que já tantos autores têm querido invocar para identificação das duas doenças. Basta, neste grupo de doenças ou semelhantes, invocar a varíola e a vacina, o tifo murino e o tifo histórico, com idênticos fenômenos de imunidade e, no entanto, moléstias diferentes.

Já em 1930, RICARDO JORGE invocara o mesmo argumento, para chamar a atenção dos unicistas irredutíveis: "Le critère de l'immunité croisée prouve que les deux virus (typhus majeur et mineur) sont de la même famille: l'un protège contre l'autre. Déduire de là leur identité de nature absolue, c'est bien risqué; le cowpox protège contre lo smallpox et réciproquement, et pourtant les deux maladies ne se confondent pas. Or, les deux typhus s'écartent justement par la double réaction rat-cobaye; sensibilité du rat au virus majeur (sic) — électivité du virus mineur pour la vaginale du cobaye. Donc, des virus distincts". (Bull. Mensuel Internat. Hyg. Publique, XXV (2): 289-304, Oct. 1932 (1933).

REAÇÕES SOROLÓGICAS

1) *Weil Felix*

Já mostramos exaustivamente que esta reação em nada ficava devendo à Reação de Fixação do Complemento. Ambas, em dadas circunstâncias, são ótimas para o diagnóstico da doença atual, servindo a segunda para o diagnóstico da doença retrospectiva, somente quando o paciente se afasta do meio infetante, livrando-se das picadas dos hematófagos vectores do virus. Ambas, porém podem falhar, mesmo em casos graves, comprovados pelo insulamento do virus em animais sensíveis.

A segunda, R.F.C. é, realmente, uma reação de imunidade e é sempre relativa na doença humana ou experimental; a primeira não nos parece ser expressiva da defesa orgânica, senão que uma reação para-imunitária.

Seja como fôr, o Weil-Felix se mostra eloqüentemente na doença presente nas formas graves e mesmo benignas do Tifo exantemático neotrópico entre nós. Por ela, se expressa a profunda diferença entre a doença brasileira e a norte-americana.

<i>Weil-Felix</i>	<i>R.M.S.F.</i>		<i>Tifo exantemático neotrópico no Brasil</i>
			Máxima — 1/20 480
OX19	+	++++	Média — 1/ 5 120
			Mínima — 1/ 1 280
			Máxima — 1/10 320
OX2	+	+++	Média — 1/ 5 120
			Mínima — 1/ 1 280
			Máxima — 1/ 1 280
OXK	+	++	Média — 1/ 640
			Mínima — 1/ 320

A doença brasileira é tipicamente o antígeno misto da classificação de Flix. Não raro, experimentalmente, só vemos reações positivas com antígeno OXK. O mesmo fenômeno se dá, no homem, com antígeno OX2 e é comumente, pela “reação de grupo” que êle se apresenta, tal qual vemos na reação de fixação do complemento pela técnica de Bengstan, quando há positividade para os antígenos do tifo murino, tifo histórico e febre exantemática das Montanhas Rochosas, caracterizando-se o verdadeiro agente etiológico apenas pela altitude da diluição nas reações.

2) *Reação de Fixação do Complemento*

Seguimos várias técnicas para a R.F.C., considerada por BENGSTON, modificada por KOLMER e BOEMER, comprovada também pela técnica clássica, aconselhada pelo Instituto Oswaldo Cruz. Os antígenos foram obtidos nos EE.UU., pelo Laboratório Lederle e pelo Instituto da Rocky Mountain Spotted Fever em Montana e o preparado com a raça V.B. entre nós.

Como na reação de Weil Felix, há, nestas reações, fenômenos de co-fixação para vários grupos. O ideal, em Imunologia, é que as reações sejam rigorosamente específicas para determinado micróbio em altas diluições e nula (zero) para os demais, embora próximos. Mas não é isto que se verifica na grande família do Tifo exantemático. Basta compulsar os trabalhos dos autores que se ativeram a este assunto e o nosso, publicado com ADYR ROCHA nas Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, T. 48:151-197, 1950. O que serve para separar, nestas reações de grupo, o verdadeiro agente do caso em questão, é o título da diluição mais alta em a qual foi verificado.

