

ESTAFILOCOCCIAS *

EÇA PIRES DE MESQUITA

Biologista do Instituto Adolfo Lutz

INTRODUÇÃO

Considerando-se que os estafilococos pertencem ao grande grupo dos germes piogênicos, torna-se obrigatória a sua pesquisa em todo pus. Semeado o material em que se suspeita da presença do estafilococo, de acôrdo com a técnica que será exposta posteriormente com maiores detalhes, sua identificação só será possível quando se conseguir isolamento em cultura pura. Isolado o germe, temos apenas o início do trabalho, dado o fato de que um estafilococo isolado pode ou não ser patogênico, o que não se dá com outros germes (bacilo da peste, gonococo, etc.) cujo isolamento implica no diagnóstico concomitante da infecção.

Depois de isolado e bem identificado, vem o trabalho da verificação da presença ou não de ação patogênica, isto é, precisamos resolver se o estafilococo isolado é saprófita ou patogênico.

Lançando mão do laboratório, podemos chegar ou não ao diagnóstico de piococo ou saprococo, segundo o comportamento do estafilococo isolado frente a várias provas, que serão detalhadas em outro capítulo.

Devemos chamar a atenção para o fato de que, ao contrário do que quase sempre sucede em medicina, no capítulo das estafilococcias o laboratório e a clínica estão num mesmo plano. Referimo-nos ao fato de que a confirmação da ação patogênica do germe é condição essencial para o diagnóstico clínico de estafilococcia, confirmação esta de cujo valor bem alto falam todas as estatísticas, tanto as nossas como as estrangeiras.

* Trabalho laureado pela Academia Nacional de Medicina com o prêmio Carlos Chagas de 1944.

À clínica cabe entretanto, no que diz respeito às estafilococcias, avaliar até que ponto está influenciando o terreno em que o germe atua. Na parte referente a "terreno" estudaremos com detalhe a sua importância, surgindo então o entrelaçamento entre infecção estafilocócica e os problemas de endocrinologia e nutrição tão bem realçados por Marañon (140).

Há muito é conhecido de como os estafilococos atingem com facilidade o indivíduo diabético e quanto é comum o aparecimento de infecções estafilocócicas em obesos e na puberdade. Mais uma vez se confirma aquilo que ha pouco dissemos, isto é, que em matéria de estafilococcias, laboratório e clínica estão em um mesmo plano. A clínica suspeita da presença de estafilococcia, o laboratório identifica o germe e mostra o seu valor como possuidor de ação patogênica; a clínica avalia até que ponto o terreno pode influir, fato de grande interesse no que diz respeito às medidas terapêuticas que devem ser tomadas.

Já no início da introdução do presente trabalho, vimos quão importante é o conhecimento do verdadeiro conceito de estafilococcia, isto é, a obrigatoriedade da presença de caráter patogênico do germe, avaliado por um dado seguro e constante do germe, e não por caracteres outros falhos e inconstantes. No primeiro caso teríamos as estafilococcias verdadeiras e no segundo caso as falsas estafilococcias.

Falsas estafilococcias são aquelas em que o germe é isolado como um organismo de associação, vindo juntamente com outro germe em geral responsável pela infecção.

Estafilococcia verdadeira é aquela em que se isolam estafilococos com caracteres biológicos tais que possam ser catalogados entre aqueles de reconhecida ação patogênica.

Interessamo-nos pela questão das estafilococcias por ser um assunto em geral pouco estudado entre nós, país de clima tropical em que as moléstias infecciosas sóem desenvolver com incrível facilidade, atingindo as raias de epidemias com grande facilidade, justificativa esta tão importante quanto aquela que coloca os estafilococos entre os germes que nos processos de generalização e disseminação não têm encontrado um agente terapêutico de eficiência comprovada.

As falhas nas sulfas como agente terapêutico das estafilococcias tivemos ocasião de presenciar inúmeras vezes na clínica hospitalar, ainda quando estas eram tidas como a arma decisiva no combate às infecções em geral.

Há mais de dois anos vimos nos dedicando exclusivamente ao estudo dos estafilococos e estafilococcias nos Laboratórios do Instituto Adolfo Lutz (Laboratório Central de Saúde Pública do Estado de São Paulo), onde contamos com os maiores recursos possíveis, não só de instalação de laboratório, como de obtenção de material de experiência, pois o Instituto Adolfo Lutz procede aos exames enviados de todo o Estado de S. Paulo, inclusive do rico material provindo do Hospital de Isolamento Emílio Ribas.

Nêstes dois anos de intenso e contínuo trabalho, pudemos concluir aquilo que há muito os autores ingleses e americanos concluíram: que a prova de plasmocoagulação é o melhor índice para a verificação da ação patogênica dos estafilococos, seguida de perto pela prova de hemólise. Examinamos neste espaço de tempo cerca de 200 raças de estafilococos, sendo que deste total cerca de 80% foi diretamente por nós isolado.

Há alguns meses tivemos a oportunidade de estudar uma epidemia de piodermite verificada em hospital desta Capital, estudo que detalhamos em capítulo especial. Numa primeira fase de nossos trabalhos, estudamos cerca de 36 raças de estafilococos (tabela I) sob seus aspectos mais importantes no que diz respeito à ação patogênica. Com êste estudo preliminar julgamos poder selecionar aquelas provas de laboratório mais específicas, sensíveis e práticas: foram as provas de plasmocoagulação, hemólise e pigmentação.

Numa segunda parte estudamos um total de 167 raças de estafilococos (tabela II), não só sob o ponto de vista da ação patogênica, avaliando o valor das 3 provas há pouco referidas, mas também a fagosensibilidade (ação do bacteriófago) e a ação da penicilina sobre estas várias raças, fato de grande importância sob o ponto de vista terapêutico.

1.º) IMPORTÂNCIA DAS ESTAFILOCOCCIAS

As estafilococcias apresentam grande interesse em todas as especialidades médicas.

1. *Clínica* — A importância principal das estafilococcias para o médico clínico, diz respeito à terapêutica.

Suspeitado um quadro de septicemia estafilocócica, um quadro de furunculose ou uma estafilococcia localizada qualquer, cabe ao clínico pedir ao laboratório a confirmação do diagnóstico de estafi-

lococcia verdadeira ou não, com a competente comprovação de ação patogênica do germe.

Resta em seguida avaliar até que ponto está influenciando o fator "terreno", e tomar as medidas terapêuticas usuais, quer mandando eliminar cirurgicamente uma forma de localização, quer prevenindo uma disseminação do processo infeccioso, ou finalmente lançando todo arsenal terapêutico possível no combate a uma forma generalizada.

Ao clínico compete ainda, como conhecedor do "terreno", quer sob o ponto de vista da nutrição, quer sob o ponto de vista da endocrinologia, tomar medidas profiláticas, corrigindo, quando possível, um terreno propício a uma estafilococcia.

Haja vista, por exemplo, o verdadeiro papel de atalaia que exerce todo o médico, clínico ou cirurgião, evitando que se intervenha em um indivíduo diabético sem que a taxa de glicemia tenha sido reduzida a um nível compatível com o provável bom êxito da operação.

2. *Cirurgia* — O problema das estafilococcias para o cirurgião é semelhante àquele que o clínico tem que resolver, pois que o cirurgião, antes de um artista do bisturi é também um clínico e como tal deve agir.

Além dos mesmos problemas do clínico, com relação às estafilococcias, tem o cirurgião geral bem como o especializado, o problema da prevenção das estafilococcias nas suas intervenções.

Quando surge uma estafilococcia pós-operatória, quer localizada como generalizada, o cirurgião tem, como o clínico, que enfrentar o problema da terapêutica: nas formas localizadas usar-se-á o próprio recurso cirúrgico da abertura, mas nas formas generalizadas é preciso usar a terapêutica médica, que já tivemos ocasião de analisar superficialmente e que analisaremos detalhadamente.

Tanto o médico como o cirurgião têm que contar com o auxílio do laboratório no diagnóstico das verdadeiras estafilococcias, pela verificação dos caracteres biológicos próprios dos estafilococos patogênicos.

Lembremos aqui o caso das chamadas botriomicoses ou também chamadas actinofitoses estafilocócicas, tipo de infecção crônica em que o tratamento consiste na extirpação, mas cujo diagnóstico deve ser bem feito para não confundir com a actinomicose, cujo prognóstico é de natureza muito mais séria.

As botriomicoses são tumorações de localizações variadas (nos membros, na parede abdominal, etc. já foram descritos casos), tu-

mores dos quais se extrai material sero-purulento de mistura com grânulos. Estes grânulos são muito semelhantes aos da actinomicose e o diagnóstico da botriomicose por estafilococo só pode ser feito quando se macera um destes grânulos e se cora pelo Gram.

Drake e outros (60) referem-se a um interessante caso de botriomicose para-anal, cujo tumor, extirpado, foi levado ao laboratório e dos grânulos saídos do seu interior, isolou-se *S. aureus* em cultura pura, não hemolítico mas plasmó-coagulante, concluindo os autores que se tratava de estafilococo patogênico.

A importância cirúrgica disto está principalmente no fato de saber o cirurgião pedir ao laboratório o exame do material que êle retira do doente, de modo tal que o caso fique bem elucidado.

3. *Dermatologia* — Consideraremos as estafilococcias sob o ponto de vista dermatológico, aquelas que dizem principalmente respeito ao especialista tão sómente.

Tal é o caso do acne, do impetigo e de outras lesões, quer locais, quer generalizadas, em que a patologia dermatológica encontra certa dificuldade no modo de esclarecer o problema.

O acne por exemplo é um problema dermatológico cujo conhecimento ainda é um tanto obscuro.

Julgamos que o conhecimento exato dos estafilococos patogênicos, separando-os dos não patogênicos, representa ótimo subsídio ao dermatologista, pois, pelo menos pode em muitos casos afastá-lo do caminho errado de considerar o processo cutâneo como infecção, aproximando-o mais para perto dos problemas de reação orgânica e alergia.

Por outro lado, casos há em que o simples diagnóstico bacteriológico de uma estafilococcia significa para o dermatologista a presença de uma infecção pura ou de uma infecção que se desenvolve em campo previamente preparado, reunindo-se infecção e terreno num mesmo objetivo.

Na parte clínica deste trabalho analisaremos com muito mais pormenores as estafilococcias cutâneas.

4. *Obstetrícia e ginecologia* — O problema das estafilococcias é de enorme importância em obstetrícia e ginecologia.

O interesse do obstetra e ginecologista pelo assunto começa na pesquisa de germes patogênicos na flora vaginal, visando uma profilaxia perfeita referente ao ciclo grávido-puerperal e termina na investigação da ação patogênica de estafilococos isolados em lesões que porventura surjam nos recém-nascidos.

Durante o puerpério, sobremodo, é que o parteiro tem que voltar a sua atenção para as infecções e particularmente para a septicemia estafilocócica e para a mastite puerperal. Nêstes casos surge sempre o problema da profilaxia, do diagnóstico e do tratamento das estafilocócica e para a mastite puerperal. Nêstes casos surge sem-

Teremos oportunidade de nos referir com muito mais detalhes sôbre a importância das estafilococcias em obstetrícia e ginecologia, quando estudarmos a epidemia de piodermite verificada em uma maternidade, nesta Capital.

5. *Pediatria* — A importância das estafilococcias em pediatria é muito grande, pois muito importante é o estudo dos fenômenos de imunidade na criança.

O recém-nascido e a criança apresentam nos primeiros tempos de vida uma imunidade estafilocócica passiva, resultante da passagem de anticorpos através do leite materno.

Esta imunidade passiva que no recém-nascido é relativamente grande, tem sido demonstrada, vai decrescendo e aos poucos é substituída por uma imunidade ativa que surge paulatinamente, como resultado da penetração de estafilococos no organismo da criança.

Êstes estudos serão analisados no capítulo referente à patologia das estafilococcias.

As crianças podem apresentar estafilococcias sob várias formas, fato êste que será analisado em capítulo especial, mas os problemas de diagnóstico e de terapêutica, de uma maneira geral, são aqueles que já tivemos oportunidade de analisar para a clínica e cirurgia.

Em pediatria devemos levar em conta a dificuldade principalmente de ordem terapêutica que surge para os casos de estafilococcias em crianças enfraquecidas por má alimentação e em crianças cujo terreno é propício ao desenvolvimento da infecção. Sempre se deverá balancear bem o fator terreno e o fator germe, não esquecendo da importância do estado de imunidade do lactante, fenômeno êste grandemente assegurado pela amamentação natural.

6. *Outras especialidades* — Nas demais especialidades médicas, as estafilococcias têm muita importância, mas em quase todos os casos esta importância é de ordem diagnóstica e terapêutica, fatos êstes já analisados de um modo geral para a medicina e cirurgia.

Na questão referente a oto-rino-laringologia queremos nos referir apenas ao fato da importância do isolamento de estafilococos da garganta e nariz.

Estudando prováveis portadores de estafilococos, podemos evidenciar qualquer cousa de interessante neste assunto: assim, ao contrário do que parece à primeira vista, em pessoas com amígdalas normais e mesmo patológicas, em alguns casos, é comum não se encontrar estafilococo de espécie alguma.

Por outro lado, podemos encontrar estafilococos em pessoas com amígdalas normais e até mesmo sem amígdalas, bem como em nariz clinicamente normal.

7. *Higiene e Saúde Pública* — A importância das estafilococcias em higiene e saúde pública é muito grande.

No início deste trabalho, já fizemos notar o fato da importância do estudo das estafilococcias em países como o nosso, em que o clima facilita o aparecimento e o agravamento de moléstias infecciosas e tropicais, um dos motivos aliás, pelo qual, há cerca de 2 anos vimos nos dedicando a este estudo.

A importância das estafilococcias na saúde individual já foi ressaltada na parte em que estudamos a importância médica e cirúrgica do assunto.

A importância higiênica, sob o ponto de vista coletivo, do presente estudo é muito grande: resulta principalmente do fato relativo ao aparecimento de epidemias causadas pelos estafilococos e da necessidade de controle biológico dos alimentos enlatados e de conservas.

Nos Estados Unidos da América do Norte estes estudos têm tomado grande impulso, dado o fato de lá muito se usarem as conservas e alimentos enlatados.

Como experiência pessoal, traremos nossa contribuição ao estudo de uma epidemia que teve como causa o estafilococo, e o estudo de alguns estafilococos isolados de alimentos.

O estudo da epidemia será feito em capítulo especial, dado o grande valor que para nós constituiu a oportunidade de apresentar qualquer cousa de tão prático em matéria de higiene.

Entre os alimentos por nós estudados, ressaltaremos a importância do achado de um estafilococo dourado em uma salsicha que fôra apreendida para exame, em virtude de ter surgido intoxicação de tipo grave em pessoa que dela fizera uso.

O estafilococo dela isolado apresentou caracteres de ação patogênica.

Gompertz e Michael⁸⁸ demonstraram a grande importância dos estafilococos nas epidemias gripais, estudos que serão comentados na parte referente à epidemia.

Verdadeiras epidemias de intoxicação alimentar por estafilococos têm sido descritas.

Estas estafilococcias sob forma epidêmica serão estudadas no capítulo especial sobre epidemia e no capítulo de pneumonias e intoxicações alimentares por estafilococos.

PATOLOGIA

TERRENO NAS ESTAFILOCOCCIAS

Generalidades — Não poderíamos estudar as estafilococcias, sem nos referirmos de modo especial à questão do “terreno”.

Somos de opinião que, se por um lado, o germe é condição essencial da presença da estafilococcia, o “terreno” tem grande importância no modo de apresentação de infecção e na forma de sua evolução.

Balanceando os fatores agente e terreno nas estafilococcias, encontramos, de um lado, os estafilococos, e de outro o multi-aspecto sob o qual o terreno se nos aparece: idade, fatores endócrinos, perturbações metabólicas, etc.

Embora grande adepto da bacteriologia e das questões etiológicas, não afirmamos que o fiel da balança não esteja exatamente no meio, indicando que agente e terreno pesam igualmente nos pratos da balança.

Sim, não haverá estafilococcia verdadeira sem um estafilococo patogênico, mas êxito muito relativo terá qualquer estafilococo, quando o terreno não lhe fôr propício.

Em casos, que tivemos oportunidade de estudar, evidenciámos bem êste fato, embora de alguns casos se tenha a impressão de que ha predominância no fator terreno (falsas estafilococcias), e, em outros, predominaria o fator etiológico.

Lembremos aqui um interessante trabalho da autoria de Barnes¹⁴, que, no estudo de 16 casos de furunculose em jovens estudantes, veio mostrar o seguinte: o terreno é de importância grande no aparecimento das estafilococcias, pois nos casos estudados ficou provado que se tratava de indivíduos com baixo metabolismo basal (— 16% e — 10%), fato êste que acarreta diminuição na velocidade de circulação do sangue, na nutrição celular, menor resistência cutânea, com conseqüente favorecimento à infecção.

Duran Reynolds ⁶², em 1933, estudando a questão do poder invasor dos germes no organismo, concluiu que as raças invasoras de estafilococos e estreptococos contêm um fator soluvel que aumenta acentuadamente a permeabilidade dos tecidos e agrava a infecção — é o chamado “spreading factor”.

O mesmo autor, em trabalho posterior ⁶³, mostra que o extrato testicular favorece o aparecimento de lesões por agentes infecciosos, experiências estas realizadas com vários agentes infecciosos, inclusive com os estafilococos.

Leifson ¹²¹, no seu livro de bacteriologia, estudando as defesas anti-bacterianas do organismo, classifica-as em:

- 1 — defesas externas (liposima da pele, liposima do aparelho respiratório e movimentos ciliares, liposima lacrimal e secreção vaginal.
- | | | |
|----------------------|---|---|
| 2 — Defesas internas | } | <ol style="list-style-type: none"> 1 — Fagocitose <ul style="list-style-type: none"> Microfagos Macrofagos fixos (S.R.E.) moveis (leucocitos) 2 — Alexinas 3 — Anticorpos |
|----------------------|---|---|

Estuda em seguida a suscetibilidade individual, segundo a via de introdução do germe, segundo a natureza do germe, etc.

Estuda depois as condições que afetam a resistência individual, a relação dieta e infecções, por exemplo:

- a) bacilos tíficos e paratíficos e meio alcalino;
- b) bacilos lácticos acidófilos, evitando a absorção de toxinas intestinais, evitando invasão tífica;
- c) vitamina A — protetora dos apitélios;
- d) vitamina C — anti-infecciosa;
- e) sais minerais (diminuem a incidência das salmonoses em camundongos).

A suscetibilidade do homem à infecção estafilocócica, varia segundo o estado de nutrição e certos estados patológicos. (Agranulocitose, diabétes, afecções renais e arteriais, e possivelmente variações das reações da pele), fatos êstes verificados por Chickering ¹².

2 — *Terreno e ação patogênica* — Acreditamos que, dado o terreno em que se localiza, o germe pode adquirir ação patogênica demonstrável, fato êste, entretanto, teoricamente discutível, pois seria possível a transformação de saprófita em patogênico, pelo simples fator terreno, ou estaríamos diante de um germe patogênico inicialmente e que só manifestou sua atividade em condições favoráveis?

Praticamente interessam somente os fatos, e assim não vamos inquirir se o estafilococo era ou será patogênico, mas sim se um determinado estafilococo é patogênico ou não.

Outro fato importante é aquele que diz respeito ao isolamento de estafilococos de conjunto com outros germes.

Nêste caso, podemos isolar o estafilococo como um germe saprófita, mas também podemos isolar estafilococo dotado de ação patogênica e o teremos então como germe de associação.

Muito comum é o isolamento de estafilococos patogênicos em lesões em que predominam estreptococos. Tivemos também ocasião de isolá-lo de conjunto com o estreptobacilo de Ducrey. Da importância do estafilococo como germe de associação, basta lembrar um caso por nós estudado, em que, além do estreptococo, isolamos estafilococos patogênicos de uma ulcera de perna: a auto-vacina estafilococica foi de efeito surpreendente, quando associada à sulfanilamida.

3 — *Terreno e fatores endócrino-metabólicos* — Considerando, ainda, a importância do terreno nas estafilococcias, firmemos aqui o valor do fator endócrino, fator êste que teremos ocasião de demonstrar não só com algumas observações pessoais, como também com aqu'lo que autores outros têm estudado.

Assim, por exemplo, Barnes ¹⁴, em seu excelente trabalho sôbre etiologia e tratamento das furunculoses, mostra a importância do fator endócrino no aparecimento de furunculose em 16 estudantes, fato que já tivemos oportunidade de assinalar anteriormente.

Este autor responsabiliza estados de hipometabolismo pelo desabrochamento de uma estafilococcia pura como é a furunculose, comprovando na terapeutica (tratamento exclusivo com extrato de tireo'ide), que o terreno tem ação evidente nos processos estafilococicos. O hipotireoidismo acarreta uma demonstração cutânea pela má circulação, disso resultando meio propício ao ataque do estafilococo.

Mesquita Sampaio e Paula e Silva ¹⁴⁴, estudando a hematologia no hipertireoidismo, referem-se ao fato por todos conhecido de que o mixedema condiciona uma queda de resistência orgânica.

A obesidade, o diabete e as molestias de nutrição influem no aparecimento e no modo de evolução da infecção estafilocócica.

Tivemos a oportunidade de isolar estafilococos patogênicos em dois casos de diabetes, sendo que, no primeiro dêles, um antigo diabético, operado cerca de oito a dez vezes, de antrazes, a autovacina foi de efeito pouco eficiente.

Num segundo diabético, cujo estado de nutrição era bem melhor que o do primeiro, obtivemos ótimo resultado com a autovacina: isolamos, deste doente, estafilococo dourado em cultura pura, plasmocoagulante e hemolitico, indicando-nos o clínico que se tratava de um caso de furunculose, com perigo de septicemia (doente com arrepio de frio, febre, etc.).

Já de ha muito se sabe que o terreno diabético é o mais favoravel possível às estafilococcias e a prova de plasmocoagulação, identificando os estafilococos patogênicos isolados de diabéticos, e separando-os dos saprófitas, vem auxiliar muito no que diz respeito à vacinoterapia, com probabilidade de sucesso, pois nêstes casos devemos somente preparar a autovacina com o estafilococo patogênico.

Quando analisamos a importância das perturbações metabólicas nas infecções estafilocócicas, já nos referimos ao fato dos diabéticos fornecerem ótimo terreno para o desenvolvimento das estafilococcias.

Vamos aqui lembrar que é ainda ao mau terreno que cabe a responsabilidade da disseminação das estafilococcias, bem como ao organismo que reage bem, cabe o papel de defesa, mantendo-se a infecção sob forma localizada.

Já dissemos, tambem, que é muito dificil saber se um determinado estafilococo saprófita pode passar a patogênico, sendo êste um fato de importância praticamente relativa.

4 — *Diagnóstico do "terreno"* — O terreno, sob o qual age um estafilococo, tem que ser considerado, e a avaliação clínica se apresenta sob múltiplos aspectos, podendo, em muitos casos, ser confirmada pelo laboratório.

O caso da furunculose no diabético tem o seu prognóstico inteiramente ligado ao estudo do terreno, e, nêste caso, o terreno pode ser avaliado clinicamente (condições de nutrição e estado geral do paciente), e também pelo laboratório (estudo da glicemia e da glicosuria).

O mesmo se diga, por exemplo, com referêcia ao acne juvenil que tem, às vezes, uma etiologia endócrina exclusivamente (acnes sem germe, apresentando o paciente taxa deficiente de hormônios

sexuais), outras vezes uma etiologia mixta (presença de estafilococos patogênicos nos acnes e taxa deficiente de hormônios sexuais); em ambos os casos, a pesquisa do fator terreno, quer clinicamente, quer pelo laboratório, é um recurso imperioso e de grande importância.

Como bem demonstrou Barnes¹⁴, em seu trabalho, o metabolismo basal é outro recurso excelente como comprovação de diagnóstico de terreno: assim verificou êle que é comum a presença de estado hipometabolismo nas furunculoses, fato êste de importância diagnostica muito grande e de importância terapêutica maior ainda.

A importância do fator terreno será discutida ainda no capítulo referente a formas clínicas (estafilococcias cutâneas).

CARACTERES ANATOMO-PATOLÓGICOS GERAIS DAS ESTAFILOCOCCIAS

Os estafilococos patogênicos apresentam características biológicas particulares que fazem com que as lesões produzidas apresentem sempre um mesmo quadro anátomo-patológico, independentemente da sua localização em órgãos diversos. Devido à tendência de crescerem em cachos e de formarem assim agrupamentos densos de germes, em vez de se espalharem difusamente em superfície, isto causa uma enorme concentração de microorganismos em um pequeno ponto, o que facilita a necrose tecidual, dada a intensidade do ataque. Da mesma forma essa particularidade facilita a digestão e a liquefação do tecido necrosado pelos leucocitos que afluem a esse fóco, formando-se assim um pus relativamente denso e que contem partes de tecido necrosado. As lesões são portanto de caráter focal e supurativo, ao contrário das lesões produzidas pelos *Streptococcus*, que são mais espalhadas e com menos tendência supurativa. Quando entram na corrente circulatória, são depositados em numerosos pontos, localizados em vários órgãos, e nesses pontos crescem novamente em colônias densas, produzindo ainda dessa vez, lesões metastáticas de caráter focal. Essa maior concentração em pontos disseminados, bem como a presença de pus, que possui ácido p-aminobenzóico, explica também a maior resistência ao ataque das sulfamidas.

Outra característica de importância é que, pelas suas várias toxinas, possuem forte leucotaxia, forte poder necrotisante e invasivo. Quando penetram no interior do organismo e se localizam em

um dado ponto, formam colónias densas, em torno das quais as células se necrosam. Essa necrose não é causada pelo germe propriamente, mas sim pelas suas toxinas necrotisantes, e assim estende-se muito além da colónia de bactérias. Inicia-se por parte do tecido vizinho uma intensa reacção inflamatória, e a vizinhança imediata torna-se tumefeita, rubra e dolorosa. Os capilares tornam-se permeáveis e exsuda dos mesmos um líquido fibrinoso, que vai ter ao tecidos necrosados, convertendo-se então em uma firme massa coagulada, maior do que a área de necrose inicial. Grande quantidade de leucocitos abandona os vasos e se encaminha para a área de necrose, e, ao atingir a mesma, sofre a ação da toxina estafilocócica aí existente. Os primeiros a chegar morrem e são desintegrados, enquanto que a afluência de outros continua com tal intensidade que o fermento proteolítico secretado por eles atinge concentração suficiente para promover a digestão da porção mais periférica do coágulo. Nessa fase portanto, encontra-se uma parte central de coágulo, no interior do qual estão as colónias de estafilococos, e que está isolado em uma cavidade, formada pela liquefação da porção externa do primitivo coágulo. Essa cavidade apresenta-se cheia por um líquido espesso e amarelado, tipicamente purulento, onde são encontrados leucocitos em grande número, parte deles intactos e parte desintegrados. Os fermentos podem continuar a agir, e dissolver todo o coágulo. O abscesso apresenta-se então como uma cavidade cheia somente pelo pus, e envolvida por uma parede intensamente inflamada. Se tal parede sofrer necrose ulterior, o abscesso aumenta de tamanho, seguindo via de regra uma direção de menor resistência, ou seja, separando os tecidos segundo os planos de clivagem natural; a reabsorção espontânea de todo esse abscesso é difícil, e quando não evacuados pelo cirurgião ou quando não se abrem espontaneamente na superfície cutânea ou na luz de uma víscera ôca, o abscesso permanece *in situ* durante um longo período de tempo. Em todos esses abscessos antigos, mesmo que posteriormente sejam incisados, encontra-se uma espessa capa superficial de tecido de granulação, que encapsula o restante do pus, ou com frequência, consegue obliterar a cavidade. Esse tecido de granulação é muito rico em leucocitos infiltrados, e possui ainda grandes células migrantes mononucleares, que se tornam tanto maiores quanto mais próximas à superfície do abscesso. Ao atingirem esta, apresentam intensa fagocitose, ficando cheias de restos teciduais e de células mortas, bem como apresentam em geral um grande número de góticulas de pus.

Os vasos situados na vizinhança do abcesso apresentam-se trombosados. Se tal massa trombosada sofrer a invasão dos estafilococos, êstes a desfazem, e formam-se assim êmbolos infectados, que se destacam do fóco inicial e que são levados pela corrente sangüínea, indo se implantar em pontos distantes do organismo. Esses êmbolos podem ser constituídos quasi que somente por massas compactas de estafilococos¹³⁰. Para melhor compreensão dêsses fatos, merecem ser referidos os cuidadosos estudos físico-químicos de Schade (in¹⁷³): pela ação da toxina estafilocócica, as grandes moléculas existentes nas células teciduais sofrem um processo de intenso desdobramento, cindindo-se em moléculas muito menores, e em muito maior número; isto é ajudado ainda pelo aporte de fermentos proteolíticos, lipolíticos e glicolíticos, da parte dos leucócitos que afluem ao fóco de necrose; ao mesmo tempo, a hiperemia regional, traduzida pela maior atividade das oxidases e pela libertação de maior quantidade de oxigênio, faz com que estes produtos de desdobramento, formados ao nível do tecido necrosado, passem de estado coloidal primitivo ao estado de soluções constituídas por moléculas e por ions dispersos, o que causa consideravel aumento local da pressão osmótica. Esta passa de uma pressão normal de 7,5 a 7,9 atmosferas, para uma pressão de 8 a 11 atmosferas, ou mesmo, nos casos extremos, para uma pressão de 19 atmosferas. Deixou de existir no local a regulação osmótica normal. Esses estudos de Schade demonstraram que, indo-se da parte periférica normal, em direção ao centro do fóco supurativo, há uma elevação gradual da pressão osmótica, podendo-se distinguir portanto, entre a periferia e o centro supurado, três zonas diversas, a "zona de edema latente", a "zona de edema manifesto" e a zona hiperêmica. As medidas físico-químicas indicam portanto que um foco supurativo influencia os tecidos vizinhos em uma área muito mais extensa do que o exame histológico demonstra e do que comumente é admitido. Outro ponto de grande interêsse, que esses estudos de Schade vieram tornar conhecido é que a concentração de Hidrogen-ions apresenta uma variação nítida dessas diversas zonas: a zona de edema latente possui um pH = 7,1 a 7,3; esse pH passa a 7,0 na zona de edema manifesto, caindo a 6,75 na zona hiperêmica e alcançando os valores mais baixos (pH = 6,1 a 5,6) no fóco purulento.

Um aspecto interessante no que se refere às relações recíprocas entre o estafilococo e o terreno é uma forma especial de abcesso estafilocócico, raramente encontrado, o conhecido anátomo-patolo-

gicamente sob a denominação de *Actinophytóse estafilocócica*: trata-se de um abcesso comum, mas cuja conteúdo, de aspecto sanguíneo-purulento, apresenta pequeninas granulações, que passam facilmente despercebida a um exame menos atento. Ao microscópio, tais grânulos apresentam-se grosseiramente lobulados, e de superfície “densamente coberta com saliências claviformes, lembrando os clássicos “grânulos de enxofre” da Actinomicose. Ao serem esmagados porém, não apresentam os típicos micélios ramificados e Gram-positivos do Actinomyces, mas sim massas densas de estafilococos. O processo foi descrito pela primeira vez em 1870 por Boilinger, em cavalos, e sua verdadeira etiologia foi demonstrada por Magrou em 1914. Este A. mostrou que o agente era o Staphylococcus aureus, que se apresentava em massas densas, que continham em seu interior os germes e uma matriz de composição não conhecida, e envolvidas por uma capsula membranosa. Apesar da freqüência com que era encontrado no interior desses abcessos um corpo estranho, geralmente um pêlo, a presença do mesmo não era condição indispensável, pois a afecção podia ser reproduzida experimentalmente, “sendo somente necessário que os germes fossem em pequeno número, suficiente para produzir um processo purulento, mas demasiadamente elevado para que fossem reabsorvidos sem maiores conseqüências. A afecção resulta provavelmente da invasão dos tecidos por estafilococos de virulência relativamente pequena, mas que resistem ao ataque dos leucocitos: determinam assim um processo inflamatório crônico, com reação tecidual purulogranulomatosa, responsável pela formação da capsula. Ocasionalmente esta pode mesmo se tornar calcificada.

FORMAS CLÍNICAS

ESTAFILOCOCCIAS CUTÂNEAS

GENERALIDADES. — Nas dermatites estafilocócicas, mais do que nas estafilococcias de outros órgãos ha conveniência em estudar isoladamente a influência do agente etiológico, o estafilococo, e do terreno: conforme a relação existente entre ambos, o processo mórbido apresenta gravidade e extensão variáveis.

O agente etiológico — Na pele normal encontram-se Staphylococcus aureus, albus e citreus, bem como outras bacterias. Êles apresentam-se aí como saprófitas inócuos, e raramente são causa de piodermites estafilococicas. Em casos especiais, ou seja, quando o terreno favorece inteiramente a ocorrência de piodermites, êles

tornam-se mais virulentos e podem transformar-se em agentes dotados de ação patogênica. Na grande maioria das estafilodermites, o agente etiológico responsável é um estafilococo que se localizou na pele antes de aparecer a infecção, e que já anteriormente era dotado de ação patogênica.

O estafilococo responsável pela piodermite atingiu a espessura da pele, vindo da superfície externa da mesma, na quase totalidade dos casos. Somente nos processos de septicemia estafilocócica é que a localização cutânea se dá pela via hematogênica.

A pele normal e íntegra forma uma barreira intransponível para as bactérias existentes na superfície da pele: esta barreira só é atravessada quando ha fissuras ou erosões cutâneas, ou quando a pele já está permeabilizada pela permanência de suor rico em fermentos, ou pela ação de antissépticos enérgicos, emplastos, etc. Darier⁵⁵ salienta que os antissépticos enérgicos são em regra mais nocivos para a epiderme do que para os germes nela existentes, e que, devido a isso, favorecem o aparecimento ou a disseminação de piodermites.

As bactérias entram no interior da epiderme, as mais das vezes, no nível das glândulas sebáceas da pele. O processo morbido inicial é representado, via de regra, por uma foliculite.

O estudo comparado dos caracteres dos estreptococos e dos estafilococos permite melhor compreensão das formas clínicas característica de cada um deles:

- 1) Os estafilococos destroem as camadas corneificadas da epiderme, enquanto que os estreptococos, que não possuem tal poder, causam supurações de caracter pustuloso;

- 2) Os estreptococos possuem quase que somente taxia para o sôro sangüíneo, isto é, causam um exudato seroso, ou quando muito, levemente turvo; os estafilococos apresentam taxia não somente para o sôro como para os leucocitos, tendem assim a formar processos purulentos. Possuem ainda uma toxina dermatrópica, e tendem a formar necroses com certa facilidade: isto faz com que penetrem através do revestimento dos dutos das glândulas sebáceas, causem necroses, perdas de substâncias na pele, e determinem cicatrizes nos pontos correspondentes; além disso, disseminam-se com maior facilidade e originam com freqüência infecções generalizadas. Rohrbach¹⁷²

salienta que esta localização nos anexos é característica dos estafilococos, pois que os estreptococos jamais a apresentam.

O terreno — Este termo abrange tanto as condições locais responsáveis pela maior facilidade com que as bactérias lesam a pele, como ainda as condições gerais que tornam menos eficientes as defesas orgânicas em conjunto.

Um detalhado estudo de conjunto sôbre a influência do terreno na Dermatologia, foi realizado por Urbach²⁰⁸, e serviu de base para o resumo aqui apresentado.

Hipócrates foi o primeiro a chamar a atenção para um achado de grande importância prática: os pacientes mantidos em um regime alimentar pouco abundante, curavam-se de feridas infectadas, mais rapidamente do que os bem alimentados.

Isto foi esquecido até recentemente.

Ha cerca de trinta anos atrás Luithlen constatou que os animais alimentados com aveia adquiriam um aumento de eficiência local da pele para as inflamações, enquanto que, se a alimentação fôsse constituída de forragem verde, a pele defendia-se com menor eficácia e as infecções eram mais frequentes.

Ao analisar este fato, conseguiu determinar que a ração de aveia era acidificante, causando melhor eliminação de potássio do que de cálcio, magnésio e sódio, enquanto que a ração de forragem era alcalinizante, retendo Ca e Mg, e aumentando a eliminação do Na e, principalmente, do K. Determinou a seguir que o enriquecimento em K e em Na era o que predispunha a pele às inflamações, enquanto que o enriquecimento em Ca e de Mg aumentava a resistência da pele. Estes estudos iniciais e relativamente grosseiros, foram recentemente confirmados pelos estudos mais precisos e delicados de histoquímica tecidual.

A primitiva referência de Hipócrates sôbre a eficiência de um regime alimentar pouco abundante em relação à cicatrização dos ferimentos infectados, foi ocasionalmente redescoberta por Sauerbruch, e por sugestão dêle foi objeto de um estudo de Hermannsdorfer, que conseguiu provar que o regime de fome era benéfico por ser acidógeno, o que tornava a ferida mais seca e melhor irrigada, com o que ela combatia melhor a infecção existente. A dieta abundante era, ao contrário, alcalígena, o que impedia a ação curativa do orga-

nismo e facilitava o edema e o agravamento da infecção. A acidose determina uma desimbebição da pele, enquanto a alcalose tende a favorecer o edema por facilitar a retenção de água.

Para o estudo científico das alterações químicas presentes na diversas afecções cutâneas, bem como da repercussão dos desvios do metabolismo geral sobre a pele, a determinação química dos componentes do sangue não permitia obter resultados uteis, uma vez que o sangue mantém sempre uma composição praticamente imutável. Da mesma forma, o líquido obtido nas ampolas cutâneas produzidas pela aplicação da cantaridina, visando obter amostras do líquido tecidual, não era portador de alterações típicas, uma vez que tinha uma composição idêntica ao plasma sanguíneo, e não representava o verdadeiro plasma intersticial. Só pela análise química de fragmentos da pele foi possível conhecer as alterações acima referidas. Por meio da análise microquímica de finas lâminas de pele, retiradas por meio de uma pequena biopsia, criou-se o "método histo-químico", que permitiu a obtenção das seguintes informações:

A alimentação influencia o metabolismo cutâneo da água, dos sais minerais, dos hidratos de carbono e dos outros elementos. O aumento da água ingerida nos alimentos causava um aumento da água existente na pele, o contrario ocorrendo com uma alimentação predominantemente sólida. A pele em conjunto representa um verdadeiro depósito de água, sendo este o primeiro a esvasiar-se, quando o organismo perde água. Do mesmo modo, quando ha excesso de água no organismo, o depósito cutâneo é o primeiro a ficar cheio. Se bem que, com excessão do osso, seja a pele o tecido que menor porcentagem de água possui, isto ocorre porque nela a água está frouxamente fixada, enquanto que os outros órgãos fixam água de um modo menos facilmente removível. A pele da criança possui maior embebição hídrica do que a do adulto. Quando ha grande subtração de água, torna-se mais facil a desintegração das proteínas teciduais.

A alimentação rica em proteínas causa na pele uma dilatação dos capilares, e a seguir, aumento da permeabilidade capilar. Nas crianças tal regime alimentar causa grande diminuição do turgor da pele.

Um regime pobre em cloreto de sódio, causa na pele uma deposição excessiva de água e do sal, determinando grande vulnerabili-

dade cutânea para com os agentes de infecção, bem como exacerbando muito os processos mórbidos dermatológicos.

A alimentação rica em cloro faz com que a pele retenha cerca de 1/3 de todo o cloro existente no organismo; os pacientes mantidos em dieta pobre em cloro retêm ao nível da pele somente 1/4 do cloro do organismo.

Resultados dignos de nota são os referentes ao metabolismo do açúcar na pele: a porcentagem de açúcar existente no sangue do paciente em jejum é quase a mesma, tanto com um regime rico em hidratos de carbono, como um regime pobre. Ao nível da pele no entanto, a porcentagem de hidratos de carbono é diretamente proporcional à do regime alimentar. Urbach e Seicher (in ²⁰⁸) demonstram que a pele age como um importante órgão armazenador de hidratos de carbono, e que retém açúcar quando este é ingerido em excesso, da mesma forma como se torna mais pobre em açúcar, quando o paciente é mantido em dieta sem hidratos de carbono e quando se administra insulina.

A retenção excessiva de hidrato de carbono na pele, diminui as defesas contra as infecções: nos lactentes, uma dieta excessivamente rica em farinhas torna frequente a ocorrência de furunculose rebelde e de supurações cutâneas.

Tanto no adulto como nas crianças, independentemente de haver ou não o diabetes, consegue-se obter uma alta frequência de cura completa, nos casos de piodermites, de furunculose rebelde, e, principalmente, de abscessos das glândulas sudoríparas, pela modificação do regime dietético.

Os estudos de Rosenfeld e Kuznitzky (in ²⁰⁸), demonstraram que a secreção das glândulas sebáceas torna-se muito mais intensa nos regimes ricos em hidratos de carbono do que nos regimes ricos em gorduras.

Nos indivíduos diabéticos a pele armazena maior quantidade de açúcar do que nos indivíduos normais (Urbach e Seicher, in ²⁰⁸).

Sharples demonstrou que a carência do complexo vitamínico B facilita o aparecimento de infecções cutâneas. Nesse particular é oportuno lembrar que a deficiência da riboflavina causa rachadura da pele nos ângulos dos lábios (queilólisis), por causar nesse local uma excessiva formação gordurosa (Sebrell). Idêntica alteração

foi encontrada por Joliffe, Rosenblum e Sawhill¹⁰⁴, em casos que eram curados quando se administrava a piridoxina (vit. B₆).

São particularmente sugestivos os estudos do terreno diabético em relação à pele: já foi anteriormente referida a maior concentração de hidrato de carbono existente na pele dos diabéticos.

A maior incidência, a alta gravidade e a resistência ao tratamento das dermatites estafilocócicas nos pacientes diabéticos é explicada por Bloch como devida à modificação do terreno pelos produtos tóxicos do metabolismo alterado: esta seria a razão pela qual a pele reage de modo anormal às irritações banais.

Jadassohn, ao contrário, agrupa algumas afecções cutâneas do diabético, como devidas à maior eliminação de hidratos de carbono pelas glândulas sebáceas. A secreção excessiva e muito rica em fermentos, favoreceria a permeabilização da pele, tornando-a mais sujeita à invasão das bactérias. Um outro grupo (certos eczemas, urticária crônica, prurido, púrpura, xantelasma), seria expressão de alterações cutâneas causadas pelos produtos tóxicos formados no metabolismo anormal dos hidratos de carbono (toxicodermias internas). As afecções do primeiro grupo, denominadas por ele de "dermatoses excretoras", necessitariam de um fator externo, cuja adição iria iniciar a afecção.

Recentemente foi referido ainda um particular de grande significação quanto às afecções cutâneas nos diabéticos: é do conhecimento geral que uma das primeiras manifestações de uma hipovitaminose A é a transformação da pele que se torna seca e escamosa, em consequência de um processo de hiperkeratose. Isto vai favorecer a formação de acnes e de processos de foliiculite segundo Bett³¹, Strumjford²⁰¹⁻²⁰², Mac Callum e outros¹²⁹.

Ultimamente, uma pesquisa realizada por Dormer e Gibson⁵⁹, veio demonstrar que, pelo test biofotométrico de Frober Faybor sobre a deficiência de vitamina A, os diabéticos apresentam sempre uma curva de hipovitaminose A, e que, a despeito da administração de grande quantidade de vitamina A fortemente concentradas, jamais se consegue elevar a curva para o limite inferior de normalidade. Este é, portanto, um fator local, quanto à facilidade com que os diabéticos apresentam afecções cutâneas.

Quanto à influência da obesidade, Urbach e Bauer-Jakl (in²⁰⁸), comprovaram com estudos histoquímicos que o obeso apresenta na pele, e em particular no derma, uma retenção anormal de água, o

que diminui a resistência às infecções. Nos obesos, além disso, o atrito de pregas cutâneas visinhas, e a maceração da pele pelo acúmulo de humidade ao nível das dobras de pele, são fatores que facilitam a invasão dos agentes patogênicos.

Da grande cópia de dados referentes às relações entre afecções cutâneas e distúrbios endócrinos, são dignos de referência particular, as seguintes observações: Lichtwitz ¹²⁴ chama a atenção para a diminuída defesa contra as infecções nos casos pluriglandulares, principalmente quando relacionados a disfunções de origem hipotalâmica, como sói ocorrer nos casos de Síndrome de Frölich: na acentuada tendência a dermatites estafilocócicas, que facilmente se agravam e invadem o interior do organismo.

Marañon ¹⁴⁰ salienta a facilidade maior dos hipotireóideos de serem sujeitos a piodermites, bem como os bons resultados que a tiroxina apresenta nesse particular. Barnes ¹⁴ realçou a frequência com que as formas de furunculose que ocorrem nos jovens de 17 a 25 são acompanhadas de um metabolismo basal baixo.

Mussio Fournier e seus colaboradores ¹⁴⁸ referem a predisposição maior às dermatites infecciosas tanto no premenstruo e no menstruo como por ocasião do climatério. Além da frequência com que o diabetes aparece no climatério, um interessante estudo de Basler ¹⁶ merece referência: este autor praticou medidas cuidadosas sobre a força de tensão necessária para destacar os pelos de suas inserções na pele, e demonstrou que essa força varia de um modo cíclico durante as diversas fases de um período menstrual: no premênstruo a fixação dos pelos era muito firme, exigindo uma força relativamente grande da parte do aparelho de medida; com o início da menstruação a força exigida diminui de modo rapidamente progressivo, atingindo um mínimo de tensão no último dia do mênstruo. Daí em diante ha um aumento gradual até um nível médio que permanece sem grandes oscilações até a fase premenstrual, quando apresenta nova elevação máxima. Basler explica essa variação cíclica da firmeza das conexões entre o pelo e a pele, pela variação da hidratação da pele; que teria uma relação inversa.

CLASSIFICAÇÃO DAS ESTAFILOCOCCIAS CUTÂNEAS

Devemos distinguir 4 grupos de dermatites estafilocócicas: em primeiro lugar, os processos que se iniciam nos anexos cutâneos ou

na sua periferia. Nos adultos constituem a quasi totalidade, e podem ser genericamente classificados como "formas foliculares": compreendem-se aqui as foliculites simples; a porofoliculite (impetigo de Bockart); as estafilococcias foliculares profundas (sicoses estafilocócicas) em suas diversas modalidades; a foliculite necrótica profunda (furúnculo); a foliculite múltipla coalescente (antraz) e estafilodermite abcedante das glândulas sudoríparas (hidrosadenite axilar do adulto e a estafilodermia sudorípara múltipla supurativa do lactante). Os tratadistas recomendam ainda fazer uma distinção entre o furúnculo e a furunculose, porque apesar de ser a segunda a ocorrência de múltiplos furúnculos, a significação clínica das duas é muito diversa, dada a importância fundamental do fator terreno na gênese da furunculose.

O segundo tipo compreende as formas em que o processo estafilocócico disseminou-se na superfície cutânea em vez de aprofundar-se na espessura da pele. São formas praticamente inexistentes no adulto mas que são características dos lactantes. Estas "formas de superfície" compreendem uma forma bolhosa benigna, a "piodermia pemfigóide" e uma forma esfoliativa de maior gravidade, a "dermatite esfoliativa do recém-nato".

Na prática pertencem a esses dois primeiros grupos todas as estafilococcias cutâneas que apresentam individualidade clínica. A classificação deve porém ser completada por duas condições clínicas diferentes: as formas atípicas, crônicas, em que a estafilococcia se localiza em uma dermatose já existente: é extremamente freqüente a infecção estafilocócica de processos cutâneos de forma eczematosa, vesicular, ampolar, hiperqueratótica, etc. Os acnes também sofrem com freqüência uma transformação supurativa, apresentando-se com caráter pustuloso. A estafilococcia nesse caso é secundária, desenvolvendo-se em um folículo previamente alterado mas que inicialmente não apresentava aspecto inflamatório (Darier).

Deve-se ainda classificar separadamente em um quarto grupo as reações alérgicas cutâneas que ocorrem no decurso de processos estafilocócicos. Tanto as toxinas como as proteínas e os polisacarídeos bacterianos específicos do estafilococo sensibilizam a pele e determinam dermatoses alérgicas, que o mais das vezes apresentam-se sob a forma de processos liquenóides ou bolhosos.

ESTAFILOCOCCIAS CUTÂNEAS

Formas foliculares	}	Foliculite simples
		Porofoliculite (impetigo de Bockart)
Formas de superfície	}	Foliculite profunda (Sicóse)
		Foliculite profunda crótica
		Estafilodermite abcedantes das glândulas sudoríparas
Formas atípicas (estafilococcias secundárias)	}	Hidrosadenite axilar (adulto)
		Estafilodermia múltipla supurativa (lactante)
Formas alérgicas	}	Piodermite penfigóide do recém-nascido
		Dermatite esfoliativa do recém-nascido
Formas alérgicas	}	liquenóides
		bolhosas, etc.

FORMAS CLÍNICAS

Foliculites simples — têm como causa raças bacterianas de escassa virulência, ocorrendo num terreno que se defende bem. Formas leves, que constam somente de formação de um pequeno foco superficial no túbulo de uma glândula sebácea. Este foco não causa sintomas e rompe-se em pouco tempo. Como não houve necrose tissular, não são seguidas de cicatrizes e há “restitutio ad integrum”.