A Reação de Fixação do Complemento como a da aglutinação dá co-reações para outros vírus do grupo em às vezes bem altas diluições. Mesmo com os antígenos modernos bem purificados, esta co-fixação existe e foi por isso que resolvemos tentar uma reação de fixação quantitativa (esta designação, modernamente, tem outro significado) para o sôro e o antígeno, de modo a ver se era possível, desta maneira, estabelecer melhor diferenciação.

A princípio demonstrava-se irrefutavelmente a igualdade das amostras, só pela reação de imunidade cruzada. E, desta maneira, faziam-se classificações nas doenças do grupo Tifo exantemático. Está hoje provado que estas reações não têm valor decisivo. Recorre-se agora às provas antigênicas que também não podem ser patognomônicas. Basta lembrar que a reação de Wassermann é positiva fortemente na sífilis e na bouba e que a vacina e a varíola são moléstias diferentes. Seria talvez mais sincero, se não chegarmos a um acôrdo definitivo, dizer "ignoramos" no estado atual dos nossos conhecimentos e vamos tentar por outros meios a diferenciação ou a igualdade dos resultados. Também as reações quantitativas, variando as diluições de sôro e dos antígenos, falam a favor da nossa hipótese. Eis os resultados. E' claro, como já assinalamos que, mesmo em casos positivos, experimentais ou não, esta reação, como o Weil-Felix, pode falhar.

Quando se empregam os antígenos na diluição apropriada, mas em quantidades fixas e apenas se dilui o sôro, os resultados são, de regra, iguais para o antígeno brasileiro e o antígeno americano. A desigualdade se acentua, todavia, quando se diluem, em quantidades decrescentes, sôro e antígeno. Então, vemos que a R.F.C. é positiva com o antígeno brasileiro em quantidades muito menores que com o antígeno americano.

Quadro 2

Cabrito Jequeri...	Soro diluição.....	1,4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256
	Antígeno brasileiro (diluído a 1/10 em doses decrescentes).....	0,25	0,20	0,15	0,10	0,08	0,05	0,01
	Resultado.....	+	+	+	+	+	0	0
	Antígeno americano (R.M.S.F.) (diluído a 1/6 em doses decrescentes).....	0,25	0,20	0,15	0,10	0,05	0,05	0,01
	Resultado.....	+	+	+	+	+	0	0
Cobaio n.º 7 225...	7.º dia de reação febril (40,8°C). Raça V.B. — Virus de passagem de origem humana 27/7,55							
	Soro diluição.....	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256
	Antígeno brasileiro (diluição 1/6).....	0,25	0,20	0,15	0,10	0,08	0,05	
	Resultado.....	++	++	+	++	++	++	
	Antígeno americano (R.M.S.F.) (diluição 1/6).....	0,25	0,15	0,10	0,08	0,05	0,05	
Resultado.....	++	++	++	0	0	0		
M. Rhesus n.º 1...	Julho 1955. Doença experimental com a taça V.B. de passagem e de origem humana. 8.º dia de moléstia. Temperatura 40,9°C. Sangria a branco. Lesões típicas. O sangue deste macaco, passado para outras cobaias, provocou moléstia típica. A necrópsia do macaco revelou lesões características. Homocultura do sangue do coração do Rhesus ficou estéril a 37°C, durante 72 horas.							
	Soro diluição.....	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256
	Antígeno brasileiro (diluição 1/6).....	0,25	0,20	0,15	0,10	0,08	0,08	0,01
	Resultado.....	++	++	+	0	0	0	0
	Antígeno americano (diluição 1/6).....	0,25	0,20	0,15	0,10	0,08	0,05	0,01
Resultado.....	0	0	0	0	0	0	0	
Cobaio n.º 5 005...	Raça V.B. de passagem de origem humana. 5.º dia de doença experimental. Temperatura 41°C.							
	Soro diluição.....	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256
	Antígeno brasileiro (diluição a 1/6 em doses decrescentes).....	0,25	0,20	0,15	0,10	0,08	0,05	0,01
	Resultado.....	0	0	0	0	0	0	0
	Antígeno americano (R.M.S.F.) (diluído a 1/6 em doses decrescentes).....	0,25	0,20	0,15	0,10	0,08	0,05	0,01
Resultado.....	0	0	0	0	0	0	0	
Cobaio n.º 5 006...	Raça V.B. de passagem de origem humana. 5.º dia de doença experimental. Temperatura 40,2°C.							
	Soro diluição.....	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256
	Antígeno brasileiro (diluição a 1/6 em doses decrescentes).....	0,25	0,20	0,15	0,10	0,08	0,05	0,01
	Resultado.....	0	0	0	0	0	0	0
	Antígeno americano (R.M.S.F.) (diluído a 1/6 em doses decrescentes).....	0,25	0,20	0,15	0,10	0,05	0,05	0,01
Resultado.....	0	0	0	0	0	0	0	
M. Rhesus n.º 2...	Julho 1955. Doença experimental com a raça V.B. de passagem e de origem humana. 10.º dia de doença. Temperatura 39,7°C. Sangria no coração. A sementeira ficou estéril durante 72 horas a 37°C. A inoculação em cobaia revelou a presença do vírus pelas lesões típicas. A necrópsia do Rhesus demonstrou lesões características.							
	Soro diluição.....	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256
	Antígeno brasileiro (diluição 1/6).....	0,25	0,20	0,15	0,10	0,08	0,05	0,05
	Resultado.....	+	+	0	0	0	0	0
	Antígeno americano (R.M.S.F.) (diluição 1/6).....	0,25	0,20	0,15	0,10	0,08	0,05	0,05
Resultado.....	0	0	0	0	0	0	0	
M. Rhesus n.º 3...	Julho 1955. Doença experimental com a raça V.B. de passagem e de origem humana. 4.º/5.º dias de doença. Temperatura 40,7°C. Sangria a branco. Lesões típicas. A inoculação do sangue em cobaias provocou, nestas, doença experimental típica. Sementeira do sangue do coração ficou estéril 72 horas a 37°C.							
	Soro diluição.....	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256
	Antígeno brasileiro (diluição 1/6).....	0,25	0,0	0,15	0,10	0,08	0,05	0,05
	Resultado.....	++	++	+	+	+	+	0
	Antígeno americano (diluição 1/6).....	0,25	0,20	0,15	0,10	0,08	0,05	0,05
Resultado.....	+	+	+	0	0	0	0	
J. Elias.....	Soro diluição.....	1,4	1/8	1/16	1/42	1/64	1/128	1/256
	Antígeno brasileiro (diluição a 1%).....	0,25	0,20	0,15	0,10	0,08	0,05	0,05
	Resultado.....	0	0	0	0	0	0	0
	Antígeno americano (R.M.S.F.) (diluição a 1%).....	0,25	0,20	0,15	0,10	0,08	0,05	0,01
	Resultado.....	0	0	0	0	0	0	0
Doente N. J. D...	Setembro 1955							
	Soro diluição.....	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256
	Antígeno brasileiro (diluição 1/6).....	0,25	0,20	0,15	0,10	0,08	0,05	0,01
	Resultado.....	++	++	++	+	+	+	
	Antígeno americano (R.M.S.F.) (diluição 1/6).....	0,25	0,20	0,15	0,10	0,08	0,05	0,05
Resultado.....	++	++	+	0	0	0		

G. Cruz.....	Sôro diluição.....	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256
	Antígeno brasileiro (diluição 1/6).....	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
	Resultado.....	+	+	+	+	+	+	+
	Diluído em doses decrescentes.....	0,25	0,20	0,15	0,10	0,08	0,05	0,01
	Resultado.....	+	+	+	+	+	0	0
	Antígeno americano (R.M.S.F.) (diluição 1/6).....	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
	Resultado.....	+	+	+	+	+	+	+
	Diluído em doses decrescentes.....	0,25	0,20	0,15	0,10	0,08	0,05	0,01
	Resultado.....	+	+	+	0	0	0	0

NOTA — Todos os caso humanos eram de formas graves de Tifo exantemático neotrópico no Brasil, com as demais provas para o afastamento de outras entidades mórbidas.