Porifoliculite (Estafilodermia folicular superficial, Impetigo de Bockart) — O impetigo é uma afecção caracterizada pela formação de pústulas, ou ampolas purulentas, inoculáveis e auto-inoculáveis, que se formam rapidamente, abrem-se e ficam secas, resultando uma crosta que recobre a epiderme erosada. Curam-se em pouco tempo, sem deixar cicatrizes.

Saboureau estabeleceu que as três formas clínicas do impetigo possuíam etiologias diversas: uma, o Impetigo de Tilbury-Fox, era de natureza estreptocócica; outra, o Impetigo vulgar era de início uma infecção estreptocócica e posteriormente sofria uma invasão estafilocócica: bacteriológicamente correspondia a uma infecção m'ista, estrepto-estafilocócica; e finalmente, a terceira, Impetigo de Bockart, era de etiologia estafilocócica. E' um processo já de início

purulento, que ocorre em geral nas regiões pilosas, principalmente nas de pêlos mais desenvolvidos. A colonização inicial de estafilococos dá-se na epiderme do orifício dos folículos pilosos, sempre que haja penetração de um estafilococo patogênico (em consequência de traumas, prurido de escabiose, dermatites químicas devidas a antissépticos fortes, maceração da epiderme por emplastos, etc.). A supuração pré-existente, o prurido, a falta de cuidados higiênicos, a sujidade e a oclusão dos poros foliculares por graxa, óleos, vernizes, representam fatores desencadeantes. O mesmo se diga quanto a atritos, fricções e tração dos pêlos.

Clinicamente o processo consiste de uma pústula, envolta por halo inflamatório; há uma coleção purulenta recoberta por extrato córneo da pele destacada, e atravessada pelo cabelo. Quando a pústula se rompe, sai somente pus amarelo e cremoso, e nota-se que a luz do folículo está erodada superficialmente sem ter havido invasão profunda do pus, nem tão pouco necrose tecidual. Por êsse motivo o processo não diminuiu a resistência com que o pêlo se unia à pele, não sendo facilitada a depilação.

Foliculite profunda. — A forma típica é a *sicose estafilocócica da barba*: os cocos respeitam as glândulas sebáceas que se abrem na parte próxima do folículo piloso, indo se localizar na extremidade distal do ducto folicular, ou seja, na raiz do pelo. Nesse nível forma-se uma supuração rodeada de um halo hiperêmico, e o pus enche o folículo em direção à superfície da pele, aparecendo então a saliência pustulosa, no centro da qual existe o pêlo. A toxina estafilocócica lisa a papila do pêlo, que, ao ser tracionado, se desprende sem resistência e sem dor. O pêlo é altamente contagiante e espalha o processo pelos ductos foliculares vizinhos, fazendo com que a afecção tenda a tornar-se um processo regional. Apesar de ser extremamente rebelde, não é seguida da formação de cicatrizes, deixando no máximo zonas menos pigmentadas. É encontrada com mais freqüência na barba. Os processos favorecedores da sicose são os já referidos da porifoliculite. Apresentam-se com facilidade no lábio superior (sicose do bigode), devido a estagnação de muco nasal, cujos fermentos amolecem ou destroem a camada superficial da epiderme. Além disso são encontradas no pubis e na axila. A localização da sicose no couro cabeludo é quase exclusiva dos meninos em idade escolar, e geralmente é condicionada pela presença de pediculose.

O tratamento é eficiente quando consegue destruir os cocos patogênicos: isto é conseguido por meio de loções ou de pomadas antissépticas. Nos casos mais rebeldes está indicada a depilação roentgenerápica. Têm sido referidos por alguns AA. bons resultados com o bacteriófago, bem como pela proteínoterapia inespecífica.

Há processos, clinicamente distintos, que patogênica e etiologicamente representam variedades da sicosose estafilógena: o primeiro é a "*Foliculite decalvante*" do couro cabeludo, que em geral ocorre na parte superior do crâneo, e, com menor frequência, na região occipital. Não há formação de pústula, mas a toxina estafilocócica age não só localmente como faz sentir seus efeitos sobre as papilas pilosas vizinhas, causando necrose das mesmas e depilação regional. Quando se consegue jugular a infecção, os pêlos tornam a crescer após certo tempo. O tratamento é idêntico ao da sicosose da barba, sendo recomendados em geral pomada de xerofórmio a 10% ou loção de álcool sublimado a 1^o/₁₀₀.

A segunda variedade é a *Foliculite atrófica* ou *Pseudo-pelada de Brocq*, na qual além da alopecia em áreas, que se estendem progressivamente, a ação da toxina faz-se sentir também nos outros componentes da pele, tornando-a atrófica. São recomendados os tratamentos já acima referidos; como única particularidade digna de nota, a concentração do álcool sublimado é mais forte, até atingir mesmo 1%.

A "*Perifoliculitis suffodiens et abscondens*", de Hoffmann, forma rara e que causa uma alopecia de localização preferentemente occipital, é caracterizada pela presença de um certo número de coleções supurativas nodulares, com flutuação evidente e que, punccionadas, deixam sair um líquido sero-purulento. Os pêlos, situados acima caem espontaneamente, e, quando arrancados, apresentam um engrossamento da bainha da raiz pilosa. Não se trata portanto de uma foliculite verdadeira, e apresentam mesmo certa semelhança com a "Estafilodermia múltipla supurativa do lactante", a ser descrita mais adiante. Há mesmo dúvidas quanto à sua etiologia primária. A incisão dos nódulos não impede a marcha ulterior do processo, que é tórpido e que pode atingir grande extensão. Rost¹¹³ prefere praticar uma depilação total, seguida pelos tratamentos antissépticos usuais.

O quarto processo é a "*Foliculite esclerosante da nuca*", ou *acne quelóide*; apresenta características especialíssimas que o distinguem das formas comuns de estafilococcias: a implantação dos estafilococos na zona de limite entre o couro cabeludo e a nuca não deter-

mina somente um processo supurativo, mas principalmente intensa proliferação regional de tecido conjuntivo do derma. A infecção se inicia sob a forma de foliculites de pequeno vulto, separadas por um certo gráu de infiltração: ulteriormente as pústulas tendem a regredir e a desaparecer, ao mesmo tempo que esse infiltrado perifolicular torna-se progressivamente mais acentuado, tornando-se em seguida um infiltrado sólido que se apresenta com nodosidades chatas e endurecidas, situadas na espessura da pele. Como fator predisponente Rost¹⁷³ dá especial importância à seborréia; refere como predisposição local a freqüência com que os processos de fibrose tendem a se desenvolver nessa zona; como predisposição endógena, a particularidade de que êste processo só ocorre no sexo masculino. É portanto um exemplo nítido de relação entre agente etiológico e terreno: trata-se de uma colonização de uma raça de estafilococo de pequena virulência, em uma parte da pele, que, no homem, responde à ação de toxina bacteriana por um processo de fibrose e não pelo aporte de leucocitos.

Furúnculo — É a consequência da localização e proliferação da bactéria no tecido perifolicular da extremidade profunda do folículo. Os fatores exógenos responsáveis são o atrito, a fricção ou a compressão da pele, e a presença de uma raça de estafilococo (geralmente dourado) que em geral possua poder patogênico, conseguindo assim destruir o revestimento epitelial do folículo. Provavelmente essa invasão é favorecida pela ocorrência de estase dos produtos de secreção, cujos fermentos tornam menos resistentes as células epiteliais do local.

Como fatores endógenos há não só uma queda geral da imunidade (Pick, Rost e Ottenstein) como ainda um aumento da glicose no tecido cutâneo. Tal é a explicação para a freqüência com que os diabéticos são sujeitos à furunculose.

O processo se inicia por uma tumefação rubra em um ponto da pele, onde há hiperestesia cutânea, ardor e prurido. O halo avermelhado se estende, a tumefação aumenta e causa dôr intensa que às vezes é pulsátil. Aparece a seguir uma pústula que se abre, deixando escoar um pus cremoso; o rubor passa para uma coloração mais azulada, os sintomas regridem, e da profundidade se elimina uma pequena quantidade de tecido necrosado. A seguir a cratera fecha-se paulatinamente, até sofrer cicatrização completa. Se o furúnculo se localizar mais profundamente há tumefação sem que o rubor seja proporcional.

A invasão das vias linfáticas, com o aparecimento das linhas avermelhadas de linfangite e com o infartamento dos gânglios linfáticos regionais não apresenta gravidade. A invasão da corrente sanguínea, o que ocorre quando há traumatismo da área em que existe o furúnculo é muito mais temível.

Os furúnculos situados no lábio superior, nas vizinhanças das asas do nariz e na parte média da face é também de grande perigo, não só porque pode causar uma tromboflebite da veia facial com propagação para o seio cavernoso e com meningite consequente, como também pelo perigo de embolias sépticas que são levadas pela corrente sanguínea: nesse caso aparece septicemia e focos supurativos em órgãos distantes que aparecem antes de ter ocorrido um processo meningítico diagnosticável.

O furúnculo deve ser tido como afecção séria e merecer tanto maior atenção quanto mais rapidamente evoluir. As precauções a tomar devem ser consideradas em relação ao perigo potencial de disseminação dos estafilococos e não ao processo flogístico em si.

Tratamento — Nas formas superficiais cauterizar o foco com ácido fênico liquescente, após remoção não traumatizante da capa superficial. Quando a infiltração fôr maior, fazer crio-anestesia e a seguir cauterizar com a ponta do electro-cautério. Ultrapassada uma certa dimensão, empregar compressas quentes e vacinas estafilocócicas: quanto mais não seja, são úteis como proteinoterapia. O método de eleição é porém a roentgenterapia. A incisão é indicada nos furúnculos situados profundamente, abaixo do derma, pois êste é mais resistente que os outros tecidos vizinhos e há perigo de haver grande aumento do processo supurativo. Não se deve praticar senão uma incisão pequena, o mínimo que seja suficiente para obter boa drenagem, e uma vez eliminada espontaneamente parte da supuração, facilitar a limpeza completa instilando no foco uma pequena quantidade de líquido de Dakin diluído. Um debridamento mais amplo apresenta o sério perigo de abrir vasos linfáticos e sanguíneos ainda permeáveis, podendo assim facilitar a disseminação do germen.

Nos furúnculos dos lábios proibir o paciente de conversar e alimentá-lo somente com líquidos, administrados com um canudo de palha. Evitar qualquer traumatismo, sendo mesmo indicado obrigar o paciente a repouso no leito, nos casos mais severos.

Furunculose — É a ocorrência de surtos constituídos de vários furúnculos, cada um dos quais evolui de modo relativamente benigno,

se bem que durante ou depois do processo de cura sejam substituídos por novos furúnculos em início.

Além da baixa da imunidade geral e do provável aumento de teor de açúcar na pele, *Wassermann* sugere que haja outra alteração local, uma forma especial de hipersensibilidade cutânea, que faz com que os estafilococos previamente existentes como saprófitas passem a agir como raças patogênicas.

Em toda a furunculose rebelde, em particular nas formas recidivantes, pensar na existência de diabetes. Isto não é excluído pela ausência de glicosúria e nem mesmo pelo achado de valores normais da glicemia em jejum: é necessário pesquisar sempre a resposta da glicemia à prova da sobrecarga de açúcar. A prova não deve ser precedida além disso por um período de restrição alimentar de hidratos de carbono, uma vez que isto iria alterar de muito a elevação da curva glicêmica (Urbach). Como ainda, em casos raros, a prova de sobrecarga apresenta-se normal mas a análise histoquímica quantitativa de uma biópsia da pele revela um excesso de armazenamento de açúcar, deve-se ensaiar nos casos clinicamente suspeitos, uma prova terapêutica pela administração de insulina e pelo regimen dietético usado nos diabéticos.

Aliás, os resultados obtidos com tal regimen são sempre satisfatórios, mesmo nos pacientes não diabéticos. Sutton (in ¹⁷³) obteve ainda bons resultados com a hepatoterapia. Além do regime alimentar e do tratamento de cada furúnculo pelos métodos já anteriormente referidos, Urbach ²⁰³ recomenda o uso de emplastos, benéficos pela hipremia que determinam. Se isto não fôr suficiente, praticar pulverizações com Dermatol: êste pó absorve água e gorduras, tornando assim a pele seca, e impede dêsse modo o aparecimento de novos furúnculos. Pode-se além disso melhorar as reações de defesa da pele por meio dos raios ultra-violeta.

Antraz — É conveniente fazer uma ressalva preliminar, pois a denominação escolhida, e que é a mais comum em nosso meio, bem como nos tratadistas francêses, alemães e italianos, é usada pelos autores norte-americanos para definir a infecção pelo *B. anthracis*, ou seja, o carbúnculo, ou pústula maligna, enquanto que denominam a esta forma de estafilococcia de carbúnculo. Dada a maior frequência com que atualmente manuseamos a literatura americana, existe de certa forma a possibilidade de enganos, o que justifica e desculpa essa ressalva.

Nêste trabalho portanto, a denominação de *Antraz* corresponde à estafilococcia cutânea extensa, caracterizada pelo comprometi-

mento simultâneo de vários folículos vizinhos com grande tendência à fusão purulenta e com agravamento sério do estado geral. Clinicamente encontra-se em regra na nuca uma extensa fusão purulenta sob a forma de favos de mel, com abundante tecido necrosado, e abrindo-se na superfície cutânea por vários pertuitos supurantes. No restante, cabe aqui o que já foi explanado para a furunculose. Quanto ao tratamento local, além da aplicação de ondas curtas e da roentgenterapia, está indicada mais tarde, quando já tiver ocorrido a fusão purulenta, uma incisão ampla da área necrosada, mas somente desta, evitando sempre atingir a periferia, pois os vasos são nela permeáveis.

Abcessos das glândulas sudoríparas — No adulto, as glândulas sudoríparas comuns possuem canais muito estreitos e assim, ao contrário do que ocorre nas crianças, não representam portas de entrada aos estafilococos. Somente a variedade de glândulas sudoríparas “apócrinas” ou seja situadas na axila e, em raras ocasiões, as da região peri-anal, são séde de estafilococcias. Os chamados abcessos das glândulas axilares constam de um processo supurativo que não se assesta no ducto glandular, mas sim no tecido periacinoso, ou seja no tecido conjuntivo frouxo que serve de leito às formações glandulares. O processo atinge outros pontos peri-acinosos por via linfática. Como as glândulas são profundas, formam-se de início nódulos duros muito dolorosos, e, em fase mais tardia a pele torna-se rubra e abaulada; os nódulos se amolecem após algum tempo, mas é rara a ocorrência de flutuação.

A penetração do germe é favorecida pela sudorese abundante, que macera a epiderme. Os abcessos são mais frequentes no sexo feminino, devido ao atrito causado pelos “suadores”, ou por pregas das vestes, bem como pela retirada ou secção (com navalha) dos pêlos axilares. Deve-se salientar a importância deste último fator pois que as pontas curtas, traumatizam a epiderme nas dobras de péle.

Tratamento: na fase inicial repouso, aplicação local de calor, preferivelmente sob a forma de raios ultravioletas ou de ondas curtas. Nos casos não muito avançados a roentgenterapia dá resultados satisfatórios. Se já houve formação de pus, é necessário esvasiar os focos purulentos, sempre com uma incisão pequena (incisão-punção), pelo motivo já referido no tratamento dos furúnculos.

Fórmias cutâneas peculiares aos lactantes — Moro¹⁴⁶ chama a atenção para o fato de que nos lactantes, as estafilococcias cutâ-

neas determinam formas nosológicas jamais encontradas nas estafilococcias do adulto, e além disso, correspondentes a processos que no adulto obedecem a fatores etiológicos outros. Explica tal fato como devido à fraca união da camada córnea com os planos mais profundos da epiderme. Podem ser consideradas como formas típicas e peculiares aos lactantes os “abscessos cutâneos múltiplos”, o “pênfigo dos recém-nascidos” e a dermatite esfoliativa do recém-nascido.

Abscessos cutâneos múltiplos — (Abscessos miliares dos lactantes (Darier), ou Estafilodermia sudorípara supurativa (Judassohn). É uma dermatose peculiar a esta fase da vida e que Lewandowski, em 1906, demonstrou ser devida à entrada do estafilococo ao longo dos dutos sudoríparos, que apresentam logo após o nascimento canais curtos, de luz ampla, e ao mesmo tempo, pele muito menos densa. Formam-se uma pústula intra-epidérmica, semelhante à do impetigo de Bockart, e a seguir o abscesso da glândula sudorípara, situado já na camada dérmica. O pus é fluido e não possui tecido necrosado. Muitas vezes a glândula está situada abaixo do derma, formando-se então um nódulo elástico, bem delimitado com pouca reação de vizinhança. À palpação são moles e flácidos e quando incisados deixam escorrer pequena quantidade de pus sanguinolento. O número de abscessos pode atingir cem ou mais. Indicam sempre grande diminuição da resistência natural, sendo freqüentes nas crianças discrásicas e que apresentam impetigo, gastro-enterite, broncopneumonia, etc. Sobrevêm em surtos, muitas vezes repetidos. Clinicamente podem se apresentar em 2 tipos: 1.º) Séde preferencial no occiput, pescoço e dorso, que são mais sujeitos ao atrito e que secretam suor em quantidade mais abundante; são precedidos de pequenas pústulas situadas na correspondência dos óstios das glândulas sudoríparas. 2.º) Não apresentam séde preferencial: os abscessos se disseminam com grande rapidez, crescem rapidamente, e apresentam côr cianótica. É difícil impedir que apareçam novas infecções, uma vez que atualmente há falta relativa de penicilina, e que, se empregarmos sulfamida sob a forma de pomadas, a absorção da droga pela pele far-se-ia de forma incontrollavel e poderia causar intoxicação perigosa. Essa forma é quasi exclusivamente encontrada nos lactantes distróficos e difere da anterior porque a pele, flácida e privada de adipe, quasi não apresenta resistência à difusão do processo, tanto em superfície como na profundidade.

Em qualquer das duas formas, o decurso é benigno se os abscessos são isolados e em pequeno número; quando porém ocorrem em grande número, comprometem gravemente o estado geral, dada a reabsorção das toxinas existentes no pus.

Tratamento: Abrir os abscessos com termocautério, aplicando a seguir uma pomada; prevenir a formação de novos focos, adicionando-se uma certa quantidade de permanganato de potássio à água do banho.

Pênfigo do recém-nascido — (Piodermia pemphigoides neonatorum et infantum, Jadassohn). — Devido à penetração das bactérias através da pele das crianças recém-nascidas, é a localização das mesmas na parte mais frouxa da epiderme, logo abaixo da camada córnea. A proliferação das bactérias determina a formação de grandes ampolas, semelhantes às da estreptococcia de forma ampolosa, devido à ação da toxina estafilocócica. O exsudato é sero-purulento ou francamente purulento. As vesículas pequenas são tensas, as maiores são mais flácidas e tremulantes. Arrebatam-se com grande facilidade, deixando a descoberto o corpo papilar, que se apresenta como superfícies vermelhas, úmidas, onde existem os restos da camada córnea, sob a forma de trapos finos e esbranquiçados. Não há grande alteração do estado geral. Distingue-se do pênfigo sífilítico, pela ausência de ampolas na palma das mãos e planta dos pés; pela ausência de mácula ou de pápulas; pela ausência de treponemas no líquido das ampolas. Rost¹⁷³ refere um surto ocorrido em uma clínica obstétrica, e causado por uma puérpera que apresentava um furúnculo, ao qual não fôra dada maior atenção. O filho desta mulher foi o primeiro a apresentar a afecção, que depois se propagou a vários outros recém-nascidos por meio de uma banheira. Alguns doentinhos morreram, e a propagação cessou quando a banheira foi removida.

Tratamento — abrir as ampolas com tesoura e ressecar as partes soltas de pele. Proteger a superfície exposta por meio de uma pomada de óleo de fígado de bacalhau. Rost recomenda pincelar essa superfície com uma solução fraca de nitrato de prata. A profilaxia consiste no isolamento das crianças doentes, em afastar todas as enfermeiras que apresentam piodermites ou estafilococos patogênicos no material retirado da garganta, e na esterilização de todas as peças de roupa.

Dermatite esfoliativa do recém-nascido (Ritter v. Rittersheim) — Esta afecção descrita por Ritter em um asilo de Praga, atinge crianças nas primeiras semanas de vida, e é causada pelo estafilo-

coco, que quasi sempre é isolado em culturas puras do sangue retirado. Começa com uma vermelhidão da pele, de início no rosto, geralmente na vizinhança da boca, e que se propaga rapidamente em surtos, atingindo mesmo todo o corpo. Forma-se depois um grande número de pequenas vesículas isoladas, que crescem formando ampolas cada vez maiores, e que se abrem com facilidade deixando grandes áreas da superfície cutânea sem o revestimento da camada superficial da epiderme. A epiderme ainda existente nas bordas das superfícies atingidas separa-se facilmente quando o dedo é passado sob a mesma (fenômeno de Nikolsky). Da mesma forma, os traumatismos mais banais destacam a camada córnea. As áreas sem epiderme atingem grandes superfícies, e apresentam-se muito vermelhas, sempre umedecidas, e isto porque a rêde vascular inflamada apresenta-se na superfície da lesão. O quadro lembra muito uma grande queimadura de 2.º grau, e é devido ao fato de ocorrer um edema extenso e acentuado ao nível do corpo papilar, o que afrouxa as ligações entre o cório e as camadas mais superficiais. No rosto esse edema determina a rápida formação de sulcos, de ragadias e de fissuras, que se assestam principalmente em torno dos lábios, cujo aspecto lembra assim o da sífilis do recém-nacido. Um processo semelhante pode ocorrer na mucosa da boca, no vestibulo nasal e nas conjuntivas. Há choro rouco, hipertermia e uma séria piora do estado geral. Nos casos graves há rápida evolução desfavoravel, e geralmente morte em consequência de uma broncopneumonia etafilocócica terminal. Nos casos mais leves a evolução para a cura é muito lenta, e são freqüentes as pioras súbitas e de alta gravidade. Segundo a estatística de Moro¹⁴⁶ a mortalidade é de 65%. É digno de nota que, ao contrário do que ocorre nos adultos, a abertura das bolhas da dermatite esfoliativa, bem como do pêfigo dos recém-nascidos, não seja seguida de formação de crostas. Isto parece indicar que nas crianças pequenas os processos que determinam uma transudação de plasma diferem de processos idénticos que ocorrem no adulto por terem uma concentração proteica muito menor, o que faz com que a evaporação do líquido na superfície lesada não deixe um resíduo proteico suficientemente denso para que a crosta se forme. Isto parece vir em apoio da constatação de que nos lactantes, as injeções de soluções cristalinas de glicose e de cloreto de sódio combatem os quadros de choque consequentes a diarréias abundantes com uma eficácia muito maior do que no choque do adulto, onde é indispensável o emprego do plasma ou da transfusão de sangue: nas crianças pequenas, as perdas de

líquido, tanto nos casos de queimaduras, de diarreias prolongadas ou profusas, da mesma forma que na dermatite esfoliativa, determinam principalmente desidratação, e não causam grande perda de proteínas, ao contrário do que ocorre no adulto ^{171-a}.

ESCARLATINA DE ETIOLOGIA ESTAFILOCÓCICA

Em 1927, Stevens ¹⁹⁷ descreveu 3 casos de escarlatina clinicamente típica, um deles apresentando um processo de osteomielite, mas nos quais não se conseguiu isolar o *Streptococcus hemolyticus*: em todos eles, o único germe isolado foi um *Staphylococcus aureus*, hemolítico.

No mesmo ano Stake ¹⁷⁷ descrevia um outro caso idêntico, tendo demonstrado que o *Staphylococcus aureus* isolado da faringe desse paciente, possuía uma toxina eritrogênica: fazendo um filtrado da cultura dessa raça de *Staphylococcus*, e injetando-o em voluntários, obteve nesses um quadro típico de escarlatina, qual seja, febre, mal-estar, "rash" escarlatiniforme típico, língua em framboeza, leucocitose, e, mais tarde, descamação epitelial. Observações posteriores, de Mackenzie ¹³⁹, de Zinsser, Enders e Fothergill ²¹⁸, de Breen ²⁶, confirmaram que certos casos de escarlatina eram causados por *Staphylococcus aureus* possuidores de toxina eritrogênica idêntica à dos *Streptococcus hemolyticus*. Recentemente o assunto foi estudado cuidadosamente por Arrenow Jr. Barry Wood Jr. ⁸: em uma paciente que apresentava um rash escarlatinoso típico, que fôra grandemente diminuído pela administração de sôro antiescarlatinoso obtido de raça de *Streptococcus hemolyticus*, êste último germe não foi encontrado em qualquer das várias culturas obtidas com o sangue, material da garganta, da vagina ou da urina. A hemocultura apresentou crescimento de um *Staphylococcus aureus* hemolítico, que foi novamente isolado mais tarde de um foco de osteomielite do femur. Preparou um filtrado de cultura dessa raça de estafilococo, tendo encontrado enorme poder eritrógeno: o germe produzia portanto uma toxina eritrogênica solúvel, evidenciada pelos tests de Dick, e que, injetada sob a pele, tinha os efeitos neutralizados pela anatoxina escarlatinosa. Deve-se ter em mente portanto que certas raças de estafilococos podem causar infecções que se traduzem por um quadro típico de escarlatina, pelo fato de formarem toxina eritrógena idêntica à encontrada no *Streptococcus alfa-hemolyticus*.

ÓSTEOMIELETTE

Importância — Um dos caracteres mais típicos do estafilococo, se bem que não específico, é a freqüência com que produz lesões destrutivas nos ossos. Outras bactérias podem ser causa de osteomielite. Na grande maioria, porém, o agente causal é o estafilococo dourado; a seguir, o estafilococo branco; ocasionalmente ainda, o Streptococcus, o Pneumococcus, a E. typhosa, etc.

A importância dessa localização das estafilococcias é devida a fatores vários: a gravidade do quadro, a alta mortalidade dos casos tratados tardiamente, a deformação e a incapacidade funcional que pode ser conseqüente, bem como a grande tendência a aperecerem novos focos, tanto em outros ossos como nos demais tecidos. Já foi referido anteriormente a freqüência com que tais focos de osteomielite são mais tarde seguidos de processos de endocardite e de abscesso do miocárdio. Os casos que não são convenientemente tratados durante a fase aguda, dificilmente ficam livres dos estafilococos, e o osso lesado torna-se assim uma fonte de novos surtos de bacteremia e são responsáveis por localizações futuras.

Idade e sexo — A grande maioria dos casos agudos ocorre durante o período do crescimento, mais frequentemente entre os 13 e os 17 anos. Após essa idade, a freqüência decresce rapidamente¹³⁰. Os meninos são três vezes mais sujeitos que as meninas, devido à maior tendência a sofrerem traumatismos.

Localização inicial — Os ossos longos são afetados com maior freqüência; em ordem decrescente, a extremidade superior da tíbia, extremidade superior do úmero. Todos os outros ossos podem, porém, ser atingidos.

Na osteomielite é nítida a tendência que têm os estafilococos de se localizarem e a seguir proliferarem em um ponto já antes lesado por um traumatismo mecânico. Se em um coelho fraturarmos um ou mais ossos, inoculando em seguida no subcutâneo uma cultura de Staphylococcus aureus, iremos ver que em cada local de fratura tende a formar-se um pequeno abscesso.

No homem com freqüência encontramos o mesmo fato: uma contusão sobre um osso predispõe a localização do estafilococo, que atinge o osso por via hematogênica.

Excetos os raros casos de fraturas expostas e infectadas, a localização óssea é sempre secundária; a porta de entrada do germe em regra é um foco facilmente reconhecível, por exemplo: um

furúnculo; com freqüência o germe provém da boca e das amígdalas; ocasionalmente da pele aparentemente sã, mas possuidora de erosão e fissuras, e que, traumatizadas na ocasião da contusão do osso, causam uma bacteremia passageira pelo estafilococo. Mais raramente ainda, o germe provém de um processo de mastoidite ou de sinusite.

Em geral o germe se localiza na metáfise de um dos ossos longos, onde ocorreu um pequeno hematoma por ocasião do trauma. A presença desse hematoma é o que favorece a localização e a proliferação do estafilococos. Compreende-se facilmente esta localização inicial: nos jovens é a metáfise que possui vascularização mais rica, dada a vizinhança da cartilagem de conjugação; os vasos aí situados terminam em arcos fechados, formando como que pequenas "cabeças de alfinete" (hair pin bends); além disso, qualquer torção que venha a sofrer o membro faz-se sentir principalmente na metáfise²⁴. No jovem, o processo começa sempre na parte porosa da metáfise, sendo inicialmente uma ósteomielite; secundariamente ocorre a periostite. Da parte porosa ela se estende com facilidade ao longo da linha epifisária, em direção à cortex. Atingido o perióstio, o pus descola-o precocemente da cortex óssea, e devido à tensão a que é submetido, êle reflui para o interior do osso, através dos canais de Havers, invadindo a medula óssea em níveis diversos. A medula é portanto invadida somente em um terceiro tempo, e não imediatamente após o primitivo foco metastático. A firme aderência que o perióstio apresenta na linha epifisária durante as fases de crescimento impede que o pus invada a articulação¹⁹⁶.

Na osteomielite do adulto, devido ao fato do esqueleto encontrar-se já completamente desenvolvido, a lesão não tem necessariamente uma localização inicial metafisária: pode começar em qualquer ponto do osso, e ser mesmo secundária a uma periostite primária. Também não é necessariamente devida a uma disseminação hematogênica, sendo mesmo considerada como freqüente a localização primária, devido a um trauma direto sobre o osso¹⁹⁶.

Anatomia patológica — De um ponto de vista geral, uma inflamação pode evoluir para: 1) resolução; 2) supuração e necrose; 3) cura por fibrose. No osso, a tendência maior é haver supuração e necrose, porque o perióstio é facilmente destacado e não mais continua a nutrir o tecido ósseo vizinho; além disso, como o tecido ósseo não é deformável, ele sofre inevitavelmente a compressão do exsudato existente entre o perióstio e a camada óssea cortical; em terceiro lugar, a trombose dos vasos, que é a regra, vai alterar

ainda mais a irrigação do osso vizinho à solução purulenta. A presença de bactérias piogênicas tende a causar a necrose dos tecidos circunvizinhos; devido à toxina histotópica dos estafilococos patogênicos, tal necrose estende-se muito além das colônias de microorganismos¹³⁰. Os leucocitos se acumulam nesse osso necrosado e tentam liquefazer o tecido morto, atacando as lamelas ósseas e reduzindo-as a pedaços. A parte do osso necrosado supura-se gradualmente, e no fim de um a dois meses forma um "seqüestro", que fica isolado em uma cavidade cheia de pus. O tecido de medula óssea é destruído, e assim o pus torna-se de aspecto oleoso. Enquanto banhada pelo pus a superfície do osso conserva-se lisa; após o desaparecimento da coleção purulenta, ela entra em contato com o tecido de granulação existente na superfície interna do periósteo, tornando-se então rugosa. Essa evolução é a que ocorre mais frequentemente, e é característica de *formas agudas de osteomielite*, quase que as únicas encontradas nas osteomielites juvenis.

Nas *formas subagudas e crônicas, encontradas* com mais freqüência nos adultos, os processos de reparação conseguem se processar durante a destruição, e o quadro torna-se diverso: a supuração fica localizada, somente uma parte do periósteo se destaca. O processo de cura dá-se por meio de um processo de fibrose, que é representado pelo grande espessamento das lamelas ósseas vizinhas devido à atividade dos osteoblastos. Nos espaços esponjosos e nas paredes dos canais de Havérs aparece osso de néoformação, o que, no conjunto, torna o osso muito mais compacto, semelhante ao marfim (esclerose ou eburnização). Nas margens do osso necrosado há um processo de rarefação, formando uma "cárie óssea". O pus rompe o periósteo e forma um canal que se dirige para a pele, causando nesta uma tumefação vermelho-escura, que se rompe como um abcesso, formando-se uma fístula por onde se eliminam sequestros pequenos e pus durante um longo período de tempo.

Caso ocorra necrose de uma parte considerável da córtex, esta se converte em um grande seqüestro, que se mantém como um foco potencial de infecção. Se as bactérias morrerem, o seqüestro passa a agir como um corpo estranho, que é encapsulado por um envólucro neoformado, que se origina do periósteo, e que pode sofrer um processo de intensa eburnização. Este envólucro pode ser perfurado por um ou vários sinus. Quando a lesão é mais localizada, pode ocorrer formação de pequenas espículas ósseas que se dirigem para a pele. Nas infecções cujo decurso fôr muito lento, com pequena

destruição da córtex, o osso conserva sua forma anterior, tornando-se porém muito denso e quase que totalmente sólido.

O *abscesso de Brodie* é uma forma de osteomielite estafilocócica de evolução sumamente lenta, mais freqüentemente encontrado na extremidade superior da tibia e cuja formação dura anos, na qual se forma tão somente um pequeno foco de amolecimento rodeado por uma capa óssea fortemente esclerosada. A intensa atividade do periósteeo produz uma grande neoformação óssea com superfície rugosa e com grande número de osteofitos. Nesse foco encapsulado é freqüente a permanência das bactérias durante um longo período de tempo. O processo é assim muito semelhante ao que se encontra em outras inflamações de evolução lenta, em particular a sífilis óssea.

Durante as fases de quiescência contém um líquido claro, seroso e esteril; quando se torna ativo a cavidade aparece cheia de um pus amarelo-esverdeado do qual se isolam estafilococos, e que está encapsulado por uma camada de tecido de grânulação.

Há ainda uma variedade rara de sequestro, na qual a cavidade medular é encapsulada por um tubo fino, formado de tecido ósseo morto e eburnizado, facilmente destacavel do osso vivo (Boyd).

A articulação situada na vizinhança de um foco de osteomielite pode apresentar um derrame seroso, esteril, que mais tarde pode ser invadido por bactérias, transformando-se então em uma coleção purulenta.

Quando a osteomielite ocorre em ossos de origem membranosa, por exemplo, nos do crânio ou do maxilar inferior, e chega a acarretar a destruição do periósteeo, não há mais possibilidade de haver neoformação óssea, e o osso adquire um aspecto "manchado". As osteomielites do crânio tendem a se propagar para as meninges, causando uma inflamação da dura-mater (paquimeningite) ou se estende para as leptomeninges, não só do crânio como da medula.

Thompson e Dubos²⁰⁵ estudaram a osteomielite experimentalmente obtida em coelhos: por meio de uma raça de *Staphylococcus aureus* que fôra isolada 19 anos antes, e obtiveram um recrudescimento da virulência por meio de várias passagens em animais. Em 31 coelhos injetados com tal cultura, 9 morreram em pouco tempo, imediatamente após terem surgido lesões ósseas macroscópicas; nos 22 restantes a osteomielite apresentou um carater sub-agudo, com morte entre 1 e 3 semanas. 18 apresentavam lesões ósseas macroscópicas, e nos 4 restantes as lesões ósseas eram visíveis ao microscópio. Como no homem, encontraram tendência à localização

nas metáfises dos ossos longos, especialmente nas extremidades superiores da tíbia e do perônio e na extremidade inferior do femur.

Quadro clínico da osteomielite aguda de forma juvenil — Na criança e no adolescente a osteomielite apresenta-se em regra como um quadro de alta gravidade: é muitas vezes precedida por dores ósseas difusas durante alguns dias. Logo a seguir o quadro infeccioso irrompe de modo súbito e com grande intensidade com grande comprometimento do estado geral, febre alta, de 39°-40°, contínua, ou somente com leve oscilação matinal. Grande abatimento, sonolência, torpor, inapetência, queixando-se o paciente de dôr bem localizada. O facies é de infecção geral grave, e é freqüente o delírio. A boca está seca, lábios crestados, língua fortemente saburrosa, máu hálito, inapetência completa e uma diarréia acentuada. O estado é semelhante portanto ao da febre tifóide, sendo fácil a confusão com esta última, pois antes de haver fenomenologia local nítida já o paciente apresenta um estado geral gravemente comprometido. Deve-se notar que a afecção era antigamente conhecida sob a denominação de “tifo dos membros”²¹⁴. Distingue-se da febre tifóide por haver dôr localizada, que corresponde a um certo grau de tumefação local e por ser um quadro que se instalou em 3-4 dias, o que é muito pouco para os casos de febre tifóide. O quadro leucocitário mostra além disso leucocitose e neutrofilia acentuadas, indica nítido processo supurativo.

Diagnóstico — Há absoluta necessidade de fazer-se o diagnóstico exato em fase precoce e nesta não se pode contar com o esclarecimento por meios radiológicos. Da mesma forma o diagnóstico clássico de osteomielite aguda “uma tumefação profunda, de consistência carnosa, situada na vizinhança de uma articulação” não serve para orientar o diagnóstico útil, pois corresponde a uma forma tardia dos casos não tratados; esperar tal quadro para confirmar um diagnóstico iria causar uma elevada mortalidade. O achado de lesões traumáticas, de erosões cutâneas em piodermites que possam ter servido de porta de entrada já sugere a suspeita de osteomielite. A dôr espontânea referida pelo paciente facilita a localização do osso atingido. Mesmo quando a criança estiver inconsciente ou apresentar convulsões, os dados de anamnese fornecidos pelos parentes devem ser cuidadosamente tomados.

Os métodos clínicos que permitem diagnosticar a fase precoce da osteomielite aguda apresentam pois enorme importância; foram adequadamente resumidos por Sir Hamilton Bailey¹¹ do seguinte modo:

1.º) Comparar cuidadosamente os diversos segmentos dos membros afim de identificar os menores graus de tumefação.

2.º) Pesquisar se há uma elevação local da temperatura da pele, o que é facilmente perceptível se passarmos rapidamente a polpa dos dedos de início em uma região afastada da parte suspeita, logo em seguida na parte afetada e imediatamente a seguir novamente na região afastada.

3.º) Um meio de diagnóstico de importância fundamental é a percussão do osso suspeito, uma vez que no caso de osteomielite aguda o choque que o dedo causa no osso lesado determina uma dor súbita que é característica. Essa prova tem enorme valor no caso de dois ossos paralelos existentes na mesma região, por exemplo o rádio e o cúbito, a tíbia e o perônio. Como veremos adiante, esta prova diferencia com segurança a osteomielite aguda e o reumatismo agudo.

4.º) Nos casos precoces ou que são séde de uma forma leve de osteomielite (grande importância para a osteomielite dos adultos!) um recurso que às vezes tem grande valor é a compressão do osso suspeito, realizada com a polpa do dedo indicador e feita com força progressivamente maior. De início a compressão é realizada no osso suspeito, mas em um ponto distante do foco provável. Quando a compressão atinge uma certa força, sói ocorrer subitamente uma forte dor. Repete-se a manobra em outros pontos, mais próximos da provável séde da osteomielite. Sempre que já tiver havido dor nas provas feitas em pontos mais afastados, usar de toda a delicadeza. Por meio dessa prova consegue-se localizar adequadamente o ponto mais sensível.

5.º) Exame clínico cuidadoso da articulação vizinha, dada a ocorrência de derrames serosos secundários, que secundariamente podem tornar-se purulentos.

6.º) Palpação dos gânglios linfáticos regionais nos pontos que correspondam ao foco supurativo, tomando para referência os gânglios controlaterais.

Os casos em que os resultados dessas provas são mais obscuros são as osteomielites do terço superior do femur. As duas provas de utilidade em tal caso são:

1.º) Medida comparada da circunferência das duas coxas, logo abaixo da prega glútea. Muitas vezes na osteomielite há precocemente uma diferença que a fita métrica evidencia mas que passa despercebida à insepção.

2.º) Praticar a chamada "prova da bigorna", ou seja, a percussão à distância: a mão esquerda agarra o tornozelo e eleva o

membro inferior com o joelho em extensão. Com a mão direita, fechada, dá-se um soco na planta do pé: se há osteomielite do terço superior de femur o doente acusa uma dôr aguda ao nível da lesão.

As vezes há facil confusão entre osteomielite aguda e um surto articular agudo de febre reumática. Bailey recomenda basear-se em 3 provas que são de resultados comprovados:

1) A dôr da osteomielite é estacionária, enquanto que no reumatismo há tendência da dôr passar de uma articulação para outra.

2) No reumatismo a pele é úmida, enquanto na osteomielite ela é seca; em caso de dúvida, tomar como referência a pele da região axilar, afim de ter uma idéia segura da umidade do local afetado em relação à pele em geral.

3) O método mais seguro é praticar-se uma delicada percussão sôbre o osso: a dôr só aparece quando há localização óssea.

Tratamento das osteomielites — Até ha poucos anos atrás a orientação terapêutica era praticamente unitária, o que tornava facil a conduta em face de um caso particular: a presença de uma coleção purulenta no osso era indicação formal de exploração cirúrgica e de drenagem ampla, seguida de imobilização prolongada. Com o advento do sulfatiazol e sulfadiazina, e mais recentemente, da penicilina, a intervenção cirúrgica tem sido evitada sem inconvenientes nos casos iniciais. Esta cura obtida tão somente com a quimioterapia é mesmo quasi que a resposta rotineira nos casos em que, pelo diagnóstico precoce, o tratamento é começado sem perda de tempo, com dosagem suficiente dos medicamentos e durante um espaço de tempo suficientemente prolongado ²¹⁶. Se a melhora não é rápida, a intervenção não deve ser adiada, o que iria agravar ainda mais o estado geral e aumentar a possibilidade de aparecerem novos focos. Mc Keown ¹³³ advoga praticar a perfuração do osso e administrar sulfatiazol, o que iria confinar a destruição óssea a uma área relativamente pequena, além de diminuir muito a gravidade do caso. A simples incisão do periósteo não dá uma drenagem suficiente pois o pus sendo denso atravessa mal os canais de Havers quando não há uma tensão grande. Operações maiores, como formação de boteiras no osso, parecem ser desnecessárias, extensas ou mesmo perigosas. Em fase mais tardia porém, já os resultados não são tão brilhantes; o foco supurativo é mais extenso e deve ser amplamente drenado sem o que não se previnem as possíveis complicações metastáticas ¹³³.

Nas osteomielites dos ossos do crânio é imprescindível a ressecção das partes ósseas necrosadas e a drenagem adequada ²¹⁶. A

operação deve remover totalmente o osso afetado, sem levar em conta o resultado cosmético. Se isso não é seguido, a extensão do processo é contínua, pois a estrutura particular desses ossos, o trajeto das veias na díploe e a falta de tecido formador de fibrilas não permitem a formação de uma barreira espontânea, e o processo caminha até causar meningite, que via de regra é mortal¹⁴¹.

ARTRITE SUPURATIVA DE ETIOLOGIA ESTAFILOCÓCICA

Não sómente o estafilococo é o agente mais freqüente nos casos de artrite supurativa, como a maior parte dessas artrites representam metástases de processos septicêmicos ou de estafilococcias localizadas que determina bacteremia. A infecção se inicia na membrana sinovial que fica edemaciada e hiperêmica; logo em seguida aparece um exsudato na cavidade articular, exsudato êste rico em leucocitos e que adquire rapidamente o aspecto purulento. A cartilagem adquire consistência gelatinosa, perde seu aspecto perláceo e translúcido; quando isto ocorre, ela fica mais permeável e é invadida pelos neutrófilos, o que faz com que mais tarde o processo de cura se processe pela formação de tecido cicatricial, ou seja, fibrocartilagem. Nas infecções mais virulentas ela pode ser destruída completamente nos 2 ou 3 primeiros dias, e a supuração se propaga às partes ósseas imediatamente vizinhas.

As grandes articulações (coxo-femural, escápulo-humeral, joelho) são as sédes mais comuns. O processo tende a ser monoarticular, e é mais freqüente na criança do que no adulto. O quadro pode ser confundido com o da febre reumática, mas a aspiração do líquido intra-articular decide a possível dúvida existente.

O prognóstico depende principalmente da virulência do agente etiológico e da precocidade com que é instituído o tratamento. A mortalidade era de 20%. A recuperação funcional raramente é completa, a não ser nas formas leves. Deve ser lembrado que nos casos em que a limitação do movimento é acentuada, torna-se indicada uma operação ulterior que produza a anquilose completa, com a articulação em boa posição de função. Nos casos leves o cirurgião pode fazer aspirações frequentes do pus e instilação de uma solução de sulfatiazol no interior da cavidade articular. Nas formas severas no entanto torna-se geralmente necessário praticar a artrotomia precoce.

MIOSITE SUPURATIVA

É uma localização de etiologia bacteriana, o mais das vezes estafilocócica, que afeta um ou vários grupos musculares e que é mais freqüente nos jovens de sexo masculino. Foi denominada "primária" porque na maioria dos casos não se encontra porta de entrada óbvia. As de etiologia estafilocócica tendem a formar abscessos, únicos ou múltiplos, ao contrário das demais em que ocorre habitualmente uma infiltração difusa. O músculo afetado apresenta-se edemaciado, friável, de cor acinzentada. No abscesso encontra-se pus, no qual existe sangue e fragmentos de tecido muscular necrosado. A cura se processa por cicatrização.

O início geralmente é súbito, com febre, cefaléia, calafrios, e sudorese profusa. Logo a seguir aparece dor e edema no músculo afetado. A flutuação ocorre entre 4 e 10 dias, e raramente o abscesso se resolve sem incisão e drenagem. Nos músculos superficiais o processo determina hiperemia e edema nos planos superficiais. Quando o abscesso é único e a drenagem for boa, há cura em algumas semanas; os abscessos múltiplos podem obrigar o paciente a permanecer no leito durante meses. Após a cura há recuperação funcional boa, exceto quando for grande a destruição do tecido muscular. O tratamento visa apressar a localização do processo por meio de compressas quentes, durante a fase inicial, praticando-se a incisão logo que começar a aparecer a flutuação. A administração precoce de sulfatiazol ou sulfadiazina reduz de muito a evolução do processo e pode mesmo tornar desnecessária a incisão, nos casos mais leves.

PNEUMONIA ESTAFILOCÓCICA

Generalidades — Trata-se de um processo inflamatório de localização respiratória, de caráter agudo, e no qual o estafilococo, geralmente o *S. aureus*, é isolado como agente etiológico único ou predominante; caracteriza-se pela tendência à formação de abscessos pulmonares múltiplos, e pela relação quase sempre encontrada entre a pneumonia estafilocócica e a gripe (influenza) epidêmica ou pandêmica. Lyon¹²⁸ salientou que o *Staphylococcus aureus* é responsável por 9,6% dos casos de broncopneumonia nas crianças; Cole⁴⁸, fazendo estudos bacteriológicos cuidadosos em 211 casos da chamada "pneumonia atípica primária", encontrou também esse mesmo *Staphylococcus aureus*, e em associação a agentes outros, em

9,6%. Blake²³ refere que nas pandemias gripais, durante a segunda e a terceira ondas pandêmicas, 5 a 15% dos pacientes apresentaram formas pneumônicas, a maioria das quais representada por uma infecção mista: o *H. influenzae* e um ou mais germes associados. Destes últimos, os mais freqüentes são o *Staphylococcus aureus*, o *Streptococcus haemolyticus* e o *Pneumococcus*; com menor freqüência, o *Staphylococcus albus*, ao lado do *Streptococcus viridans*, do *Micrococcus catharralis*, do *B. de Friedländer* e do *Meningococcus*.

Um outro carater de grande importância na Pneumonia estafilocócica é a freqüência com que os casos se apresentam já de início com alta gravidade, não sendo raros os pacientes que apresentam um processo fulminante, com morte já nos primeiros 3 a 5 dias.

Chickering⁴² salienta que, ao contrário do que ocorre nas outras formas de estafilococcias, na forma pulmonar a invasão do órgão não se processa por via hematogênica ou por via linfogênica, mas sim por extensão direta da infecção estafilocócica ao longo das vias aéreas, a partir de um foco inicial localizado nas vias aéreas superiores, fossas nasais, faringe ou seios paranasais. Dois dados clínicos de grande significação apoiam esse ponto de vista: 1) nas pneumonias estafilocócicas são freqüentes os casos em que as culturas de material retirado diretamente do pulmão, por ocasião das autópsias, revelam haver uma simbiose entre o *Staphylococcus aureus* e um outro componente da flora habitual do naso-faringe, por exemplo: o *Streptococcus haemolyticus*, o *Pneumococcus*, o *Haemophylus influenzae*, etc. 2) Na pneumonia estafilocócica são muito raros os casos em que se encontram abscessos metastáticos em outros órgãos, tais como ossos, articulações, rins, ao contrário do que ocorre nas estafilococcias de ponto de partida cutâneo, onde houve disseminação por via hematogênica.