Para completar êste trabalho, devemos dizer que a terapêutica pelos antibióticos — *Aureomycin*, *Chloromicetin* e *Terramycin* — principalmente esta última, resolveu definitivamente o problema da terapêutica curativa dêsse grupo de doenças, como o D.D.T., Gammexane e Toxafeno o fazem para a profilaxia radical das mesmas.

No caso do Tifo exantemático neotrópico, pelas suas formas graves, o resultado é, realmente, brilhante, bastando afirmar que nunca mais nos foi possível fazer, depois do emprêgo daquela terapêutica, uma única necrópsia em nosso estado, quando, antes, chegamos a praticar 270!

A difusão dos conhecimentos dessa terapêutica pelo interior do estado de Minas Gerais, e penso que no resto do Brasil, fêz com que os doentes sejam tratados no próprio local onde adoecem e foi êsse o motivo pelo qual, em nossas pesquisas, recorreremos também aos Rhesus e aos Cobiaios para demonstração da nossa tese.

SUMMARY

In this work, the author considers that in Brazil, there exist three forms of the disease of the Exanthematic Typhus group, that have been well studied: Neotropic Exanthematic Typhus, Murine Typhus and "Q" fever. The first of these forms has existed in this country, perhaps, for over five hundred years.

He says that modern antibiotic, Aureomycin, Chloromycetin and, principally, Terramycin have resolved the problem of the therapeutic treatment of the disease. The modern insecticides, D.D.T., Gammexane and Toxafeno have resolved the prophylactic problem.

The author studies minutely the question of denomination, showing, by means of drawing and history, the origin of the diseases, both Norte American and Brazilian. The name Neotropic Exanthematic Typhus (in Brazil, Colombia, United States or India) should substitute the erroneous name "Spotted Fever"; the disease is exanthematic, a very different thing.

He formulates two hypotheses about these diseases: first — it passed from the neotropic to the neartic region, where it acquired individual properties; second — they developed independently in a more remote epoch, acquiring each its own characteristics.

The disease is today rather of the neotropic than of the neartic region. As it also exists in India it cannot be named American exanthe-

matic Typhus. The author finds it unnecessary to change the name to "Rickettsioses"; we do not call bacillar dysentery "Schigeloses" or malignant edema "Chlostridiose". The name exanthematic typhus is classic, precise, scientific, expressive and the denomination "neotropical" completes the localisation.

The author thinks that all the diseases of the exanthematic typhus group, in the world had a simple primitive common origin. At first, the rickettsias or the virus had a free life, perhaps in the waters of the marshes or grass-lands. Later, in the struggle for life, came the parasitism of the plants. They became fitoparátifs. The mode of life of the rodents and other wild animals made parasitism possible, in the beginning accidentally, later permanently. The primitive forms are in the Tsutsugamushi and in the Murine Typhus.

The greatest differentiation was with historic Typhus, when man clothed himself, making the adaptations louse-man-lice, in a closed cycle. But in many present forms the infestation of man is an accidental fact in the life of the virus; for the latter does not depend on man to complete its own cycle.

In May 1933 the author insulated the strain V.B. in Minas Gerais. From 1933 to 1937 he described the clinical forms, unapparent, mild, serious and violent which he completed in 1940/41, pointing out the necessary for the revision of the epidemiological question of the disease. He showed the existence of real family epidemics of serious forms with seven and twelve cases in the same house. He believes the mild forms are more frequent than the serious ones. In the same year (1933) he verified the *Cimex lectularius* as the carrier of the strain V.B.; in 1934, he showed the *Amblyomma cajennense* naturally infected and also the possibility of the transmission by the *Didelphis marsupialis* carrier of the virus.

From 1935 to 1940 he studied minutely the part played by the dog (*Canis familiaris*) in the epidemiology of the disease, showing that it could become infected through the digestive tract. In 1937 he demonstrated the existence of 3 strains at least: V.B., V.A.₁ and V.A.₂, of the Brazilian virus, the first being of permanent virulence and the other two in evolution of weak virulence but capable of immunizing against the first.