Anatomia patológica — Mac Callum¹³⁰ salienta que na maior parte dos casos existe um processo de broncopneumonia que nada apresenta de particularmente característico; somente naqueles em que há uma grande concentração de germes pode-se encontrar uma tendência maior a produzirem-se múltiplos abscessos nítidos. De início o foco é intensamente hemorrágico, de forma a dar uma aparência macroscópica que lembra o aspecto da tumefação aguda do baço, nos casos em que a morte ocorreu dentro dos 5 primeiros dias (Cole). Esse foco inicial apresenta precocemente um centro acinzentado, e que se liquefaz de modo rápido. Ele é rodeado comple-

tamente por uma área de consolidação pneumônica hemorrágica, rodeada por sua vez por uma zona de pulmão edemaciado. A liquefação central forma um abscesso em período relativamente curto, abscesso êste que tende a atingir um grande tamanho antes de se abrir em um brônquio. Nos casos mais antigos encontram-se assim abscessos múltiplos, de todos os tamanhos, e há grande tendência de fundirem-se vários abscessos vizinhos. As lesões apresentam um caráter broncopneumônico, sendo mais numerosas nas partes inferiores dos pulmões. Para o lado da pleura, pode-se encontrar não somente exsudato pleural, como são frequentes os casos em que a superfície da pleura apresenta um grande número de petéquias, e, até mesmo, pequenos abscessos que se mostram como pequenas manchas amareladas, rodeadas por halos intensamente hiperemiados. A ruptura de um ou de vários desses abscessos resulta num empiema: quando isto ocorre precocemente, o empiema tende a ser único; quando a abertura do abscesso se faz em fase relativamente tardia, ela é geralmente precedida de uma reação pleural de caráter delimitativo, e são frequentes os casos em que se encontram assim vários empiemas localizados. Se há rápida formação de um abscesso localizado na superfície pulmonar, pode ocorrer uma dupla ruptura, ou seja, o abscesso abre-se não só na cavidade pleural como em um brônquio permeável, o que determina a formação de um piopneumotorax.

Chickering e Parck⁴³, autores de um trabalho fundamental sobre a pneumonia estafilocócica, referiram detalhadamente o aspecto macroscópico do pulmão, salientando que, nas autópsias, os pulmões não se apresentavam volumosos, como sói ocorrer nas pneumonias estreptocócicas, mas que apresentavam maior comprometimento nas partes mais inferiores; na superfície de corte havia um grande número de pequenos abscessos, de tamanho entre 1 a 10 mm. de diâmetro; em alguns casos havia confluência precóce de vários desses pequenos abscessos, ao lado de uma certa proliferação de tecido fibroso, como uma tentativa frustrada de limitação do processo. As áreas de broncopneumonia não faziam saliência na superfície de corte, ao contrário do que se encontra nas que aparecem após o sarampo.

Microscopicamente encontra-se no início intensa congestão, ruptura dos septos alveolares, exsudação sero-hemática nos alvéolos, e nas lâminas coradas especialmente para a evidenciação de bactérias, encontram-se na porção central os típicos cachos de cocos Gram-positivos (Cole). Mac Callum¹³⁰ refere que em geral o pon-

to de partida do processo broncopneumônico pode ser facilmente localizado, devido ao achado de uma densa colônia de estafilococos que formam um êmbolo no interior de um vaso. Nesse particular deve-se discutir uma possível interpretação errônea, pois à primeira vista êste achado seria um argumento a favor da localização hematógênica do processo pulmonar. A interpretação mais exata seria, a nosso ver, a seguinte: a inflamação seria inicialmente parenquimatosa, mas pela ação das toxinas estafilocócicas, os vasos sanguíneos imediatamente vizinhos se alteram, havendo trombose ampla no interior dos mesmos. As bactérias encontrariam um meio mais favorável nesses trombos, que transformar-se-iam assim em êmbolos bacterianos. Geralmente porém tais casos evoluem de modo rápido e ocorre a morte antes que tais êmbolos sejam transportados para outros órgãos e possam desenvolver estafilococcias metastáticas em pontos distantes.

Finland, Peterson e Strauss⁶⁹, nas autópsias de casos fulminantes de pneumonia estafilocócica encontraram um quadro de bronquite e bronquiolite difusa necrotisante, grande número de abscessos pequenos e confluentes em torno dos brônquios e áreas maciças e confluentes de broncopneumonia, que se apresentavam hemorrágicas e edemaciadas. Nos casos em que a morte ocorreu em fase mais tardia, entre o 15º e o 56º dia, encontravam quadros de pneumonia crônica, que evoluira para organização e fibrose: os brônquios apresentavam-se dilatados, cheios de exsudato e com paredes necrosadas e fibrosadas. Havia grande número de abscessos, que se mostravam sob a forma de cavidades de paredes espessadas, algumas comunicando-se com os brônquios ou com os bronquíolos. Grande parte do parênquima pulmonar fôra substituído por tecido fibroso.

Relação com a gripe epidêmica — O primeiro a descrever separadamente o quadro da pneumonia estafilocócica foi Fraenkel⁷⁰, que em 1904 referiu-se a ela como um processo pneumônico inicialmente causado pelo *H. influenzae*, e sôbre o qual desenvolvera-se o *Staphylococcus aureus*, que determinava então uma afecção pulmonar rapidamente fatal.

Durante a pandemia de 1918, esse quadro foi objeto de estudos aprofundados: na tropa aquartelada em Camp Jackson, houve cerca de 8.100 casos de gripe, tendo ocorrido alterações inflamatórias do pulmão em 17,2%. Chickering e Park⁴³ apresentaram um trabalho baseado em 155 casos ocorridos em tal acampamento, sendo que somente em 2 conseguiram sobrevida. A morte ocor-

rera nos primeiros 5 dias em 12 desses pacientes; entre o 6.^o e o 10.^o dias, em 73 outros; e após o 11.^o dia, nos restantes 67.

Patrick ¹⁵⁶, que seguiu os casos ocorridos na guarnição inglesa da Ilha de Malta, durante essa pandemia, deu especial importância à grande incidência com que as culturas de material retirado do pulmão por ocasião das autópsias eram positivas para o *Staphylococcus aureus* (25 vezes em um total de 30 casos).

Jordan ¹⁰⁵ salientou o fato de que os vários AA. que escreveram a respeito da pandemia de 1918, mostravam-se impressionados com a diversidade entre o quadro pulmonar então correntemente encontrado e o quadro da pneumonia lobar.

Habbe ⁹⁷, em 1929, mostrou que enquanto na pneumonia lobar o *Staphylococcus aureus* era encontrado como agente único em 1,5%, e associado ao Pneumococcus em 2,2%, e que não fôra encontrado em nenhum dos 6 casos de broncopneumonia após sarampo, êle ocorria em 10% dos casos de pneumonias que ocorriam no decurso da coqueluche, e em 40% das pneumonias "gripais".

Em 1933 Mc Cardock e Mackenfuss ¹³¹ demonstraram experimentalmente a influência de uma prévia infecção respiratória causada por um vírus sobre o desencadear da pneumonia estafilocócica: em coelhos, a inoculação intranasal de *Staphylococcus aureus* causava somente lesões insignificantes ao longo da árvore respiratória; a inoculação intranasal de vírus vacínico determinava no pulmão um quadro de consolidação hemorrágica ou de broncopneumonia intersticial, semelhante ao que se observava em autópsias de pacientes falecidos poucos dias após o início de um processo gripal, mas insuficientes por si só para determinar a morte do coelho. Se a inoculação nasal fosse feita com uma mistura de vírus vacínico e de *Staphylococcus aureus*, a maior parte dos animais morria já nas primeiras 24 a 48 horas, em consequência de uma broncopneumonia fulminante, idêntica ao quadro conhecido no homem como Pneumonia estafilocócica. Assim portanto, o vírus determinava no pulmão modificações histológicas de tipo infeccioso, que tendiam a formar lesões localizadas e de pouca gravidade, exceto quando sofriam invasão secundária pelo *Staphylococcus aureus* que nelas se multiplicava, produzindo lesões muito mais extensas e rapidamente mortais.

Em 1937, Scadding ¹⁷⁸ em um caso fulminante e rapidamente fatal, conseguiu isolar do pulmão tanto o *Staphylococcus aureus* como também o vírus "A" da gripe. Em um caso semelhante Stokes Jr. e Wolman ¹⁹⁸ isolaram um vírus da gripe, que, pela prova

da neutralização específica pelo sôro de coelho imunizado, foi determinado como da variedade PR8.

Michael Jr.¹⁴⁵ estudou 5 casos, durante uma curta epidemia de gripe, que ocorreu em Boston em Dezembro de 1940/Janeiro de 1941, tendo isolado em 2 casos, somente o *Staphylococcus aureus*, ambos positivos para a coagulação de plasma; em 1 caso havia não só o germe acima como também o *H. influenzae*; em outro havia um grande número de *Staphylococcus aureus* plasmocoagulantes, como agente predominante, ao lado do *Pneumococcus* de tipo III; e no outro caso, encontrou-se em simbiose *Streptococcus viridans* e uma raça de *Staphylococcus aureus*, mas que era negativa para plasmocoagulação. Em 3 desses casos retirou-se o sangue imediatamente após a internação dos pacientes, e em todos esses 3 pacientes as provas de protecção para virus tipo A da gripe demonstraram ter havido muito recentemente uma infecção pelo virus acima referido.

Da mesma forma, uma infecção pelo *Haemophylus influenzae* determina uma inflamação catarral primária, constituída de edema da mucosa das vias aéreas, hemorragais na luz dos bronquíolos, o que oferece um meio de cultura favoravel para o crescimento do estafilococo; a gripe predispõe assim o organismo a uma infecção secundária, devido à diminuição da resistência local contra as invasões bacterianas, bem como, possivelmente, à queda da resistência geral (extrema prostração, inibição da defesa leucocitária²³).

A pneumonia estafilocócica é raramente encontrada, exceto durante as epidemias de gripe. Parece muito provavel que ela ocorra geralmente devido a uma associação de virus e estafilococo, e que, na maioria dos casos o virus é responsavel pela forma pneumônica inicial²³.

Diagnóstico. — Trata-se geralmente de um caso típico de gripe, no qual em lugar da normalização que era de se esperar por volta do quarto dia, ocorre ao contrário uma brusca elevação da temperatura, acompanhada de taquipnéia e de tosse. São raros os calafrios e a pontada inicial. Desde êsse início o quadro é de doença grave, o aspecto é de intensa intoxicação, e a curva térmica apresenta elevações até 40°-41°C e remissões frequentes. A queda da temperatura nem sempre é sguida de melhora clínica. O facies apresenta uma expressão anciosa, e há com grande frequência uma cianose especial, que Chickering e Parck⁴³ descreveram como de côr vermelho-cereja a azul índico. É rara a ocorrência de herpes labial. O intellecto pode conservar-se surpreendentemente lúcido até as fases finais, havendo tão somente nestas o apa-

recimento de estupor e de inconsciência⁴⁸. Encontra-se uma acentuada taquipnéia, em geral de 24 a 36 movimentos respiratórios por minuto, podendo às vezes atingir mesmo 50 a 60 movimentos respiratórios por minuto, mas sem que o paciente sinta um desconforto correspondentemente intenso. De início o pulso é lento, e em geral é fraco e de pequena amplitude; pouco antes da morte eleva-se até 120 pulsações por minuto. Nas fases tardias não é rara a ocorrência de uma sudorese profusa.

O escarro pode apresentar um aspecto típico, que foi bem descrito por Chickering e Parck⁴³: é friável, de aspecto purulento, e de côr suja, vermelho-salmão, "que lembra um molho de enxovas ou o conteúdo de um furúnculo excessivamente amadurecido". Quando o *Staphylococcus aureus* ocorre como germe predominante, mas ao lado de outros componentes da flora habitual do naso-faringe, o escarro é tão somente de aspecto purulento e de côr amarelo-esverdeada.

Os sinais físicos são difusos e raros, o que pode levar a um diagnóstico errôneo, dada a gravidade do quadro, que é de toxemia e de septicemia acentuadas. Encontra-se via de regra tão somente uma diminuição do murmúrio vesicular nas bases, e alguns estertores de pequenas bolhas, como expressão de um processo de broncopneumonia em focos. Quando o paciente é levado ao exame radiológico, fica-se surpreendido porém, dada a extensa consolidação que se evidencia. A comprovação radiológica é ainda de grande valor, para confirmar as complicações da pneumonia estafilocócica, por exemplo, derrames da pleura ou do pericárdio, abscessos pulmonares, etc.⁴⁸. Na maioria dos casos a contagem leucocitária é normal; em muitos outros encontra-se porém uma leucopenia; a maioria dos pacientes nos quais foi encontrada uma leucocitose apresentavam complicações várias, por exemplo, empiema ou pericardite.

Finland, Peterson e Strauss (69), que apresentaram 66 casos de pneumonia estafilocócica, estudados em Boston durante uma epidemia de gripe em dezembro de 1940 a Janeiro de 1941, encontraram em 1/3 dos casos, sintomas e sinais pulmonares já no primeiro dia da infecção gripal; em 1/3 o quadro pulmonar apareceu entre o 2.º e o 5.º dia, e no 1/3 restante, somente após um período de tempo que variou entre o 6.º e o 21.º dias. A mortalidade foi de 32% (21 mortes); em 11 casos obtiveram hemoculturas positivas para o *Staphylococcus aureus*; e em 15 casos, encontraram derrame pleural. Em todos os 66 casos era o *Staphylococcus*

aureus o germe único ou predominante, tanto nas culturas obtidas do escarro como nas de sangue, de exsudatos pleurais ou pericárdicos, bem como ainda, de material diretamente obtido do pulmão, por ocasião das autópsias. Classificaram os 66 casos em 6 grupos, segundo a evolução clínica principalmente:

1.º grupo: 7 casos; evolução fulminante, rapidamente fatal; em 6 desses 7 casos, a morte ocorreu nos 5 primeiros dias. Os pacientes apresentavam-se em estado de estupor, com dispnéia e cianose progressivamente intensas, grande taquicardia e taquipnéia.

2.º grupo: 6 casos; o decurso era idêntico ao do grupo anterior e também aqui todos os pacientes faleceram. A morte ocorreu porém entre o 15.º e o 56.º dia, tendo havido antes um quadro de pneumonia crônica, com organização do parênquima pulmonar pela proliferação de tecido fibroso.

3.º grupo: 11 casos; havia um quadro severo, mas o processo era delimitado quase que somente a um lobo pulmonar ou a um só pulmão. Somente um desses pacientes tinha mais de 45 anos de idade. Em 8 desses 11 casos ocorreram derrames pleurais.

Com o tratamento intensivo pela sulfadiazina, todos os pacientes desse grupo responderam bem à medicação e todos sobreviveram.

4.º grupo: 18 casos; eram formas relativamente leves de início, que responderam ao tratamento pela sulfadiazina com melhora nítida do quadro pulmonar, entre as 18 e 48 primeiras horas, e apresentaram todos êles cura rápida e completa.

5.º grupo: 4 casos; eram pacientes que apresentavam além de um quadro gripal, uma tráqueo-bronquite. Em todos eles, o quadro típico da gripe era acompanhado de grande prostração, respiração ruidosa, tosse severa, e dôr de queimação retro-esternal. Radiologicamente encontrava-se aumentada visibilidade da trama brônquica, raras áreas de infiltrações pouco extensas e de intensidade reduzida, principalmente nos lobos inferiores. Não houve melhora com a Sulfadiazina, si bem que os casos assim tratados não fossem seguidos posteriormente de formas pulmonares mais graves.

6.º grupo: encontrava-se um quadro de pneumonia estafilocócica em pacientes portadores de afecções outras; em 5 pacientes que apresentavam ainda uma afecção cardíaca crônica, e em um outro, com asma, a pneumonia terminou com a morte em todos êles. Por outro lado, em um paciente com tuberculose pulmonar, e em 3 que apresentaram os quadros de gripe e de pneumonia estafilo-

cócica após terem sofrido uma infecção focal, houve cura clínica em todos. Nêsse mesmo período, foram atendidos ainda 22 pacientes outros, que apresentavam quadros típicos de pneumonia lobar por *Pneumococcus*: em 10 dêsses pacientes os *Staphylococcus aureus* foram encontrados em abundância. Dêsses 10 pacientes, somente 2 faleceram, ao contrário do que poderia ter sido esperado.

Baseados nos resultados obtidos com o tratamento desses 66 casos, os 3 AA. recomendam ter sempre em mente a freqüência com que há associação de *Staphylococcus aureus* ou de *Streptococcus haemolyticus*, nas formas de gripe epidêmica; se, em uma dada epidemia de influenza, uma tal associação fôr observada com certa freqüência, sugerem que se administre sulfadiazina a todos os ulteriores pacientes com formas severas de gripe, mesmo quando não apresentem ainda qualquer complicação pulmonar; basta fazer um tratamento intensivo de curta duração, durante os 2 a 3 primeiros dias por exemplo, afim de prevenir a ocorrência de pneumonias estafilocócicas.

O prognóstico da pneumonia estafilocócica é via de regra sombrio, uma vez que a mortalidade é ainda bastante alta. Basta lembrar que somente na fase aguda, ou seja nos 5 primeiros dias, morrem cerca de 70 a 80 % dos casos. O emprêgo mais extenso das sulfas, e modernamente, da penicilina, fez com que houvesse diminuição da gravidade.

Complicações — Na maioria dos casos a morte ocorre em tão curto espaço de tempo que não decorreu um intervalo suficiente para terem aparecido complicações. Já em 1919 Chickering e Parck⁴³ chamavam a atenção para isso, salientando que em processo de tal gravidade, só apareceram empiemas pleurais em 3 dos 155 casos apresentados. Cole⁴⁸ encontrou bacteremia em cerca de 50% dos casos. Apesar disso, notou ser muito rara a ocorrência de meningite estafilocócica. Nos raros pacientes que conseguiram sobreviver, o processo pneumônico foi seguido de processos de empiema, pericardite, abscesso pulmonar, etc.

Clemens e Weens⁴⁶ encontraram em 6 crianças que tiveram pneumonia e empiema estafilocócico, um total de 4 piopneumotorax, que apareceram antes de ter sido praticada qualquer toracocentése, com finalidade diagnóstica ou terapêutica. Em todos êles houve formação precôce de empiema. Três dêsses casos foram autopsiados, tendo-se encontrado abscesso pulmonar, cujo centro estava ocupado por material necrosado, e, com freqüência, por massas densas de estafilococos. No parênquima pulmonar

restante, havia tendência a supurações múltiplas e localizadas. A formação de aderências entre os dois folhetos da pleura impedia a formação de um pneumotorax completo, mas, por outro lado, facilitava a retenção de pus. O pio-pneumotorax deve ser suscitado quando ocorra uma piora súbita, com cianose, hipertermia, taquicardia e taquipnéia, bem como vômito de material marrom escuro. O meio mais eficiente para o diagnóstico exato provou ser nesses casos o exame radiológico, principalmente quando praticado em posição erecta.

Esses dois AA. salientam que qualquer terapêutica escolhida (quimioterapia, terapêuticas biológicas, transfusões, manutenção da balança hídrica, intervenções cirúrgicas) só pode ser útil quando precocemente praticada, isto é, antes de ter ocorrido formação de aderências.

Tratamento — Nos casos mais graves, de evolução fulminante, o tratamento é via de regra pouco eficaz, apesar de terem sido relatados alguns resultados satisfatórios com o emprêgo do sulfatiazol e da sulfadiazina, e, recentemente, resultados “espan-tosamente bons”⁴², com a penicilina. Deve-se salientar o grande auxílio que nesses casos representa o emprêgo da tenda de oxigênio, e, em sua ausência, do oxigênio sob pressão, por meio da máscara B. L. B. ou do cãteter oro-faríngeano.

Pequenos abscessos do parênquima pulmonar podem curar-se sem intervenção. Antigamente era regra estabelecida que coleções purulentas, da pleura ou do pericárdio, só eram passíveis de drenagem cirúrgica; recentemente, já no citado artigo de Finland, Petersen e Strauss⁶⁹, 5 pacientes de um grupo de 6 casos de empiema foram curados sem drenagem cirúrgica, tão somente pelo emprêgo da sulfadiazina e de aspirações repetidas.

AFECÇÕES CÁRDIO- VASCULARES DE ETIOLOGIA ESTAFILOCÓCICA

ENDOCARDITES ESTAFILOCÓCICAS — O *Streptococcus haemolyticus* é responsável por 60% dos casos de endocardite bacteriana aguda; os *Pneumococcus* são encontrados em 18%, e, em terceiro lugar, o *Staphylococcus*, que causa aproximadamente 13% dos casos, além desses 3 principais, o *B. influenzae* e o *Gonococcus* são responsáveis cada um deles por 2 a 3% dos casos, enquanto que as outras bactérias causam tão somente raros casos isolados¹³⁰.

Na endocardite subaguda, o *Streptococcus viridans* é responsável por 90 a 95% dos casos, enquanto que o segundo em impor-

tância é o gonococo. Têm sido descritos além disso alguns casos de endocardite subaguda no qual o germe responsável era o *Staphylococcus albus*¹²⁴.

As endocardites agudas pelo *Staphylococcus aureus* ocorrem como complicações de uma bacteremia estafilocócica, tanto sob a forma de uma infecção imediata de erosões valvulares como uma infecção de uma antiga lesão cardíaca. O caráter maligno da endocardite aguda, e seu decurso rápido é relacionado à grande virulência do estafilococo. Por esse motivo também, as bacteremias causadas por variedades pouco patogênicas de estafilococos causam em raras ocasiões uma endocardite que evolui de modo mais lento, uma vez que a virulência do agente é baixa.

Anátomo-patologicamente a endocardite não é uma moléstia individualizada, mas somente um incidente no decurso de muitos tipos de infecção.

Na maior parte dos casos a implantação dos estafilococos se processa em válvulas já anteriormente erodadas ou tortuosas, em consequência de uma infecção reumática anterior, pois as tortuosidades de causa sífilítica raramente são infectadas por bactérias.

O processo afeta com maior freqüência as válvulas mitral e aórtica; além disso as vegetações podem ser encontradas ainda, ocasionalmente, sobre a válvula tricúspide ou sobre as paredes do coração. Via de regra formam-se massas grandes e amolecidas, que se destacam em pequenos pedaços com certa facilidade, dando origem a êmbolos.

As bactérias se localizam em determinados sítios da cavidade cardíaca devido principalmente à influência de fatores mecânicos que os transformam em áreas receptivas. Como fatores predisponentes para a localização bacteriana encontram-se, em primeiro lugar, as deformidades valvulares causadas pela febre reumática; o segundo lugar é ocupado pelas anomalias congênitas, merecendo especial referência nesse particular a localização bacteriana em válvulas aórticas bicúspides.

Há ainda casos de endocardite subaguda nos quais o *Staphylococcus aureus* se implantou secundariamente sobre as vegetações causadas pelo estreptococo não hemolítico¹²⁵.

Ao lado de lesões típicas de endocardite, há outras alterações, características dessa forma bacteriana aguda, mas consideradas como de origem embólica: são constituídas por pequenas hemorragias que aparecem na superfície da pele, e na superfície do

rim, e que posteriormente sofrem uma infiltração leucocitária; também é relativamente comum a ocorrência de infartos do baço, dos pulmões e do cérebro¹²³.

Sintomatologia — O início é influenciado pelo caráter da afecção que condicionou a bacteremia: se a infecção da válvula foi devida a um pequeno abrasão cutâneo, que se curou antes do início do processo clínico de endocardite, o momento exato da localização valvular do *Staphylococcus aureus* pôde ser indeterminável, ao contrário do que acontece nos casos em que a estafilococcia prévia ocorreu sob a forma de uma furunculose ou de uma osteomielite. O quadro clínico é mais de septicemia do que de descompensação cardíaca. Há febre alta, de tipo remitente, uma leucocitose de cerca de 15.000 glóbulos brancos por cc., calafrios, dôres errantes pelo corpo, e um choque da ponta muito intenso, geralmente com um sopro rude. Ocasionalmente são encontradas petéquias e pequenas hemorragias, pois elas são muito mais raras nas formas agudas do que nas subagudas da endocardite bacteriana. É freqüente a ocorrência de sintomas meningíticos, e o delírio é praticamente um achado constante quando a afecção já existe há certo tempo. Também é freqüente a ocorrência de processos de atelectasia pulmonar de causa embólica. A duração média da doença é de 4 a 8 semanas. Os sopros cardíacos se modificam gradualmente com o progredir da moléstia, tornando-se cada vez mais rudes, às vezes aparecem novos sopros, e, nos estados tardios, são acompanhados de atritos.

Diagnóstico — O achado de um quadro de septicemia, ao lado de sinais de comprometimento cardíaco, são a base do diagnóstico clínico. A prova decisiva é a hemocultura, que é invariavelmente positiva, e que continua a demonstrar a existência do estafilococo após terem sido removidos os outros possíveis focos infecciosos existentes.

Tratamento — Em regra não modifica o prognóstico nem torna mais tardio o desenlace. Em certos casos porém a administração de sulfamidas pode ser seguida de resposta benéfica.

ABCESSO DO MIOCÁRDIO — É uma rara modalidade da miocardite aguda, e ocorre nos casos de septicemia e piemia, quando êmbolos bacterianos se assestam nas arteriolas do miocárdio. Os pequenos infartos assim formados podem se transformar em um ou em vários abcessos; quando há um abscesso volumoso único, ele pode lesar toda a espessura da parede do ventrículo e causar morte

súbita, por ruptura do coração. Eggleston⁶⁴ refere ainda uma outra possibilidade, qual seja a possibilidade de cura, deixando como seqüela uma fina parede de tecido fibroso que faz saliência e forma um aneurisma intra-cardíaco. Num dos coelhos por nós inoculados com estafilococo o exame histopatológico do miocárdio revelou a formação de um nítido abscesso (ver microf. na pag. 136 E.).

Saphir¹⁷⁵⁻¹⁷⁶ encontrou 32 casos de abscessos do miocárdio, em um total de 5.626 autópsias, o que dá uma freqüência de 0,56%. Os abscessos típicos com freqüência eram encontrados junto a focos de necrose, o que parece indicar que eram causados por pequenas embolias bacterianas nos pequenos vasos do miocárdio.

Flaexman⁷⁶ apresentou uma estatística de 29 casos, encontrados em um total de 14.160 autópsias (0,2%). Em 28 foi isolado o agente bacteriano, sendo que o *S. albus* ocorreu em 21 casos, enquanto o *S. aureus* ocorreu somente em 2.

Nos 29 casos, 8 apresentavam endocardite bacteriana, e 7 eram de osteomielite aguda. Como no total de autópsias fossem encontrados 252 casos de endocardite bacteriana e 80 casos de osteomielite aguda, a freqüência de abscessos do miocárdio foi de 3% para os casos de endocardite bacteriana e de 8,7% para os casos de osteomielite aguda. A osteomielite aguda é portanto muito mais danosa para o miocárdio do que a endocardite bacteriana. Um outro achado digno de referência foi a alta incidência de *S. albus*: esta variedade, geralmente considerada como sendo de pequena importância, foi responsável por 72% de todos os abscessos do miocárdio, e ainda apareceu em 50% dos casos em que havia endocardite bacteriana e em 100% dos casos em que havia osteomielite aguda e abscesso do miocárdio.

Adams e Polderman², nas autópsias de 8 pacientes com pericardite supurativa causada pelo *Staphylococcus aureus*, encontraram abscessos do miocárdio em 5 casos.

PERICARDITE SUPURATIVA — Os derrames pericárdicos de natureza inflamatória são geralmente devidos a 4 causas fundamentais, que são: febre reumática; empiema e infecções de natureza pneumônica; tuberculose pulmonar; poliserosite. Os principais agentes etiológicos são as bactérias piogênicas, o *B. tuberculoso* e a febre reumática¹³².

Adams e Polderman², em 20 casos de pericardite de tipo supurativo encontraram o *Staphylococcus aureus* em 9 pacientes, o *Pneumococcus* em 7, o *Streptococcus* em 3 e o *B. influenzae* em 1.

A localização no saco pericárdico seguiu-se a um processo de pneumonia ou de broncopneumonia em 12 desses casos; em 6 outros fôra secundária a osteomielite.

Sintomatologia — O início é geralmente insidioso, com dispnéia às vezes com dôr, e freqüentemente com irritação dos nervos vizinhos, devido à distensão do saco pericárdico pelo líquido: podem ocorrer assim sintomas de irritação do recorrente (afonia), do vago, do frênico (soluços), bem como compressão do esôfago, causando dificuldade durante a deglutição, e da árvore tráqueo-brônquica, causando tosse.

Exame físico — A inspecção pode revelar um avultamento do precórdio, especialmente em crianças, ausência de choque da ponta, abaulamento dos intercostos e, às vezes, edema da parede torácica. O epigastrio pode estar abaulado, em consequência da depressão do lóbulo esquerdo do fígado. Geralmente as veias do pescoço, do torax e dos membros superiores estão túrgidas. O frêmito geralmente desaparece, bem como não mais se palpa o choque da ponta. O sinal de maior valor é a macicês ao nível dos dois primeiros intercostos, em relação com a base do coração, macicês esta que é movel quando o paciente passa da posição sentada para a deitada. Um outro sinal importante para o diagnóstico é a presença de sôpro brônquico e de pectoriloquia ao nível do ângulo inferior do omoplata esquerdo, devido à compressão do pulmão pelo saco pericárdico distendido (Sinal de Ewart). A radiografia é o método que permite no entanto um diagnóstico mais precoce, uma vez que aparecem sinais radiológicos precisos quando há somente 300 cc. de líquido no pericárdio.

Diagnóstico — O diagnóstico precoce é difícil, mas o exame radiológico, ou mesmo, a modificação dos sinais físicos observada em exames diários, permite chegar-se ao diagnóstico em fase mais tardia. A punção do pericárdio, praticada com finalidade de confirmação diagnóstica não é totalmente desprovida de perigos, mas tem indicação precisa justamente quando se suspeita de pericardite purulenta. Puncionar no 5.º intercosto, no bordo externo da área de macicês, afim de ficar para fóra da ponta do coração. A agulha deve seguir uma direção para dentro, para cima e para traz.

Prognóstico — A mortalidade é alta, mesmo nos casos em que se pratica a pericardiotomia: deve-se lembrar que não somente é grande a freqüência com que o processo é acompanhado de abcesso do miocárdio, como também que o paciente apresenta sempre uma

estafilococcia que está ou esteve em fase septicêmica, ou seja, que outros órgãos também tendem a estar atacados. No referido trabalho de Adams e Polderman, de 7 pacientes submetidos à pericardiotomia, somente 3 sobreviveram, apesar de ter sido eficaz a drenagem obtida.

ESTAFILOCOCCIAS DO APARELHO RENAL

Generalidades — O conceito de infecções bacterianas do rim inclui somente as afecções renais produzidas pela presença de bactérias nos rins e nas vias urinárias, deixando fóra a simples passagem das bactérias que entram no rim ao nível dos glomerulos para serem imediatamente eliminadas com a urina, sem estacionarem nos glomerulos ou nos tubulos. Como o rim é um dos principais filtros do organismo, as bactérias são retidas ao nível dos capilares do glomerulo, onde são destruídas ou conseguem alterar a capsula de Bowmann e passar para o túbulo. Desta forma, portanto, o encontro de estafilococos na urina, um achado comum em processos bacteremicos, indica sempre um certo comprometimento da capsula de Bowmann. Só ocorre a formação de abscessos nos casos em que há uma estase nos tubulos renais ou nas vias urinárias, o que determina a permanência das bacterias acima do obstaculo, permitindo, assim, que a multiplicação dos estafilococos se processe nesse nível e que os germes não representem já o papel de meros transeuntes, mas sim o de agentes patogênicos que por estarem reunidos em grande numero, conseguem acumular um poder nocivo multiplicado.

Helmholz¹⁰¹ demonstrou experimentalmente, que nos casos em que há estase da urina, o parenquima é rapidamente infectado a partir da pelvis renal, tanto pelos linfáticos perivasculares, como por passagem direta através do epitélio de revestimento da pelvis. Na ausência de estase o processo tende a permanecer localizado na pelvis.

As supurações renais mais frequentes são as pelo *B. coli*, que em um total de 137 casos estavam presentes 117 vezes. Dos outros casos, 9 eram devidas ao estreptococo, 7 ao estafilococo e 2 ao gonococo.

Os cocos piogênicos se localizam principalmente nos glomerulos, onde se multiplicam. Apresentam alta patogenicidade e produzem rapidamente supuração, principalmente os estafilococos. A urina é alcalina, devido ao poder amoniogênico das bactérias.

Os *B. coli* se localizam ao nível da pelvis renal e podem subir posteriormente para o rim. Tem menor ação patogênica, tendem a formar infecções crônicas e geralmente a urina tem forte reação acida.

A hidronefrose fisiologica da gravidez predis põe o rim a uma pielonefrose.

Os estafilococos tendem a causar lesões embólicas nos glomérulos, lesões estas caracteristicamente focais, e que se manifestam por um grande número de abscessos, mais abundantes na cortex. Pequenos abscessos podem sofrer resolução espontânea. Podem aumentar de tamanho e se unirem, rompendo-se a seguir no tecido perirrenal, onde determinam um abscesso. O antraz do rim é raro e uniteral¹⁰⁰. Inoculando estafilococo em coelhos podemos observar formação de abscesso renal (ver minofotografia na pag. 136-F.).

Anatomia patológica — A infecção estafilocócica manifesta-se em regra como pequenos abscessos, mais abundantes na cortex. Nas formas septicêmicas um grande número de estafilococos é eliminado pela urina. Os abscessos representariam, então as conseqüências desse esforço do organismo que retira os germens da corrente sanguínea, excretando-os para as vias urinárias.

Pequenos abscessos pouco numerosos podem resolver-se espontaneamente. Em casos mais raros, eles aumentam em tamanho, unem-se e formam um "antraz do rim". Os abscessos causam necrose do parênquima renal, mais intensa ao nível da cortical, e com extensão para as pirâmides.

Os abscessos podem se iniciar, ainda, ao nível dos túbulos, devido às colonias densas que se acumulam aí com cilindros. Löhlein considerou como de natureza embólica os abscessos de pequeno tamanho e de localização glomerular; Mac Callum e de von Glahn e Wald, que obtiveram lesões características injetando tão somente a toxina extraída de culturas de *Staphylococcus aureus*, admitem essa possibilidade somente nos casos em que as lesões só apareceram em um pequeno número de glomérulos, salientando, porém, que nos casos em que quase todos os glomérulos se apresentam moderadamente lesados, o agente causal parece não ser os embolos bacterianos em si mesmos, mas sim a toxina bacteriana formada por essas bacterias. Isto é apoiado pelos resultados das experiências de Rigdon e colaboradores¹⁷¹.

O abscesso perirrenal é sempre secundário a uma infecção de outra localização. Os estafilococos podem atingir o tecido perirrenal por via hematogênica ou linfogênica, trazidos de focos distantes,

ou terem partido de focos situados na vizinhança. No primeiro caso foram denominados abscessos simples; no segundo caso, abscessos complicados.

A frequência varia com a idade e sexo. São raros nas crianças e nos jovens, provavelmente devido à pobreza de tecido perirrenal então existente. Nos adultos, os abscessos simples são mais comuns entre 25 e 35 anos, enquanto os complicados ocorrem em geral entre 45 e 60 anos. Os abscessos simples são 2 1/2 vezes mais frequentes no sexo masculino, enquanto os complicados aparecem de preferência no sexo feminino. Nos abscessos simples há ainda maior frequência à direita, enquanto que os abscessos complicados ocorrem com igual frequência à direita como à esquerda.

As pielonefrites supurativas secundárias a infecções da bexiga, são objeto de discussão, de parte dos diferentes autores: alguns consideram-nas como devidas a uma disseminação hematogênica, enquanto que outros opinam que são causadas por uma infecção ascendente, de ponto de partida vertical. A opinião eclética de Mac Callum parece ser verdadeira: as pielonefrites supurativas que aparecem após uma obstrução das vias excretoras, uma infecção vesical ou uretral, são com mais probabilidade devidas a uma infecção ascendente do que a uma disseminação hematogênica. Quando, porém, o processo se instalou após um caraterismo, mas este foi seguido imediatamente pelo aparecimento de um calafrio e de pequenos sinais gerais, trata-se provavelmente de um processo de septicemia estafilocócica, inicialmente benigno, e, pelo menos em parte, condicionado pelo traumatismo da manobra.

Sintomatologia — Os sintomas e sinais dependem do tamanho e do numero dos abscessos. Pequenos abscessos, no decurso de uma septicemia, podem não causar qualquer sintomatologia local.

A infecção estafilocócica da cortex renal é uma entidade de importância clínica óbvia, mas de diagnóstico difícil: não apresenta sintomas urinários, e possui tão somente sinais gerais.

Trata-se tão somente de um quadro de doença grave, sem ou com muito poucos sintomas urinários; o exame bacteriológico da urina permite demonstrar a natureza estafilocócica do processo.

Quando em um paciente com uma estafilococcia situada em outra parte do corpo se apresenta um quadro repentino de calafrio, febre, dôr lombar espontânea, ou dôr à palpação, na região renal ou no ângulo costo-vertebral, deve-se suspeitar de supuração renal. Um abscesso perirrenal dá, em geral, dôr e, mais tarde, edema no ângulo costo-vertebral.

A dôr é o sintoma específico mais comum e às vezes mais precoce. Em alguns pacientes ela só aparece quando se movimenta o tronco ou quando o doente tosse ou faz inspiração profunda, às vezes é aliviada pela flexão da coxa, o que é explicável pela proximidade do músculo psoas. Geralmente a dôr se localiza na região lombar, mas pôde ter irradiação para o quadrante abdominal superior ou para a região apendicular.

Sintomas urinários só aparecem quando houver infecção do tracto urinário; não são encontrados nos casos de abcessos simples, exceto em fase tardia, quando já houver uma extensão do processo através do parênquima renal. Os pacientes com abscesso simples apresentam, via de regra, um quadro de moléstia aguda, um facies apreensivo e aparência de intoxicação e de prostração.

Nos abcessos complicados o quadro é mais de cronicidade e de debilitamento, apatia, espoliação e, às vezes, mesmo coma.

Diagnóstico — O diagnóstico de infecção renal estafilocócica depende da presença de pus e de estafilococos na urina, devendo ser confirmado pelo resultado da cultura de urina.

Em muitos casos é impossível diagnosticar precocemente um abscesso da cortex do rim. O diagnóstico geralmente é possível, uma vez que ela tenha se rompido na pelvis renal, determinando uma descarga de pus nas vias urinárias.

Bailey¹¹ salienta que o diagnóstico do abscesso perirrenal depende somente do exame clínico, e que a inspeção nesse caso é a chave do diagnóstico. Recomenda fazer o paciente sentar-se, com o tronco levemente inclinado para a frente, tomando cuidado para que não haja uma inclinação lateral. Pesquisar, então, cuidadosamente, a área situada imediatamente abaixo da décima-segunda costela, comparando-a cuidadosamente com a do lado oposto. O mais leve abaulamento unilateral corresponde muitas vezes a uma grande coleção purulenta situada profundamente. O diagnóstico é confirmado pela palpação e pelo achado de hiperestesia localizada. Nos casos de dúvida recomenda o "Cutucão renal de Murphy". ("Murphy's Kidney Punch"): Colocando o paciente na mesma posição acima referida, coloca-se o polegar imediatamente abaixo da 12.^a costela, e com ele fazem-se curtos e bruscos movimentos de compressão, de início pouco intensos, aumentando-se a seguir a força empregada, no caso do paciente não acusar dôr. O sinal possui um grande valor para determinar a presença de uma hiperestesia profunda, bem como quando praticado em ambos os lados, com fina-

lidade comparativa, para avaliar do grau de rigidez muscular no lado suspeito.

O exame físico apresenta como sinal mais freqüente, a hiperestesia provocada pela palpação manual. O espasmo muscular ocorre com maior freqüência e mais intensamente nos abscessos simples. A tumefação lombar visível foi encontrada em 54% do total, e era um pouco mais freqüente nos abscessos simples (61%).

A palpação conseguia delimitar a massa formada pela coleção purulenta em 1/3 dos casos de abscessos simples e na metade dos casos de abscesso complicado. Em todos os casos de abscessos perirrenais secundários a uma pielonefrite, essa massa foi sempre palpável, e em nenhum deles havia tumefação visível. Um detalhe de grande importância é que grande parte desses casos em que havia tumoração palpável demonstrava-se que tal massa movia-se com os movimentos respiratórios. Isto tem importância para o diagnóstico diferencial, uma vez que os abscessos outros que podiam se prestar a uma confusão diagnóstica, são, em geral, fixos. Raras vezes somente encontrava-se edema da pele e do subcutâneo. O exame radiológico muitas vezes não demonstra qualquer anormalidade.

Pelo exame radiológico pode-se obter uma indicação útil, nos casos em que seja demonstrável um diagrama fixado em posição alta, uma obliteração da sombra radiológica do psoas, ou uma irregularidade do contorno renal.

Tratamento — Além do emprêgo do sulfatiazol, da sulfadiazina, da penicilina e do bacteriófago, que serão estudados em outro capítulo, os aspectos particulares mais importantes são os seguintes: Como o rim é a principal via de excreção das sulfas, que ao passarem dos glomérulos para os túbulos tornam-se muito mais concentradas (dez a trinta vezes a concentração encontrada no sangue) devido à reabsorção da água, de um modo geral a eficiência terapêutica das sulfamidas é maior nas infecções urinárias do que em infecções determinadas pelo mesmo agente, mas localizadas em outros órgãos. O sulfatiazol parece ser a droga de escolha, uma vez que é eficiente não somente contra os *Staphylococcus*, como também contra o *B. proteus*, *Aerobacter areogenes* e ainda contra o *B. coli*. É necessário, porém, que a concentração do sulfatiazol na urina seja mantida durante vários dias acima de um nível mínimo de 25 a 50 mgrs. %, o que se obtém com doses diárias de 1 a 3 Grs., divididas nas 24 horas. A sulfadiazina, cuja dose diária é de 2 a 4 Grs., parece ter maior eficiência que o sulfatiazol nas infecções determinadas pelo *B. coli*, *B. proteus* e *Bacilo piocianico*, mas não ter

tanta eficiência como a do sulfatiazol para o tratamento das infecções estafilocócicas. A droga deve ser administrada continuamente, até que 2 amostras de urina, obtidas com um intervalo de 4 dias, tenham dado provas de esterilidade, por meio da cultura de urina.

O ácido mandélico, que apresenta uma grande eficiência no tratamento das infecções urinárias pelo *B. coli*, possui ainda eficiência em face dos estafilococos, mas essa eficiência não é tão grande. Para o caso especial do tratamento de infecção urinária de natureza estafilocócica, é preferível que a urina seja alcalina.

Nos abscessos perirrenais e no antraz do parênquima renal, o tratamento é cirúrgico.

Deve-se tão somente praticar uma drenagem adequada do abscesso perirrenal, sempre interferindo o menos possível com os processos naturais de defesa organica.

Nos casos em que está indicada uma nefrectomia, esta deve ser deixada para um segundo tempo.

MENINGITES ESTAFILOCÓCICAS

Se bem que quase todos os organismos patogênicos conhecidos tenham sido descritos como responsáveis em casos de meningite, somente 4 deles têm importância quanto à frequência: o meningococo, o pneumococo, o estreptococo e o bacilo da tuberculose. A meningite estafilocócica é muito mais rara do que se poderia esperar. Nesses raros casos encontram-se muito poucos estafilococos, e podem ser dificilmente identificados nos esfregaços. O processo é geralmente uma forma purulenta de meningite, semelhante a dos outros agentes supurativos mais frequentemente encontrados. Geralmente se inicia nas membranas do cérebro e se estende às leptomeninges da medula.

Anatomia patológica — Nas meningites estafilocócicas há um acúmulo de exsudato purulento nas malhas da leptomeninge, estendendo-se geralmente por toda a superfície das leptomeninges, tanto craneanas como vertebrais. A dura-mater conserva-se lisa, se bem que às vezes esteja hiperemiada; o exsudato se coleta principalmente nos sulcos. Ocasionalmente os vasos sanguíneos que entram no tecido nervoso estão envolvidos pelo pus, encontrando-se abscessos na substância cerebral. Há uma infiltração leucocitária nas paredes dos vasos e nas bainhas linfáticas perivasculares. Tanto podem ser processos localizados como processos difusos, que atingem grande parte ou a quase totalidade das leptomeninges. O processo supura-

tivo se estende ainda aos ventrículos laterais, que ficam cheios pelo líquido purulento, e que podem estar dilatados. Na superfície do cérebro encontra-se uma exsudação edematosa. Pela presença do exsudato, as leptomeninges apresentam um aspecto lardáceo, estão tumefeitas, turvas e untuosas. A intensidade do processo varia desde uma simples congestão da leptomeninge até uma infiltração francamente purulenta; às vezes o pus se localiza somente nos sulcos da superfície cerebral da leptomeninge, por exemplo, no sulco de Sylvius ou em torno do cerebello.

Encontra-se meningite estafilocócica aguda principalmente quando há osteomielite dos ossos da abobada craneana, quando há otite média, quando há abscessos metastáticos no cérebro, ou quando há extensão de um furúnculo do nariz ou dos lábios.

Paquimeningites ocorrem após osteomielite dos corpos vertebrais ou dos ossos do crâneo; se houver somente irritação de vizinhança na superfície externa da dura-mater ocorrem manifestações clínicas que sugerem meningite; nesses casos porém o liquor só apresenta hipertensão, não se encontrando nele alteração das células e nem das globulinas.

Um forma especial é a paquimeningite purulenta, que ocorre geralmente quando há osteomielite dos ossos da abobada craneana. Pode ocorrer ocasionalmente um outro tipo em que o processo estafilocócico causal é um abscesso situado no tecido perirretal, e que se estende ao longo dos nervos, atingindo o espaço peridural sacro ou lombar pelos orifícios de conjugação. Nesses casos, a superfície externa da dura-mater torna-se banhada em um lago de pus.

Uma complicação muito freqüente nas paquimeningites, é a trombose de um dos seios venosos, que em regra determina uma sintomatologia típica, representada por calafrios, repleição venosa da face e ptose ocular.

Leptomeningites podem ser causadas por traumatismos penetrantes, pela extensão de processos situados nos ossos vizinhos, pela localização metastática dos estafilococos transportados por via hematogênica ou linfogênica.

Em outras ocasiões são secundárias a processos de mastoidite ou de sinusite, quando os germes conseguem atravessar a barreira formada pela dura-mater; causam geralmente então formas meningíticas localizadas, que só dão sintomas quando o exsudato purulento envolve certos nervos em seu ponto de saída: certas nevralgias faciais; paralisias dos músculos da face ou dos olhos. Quando a meningite é devida a uma infecção trazida pela corrente sanguínea,

com freqüência tem início na parte basal, e produz sintomas semelhantes, se bem que o mais das vezes atinja ambos os hemisférios.

Diagnóstico — O início tanto pode ser insidioso como fulminante. Na fase precoce encontra-se cefaléia, mal estar, irritabilidade, inquietação, estupor e delírio. Outros sintomas que aparecem com freqüência são vômitos, anorexia e constipação. Têm grande importância a cefaléia intensa, que se acentua com a percussão do crâneo, o sinal de Kernig, a rigidez da nuca e da coluna vertebral. É rara a retração do abdomen. A ocorrência de convulsões, de neuralgias e de paralisias permite localizar o processo no sistema nervoso central. A rigidez de nuca e o sinal de Kernig são característicos, mas podem faltar e não são essenciais para o diagnóstico. Os reflexos podem não estar afetados.

Em alguns casos encontra-se sonolência que pode chegar a coma; em outros casos há estados de agitação. Às vezes ocorre também um "rash" hemorrágico, sob a forma de petéquias ou de púrpuras. O decurso é rápido, e a evolução é geralmente fatal. O paciente apresenta febre que geralmente é do tipo séptico, ao lado de um pulso relativamente lento.

O diagnóstico de certeza é feito pela punção lombar e pela identificação do estafilococo por meio de seus caracteres culturais e morfológicos. O liquor obtido pela punção lombar apresenta-se ou turvo, ou mesmo purulento, exceto nos raros casos em que o processo é muito bem localizado. Quando o líquido contém mais de 1.500 células por mm. cúbico, a turvação é evidente, e êsses dois fatos reunidos podem ser considerados patognomônicos de uma forma purulenta de meningite. O exame microscópico de um esfregaço corado pelo azul de metileno revela se o processo é devido a meningococos, ao estafilococos ou ao estreptococos, que aparecem em suas respectivas formas típicas. O diagnóstico é firmado segundo o resultado das culturas obtidas com o sedimento.

Prognóstico — Até 1942, o prognóstico da meningite estafilocócica devia ser considerado como extremamente sombrio, pois uma revisão bibliográfica feita por Mac Neal e Foster¹³⁵ encontrou na literatura tão somente 48 casos de meningite difusa, devidamente comprovados e que podiam ser considerados como verdadeiramente curados. Atualmente porém, é talvez possível esperar-se um prognóstico mais otimista, com os resultados referidos de modo esporádico sobre a eficiência do bacteriófago, do soro antitóxico de Julianelli, do sulfatiazol ou sulfadiazina, e principalmente, da penicilina; o em-

prêgo combinado de dois ou mais desses agentes poderá evitar uma evolução fatal, ao contrário do que acontecia até há poucos anos.

ABCESSOS CEREBRAIS

Etiologia — Os agentes mais frequentes são os estafilococos, os estreptococos e os pneumococos. São sempre secundários a uma infecção situada em outros pontos.

Os abcessos do cérebro podem ser devidos a uma extensão direta de processos situados na vizinhança, ou a uma localização metastática de êmbolos sépticos, que atingem o cérebro pela corrente circulatória. Os primeiros tendem a ser solitários, enquanto que os metastáticos são em regra múltiplos. As condições responsáveis pela extensão direta são os traumatismos da face ou do crânio, as supurações situadas nas vias aéreas altas, inclusive ouvido médio e seios paranasais, e as infecções da face ou do couro cabeludo. Os abcessos metastáticos são o mais das vezes secundários a uma endocardite bacteriana, principalmente de origem estafilocócica, a uma osteomielite, a coleções purulentas do pulmão, etc.

Segundo a ordem de freqüência, as principais causas de abcessos cerebrais são as seguintes: 1) Otite média purulenta. 2) Fraturas do crânio e traumatismos cranianos penetrantes. 3) Piemia, principalmente as que são causadas por condições sépticas do pulmão: nesses casos o cérebro age como um filtro para com os êmbolos infectados e de origem pulmonar. 4) Osteomielites dos ossos cranianos. 5) Sinusites, principalmente frontais e maxilares²⁴.

A otite média purulenta, principalmente em suas formas crônicas, é responsável por 33 a 50% dos abcessos cerebrais. A infecção pode se difundir para o cérebro ao longo de vasos sangüíneos trombosados, ao longo de linfáticos, ao longo do 7.^o e 8.^o nervos cranianos; podem caminhar pelas células mastoides e daí atingir o cerebelo.

Em outros casos, a infecção se propaga para cima, através do tegmen tympani, causando uma erosão do osso e determinando o aparecimento de tecido de granulação entre a dura-mater e o osso; é muito rara, nessa modalidade, a ocorrência de um processo de meningite difusa, pois apesar do processo infeccioso atravessar o espaço sub-aracnóideo, formam-se aderências em quantidade suficiente para impedir a disseminação em superfície.

Em outros casos a infecção é propagada para a substância cerebral pelas veias, conservando a superfície óssea e a superfície cerebral em condições perfeitamente normais.

Os abscessos secundários às otites localizam-se o mais das vezes na parte inferior do lobo têmporo-esfenoidal; podem permanecer "silenciosos" ou causar paralisias. Se o abscesso cresce para cima, lesa gradualmente os centros corticais, e a seqüência da paralisia é a seguinte: de início a face, depois o membro superior, e finalmente o membro inferior. Se crescer para dentro, lesa as fibras da cápsula interna, e a paralisia ocorre em uma seqüência inversa.

Os traumatismos cranianos representam a segunda causa quanto à freqüência. Não é necessário ter ocorrido uma fratura do crânio, nem mesmo uma alteração séria das partes moles, pois podem ser devidos à extensão de uma pequena infecção cutânea.

Os abscessos cerebrais podem ser extradurais, subdurais, ou intracerebrais. Os abscessos extradurais são raros, e ocorrem quando o pus se acumula entre o osso e a dura-mater. Na maioria dos casos provêm de processos inflamatórios do escalpe, dos seios paranasais, do ouvido médio ou da mastóide. Formam-se quando um espessamento da dura-mater impede que a infecção avance através da barreira formada por ela. Ocasionalmente, só uma pequena área da dura-mater se desprende de sua inserção óssea, fazendo saliência na cavidade endocraniana. São geralmente sésses, mas se a dura-mater proliferar-se com grande atividade, nessa porção destacada, isso pôde causar um pequeno abscesso encapsulado, e que está unido à superfície óssea por um pequeno pedículo. Nos casos de abscesso extradural a dura-mater adere firmemente às leptomeninges, e a cortex cerebral vizinha apresenta-se edemaciada.

Os abscessos subdurais são representados de início por pequenas áreas circunscritas de leptomeningite, e se bem que possam se estender por sobre quasi todo um hemisfério ou por grande parte de ambos os hemisférios, seu contorno é bem isolado do resto da leptomeninge devido à formação de uma membrana limitante. Se esta fôr atravessada pelo pus, o abscesso se transforma em um processo de meningite purulenta difusa. Os abscessos intracerebrais podem ser originados pela invasão do tecido cerebral por parte de uma infecção dos tecidos vizinhos, ou pela implantação de um êmbolo infectado que foi ter ao cérebro levado pela corrente sanguínea. No primeiro caso, forma-se antes um abscesso extradural, que determina uma necrose da dura-mater, e que invade o tecido nervoso, determinando no mesmo não mais um processo de edema, mas sim

uma supuração. Estes abscessos se caracterizam pela presença de um pedículo que parte da superfície óssea, pedículo êsse que é causado pela reação das meninges vizinhas. Nos abscessos de origem hematogênica, não há formação de tal pedículo. De início o tecido nervoso que os envolve aparece inflamado, amolecido e infiltrado com pus; nas regiões em que isto ocorre formam-se com grande rapidez um grande número de pequeninos capilares, de onde se destacam fibroblastos que invadem a área edemaciada e tentam formar uma cápsula fibrosa em torno do foco de supuração. Em ambos os tipos de infecção do tecido nervoso, êste reage sempre do mesmo modo, isto é, rodeando a supuração localizada por meio de um processo de hiperemia e de edema; se o paciente sobreviver mais do que 6 semanas, pode haver formação de uma capsula conjuntiva nítida, que encista o abscesso e impede uma expansão ulterior ou a absorção de toxinas. O conteúdo do abscesso é esverdeado, às vezes com uma coloração marrom devida ao sangue.

Sintomatologia — Os abscessos cerebrais podem apresentar uma sintomatologia intensa e aguda, ou ter um decurso lento, insidioso, com poucos ou nenhum sintoma. Os abscessos tendem a ser tanto mais silenciosos quanto mais profundamente situados.

Os sintomas gerais são o mal-estar, emagrecimento, anorexia, constipação, língua saburrosa, e uma respiração arquejante. Podem faltar os calafrios e a hipertermia. De início predominam os sinais de infecção; mais tarde podem estes passar para um segundo plano, sendo mascarados pelos sinais de aumento da pressão endocraniana. Póde haver sintomas que sugiram um aumento de pressão intracraniana, principalmente cefaléia, constante ou frequentemente repetida, vômitos, papiledema, perturbações mentais que podem simular histeria, neurastenia, ou mesmo uma psicose nítida. A presença de cefaléia, principalmente quando impede o sono, deve fazer pensar em hipertensão endocraniana. Em certos casos a percussão da abóbada craniana revela dór. Muitas vezes a cefaléia é de tipo congestivo, isto é, aumenta com a tosse, com os movimentos de flexão e de contração abdominal.

Os vômitos só aparecem precocemente nos casos de abscessos localizados no cerebelo; nos restantes dependem de certo grau de aumento da pressão endocraniana. No início o pulso é rápido; quando o abscesso fica encapsulado, o pulso quase sempre torna-se lento. As convulsões ocorrem com certa freqüência, e podem ser gerais ou locais, variando nesse último caso segundo a localização do abscesso. Em fase recente pode haver alterações do fundo de olho,

determinadas pelo edema cerebral. Mais tarde a regra é encontrar-se uma grande diminuição do campo visual e a presença de hemorragias no fundo do olho. Coincidindo com o pulso rápido inicial encontra-se em geral hiperpirexia, que se torna mais baixa quando o pulso passa a lento. A cerebração apresenta-se diminuída, passando progressivamente para um estupor cada vez mais acentuado e que pode se transformar em coma. O delírio só se apresenta quando há um processo meningítico associado. Nos primeiros dias da doença é quasi sempre impossível distinguir o abcesso de um processo de meningite supurada: com o tempo isto torna-se facil, uma vez que a meningite apresenta um quadro de irritação cerebral e que evolui mais rapidamente.

Diagnóstico — Deve-se tentar sempre chegar não somente a um diagnóstico exato de afecção do cérebro como também pesquisar se há sintomas ou sinais que permitam indicar claramente qual a área particularmente atingida. Isto deve ser confirmado pelo exame físico: a presença, o tipo e a localização de uma paralisia, convulsões, obnubilação mental, os reflexos, a hemianopsia, as diferentes formas de afasia, a anosmia, a astereognosia, as alucinações olfativas, os sinais oculares, os distúrbios respiratórios e da deglutição, quando cuidadosamente pesquisados e interpretados conseguem fornecer um diagnóstico suficientemente preciso em grande número de casos. Os sintomas mentais não se prestam a um diagnóstico de localização.

O liquor pode se conservar normal, ou apresentar um processo de meningite asséptica, nos casos em que o abcesso seja superficial e que possa haver a absorção de toxinas. Nesses casos a temperatura pode se conservar normal ou subnormal, o pulso é muito lento e o liquor apresenta maior porcentagem de leucocitos do que o sangue. Um abcesso localizado pode existir no cérebro há muitos meses produzindo somente uma sintomatologia muito discreta. Eventualmente há ruptura do abcesso nos ventrículos ou na superfície do cérebro, ocorrendo então uma meningite aguda e rapidamente mortal. Quando o abcesso se rompe nos ventrículos, há convulsões generalizadas, delírio, estupor, espasmos tetaniformes, calafrios, hipertermia, taquicardia, distúrbios respiratórios, e morte em poucas horas, com sinais de meningite.

Prognóstico — Depende da localização da lesão, do tipo e da virulência do micro organismo infectante. A cura dos abscessos múltiplos é muitíssimo difficil, mas felizmente a ocorrência dos mesmos é muito rara, quase que excepcional. O abcesso de melhor prognóstico é o do lobo temporal, secundário a uma otite média. Os do lobo

frontal têm prognóstico menos favorável, uma vez que são de difícil drenagem. Os abscessos superficiais, quando determinados por uma fratura da abobada do crânio são geralmente favoráveis, pois, em regra a duramater prolifera tanto que muitas vezes chega a formar uma verdadeira cápsula, firmemente fixada à superfície do osso. O prognóstico dos abscessos secundários a processos de osteomielite dos ossos do crânio são de mau prognóstico, pois não só são frequentemente múltiplos, como também estão muitas vezes associados a um processo meningítico.

Tratamento — Só pode ser eficiente a drenagem cirúrgica, mas esta só deve ser praticada quando o abscesso já estiver encapsulado; isto é, após duas ou três semanas. Durante esse tempo fazer um tratamento sintomático. Não se deve tentar diminuir a pressão intracraniana por meio de punções aspiradoras. Consegue-se diminuir o edema cerebral com a administração de solução de glicose hipertônica por via endovenosa.

Os abscessos extradurais podem ser drenados precocemente, por meio de um pequeno orifício praticado no osso situado logo acima. Os abscessos subdurais podem ser também drenados em fase precoce, sempre que o diagnóstico estiver bem firmado. Nos abscessos intracerebrais torna-se necessário todo o cuidado, afim de não traumatizar sem necessidade a membrana do abscesso. Não se deve remover uma grande parte da calota craniana, para evitar a ocorrência de uma hérnia do cérebro, uma ruptura da cortex cerebral ou da membrana do abscesso. Deve-se praticar somente uma pequena incisão óssea. A remoção completa do abscesso só é praticável em casos excepcionais, e não deve ser considerada como um processo de rotina. A quimioterapia não foi eficiente no tratamento do abscesso em si, mas deve ser empregada pela sua possível ação sobre a fonte de infecção.

SEPTICEMIA ESTAFILOCÓCICA

É a infecção geral do organismo, determinada pela inundação do sangue por estafilococos patogênicos.

A simples presença de bactérias no sangue (Bacterêmia), no mais das vezes é uma condição inócua, pois o sangue possui o poder de destruir grande parte delas, sendo o restante em parte captado e destruído pelas células do S.R.E. de vários órgãos (fígado, baço, medula óssea, gânglios linfáticos, etc.), e em parte eliminado pelo rim e pelo fígado. O fígado é o filtro mais eficiente do organismo

quanto às bactérias ocasionalmente lançadas no sangue. Somente em raros casos, quando há uma grande diminuição da resistência orgânica, ou quando uma raça particular de bactérias é dotada de tendência invasora excessivamente alta, a bacteremia é seguida de localização bacteriana em vários órgãos, que podem passar a focos metastáticos infectantes, caso as bactérias consigam se desenvolver nêles. Isto ocorre também em raros casos em que os estafilococos são lançados no sangue em um ponto tal que a corrente sanguínea os transporta aos pulmões, ao endocárdio, ao cérebro, aos ossos ou ao aparelho urinário sem uma passagem prévia pelo filtro hepático¹³⁰.

A septicemia consiste em processo diverso: trata-se de uma invasão do sangue circulante por grande número de bactérias, que podem continuar a se multiplicar enquanto são transportadas pelo sangue. Isto ocorre não somente na fase pré-agônica, como nos casos em que existem no sangue circulante êmbolos destacados de um processo de tromboflebite ou de endocardite, e que servem de meio de cultura para os estafilococos. Êsses trombos infectados representam portanto verdadeiros focos sépticos intravasculares migrantes, que transportam as colônias de estafilococos em condições ótimas de concentração de germes e de produção de toxinas, impedindo assim que as defesas orgânicas sanguíneas combatam as bactérias com a mesma eficiência que no processo de bacteremia. Ao se localizarem em um ponto determinado do organismo, êstes êmbolos infectados colocam no tecido colônias de estafilococos em ótimas condições para que sejam anulados os processos de defesa local: as toxinas bacterianas necrosam os tecidos e paralisam as funções defensivas, havendo então ótimo meio de cultura para o ulterior desenvolvimento das colônias. Compreende-se portanto que o transporte por êmbolos destacados de uma tromboflebite séptica situada na vizinhança de um primitivo fóco purulento cause muito mais facilmente focos metastáticos distantes do que a bacteremia simples.

Nas grandes estatísticas sôbre septicemia, os estafilococos ocupam uma posição de grande importância, pois quanto à frequência estão situados em segundo lugar, logo depois das diversas variedades de estreptococos.

Quanto às *portas de entrada* dos estafilococos, as mais importantes são representadas pelo tegumento cutâneo, o ouvido médio, o tracto uro-genital e a faringe. Após ter vencido as barreiras externas, representadas pelo revestimento cutâneo ou mucoso, os estafi-

lococos formam um *foco séptico primário*, onde se multiplicam rapidamente, formando um processo supurativo. Nem sempre esse foco adquire proporções vultosas ou permanece ativo por muito tempo, pois podem causar a disseminação do processo infeccioso e serem em seguida destruídos pelo organismo. Isto se deve ao fato de que a presença do foco primário determina nas veias vizinhas um processo de periflebite, onde se aninham os estafilococos, e que se continua com uma endoflebite, o que determina na luz do vaso uma trombose, onde os germes vão se localizar. Forma-se assim a tromboflebite séptica que vai no futuro destacar êmbolos para a circulação geral, podendo acontecer que nêsse meio tempo o organismo tenha jugulado o foco séptico primário. Isto faz com que em certos casos torne-se difícil ou mesmo impossível determinar qual a porta de entrada responsável por um dado processo de septicemia estafilocócica. A disseminação pode ser devida a uma linfangite séptica, cuja formação seguiu um processo semelhante. Mais rara é a disseminação dos estafilococos, diretamente na corrente sanguínea, sem ter havido precedentemente uma inflamação das vias sanguíneas ou linfáticas: só ocorre quando as defesas gerais do organismo estão fortemente combatidas. As bactérias disseminadas pela corrente sanguínea podem se assestar e produzir *metástases sépticas* em qualquer dos órgãos, mas na maioria dos casos isto ocorre de preferência nos pontos em que existam condições locais que facilitem a parada dos êmbolos ou a localização dos germes: explica-se assim a maior freqüência com que são atacadas as válvulas cardíacas já anteriormente lesadas por um processo reumatismal que as tornou rugosas ou tortuosas, as partes do esqueleto que tiverem sofrido traumatismos, às vezes de pequena intensidade, mas que determinem a formação de um pequeno hematoma e de uma conseqüente alteração local da circulação sanguínea, nos órgãos que servem normalmente para eliminar as bactérias que tenham atingido a corrente sanguínea, representados principalmente pelos rins e pelo fígado, os órgãos que possuem a chamada circulação "anatomicamente terminal", e que servem de filtros para as bactérias transportadas pelo sangue, e ainda, os órgãos dotados de grande quantidade de S.R.E., tais como o baço, a medula óssea e os gânglios linfáticos.

As vezes uma bacteremia estafilocócica ocorre de um modo completamente silencioso, por ocasião de uma estafilococcia de pequena significação imediata, por exemplo um furúnculo, um pequeno ferimento infectado ou um processo banal de paroníquia. Um esta-

filococo assim transportado para um dado setor do S.R.E., ou para um dos órgãos de eliminação, pode localizar-se no mesmo e crescer lentamente, sem apresentar durante muito tempo qualquer sintoma clínico; tempos depois no entanto, caso ocorra uma diminuição da defesa orgânica, a pequena coleção estafilocócica que até então estivera como que latente, transforma-se em um verdadeiro foco de disseminação e pode produzir uma septicemia intensa, como se fosse um verdadeiro foco inicial. Compreende-se portanto que sejam às vezes considerados como focos primitivos, abscessos estafilocócicos situados em órgãos internos, tais como o parênquima renal ou hepático, a glândula prostática, etc. etc.

Um conceito que deve merecer a devida ênfase é o que afirma que se os focos sépticos responsáveis pela disseminação hematogênica forem convenientemente drenados, a bacteremia desaparece. Dessa forma pois, pode-se afirmar que uma bacteremia constante significa drenagem insuficiente¹³⁰.

Sintomatologia — A formação do foco séptico inicial pode ser silenciosa e passar inteiramente despercebida. O processo começa então por um calafrio, acompanhado de hipertermia, que corresponde à disseminação das bactérias, e que pode se repetir com maior ou menor freqüência. O primeiro calafrio indica o início da septicemia; a reincidência demonstra a existência dessa septicemia como entidade clínica; a determinação do agente etiológico por meio da hemocultura é o que traz a confirmação diagnóstica²⁷.

O decurso do processo pode ser fulminante, ocorrendo a morte no fim de poucos dias. O quadro clínico pode ir desde uma infecção febril relativamente pouco intensa, simulando uma afecção gripal, tuberculose, febre tifóide ou doença reumática, ou apresentar-se ao contrário como uma afecção de grande toxicidade, com grave comprometimento do estado geral e da cerebração, acompanhada de fenômenos gerais imponentes, e que leva a um desenlace fatal em 3 dias, sem que tenha havido um foco primário significativo, que pode ter sido representado por um ferimento banal, uma pequena pústula do escalpe ou um furúnculo da face.

A febre segue em geral um traçado irregular, mas às vezes é contínua, às vezes com remissões: raramente apresenta o tipo remittente clássico, a não ser na septicemia puerperal. Na maioria dos casos há mau estado geral, prostração ou agitação, às vezes delírio. Grande taquisfigmia, sem a correspondente taquipnéia. Muitas vezes ocorrem suores profusos. A pele apresenta quase sempre pa-

lidez acentuada, com certo grau de cianose, com leve coloração sub-ictérica. O baço pode estar aumentado e palpável, o coração pode apresentar sopros, nos pulmões ouvem-se estertores brônquicos, e, às vezes, sinais de abscessos metastáticos. Pode haver hepatomegalia e o rim pode apresentar um quadro de infecção, de nefrose ou de nefrite, havendo aparecimento de hemácias, albumina, cilindros, leucocitos e células de descamação na urina.

No sangue há geralmente uma anemia intensa e que aumenta rapidamente, uma leucocitose acentuada, mas às vezes, nos casos fulminantes, pode-se encontrar leucopenia de menos de 1.000 leucocitos, e ausência quasi total de polimorfonucleares. Pode ser difícil fazer o diagnóstico diferencial com um processo leucêmico, pois a septicemia pode determinar intensa irritação da medula óssea²⁷.

Cada caso de septicemia é diferente dos demais, pois o quadro existente depende de aparecerem ou não, com maior ou menor realce, inúmeros sintomas e sinais, tanto do processo septicêmico propriamente dito, como das características individuais do agente etiológico, além dos que representam o foco primário e as diversas localizações metastáticas.

Diagnóstico — Deve-se suspeitar da existência de septicemia sempre que: 1) em qualquer paciente ocorra febre sem sinais de infecção localizada; 2) ocorram calafrios, febre e sudorese profusa, juntamente com sinais de localização de um ou de vários focos infecciosos; 3) um paciente que apresente um quadro de infecção durante a qual ocorram erupções cutâneas, artrites, esplenomegalia, icterícia, broncopneumonia difusa, miosites ou osteomielite.

A suspeita fica sobretudo fortalecida se a anamnese revela ter havido recentemente uma estafilococcia cutânea, otite média, osteomielite, infecção puerperal ou das vias urinárias, ferimento infectado ou pequenas intervenções de cirurgia septicá (extração de dentes, abertura de um abscesso, cateterismo vesical, etc.).

O exame físico deve procurar cuidadosamente os seguintes pontos:

- 1) Febre contínua ou irregular, com ou sem calafrios, mas sem sinais de infecção localizada;
- 2) Hemorragias na pele, nas conjuntivas e nas mucosas, bem como erupções eritematosas, papulares ou vesiculares;
- 3) Artrites agudas ou dores ósseas;
- 4) Sinais pulmonares que possam indicar infarto ou broncopneumonia difusa;

5) Sinais de endocardite (vício valvular acompanhado de esplenomegalia ou de fenômenos embólicos;

6) Sinais de infecção pélvica na mulher, e das vias urinárias no homem.

Quando qualquer desses itens estiver acompanhado de um processo de anemia progressiva, icterícia e leucocitose, deve-se pedir imediatamente uma hemocultura²⁷. Nas condições febrís de causa obscura, esta prova é o meio de diagnóstico mais importante, e se der resultado negativo na primeira colheita, deve-se repeti-la várias vezes. O sangue deve ser colhido de preferência nas horas em que a temperatura é mais elevada, pois isto permite obter uma indicação quanto à intensidade da bacteremia. Quando não se consegue descobrir a localização do foco séptico primário, deve-se seguir o conselho de Friedmann (in²⁷), que recomendava praticar hemoculturas com diversas amostras de sangue, cada uma delas sendo retirada em veia diversamente localizada, por exemplo: veias do pescoço, do tronco, de cada um dos quatro membros.

Sendo o rim um dos órgãos incumbidos da remoção das bactérias que penetrem no sangue, é freqüente que a cultura da urina revele também a presença do agente responsável.

Uma forma de septicemia estafilocócica na qual o diagnóstico é difícil e que por isso é comum não ser devidamente reconhecida, é a *forma crônica*: Trata-se de um foco séptico crônico que não é descoberto e que causa o aparecimento de várias metástases tardias (o que aliás é característico dos processos de septicemia estafilocócica), nas articulações, nos ossos, e em outros órgãos, às vezes com intervalos de vários anos. Com freqüência o médico ao examinar um caso desses, não se lembra de pedir a hemocultura, e focaliza toda a atenção na metástase então ocorrente, sem reconhecer o caráter septicêmico da longa história contada pelo paciente.

PRINCIPAIS VARIEDADES DE SEPTICEMIA ESTAFILOCÓCICA

De acôrdo com a localização do foco primário, as septicemias podem ser classificadas em um certo número de variedades. Algumas são merecedoras de estudo especial, e serão encontradas com detalhes nos diversos capítulos referentes às principais formas clínicas de estafilococcias não septicêmicas.

1) *Septicemias de ponto de partida cutâneo* --- Entre as septicemias procedentes da pele, as de etiologia estafilocócica são

as mais freqüentes. A porta de entrada pode ser uma pequenina solução de continuidade no tegumento cutâneo, ou uma dermatite estafilocócica banal. O foco primário consiste em uma tromboflebite ou uma linfangite. Como foi anteriormente referido, êle é muitas vezes tão pequeno e silencioso que passa inteiramente desapercibido.

2) *Septicemias otogênicas* — Entre as diversas septicemias otogênicas, as estafilocócicas estão classificadas em um grupo principal, e só são menos freqüentes do que as causadas pelos diversos estreptococos. O foco primário é representado por um processo de otite média purulenta, geralmente de forma crônica, que invade o rôchedo e causa uma tromboflebite do seio transverso. Dêste pode se propagar para o seio cavernoso ou para a veia jugular. Se atinge aquele, tal fato determina o aparecimento de estãse no território da veia oftálmica superior, o que se manifesta com edema do tecido retro-ocular (exoftalmo) e edema das pálpebras; ao exame do fundo de olho encontra-se estãse da papila e nevríte ótica. Podem ocorrer ainda paralisias dos músculos oculares, pois os nervos motores respectivos sofrem compressão no ponto em que passam na vizinhança do seio cavernoso inflamado. Se a tromboflebite se propaga para a veia jugular, esta apresenta-se como um cordão endurecido, perfeitamente palpavel no pescoço. Nessa variedade de septicemia, as metástases ocorrem com maior freqüência no sistema nervoso central, sob a forma de meningite supurativa ou de abscessos cerebrais, e nos pulmões, onde aparece sob a forma de processos broncopneumônicos.

3) *Septicemias de ponto de partida urinário* — Nesta variedade os agentes etiológicos são distribuídos na seguinte ordem, de acôrdo com a freqüência: 1) *B. coli*; 2) Estafilococos; 3) Gonococos.

O foco primário é representado pela pelvis renal; a supuração passa desse ponto para o rim, e determina uma supuração renal, causa de um processo de tromboflebite da veia renal. Esta última é o ponto de partida de êmbolos sépticos, que vão condicionar metástases em outros órgãos. Com certa freqüência os êmbolos destacados nas veias renais determinam no pulmão um processo de infarto pulmonar séptico.

4) *Septicemias de origem prostática* — Exceto nos raros casos em que o estafilococo foi levado diretamente até os óstios dos

canalículos da próstata, em consequência de um cateterismo vesical realizado sem os cuidados habituais, a localização das infecções estafilocócicas da próstata representa sempre um foco metastático hematogênico. Isto tanto pode ocorrer durante uma septicemia franca, como em consequência de estafilococcias banais (furúnculos, pequenos ferimentos infectados, osteomielites, etc.) que tivessem determinado um bacteremia clinicamente silenciosa. Nos abscessos prostáticos de causa não venérea, os de etiologia estafilocócica são os mais freqüentes.

As formas agudas, ou sejam, os abscessos da próstata, apresentam febre, e dôr no períneo de modo constante; além disso é comum e precoce o aparecimento de mal estar generalizado e de falta de apetite. Às vezes ocorrem calafrios. Com freqüência há sensação de distensão perineal e sintomas retais (sensação de falta de esvaziamento e de calor intenso na ampola retal, dôr na defecação). No início sói haver necessidade freqüente de urinar, mas o paciente só consegue expelir pequena quantidade de urina, o que é devido à irritação vesical; mais tarde é comum uma retenção urinária, que pode ser incompleta, obrigando a uma contração exagerada da musculatura abdominal durante a micção, ou completa.

O toque retal causa forte dôr, e revela uma próstata aumentada, muito quente, e que pode estar anormalmente tensa ou apresentar já flutuação constatável. No sangue há neutrofilia, e, em certos casos, eosinofilia leve.

A resolução espontânea é muito rara: em geral o abscesso se rompe, o mais das vezes na uretra, raramente no reto, e, ocasionalmente, na bexiga ou na gordura peri-retal; esta última eventualidade determina a formação de um abscesso que se difunde facilmente e que é rebelde ao tratamento. Não é raro ocorrer uma tromboflebite das veias da pequena bacia, causa freqüente de septicemia e de abscessos pulmonares. Nos casos em que há pouca repercussão geral a conduta deve ser conservadora, dada a freqüência da ruptura espontânea do abscesso na uretra: enquanto isso não ocorre, pratica-se o tratamento anti-infeccioso preventivo pelo sulfatiazol ou pela sulfadiazina, e o tratamento sintomático (banhos perineais quentes, compressas úmidas quentes no períneo e na região suprapúbica, supositórios de ópio ou de beladona, ocasionalmente morfina). A prostatóctomia perineal só está justificada nos casos em que não houve ruptura espontânea dias após o toque retal ter revelado a existência de flutuação franca, e nos quais forem sérios e rebeldes os sinais de disseminação septicêmica.

Além dessa forma clínica, merecem atenção especial as infecções estafilocócicas da próstata que evoluem sob a forma de microabscessos, e que permanecem como focos latentes, potenciais, ou então como focos infecciosos tórpidos (inflamação folicular purulenta), não exteriorizados por uma sintomatologia local, dificilmente identificáveis pelo toque, mas que determinam tromboflebite das pequenas veias da vizinhança, sendo assim responsáveis por uma ocasional septicemia, ou pelas ocasionais localizações à distância. Tanto nas septicemias estafilocócicas de causa obscura, como nas já referidas formas crônicas da septicemia estafilocócica nunca se deve deixar de pensar na próstata, como um dos possíveis focos infecciosos responsáveis.

5) *Septicemia puerperal* — Nessa variedade o estafilococo ocupa o terceiro lugar como agente etiológico, sendo ultrapassado em frequência tão somente pelos estreptococos aeróbios e pelos estreptococos anaeróbios. No mais das vezes o foco séptico é representado pela superfície cruenta da cavidade uterina; em um pequeno número de casos, está localizado na vulva ou na vagina. O material séptico passa para a veia ovariana ou para o plexo uterino, atingindo a veia cava inferior. O pulmão representa então o primeiro filtro a impedir uma ulterior disseminação dos êmbolos, e torna-se portanto a séde de um número mais frequente de abscessos. Cada um desses por sua vez, determina tromboflebitides, de onde se destacam novos êmbolos, que vão ter ao coração esquerdo e são disseminados para todos os órgãos. A não ser essa frequência maior de abscessos secundários do pulmão, além do tipo remittente da febre e da frequência dos calafrios, a septicemia puerperal de etiologia estafilocócica em tudo mais se assemelha às restantes variedades de septicemia estafilocócica bem como ao quadro geral das septicemias puerperais.

PRINCIPAIS LOCALIZAÇÕES METASTÁTICAS DA SEPTICEMIA ESTAFILOCÓCICA

O *baço* apresenta em geral um aumento de volume e uma proliferação da polpa; pode ser encontrado ainda um infarto embólico do baço, que se exterioriza clinicamente pela dor e por um brusco aumento do órgão, que se torna então nitidamente palpavel.

Metástases de localização hépato-biliar — Os estafilococos podem ser levados ao fígado por quatro diferentes vias:

1) Pela corrente sangüínea da veia porta, quando partirem de um abcesso peri-apendicular, peri-renal ou de infecções pélvicas. Determinam abscessos múltiplos que se localizam ao longo da veia porta (pileflebite supurativa).

2) Pela artéria hepática, nos casos de septicemia;

3) pelas vias biliares, devido à extensão de uma colecistite purulenta (colangite purulenta).

4) Por extensão direta, no caso de haver uma supuração na vizinhança do fígado.

Nos três primeiros casos os abscessos são múltiplos, sendo que no 1.º os abscessos estão distribuídos ao longo das ramificações da veia porta, no 2.º os abscessos são geralmente de aspecto miliar e se distribuem ao longo das ramificações da artéria hepática, e no 3.º a distribuição se faz ao longo dos canaliculos biliares. Esses abscessos múltiplos freqüentemente se unem uns aos outros, dando grandes áreas do fígado de aspecto esponjoso que lembra favos de mel.

Nos abscessos colangíticos o pus apresenta-se corado pela bile e há tendência a tornarem-se muito maiores do que os das três outras variedades. Além disso, é digno de nota que eles são geralmente mais numerosos no lobo direito do que no esquerdo, o que é explicado pelo fato de haver na circulação porta duas correntes separadas, sendo que a que se distribui no lobo direito é a que traz o sangue da região apendicular, sede mais freqüente das supurações que determinam a pileflebite supurativa²⁴⁻²⁵.

O diagnóstico destes abscessos múltiplos é difícil, pois o quadro clínico é dominado em geral pelo síndrome imponente da septicemia já anteriormente existente. Há portanto tão somente um aumento do fígado, que se torna doloroso, e uma sub-icterícia; nada tem de específico portanto. Nos raros casos em que uma coleção latente de estafilococos consegue determinar a formação de abscessos múltiplos do fígado antes de ter aparecido o quadro completo da septicemia, encontra-se tão somente o quadro de uma infecção hepática em geral, sendo de notar que as hemoculturas em tais casos apresentam-se negativas com grande freqüência, e que nem isso portanto consegue definir o processo clínico¹⁵².

INTOXICAÇÃO ALIMENTAR DETERMINADA PELO ESTAFILOCOCO.

A ingestão de alimentos contaminados com certas raças de estafilococos, pode determinar um quadro de diarréia intensa, de aparecimento precoce, quando essas raças tiverem se desenvolvido previamente nos alimentos, e tiverem poluído o meio com uma enterotoxina específica.

A produção de enterotoxina pelos estafilococos será estudada em outro local: ela parece ser formada somente por certas raças, ou somente em condições especiais, encontradas geralmente fora do organismo humano, uma vez que os estafilococos ocasionalmente existentes no leite materno ou no tubo digestivo não determinam êsse tipo de intoxicação alimentar.

Nêsse particular, merece ser referido uma pesquisa realizada por Duncan e Walker⁶¹, que examinaram não somente cerca de 2.500 esfregaços de material retirado do intestino e da faringe de recém-nascidos e do leite materno ingerido por essas crianças, como também mais 82 mães, com as respectivas crianças. De todo o material, somente em 3 casos não existia *Staphylococcus aureus* nem no leite materno nem no material retirado do recém-nascido. Em 29 exames conjuntos, o germe foi simultaneamente encontrado na mãe e na criança; em 33 outros, foi encontrado antes na faringe dos lactantes, e a seguir no leite materno; e nos 15 casos restantes, apareceu no leite materno antes de ser encontrado na faringe do lactante. A não ser em um pequeno número de casos, o estafilococo isolado do leite materno era idêntico ao que foi retirado da faringe da criança. Em alguns desses casos, o estafilococo era ainda idêntico ao obtido de material retirado de lesões diversas, inflamatórias ou supurativas, ocasionalmente encontradas na mãe ou no recém-nascido. Apesar disso, as crianças não apresentavam qualquer distúrbio digestivo sério, que pudesse lembrar a intoxicação alimentar produzida pela enterotoxina estafilocócica.

A intoxicação pela enterotoxina não representa perigo grave para o paciente, mas apesar disso tem importância sanitária devido à sua freqüência e à possibilidade de atingir ao mesmo tempo um grande número de indivíduos.

Isto pôde ser comprovado tanto em um estudo de conjunto realizado por Simmons¹⁸⁷ no exército norte-americano, como por um

estudo de Lumsden, Nan e Stead sôbre a ocorrência de um surto diarréico recente, observado em um hospital¹²⁷.

No período de tempo decorrido entre 7 de dezembro de 1941 a abril de 1942, a "Preventive Medicine Division of the Office of the Surgeon General" do Exército norte-americano obteve dados sobre 320 surtos diarreicos, que atingiram um total de 24.600 militares. A média para cada surto foi de 75 casos. Os dados bacteriológicos referentes a 98 desses surtos indicaram a seguinte ordem de frequência para os vários agentes causais: *B. dys. Flexner*, em 48 surtos; *Staphylococcus aureus*, em 31 surtos; *Salmonellas* diversas, em 12 surtos; agentes mistos em 6 surtos; e *B. dys. Shiga*, em 1 surto (3 casos somente). Isto indica portanto que a intoxicação alimentar estafilocócica foi a responsável em mais de 1/3 dos surtos diarreicos acima referidos.

Em um grande hospital de Galveston, que abrigava 390 doentes e 610 funcionários de diversas categorias, ocorreu um surto de intoxicação alimentar que atingiu 22% dos pacientes e mais de 50% dos funcionários; o quadro clínico era constituído de náuseas, vômitos, cólicas abdominais e diarreia. O inquérito então instituído demonstrou que a afecção atingira somente os doentes e os funcionários que tinham comido um prato de galinha, sob a forma de salada, preparada em uma cozinha comum e servida durante um almoço. O agente responsável foi a enterotoxina de *Staphylococcus aureus*, tendo ocorrido a contaminação provavelmente durante a preparação da carne, por permanência da mesma na cozinha. Durante o tempo em que tal prato foi conservado no quarto refrigerador, a temperatura não foi mantida suficientemente baixa, e a grande massa de carne preparada conservou-se relativamente quente, tendo havido então uma tremenda multiplicação do estafilococo e grande produção da enterotoxina.

A intoxicação alimentar produzida pela enterotoxina estafilocócica tem uma sintomatologia típica, que por si só permite o diagnóstico diferencial com a da *Salmonella*: os sintomas aparecem entre 2 a 6 horas após a ingestão do alimento contaminado, e apresentam uma fase aguda que dura em geral 6 a 8 horas. O quadro clínico consta de cólicas ou dores abdominais de outros tipos, náuseas, o que é seguido de vômitos e de diarreias. A temperatura permanece normal ou mesmo subnormal. A cura espontânea ocorre rapidamente, passada a fase aguda. O paciente quasi sempre consegue voltar a suas ocupações habituais dentro de 24 horas, sentindo somente certo grau de astenia. A intoxicação produzida pela

Salmonella tem ao contrário um período de incubação de 6 a 24 horas, a fase aguda é mais prolongada, há hipertermia, e a cura pode demorar vários dias. A profilaxia consiste em impedir a produção de toxinas nos alimentos que possam estar contaminados, o que é fácil por meio de refrigeração adequada dos alimentos preparados muito antes de serem servidos. Como porém não se pode aplicar tal medida a todos os alimentos, a prevenção mais eficiente consiste em evitar a contaminação dos alimentos ¹⁹⁰.

No caso de ocorrer um surto em um determinado grupo humano, o estudo epidemiológico consta dos seguintes tempos: 1) Anotar os sintomas de todos os pacientes; 2) obter uma história dietética de cada um deles; 3) determinados os alimentos que foram ingeridos por todos os pacientes, tomar as medidas necessárias afim de prevenir a ocorrência de novos casos, e pesquisar qual o alimento contaminado, estudando sua origem, manuseio, armazenamento e preparo, afim de descobrir o modo pelo qual ocorreu a contaminação; 4) determinar o agente etiológico, pelo exame bacteriológico, tanto do alimento contaminado, como dos vômitos e fezes dos pacientes, e de material dos que manusearam tal alimento ⁸³.

Alvarez ⁴ refere que têm sido observados nos últimos anos números cada vez maiores de surtos severos de intoxicação alimentar de causa estafilocócica. Na maioria dos casos o alimento contaminado é carne picada ou salsicha, o que, sem dúvida, é devido ao longo tempo em que tais carnes permanecem expostas à temperatura ambiente do açougue, às maiores oportunidades de infecção por serem manuseadas mais tempo ou permanecerem expostas em cestas, e além disso, à facilidade com que as bactérias crescem rapidamente na carne. Na maior parte dos casos de intoxicação alimentar, a carne apresentava uma quantidade enorme de bactérias vivas na ocasião em que fôra ingerida. A intoxicação estafilocócica ocorre em geral com carne preparada muito tempo antes e conservada fria; pois a enterotoxina estafilocócica é destruída ou perde grande parte de sua toxicidade quando permanece 30 minutos em uma temperatura de 100°.

Os filtrados de culturas de certos estafilococos isolados de alimentos responsáveis por intoxicações, são dotados de toxicidade grande, que consegue matar camundongos e que administrados ao homem causam às vezes vômitos e diarréias intensas.

Jordan ¹⁰⁵⁻² demonstrou que os sintomas que ocorrem entre uma e três horas após a ingestão do alimento contaminado, devem fazer

suspeitar da existência de uma toxina estafilocócica já formada anteriormente.

Em geral há diarréia violenta, às vezes com tenesmo, prostração, cólicas abdominais e entorpecimento. A intensidade varia segundo os pacientes, o que foi bem demonstrado nos surtos epidêmicos. Geralmente os sintomas desaparecem após 12 a 24 horas, e o paciente sente-se curado de todo em 48 horas. Durante vários dias permanece ainda certo grau de anorexia, fraqueza, leve mal-estar abdominal, e dificuldade de digerir as refeições grandes. Nos casos mais severos, tanto os vômitos como as diarréias são sanguinolentas.

Um estudo epidemiológico de 425 surtos publicado no J. Am. Med. Assoc. demonstrou que o prognóstico é bom, uma vez que a mortalidade não chegou a ultrapassar nunca 1,5% dos casos de um surto grave qualquer.

Tratamento — Alvarez⁴ contraindica o emprego inicial de um purgativo bem como de constipantes: aquele iria agravar a desidratação, enquanto que estes iriam impedir a expulsão natural da toxina¹³⁸. A indicação principal é substituir o líquido e os sais perdidos nos vômitos e na diarréia. Suspender todos os alimentos até 24 horas após ter cessado a diarréia, dando porém líquidos em grande quantidade. Se o paciente passar várias horas vomitando um grande número de vezes, deve-se administrar soro cloretado por via endovenosa, pois a perda de grande quantidade de suco gástrico condiciona uma alcalose grave. Após ter cessado a diarréia pode-se administrar ópio, pois nesse tempo o intestino já eliminou tanto as toxinas como as bactérias patogênicas. Quando passarem os vômitos, dar kaolín coloidal às colheradas, afim de que haja absorção das toxinas e das bactérias e que a proliferação bacteriana seja impedida pela solidificação do conteúdo intestinal. O retorno à alimentação habitual deve ser muito lento, pois o intestino conserva-se irritado durante vários dias, e se o médico forçar a alimentação o paciente pode conservar-se durante meses no quadro de indigestão crônica. Dieta hídrica no primeiro dia, caldo de carne no segundo, e uma dieta leve nos dias seguintes. Avisar ao paciente de que não use laxantes nos dias seguintes caso o intestino não funcione como anteriormente. Não se trata verdadeiramente de constipação intestinal, mas sim de uma pausa de colon, ajudada aliás pela dieta em uso, que é formadora de muito pouco resíduo.

AS ESTAFILOCOCCIAS EM HIGIENE E SAÚDE PÚBLICA

Generalidades — A importância em higiene e saúde pública foi um dos principais motivos que nos levou ao estudo das estafilococcias.

Numa primeira fase de nossos estudos, havíamos encontrado estafilococos como responsáveis por intoxicações alimentares.

Isto veio despertar um grande interesse, pois já havíamos visto a importância que Slocum e Linden¹⁹¹, Dienst e Augusta³⁸ e outros autores, principalmente americanos, davam às estafilococcias de origem alimentar.

Já estavam adiantados nossos estudos sobre os estafilococos, quando fomos honrosamente solicitados a proceder aos estudos bacteriológicos de uma epidemia de piodermite que então grassava num Hospital de nossa Capital.

Os pediatras do referido hospital diagnosticaram-na como sendo do tipo pênfigo neo-natorum, sendo de se notar que já se tinha conhecimento de um caso fatal.

As lesões surgiam entre o 3.º e o 8.º dias após o nascimento da criança, sendo a princípio muito reduzidas em número e tamanho.

Tivemos oportunidade de observar uma puérpera e três recém-nascidos; em dois recém-nascidos e na puérpera, fizemos observação completa, inclusive a terapêutica.

Origem da epidemia — Já em novembro de 1943, observáramos o primeiro caso em recém-nascido, não tendo a mãe se contaminado.

Segundo informações que tivemos, por essa época esteve internada no hospital uma criança que apresentava grande número de focos supurativos: parece que foi este o provável foco da epidemia, uma vez que antes não se havia verificado caso algum de estafilococcia deste tipo.

Método de estudo. Resultados — Quando iniciamos nossos estudos no intuito de melhor averiguar as causas da epidemia, já tínhamos sido informados de que em cerca de 10 recém-nascidos haviam sido isolados estafilococos dourados em culturas puras, casos todos de piodermite.

Propuzemo-nos a fazer um estudo bacteriológico e epidemiológico da questão, pois estudávamos então a ação plasmocoagulante dos estafilococos patogênicos.

Observando "in loco" a questão, tivemos a oportunidade de sugerir à Direção do Hospital o exame das vaselinas que eram aplicadas logo após o nascimento, sob a forma de fricção manual, para a remoção do enduto sebáceo do recém-nascido.

Isto nos ocorreu pelo fato de se usarem, no hospital, vaselinas colocadas em frascos de 250-500 gramas, fechados com rolhas de borracha, ficando cada frasco, geralmente, em uso numa sala de parto ou sala de curativo.

Como é de praxe nos hospitais, esta vaselina, que serve para a remoção do enduto sebáceo dos recém-nascidos, não é esterilizada. Pensamos então na possibilidade das próprias parteiras, que já podiam ter se contaminado, contaminarem as vaselinas que seriam então um meio de difusão da moléstia.

Constatamos, pelo exame da vaselinas, o seguinte resultado:

Num total de 7 amostras de vaselinas retiradas de frascos em uso no hospital, 5 apresentaram estafilococos, sendo duas negativas; das 5 em que isolamos estafilococos foram êstes coagulantes para o plasma, e hemolíticos.

Estudando 3 casos de piedermite em recém-nascidos e um em puérpera, isolamos também em cultura pura estafilococos hemolíticos e plasmocoagulantes, o que veio comprovar nossa suposição inicial de que a vaselina fosse meio de disseminação da estafilococcia.

É interessante observar-se o quadro de resultados dos exames praticados nos recém-nascidos e na puérpera, bem como nas vaselinas:

Material de pesquisa	Germe isolado	Hemólise	Plasmocoag.
Pus de puérpera	S. aureus	+	+
Pus do recém-nascido n.º 1	S. aureus	+	+
Pus do recém-nascido n.º 2	S. aureus	+	+
Pus do recém-nascido n.º 3	S. albus	+	+
Vaselina n.º 1	S. aureus	+	+
Vaselina n.º 2	S. albus	+	+
Vaselina n.º 3	Sem germe		
Vaselina n.º 4	S. aureus	+	+
Vaselina n.º 5	S. aureus	+	+
	S. albus	-	-
Vaselina n.º 6	S. aureus	+	+
Vaselina n.º 7	S. albus	-	-

É interessante ainda observar que as piodermites tinham como causa tanto um estafilococo dourado como um estafilococo branco, tendo sido encontradas vaselinas com ambos os tipos de estafilococos.

Dados estes resultados, sugerimos à Direção do Hospital que passasse a usar pequenas porções de vaselina esterilizada em autoclave (60 cc), porções individuais, para cada recém-nascido.

Sugerimos, também, que fosse todo o pessoal do hospital examinado clínica e bacteriológicamente, e que as parteiras e auxiliares usassem máscara e luvas para a aplicação da vaselina.

Procedemos ao exame de 36 pessoas, fazendo cultura para pesquisa de estafilococos em material retirado do nariz e garganta.

Cerca de 44% das pessoas examinadas apresentavam estafilococos plasmocoagulantes (patogênicos), sendo que as demais apresentavam estafilococos banais, com exceção de um dos pacientes em que não havia estafilococo, tanto na garganta como no nariz.

Nêstes exames levamos em conta tão somente o estafilococo: retiravamos o material da garganta e do nariz, isoladamente, com estiletos esterilizados, semeavamos imediatamente em caldo comum, isolavamos estafilococos em placas de ágar comum e fazíamos a prova de plasmocoagulação e de hemólise.

A prova de hemólise foi feita em ágar sangue a 5% com hemácias lavadas de coelho. A prova de plasmocoagulação era feita com plasma de coelho a 1:5 em solução fisiológica.

Os resultados das pesquisas bacteriológicas podem ser vistos na tabela que adiante transcrevemos.