In 1947 he proved that the goat (*Capra hircus*) could become a host for the virus and transmit it through the milk. In 1948 he showed that the *Amblyomma cajennense* required 36 hours of fixation on the host to inject it, which permitted a rational and individual prophylaxis of the disease. On the same occasion he showed that the tick after an infective suction, required a non-infective suction for the host to become, in its turn, infective.

In 1939 he described the Pathologic Anatomy of the disease, calling attention to that which he called the spotted necrosis of the liver.

In 1939-40 he studied the electrocardiogram of the disease. From 40 to 43 he gave a pathologic-anatomic basis to the meningo-encephalomyelitis hemorrhagic form of the disease. The author also showed that the blood collected three days before and sent through the ordinary post still contained the living V.B. strain and could be insulated.

The author thinks that in the cycle of rickettsias, there is an invisible phase (virus) similar to the "L" forms of the bacteria today known to be virulent also. He suggests for this reason, that perhaps in neotropic exanthematic typhus he has had difficulty in getting to see rickettsias in material highly virulent in men and animals, and in the first stages of the microbe in fowl embryos.

The author shows that clinic and pathological anatomy are not sufficient to separate diseases of this group but there is a difference in the epidemiology, in the inoculation of the sheep, the latter being easy to infect with the North American virus, and difficult or impossible with the virulent strain of the Brazilian V.B.

Vaccine with 1 cc. of the Brazilian V.B. samples immunizes 100% of the guinea — pigs against the V.B. strain at least preventing death. 1 cc of the Parker type of vaccine of the R.M.S.F. only manages to prevent death in 34% of the guinea-pigs reinoculated with the Brazilian V.B. strain. He demonstrates with graphs that crossed immunity cannot be used as a basis to separate types of virus, but only groups. He shows, on the other hand, that the Weil-Felix clearly separates the two diseases — R.M.S.F. and the Brazilian disease.

On the other hand the Reaction of the Fixation of the Complement, with the Brazilian and North American antigens, diluted decreasingly, also with the serum of the Brazilian patients suitably diluted, shows that the Brazilian antigens fix with a smaller quantity of serum than the North American antigens, which confirms the data of preventive vaccination already given.

BIBLIOGRAFIA

- ARAGÃO, HENRIQUE BEAUREPAIRE — Ixodidas brasileiros e de alguns países limítrofes — Mem. Inst. Osw. Cruz, XXXI:759-843, 1936.
- BEAUFORT, L. F. — Zoogeography of the land and inland waters — Lidwick and Jackson Ltd., London, 1951.
- BLANC, GEORGES & BALTAZARD, M. (avec col. de M. A. DONNADIEU) — La contamination par voie muqueuse, mécanisme habituel de transmission du typhus murin dans la nature — Bull. de l'Acad. de Méd. — Séance du 27 Juillet 1938, T. 120(27):109.
- BLANC, G. — Epidemiologie de la "Q Fever" (coxielose) — Maroc-Médical, (354):33, 1954.
- BLANC, G. — Fracastor et le typhus exanthématique — Maroc-Médical, (354):33, 1954.
- BURROW, WILLIAM — Textbook of Microbiology — 16th Edition — W. B. Saunders Co., Philadelphia-London, 1954.
- CABRERA, ANGEL; YEPES, JOSÉ — Historia Natural Ediar. Mamíferos Sud-Americanos — Cia. Argentina de Editores — Buenos Aires, 1940.