Iniciais	Cargo	Material de	Estafiloc.	Plasmocoag.	Hemólise
P. B. V. 1	Parteira	Garganta Nariz	S. aureus S. aureus	++++ —	++++ ++++
A. R. 2	Parteira	Garganta Nariz	não cresceram estafilococos S. aureus	—	++++
R. R. de C. 3	Parteira berçário	Garganta Nariz	S. albus S. albus	— —	— —
I. D. 4	Parteira berçário	Garganta Nariz	não cresceram estafilococos S. albus	—	—

Iniciais	Cargo	Material de	Estafiloc.	Plasmocoag.	Hemólise
J. R. 5	Parteira	Garganta. Nariz	não cresceram estafilococos S. aureus	++++	++++
M. A. M. 6	Parteira berçário	Garganta Nariz	S. albus S. albus	- -	- -
I. L. 7	Parteira berçário	Garganta Nariz	não cresceram estafilococos S. aureus	++++	++++
S. L. 8	Parteira berçário	Garganta Nariz	S. aureus S. albus	- ++++	- -
B. N. 9	Médico	Garganta Nariz	S. aureus S. aureus	++++ ++++	++++ ++++
M. B. 10	Parteira	Garganta Nariz	não cresceram estafilococos S. aureus	++++	++++
B. B. 11	Médico	Garganta Nariz	S. albus S. albus	++++ ++++	++++ ++++
O. B. 12	Parteira	Garganta Nariz	S. aureus S. aureus	++++ ++++	++++
N. N. 13	Secretária	Garganta Nariz	S. albus S. albus	- -	- -
L. S. 14	Secretária	Garganta Nariz	S. aureus não cresceram estafilococos	-	-
J. B. R. 15	Aux.-berçário	Garganta Nariz	S. albus não cresceram estafilococos	++++	
N. S. O. 16	Arrum. 3.º andar	Garganta Nariz	S. aureus S. albus	- -	- -
H. M. 17	berç-indi- gentes	Garganta Nariz	S. albus S. aureus	- ++++	-
L. D. 18	Enf.-au- xiliar	Garganta Nariz	S. albus S. albus	- -	- -
A. F. 19	Aux.-berç. 2.º and.	Garganta Nariz	não cresceram estafilococos S. albus	++++	

Iniciais	Cargo	Material de	Estafilococ.	Plasmocoag.	Hemólise
G. 20	Médico	Garganta Nariz	S. albus S. aureus	— —	— —
L. 21	Médico	Garganta Nariz	S. aureus S. albus	— —	— —
C. M. 22	Part.-sa- la-oper.	Garganta Nariz	S. albus S. albus	— —	— —
L. N. 23	Part.-sa- la-oper.	Garganta Nariz	S. albus não cresceram estafilococos		
F. O. R. 24		Garganta Nariz	não cresceram estafilococos S. albus — —		
B. S. 25	Parto. Berçário	Garganta Nariz	S. aureus S. albus	— —	— —
Irmã B. 26		Garganta Nariz	S. aureus S. aureus	— ++++	— ++
Irmã M. 27		Garganta Nariz	S. aureus S. aureus	++++ ++++	++++ ++++
Irmã L. 28		Garganta Nariz	não cresceram estafilococos não cresceram estafilococos		
Irmã Lu. 29		Garganta Nariz	S. albus S. aureus	— ++++	— ++++
Irmã H. 30		Garganta Nariz	não cresceram estafilococos S. aureus +++++ +++++		
Irmã Leon 31		Garganta Nariz	S. aureus S. aureus	— —	— —
Irmã C. 32		Garganta Nariz	S. aureus +++++ +++++ não cresceram estafilococos		
L. P. 33	enfermeira	Garganta Nariz	não cresceram estafilococos S. aureus — +++++		
H. B. 34	parteira	Garganta Nariz	S. albus — — não cresceram estafilococos		

Iniciais	Cargo	Material de	Estafilococ.	Plasmocoag.	Hemólise
L. 35	Enf. ber-	Garganta Nariz	S. albus S. albus	— —	— —
E. Z. 36	médico	Garganta Nariz	S. albus S. albus	— —	— —

Em 36 pacientes, 16 eram portadores de estafilococos com caracteres de ação patogênica; 19 eram portadores de estafilococos com caracteres de saprófitas e apenas em um dos pacientes não havia estafilocóco.

O que acabamos de dizer, pode ser assim sintetizado:

Portadores de estafilococos plasmocoagulantes	16
Portadores de estafilococos não plasmocoagulantes	19
Não portadores de estafilococos	1
TOTAL de pacientes examinados	36

Relacionando-se os estafilococos à hemólise e não à plasmocoagulação, teríamos o seguinte resultado:

Portadores de estafilocócos hemolíticos	17
Portadores de estafilococos não hemolíticos	18
Não portadores de estafilococos	1
TOTAL de pacientes examinados	36

Se considerassemos a prova de hemólise como a de maior valor, teríamos 17 portadores, não 16, sendo que nêstes 17 portadores estariam 15 com estafilococos plasmocoagulantes e hemolíticos e mais dois com estafilococos apenas hemolíticos (pacientes ns. 2 e 33).

Por outro lado, entre os portadores de estafilococos não hemolíticos estariam 18 pacientes:

17 não plasmocoagulantes e não hemolíticos
1 plasmocoagulante (n.º 8) e não hemolítico.

Podemos calcular, assim, que em 36 pessoas, usando a prova de hemólise, diagnosticariamos errado em 3 pacientes (considerando que a prova de plasmocoagulação é que nos dá o caráter de ação patogênica), o que sem dúvida é um erro pequeno, vindo provar,

assim, mais uma vez, que a prova de hemólise é também uma boa prova (um erro de 8,3% em diagnóstico bacteriológico é erro pequeno).

É preciso considerar, ainda, que em 36 pacientes isolamos 56 raças de estafilococos (raças isoladas, umas de nariz, outras de garganta).

Comparando as provas de plasmocoagulação, hemólise e pigmentação em 56 raças isoladas teremos o seguinte resultado:

Plasmocoagulação	20 raças positivas	}	8 de garganta
			12 de nariz
	36 raças negativas	}	19 de garganta
			17 de nariz
Hemólise	22 raças positivas	}	8 de garganta
			14 de nariz
	34 raças negativas	}	19 de garganta
			15 de nariz
Pigmentação	Dourada = 27 raças	}	Garganta 14
			Nariz 13
	Branca = 29 raças	}	Garganta 14
Citrina = 0	Nariz 15		
Não foram isolados estafilococos		}	De garganta = 9
			De nariz = 7

Considerando a prova de plasmocoagulação como a de melhor índice de ação patogênica, verificamos por estes dados que a maior quantidade de germes patogênicos foi isolada de nariz. Isto também ocorreu com relação à prova de hemólise, em que tivemos 14 raças hemolíticas isoladas de nariz, enquanto que de garganta só 8.

Com relação à prova de pigmentação já não se observa o mesmo fato: inversamente aos resultados das provas anteriores, isolaram-se mais raças douradas de garganta (14) do que de nariz (13).

Tais resultados vêm provar, mais uma vez, que a plasmocoagulação e a hemólise andam muito juntas, uma vez que se faça uma prova de hemólise dentro do rigor de técnica necessário, ficando a prova de pigmentação afastada daquelas duas outras.

Cabe ainda, aqui, o seguinte raciocínio: há mais probabilidade de encontrarmos germes saprófilas do que patogênicos no material proveniente de nariz e garganta de indivíduos normais.

Este fato foi demonstrado mais pela prova de plasmocoagulação que pelas outras provas, pois em 56 raças de estafilococos, apenas 20 foram plasmocoagulantes; 2 foram hemolíticas e 27 foram de pigmentação dourada.

Ainda com relação a estes fatos, devemos notar:

1.º) As provas de hemólise e de plasmocoagulação demonstraram maior número de portadores de estafilococos de nariz do que de garganta, enquanto que a prova de pigmentação teria demonstrado maior número de "portadores" de garganta do que de nariz.

2.º) Os resultados de novos exames vieram de fato mostrar que provavelmente os portadores de estafilococos de nariz são mais freqüentes que os de garganta, fato este que pode, em parte, ser deduzido do seguinte:

De 16 materiais colhidos de nariz e de garganta:

- 9, de garganta, foram negativos para estafilococo
- 7, de nariz, foram negativos para estafilococo.

Há, assim, maior quantidade de material de garganta negativo que de nariz.

Isto talvez possa ser explicado, pelo fato da garganta ser um meio mais favorável a outros germes que não o estafilococo (o *Streptococcus* parece ter predileção especial pelas amígdalas), enquanto que o nariz é mais favorável aos estafilococos (a presença de folículos pilosos talvez seja uma das razões).

Com relação a prováveis causas da epidemia, além de um fator primário que, no presente caso, deveria ter sido o doente portador de lesões estafilocócicas, internado no hospital, devia haver um fator secundário, responsável pela disseminação.

Suspeitando da vaselina usada para a remoção do enduto sebáceo do recém-nascido, tivemos nisto, ao que parece, o principal elo da cadeia epidemiológica.

Bastou, assim, a providência de esterilização da vaselina em porções para uso individual de cada recém-nascido, e houve um decréscimo no número de casos.

Pouco tempo depois de entregarmos nossos resultados à Direção do Hospital, já se abriam de novo os berçários e as enfermarias gratuitas.

A vaselina, não esterilizada, poderia conter germes, e, ao ser feita a remoção do enduto sebáceo, o ato de friccioná-la ao corpo do recém-nascido favoreceria a penetração do germe.

Benians¹⁷ e outros, estudando uma epidemia de impetigo bolhoso neonatorum, referem-se ao fato de ser a pele da criança semelhante à do adulto, porém com menor número de camadas de revestimento, ficando mais permeável aos germes.

Êstes mesmos autores fizeram um estudo detalhado de uma epidemia de impetigo bolhoso, ocorrida em uma maternidade.

Tratava-se de uma grande maternidade em que as estafilococias eram endêmicas, mas se transformaram numa epidemia que foi de novembro de 1941 a fevereiro de 1942 (período máximo), indo em declínio até junho de 1942.

Foram atingidos 3 andares num mesmo bloco, andares êstes que funcionavam completamente independentes um do outro. Na forma endêmica, havia casos de conjuntivite estafilocócica, mas predominavam na pele as lesões de forma papulosa; entretanto, na forma epidêmica, predominou, pelo menos no período de maior incidência, a forma bolhosa.

Verificaram, também, os autores que a epidemia foi de caráter benigno, pois em 162 casos não houve um caso de morte.

Estudando o aspecto clínico, concluíram que, na maioria dos casos, surgiam bolhas claras que se opacificavam para rapidamente supurar: êste quadro, aliás, foi o que observamos em alguns dos recém-nascidos e na puerpera. Nos nossos casos, como nos de Benians, as lesões eram superficiais e não deixavam cicatriz. Benians relata que, nos casos de lesões papulosas, predominava o tipo de lesão folicular, não se sabendo qual o tipo histopatológico da lesão bolhosa.

Os autores verificaram um período de incubação médio de 13 dias (estudaram 30 casos).

Verificaram, também, que o contágio direto era exceção, fato êste que também foi verificado na epidemia por nós estudada, pois é interessante assinalar que poucos foram os casos de mães contaminadas pelos lactantes.

Quanto ao agente etiológico, os autores americanos que estudaram tal epidemia encontraram o *S. aureus* e o *S. albus* (êste em menor número).

Nos nossos estudos, isolamos *S. aureus* da puerpera e de 2 recém-nascidos, e de um terceiro recém-nascido isolamos um *S. albus*.

É interessante o fato de que nas vaselinas contaminadas isolou-se na maioria o *S. aureus*, mas em uma delas foi isolado o *S. albus* (plasmocoagulante).

Em muitos casos, acreditamos que o contágio se deu através dos portadores, pois os germes adquiridos através de portadores não são em geral tão virulentos quanto aquêles provenientes de lesões. Talvez tenha sido êste o motivo da ausência de maior número de casos fatais.

Estudando os fatores que auxiliam a infecção, nossas conclusões são ainda inteiramente idênticas às dos autores americanos: a irritação mecânica, o calor, e os álcalis não favorecem a ação dos germes, pois que, em geral, a localização das lesões não era nas partes em que a roupa mais roçava o corpo, e as zonas vizinhas à genital (excreção da urina) não eram geralmente atingidas.

Queremos ainda nos referir ao fato de que Benians e outros¹⁷ encontraram, como nós, a maioria dos portadores do tipo nasal, achando que talvez houvesse foliculite estafilocócica nasal em tais pacientes.

Diante disso, resolveram fazer uma profilaxia nos portadores, substituindo lenços por gazes previamente mergulhadas em solução antisséptica.

Referem, também, que em 40 raças estudadas, encontraram 29 plasmocoagulantes, achando que tais raças eram patogênicas.

Como meio de preparo da gaze antisséptica, aconselharam a seguinte fórmula:

"Castor oil" sulfonado	50 partes
"Lanete Wax Sx"	5 partes
Cresantol 3	2,5 partes
Parafina líquida	100 partes
Diluir a 1/5 no momento de usar.	

Para tratarmos os portadores, não vimos outro modo senão experimentar algum antisséptico que pudesse ser instilado no nariz.

Fizemos uma prova "in vitro" com proteinato de prata a 10%, diluindo-o em caldo comum a 1:1/10 — 1/20 — 1/40 — 1/80.

Nossos resultados foram satisfatórios, pois conseguimos matar o germe na diluição a 1/80, sendo o suficiente para aquilo que desejávamos.

Aconselhamos o uso do proteinato de prata a 10% em instilações nasais. Os resultados desta terapêutica só poderão ser avaliados mais tarde.

Logo depois, lendo um interessante trabalho de Delafield, Straker e Topley ³⁶, sobre a questão de antissépticos nasais, propuzemos novo método para tratar os portadores.

Estes autores, estudando a flora nasal em cerca de 20 indivíduos, encontraram estafilococos e outros germes. Faziam então a contagem de colônias em placas.

Verificaram a ação dos seguintes inalantes antissépticos.

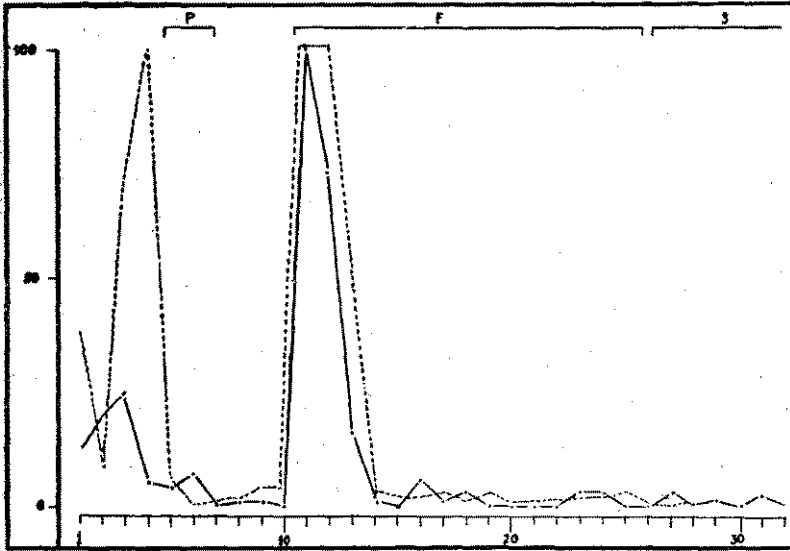
1.º Proflavina	{	5 partes de proflavina
		5 partes de mentol
		50 partes de licopódio
2.º Penicilina	{	1 parte de penicilina
		5 partes de mentol
		85 partes de licopódio
3.º Sulfatiazol	{	este podia ser feito de 3 maneiras:
		"
		"
a)	{	10 partes de sulfatiazol
		5 partes de mentol
		85 partes de licopódio
b)	{	10 partes de sulfatiazol
		1 parte de mentol
		89 partes de carbonato de magnésio
c)	{	10 partes de sulfatiazol
		90 partes de carbonato de magnésio.

Com relação à proflavina, concluíram ser um bom antisséptico, mas com o inconveniente de dar mau aspecto ao lenço, sujando-o de amarelo.

Com relação à penicilina, concluíram ser o ideal, mas a quantidade de que dispunham era muito pequena.

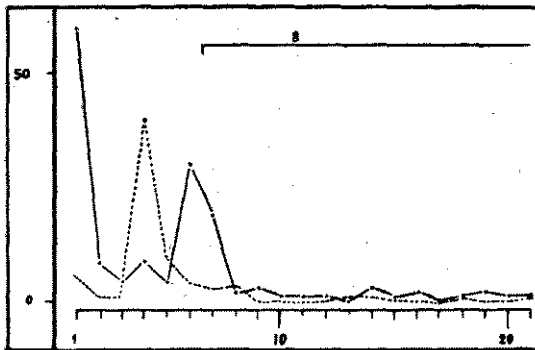
Ótimos resultados tiveram com o sulfatiazol, principalmente quando misturado ao carbonato de magnésio, pois o licopódio não é tolerado por todas as pessoas.

Os autores construíram gráficos em que mostraram muito bem a ação das 3 drogas, gráficos em que se nota a redução do número de colônias de estafilococos por cm². no ágar (em ordenadas). Em abcissas estão inscritos os números de aplicações das substâncias.



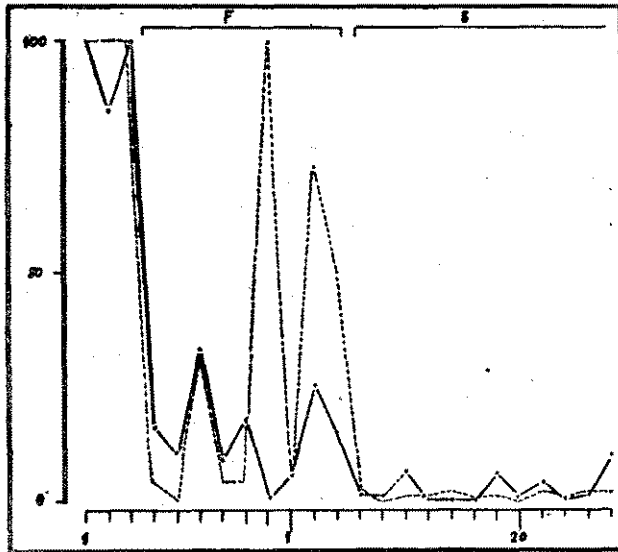
AÇÃO DA PENICILINA E DO SULFATIAZOL

P = período de tratamento com penicilina
 F = período de tratamento com proflavina
 S = período de tratamento com sulfatiazol



AÇÃO DO SULFATIAZOL

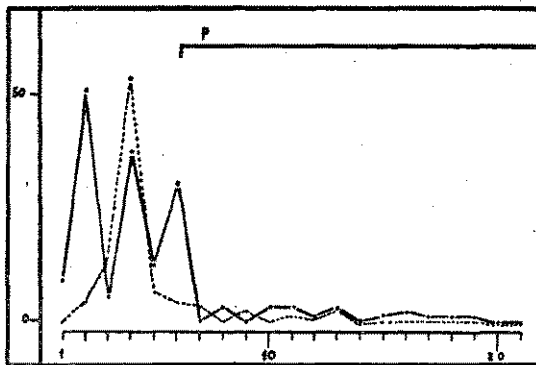
S = período de tratamento com sulfatiazol



AÇÃO DA PROFLAVINA E DO SULFATIAZOL

F = período de tratamento com proflavina

S = período de tratamento com sulfatiazol



AÇÃO DA PENICILINA

P = período de tratamento com penicilina

NOTA: As linhas pontilhada e não pontilhada, representam as duas cavidades nasais.

Diante de tais resultados, aconselhamos o uso do sulfatiazol nos portadores que estudamos, dada a dificuldade da obtenção da penicilina.

Em outros setores da saúde pública, as estafilococcias têm que ser bem conhecidas, tais como aquêles do controle de alimentos e conservas enlatadas.

Isto tem merecido o estudo de inúmeros autores americanos.

Já tivemos oportunidade de estudar alguma cousa referente ao assunto.

Não poderíamos terminar êste importante capítulo, sem considerar a importância epidemiológica que representa o estudo das estafilococcias como complicações gripais.

É conhecido por todos que entre as grandes complicações que surgem nos estados gripais, estão aquelas referentes às invasões do pulmão por bactérias tais como estafilococo, estreptococo e pneumococo.

Os estudo acurado das estafilococcias seria de grande alcance neste momento em que a humanidade está possivelmente à beira das maiores epidemias.

Gompertz e Michael^{ss} fizeram um interessante estudo de natureza epidemiológica sobre os estafilococos relacionados à gripe.

Estudando as contaminações dos instiladores à base de efedrina, comumente usados na influenza, encontraram alta porcentagem de contaminação por estafilococos. Isto era obtido com a cultura de material colhido de frascos em uso doméstico, fato êste de grande importância, considerando-se que o uso de um mesmo frasco por vários indivíduos acarreta a possibilidade de uma difusão sob forma epidêmica, de estafilococcias pulmonares.

No capítulo referente às formas clínicas, tivemos oportunidade de salientar a grande importância que os estafilococos representam não só nas formas mais simples e comuns, mas principalmente nas estafilococcias associadas ao vírus da gripe epidêmica.

Na parte referente a intoxicações alimentares pudemos apreciar os resultados dos estudos feitos numa epidemia de disenteria que surgira em tropas americanas, onde a estatística veio demonstrar a alta porcentagem em que os estafilococos patogênicos foram isolados em tais casos.

O presente estudo vem realçar a importância em Higiene e Saúde Pública dos estafilococos e o valor da Bacteriologia no estudo epidemiológico das estafilococcias.

Contribuindo com nosso esforço na pesquisa das causas de uma epidemia, melhor recompensa não poderíamos ter que aquela de saber um dia dos benefícios advindos ao rico material que procura no médico alívio para as suas dores, lenitivo para seus sofrimentos e proteção eficaz para sua saúde.

DIAGNÓSTICO DE LABORATÓRIO DAS ESTAFILOCOCCIAS

Vimos a importância do laboratório no diagnóstico das estafilococcias, quando em capítulos anteriores estudamos o agente e o terreno nas infecções estafilocócicas.

No presente capítulo, de grande importância, vamos estudar a parte relativa ao diagnóstico de laboratório das estafilococcias, desde a identificação do germe até a determinação da presença ou não de ação patogênica.

Para identificarmos um estafilococo, devemos ter cuidados técnicos especiais, desde a colheita do material até o final das provas de determinação de ação patogênica.

Devemos escolher os meios de cultura em que vamos isolar o germe, afim de que possamos identificá-lo do modo mais rápido e mais preciso possível.

Identificado o germe, devemos verificar a presença ou não de ação patogênica, ponto de capital importância, que será analisado com bastante detalhe, dado o valor que a êle deve ser atribuído.

Colheita do material — Ponto importantíssimo na colheita de um material para exame bacteriológico é que êle seja semeado em meio adequado o quanto antes, pelos seguintes motivos:

1.º — Evita que um saprófita venha contaminar o meio, em certos casos impedindo que o verdadeiro germe responsável cresça e seja identificado convenientemente.

2.º — Evita que o germe responsável pela lesão, sendo pouco resistente, deixe de ser isolado, por morrer no espaço de tempo que medeia entre colheita e inoculação do material no meio apropriado.

3.º — Apressa o resultado definitivo do exame bacteriológico, uma vez que o material, sendo diretamente semeado no meio de cultura, em muitos casos pode ser repicado após 12 horas de permanência na estufa a 37º.

Suspeitando-se da presença de estafilococo em material purulento, devemos proceder como se segue: fazer a assepsia da lesão com éter (quando não se trate de lesão aberta), que pela sua evaporação rápida faz assepsia evitando que a agulha de punção acarrete germes da pele; e ao mesmo tempo dá sensação de frio agradável: colocar uma pequena quantidade de meio de cultura na seringa esterilizada, já bem fria (esterilizar de preferência em autoclave), meio que vai servir para levar o material colhido e depositado na ponta da agulha; puncionar a lesão rapidamente, colhendo o material, abrir o tubo com o meio de cultura, onde então se despeja a pequena porção de meio préviamente colocado na seringa.

Tratando-se de lesão aberta, não haverá necessidade de punção: basta preparar agulha e seringa do mesmo modo que acima foi dito e, em seguida, tocar de leve no fundo, para logo depois semear no meio de cultura.

Ainda devemos lembrar que, em se tratando de lesão aberta, convém prevenir o doente de que não deve usar antissépticos ou pomada alguma pelo menos 12 horas antes de ser retirado o material.

No caso de se pesquisar estafilococo no sangue, proceder-se-á à hemocultura e esta deverá ser feita com todo o rigor de técnica: desinfecção do local da punção venosa com iodo e álcool e retirada de 20 cc de sangue, que serão colocados em um balão de 50 cc de caldo, contendo perolas de vidro para desfibrinar o sangue.

Em quase a totalidade de casos por nós estudados, o material foi por nós mesmos colhido, sendo que do material recebido só levamos em consideração aquêle que pudesse ser colhido com técnica perfeita.

Escolha do meio de cultura — A escolha do meio de cultura adequado é importante, tanto para a semeadura inicial do material como para a identificação posterior do germe que se pretende isolar.

Geralmente o caldo comum é suficiente para se isolar o estafilocóco, mas é sempre aconselhável semear também em caldo glicosado. Uma vez que haja crescimento no caldo (em geral após 24 H. de estufa a 37°), semeamos uma gota em 3 ou 4 placas de ágar comum, afim de se poder isolar o germe em colônia pura.

Após 24 H. de estufa a 37° nestas placas de ágar, observa-se o aparecimento de pequenas colônias, em geral brancas ou já ligeiramente amareladas. Faz-se uma coloração em esfregaço pelo Gram e examina-se ao microscópio: os estafilococos se grupam geralmente sob a forma de cachos semelhantes aos de uva.

Identificado o germe como estafilococo, vamos repicar destas colônias puras para o caldo, colocar na estufa a 37° por 24 horas, examinar novamente ao microscópio para confirmação de pureza da cultura e então repicar para o ágar comum em pé (meio de conservação) em que os estafilococos ficam muito bem durante 30 dias, e também fazer um repique em ágar leite.

O ágar leite temos usado para verificação de pigmentação: é um meio em que o estafilococo cresce muito bem e a sua pigmentação se mostra com grande facilidade, dado o contraste que o próprio meio oferece.

O ágar leite com o fim de demonstrar a pigmentação foi usado com muito bom resultado por Dienst e Augusta^{5a}.

Uma vez semeado o germe no meio (ágar leite) e levado à estufa a 37° durante 24 H., e depois deixado no meio ambiente mais 24 H., a pigmentação aparece com nitidez extraordinária: amarela, citrina ou branco porcelana.

Como vemos, é de grande interêsse o conhecimento prévio do meio de cultura que vamos empregar, quer para isolar, quer para identificar o germe, fazendo ressaltar esta ou aquela qualidade que êle apresenta de interessante.

Estafilococo — Do que já foi dito, depreende-se o método que se deve usar para alcançar a identificação perfeita do germe: rigor de técnica na colheita do material, escolha adequada do meio de cultura e a identificação perfeita será uma consequência lógica do trabalho realizado.

Passaremos ao estudo dos caracteres gerais, culturais, bioquímicos-biológicos dos estafilococos.

Pelos caractéres dos estafilococos é que podemos identifica-los, e para maior facilidade, apresentaremos um quadro de nossas observações sôbre as principais propriedades do germe, afim de facilitar a comparação de nossos resultados com aquêles que têm sido relatados por diferentes autores.

É um quadro de 43 culturas estudadas, quase todas isoladas por nós, sendo 7 saprófitas e 36 provenientes de focos provavelmente patológicos (Ver tabela I.).

A — CARACTÉRES GERAIS

Os estafilococos assim se denominam, por assumirem comumente uma disposição em cacho.

1) *Morfologia* — A célula que o forma é em geral esférica ou elíptica, sendo por vezes achatada na face em que se encosta a outra célula ²².

2) *Disposição* — As células bacterianas geralmente assumem uma disposição mais ou menos típica, mais ou menos dizemos, porque varia esta disposição segundo certos fatores.

Topley e Wilson ²⁰⁶ e a maioria dos tratadistas afirmam que é nos meios sólidos de cultura que a disposição em forma de cacho é típica, sendo que nos meios líquidos a disposição mais frequente é em curtas cadeias ou aos pares, ou ainda como simples células isoladas.

Interessante é o fato de existir na disposição em cadeias curtas, certa semelhança com o estreptococo, podendo oferecer uma certa confusão.

Esta confusão não resistiria a um pequeno número de provas culturais e bioquímicas, sendo possível mesmo no exame bacterioscópico, a um técnico mais experimentado, fazer o diagnóstico diferencial: as cadeias dos estafilococos são geralmente mais curtas que as dos estreptococos, não ultrapassando de 4 elementos ²⁰⁶.

Por outro lado, é preciso que se diga, o estreptococo pode também se confundir com o estafilococo, dispondo-se como êste ultimo em cachos.

Nesta última eventualidade, ainda ao simples exame bacteriológico, vamos observar que os cachos guardam uma estrutura fundamental típica do estreptococo, isto é, é um cacho que se pode chamar de ocasional, em que *cadeias* de células se gruparam para forma-lo.

Ainda em meio líquido, a disposição do estafilococo aos pares poderia lembrar às vezes o pneumococo, mas a observação acurada vai mostrar a predominância de células esféricas no preparado e não ligeiramente achatadas, dando o aspecto característico de “ponta de lança”, do pneumococo.

Temos realmente observado o que acima foi dito, em meio líquido (caldo comum) e em meio sólido (ágar), na observação de cerca de 180 culturas de estafilococos.

3) *Dimensões* — Variam em média as células de 0,7 a 0,9 micra.

Com relação à dimensão dos estafilococos é interessante lembrar, aqui, o fato de alguns autores procurarem relacionar o tamanho da célula à questão de ação patogênica.

Grande número de autores, e entre nós principalmente Bier²⁰⁻²¹ têm verificado a relação inversa existente entre o tamanho da célula bacteriana e a ação patogênica; os não patogênicos se caracterizariam pela dimensão exagerada, ao mesmo tempo irregular, enquanto que os patogênicos seriam geralmente representados por células de menores dimensões e em geral iguais.

Nas numerosas culturas que tivemos oportunidade de examinar, realmente observamos uma certa relação inversa entre tamanho e ação patogênica, mas precisamos nos lembrar de que, na avaliação do tamanho, entra um fator individual, e além do mais, as células próximas da divisão são naturalmente maiores²².

Estudando o tamanho bacteriano, Bier²⁰⁻²¹ classificou os "piococos" em tipo *d* (delicado), enquanto que os "saprococos", geralmente isolados da pele, eram do tipo *g* (grosseiro) e *m* (médio).

Em 30 "saprococos" de uma pele, este autor encontrou 11 do tipo *g*, 16 do tipo *m* e 3 do tipo *d*.

4) *Motilidade e outros caracteres* — O estafilococo não é móvel, não apresentando cílios e nem flagelos. Não forma esporos e não forma cápsula.

5) *Coloração* — O estafilococo toma geralmente as cores básicas da anilina, sendo um germe Gram positivo. Em culturas velhas principalmente têm-se às vezes células Gram negativas⁶⁷.

6) *Cheiro* — Bigger²² chama a atenção para um cheiro típico exalado das culturas puras de estafilococos. Realmente há um cheiro típico das culturas puras, a tal ponto que esta observação pode ser feita sempre, tendo algum valor.

7) *Classificação* — Os estafilococos podem ser classificados segundo varios critérios, critérios êsses que no nosso modo de ver podem ser grupados da seguinte maneira:

- a) classificação segundo a pigmentação;
- b) classificação segundo as propriedades bioquímicas;
- c) classificação serológica;
- d) classificação segundo a importância médica.

a) *Classificação segundo a pigmentação*: Os primeiros autores que estudaram os estafilococos, desde logo verificaram a propriedade que êle apresentava de se pigmentar, formando a côr dourada, a côr citrina ou permanecendo branco.

Surgiu assim na sistemática o gênero *Staphylococcus* com três espécies: *S. aureus*, *S. citreus* e *S. albus*.

Verificaram ainda os autores que em geral era o *S. aureus* o que mais se isolava das lesões por estafilococos, em segundo lugar vindo o *S. albus* e em ultimo o *S. citreus*.

Esta classificação no que diz respeito à sistemática, prestou grandes serviços e de tal modo tomou raizes, que passou para o conceito médico, sendo usada tanto por bacteriologistas como por clínicos e cirurgiões.

A pigmentação foi assim aproveitada, por um lado na sistemática, e por outro no conceito de presença ou não de ação patogênica.

Disto resultou que, na prática, quando o laboratório fornece o resultado de que isolou um *S. aureus* em cultura pura, de pus, sangue etc., o médico é levado a crer que o germe isolado é o responsável pelo processo patológico e tomará, naturalmente, as medidas terapêuticas necessárias.

Quando o germe isolado fôr um *S. albus*, surge a dúvida, porque o médico naturalmente indicará a terapêutica, mas já não com tanta convicção como no caso do isolamento de um *S. aureus*, indicando, não raro, um certo número de pesquisas em outros setores.

Em se tratando de *S. citreus*, em geral, pouca importância é dado ao resultado bacteriológico, a não ser que clinicamente os sinais de estafilococcia sejam muito patentes, e que o germe tenha sido isolado em cultura pura.

O conceito pigmentação relacionado à ação patogênica é do tipo exclusivamente estatístico e, como passaremos a demonstrar, há grande interesse em que êle seja substituído, quer na clínica e cirurgia de um modo geral, como no que respeita aos problemas de higiene e saúde pública.

Inúmeros fatos podem ser invocados a favor do que acabamos de dizer:

1.º — A pigmentação é um carater variavel que o germe apresenta, dependendo das condições de aerobiose, temperatura, e de qualidades outras desconhecidas, sendo êste um fato que podemos ver comprovado em Topley e Wilson²⁰⁶, Burrow e Jordan³⁰, Fairbrother⁶⁵⁻⁶⁶, Barber¹³, Chickering⁴², Swingle²⁰⁴ e outros.

2.º — Pode haver perda de pigmentação dourada, tornando-se o germe branco, principalmente naquêles casos em que há as variações de colônias²⁰⁴.

3.º — É de natureza estatística o conceito existente na relação pigmentação / ação patogênica, e a estatística é um ótimo método auxiliar, e como tal, é necessário que também seja aplicada a outros meios de evidenciação de ação patogênica do *estafilocóco*, e não tão sómente à pigmentação. Isto vamos encontrar em autores que trataram mais modernamente do assunto, o que será analisado em lugar oportuno.

Para concluir, a classificação baseada na pigmentação tem valor, quando muito, como sistemática, não devendo ser repelida, mas como ainda demonstraremos, deve ser acrescida de detalhes outros mais precisos e interessantes, pois quem diz *S. aureus*, *S. albus* ou *S. Citrus*, diz parte de um todo, não dando, às vezes, a idéia real dêste todo.

Na parte referente à pigmentação, será melhor estudado este ponto.

b) *Classificação segundo a bioquímica*: Há autores que se utilizam dos caracteres bio-químicos do germe para a sua classificação, mas não deixando, em geral, ao lado da atividade fermentativa e outras propriedades químicas, de considerar também a pigmentação.

Assim, temos a classificação encontrada no manual de Bergey¹⁹:

Staphylococcus	Aeróbios ou Anaeróbios	Ausência de Pigmento	FERM. LACT. e LIQU. GELAT.	Pig. laranja; ferm. lactose; liquefaz a gelatina = <i>S. aureus</i>
				Pig. citrino; ferm. lactose; liquefaz a gelatina = <i>S. citreus</i>
				ferm. a sacarose; não ferm. a manita e rafinose = <i>S. epidermidis</i>
				ferm. a sacarose e manita; não ferm. rafinose = $\left. \begin{array}{l} S. albus \\ S. muscae \end{array} \right\}$
Anaeróbios facultativos	Produz gás na peptona	FERM. LACT. e LIQU. GELAT.	ferm. a sacarose, manita e rafinose = <i>S. pharyngis</i>	
			c/odor fétido = <i>S. assacharolyticus</i>	
			s/odor fétido = <i>S. aerogenes</i> .	
		Não produz gás no peptona = <i>S. anaerobius</i>		

Como vemos, a classificação de Bergey pode ser chamada de mista, se bem que vise diferenciar várias espécies no gênero *Staphylococcus*, segundo propriedades principalmente bioquímicas do germe, fermentação da manita, da lactose, sacarose e a liquefação da gelatina.

Inteiramente de acôrdo com Fairbrother⁶⁵⁻⁶⁶, afirmamos que esta classificação é falha, e isto será melhor demonstrado, quando estudarmos, nos caracteres bioquímicos dos estafilococos, a ação que apresentam sobre a lactose e a manita principalmente.

c) *Classificação Clínica, segundo a importância em medicina e higiene:* Assim denominamos uma classificação que tenha como principal ponto a questão da ação patogênica do germe.

Entre nós, Bier²⁰⁻²¹ chamou a atenção para a importância da denominação "saprococo" e "piococo", reservada respectivamente para os estafilococos sem ação patogênica e com ação patogênica.

Fairbrother⁶⁵⁻⁶⁶ chama a atenção também para o mesmo fato, achando que estafilococos patogênicos (o autor os considera como sinônimo de plsmocoagulantes) devem ser denominados *Staphylococcus pyogenes*, enquanto que para os não patogênicos se deve reservar a denominação de *Staphylococcus saprophyticus*.

Concordamos com estes autores em que, realmente, para o médico não interessa saber se um estafilococo é apenas dourado, branco ou citrico, mas sim qual sua capacidade de ação patogênica.

Achamos, entretanto, certo exagero naquêles que querem prender a denominação do germe somente a uma propriedade, o que implicaria, sem dúvida, em possíveis erros.

A nomenclatura sugerida por Fairbrother é muito interessante, mas ao considerarmos uma classificação mista, melhor explicaremos nossa opinião a tal respeito.

d) *Classificação serológica*: Esta classificação se baseia nas propriedades aglutinantes de sôros específicos sobre os estafilococos. Preparados os sôros a partir de raças isoladas de estafilococias típicas, êstes seriam os sôros padrões que, misturados, dariam lugar a um sôro capaz de, pela aglutinação ou não dos germes, separa-los em dois grupos: os aglutinaíveis (possivelmente patogênicos), os não aglutinaíveis ²⁰⁶.

Christie ⁴⁴, estudando êste fato em 392 raças de estafilococos, comparou os resultados da aglutinação com os da plasmocoagulação e obteve o seguinte resultado:

269 raças plasmocoagulantes	{	257 aglutinaram com o sôro 3 não aglutinaram 9 autoaglutinaram-se
123 raças não plasmocoagulantes	{	120 não aglutinaram 1 aglutinou fracamente 2 autoaglutinaram-se

Como vemos, a aglutinação comparada á plasmocoagulação mostra um bom resultado, excetuando-se as autoaglutinações.

Julianelli e Wieghard ¹⁰⁸ também estudaram a questão da aglutinação, isolando pelo fracionamento químico dos estafilococos polissacarídeos, diferenciáveis pelo tipo de açúcar produzido em hidrólise e pela variedade ótica que apresentam.

Um dos polissacarídeos era geralmente obtido de raças patogênicas (tipo A) e o segundo de raças não patogênicas (tipo B).

Os polissacarídeos não eram tóxicos e nem antigênicos para coelhos e camundongos, mas sôro de coelhos inoculados com os estafilococos tipo A ou tipo B dá reação de precipitação específica em título alto, respectivamente com os polissacarídeos A e B. O polissacarídeo A dá, quando injetado intradêrmicamente em doentes de estafilococias uma reação positiva imediata.

Os autores isolaram também uma proteína, de poder antigênico. Concluíram que a proteína dá reação espécie-específica, enquanto que os polissacarídeos dão reação tipo-específica.

A classificação serológica tem seu valor, mas não podemos admiti-la como fato único e básico, não devendo assim ter tomada isoladamente.

s) *Classificação mista*: Se quizéssemos procurar, encontraríamos, por certo, um grande número de normas para a classificação dos estafilococos, umas, mais bacteriológicas, outras, mais médicas, estas visando principalmente a questão de ação patogênica.

Somos de opinião que deve haver uma aproximação entre a sistemática pura e uma classificação que seja, pelo menos, um índice das propriedades do germe que mais possam interessar ao médico.

Veremos, em lugar oportuno, que a ação patogênica dos estafilococos se relaciona, principalmente, à pigmentação dourada, à produção de hemolisinas, à plasmocoagulação.

Com êstes elementos, e com base na classificação de Bergey, poderemos estabelecer um quadro que satisfaz tanto à Bacteriologia sistemática, como à Bacteriologia médica e higiênica propriamente dita.

Quando estudarmos a ação patogênica dos estafilococos, estabeleceremos o quadro da classificação mista por nós imaginada.

B — CARACTERES CULTURAIS

a) *Meios de cultura*: Os estafilococos se desenvolvem bem em numerosos meios de cultura, isolando-se com relativa facilidade nos meios comuns.

Vejamos quais os caracteres peculiares ao germe, nos diferentes meios de cultura.

1 — Caldo: O estafilococo cresce em geral com rapidez no caldo comum, turvando-o por completo em 24 horas, e até mesmo em menos tempo, quando na estufa a 37°. A turvação do caldo se faz de modo homogêneo, ficando, além disso, um depósito pequeno de germes no fundo do tubo, depósito geralmente incolor. Somente o *S. salivaris* se deposita totalmente no fundo do tubo, deixando o meio transparente²⁰⁶.

O crescimento no caldo, após 48 horas, mostra ao nível da superfície líquida uma película esbranquiçada que é bem percebida quando se inclina de leve o tubo, pois ela fica, então, aderente à parede.

O estreptococo não cresce tão bem no caldo comum como o estafilococo e, além do mais, quase sempre predomina a sedimentação

do germe no fundo do tubo, ficando o meio transparente, nas culturas de estreptococos

No caldo glicosado o estafilococo cresce melhor, mas é necessário levar em conta modificações que surgem então no meio, podendo mascarar certas propriedades do germe, inclusive a de coagular o plasma⁹³, dando-se isto, ao que parece, pela acidez que se desenvolve no meio.

2 — Ágar comum: Em ágar comum formam-se colônias opacas, de contornos regulares, brancas, douradas ou citrinas. O ágar comum em tubo, em pé, é ótimo meio de conservação para o estafilococo.

É ainda no ágar comum que geralmente se verifica a pigmentação das colônias, não devendo ser esquecido que a pigmentação se produz melhor em aerobiose e a 22°¹⁵⁸. Após sementeira do germe em placa e permanência na estufa a 37°, coloca-se em seguida à temperatura ambiente por mais 24 horas.

3 — Ágar sangue: É um meio muito rico, aí se desenvolvendo o germe com muita facilidade, sendo o crescimento rápido, podendo ou não ser acompanhado de área de hemólise; as colônias são maiores. A hemólise, propriedade ligada à produção de toxinas (exotoxina) será estudada em outro local, com maior detalhe.

4 — Gelatina: Em placas de gelatina apresentam as colônias o mesmo aspecto que nas de ágar comum, apenas menores, pois crescem mais lentamente, em virtude da t. relativamente mais baixa a que se submete a gelatina (para que não funda pelo calor).

Certos estafilococos têm um fermento (a gelatinase), capaz de fundir a gelatina, formando-se uma depressão ao redor de cada colônia, depressão que se une a outras, até que a gelatina é completamente fundida.

Em tubos, a gelatina sofre a fusão em forma de funil, ficando toda fundida afinal, depositando-se o germe, em geral, no fundo do tubo: a fusão total leva, em geral, no mínimo, 48 horas, e há necessidade de gelatina de boa qualidade, para que não se dê a fusão espontânea. A gelatinase atravessa certos filtros, no dizer de Park e Willians¹⁵⁸.

Daranyi⁵⁴ experimentou a prova da liquefação da gelatina, terminando por abandonar o método, pois concluiu que não dava resultados satisfatórios.

Bier²⁰⁻²¹, citando Daranyi, discordou deste último, pois em 30 amostras patogênicas, 29 liquefizeram a gelatina.

Vários autores concordam com os resultados de Duranyi e outros estão de acordo com os achados no sentido oposto.

Achamos que a prova da liquefação da gelatina, embora possa auxiliar na identificação dos estafilococos patogênicos, é uma prova relativamente demorada e cujos resultados dependem, também, da qualidade da gelatina usada.

Além do mais, não é uma prova específica (vários germes têm capacidade de fundir a gelatina).

5 — Batata — crescimento c/ boa pigmentação.

6 — Sêro Loeffler — crescimento c/ boa pigmentação.

b) *Condições dos meios de cultura:* Já analisámos os meios de culturas comuns, resta-nos ainda estudar as condições necessárias aos meios que se indicam para os estafilococos.

1.º — Oxigênio. Os estafilococos geralmente são aeróbios ou anaeróbios facultativos.

Ha, entretanto, os grupos dos anaeróbios, cuja classificação já tivemos oportunidade de mencionar, citando a de Bergey.

O oxigênio geralmente é necessário ao desenvolvimento dos estafilococos nos meios comuns de cultura, a êle estando ligado principalmente a pigmentação: a boa pigmentação, como já vimos, exige condições de aerobiose.

Nem todas as propriedades que o germe desenvolve são exageradas pela aerobiose, pelo oxigênio. É sabido por todos a necessidade de 20% de CO₂ em atmosfera bem regulada, para o máximo de produção de fato de que o bacteriologista se utiliza para o preparo da anatoxina⁹.

2.º — Temperatura. O estafilococo cresce entre as temperaturas de 12° a 45° C.²², sendo ótima a de 37°.

A temperatura é outro fator importante na observação de certas propriedades do germe: citaremos a pigmentação e a hemólise.

A pigmentação é mais favorecida à temperatura de 25° que à de 37°.

A hemólise é bem observada quando o germe fica as primeiras 24 horas a 37°, depois mais 24 horas à temperatura ambiente (20-25°).

3.º — Concentração hidrogênio-iônica. Os meios de cultura devem apresentar um pH ótimo para o desenvolvimento dos germes, estando entre 7 e 7,6 o ótimo para o estafilococo. Com o cresci-

mento do germe o pH tende a cair e é por isso que se parte às vezes de um pH mais alto.

Principalmente nos meios com hidrocarbonados é que se verifica a queda do pH, tornando-se às vezes baixo a ponto de impedir o crescimento.

Gratia⁹³ refere-se ao fato do estafilococo em caldo glicosado produzir, pela fermentação do meio, uma queda do pH que vem deprimir a propriedade de coagular o plasma. Isto foi verificado quando se tomaram dois tubos com o mesmo pH (7,8), nos quais foram semeados os germes. O pH de ambos os tubos tende a baixar, mas é possível a manutenção com o auxílio de alcalinos.

Mantendo-se constante o pH de um dos tubos é justamente neste que se verifica a manutenção da atividade coagulante; no outro tubo, com a queda do pH vai havendo perda do poder de coagulação do plasma.

Por várias vezes tivemos a oportunidade de constatar este fato.

O mesmo autor verificou ainda que a acidez diminui a ação plasmocoagulante, de um modo irreversível (a alcalinização não faz reaparecer a propriedade), porém não totalmente, fato que também tivemos oportunidade de observar.

Partindo-se de 3 tubos a pH 7,6, reduzamos 2 a pH 7,5, fazendo com que destes 2 um volte a 7,6.

pH = 7,6
 pH = 7,5
 pH = 7,5 — 7,6

Após 48 H. de estufa a 37° juntamos o plasma e verificaremos:

tubo com pH. 7,6 — plasmocoagulação normal

tubo com pH reduzido a 7,5 — plasmocoagulação retardada

tubo com pH reduzido a 7,5 e levado novamente a 7,6 — plasmocoagulação retardada.

Vemos, como tudo isto, a importância do pH do meio sobre uma das propriedades do estafilococo.

4.º Substâncias que favorecem o crescimento. Meios sintéticos.

Assim como inumeras substâncias impedem o crescimento dos estafilococos, servindo como meio seletivo para outros germes, ha substâncias que favorecem o seu crescimento.

Além da glicose e outros hidrocarbonados, além do sangue, substâncias há que muito auxiliam o crescimento do germe. Segundo Kogl e outros, citados por Burrows e Jordan³⁰, o crescimento

em meios sintéticos é muito favorecido com a adição de biotina (vitamina H). Também a vitamina B₁ favorece o seu crescimento.

Segundo Gladstone, ainda citado por Burrows e Jordan³⁰, o catafilococo pode crescer em meio só com sais de amônio.

Como exemplo de meio sintético para o estafilococo, podemos citar o meio de asparagina, usado para a obtenção de bacteriófago.

c) *Pigmentação*: Na parte referente à classificação baseada na pigmentação, vimos já bastante com relação a este caracter dos estafilococos.

Alguns autores acham que a pigmentação se faz melhor a 20°, outros a 25°; o fato é que a temperatura ótima de pigmentação não coincide com aquela ótima para o crescimento (37°).

O pigmento dos estafilococos não é solúvel na água, sendo solúvel no álcool e no éter.

Na parte relativa à classificação dos estafilococos já vimos que o caracter pigmentação é variável, entretanto é necessário um exame mais cuidadoso deste ponto, dada a sua importância.

Burrows e Jordan³⁰, estudando a pigmentação, afirmam que é um caracter variável.

Fairbrother⁶⁵⁻⁶⁶ chama a atenção para o mesmo fato, dizendo:

“Devemos mencionar que a formação de pigmentos pela bactéria não é constante, dependendo de um número variável de fatores, sendo frequentemente difícil decidirmo-nos sobre o tipo de pigmento formado nos meios comuns de cultura, após crescimento de 24 horas”.

Barber¹³, estudando um caso fatal de septicemia por *S. albus*, demonstrou muito bem o caracter variável da pigmentação, não só no caso estudado, como em 150 raças que foram juntamente estudadas.

Das várias raças brancas a 37°, muitas se tornaram douradas, quando cultivadas a 22°.

Swingle²⁰⁴, Chickering⁴³ e outros verificaram a mesma cousa.

Kemkes¹¹³, estudando 42 amostras de estafilococos plasmocogulantes, verificou que, destes, 4 *S. albus* provinham de furúnculos e abcesso e que 3 *S. citreus* provinham de furúnculo, abcesso e sinusite.

Bier²⁰⁻²¹ observou que a maioria das raças patogênicas é cromogênica, pois num total de 30, apenas 3 foram brancas, sendo 27 douradas.

Dienst e Augusta⁵⁸, estudando a plasmocoagulação, compararam-na com a pigmentação, tendo sido esta última muito bem verificada com o meio de ágar leite.

Chapman e outros^{37 e 41} verificaram que o carater de patogenicidade é dado pela plasmocoagulação, hemólise e formação de pigmento dourado.

Cruickshank⁵² encontrou 119 raças douradas plasmocoagulantes em 120 estafilococos, mas, por outro lado, em 50 raças brancas 20 eram plasmocoagulantes. Concluiu que a plasmocoagulação e hemólise estão relacionadas a raças patogênicas, tanto douradas como brancas.

Nossos resultados, com relação à importância da pigmentação, são interessantes.

Na tabela I, analisámos apenas 43 provas e não quizemos, por isso, tirar uma conclusão.

Na tabela II, fizemos um estudo em 167 raças diferentes, correspondendo às 43 da tabela I, mais 124 que foram pouco a pouco adicionadas.

Num total de 167 raças, encontramos 109 plasmocoagulantes, raças estas cuja proveniência nós autorizam a considerar como patogênicas na quase totalidade.

Encontramos, por outro lado, 58 raças não plasmocoagulantes. Vejamos os resultados, com relação à pigmentação.

167 raças	$\left\{ \begin{array}{l} 109 \text{ plasmocoagulantes} \\ \\ 58 \text{ não plasmocoagulantes} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} S. \text{ aureus} = 94 \text{ (86,23 \%)} \\ S. \text{ albus} = 15 \text{ (13,77 \%)} \\ S. \text{ citreus} = 0 \end{array} \right.$

Como vemos, realmente a maioria dos *S. aureus* pode ser considerada patogênica, mas é preciso lembrar sempre que tanto pode haver *S. albus* patogênicos (13,77 %), como pode haver *S. aureus* saprófitas (39,6%).

d) *Variações culturais*: É possível a variação nas culturas de estafilococos.

Swingle²⁰⁴, por exemplo, refere-se a pequenas colônias, variantes de colônias maiores, que perderam a pigmentação, a capacidade patogênica, e tornaram-se menores.

Burrows e Jordan³⁰ referem-se às variações das colônias de estafilococos, dizendo:

“a diferenciação da maioria das espécies aeróbias na base da produção do pigmento é de valor duvidoso, pois êste característico é variavel.”

Como êstes autores, inúmeros outros chamam a atenção para a variação dos estafilococos.

C — CARACTERES BIOQUÍMICOS

1 — *Fermentação de hidrocarbonados*: Os estafilococos agem sobre grande numero de glucídeos, mas esta fermentação não tem trazido auxílios no que respeita à classificação.

Entre outras, devemos considerar a ação sobre a glicose, sacarose, rafinose, lactose e manita, principalmente sobre as duas ultimas.

Êstes hidrocarbonados são, em geral, fermentados sem a produção de gás e num tempo variavel, segundo a raça de germe.

a) Manita — Sob o ponto de vista de classificação, somente a manita poderia interessar, pois ha raças que a fermentam de modo mais rapido (até 3 dias), enquanto que outras são mais morosas. Nas raças mais fermentadoras da manita estariam as de maior ação patogênica, enquanto que nas raças tardiamente fermentadoras estariam as saprófitas⁶⁸.

Estudando a fermentação da manita, Bier²⁰⁻²¹ encontrou, realmente, maior percentagem de raças fermentadoras entre as patogênicas.

Estudamos a ação de certas raças sobre a manita. Os estafilococos que não a fermentaram, comportaram-se em todas as provas como não patogênicos, entretanto, muitos dos que a fermentaram, não puderam ser incluídos nas raças patogênicas.

O que acabamos de dizer pode muito bem ser verificado na tabela I.

Das 36 raças plasmocoagulantes todas fermentaram a manita. Nas 7 raças não plasmocoagulantes, verificamos:

7 raças não plasmocoagulantes	{	4 fermentaram a manita.
	{	3 não fermentaram

Dados os resultados obtidos, não mais continuamos a utilizar a manita como prova de identificação de estafilococos patogênicos, pois todas as raças não fermentadoras comportaram-se como saprófitas (não plasmocoagulantes), porém, entre as fermentadoras obtivemos 4 saprófitas e 36 patogênicas.

Por êsse motivo é que na tabela II não vêm inscritos os resultados referentes à manita: é uma prova de valor relativo.

Além dos autores já citados, outros há que firmaram a mesma opinião, com relação ao valor relativo da prova de fermentação da manita.

Cruickschank⁵²⁻⁵³, estudando a ação do estafilococo sobre a manita, encontrou fermentação positiva para todas as raças plasmocoagulantes; em 30 raças não plasmocoagulantes foi de 11 o número das que a fermentaram, o que, sem dúvida, vem tirar muito o valor da prova.

b) Lactose — Os estafilococos em geral fermentam a lactose com facilidade.

Para a classificação dos estafilococos, a fermentação da lactose ainda é inferior à da manita.

Cruickschank⁵² estudou também a ação dos estafilococos sobre a lactose, obtendo como para a manita, positividade para todas as raças plasmocoagulantes. Em 30 raças saprófitas 13 tiveram também capacidade fermentativa para a lactose, o que, sem dúvida, vem tirar muito o valor da prova.

Os nossos resultados também são mais ou menos êsses com relação à fermentação da lactose, o que pode ser verificado na tabela I, pois na tabela II, dado o pouco interêsse da prova, dispensamo-nos de executá-la.

Em 36 raças plasmocoagulantes	{	33 fermentaram a lactose
		3 não fermentaram

Em 7 raças não plasmocoagulantes	{	3 não fermentaram a lactose
		4 fermentaram

Os resultados são até inferiores àqueles obtidos com a manita.

c) Outros hidrocarbonados — A fermentação da rafinose, sacarose e outros açucares não trazem nada de interêsse com a relação à classificação.

Bergey¹⁹ empresta importancia à fermentação da rafinose, sendo o único açúcar fermentado pelo *S. pharinges*, mas, como vere-

mos, sob o ponto de vista da classificação isto tem pouco valor, principalmente sob o ponto de vista médico.

É preciso notar que as provas de fermentação, além de não concordarem com as de plasmocoagulação, não servindo para a verificação de ação patogênica, apresentam ainda o inconveniente de não serem específicas, pois grande é o número de germes fermentadores destes hidrocarbonados.

2 — *Ação sobre o leite:* Os estafilococos agem sobre o leite, acidificando-o, o que pode ser verificado no leite tornasolado.

Inúmeras raças coagulam o leite simplesmente, outras coagulam peptonizando-o.

Há, para alguns autores, certa relação entre coagulação do leite e ação patogênica.

Analisaremos este fato, mas desde já podemos afirmar que a coagulação do leite não é de grande valor na diferenciação entre estafilococos saprófitas e patogênicos.

Duranyi⁵⁴ observou que a coagulação do leite foi positiva em 29 raças de 30 que provinham de focos patológicos. Segundo este autor, a coagulação se dá entre 1 e 7 dias a 37°, coagulando as patogênicas, em média, no 3.º dia e as saprófitas, geralmente, só após o 7.º dia.

Bier²⁰⁻²¹, em 30 raças patogênicas encontrou 25 coagulantes para o leite.

Cruickschank⁵² obteve com 40 raças patogênicas 40 provas positivas para a coagulação do leite. A prova foi bastante falha com relação aos saprófitas, pois em 30 raças não patogênicas, 9 coagularam o leite.

Os nossos resultados são mais semelhantes aos de Cruickschank, podendo ser observados na tabela I.

De 36 raças patogênicas plas-	{	29 coagularam o leite entre 2 e 7 dias
mocoagulantes		7 não coagularam

De 7 raças não plasmocoagulantes	{	4 coagularam o leite
		3 não coagularam.

Diante de tais resultados, podemos concluir que a coagulação do leite não é prova interessante, pois não é específica e não revela uma propriedade dos estafilococos patogênicos, bem como pode ser positiva para os não patogênicos.

Convém lembrar ainda que são necessários cuidados especiais para a execução da prova: a esterilização do leite deve ser feita por tinalização e ha necessidade de um tubo contrôle, para se ter a certeza de que o leite não coagulou por si só.

Por todos êstes motivos é que experimentámos a prova somente em 43 raças (tabela I), não tendo sido executada nas raças estudadas na tabela II.

3. *Reações de Voges Proskauer e Vermelho metila:* Segundo a maioria dos autores, as raças douradas e brancas são V.M. positivas; as raças douradas são V. P. positivas²⁰⁶.

Os estafilococos citrinos seriam, em geral, V. M. negativos.

Dada a variabilidade do carater pigmentação, podemos concluir que os estafilococos são V. M. ou V. P. positivos.

4. *Nitratos:* Há discordância entre os autores no que diz respeito à ação dos estafilococos sobre os nitratos. Ao que parece, em geral os estafilococos reduzem os nitratos a nitritos.

5. *Formação de H₂S:* — Ao que parece, os piógenos o formam em pequena quantidade; ha formação em grande quantidade pelos demais²⁰⁶.

6. *Indol:* Aparentemente não é produzido²⁰⁶.

Alguns autores acham que o estafilococo nunca produz indol.

D — CARACTERES BIOLÓGICOS

Inúmeros são os caracteres biológicos dos estafilococos, entretanto, os principais podem ser grupados do seguinte modo:

Resistência	{	aos agentes físicos
	{	aos agentes químicos.
Fag-sensibilidade — bacteriófago	{	Caracteres gerais antigênicos
Imunidade antiestafilocócica	{	Imunidade ativa { Vacinas Anatoxina
	{	Imunidade passiva { Sôro
	{	Imunidade local

<p>Ação patogênica</p> <p>(Provas para identificação de estafilococos patogênicos)</p>	<p>Morfologia da célula bacteriana</p> <p>Pigmentação das culturas</p> <p>Liquefação da gelatina</p> <p>Coagulação do leite</p> <p>Provas de fermentação</p> <p>Meios de cultura especiais</p> <p>Aglutinação</p> <p>Prova de bacteriofagia</p> <p>Prova de inoculação em animais</p> <p>Toxinas — Prova da hemolisina</p> <p>Coagulase — Prova da plasmocoagulação</p>
--	---

1 — *Resistência do germe aos agentes físicos:* Os estafilococos resistem durante meses na geladeira à baixa temperatura, onde certas propriedades continuam mesmo em atividade, se bem que de um modo mais lento.

Tivemos oportunidade de verificar o fenómeno da plasmocoagulação em geladeira e obtivemos retardamento de provas positivas, de 2 horas para 24 horas.

Não são geralmente muito resistentes ao calor, morrendo após 30 minutos em temperatura de 56° -58° C.

Burrows e Jordan³⁰ chamam a atenção para o fato da existência de raças que necessitam de 80° C, durante meia hora, para a morte, fato êste de grande importância quando se preparam vacinas.

Resistem à dessecação por um espaço de 14 semanas, entretanto afirma P. Willians^{15a}, pode permanecer por semanas e meses nas salas de operações, fato êste de importância.

2 — *Resistência aos agentes químicos:* Vários são os agentes químicos que apresentam ação sobre os estafilococos.

O ácido fênico a 2% mata-o em 15 minutos; o sublimado a 1/00 em 10 minutos.

Os corantes, tais como a violeta genciana, o verde malaquita, a fucsina e outros impedem o crescimento dos estafilococos, podendo entrar em meios seletivos para o isolamento de *Brucella*, *Streptococcus* e outros germes.

3 — *Fago-sensibilidade:* Os estafilococos são sensíveis ao bacteriófago H de Gratia, se bem que muitas raças façam exceção.

Bier²⁰⁻²¹, estudando a ação do bacteriófago sobre os "piococos" e "saprocoços", concluiu ser ela uma prova relativamente falha.

Apesar do pequeno valor da prova, na identificação de estafilococos patogênicos, resolvemos experimenta-la, afim de formarmos

uma idéia sobre a percentagem de germes sensíveis e de germes resistentes ao bacteriófago.

Na tabela II temos a representação dos nossos resultados, estando indicados com um + os casos em que houve ação do bacteriófago (germes positivos para a fagosensibilidade).

167 raças	123 fago-sensíveis	Plasmocoagulantes	= 91
		Não plasmocoagulantes	= 32
	44 não sensíveis	Plasmocoagulantes	= 20
		Não plasmocoagulantes	= 24

Considerando-se os germes plasmocoagulantes como patogênicos, teríamos em 123 fago-sensíveis 32 (26%) saprófitas.

Por outro lado, em 44 raças não sensíveis, teríamos 20 plasmocoagulantes (45,44%).

A fagos-sensibilidade, como vemos, apresenta uma discordância regular com a plasmocoagulação.

Note-se que em 167 raças houve 123 fago-sensíveis (73,7%) e 44 não sensíveis, o que tem importância com relação à bacteriofagoterapia.

Com relação à terapêutica propriamente dita, vamos citar alguns autores que têm experimentado o método.

Bier²⁰⁻²¹ diz ter obtido resultados excelentes, rápidos e nítidos com a bacteriofagoterapia.

Jobin¹⁰³ chama a atenção para o fato da ação do bacteriófago sofrer impedimento por parte do organismo pela formação de anticorpos antibacteriófagos.

Mac Neal e outros¹³⁵⁻¹³⁶, em 10 anos, usando a bacteriofagoterapia, colecionaram 11 casos de meningite estafilocócica, 7 dos quais com leptomeningite difusa cérebro — espinhal foram completamente curados. Um caso de meningite cerebral localizada e um caso de paquimeningite cervical também foram curados. Em um caso de meningite difusa, houve cura aparente, vindo o paciente a falecer de abcesso cerebral, mais tarde.

Os autores aconselham o uso, na primeira semana, de soro anti-tóxico estafilocócico e, quando possível, a associação de sulfatiazol ou de sulfapiridina, achando também que o bacteriófago deve ser usado algum tempo mesmo depois da cura, com o fim de evitar sequelas.

Num outro artigo, Mac Neal, fazendo uma revisão dos casos de meningite estafilocócica, encontrou 17 casos com morte de todos êles (tratados pela antitoxina e pela sulfapiridina).

Observaram dois casos de meningite, tratando-os com o bacteriófago cultivado em meio com asparagina: um caso se curou.

O bacteriófago era administrado por via endovenosa, em sua concentração máxima, sendo diluído a 1/4 em ClNa a 9,4% para injeções intra-raquidianas. O caso descrito era de meningite por *S. aureus* (cultura de liquor positiva). Foram administrados 395 cc. por via endovenosa de bacteriófago e 154 cc. por via intra-raquidiana. O paciente teve alta, curado, após 30 dias de tratamento, voltando ao hospital dois meses depois da alta, tendo engordado 9 kgs.

Não tivemos oportunidade de aplicar o bacteriófago.

Achamos, entretanto, que, embora a bacteriofagoterapia possa dar bons resultados, é necessário que o germe isolado do doente seja previamente provado com relação à bacteriofagia, para que depois se faça a bacteriofagoterapia.

4 — *Imunidade anti-estafilocócica*: Os estafilococos têm poder de produzir imunidade quer passiva, quer ativa.

Com relação à passiva, pode ser obtida imunidade tanto antimicrobiana como antitóxica.

A imunidade ativa pode ser obtida a custa de vacinas ou a partir da toxina formolada, também denominada anatoxina.

A imunização ativa, em terapêutica, é a que geralmente se indica, estando todos os autores geralmente de acôrdo quanto ao seu valor na prática.

Já com relação à imunização passiva, ha os que admitem certo valor à sôroterapia, principalmente à sôroterapia antitóxica.

Com relação ao poder antigênico dos estafilococos, já nos referimos aos fenômenos de aglutinação e de precipitação dos tipos A e B, fenômenos relacionados com a presença de polissacarídeos específicos isolados dos germes¹⁰⁸.

Não poderíamos falar em imunidade antiestafilocócica, sem a citação do excelente trabalho de Ashcar⁹.

O autor estudou a imunidade natural em animais e no homem, estudando, em seguida, a imunidade adquirida.

Para maior facilidade, dividiremos o estudo da imunidade anti-estafilocócica em três partes:

imunidade ativa;
imunidade passiva;
imunidade local.

a) *Imunidade ativa. Vacinas. Anatoxina. Tratamento:*

Bier²⁰⁻²¹ aconselha o uso de vacinas autógenas e anatoxina, para a obtenção de boa imunidade ativa.

Burrows e Jordan³⁰ também concluem que a imunidade antibacteriana obtida pela vacina autógena e a imunidade antitóxica obtida pela anatoxina se completam.

Como já foi anteriormente referido, êstes autores chamaram a atenção para a existência de raças de estafilococos que só morrem, quando colocadas em temperatura de 80° C., durante meia hora, fato de grande importância no preparo de vacinas.

Casto³⁴, fazendo uso da anatoxina com fins terapêuticos, conseguiu cura completa de seis casos em nove de estafilococcias.

Fairbrother⁶⁵⁻⁶⁶, comentando os resultados da vacinoterapia, conclui que êles são satisfatórios na furunculose e no acne, aconselhando simultaneamente o tratamento com a anatoxina; entretanto, não se observa resultado com a vacinoterapia na osteomielite.

Leifson¹²¹, estudando as variações de virulência, mostra-nos que a vacina contra estafilococcia deve sempre ser feita com raças recém-isoladas (daí o valor das autovacinas), pois que nos meios artificiais de cultura o germe vai perdendo a virulência, podendo-se, num determinado momento, ter um germe completamente avirulento. Por outro lado, uma estafilococcia é o resultado, em geral, de uma passagem de germes através de organismo com aumento crescente de virulência. Ora, uma vacina feita com germes avirulentos não val fornecer ao organismo elementos para a formação de anticorpos, mesmo porque tal organismo teria capacidade de destruir organismos não virulentos.

Jobin¹⁰³, estudando a imunidade anti-estafilocócica, resume muito bem as várias fases de sua evolução, concluindo que após a fase em que se admitiu a teoria celular da imunidade, a teoria da imunidade local (anti-virus de Besredka), chegou-se finalmente à teoria da imunidade antitóxica, sendo ótimos os resultados obtidos com a anatoxina em terapêutica. Chama a atenção para o fato de que a anatoxina promove tanto uma imunidade antitóxica como anti-

microbiana. Antitóxica por neutralizar a toxina elaborada pelo germe, e antimicrobiana por favorecer a fagocitose dos elementos invasores pelos leucocitos.

Aconselha o uso de anatoxina, mesmo nos casos de septicemia.

La Corte¹¹⁸ acha que a anatoxina constitui processo de primeira ordem, quando criteriosamente aplicada, para o tratamento de estafilococcias. As curas definitivas nas formas cutâneas são de cerca de 70%, segundo êste autor. Refere-se, também, a 500 casos de Ramon, tratados pela anatoxina, dos quais 250 foram bem acompanhados.

250 casos	131 furunculoses	124 curas completas
		7 melhoras (3 com hiperglicemia)
	acne, sicose, etc. — melhoras	

La Corte, como alguns outros autores, refere-se a um célebre caso de morte após início de tratamento pela anatoxina: o paciente morreu de colapso cardíaco, tendo revelado o exame histopatológico unicamente hemorragias das suprarenais. Refere-se a um caso de septicemia tratado com anatoxina com bons resultados, bem como a cura de osteomielite pela anatoxina (casos de Debré e outros).

Faust verificou que indivíduos normais, recebendo uma combinação de vacina e toxoide apresentam nítida elevação, tanto de aglutininas como de antitoxinas. As primeiras aumentam, mais ou menos, de 20 vezes, e as segundas aumentam cerca de 10 vezes, quando referidas aos níveis existentes anteriormente às injeções. A combinação de vacina com o toxoide antiestafilocócico é um modo lógico de se obter ao mesmo tempo o aumento de corpos antibacterianos como também de antitóxicos.

Goodman⁸⁹ também estudou a associação vacina e toxoide estafilocócico nas estafilococcias cutâneas. Em 125 pacientes com estafilococcias cutâneas usou tal método, inclusive em 46 com acne pustular rebelde, tendo curado grande número, podendo ser o restante considerado clinicamente curado. Acha que o método deve ser usado, sendo satisfatórios os resultados, principalmente no acne pustular e outras dermato-estafilococcias rebeldes.

Ribeiro¹⁶⁸, estudando a aplicação da anatoxina em cirurgia, acha que tal medicamento se impõe como capaz de interferir na di-retriz cirurgica. Chama a atenção para o fato de que as anatoxina, muitas vezes dependem do seu modo de preparo (não-usar formol acima de 4%).

Entre as vantagens da anatoxina como arma terapêutica, está o fato de apresentar poder imunizante possível de ser avaliado, e poder antigênico dosado. Provoca ação imunizante no organismo e ação neutralizante sobre as manifestações tóxicas próprias dos estafilococos. Não deve ser esquecido no tratamento a função do aparelho glico-regulador e as infecções específicas (lues).

Ashcar⁹ chama a atenção para o fato verificado por Dolman e ao mesmo tempo por Ramon que no sôro de coelhos e cobaias jovens existe antitoxina estafilocócica em título apreciável, título êste que em geral sobe com a idade.

Estudando este fato em cerca de 35 coelhos de raças diferentes, não pôde confirmar os resultados de Ramon.

Experimentou também clinicamente a anatoxina com os seguintes resultados:

1 — Em 3 casos de furunculose — 2 com cura completa e 1 com melhora acentuada.

2 — Em 2 casos de acne juvenil, num houve melhora evidente, noutro não houve modificação.

3 — Em 2 casos de piodermite houve melhora acentuada.

4 — Em 1 único caso de sinusite houve ligeira melhora.

Para terminar esta parte de imunização ativa aplicada à clínica, vamos nos referir à dose e às contra-indicações da anatoxina estafilocócica.

La Corte¹¹⁸ refere os seguintes elementos de contra-indicação para o emprego da anatoxina:

1 — individuos renais, cardiacos e hepáticos.

2 — individuo hipersensível (alergico) à anatoxina.

Como dose aconselha usar as seguintes:

1.^a dose — 0,1 cc. para pesquisar a reação individual.

Doses seguintes: 0,25 cc — 0,5 cc — 1 e 2 cc cada 5 ou 7 dias, não devendo ser aumentada a dose seguinte quando a feação fôr grande.

Em geral, no inicio, observa-se exacerbação dos fenômenos clinicos no local das lesões: maior dôr de cabeça nas sinusites fron-

tais, maior dôr nos furúnculos, exacerbação de lesões já em declínio.

Ashcar⁹ aconselha a injeção da anatoxina na região supra-espínhosa, por via subcutânea nas seguintes doses:

1.^a injeção (prova) — 0,1 cc.

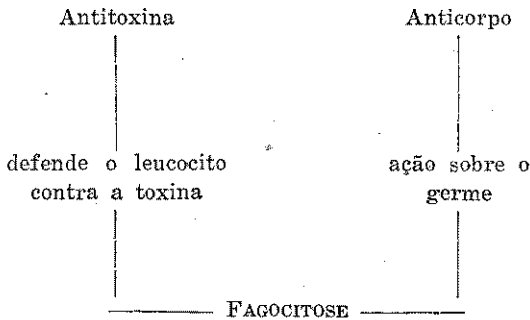
Injeções seguintes: — 0,25 cc — 0,50 — 1 cc, respectivamente nos 4.^o, 8.^o e 12.^o idas.

Goodman⁸⁹, estudando a terapêutica pela associação toxoide e vacina, aconselha o uso de doses crescentes até 1 cc., cada 4 dias.

De uma maneira geral, o modo de aplicação da anatoxina em clínica é mais ou menos a mesma pelos vários autores.

Inúmeros são aqueles que a têm indicado associadamente à vacinoterapia.

Bier²⁰⁻²¹ em um excelente esquema nos dá a idéia do valor do tratamento associado.



c) *Imunidade passiva. Sôroterapia:*

É possível a obtenção de imunização passiva de 2 tipos com relação aos estafilococos: a antimicrobiana (sôro-antimicrobiano) e a antitóxica (sôro-antitóxico).

Já vimos pelo esquema de Bier^{21-21a} anteriormente citado, que este autor acha que além da imunização ativa deve-se fazer uma imunização passiva, pela sôroterapia antitóxica, pois a antimicrobiana não dá bons resultados.

Burrows e Jordan⁸⁰, entretanto, acham que o sôro antitóxico é de valor terapêutico duvidoso.

Fairbrother⁶⁵⁻⁶⁶ aconselha o uso de sôro antitóxico naquêles casos em que predominam os fenômenos tóxicos nas estafilococcias.

Jobin¹⁰³ acha que nas septicemias estafilocólicas deve ser usado o sôro antitóxico juntamente com a anatoxina.

Stookey e Scarpelina ¹⁹⁹, fazendo a revisão na literatura, encontraram em 117 casos de septicemias estafilocócicas a mortalidade em 91,4% dos casos. Tratando 17 casos de septicemia dêste tipo, conseguiram, com o sôro antitóxico, redução da mortalidade para 53% (9 curas).

Julianelli ¹⁰⁷ aconselha o tratamento das septicemias estafilosócicas com a soroterapia pelo sôro antibacteriano específico do tipo A, obtido a partir de raças patogênicas.

Em 98 pacientes obteve o seguinte resultado:

15	pacientes com endocardite	= mortalidade de 100%
14	" com furunculose e metástases	= " " 50%
8	" com septicemia secundária	= " " 50%
1	" com pneumonia primária	= " " 50%
22	" com pneumonia secundária	= " " 54,5%
4	" com celulite metastática	= " " 100%
4	" com septicemia terminal	= " " 100%
6	" com pericardite e	= " " 100%
3	" com meningite primária	= " " 0%
2	" com endometrite post aborto	= " " 0%
19	" com lesões varias	= " " 57,8%

Como vemos, em alguns casos houve 100% de cura e em outros 59%, resultados êstes animadores.

Kolmer e Brown ¹¹⁵ fizeram experiências sobre a quimiosoroterapia, associando ao sôro antiestafilocócico as varias sulfas. Em coelhos e camondongos obtiveram melhores resultados com a quimiosoroterapia do que só com a soroterapia, sendo que as sulfas mais ativas, na ordem decrescente, foram: sulfatiazol, sulfatiazolina, sulfadiazina, e sulfadimetilpiridina.

c) *Imunidade local. Antivírus:*

A imunidade local pelo antivírus é problemática.

Alguns acham que ela tem valor nas estafilococcias, mas outros acham que não.

Bier ^{21-21a} acha que os seus resultados são discutidos.

5 — *Ação patogênica dos estafilococos*: Provas para identificação de estafilococos patogênicos.

Identificar um estafilococo patogênico, significa estabelecer se um dado estafilococo determinou ou é capaz de determinar um processo patológico.

Isto é de grande importância, quer sob o ponto de vista clínico, quer sob o aspecto higieno-sanitário, ou ainda mesmo quando se trata da classificação bacteriológica desses germes.

Darany⁵⁴, estudando os estafilococos patogênicos, concluiu que era comum incriminarem-se, entre estes estafilococos saprófitos, dado o descuido com que se aplicavam os processos de identificação.

Da confirmação ou não da ação patogênica de um germe, depende uma resolução terapêutica que, deixada de ser tomada a tempo, poderia comprometer a vida dum paciente.

Por outro lado, é preciso levar em conta que a possibilidade de contaminação de gêneros alimentícios pelos estafilococos, como verificaram Slacum e Linden¹⁹¹, constitui um problema importante de saúde pública, em vista das intoxicações alimentares que esses germes podem determinar pela sua enterotoxina.

No serviço rotineiro da controle de alimentos, ha necessidade absoluta de uma prova especifica, simples e rapida para diferenciar os estafilococos patogênicos dos saprófitas.

Numa prova dessa natureza, assim julgamos, deve residir o critério simples e científico, para aprovar ou condenar, sob o ponto de vista bacteriológico, qualquer alimento contaminado pelo estafilococo.

Com relação à classificação dos estafilococos, já tivemos oportunidade de nos referir às bases dos vários tipos de classificações, criticando-os um a um.

Após o estudo da ação patogênica dos estafilococos, tentaremos uma classificação para esses germes, tendo por objetivo reunir as propriedades bacteriológicas, de tal modo que mostre também ao clínico quando realmente os estafilococos devem ser levados em conta como agentes etiológicos de processos patológicos.

Numerosos foram os métodos até hoje propostos para a identificação dos estafilococos patogênicos. Analisaremos os principais, para depois passarmos ao estudo daquêlê que realmente encontrarmos como sendo o mais perfeito.

Podemos citar os seguintes métodos principais, para a identificação dos estafilococos patogênicos:

- a) Morfologia das células bacterianas.
- b) Pigmentação das culturas.
- c) Liquefação da gelatina.
- d) Coagulação do leite.
- e) Provas de fermentação.
- f) Prova de bacteriofagia ou fagosensibilidade.
- g) Provas com meios de cultura especiais.
- h) Provas de aglutinação.
- i) Prova de inoculação em animais.
- j) Prova da hemólise.
- k) Prova da plasmocoagulação.

As provas *a, b, c, d, e, f* foram já estudadas nos capítulos dedicados aos caracteres gerais, culturais de bioquímicos dos estafilococos.

Estudaremos no presente capítulo as provas *g, h, i, j e k*.

g) Provas com meios de culturas especiais.

Chapman e Berens^{37 a 41} estudaram a prova do chamado ágar violeta.

Consiste na obtenção da cultura do estafilococo em ágar-proteoseptona com cristal violeta a 1:300.000.

Depois de estudarem a prova, concluíram que somente as colônias com franjeado violeta são patogênicas.

Esta prova, além de não ser muito prática, apresenta o inconveniente de necessitar meio especial que deve ser preparado na ocasião do uso.

Mais tarde, Chapman estudou outros meios para a identificação de estafilococos patogênicos, obtendo bons resultados com o meio de azul-bromo-timol, quando comparado à plasmocoagulação.

h) Provas de aglutinação.

Com relação à aglutinação, precisamos diferenciar duas cousas importantes.

A primeira refere-se à aglutinação específica, em que se usam sôros tipo A de Julianelli¹⁰⁷, com os quais se obtém aglutinação somente de raças patogênicas.

Os estudos de Julianelli e Wieghard¹⁰⁸ já foram citados no capítulo referente à classificação serológica dos estafilococos.

Christie⁴⁴ também já anteriormente citado no mesmo capítulo nos dá uma idéia estatística do valor da classificação serológica específica.

Fairbrother⁶⁵⁻⁶⁶, referindo-se à técnica de aglutinação segundo Cowan, diz ser tal prova de resultados falhos.

Não nos dispuzemos a experimentar a prova de aglutinação específica antes que inteirássemos um numero relativamente grande de culturas, o que conseguimos há pouco tempo.

De doze dessas culturas, após a sua seleção, poderemos dentro em breve estudar a aglutinação específica, verificando qual o seu valor na classificação dos estafilococos.

Referimo-nos à primeira das aglutinações, a denominada aglutinação específica.

Há, entretanto, uma aglutinação inespecífica, estudada entre outros por Graves, Willians e Milest⁹⁵, e que tivemos oportunidade de verificar experimentalmente.

Consiste esta aglutinação em uma prova em lâmina, realizada do seguinte modo:

colocam-se duas gotas de agua distilada em uma lamina e emulsionam-se com alça estafilococos em ambas as gotas, até que fiquem homogeneamente opacas. Com a alça de platina coloca-se uma gota de plasma puro sobre uma das emulsões (a outra servirá de testemunha), e, em se tratando de germes patogênicos, observa-se uma nítida aglutinação dos germes, formando grumos visiveis a olho nú.

O plasma usado pode ser humano ou de coelho, plasma citratado a 1:4 com citrato de sódio a 3,8%. É uma prova empirica mas cujos resultados parecem ser muito bons, pelo menos segundo as experiências dos autores acima citados.

Tivemos oportunidade de realizar esta prova em nossas culturas.

i) Prova de inoculação em animais.

Os tratados de bacteriologia geralmente afirmam que o coelho é o animal mais sensível ao estafilococo.

Topley e Wilson²⁰⁶ mostram que tanto o *S. aureus* como o *S. albus*, os primeiros em maior porcentagem, podem causar a morte de coelhos, com lesões carateristicas.

P. Willians¹⁵⁸ acha que os estafilococos podem provocar endocardite em animais, quando em inoculações experimentais.

Camondongos e cobaias são também considerados como animais suscetiveis, se bem que não os mais sensiveis.

Os autores que têm estudado as provas de inoculação não concluíram todos do mesmo modo, sendo variável a opinião com relação ao seu valor.

Daranyi⁵⁴, citando vários autores e considerando as diferentes técnicas (venosa, subcutânea, intramuscular, etc.), conclui que os melhores resultados são obtidos quando se inocula subcutaneamente na face interna da coxa.

Kemkes¹¹³ diz ter obtido bons resultados com a inoculação intra-articular.

Chapman e Berens³⁷⁻⁴¹, usando o método clássico da inoculação de 1 cc. de cultura em caldo de 24 horas, endovenosamente, obtiveram resultados falhos.

Cruikshank⁵²⁻⁵³, usando o mesmo método verificou que de 40 raças patogênicas, apenas 21 raças causaram a morte de coelhos.

Para uma primeira prova de inoculação, lançamos mão de 10 coelhos adultos, nos quais inoculávamos endovenosamente 1 cc. de cultura viva em caldo comum (24 h. a 37°).

Nossos resultados podem ser vistos na tabela I.

Em 10 raças	{	3 determinaram a morte de coelhos: ns. 5-6- e 37
patogênicas	{	7 não mataram os coelhos: ns: 3-4-7-33-35 e 41.

Experimentámos outras vias, com resultados menos satisfatórios ainda (via subcutânea, ocular, intradérmica, etc.).

Com estas mesmas raças inoculamos camundongos intraperitonealmente, com a dose de 0,5 cc. de suspensão de estafilococos em solução fisiológica.

Os resultados (tabela I), são os seguintes:

Das 10 raças	} 4 determinaram a morte de animais: ns. 4-6-7 e 37
patogênicas	} 6 não determinaram: ns: 3-5-33-34-35-41.

Como vemos, os resultados são mais ou menos os mesmos, tanto para coelhos como para camundongos. Nos casos de morte do animal, fizemos autópsia com reisolamento do germe (o germe apresentou as mesmas propriedades que possuía antes de ser inoculado) e enviamos material para exame histopatológico, material que confirmou sempre ser a estafilococcia a causa mortis (ver microfotografias).

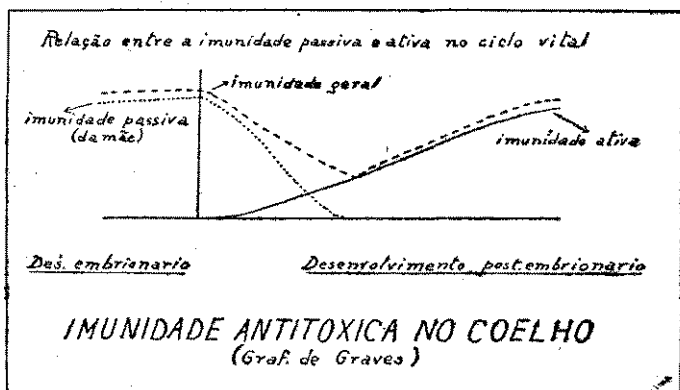
Comparando as provas de inoculação em animais com as demais provas de determinação de presença ou não de ação patogênica, podemos concluir o seguinte:

1.º — A julgar pela origem da raça estudada e pelas várias provas de pesquisas de ação patogênica, a prova de inoculação em coelhos foi falha 7 vezes em 10.

2.º — Admitindo-se o contrario, isto é, que as raças inoculadas não fossem de fato patogênicas, teríamos que concluir que prova alguma serviria à identificação dos estafilococos patogênicos senão a de inoculação em animais, pois que plasmocoagulação, hemólise, fermentação de açúcares e coagulação do leite foram positivas nos casos em que a inoculação foi negativa.

3.º — Pode-se admitir ainda que a inoculação em animal seja positiva quando o animal fôr suscetível e quando a raça não esteja com sua virulência atenuada. Possivelmente as 3 raças que mataram os coelhos e as 4 que mataram os camondongos estejam neste caso (raças virulentas e animais sensíveis).

Com relação a este terceiro item, convém lembrar a curva de Graves, citada por Ashcar⁹, e segundo o qual se vê que os coelhos apresentam grau de imunidade diversa segundo a idade: a imunidade varia quantitativa e qualitativamente, passando por um mínimo quando o coelho está mais ou menos com um mês e meio (gráfico).



Tivemos o cuidado de usar também alguns animais entre 1 e 2 meses de idade, aquêl ponto em que, segundo Graves, a imunidade passiva e ativa se cruzam (mínimo de imunidade), não sendo os resultados mais satisfatórios.

4.º — Nossa opinião é que a prova de inoculação para ser bem julgada, deverá ser feita com animais selecionados, com o mínimo

normal de imunidade antiestafilocócica, o que não é tão fácil de se obter. Contra a prova de inoculação falam ainda as suas variantes de técnica, em grande número: prova da inoculação subcutânea; intra-muscular; intra-articular; endovenosa; intradermica, etc.

Leifson ¹²¹, estudando a sensibilidade individual de animais às infecções, chama a atenção para o fato de que, na determinação da dose letal mínima de uma toxina, deve-se fazer prova em número regular de animais (dose mínima mortal média), justamente porque há animais mais sensíveis ao lado de outros menos sensíveis. Para o caso da determinação da dose mínima mortal da toxina diftérica devem-se usar lotes de 23 cobaias.

j) Toxinas; hemolisina; prova de hemólise.

Desde há muito que se tem relacionado a ação patogênica dos estafilococos às toxinas elaboradas, principalmente às α hemolisinas.

Antes de estudarmos a prova de hemólise propriamente, estudaremos as toxinas estafilocócicas.

Os estafilococos produzem tanto exotoxinas como endotoxinas.

Leifson ¹²¹, considerando a virulência dos germes, diz que esta é dependência da produção de toxinas e da capacidade de encapsular, principalmente.

As endotoxinas são produtos de degradação da bactéria e não propriamente um produto de elaboração da célula bacteriana viva, devendo ser reservado o nome de exotoxina aos produtos tóxicos elaborados pelos germes vivos ¹²¹.

Na prática, entretanto, o termo toxina geralmente se refere a exotoxina e não a endotoxina.

Há uma tendência em se considerarem as bactérias virulentas como sendo essencialmente tóxicas. Sem tal toxidez elas seriam eliminadas e destruídas pelo hospedeiro sem causar qualquer sintomatologia ¹²¹.

Os estafilococos apresentam várias exotoxinas que passaremos rapidamente em revista.

1.º — Leucotoxina, que agiria sobre os leucocitos, impedindo que estes exercessem sua atividade de defesa.

2.º — Necrotoxina — ação sobre a pele provocando necrose.

3.º — Neurotoxina — ação tetanizante, muito bem estudada por J. Travassos.

4.º — Enterotoxina — ação sobre o trato gastro-intestinal, resistente a 100º durante 30 minutos e responsável pelos fenômenos de intoxicação alimentar provocados pelos estafilococos.

5.º — Toxina eritrógena. Esta é uma dermatoxina estudada e já confirmada por vários autores, tendo sido isolada de estafilococos dourados e hemolíticos.

Pilot e Afremou ¹⁶², usando a técnica descrita por Dick e Dick, obtiveram com raças de *S. aureus* um filtrado que, injetado intradérmicamente, produziu uma reação eritematosa típica do test de Dick: tal reação era evitada se o filtrado fosse misturado com a antitoxina homóloga.

6.º — Hemolisinas. Prova da hemólise.

Das toxinas, as mais importantes sob o ponto de vista prático, são as hemolisinas, principalmente as α hemolisinas. Realmente a prova de hemólise além de ser um meio de avaliar a ação patogênica dos estafilococos, serve de índice de poder tóxico do germe, representando a sua dosagem a própria dosagem da toxina estafilocócica.

Leifson ¹²¹ refere-se a duas hemolisinas: a α hemolisina que age a 37º sobre hemácias de coelho e a β hemolisina que age sobre hemácias de carneiro, tanto à temperatura ambiente como na geladeira.

Slanetz ¹⁶⁰ acha que a b-toxina corresponde à enterotoxina, não sendo inativa nem mesmo a 100º C durante 30 minutos.

A pesquisa de hemolisinas é o processo mais antigo para a identificação de estafilococos patogênicos.

Já se têm discutido qual a concentração em que as hemácias devem ser adicionadas ao ágar, e Daranyi ⁵⁴, que estudou bastante o assunto, chegou a uma conclusão que nos parece contraditória: criticando Schottmüller por ter empregado ágar sangue em uma concentração excessiva (5 cc de ágar para 2 cc de sangue), diz também que a concentração muito baixa (1-2%), torna fácil a hemólise para qualquer germe saprófita. Conclui, entretanto, aconselhando que se use ágar sangue a 1%, o que nos parece uma contradição; dá à prova de hemólise um valor secundário.

Bier ²⁰⁻²¹ estudou também a prova de hemólise para a identificação de estafilococos patogênicos, verificando que de 30 raças patogênicas 26 foram hemolíticas, e que de 33 amostras isoladas da pele, apenas duas produziram hemólise.

Chapman e outros ^{37 a 41} concluíram que a prova de hemólise é insuficiente para se afirmar ou negar se um germe tem ou não ação patogênica.

Cruickshank ⁵²⁻⁵³ recomenda que a prova de hemólise seja feita com hemácias lavadas, afim de se evitar a influência da imunidade do animal.

Barber ⁴³ acha que a prova de hemólise não deve ser feita em placas de ágar sangue, mas sim pela dosagem de α hemolisinas, obtidas nos filtrados de culturas em meios especiais, meios em que ha crescimento do germe em atmosfera de 20% de CO 2.

Fairbrother ⁶⁵⁻⁶⁶ acha que a prova de hemólise positiva em placas, não é indice seguro de que o germe tenha ação patogênica. Afirma ainda que nem todas as raças patogênicas produzem hemólise em condições comuns de aerobiose, mas necessitam de uma atmosfera de 20 a 25% de CO 2.

Examinando grande número de culturas, nossos resultados foram satisfatórios com relação à prova de hemólise. É preciso notar que usamos ágar sangue a 5% com hemácias lavadas de coelhos (as hemácias eram lavadas no mínimo 3 vezes com solução fisiológica).

Na tabela II podemos apreciar os resultados de hemólise, mas, para maior facilidade, esquematizaremos êstes resultados do seguinte modo:

Hemólises em 167 raças de estafilococos	Positivas 110	Plasmocoagulantes = 101 (91,8%)
		Negativas para plasmocoagulação = 9 (8,2%)
	Negativas 57	Plasmocoagulantes = 8 (14,1%)
		Não plasmocoagulantes = 49 (85,9%)

Como vemos, comparando a hemólise com a plasmocoagulação, encontramos uma concordância de 91,8% nas raças patogênicas e de 85,9% nas raças saprófitas.

A prova de hemólise oferece bons resultados quando bem executada.

Como inconvenientes principais temos a demora (leitura após 48 horas) e certas dificuldades técnicas.

k) Coagulase. Prova da plasmocoagulação.

O fenômeno da plasmocoagulação, segundo a maioria dos autores, foi descoberto por Hans Much¹⁴⁷ em 1908.

Loeb¹²⁵, entretanto, em 1903 havia estudado a influência de certas bactérias na coagulação do plasma, concluindo que o *S. pyogenes aureus* tem ação específica na coagulação do plasma e que isto se dava possivelmente pela ação de um enzima.

Fazendo jutiça, achamos que a prova de plasmocoagulação não deve ser chamada prova de Much, mas sim prova de Loeb-Much.

Much¹⁴⁷ estudou a prova e sua técnica, porém, não lhes deu importância como prova de identificação para estafilococos patogênicos e não citou o trabalho de Loeb.

Duranyi⁵⁴ estudou muito bem a prova, comparando-a com outras e concluiu que somente coagulavam o plasma raças provenientes de processos supurativos.

Kemkes¹¹³ também concluiu que a prova é de valor na identificação dos estafilococos patogênicos.

Gratia e Vambreuseghen^{90 a 94} e Zunz²¹⁹ estudaram o fenômeno da plasmocoagulação sob o ponto de vista teórico.

Wallston²¹², Netter¹⁴⁹ e outros autores têm estudado a prova sob o ponto de vista de sua técnica.

Bier²⁰⁻²¹ estudou a plasmocoagulação comparando-a com a hemólise, fagosensibilidade, fermentação da manita e outras provas, concluindo que a plasmocoagulação é o melhor método de identificação dos estafilococos patogênicos.

Barber¹³, estudando um caso de septicemia por *S. albus* plasmocoagulante, fez um estudo sobre a prova de plasmocoagulação, concluindo que ela é de grande utilidade.

Burrows e Jordan³⁰, num moderno tratado de bacteriologia, afirmam que a plasmocoagulação classifica os estafilococos em patogênicos e não patogênicos.

Leifson¹²¹ também numa moderna bacteriologia afirma que esta propriedade (plasmocoagulação) é considerada um importante meio de diferenciar os patogênicos dos não patogênicos.

Spink e Jermsta¹⁹⁵ concluem que de todas as provas para a identificação dos estafilococos patogênicos, a plasmocoagulação é a mais simples e a mais satisfatória.

Vasconcelos²¹¹, estudando estafilococos de polpas vacínicas, encontrou em 12 raças isoladas, 11 com caracteres patogênicos, concluindo que a plasmocoagulação é ótima prova.

Antes de apresentarmos nossos resultados, vamos fazer um estudo da plasmocoagulação.

NATUREZA DA PLASMOCOAGULASE

Não se sabe ao certo qual a natureza da coagulase e como se dá o fenômeno da coagulação.

Ao que parece, e nisto concordam inúmeros autores, a coagulase não faz parte da toxina elaborada pelo germe, não tendo poder antigênico como aquela.

Gratia⁹⁰, demonstrando que a coagulase é diferente da toxina, estabeleceu as seguintes diferenças:

Propriedade	Toxina	Coagulase
Ação do calor	Destruição 56° 1/2 hora	Resiste a 100°
Vela de Chamberland	Retém	Não retém
Adsorção p/hemácias	Em alto grau	Não adsorvem
Anid. carbônico	Favorece s/produção	Não fav. s/ produç.
Caldo glicosado	Favorece s/produção	Impede s/produção

Walston²¹² também fez observações mais ou menos da mesma ordem, concluindo que a coagulase é substância independente da toxina. Para provar que se tratava de substância diferente da toxina o autor tomou glóbulos lavados de coelhos em suspensão e fez as seguintes experiências:

- 1.º — Suspensão de hemácias lavadas + sêro antitóxico + filtrado de cultura = ausência de hemólise.
- 2.º — Suspensão de hemácias lavadas + filtrados = hemólise.
- 3.º — Plasma + filtrado = coagulação.
- 4.º — Plasma + filtrado + sêro antitóxico = coagulação

Walston demonstrou com isso que o filtrado contém coagulase e hemolizina (toxina), sendo a coagulase diferente da toxina, pois o sêro antitóxico impediu a hemólise, mas não foi capaz de impedir a coagulação do plasma.

Convém explicar que alguns autores afirmam que a coagulase não atravessa os filtros comuns, entretanto, Walston conseguiu filtrado com poder coagulante, o que também tivemos oportunidade de conseguir.

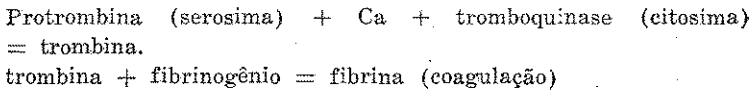
MODO DE AÇÃO DA PLASMOCOAGULASE

Não se sabe ao certo como age a coagulase, mas alguns autores têm tentado explicar.

Gratia⁹⁰ concluiu que a coagulase age diretamente sobre o fibrinogênio do plasma, achando que o fenômeno da coagulase está ligado ao da fibrinólise (esta se daria por efeito da própria coagulase).

Ha achados contraditórios entre os vários autores, no que diz respeito ao modo de ação da coagulase.

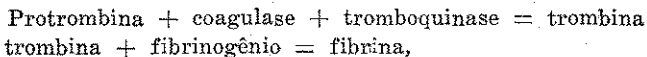
Sabe-se que a coagulação do sangue se dá do seguinte modo: quando o sangue se extravasa, a protrombina normalmente presente no sangue (também denominada trômbogênio ou serosima), em presença de sais de cálcio e da tromboquinase (também chamada citosima), libertada pelas plaquetas, se transforma em trombina; a trombina, diante do fibrinogênio, transforma-o em fibrina.



Walston²¹², discutindo modos de ação da coagulase, diz que ela poderia agir como o cálcio, substituindo-o.

De fato, encontrou que 0,5 cc de plasma citratado (que para coagular necessitava de 0,5 cc de ClCa a 0,5%) coagulava muito bem diante de 0,001 cc de filtrado forte contendo coagulase.

Teríamos, assim, em esquema:



ficando a coagulase como substituta do cálcio.

Se isto realmente fosse verdadeiro, a adição de heparina ao plasma deveria impedir a ação da coagulase, uma vez que a heparina funciona como anti-trombina. Na prática, isto não foi verificado, fazendo supor então que a coagulase não atua na primeira fase da reação de coagulação, mas sim na segunda, isto é, naquela fase em que a trombina transformaria o fibrinogênio em fibrina.

Poderia agir, então, a coagulase por dois mecanismos; ou substituindo a trombina, agindo como trombina, ou facilitando a sua ação.

Wallston²¹², procurando estudar a questão, preparou soluções puras de fibrinogênio, que, diretamente misturados à coagulase, deram uma coagulação real.

Concluiu-se, portanto, que a coagulase é uma substância que age como a trombina, com a diferença que a sua ação não é impedida pela heparina.