- DICE, LEE R. — What Is Ecology? — *The Scientific Monthly*, 80(6):346-351, June 1955.
- ECKMAN, SVEN — Zoogeography or the sea — Lidwick and Jackson Ltd., London, 1953.
- ENCICLOPEDIA ITALANA — Instituto della Enciclopedia Italiana, XXXV: 995-1003, Roma 1937.
- ENCICLOPEDIA AMERICANA — New York-Chicago, 1829-1950, XXIX:725.
- FLOREY, SIR HOWARD — Lectures on General Pathology — W. B. Saunders Co. Philadelphia-London, 1954.
- GRADWOHL, R.B.H.; SOTO, LUIZ BENITEZ & FELSENFELD, OSCAR — Clinical Tropical Medicine — The C. V. Mosby Co., St. Louis, 1951.
- GUIMARÃES, F. NERY & TRAVASSOS, J. — Ação da Terramicina na bouba — *O Hospital*, XXXVIII(2):295-299, Agosto 1950.
- GUIMARÃES, DJALMA — Arqui-Brasil e sua evolução geológica — *Boletim n.º 88 do Ministério da Agricultura*. 1951.
- HANDURY, P. et al. — Problèmes actuels de virologie — Masson & Cie. Editeurs, 1954.
- HARTMANA, FRANK W.; HORSFALL, FRANK L.; KIDD, JOHN G. (Editors) — The dynamics of virus and rickettsial infections — The Blakiston Co., Inc. (New York-Toronto), 1954.
- LABORATORIES of Chas. Pfizer & Co., Inc., Brooklyn, N. Y. — Terramycin — A new antibiotic discovered and developed by the research — Enviado por Gladys L. Hobby, 1950.
- LACORTE, GUILHERME — Virus pantropicos. O virus da febre de Papataci. Virus da febre das Montanhas Rochosas — *Rev. Bras. Med.*, VII(6):383-388, Junho 1950.
- LEITÃO, CANDIDO DE MELLO — *Compêndio brasileiro de Biologia*. Vol. II: Zoologia — Cia. Editôra Nacional. São Paulo, 1942.
- MAGALHÃES, OCTAVIO DE & ROCHA, ADYR — Raças do virus do tifo exantemático neotrópico no Brasil — *Rev. Bras. Biol.*, 3(1):67-82, Março 1943.
- MAGALHÃES, OCTAVIO & ROCHA, ADYR — Subsídio para o conhecimento das doenças do grupo tifo exantemático no Brasil (Nota Prévia) — *Brasil Médico*, 63(32-33) 6-13, Agosto 1949.
- MAGALHÃES, OCTAVIO DE — Contribuição ao conhecimento das doenças do Grupo Tifo exantemático no Brasil — *Brasil Médico* (6-9):47-51, 6-27, Fevereiro 1954.
- MANVILLE, RICHARD H. — *An Outline of Zoogeography* — Michigan State College Press, 1952.
- MARMION, B. P. — Q Fever. II Natural History and Epidemiology of "Q" Fever in Man — *Transact. of the Royal Soc. of Trop. Med. & Hyg.*, 48(3):197-207, 1954.
- MONTEIRO, J. LEMOS — Vacina contra o "Typho Exantemático de São Paulo" — *Mem. Inst. Butantan*, VIII:11-20, 1933-1934.
- MONTEIRO, J. LEMOS — Contribuição ao estudo das relações imunológicas entre o Tifo exantemático de São Paulo e demais febres exantemáticas que ocorrem na América do Sul — *Mem. Inst. Butantan*, VIII:197-206, 1933-1934.
- MONTEIRO, J. LEMOS — O "Typho exanthematico" de São Paulo e suas relações com a febre maculosa das Montanhas Rochosas, à luz das provas de Imunidade cruzada — *Mem. Inst. Butantan*, VIII:209-220, 1933-4.
- OGINSKY, EVELYN L. & UMBREIT, WAYNE W. — *An Introduction to Bacterial Physiology* — W. H. Freeman and Co., U.S.A. — San Francisco 1954.

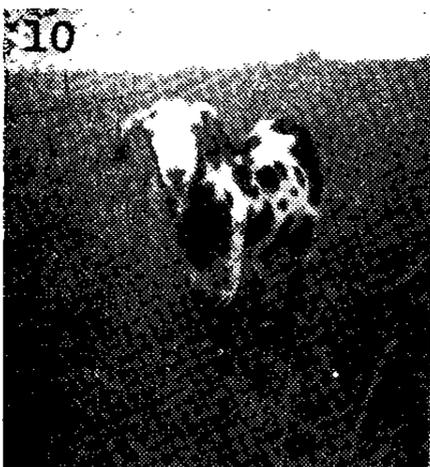
- PEREIRA, H. G.; CARDOSO, HUMBERTO & TRAVASSOS, J. — Resultados inespecíficos da reação de fixação do complemento com antígenos rickettsiosos não purificados em cães — *O Hospital*, XXXIX(3):316-321, Março 1951.
- PEREIRA, H. & TRAVASSOS, J. — Estudo comparativo das rickettsioses de febre maculosa das Montanhas Rochosas e do Tifo de São Paulo, pela reação de fixação do complemento — *O Hospital*, XL(1): 88-91, Julho 1951.
- PRICE, WINSTON H. — A Quantitative Analyse of the Factors involved in the variation in virulence of rickettsiae — *Science*, 119(3 054): 49-52, July 10, 1953.
- PRICE, WINSTON H.; JOHNSON, JAMES W.; EMERSON, HOPE & PRESTON, ELAINE E. — Rickettsial interference phenomenon. A new protective mechanism. *Science*, 120(3 116):457-459, 17 September 1954.
- RIVERS, THOMAS M. — Viral and Rickettsial infections of man — J. B. Lippincott Co. (Philadelphia-London-Montreal), 1948.
- SIMONS, JAMES STEVENS & al. — Global Epidemiology — B. Lippincott Co., 1944.
- SIMPSON, G. G. — Turtles and the origin of the fauna of Latin America — *Amer. Jour. Sci.*, 241(7):413-429, 1943.
- SIMPSON, G. G. — History of the fauna of Latin America — *Amer. Scientist*, 38(3):367-389, 1950.
- SIMPSON, G. G. — Horses — Oxford University Press, 1951 — New York, N. Y.
- SIMPSON, GEORGE GAYLORD — Evolution and Geography — Condon Lectures — Eugene, Oregon, 1953.
- SIOLI, HARALD — O Rio Cupari. I. Topografia e Hidrografia — Vol. Téc. Inst. Agron. Norte (17):3, Set. 1949.
- SIOLI, HARALD — Alguns resultados e problemas de Limnologia Amazônica — *Bol. Téc. Inst. Agron. Norte* (24):3, Junho 1951.
- SIOLI, HARALD — Sobre a sedimentação na várzea do baixo Amazonas — *Bol. Téc. Inst. Agron. Norte* (24):3, Junho 1951.
- SIOLI, HARALD — Estudo preliminar das reações entre a Geologia e a Limnologia da zona Bragantina (Pará) — *Bol. Téc. Onst. Agron. Norte* (24): Junho 1951.
- SMITH & MARTIN — Zinsser's textbook of Bacteriology — 9th Edition — Appleton-Century-Grofts, Inc., New York, 1948.
- SOULE, MALCOLM H. (Organizer) — Rickettsial diseases of man — Edited by Moulton, Forest Ray, 1948.
- SOULE, MALCOLM H. — Rickettsial diseases of man — Symposium organized by Amer. Assoc. for Adv. of Sci., 1948.
- STRODE, GEORGE K. — Y5..w Fever — Eited by G.K.S. — McGraw-Hill Book Co., 1951.
- TULASNE, ROBERT — II. Bilan de nos connaissances sur les cycles bactériens du type L et sur les formes L des bactéries — *Biologie Médicale*, XLV(4): 391-425, 53.ª année, Juin-Juillet 1955.
- WALTER, H. V. — A Pré-História da Região da Lagoa Santa (Minas Gerais) — *Of. Gráf. da Papel. e Tipogr. Brasil. Belo Horizonte*, 1948.
- WHITE, M.J.D. — Animal cytology and evolution — Cambridge University Press, 2nd Edition, 1954.



DEPOSITÁRIOS DE VIRUS

1. *Homo sapiens*
2. *Canis familiaris*
3. *Felis domestica*
4. *Silvilagus brasiliensis*

5. *Cerdocyon thous*
6. *Nasua solitaria*
7. *Cuniculus paca*



DEPOSITÁRIOS DE VIRUS

- | | | |
|--|---|---------------------------------------|
| 8. <i>Didelphis</i> | { <i>paraguayensis</i>
<i>aurita</i>
<i>marsupialis</i> | |
| 9. <i>Cervus axis</i> e <i>Mazama simplicicornis</i> | | 11. <i>Tapirus terrestris</i> |
| 10. <i>Capra hircus</i> | | 12. <i>Hydrochoeirus hydrochoeris</i> |
| | | 13. <i>Kerodon rupestris</i> |