Gratia⁹⁴ chegou a esta mesma conclusão.

Conseguimos isolar, em uma série de experiências, a coagulase de muitas culturas de estafilococos e concluímos que ela realmente age sobre o fibrinogênio, não sendo, talvez, da mesma natureza que a trombina, mas substituindo-a.

Achamos, aliás, que a coagulase, como as substâncias elaboradas por animais (cobras, aranhas, etc.), tem uma mesma natureza e são perfeitamente comparáveis. Chegamos mesmo a conseguir redução de tempo de coagulação em coelhos submetidos a injeções de coagulase.

TÉCNICA DA PROVA DE PLASMOCOAGULAÇÃO

1.º — *Generalidades* — As técnicas empregadas são várias, mas os resultados são, em geral, os mesmos. Há quem use sangue total oxalatado, sangue total citratado, mas a maioria usa o plasma citratado ou oxalatado, puro ou diluído em solução fisiológica.

Empregando as várias técnicas recomendadas, concluímos que a melhor é aquela em que se usa o plasma citratado, diluído em solução fisiológica a 1:5.

2.º — *Influência dos germes* — Segundo alguns autores, os germes mortos têm ainda poder coagulante, embora fraco.

Verificamos em nossas experiências que os germes mortos, *centrifugados e lavados*, não têm ação coagulante sobre o plasma, sendo a substância elaborada pelo estafilococo e dependente de sua atividade biológica. Uma vez que os germes sejam mortos pelo calor, mas que não sejam lavados, verificamos ainda a ação da substância (aquecimento do germe a 60° durante meia hora, com prova de esterilidade). Foi o que obtivemos, principalmente com culturas mortas, após 5-10 dias de estufa a 37° C.

Com relação à idade das culturas, verificou-se ser ótima a cultura de 24 h., a 37° C., em caldo comum, mas uma cultura após oito meses em caldo comum foi ainda positiva.

As culturas conservadas em laboratório podem dar a prova positiva, mesmo após anos.

Kemkes¹¹³ encontrou uma prova positiva em raça isolada e conservada ha 10 anos.

A quantidade de germes, dentro de certos limites, não influi no resultado da prova.

Segundo Fisk⁷², e foi a técnica que também adotamos, devem-se usar V gotas (medidas com pipeta de Pasteur) de cultura em caldo de 24 horas a 37° C.

3.º — *Influência do meio de cultura* — O meio de cultura usado geralmente é o caldo comum. O caldo glicosado impede ou retarda o fenômeno da plasmocoagulação, e o motivo disto já foi explicado na parte referente a caracteres culturais dos estafilocócos (concentração hidrogênio iônica dos meios de cultura).

Pode-se também usar meio solido, ágar comum ou ágar sangue, colocando-se uma alça de germe no plasma. Verificamos que, nêstes casos, a prova geralmente sofre um retardamento.

4.º — *Plasma Sangue. Anticoagulantes* — Experimentámos o plasma de vários animais (coelhos, cobaias, ratos, camondongos, galinha, carneiro e cachorro), e, com todôs êles, o resultado foi semelhante, exceto para o plasma de cachorro.

O plasma humano também se portou muito bem para a prova, inclusive aquêle obtido de indivíduos com estafilococcias.

Como anticoagulante, usamos o citrato de sódio em solução a 3,8%, na proporção de 1 de citrato para 4 de sangue.

Nas nossas provas empregámos, na generalidade das vezes, plasma de coelho, conservado na geladeira, e diluido em solução fisiológica a 1:5 no momento de usar.

Usamos plasma conservado ha um mês na geladeira, sempre com os mesmos resultados, mas após 6 meses de geladeira os resultados já se tornaram incertos.

5.º — *Condições de prova* — Usamos tubos comuns de hemólise, ou então fizemos a prova em lâminas com círculos de parafina, colados no interior de placas de Petri. Os tubos não devem ser muito estreitos, pois isto pode, com o crescimento do germe em superfície, acarretar aprisionamento do plasma e dar lugar a erros de interpretação (falsas reações).

A temperatura ótima é 37° C, mas a prova se faz quase que do mesmo modo a 18-20° C.

O tempo ótimo de leitura varia de 2 a 4 horas, sendo que as provas tardias devem ser repetidas para confirmação.

Uma de nossas raças, em todas as provas, deu sempre resultado positivo em 3 horas a 37° C.

O coágulo apresenta no seu interior os germes em pequena quantidade aprisionados na rede de fibrina, fato êste que tivemos oportunidade de verificar, segundo resultado de corte histológico examinado pelo Dr. João Montenegro em um dos coágulos que obtivemos (microfotografia n.º 1). A maior parte dos germes fica na periferia do coágulo.

6.º — *Técnica adotada* — Semear a raça do estafilococo em caldo comum e deixar na estufa a 37°, de um dia para outro. Colocar em tubos de hemólise 0,5 cc de plasma citratado, diluído a 1:5 em solução fisiológica.

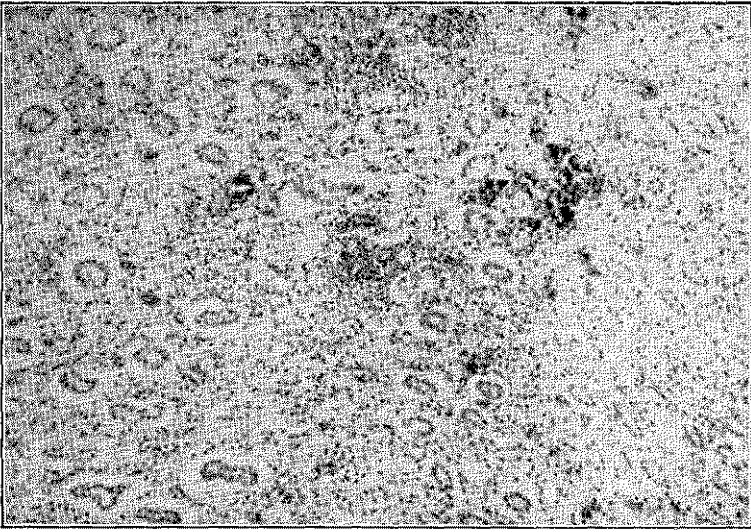
Adicionar ao plasma, em cada tubo, V gotas da cultura a ser provada (com pipeta de Pasteur). Levar à estufa a 37° C. e fazer leitura cada hora (até 4 horas).

O resultado é assim expresso:

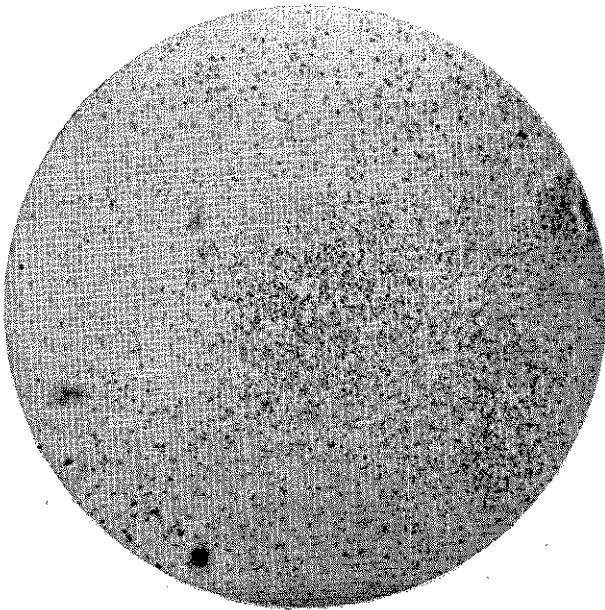
++++ = coagulação total
 +++ = coagulação ocupa 2/3 do conteúdo do tubo
 ++ = coagulação ocupa 1/2 do conteúdo do tubo
 + = coagulação ocupa 1/3 do conteúdo do tubo
 — = ausência de coagulação

Novos resultados, com relação à prova de plasmocoagulação, podem ser vistos na tabela II. Para maior facilidade, vamos esquematiza-los aqui.

167 raças	Plasmocoagulantes 109	Isoladas de focos patológicos comprovados	79
		Isoladas de vaselinas (epidemia de piodermite) e de nariz e garganta do pessoal do hospital em que houve epidemia	30
		Isoladas de focos não patológicos ..	0
	Não plasmocoagulantes 58	Isoladas em condições sapróficas (não de focos patológicos)	57
		Isoladas de focos patológicos (cultura 113)	1

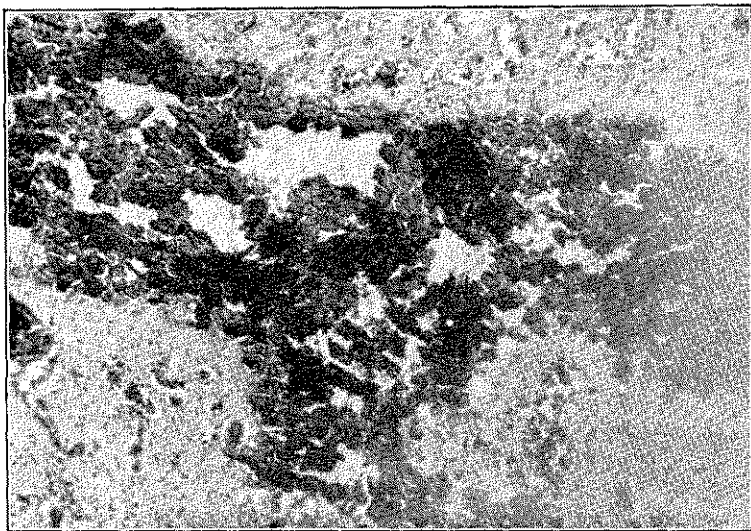


Rim de coelho inoculado com *S. aureus* plasmocoagulante e hemolítico — pioderme embólica (Dr. J. Montenegro). Notam-se inúmeros êmbolos bacterianos.



FÍGADO DE COELHO
Micro-abscessos em formação (Dr. J. Montenegro)

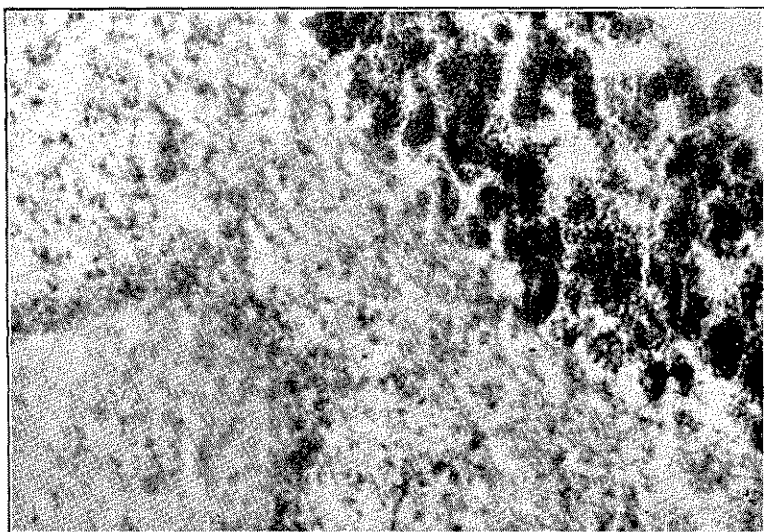
Coelho inoculado com cultura de estafilococo plasmocoagulante e hemolítico (morte do animal após 24 horas). Notam-se micro-abscessos em formação e êmbolos bacterianos.



FIGADO DE COELHO

NECROSE COM CALCIFICAÇÃO (Dr. J. Montenegro)

Coelho inoculado com uma das culturas plasmocoagulantes e hemolíticas, tendo morrido após 24 horas. A zona de necrose com calcificação é muito extensa, de modo que a microfotografia não pôde apanhar ao mesmo tempo uma zona normal de figado.



COÁGULO DE PLASMA

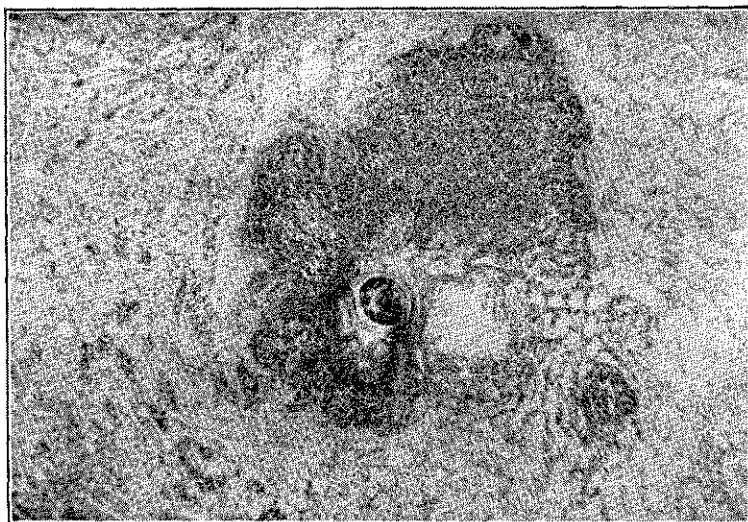
LÂMINA CORADA PELO MÉTODO DE GOODPASTURE

A microfotografia apanhou uma parte da periferia do coágulo onde se vêm massas densas de estafilococos e uma parte mais central rica em fibrina e com muito menor quantidade de estafilococos. Este coágulo foi obtido pela ação de um *S. aureus* plasmocoagulante e hemolítico. A zona mais central mostra a rede de fibrina, o que indica que o coágulo é de natureza real.



MIOCÁRDIO DE COELHO

MIOCARDITE FOCAL (Dr. J. Montenegro). Coelho inoculado com estafilococo plasmocoagulante e hemolítico, tendo morrido após 24 horas. Nesta microfotografia nota-se uma extensa zona de necrose representando a formação aguda de um abscesso (não ha sinal de capsula)



CORTE DE RIM DE COELHO

NEFRITE EMBÓLICA E ABCESSOS EM FORMAÇÃO

(Dr. João Montenegro)

O coelho foi inoculado com uma de nossas culturas de estafilococo plasmocoagulante e hemolítico, tendo morrido em 24 horas. Um dos varios embolos bacterianos apanhados nesta microfotografia tem ao seu redor uma zona onde está se formando um abscesso. Não há sinal de capsula, o que indica que o processo é agudo. Lamina corada pelo metodo HEMATOXELINA-EOSINA.

Segundo nossos resultados, a prova é excelente. Todas as raças plasmocoagulantes foram isoladas de focos patológicos, clinicamente comprovados, excluindo-se 30 raças isoladas de prováveis "portadores", examinados num hospital em que surgira uma epidemia de piodermite e das vaselinas em uso no mesmo hospital. Na parte referente ao estudo da epidemia, já estudamos a parte referente a êste último fato.

Em todas as provas encontramos apenas uma discordância, referente à cultura 113, isolada de um caso de piodermite, raça, aliás, que não foi hemolítica.

Diante dos resultados da prova de plasmocoagulação é que resolvemos toma-la por base para a avaliação do valor das demais provas.

Da comparação feita, resultou que na classificação de um estafilococo, devem ser levados em conta os seguintes caracteres: plasmocoagulação, hemólise e pigmentação.

De posse destes caracteres, podemos estabelecer uma classificação mais de acordo com aquilo que a clínica requer, sem desprezar, contudo, o valor bacteriológico da sistemática.

Pigmentação	Hemólise	Plasmocoagulação	Nomenclatura
Dourada Branca Citrina	+ + +	+ + +	Staphylococcus pyogenes hemolyticus
Dourada Branca Citrina	-- -- --	+ + +	Staphylococcus pyogenes anhemolyticus
Dourada Branca Citrina	+ ou -- + ou -- + ou --	-- -- --	Staphylococcus saprophyticus

Os 2 primeiros grupos são aquêles de estafilococos com caracteres de ação patogênica, o último seria o grupo dos saprófitas.

TRATAMENTO DAS ESTAFILOCOCCIAS

O tratamento das estafilococcias constitui um dos mais sérios problemas da medicina, principalmente com relação às estafilococcias generalizadas, se bem que nas formas localizadas não tenha o assunto preocupado menos a grande maioria dos autores que vem se dedicando ao seu estudo.

Para comodidade maior, dividiremos a terapêutica das estafilococcias do seguinte modo:

Tratamento:	Biológico:	Bacteriofagoterapia
		Imunoterapia ativa — Vacinas — Anatoxina
		Imunoterapia passiva — Sôros
Químico:	Sulfanilamida e derivados	
	Penicilina	
	Físico	
	Cirúrgico	

1. *Tratamento biológico* — O tratamento biológico já foi estudado na parte bacteriológica propriamente dita. Estudamos então a ação do bacteriófago, das vacinas autógenas, da anatoxina, do antivírus e da soroterapia. Concluimos que as vacinas autógenas dão ótimo resultado, sendo também excelente o tratamento pela anatoxina, aconselhando mesmo muitos autores a associação de ambas.

Com relação à soroterapia, concluimos que ela tem sua indicação, sendo interessantes os trabalhos de Julianelli e Weiglicerd¹⁰² sôbre o assunto: a soroterapia antitóxica tem sido usada com proveito nos casos de estafilococcias generalizadas.

A nossa experiência com relação à terapêutica biológica não é muito grande; entretanto, pudemos ver bons resultados com o emprego da vacinação autógena e também com o da anatoxina.

Não tivemos ocasião ainda de experimentar a bacteriofagoterapia e a soroterapia, cousa que faremos oportunamente. Deveríamos passar agora ao estudo da quimioterapia, mas como êste capítulo é muito vasto, analisaremos primeiro a fisioterapia e o tratamento cirúrgico das estafilococcias.

2. *Fisioterapia* — A fisioterapia tem sua indicação útil no tratamento de certas formas de estafilococcias. Assim por exemplo, nos abscessos, nos furúnculos, etc. temos no calor um ótimo recurso

terapêutico, quer abrandando os sintomas, quer melhorando o processo local pela melhora da circulação. Barnes¹⁴, em seu excelente trabalho já anteriormente citado, fez o tratamento da furunculose em vários casos pela aplicação local de calor, obtendo ótimo resultado.

Naquêles casos em que só fez tratamento local pelo calor (testemunhos para demonstrar a importância do tratamento pela tireóide), verificou que surgiam novos furúnculos em outras regiões, mas o furúnculo em que aplicava o calor regredia com certa facilidade. Nos casos em que usava o tratamento pela tireóide dessecada, aplicava também o calor, e o furúnculo desaparecia, não mais surgindo outros furúnculos (melhora do metabolismo basal).

A *Iodoroentgenterapia*. Tem sido muito usada entre nós por Finochiaro⁷⁰, principalmente no tratamento das osteomielites.

Quanto ao tratamento cirúrgico, já tivemos oportunidade de considerá-lo no capítulo referente às formas clínicas de estafilococcias, principalmente nas formas cutâneas e na osteomielite.

Outras modalidades de tratamento relacionadas às formas clínicas sob as quais as estafilococcias se apresentam já foram também tratadas.

Analisaremos em capítulo especial a questão do tratamento local das estafilococcias, fazendo um estudo comparativo dos vários antisépticos e bactericidas.

3. *Terreno e terapêutica das estafilococcias* — Não poderíamos deixar de falar no terreno como fator de grande importância na questão terapêutica. O tratamento das estafilococcias quanto ao terreno é de importância capital.

Sabemos que as estafilococcias nos diabéticos só desaparecem ou tendem a melhorar quando se tem um bom efeito no tratamento pela insulina, visando baixar a glicemia e a glicosúria.

O mesmo digamos com relação ao hipotireoidismo em que, surgindo furunculose ou outra forma qualquer de estafilococcia, torna-se obrigatório o uso de glândula tireóide.

Barnes¹⁴ mostra de modo claro a importância do tratamento endócrino nas furunculoses: dos 16 casos de furunculose por êle estudados, todos com hipotireoidismo (metabolismo basal variando de -16 a -10%), fez o tratamento com tireóide, depois de ter feito infra-vermelho sobre o furúnculo, não tendo casos de recidiva, a não

ser em dois casos, quando suspendeu a administração de tireóide (isto em 14 casos).

Em outros 2 casos não fez senão aplicação de infra-vermelhos, obtendo a cura do furúnculo irradiado, mas surgindo outros em regiões diferentes.

Outros trabalhos ainda vêm demonstrar a importância do tratamento endócrino, melhorando o terreno e afastando a ação eficiente do estafilococo.

É ainda relativo ao terreno a questão da prevenção das estafilococcias, quer por um regime higieno-dietético adequado, quer por uma endrocrinoterapia bem conduzida, como há pouco pudemos ver.

Entre nossos doentes, há um caso interessante de um paciente que foi enviado a um especialista em nutrição para fazer tratamento de obesidade. Este especialista, de posse de um resultado normal do metabolismo basal do paciente, indicou-lhe um regime para emagrecer um tanto violento. O paciente perdeu cerca de 20 Kg. com enorme rapidez, mas foi acometido de uma série de furúnculos que só cessou quando foi restabelecido um regime alimentar adequado.

ANTISSÉPTICOS E DESINFETANTES NAS ESTAFILOCOCCIAS

Os antissépticos e desinfetantes estão colocados entre aquelas drogas denominadas etiotropicas, aquelas que têm uma ação direta sobre os agentes mórbidos.

Antisséptica é a substância que, agindo sobre os germes, impede a sua proliferação.

Desinfetante é toda substância capaz de destruir os germes.

Estas definições são precárias, quando relacionadas a uma determinada substância, pois não sabemos ao certo quando é que ela apenas impede a proliferação e quando é que ela já começa a destruir o corpo bacteriano; fatos que estão também relacionados à concentração em que a droga é usada. Lister parece ter sido o primeiro a usar as substâncias antissépticas na prevenção das infecções àquela época muito frequentes nas intervenções cirúrgicas.

Considerando que os germicidas ou desinfetantes destroem por completo os germes, o seu emprego à primeira vista pareceria o ideal, entretanto, é preciso notar que estas substâncias são por vezes dotadas de notável ação tóxica sobre a célula viva do hospedeiro em que se encontra o germe.

Resulta disto o emprêgo muito mais comum das drogas antissépticas, dotadas em geral de muito menor poder tóxico.

Ainda não se conseguiu o antisséptico ideal: aquêle que tivesse uma ação exclusiva sôbre o germe, não tendo ação tóxica alguma sôbre o organismo hospedeiro.

Fatores que influem na ação dos antissépticos e desinfetantes

Os fatores são vários, mas os principais são os seguintes:

1.º) Variedade do germe: a ação dos antissépticos depende da variedade do germe em questão. Os bacilos tíficos, por exemplo, resistem muito mais ao ácido fênico que o vibrião colérico.

2.º) Tempo de contato entre o germe e a substância. Quanto maior o tempo de contato entre o agente antisséptico e o germe, maior será a ação do primeiro.

3.º) Vitalidade do germe. Quanto maior a vitalidade do germe menor será a ação dos antissépticos e desinfetantes. Haja vista o que acontece com as culturas velhas (com menor vitalidade em geral) que resistem muito menos a certos desinfetantes que as culturas novas.

4.º) Temperatura do meio ambiente: a 37º a ação dos antissépticos é muito maior que em temperaturas mais baixas.

5.º) Presença de sôro ou de sangue. Estas substâncias inibem pela sua presença a ação dos antissépticos, fato que vem explicar, em parte, as diferenças de ação "in vitro" e "in vivo" de certos antissépticos e desinfetantes.

Modo de ação dos desinfetantes e antissépticos — Os antissépticos atuam sôbre os germes alterando de um modo geral a constituição dos mesmos, modificando as relações físico-químicas do seu citoplasma.

Esta ação depende de inúmeros fatores, mas um dos principais é o coeficiente de solubilidade ou coeficiente de Meyer-Overton: em geral quanto maior êsse coeficiente maior será a ação da droga. A temperatura aumenta o coeficiente de solubilidade, favorecendo a penetração da substância no corpo bacteriano.

Vários são os fatores que influem sôbre a ação dos antissépticos.

1.º) Pressão osmótica. Os antissépticos usados em soluções hipertônicas atuam sôbre o corpo bacteriano, desidratando-o, e é êsse o motivo do uso das salmouras na conservação de carnes e na cura de feridas: desidratando os germes, impedem a sua proliferação.

2.º) Produção de oxigênio: as drogas que libertam oxigênio em geral têm ação antisséptica. E' o caso de várias substâncias, tais como a água oxigenada, o permanganato de potássio, etc.

3.º) Produção de hidrogênio: É este um outro modo de ação dos antissépticos, pois o Hidrogênio provoca modificações tais que o germe não pode proliferar.

4.º) Aumento da fagocitose. Este é um modo de ação indireta dos antissépticos. Com o maior estímulo do S. R. E., ter-se-ia uma fagocitose maior e isto seria um sério impedimento à proliferação do germe.

Fases da antissepsia — Os autores têm demonstrado a existência de fases distintas no fenômeno da antissepsia.

A primeira fase é a de inação: o antisséptico não atua nem sobre o germe e nem sobre o organismo hospedeiro.

A 2.^a fase é a fase negativa: o antisséptico atua sobre o organismo hospedeiro, diminuindo a fagocitose e com ela os fenômenos de defesa.

A 3.^a fase é a fase antisséptica propriamente dita: é aquela em que o antisséptico, embora atuando sobre o organismo hospedeiro, atua sobre o germe, impedindo a sua proliferação.

* * *

Tivemos oportunidade de estudar a ação "in vitro" de alguns antissépticos sobre os estafilococos e verificamos os seguintes resultados:

PROTEINATO DE PRATA

Raças	1:100	1:200	1:400	1:800	1:1600
230	—	—	—	—	—
W3	—	—	—	—	—
134	—	—	—	—	—
135	—	—	—	—	—

LÍQUIDO DE DAKIN

Raças	1:50	1:100	1:200	1:400	1:800
230	+	+	+	+	+
W3	+	+	+	+	+
134	+	+	+	+	+
135	+	+	+	+	+

METAFEN

Raças	0,4:1000	0,4:2000	0,4:4000	0,4:8000	0,4:16000
230	—	—	—	—	+
W3	—	—	—	—	+
134	—	—	—	+	+
135	—	—	—	—	—

MERCÚRIO CROMO

Raças	1:500	1:1000	1:2000	1:4000	1:8000
230	—	—	—	—	—
W3	—	—	—	—	—
134	—	—	—	—	+
135	—	—	—	—	—

VIOLETA GENCIANA

Raças	1:200	1:400	1:800	1:1600	1:3200
230	—	—	—	—	—
W3	—	—	—	—	—
134	—	—	—	—	—
135	—	—	—	—	—

FUCSINA

Raças	1:200	1:400	1:800	1:1600	1:3200
230	—	—	—	—	—
W3	—	—	—	—	—
134	—	—	—	—	—
135	—	—	—	—	—

ÁCIDO PÍCRICO

Raças	1:200	1:400	1:800	1:1600	1:3200
230	—	+	+	+	+
W3	—	—	+	+	+
134	—	+	+	+	+
135	—	—	+	+	+

AURAMINA

Raças	1:200	1:400	1:800	1:1600	1:3200
230	—	—	—	—	—
W3	—	—	—	—	—
134	—	—	—	—	—
135	—	—	—	—	—

ÁGUA DE ALIBOUR

Raças	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320
230	+	+	+	+	+
W3	+	+	+	+	+
134	+	+	+	+	+
135	+	+	+	+	+

Test. 230 +
 W3 +
 134 +
 135 +

Os sinais + indicam que houve crescimento do germe, isto é, que a droga não agiu.

Os sinais — têm o significado inverso.

As drogas provadas foram em geral da mesma origem, mas não queremos generalizar aquilo que se puder concluir. A falta de ação por exemplo verificada para o líquido de Dakin de um dado fabricante.

Estudamos a ação das substâncias sobre 4 raças diferentes de estafilococos; duas raças com os caracteres de estafilococos patogênicos (uma amarela e outra branca: 230 e w3) e duas com os caracteres de raças saprófitas (uma amarela e outra branca respectivamente 135 e 134).

Analisando a ação destas substâncias, verifica-se que em 1.º lugar está o metafen, substância que impediu o crescimento das 4 raças de estafilococos até a diluição de 0,4:4000 e o mercúrio cromo 1:4000. É verdade que não continuamos as diluições das substâncias corantes, que provavelmente impediriam até muito mais do

que se vê na tabela. Reportando-nos apenas ao que foi feito, teríamos em 2.º lugar o seguinte grupo:

auramina
fucsina
violeta genciana

Num 3.º grupo, temos o proteinato de prata que agiu muito bem até 1:1.600 sôbre as 4 raças. Talvez se continuássemos a diluição, obtivéssemos melhor resultado, passando esta droga para um grupo superior.

Num 4.º grupo poderíamos colocar o ácido pícrico, sendo interessante o fato de se observar uma mudança de côr quando o estafilococo cresce no caldo comum com ácido pícrico — a coloração passa de amarelo claro a um róseo avermelhado.

Num 5.º grupo colocaríamos o líquido de Dakin sem ação alguma (pelo menos a marca que usamos) e a Água de Alibour.

Quanto a esta última, é interessante observar-se o fato de que muitos têm empregado a água de Alibour como antisséptico, o que é um grande erro, pois ela teria papel negativo e pelo umedecimento da lesão poderia acarretar o agravamento da mesma.

Este fato foi observado por Schinieper¹⁸⁰ ao tratar casos de impetigo com óxido amarelo de mercúrio e água de Alibour: “verificamos agravamento das lesões após 2 dias de tratamento”.

Nos quadros acima citados podemos verificar a diferença de sensibilidade existente entre as 4 raças de estafilococos para certos antissépticos. Lembramos que as raças 230 e w3 são ambas possuidoras de caracteres patogênicos, a 230 dourada e a w3 branca.

As raças 134 e 135, por outro lado, apresentam os caracteres de raças saprófitas, a 134 é branca e a 135 amarela.

SULFAMIDAS

Generalidades — As sulfamidas constituem uma das maiores descobertas no campo da terapêutica anti-infecciosa. Somente com o aparecimento da penicilina é que elas têm sofrido algum abalo, principalmente por não serem as sulfamidas destituídas de ação tóxica.

Considerada a vasta literatura referente ao assunto, procuraremos nos referir àquilo que atualmente se possa encontrar de mais interessante sôbre o assunto.

Prender-nos-emos principalmente à sulfamidoterapia nas estafilococcias, pois que êste é o nosso objetivo. Consideramos de grande importância o estudo da questão da sulfamido-resistência.

Procuraremos ainda comparar os vários derivados sulfamídicos na sua ação sôbre os estafilococos.

Finalmente estabeleceremos uma comparação entre as sulfamidas e a penicilina.

Ação sôbre o estafilococo. Indicações e contra-indicações — A ação das sulfas sôbre o estafilococo é discutida, parecendo mesmo que o sulfatiazol e a sulfadiazina são os únicos derivados com alguma ação sôbre o referido germe.

Keefler¹¹⁰ refere-se ao fato de não ter encontrado ação da sulfanilamida sôbre os estafilococos, e como êle muitos outros autores têm concluído.

Gaumond⁸¹ dá o seguinte resumo de indicações.

- | | | |
|-------------------------------|---|--|
| 1.º) Resultados excelentes | { | estreplococcias
gonococcias
meningococcias
pneumococcias
infecções pelo coli-bácilo. |
| 2.º) Resultados variáveis | { | estafilococcias
micoses
bruceloses
tracoma
infecção pelo bacilo Durey
moléstia de Nicolas-Durand-Favre. |
| 3.º) Resultados experimentais | { | carbúnculo
peste
influenza |
| 4.º) Resultados nulos | { | difteria
tuberculose
sífilis
polio-mielite aguda
reumatismo articular agudo. |

Os resultados nas estafilococcias são variáveis, mas diz o autor, com uma terapêutica bem conduzida podemos obter certo sucesso.

A sulfanilamida é contra-indicada nos hepáticos e nos renais, e durante a administração da droga o paciente deverá evitar os purgantes salinos, ovos, cogumelos, antipirina, injeções de 914 e sais de ouro.

Modo de ação e propriedades — É discutido ainda qual o mecanismo de ação da droga, tendo sido várias hipóteses aventadas.

Domagk, o descobridor da sulfanilamida, achava que a droga produzia inibição do crescimento dos germes, fazendo com que estes perdessem a capacidade de encapsular.

Long e Bless acham que as sulfas agem por um aumento da capacidade de fagocitose do sangue dos indivíduos tratados. Há outros autores que acham que a substância sofre uma transformação no organismo dando um produto de ação bactericida. Para outros a ação é explicada pela atividade neutralizante sobre a toxina dos germes.

Outros ainda a consideram como uma substância que melhora o "terreno", melhorando as defesas orgânicas.

Eagle acha que as sulfas têm capacidade de formação de anticorpos. Há finalmente aqueles que acham que as sulfas têm uma ação dupla, quer sobre as bactérias quer de ativação da defesa orgânica.

Keefler, estudando a ação das sulfas, conclui que para sua ação se fazer sentir é necessário:

1.º) submeter o organismo a uma concentração tal que produza o máximo de ação bacteriostática.

2.º) O organismo deverá ter ou adquirir poder de defesa contra os germes invasores.

3.º) "in vivo" ou "in vitro" há necessidade de se atingir a concentração de 7 a 10 mgr.% no sangue para se atingir o máximo efeito.

Quanto à absorção, verifica-se que a taxa máxima de concentração no sangue é atingida 2 a 3 horas depois da administração da droga. Não liquor atinge $\frac{1}{2}$ a $\frac{1}{3}$ da dose da concentração do sangue.

A eliminação se faz pela urina sob a forma de solução supersaturada e é por isso que os autores aconselham a administração de grande quantidade de líquidos aos indivíduos medicados.

Sulfamido resistência — Os insucessos da sulfamidoterapia têm sido estudados sob vários aspectos. Achamos mais interessante aquêle que diz respeito aos germes resistentes à ação da droga.

Principalmente no caso de terapêutica ineficiente, grande número de bactérias patogênicas tornam-se sulfamido-resistentes. Acredita-se que isto se dê porque as bactérias produzem maior

quantidade de substâncias que inibem as sulfas. Green⁹⁶ conseguiu extrair uma destas substâncias, uma coenzima que quando atinge certa concentração neutraliza os efeitos bacteriostáticos das sulfas — é o chamado fator P.

Entre as principais substâncias conhecidas que agem como inibidoras das sulfas, temos o ácido para-amino benzóico. Pelo estudo da ação do ácido para-amino-benzóico comparou-se a sua reação diante da bactéria semelhante àquela imaginada por Erlich e bem esquematizada na teoria das cadeias laterais. Assim, ligando-se o germe ao ácido para-amino benzóico pelos seus receptores, ficaria impossibilitado de sofrer a ação das sulfas. Outra substância neutralizante para a ação das sulfas é a metionina.

Tsuchiya e outros²⁰⁷ provaram que estas duas substâncias podem ser neutralizadas pela uréia. Estes autores provaram ainda que a uréia age sobre a droga que inibe a ação das sulfas, mas que não tem ação direta alguma sobre as bactérias.

Assim, com 3 raças de *S. aureus* sulfo-resistentes, verificou-se que não havia ação do sulfatiazol sólido a 60 mgrs.% e do mesmo modo a uréia sozinha não agia na quantidade de 1,25 a 1,75%.

Quando juntos, a uréia e o sulfatiazol sódico tinham capacidade de inibir o crescimento dessas mesmas raças de *S. aureus*, sendo o ritmo 100 vezes e até 1.000 vezes menor que o do crescimento normal do germe.

É preciso considerar que estes resultados só foram obtidos "in vitro", não se sabendo se este mesmo fato ocorre no homem e principalmente no homem doente.

Sobre esta questão da neutralização de substâncias anti-sulfamidicas pela uréia, Strakosh e Clark²⁰⁰ fizeram um excelente estudo. Verificaram que concentrações baixas de uréia agem sinergicamente com as sulfamidas sobre a *E. coli* num meio sintético, neutralizando o ácido para-amino benzóico e a metionina. Verificaram que há outras substâncias também que auxiliam a ação bacteriostática das sulfas, mas a uréia é a mais eficiente.

Trataram 28 pacientes com dermatoses bilaterais causadas por estafilococos e estreptococos, de modo que, em um dos lados aplicavam a sulfa juntamente com uréia e do outro somente a sulfa. Nestes 28 pacientes a mistura sulfatiazol uréia foi mais eficiente que o sulfatiazol puro em 23 casos. A uréia pode ser misturada à sulfa de modos diferentes:

- 1.º) Pomada a 5% de sulfatiazol e 30% de uréia
- 2.º) Mstura de sulfatiazol e uréia sob a forma de pó.
- 3.º) Suspensão em água de pós: 70% de uréia, 20% de lactose e 10% de sulfatiazol (curativos úmidos).

É recomendavel a suspensão do uso da uréia no momento em que há aparecimento de tecido de granulação não infectado, uma vez que a uréia em concentrações altas é irritante e provoca inflamação. Do mesmo modo, o tecido de granulação contíguo à área de inflamação deve ser protegido com pomadas. Landy e colaboradores¹¹⁹ estudaram a capacidade de produção por parte dos estafilococos e de outras bactérias, antes e depois de serem tornados sulfamido resistentes.

Raças de estafilococos que antes eram capazes de produzir apenas 0,04 microgr. por cc., depois de sulfamido-resistentes passaram a produzir 3,61 microgr. por cc. de ácido para-amino benzóico.

Interessante é que estas raças continuaram com esta capacidade por muito tempo, sendo isto encontrado em repiques sucessivos. Já com relação a outras bactérias (coli-bacilo; vibrião-colera, bacilo disentérico e outros) não acontece o mesmo: tanto espécies resistentes como não resistentes produzem a mesma quantidade de ácido para-amino-benzóico.

Desenvolvemos a questão da sulfamido-resistência por dois motivos principais:

1.º) É interessante o conhecimento dos fatos relativos ao modo pelo qual os germes se tornam resistentes, e como se podem explicar os insucessos da sulfamidoterapia.

2.º) É importante saber-se como neutralizar a ação de drogas que impedem a ação das sulfamidas.

Para terminar queremos ainda ressaltar a importância prática de um fator ligado ao estudo da resistência dos germes a sulfas. Os vários autores concordam que o ácido para-amino benzóico é um dos principais responsáveis pelo impedimento da ação bacteriostática das sulfas.

Queremos lembrar assim que é interessante o uso do ácido para-amino benzóico em proporção adequada nos meios de cultura para isolamento de vários germes, principalmente naquêles casos em que o paciente já iniciou o tratamento sulfamídico. Nos indivíduos já em tratamento a sulfa pode estar em concentração tal que não seja possível o isolamento do germe responsável pela lesão (principalmente nas hemoculturas).

A adição de ácido para-amino benzóico ao meio de cultura, impediria a ação das sulfas e permitiria o crescimento e identificação do germe, segundo alguns autores.

Vias de administração. Doses — A questão da dose em que a sulfanilamida e seus derivados deve ser empregada tem sido motivo de discussão. Não tanto quanto à dose diária ou a cada dose, mas sim com relação à dose total a que se deve atingir sem perigo para o doente, e ao modo de distribuição das várias doses. A dose diária é em geral calculada pelo peso do indivíduo. Há também os autores que acham que independentemente do cálculo do peso do indivíduo, deve-se sempre que puder, nos indivíduos em tratamento, acompanhar a taxa de concentração da substância no sangue.

Alguns acham que se deve iniciar o tratamento com a dose menor e ir num crescimento até atingir o máximo. A escola mais seguida é aquela que com uma dose inicial pequena pesquisa a sensibilidade do indivíduo, não existindo esta, o tratamento é iniciado com uma dose maciça (a mais alta de acordo com o peso do paciente), decrescendo então as doses até atingir a dose média. Em geral, nêstes casos em que se usam doses grandes é que se torna necessária a dosagem da substância no sangue, não devendo ultrapassar de 10 mgrs.%³. Usando o critério do pêso do doente, deve-se dar 0,05 a 0,1 gr. por Kg. de pêso, cada 24 horas em média, de modo que o adulto de 60 Kg. tomará cerca de 6 gr. por dia no máximo. A droga deve ser administrada cada 4 horas, havendo mesmo necessidade de acordar o doente para dar o remédio⁸¹. Muitos aconselham o uso de alcalinos, o que evitaria a acidose, as náuseas e o vômito.

Keefe¹¹⁰ sugere para o adulto uma dose de 8 gr. nas primeiras 24 horas, seguida depois de 4 gr. cada 24 horas, chamando a atenção para a importância da dosagem de sulfanilamida no sangue, quando se quer ter a certeza de que o paciente recebeu dose eficiente (7-10 mgr.% no sangue).

Para se ter uma idéia de como varia muito o modo de administrar as sulfas, basta dizer que na septicemia puerperal há um autor que dá quatro maneiras diferentes, cada uma com uma técnica, de administrar a droga.

Derivados sulfamídicos — Entre os derivados da sulfanilamida estão principalmente a sulfapiridina, o sulfatiazol e a sulfadiazina.

Não vamos estudar detalhadamente cada um dos derivados, mesmo porque a literatura sobre o assunto é vastíssima. Vamos nos referir apenas à terapêutica das estafilococcias e à comparação destes derivados quanto aos resultados terapêuticos. O sulfatiazol e a sulfadiazina estão entre aqueles de melhor ação na terapêutica das estafilococcias. A sulfapiridina não tem tido grande número de partidários no combate às estafilococcias, quer locais, quer gerais. Inúmeros são os casos de insucesso na cura das estafilococcias, quer pelas sulfas como seus derivados, entretanto há também os casos de sucesso, quer em uso local como em uso interno.

Mathew e Shera¹⁴² apresentaram um caso de septicemia por *S. aureus* em que o tratamento foi feito com pleno sucesso pela tiazamida, por via oral. Iniciaram o tratamento em 17-1-1942, dando 8 x 0,5 gr. (1 comprimido cada hora) juntamente com 50 mgr. de ácido nicotínico, curando o doente (fazendo desaparecer a febre) sem que houvesse aparecimento algum de ação tóxica, apenas persistiu na convalescença uma ligeira neutropenia que logo desapareceu. O tratamento foi acompanhado com o auxílio de vários hemogramas.

Fairbrother⁶⁵⁻⁶⁶ acha que o sulfatiazol é o único das sulfas que parece dar algum resultado nas estafilococcias.

Delafield, Shaker e Poley⁵⁶, estudando os antissépticos para inalação nasal, fizeram uma comparação entre a proflavina, penicilina e sulfatiazol. Obtiveram bons resultados tanto com a penicilina como com o sulfatiazol no que diz respeito aos portadores de estafilococos no nariz, tendo usado o sulfatiazol misturado ao mentol e licopódio, o sulfatiazol + mentol e carbonato de magnésio e finalmente o sulfatiazol + carbonato de magnésio.

Schinieper¹⁸⁰, estudando a aplicação terapêutica local dos derivados das sulfamidas, conclui que o sulfatiazol tem uma indicação secundária, isto porque as infecções por estafilococos se propagam na pele em profundidade, para as glândulas pilo-sebáceas. Acha entretanto que é uma boa arma no combate às estafilococcias, agindo bem quando aplicada no início da moléstia.

Como contra-indicação cita o edema dermo-epidérmico alérgico (eczema vesiculoso agudo), agindo a pomada como oclusivo.

Schlesinger e Martin¹⁷⁹, estudando a ação do sulfatiazol no impetigo, comparou-o aos demais derivados sulfamidicos, colocando-o em 2.º lugar, logo depois da sulfadiazina.

56 pacientes tratados com sulfanilamida	16 curados
35 pacientes tratados com sulfapiridina	21 curados
46 pacientes tratados com sulfatiazol	38 curados
10 pacientes tratados com sulfadiazina	8 curados.

Pillsbury e outros¹⁶³ usaram o sulfatiazol sob forma de emulsão oleosa em 190 casos de infecções cutâneas piogênicas. Obtiveram bons resultados tanto nas infecções primárias (impetigo estáfilo-estreptocócico, dermatite eczematóide infecciosa, etc.), bem como nas infecções secundárias. As lesões de onde se isolaram estreptococos em geral foram curadas mais depressa que aquelas em que se isolaram estafilococos.

Observando casos de resistência a outros tratamentos, verificaram diferenças na ação do sulfatiazol para o estreptococo e o estafilococo.

28 estreptococcias resistentes	— cura de 12 casos
28 estafilococcias resistentes	— cura de 4 casos.

A sulfadiazina é dos derivados sulfamídicos o de uso mais recente, parecendo ter boa ação pelo menos nas estafilococcias.

Finland⁶⁸⁻⁶⁹ e outros estudaram a ação da sulfadiazina em 400 pacientes com infecções diversas, escolhendo casos em que outras sulfas não agiram ou foram muito tóxicas. Concluíram que nas estafilococcias a sulfadiazina tem provavelmente o mesmo efeito do sulfatiazol, mas por ser menos tóxica deve ser preferida, principalmente quando o tratamento fôr prolongado. Os efeitos tóxicos da sulfadiazina em geral são raros, e quando existem são benignos.

Há também derivados dessas substâncias que acabamos de relatar: derivados do sulfatiazol e da sulfadiazina. Entre os derivados da sulfadiazina, existe um muito importante — a sulfamerazina — derivado mono-metílico (duas e meia vezes mais solúvel que a sulfadiazina).

Hall e Spind⁹⁸ estudaram a ação da sulfamerazina em 116 casos. A sulfamerazina é absorvida mais rapidamente pelo trato digestivo, sendo excretada mais lentamente pelos rins. Assim são alcançados níveis maiores e que se mantêm por mais tempo do que dose idêntica de sulfadiazina. Em 116 casos havia 11 de estafilococcias, destes 2 com bacteremia e 9 com lesões várias. Os resultados foram satisfatórios em todos êles, mas até o momento a sulfamida de eleição para os casos de estafilococcias é o sulfatiazol.

Schelesinger¹⁷⁹ chama a atenção para o fato dos doentes tratados com sulfadiazina não apresentarem a depressão que apresentam

os tratados com sulfatiazol. Como vemos, dos derivados das sulfamidas os que mais agem sôbre os estafilococos são o sulfatiazol e a sulfadiazina (esta menos tóxica que a primeira).

No nosso modo de ver, qualquer destas substâncias deve ser usada com muito cuidado, e em dose suficiente, para que se tenha realmente concentração tal da droga que o germe seja impedido no seu crescimento. Grande número de casos de insucesso se devem àqueles que, temendo uma ação nociva da droga, ao mesmo tempo que não a querem por de lado, usam-na em dose insuficiente. Vamos citar agora alguns autores que têm usado a sulfamidoterapia e obtido resultados variáveis.

Citemos primeiramente a tabela que vem no livro de Kolmer-Tuft ¹¹⁶, tabela que nos dá uma comparação do valor terapêutico das várias sulfamidas em provas experimentais (camondongos).

ACÇÃO DAS SULFAMIDAS EM ESTAFILOCOCCIAS EXPERIMENTAIS

AUTORES	MEDICAMENTOS	Animal	Tratados		Controles	
			Número	Porcentagem de sobrevida	Número	Porcentagem de sobrevida
Buttle	Sulfanilamida	Camond.	30	50	10	0
Mellon e outros	Sulfanilamida	Camond.	21	38	21	14
Feinstein e outros ...	Sulfanilamida	Camond.	50	34	50	10
Whithby	Sulfapiridina	Camond.	40	15	18	16
Whithby	Sulfapiridina	Camond.	80	7.5		
Bliss e Long ..	Sulfanilamida	Camond.	50	8	30	0
Bliss e Long ..	Sulfapiridina	Camond.	49	33		
Barlow e outros	Sulfatiazol	Camond.	20	70	20	0
Barlow e outros	Sulfametiltiazol	Camond.	20	90		
Barlow e outros	Sulfametiltiazol	Camond.	20	45		
Barlow e outros	Sulfapiridina	Camond.	20	30		
MacDonald ..	Sulfanilamida	Camond.	6	16.6	25	12.5
MacDonald ..	Sulfapiridina	Camond.	22	45.5		
MacDonald ..	Sulfametiltiazol	Camond.	42	45.2		
MacDonald ..	Uleron	Camond.	6	33.3		
Kolmer e outros	Sulfanilamida	Camond.	12	50	36	8.3
Kolmer e outros	Neoprontosil	Camond.	12	33.3		
Kolmer e outros	Sulfapiridina	Camond.	12	50		
Kolmer e outros	Sulfatiazol	Camond.	12	41.6		
Kolmer e outros	Adanil	Camond.	24	41.7		

Nesta tabela tem-se o resultado de 8 grupos de autores diferentes, tendo alguns trabalhado com um dos derivados e outros com mais de um. Se tirarmos uma média do que os vários autores obtiveram, encontraremos melhores resultados para o sulfatiazol, depois, bem distantes, vem em segundo lugar a sulfanilamida, seguida logo pela sulfapiridina.

Kolmer e Tuft numa segunda tabela dão os resultados que vários autores têm obtido em casos humanos, casos de septicemia.

COMPOSTOS SULFAMÍDICOS NO TRATAMENTO DA SEPTICEMIA
ESTAFILOCOCICA

Autores	Medicamentos	Numero de Casos	Resultados
Foerster	Prontosil original	1	Cura
Colebrook e outros ...	Sulfanilamida	3 (puer.)	2 curas
O'Brien e outros	Sulfapiridina	1	Cura
Fenton e outros	Sulfapiridina	1	Cura
Wade	Sulfapiridina	1	Cura
Abranson e outros	Prontosil sol., Uleron e Sulfap.	6	2 curas
Galewski e outros	Sulfapiridina	1	Cura
Mendell	Sulfanilamida	3	S/cura
Thornhill e outros	Sulfanilamida	2	Cura
Fitch	Sulfatiazol	1	Cura
Herrell e outros	Sulfametiltiazol	1	Cura
Goldberg e outros	Sulfapiridina	2	Cura
Hamburger e Ruegsegger	Sulfatiazol	12	8 curas
Southworth	Sulfanilamida	1 *	Cura
Southworth	Sulfatiazol	1 *	Cura

* Septicemia crônica possivelmente devida a endocardite sub-aguda

Nesta tabela de 15 autores, tirando-se uma média, verificamos que a melhor ação cabe à sulfapiridina (é preciso notar que foram apenas 6 os casos tratados), seguida logo de perto pelo sulfatiazol e derivados (15 casos tratados) e finalmente a sulfanilamida (16 casos tratados).

Como vemos, há uma discordância entre os resultados obtidos no homem e aqueles da tabela anterior, experimentados em camundongos. Mais uma vez se confirma assim a idéia de que as experiências em animais só podem ser transportadas para o homem com muitas

reservas. É interessante notar-se o fato da grande contradição entre os vários autores mais modernos e os resultados referidos nesta última tabela, o que vem provar mais uma vez que na realidade não existe um preparado sulfamídico que tenha efeito convincente no que diz respeito às estafilococcias.

Acidentes — Os acidentes da sulfamidoterapia têm sido muito estudados, quer quanto aos sistemas e aparelhos atingidos, quer quanto ao tempo de aparecimento, quanto à gravidade, quanto à maneira de serem evitados ou corrigidos, etc.

As sulfas podem agir sobre o sangue e órgãos hematopoiéticos, sobre o fígado, sobre o rim e sobre muitos outros órgãos. De um modo geral podem ser divididos os acidentes em:

1.º) Imediatos — surgem logo após a primeira dose e são motivados por uma sensibilidade especial do organismo à droga (indiosincrasia).

2.º) Precoces — surgem entre 8 e 15 dias após o início do tratamento.

3.º) Tardios — surgem somente depois de 15 dias do início da terapêutica.

Não vamos entrar em pormenores dos inúmeros acidentes que a sulfamidoterapia pode causar, pois que estes já têm sido por demais estudados, resultando daí, talvez, o fato de existirem hoje tantos derivados da sulfanilamida.

Queremos nos referir a um acidente comum, a cianose, que por muitos foi tida como conseqüência da sulfohemoglobina, mas que na verdade parece estar ligada a um pigmento especial no sangue²¹.

Dos derivados sulfamídicos, talvez a sulfadiazina seja a menos tóxica. As complicações renais são as mais freqüentes, principalmente em pacientes idosos, hipertensos ou com função renal prejudicada.

Em 460 pacientes, Finland e outros⁶⁹ encontraram apenas um caso de agranulocitose, lembrando o fato de que se deve ter em vista esta complicação nos casos em que a droga é administrada por mais de duas semanas.

PENICILINA

1. *Histórico* — A penicilina é uma substância isolada do *Penicillium notatum*, com ação anti-biótica sobre grande número de

germes. Fleming, em 1929, ao estudar culturas de estafilococos, verificou que com o aparecimento de um certo cogumelo contaminando as culturas, havia inibição do crescimento daquelas bactérias.

Florey Chain e seus colaboradores, em Oxford, foram os primeiros a demonstrar e publicar as grandes possibilidades terapêuticas da nova droga.

A Rockefeller Fond. convidou Florey para visitar os E.U. onde êle conferenciou com membros da National Research Council do Departamento de Agricultura, indo imediatamente para os laboratórios desta última instituição, onde foram iniciados os estudos sôbre os métodos de purificação da droga.

No início do outono de 1941 já vários laboratórios particulares iniciavam pesquisas para produção da droga: Squib, Merck, Lederle.

Outras companhias também iniciaram suas atividades neste setor e em princípios de 1943 já havia 16 companhias tentando produzir penicilina. Estas pesquisas estão todas mais ou menos em fase de laboratório tão somente.

2. *Obtenção* — A penicilina foi obtida em quantidade regular, pela primeira vez, por Florey, Abram e outros, em Oxford.

Atualmente em todas as partes do mundo se fazem pesquisas com o fim da obtenção da droga em grande escala.

Nos Estados Unidos da América do Norte, a Casa Squib e outros laboratórios já estão produzindo a penicilina em regular escala, mas a droga se destina quase que exclusivamente às frentes de guerra.

Entre nós, vários pesquisadores se dedicam ao estudo da penicilina, quer em S. Paulo e no Rio de Janeiro como em outros Estados.

Ashcar, do Instituto Adolfo Lutz de S. Paulo, tem conseguido penicilina em pequena escala, mas por vezes com boa atividade. Não só tivemos a oportunidade de auxiliá-lo no laboratório, como também pudemos observar os resultados terapêuticos em alguns casos de estafilococcias.

No Instituto Adolfo Lutz chegou-se a obter penicilina bruta ativa a 1:800, conseguindo-se com a sua purificação um aumento regular de atividade.

Dois obstáculos principais vimos presenciando há 2 anos nas lides diárias de obtenção da penicilina:

1.º) Falta de atividade elevada em virtude das dificuldades de isolamento e purificação da droga.

2.º) Falta de estabilidade ou de permanência da atividade mesmo em condições de boa conservação.

Para avaliarmos a dificuldade de obtenção da penicilina, conviria examinar a literatura americana sobre o assunto, principalmente o que diz respeito à produção da droga em alto grau de pureza e atividade.

Cintra do Prado¹⁶⁴, resumindo muito bem as recentes investigações sobre a penicilina, termina dizendo que a quantidade máxima conseguida em 100 litros de cultura foi 1 grama.

Abraham¹ descreveu o método da produção da penicilina tanto em pequena como em grande escala, mostrando em seu artigo a complexidade da extração da droga.

* * *

Florey e Jennings⁷⁸ em recente artigo afirmam que a penicilina mais ativa até agora obtida é capaz de inibir o crescimento total do *S. aureus* nas diluições entre 1/24 milhões e 1/30 milhões.

3. Ação da penicilina sobre o estafilococo e outros germes.

Várias e importantes são as bactérias que sofrem a ação antibiótica da penicilina, entre as quais talvez o estafilococo esteja em primeiro lugar. Abraham¹ mostrou que a penicilina tem ação bacteriostática sobre o estafilococo e outros germes a 1:100.000 e até em diluições maiores, entretanto, o estafilococo pode se tornar resistente por uma adaptação à droga, não sendo isto devido à produção de fermento que iniba ou destrua a penicilina.

Barnstein¹⁵, estudando a ação da penicilina sobre estreptococos e enterococos, obteve o seguinte resultado:

1.º) 27 raças de enterococos e 6 de *Streptococcus lactis* foram resistentes à ação da droga.

2.º) 30 raças de *Streptococcus viridans* foram sensíveis.

3.º) Encontrou membros do grupo *lactis* e *viridans* com suscetibilidade variável à penicilina.

Chain, Florey e outros³⁶ estudaram a ação da penicilina sobre o estafilococo, estreptococo e sobre o *Clostridium septique*, fazendo

experiências "in vitro" e em camundongos e concluindo que ela tem ação não só sobre o estafilococo e estreptococo como também sobre os anaeróbios da gangrena.

Fleming⁷⁴⁻⁷⁵, estudando um caso de meningite estreptocócica, tratou-o com 4 injeções intratecaes de penicilina, curando o doente em cerca de 11 dias. Mostrou que a penicilina não causa a menor ação tóxica e aumenta o poder bacteriostático do sangue e do liquor.

Transcrevemos nas tabelas abaixo os resultados de Fleming.

PODER BACTERIOSTÁTICO DO SORO-SANGUINEO

Agosto (Data)	Dosagem de Penicilina % em unidades oxford cada 2 horas antes de ser tirado o sangue	Horas depois da injeção no momento em que o sangue era retirado	Poder Bacteriostático do Soro Crescimento em diluições do Soro quando em infecções com:									
			Estafilococo					Estreptococo				
			1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:1	1:2	1:4	1:8	
6	0	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	10	2	0	0	±	±	±	±	0	±	±	±
8	10	2	0	0	±	±	±	±	0	±	±	±
9	10	2	0	0	±	±	±	±	0	±	±	±
10	20	2	0	0	0	0	±	±	0	0	±	±
11	15	2	0	0	0	0	±	±	0	0	±	±
12	15	1*	0	0	0	0	±	±	0	0	±	±
13	10	2	0	0	±	±	±	±	±	±	±	±
14	7-5	2	0	0	±	±	±	±	±	±	±	±
15	7-5	1/2*	0	0	±	±	±	±	0	±	±	±
16	10	2*	0	0	±	±	±	±	±	±	±	±
17	10	1/3*	0	0	0	±	±	±	0	0	±	±
18	10	2	0	±	±	±	±	±	±	±	±	±
19	—	18	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
20	—	48	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

* Notar o aumento do poder bacteriostático quando o soro é dosado em intervalos curtos.

0 = ausência de colônias.

± = colônias pouco numerosas e pequenas.

+ = colônias grandes e numerosas como no soro normal de contrôla.

RESULTADO DO EXAME DO LIQUIDO CÉFALO-RAQUIDIANO

Agosto	Turvação	Côr	Concent. proteínas mg/cm ³	Concentração do liquor inibindo o crescimento		Concentração do soro inibindo o crescimento	
				Estaf.	Estr.	Estaf.	Estr.
11	+	ausente	—	1:2	2:3	1:4	1:1
12	±	ausente	140	1:2	5:7	1:8	1:4
13*	+++	amarela	160	1:40	1:20	1:2	1:1
14*	+++	amarela	130	1:160	1:40	1:2	1:1
15*	+++	amarela	240	1:40	1:40	1:2	1:1
19	traços	ausente	70	falta de inib. em 67% de liq.		falta de inib. no soro não dil.	

* Injeções intra-tecaes de penicilina.

Data	Área de inibição a partir do bo do da cuba (mm)	
	Estafilococos	Estreptococos
Agosto - 12	0	0
Agosto - 13	13	4
Agosto - 14	14	6-5
Agosto - 15	11	2-5
Agosto - 19	0	0

Verificamos pelos quadros de Fleming que o poder bacteriostático do sêro é grandemente aumentado após a injeção de penicilina, tanto para o estafilococo como para o estreptococo, mas principalmente para o primeiro. O máximo de efeito, tanto sôbre o estafilococo como sôbre estreptococo foi conseguido quando a taxa sanguínea era de 20 unidades Oxford % no sangue (o estafilococo não cresceu mesmo no sêro do paciente, diluído a 1:8 e o estreptococo no sêro diluído a 1:4).

Em geral o maior poder bacteriostático era melhor evidenciado quando o sangue era tomado em curtos intervalos após a injeção da penicilina (1 hora, 1/2 hora e 1/3 hora após a injeção).

Verifica-se ainda muito bem a ação da injeção intraraquidiana de penicilina sôbre o estafilo e estreptococo. Nesta tabela é também analisada comparativamente o poder bacteriostático do liquor e do sangue após injeção intraraquidiana da substância. Verifica-se ainda maior poder bacteriostático do liquor sôbre o estafilococo que sôbre o estreptococo. Nos dias 13-14 e 15 de agosto, quando foram feitas injeções de penicilina, o liquor tornou-se amarelo e inibiu o estafilococo até 1:160 (14-8), enquanto que o sangue inibiu a 1:2.

Hilman e Wallace¹⁰² estudaram também a ação da penicilina, concluindo que tem uma poderosa ação sôbre o estafilococo.

Keefer e outros¹⁰¹ estudaram a ação da penicilina em 500 casos clínicos diversos e verificaram ótimos resultados não só sôbre o estafilococo como sôbre outros germes também.

Na tabela seguinte encontramos a síntese dos resultados obtidos nos 500 casos.

RESULTADO DA APLICAÇÃO DA PENICILINA EM 500 CASOS

Diagnostico	Numero de casos	Cura ou melhora	Morte	Ausencia de efeito
Infecção por Staphylococcus aureus:				
Com bacteremia:				
Sepsis sem porta de entrada evidente	10	9	..	1
Osteomielite aguda	22	18	2	2
Pielonefrite	5	2	3	..
Infecções da pele e do tecido subcutâneo, incluindo carbunculos, furunculos e celulites	10	10
Tromboflebite com ou sem embolia pulmonar	3	2	1	..
Queimaduras	5	2	3	..
Pneumonia	5	3	2	..
Artrite	1	1
Abcesso sub-aracnoideo	1	1
Meningite	2	1	1	..
Trombose do seio cavernoso ..	2	1	1	..
Infecção de ferida post-operatória	3	1	2	..
Abcesso epidural	2	2
Celulite orbitaria	1	1
Endocardite	9	..	9	..
Pensinusite	1	..	1	..
Aneurisma dissecante da aorta	1	..	1	..
Cancer do reto	1	..	1	..
Uremia a sulfadiazina	1	..	1	..
Anemia aplastica	2	..	2	..
Abcessos multiplos	4	..	4	..
TOTAL	91	54	34	3
Sem bacteremia:				
Osteomielite	55	48	..	7
Empiema	9	7	1	1
Septicemia post-parto	2	2
Infec. da pele e tecido subcutâneo	23	19	..	4
Laringo-traqueites	1	1
Abcessos cerebrais	3	1	2	..
Queimaduras	9	5	4	..
Mastites	5	5
Pneumonia	3	3
Abcessos pulmonares	3	2	1	..
Feridas infectadas	1	1
Parotites	1	1
Abcessos epidurais	1	1
Infecções post-operatórias	4	3	..	1
Abcessos, 1 caso de cada (nariz, parede abdominal, garganta, quadrante direito inferior do abdomen, retroperitoneo, submento, buchecha, couro cab. .	9	6	..	3
Artrite	1	1
Carcinoma reticulo-celular	1	..	1	..
Meningite	3	1	2	..
Prostatite	2	2
TOTAL	187	109	11	16

RESULTADO DA APLICAÇÃO DA PENICILINA EM 500 CASOS

Diagnostico	Numero de casos	Cura ou Melhora	Morte	Ausencia de efeito
Infecções estreptocócicas excepto endocardite bacteriana:				
Estreptococo hemolítico (23 casos):				
Septicemia puerperal	1	1
Bacteremia c/ meningite	1	1
Conjuntivite	1	1
Osteomielite da espinha	2	2
Mastoidite c/ bacteremia	1	1
Ulcera da pele	3	2	..	1
Ulceras cutaneas microaerófilas .	1	1
Abcessos multiplos da pele	1	1
Infecção da pele e abc. sub-frenico	1	..	1	..
Empiema	2	2
Mastoidite e pericardite	1	1
Abcesso da axila	1	1
Sepsis post-tonsilite	2	..	2	..
Cirrose do figado	1	..	1	..
Meningite	2	..	2	..
Nefrite cronica	1	..	1	..
Portador	1	1
Estrept. não hemolítico (4 casos)				
Pielonefrite com endocardite ..	1	1
Abcesso cerebral	2	..	2	..
Abcessos multiplos	1	..	1	..
Estreptococos anaerobios (6 casos)				
Abortamento septico	5	3	2	..
Fratura do craneo, meningite ..	1	1
TOTAL	33	17	12	4
Infecções pneumocócicas:				
Pneumonia	42	35	6	1
Meningite	21	7	14	..
Meningite com endocardite	2	..	2	..
Endocardite	6	1	5	..
Pericardite	1	..	1	..
Pneumonia com empiema	2	..	1	1
Empiema	2	2
TOTAL	76	45	29	2
Infecções gonocócicas	129	129*
Infecções meningocócicas	5	4	1	..
Endocardite sub-aguda bacteriana	17	3	4	10
Infecções varias:				
Pneumonia atipica	1	1
Moniliase	1	1
Agranulocitose	1	1
Septic. por Microc. tetragenus .	1	1
Colite ulcerativa	1	1
Actinomicose	3	1	2	..
Septicemia a Microc. aurantiacus	1	1
Abcesso por E. coli e estreptococo não hemolito	1	1
Abcesso sub-capsular, inf. mixta	1	1
Abcesso putrido	1	..	1	..
TOTAL	12	5	3	4

* 4 destes casos mostraram apenas uma melhora temporaria.

Por êstes resultados, além da ótima estatística referente à estafilococcias, vemos que a penicilina não age sôbre certos germes de um modo satisfatório:

Em 2 casos de abcessos cerebrais por estreptococos não hemolíticos não houve cura em nenhum dêles (os 2 morreram).

Tambem não houve ação sôbre a *E. coli*.

Com relação às estafilococcias os resultados foram ótimos, haja vista o fato de se curarem por completo 69% dos casos de septicemia, quando a mortalidade anteriormente era às vezes até de 95%.

4. *Modo de ação e propriedades* — A penicilina tem uma ação bacteriostática, sendo um agente antibiótico, segundo a maioria dos autores, impedindo assim o crescimento dos germes tanto nos meios de cultura como nos organismos animais. É um ácido forte com 2 grupos ácidos ou múltiplos de dois.

Tivemos oportunidade de, por várias vezes, verificando a atividade da penicilina, constatar esta ação bacteriostática: estafilococos em contato com a droga na diluição a 1:800 por exemplo, não cresciam após 24 hs. de estufa (37°C), entretanto, após 48-52 horas de estufa, não impedindo mais a multiplicação dos germes, demonstravam que sua ação foi apenas bacteriostática e não bactericida.

Rammelkamp e Keefer¹⁶⁰, estudando a absorção e excreção da penicilina, em indivíduos normais e em indivíduos doentes, encontraram diferenças interessantes: os indivíduos normais injetados intra-raquidianamente se comportam como cavidades fechadas, sendo a absorção lenta e a quantidade eliminada na urina muito pequena; nos indivíduos com meningite a absorção e eliminação são mais rápidas.

Nos indivíduos normais a taxa de penicilina se mantém alta durante 24 horas após a injeção intra-raquidiana, e Florey determinou cefaléias fracas com 5.000 unidades injetadas.

Nos indivíduos com meningite ou abcessos cerebrais, 3.000 a 10.000 unidades são muito bem suportadas sem a menor intolerância, e isto naturalmente porque a droga é absorvida e eliminada com maior facilidade em indivíduos patológicos.

Pilcher¹⁶¹, estudando a ação da penicilina em cães com meningite estafilocócica, observou que, dos animais curados, durante algum tempo ainda se isolavam estafilococos do liquor, sendo êste mais um argumento de que a penicilina só tem ação bacteriostática.

A ação da penicilina parece não estar diretamente ligada à fagocitose dos elementos sanguíneos, pois tanto no sôro como no sangue total adicionado da droga, a ação bacteriostática sôbre os

estafilococos é praticamente a mesma (proporcional à concentração da droga), experiências estas realizadas por Rammelkamp e Keefer¹⁶⁶.

A penicilina além de ter ação superior à das sulfas tem um poder bacteriostático que não é inibido pelos tecidos lisados, pelo pus e pelo ácido para-amino benzóico.

Entre as propriedades da penicilina convém lembrar aquela referente à sua estabilidade. Cintra do Prado¹⁶⁴, num artigo sobre as propriedades da penicilina, cita o estudo de vários autores e chama a atenção para o fato de ser o sal seco de bário indefinidamente ativo, sendo a sua solução aquosa muito estável entre os pH 5 e 7.

5. *Vias de administração. Doses* — A penicilina pode ser usada em aplicação local ou pode ser injetada endovenosamente, intramuscularmente ou subcutaneamente. Pode ser usada também sob a forma de injeção intraraquidiana nos casos de meningite.

Por via oral ou retal sua ação ao que parece é nula, pois o suco gástrico a destrói, bem como acredita-se que o bacilo coli tem ação destrutiva sobre a droga.

Nas injeções intra-raquidianas a difusão da droga se faz por todo o espaço ventrículo sub-araquinoideu, fato este provado em autópsias realizadas em 2 pacientes

Pilcher¹⁶¹, estudando a meningite estafilocócica experimental em cães, verificou que a via intra-raquidiana era superior à endovenosa, não conseguindo esta última combater a infecção. Mesmo usando a droga em pequenas quantidades, conseguiu grande redução da mortalidade: de 93% (animais de controle) baixou para 54% (animais tratados).

Florey⁷⁷ estudou a aplicação local e parenteral da penicilina em casos de estafilococcias. A aplicação local foi usada em 172 casos de infecções oculares, mastoidites, sinusites crônicas e condições sépticas diversas (estrepto e estafilococcias) com cura completa dos doentes. Como método mais prático da administração da droga o autor recomenda a via intra-muscular em intervalos de 3 horas. Deve-se regular a dose de tal modo que o sangue contenha em qualquer tempo penicilina pelo menos na dose mínima para inibir o organismo invasor, dose esta que varia para cada caso, mas que em média está ao redor de 15.000 unidades Oxford.

Trataram deste modo com ótimos resultados, cerca de 10 casos de estafilococcias puras e 5 de outras infecções.

Rammelkamp e Keefer¹⁶⁶ encontraram como efeito máximo contra o *Streptococcus hemolyticus* a dose de 0,019 a 0,156 unidades Florey por cc. de sangue, enquanto que para o *S. aureus* esta dose correspondia no mínimo à concentração de 0,156.

Inúmeros autores têm demonstrado que a penicilina injetada na veia é excretada na sua maior porção pela urina, de onde pode ser rehavida para novamente ser aplicada. Abraham¹ verificou que no coelho e no gato a penicilina se elimina também através da bile, não havendo estudos sobre a eliminação biliar no homem. Este mesmo autor usou com resultados a via bucal no combate a infecções urinárias em criança, neutralizando a ação destruidora do suco gástrico sobre a penicilina com doses de bicarbonato. Usou também em aplicação local em 4 casos de infecções oculares.

Keefer e outros¹¹¹, estudando o resultado terapêutico da penicilina em 500 casos, concluíram que endovenosamente deve-se injetar 1000 unidades Oxford cada vez, num total de 120.000 — 140.000 unidades cada 24 horas. Intramuscularmente deve-se injetar 5.000 U. Oxford num volume mais reduzido de penicilina — 1 cc. Afirmam, entretanto, que a dosagem é muito variável segundo os casos.

Comentando a via subcutânea, acham que a absorção é muito lenta. A penicilina que aplicamos em nossos casos foi usada localmente; aliás as estafilococcias foram todas de tipo localizado.

A aplicação foi feita com penicilina líquida diluída em água, ou então sob a forma de pomada de penicilina. A pomada utilizada em geral era feita com lanolina, entrando a penicilina, segundo a atividade apresentada, na proporção de 20 a 30%.

As observações nos mostraram um grande sucesso na aplicação local da penicilina, não só em desaparecimento de furúnculos, mas principalmente no tratamento dos 3 casos de piodermite.

Para terminar a questão da dosagem em que a penicilina deve ser aplicada, queremos dar aqui o esquema de Keefer e outros¹¹¹ nos 500 casos observados e tratados com penicilina:

1.º) Infecções sérias com ou sem bacteremia: dose inicial 15.000 a 20.000 U.O, injetando a seguir cada hora 500 U.O. ou um conta-gota injetar contínuo que seja de 5.000 a 10.000 U.O por hora. Após a normalização da temperatura, diminuir a dose de 24 horas para a metade do número de unidades até então administradas, continuando assim por mais 7 dias.

2.º) Lesão cronicamente infectada: Dose inicial — 10.000 U.O. Em seguida administrar 10.000 U.O. cada duas horas ou 15.000 cada 3 horas por via parenteral, fazendo concomitantemente o tratamento local. Essa dosagem poderá ser aumentada ou diminuída segundo a gravidade da infecção e a resposta do organismo.

3.º) Empiemas: 30.000 a 40.000 U.O. 1 a 2 vezes por dia, dissolvidas em solução de ClNa isotônico, injetado diretamente após prévia aspiração de pus. Não usar em irrigações.

4.º) Meningites — Injetar diretamente no espaço subaracnóideu ou na cisterna uma dose diária de 10.000 U.O. em 1 cc. diluído em solução de ClNa isotônica. Fazer ao mesmo tempo injeções parenterais.

6. *Acidentes* — A penicilina é o agente antibiótico mais ativo e menos tóxico que se conhece.

Já vimos o fato interessante de que as manifestações tóxicas surgem com maior facilidade nos indivíduos normais que naqueles com lesões¹⁶⁶, em virtude da maior absorção e eliminação verificada nestes últimos.

Florey e Jennings⁷⁸ mostraram que 20 mgr. de sal sódico injetados em camundongos não produzem qualquer efeito tóxico perceptível e que os leucócitos humanos sobrevivem durante uma hora em solução a 1%.

Abraham¹ diz que a penicilina em estado de pureza é completamente atóxica, quer injetada na veia como em aplicação local.

Keefe e outros¹¹¹, estudando a ação da penicilina, concluíram que sua ação tóxica é mínima quando em estado de pureza, pois apenas verificaram alguns casos de febre, urticária e "chiles". No decorrer da aplicação surgiu por vezes casos de tromboflebite, sendo ao que parece uma consequência das repetidas injeções ou talvez o resultado da maior ou menor concentração em que a substância era injetada.

7. *Penicilina e sulfamidas* — A penicilina embora seja considerada uma substância de natureza química mais ou menos definida (substância ácida com dois grupos ácidos ou múltiplos de 2), pertence ao grupo das substâncias denominadas antibióticas, produzidas por células vivas.

Inúmeras são as substâncias produzidas por cogumelos e por bactérias e dotadas do poder de inibição de germes patogênicos.

Waskman e outros ²¹³ estudaram a ação de alguns destes agentes antibióticos (actinomicina, estreptotricina, tirotricina, tirocidina, gramicidina, gliotoxina, piocianina e penicilina). Comparadas todas estas substâncias, em pêso, mostram-se elas superiores, como agente bacteriostático, às várias sulfas existentes.

Não vamos entrar em considerações a respeito de cada uma das substâncias que têm sido isoladas de germes e cogumelos, não só pela grande superioridade da penicilina sobre as demais, como também nosso escopo é uma comparação entre a penicilina e as sulfas.

Recentemente foi isolado um princípio bacteriostático do *Aspergillus flavus* — a flavicina, tendo White e Hill ²¹⁵ obtido sobre o estafilococo, estreptococo e coli-bacilo ação bacteriostática mesmo na diluição a 1:40.000.

Coube a Buch e Goth ²⁸, observando o *Penicillium notatum*, estudarem uma contaminação de cultura por *Aspergillus flavus*, cogumelo capaz de produzir uma substância muito semelhante à penicilina e que foi denominada flavicina. A flavicina foi purificada a um ponto tal que sua atividade por mgr. é comparável à dose terapêutica da penicilina: é também um ácido orgânico, dotado de forte ação bacteriana, solúvel na água e no éter. Assemelha-se ainda à penicilina por ser instável em meio ácido, principalmente quando agitada em presença do ar. A flavicina é mais ativa que a penicilina contra o bacilo de Loeffler, o *B. anthracis*, o *S. albus* e a *Brucella abortus*.

Consideradas as substâncias produzidas por células vivas, passemos agora à comparação entre as várias sulfas, para em seguida compará-las à penicilina.

Ao tratarmos dos vários derivados sulfamídicos, já consideráremos as diferenças que os principais autores têm encontrado entre tais derivados. Aqui relataremos algumas diferenças relacionadas à ação sobre o estafilococo.

Rammelkamp e Keefer ¹⁶⁶, estudando a ação da sulfadiazina sobre o *S. aureus*, verificaram que havia ligeira ação bacteriostática na concentração de 0,1 mgr.%, enquanto que a penicilina agia na concentração de 0,039 % U. Florey por cc..

Kolmer e Tuft ¹¹⁶ em seu livro mostram numa tabela um sumário das moléstias por estafilococos, tabela que a seguir transcrevemos e em que se vê a comparação dos vários métodos usados na terapêutica das estafilococcias.

SUMARIO DO TRATAMENTO DAS ESTAFILOCOCCIAS

VACINAS	De valor no tratamento e prevenção da furunculose, feridas e outras piodermites: de pequeno valor no tratamento da osteomielite crônica e outras infecções osseas; são preferíveis os toxoides ou as vacinas que contenham toxinas.
BACTERIÓFAGO	A aplicação local às vezes é de valor; a injeção endovenosa às vezes auxilia nas septicemias.
ANTIVIRUS	A aplicação local às vezes é de valor.
ANTITOXINA	De valor no tratamento das infecções agudas, incluindo septicemia e pneumonia; são necessarias grandes doses nas injeções endovenosas; não é anti-bacteriana; sem valor no tratamento dos abscessos e nas osteomielites crônicas.
AGENTES PROTEICOS NÃO ESPECIFICOS	Freqüentemente auxiliam no tratamento das infecções crônicas; injeções intramusculares de leite esterilizado ou injeções endovenosas de vacina tifica devem ser preferidas.
QUIMIOTERAPIA	Preferir o sulfatiazol ou a sulfapiridina; tratamento recomendado na septicemia, pneumonia, meningite, osteomielite e outras infecções graves, especialmente junto com a antitoxina; é de valor no tratamento das infecções locais.

Nesta tabela vemos as indicações da vacinoterapia, bacteriofoterapia, antivirusterapia, terapêutica antitóxica, agentes proteicos não específicos e quimioterapia.

Quanto à quimioterapia, os autores aconselham o uso da sulfapiridina ou do sulfatiazol.

Fleming⁴⁷⁻⁷⁵, no caso de meningite que estudou, fez experiências "in vitro" com sangue e liquor do paciente, para a dosagem do poder bacteriostático. Nêste mesmo trabalho, comparando a ação da penicilina com o sulfatiazol sôbre o estafilococo e estreptococo, obteve o seguinte resultado:

AÇÃO DA PENICILINA E DO SULFATIAZOL

O poder bacteriostático do liquor retirado (colhido) em 14 de agosto (o que apresentou poder de inibição mais alto) foi comparado com a do sulfatiazol (1:5000) pelo método de "estrias impregnadas" ou pelo método da cuba.

NOTA: Para melhor compreensão ver a tabela da pagina n.º 161.

Método	Germes	Distância da Inibição em mm.	
		Liquor	Sulfatiazol 1:5000
Estrias impreg. .	Estreptococo	11	0
Cuba	Estafilococo	15	5

Por esta tabela vemos que Fleming comparou o poder bacteriostático do liquor (CSF = conc. of Spinal Fluid) com o sulfatiazol a 1:5000. O liquor foi retirado do paciente em 14-8 (continha nesse dia o máximo poder, inibindo o *S. aureus* mesmo quando diluído a 1:160 — (ver Tabela na pag. 161) e comparado ao Sulfatiazol a 1:5000 mostrou o resultado que vemos na tabela: para o estreptococo 11 vezes mais ativo e para o estafilococo 5 vezes mais ativo que o sulfatiazol.

Cintra do Prado¹⁶⁴, transcrevendo um quadro de Fleming, nos dá a relação entre ação bacteriostática da penicilina, sulfatiazol e sulfapiridina. Esta ação foi verificada sobre o estafilococo e sobre o estreptococo hemolítico.

COMPARAÇÃO DO PODER BACTERIOSTÁTICO DA PENICILINA, DO SULFATIAZOL E DA SULFAPIRIDINA EM SANGUE HUMANO.

STAPHYLOCOCCUS				STREPTOCOCCUS HEMOLITICUS			
Concentração da droga	Colônias nas placas com sangue			Concentração da droga	Colônias nas placas com sangue		
	penicilina	sulfatiazol	sulfapiridina		penicilina	sulfatiazol	sulfapiridina
Contrôle	28	25	26	Contrôle	cerca de 100	cerca de 100	cerca de 100
1/640,000	23	29	—	1/3,200,000	cerca de 100	cerca de 100	cerca de 100
1/320,000	0	19	—	1/1,600,000	14
1/16,0000	0	24	—	1/800,000	0
1/80,000	0	8	25	1/400,000	0	mais de 50	..
1/40,000	0	0	17	1/200,000	0	0	..
1/20,000	0	0	22	1/100,000	0	0	mais de 70
1/10 000	0	0	0	1/50,000	0	0	0

Por esta tabela podemos ver, com relação ao estafilococo, que na concentração de 1:10.000 as três drogas inibem o germe; a 1:20.000 já a sulfapiridina não inibe, mas o sulfatiazol e a penicilina inibem; a 1:40.000 sulfatiazol e penicilina têm a mesma ação (inibição total); daqui por diante somente a penicilina inibe completamente o estafilococo, inibição total que vai até 1:320.000.

Com referência ao estreptococo a relação entre as 3 drogas é a mesma, mas a diferença está em que a penicilina age melhor.

Estes resultados de Fleming demonstram de modo cabal a superioridade da penicilina em relação ao sulfatiazol e à sulfapiridina. Não queremos afirmar que a penicilina venha resolver por completo a terapêutica das estafilococcias, mas pelo menos será talvez a maior arma no seu combate.

Logo depois do seu descobrimento e dos primeiros resultados terapêuticos, a penicilina foi considerada o "yellow magic"; a sulfamida poderia ter sido considerada mágica também.

A prática pouco a pouco vem demonstrando a realidade dos fatos, e foi assim que no caso das sulfas começaram a aparecer as intoxicações pela substância, as moléstias graves consequentes à sua aplicação, os germes resistentes à ação da droga, os fatores que impedem a sua ação sobre os germes no organismo, etc. Sob este aspecto a penicilina vem se mostrando muito mais feliz e os pequenos acidentes da sua aplicação estão próximos de zero, comparáveis aos seus ótimos resultados (haja vista os 500 casos estudados por Keefer e seus colaboradores).

8. *Penicilino-resistência* — Já se contam além dos germes não sensíveis à penicilina, aqueles que de início sensíveis venham a se tornar resistentes.

Os nossos resultados terapêuticos foram excelentes, apesar de termos empregado geralmente uma substância de atividade relativamente baixa.

No intuito de contribuir com uma pequena parcela à grande soma de estudos que se fazem sobre o assunto, resolvemos pesquisar a sensibilidade de nossas raças de estafilococos (167 raças) à penicilina.

Nossos resultados foram os seguintes:

Em 167 raças estudadas encontramos 148 sensíveis à penicilina e 19 resistentes.

As raças resistentes são as seguintes:

N.º	Proveniência	Pigmentação	Fagosen- sibilidade	Hemolise	Plasmo- coagulação
9	Furúnculo .	dourado	—	+	+
26	Intox. alim.	dourado	—	—	+
37	Furunculo .	dourado	+	—	+
42	Abcesso	dourado	—	+	+
46	Sicose	dourado	+	+	+
51	Abcesso	dourado	—	+	+
56	Abcesso	dourado	+	+	+
62	Piodermite .	branco	+	—	+
76	Abcesso	dourado	—	+	+
118	Nariz	dourado	—	—	—
121	Nariz	branco	—	—	—
94	Nariz	dourado	+	+	+
133	Garganta ..	branco	—	—	—
141	Garganta ..	dourado	—	—	—
98	Nariz	dourado	—	+	+
147	Garganta ..	branco	—	—	—
152	Nariz	branco	—	—	—
153	Linguiça ...	branco	—	—	—
162	Urina	dourado	—	+	—

Nesta tabela verificamos que em 19 raças penicilino-resistentes, 8 não eram plasmocoagulantes, sendo que destas 8 apenas uma era hemolítica. Trata-se assim provavelmente de 8 raças não patogênicas e não sensíveis à penicilina. É interessante notar que estas 8 raças não foram também sensíveis ao bacteriófago.

As restantes 11 raças não sensíveis à penicilina eram plasmocoagulantes: 6 não eram sensíveis ao bacteriófago.

É interessante recordar que Spinck e Jermzta¹⁹⁵ em 70 raças plasmocoagulantes de estafilococos encontraram resistência à ação bacteriostática do sangue. Nossos resultados mostram que a maioria das raças penicilino-resistentes (11 em 19) são também plasmocoagulantes.

* * *

As raças não sensíveis à penicilina são realmente em número pequeno e isto vem confirmar as grandes esperanças que se depositam em tal medicamento.

Além do mais, a resistência à penicilina parece estar condicionada a ausência de ação patogênica ou pelo menos à perda de virulência, fato último este que se vê confirmado na opinião de vários autores.

TABELA I

N.o	Proveniencia	Pigmento	Leite	Látose	Manita	Hemol.	Plasmoc.	Ação Patogênica (Inocul)	
								Coielho	Camundongo
1	Sicose	Dourado	C. P.	+	+	+++++	+++++		
2	Ulc. gastrica .	Citrino	O.	-	-	-	-		
3	Sicose	Dourado	O.	+	+	+++	+++	Sobrevive	Sobrevive
4	Sicose	Dourado	O.	+	+	+++	+++	Sobrevive	Morte (48 hs.)
5	Hemocult. . . .	Dourado	C. P.	+	+	+++	+++	Morte (12 hs.)	Sobrevive
6	Hemocult. . . .	Dourado	C.	+	+	+++	+++	Morte (12 hs.)	Morte (24 hs.)
7	Hemocult. . . .	Dourado	C.	+	+	+++	+++	Sobrevive	Morte (24 hs.)
8	Furúnculo . . .	Branco	O.	+	+	+++	+++		
9	Furúnculo . . .	Branco	C. P.	+	+	+++	+++		
10	Antraz	Dourado	C. P.	+	+	+++	+++		
11	Furúnculo . . .	Dourado	C.	+	+	+++	+++		
12	Antraz	Branco	C. P.	+	+	+++	+++		
13	Furúnculo . . .	Dourado	C.	+	+	+++	+++		
14	Furúnculo . . .	Dourado	C. P.	+	+	+++	+++		
15	Furúnculo . . .	Dourado	C.	+	+	+++	+++		
16	Hemocultura . .	Dourado	C.	+	+	+++	+++		
17	Urina	Dourado	C. P.	+	+	+++	+++		
18	Garganta . . .	Dourado	C. P.	+	+	+++	+++		
19	Urina	Branco	C.	+	+	+++	+++		
20	Col. I. A. Lut.	Citrino	O.	-	-	-	-		
21	Furúnculo . . .	Branco	O.	+	+	+++	+++		
22	Furúnculo . . .	Branco	C. P.	+	+	+++	+++		
23	Furúnculo . . .	Dourado	O.	+	+	+++	+++		
24	Furúnculo . . .	Branco	C.	+	+	+++	+++		
25	Furúnculo . . .	Branco	C. P.	+	+	+++	+++		
26	Furúnculo . . .	Dourado	O.	+	+	+++	+++		
27	Furúnculo . . .	Branco	C. P.	+	+	+++	+++		
28	Garganta . . .	Dourado	C.	+	+	+++	+++		
29	Abcesso	Dourado	C. P.	+	+	+++	+++		
30	Queijo	Branco	C. P.	+	+	+++	+++		
31	Salsicha	Dourado	C. P.	+	+	+++	+++		
32	Simusite	Dourado	C. P.	+	+	+++	+++		
33	I. But. (W 3)	Dourado	C. P.	+	+	+++	+++		
34	I. But. (W 46)	Branco	C. P.	+	+	+++	+++	Sobrevive	Sobrevive
35	I. But. (Sc 24)	Branco	C. P.	+	+	+++	+++	Sobrevive	Sobrevive
36	Salsicha	Branco	C.	+	+	+++	+++	Sobrevive	Sobrevive
37	Hemocultura . .	Dourado	C. P.	+	+	+++	+++		
38	Ambiente . . .	Branco	C. P.	+	+	+++	+++	Morte (24 hs.)	Morte (48 hs.)
39	Ambiente . . .	Branco	C. P.	+	+	+++	+++		
40	Ambiente . . .	Branco	O.	+	+	+++	+++		
41	Furúnculo . . .	Branco	C.	+	+	+++	+++		
42	Furúnculo . . .	Dourado	C.	+	+	+++	+++	Sobrevive	Sobrevive
43	Furúnculo . . .	Dourado	O.	+	+	+++	+++		

C = Coag. leite
 O = Ausência de coag. do leite.
 P = Peptonização do leite

TABELA II

N.o	Provenien.	Pigmento	Fagos.	Hemol.	Plasm.	Penic.	N.o	Provenien.	Pigmento	Fagos.	Hemol.	Plasm.	Penic.
1	Sicóse	dourado	+	+	+	+	34	Meningite	dourado	+	+	+	+
2	Sicóse	dourado	-	+	+	+	35	Furúnculo	branco	-	+	+	+
3	Sicóse	dourado	+	+	+	+	36	Furúnculo	dourado	+	+	+	+
4	Septicemia	dourado	+	+	+	+	37	Furúnculo	dourado	+	-	+	+
5	Septicemia	dourado	+	+	+	+	38	Furúnculo	dourado	+	+	+	+
6	Septicemia	dourado	+	+	+	+	39	Furúnculo	dourado	+	+	+	+
7	Piodermite	dourado	+	+	+	+	40	Tersol	dourado	+	+	+	+
8	Furúnculo	dourado	+	+	+	+	41	Furúnculo	dourado	+	+	+	+
9	Furúnculo	dourado	-	+	+	-	42	Abcesso	dourado	-	+	+	+
10	Furúnculo	dourado	+	+	+	+	43	Pielite	dourado	-	-	+	+
11	Tox. Butant.	dourado	+	+	+	+	44	Antraz	dourado	+	+	+	+
12	Septicemia	dourado	+	+	+	+	45	Piodermite	dourado	+	+	+	+
13	Gangrena	dourado	-	+	+	+	46	Sicóse	dourado	+	+	+	-
14	Furúnculo	branco	+	+	+	+	47	Furúnculo	dourado	-	-	+	+
15	Furúnculo	branco	+	+	+	+	48	Furúnculo	dourado	+	+	+	+
16	Furúnculo	dourado	+	+	+	+	49	Furúnculo	dourado	+	+	+	+
17	Furúnculo	branco	+	+	+	+	50	Sicose	dourado	+	+	+	+
18	Furúnculo	branco	+	+	+	+	51	Abcesso	dourado	-	+	+	-
19	Furúnculo	dourado	+	+	+	+	52	Septicemia	dourado	+	+	+	+
20	Furúnculo	branco	+	+	+	+	53	Abcesso	dourado	+	+	+	+
21	Furúnculo	dourado	+	+	+	+	54	Furúnculo	dourado	+	+	+	+
22	Furúnculo	dourado	+	+	+	+	55	Piodermite	dourado	+	+	+	+
23	Tox. Butant.	branco	+	+	+	+	56	Abcesso	dourado	+	+	+	-
24	Furúnculo	dourado	+	+	+	+	57	Septicemia	dourado	+	+	+	+
25	Antraz	dourado	+	+	+	+	58	Furúnculo	dourado	+	+	+	+
26	Int. alim.	dourado	-	-	+	-	59	Bubão	branco	-	+	+	+
27	Furúnculo	dourado	-	+	+	+	60	Furúnculo	dourado	+	+	+	+
28	Pielite	dourado	+	+	+	+	61	Piodermite	dourado	+	+	+	+
29	Abcesso	dourado	-	+	+	+	62	Piodermite	branco	+	-	+	-
30	Tox. Butant.	branco	+	+	+	+	63	Piodermite	dourado	+	+	+	+
31	Sinusite	dourado	+	+	+	+	64	Furúnculo	dourado	+	+	-	+
32	Abcesso	dourado	+	+	+	+	65	Furúnculo	dourado	+	-	+	+
33	Abcesso	dourado	+	+	+	+	66	Furúnculo	dourado	+	+	+	+

TABELA II (continuação)

N.o	Provenien.	Pigmento	Fagos.	Hemol.	Plasma.	Penic.	N.o	Provenien.	Pigmento	Fagos.	Hemol.	Plasm.	Penic.
67	Septicemia	dourado	+	+	+	+	102	Nariz	dourado	+	+	+	+
68	Septicemia	dourado	+	+	+	+	103	Garganta	dourado	+	+	+	+
69	Sinusite	dourado	+	+	+	+	104	Nariz	branco	+	+	+	+
70	Sicóse	dourado	-	+	+	+	105	Colicistite	dourado	+	+	+	+
71	Acne inf.	dourado	+	+	+	+	106	Conjuntivite	dourado	+	+	+	+
72	Sinusite	dourado	+	+	+	+	107	Conjuntivite	dourado	+	+	+	+
73	Piodermite	dourado	-	+	+	+	108	Furúnculo	dourado	+	+	+	+
74	Furúnculo	dourado	+	+	+	+	109	Meningite	dourado	+	+	+	+
75	Osteomielite	dourado	-	+	+	+	110	Contamin.	citrino	+	-	-	+
76	Abcesso	dourado	-	+	+	-	111	Contamin.	citrino	+	-	-	+
77	Mastite	dourado	+	+	+	+	112	Acne juv.	dourado	-	-	-	+
78	Piodermite	dourado	+	+	+	+	113	Piodermite	dourado	+	-	-	+
79	Piodermite	branco	+	+	+	+	114	Acne juv.	dourado	+	-	-	+
80	Vaselina I	dourado	+	+	+	+	115	Acne juv.	branco	+	-	-	+
81	Vaselina II	branco	+	+	+	+	116	Vaselina	branco	+	-	-	+
82	Vaselina IV	dourado	+	+	+	+	117	Nariz	dourado	+	+	-	+
83	Vaselina V	dourado	+	+	+	+	118	Nariz	dourado	-	+	-	+
84	Vaselina VI	dourado	+	+	+	+	119	Garganta	branco	-	-	-	+
85	Garganta	dourado	+	+	+	+	120	Nariz	branco	+	-	-	+
86	Nariz	dourado	-	+	+	+	121	Nariz	branco	-	-	-	+
87	Garganta	dourado	+	+	+	+	122	Garganta	branco	+	-	-	+
88	Nariz	branco	-	-	+	+	123	Nariz	branco	-	-	-	+
89	Garganta	dourado	+	+	+	+	124	Garganta	dourado	-	-	-	+
90	Nariz	dourado	+	+	+	+	125	Garganta	branco	+	-	-	+
91	Nariz	dourado	+	+	+	+	126	Garganta	branco	+	-	-	+
92	Garganta	branco	+	+	+	+	127	Nariz	dourado	+	-	-	+
93	Garganta	dourado	-	+	+	+	128	Garganta	dourado	+	-	-	+
94	Nariz	dourado	+	+	+	-	129	Garganta	branco	-	-	-	+
95	Garganta	branco	+	+	+	+	130	Nariz	branco	+	-	-	+
97	Nariz	dourado	+	+	+	+	131	Garganta	branco	+	-	-	+
96	Nariz	branco	+	+	+	+	132	Nariz	branco	-	-	-	+
98	Nariz	dourado	-	+	+	-	133	Garganta	branco	+	-	-	+
99	Garganta	dourado	+	+	+	+	134	Nariz	dourado	-	-	-	+
100	Nariz	dourado	+	+	+	+	135	Garganta	dourado	+	-	-	+
101	Nariz	dourado	+	+	+	+	136	Nariz	branco	-	-	-	+

TABELA II (continuação)

N.o	Provenien.	Pigmento	Fagos.	Hemol.	Plasm.	Penic.	N.o	Provenien.	Pigmento	Fagos.	Hemol.	Plasm.	Penic.
137	Garganta	branco	—	—	—	+	153	Linguiga	branco	—	—	—	—
138	Nariz	branco	+	—	—	+	154	Queijo	branco	—	—	—	+
139	Garganta	branco	+	—	—	+	155	Urina	branco	—	—	—	+
140	Nariz	branco	+	—	—	+	156	Liq. prost.	branco	+	—	—	+
141	Garganta	dourado	+	—	—	—	157	Pele	branco	+	—	—	+
142	Garganta	dourado	+	—	—	+	158	Pele	branco	+	—	—	+
143	Garganta	branco	+	—	—	+	159	Pele	dourado	+	+	—	+
144	Garganta	dourado	+	—	—	+	160	Unha	dourado	+	+	—	+
145	Nariz	dourado	—	—	—	+	161	Garganta	dourado	—	+	—	+
146	Nariz	dourado	—	+	—	+	162	Urina	dourado	—	+	—	—
147	Garganta	branco	—	—	—	—	163	Vaselina	branco	—	+	—	+
148	Garganta	branco	+	—	—	+	164	Pele	dourado	—	+	—	+
149	Nariz	dourado	+	—	—	+	165	Urina	branco	—	+	—	+
150	Garganta	branco	+	—	—	+	166	Urina	dourado	—	+	—	+
151	Nariz	dourado	+	—	—	+	167	Pele	branco	+	+	—	+
152	Nariz	branco	—	—	—	—							

OBSERVAÇÕES: Nesta tabela a FAGO-SENSIBILIDADE, a HEMOLISE, o carater PLASMOCOAGULANTE e a sensibilidade à PENICILINA, quando presentes, acham-se indicados por um sinal positivo (+) e quando ausentes por um sinal negativo (—). As raças de estafilocócos ns. 11 - 23 - 30 são raças altamente toxigênicas, provenientes do INSTITUTO BUTANTAN. As raças isoladas de NARIZ e de GARGANTA foram isoladas de pacientes suspeitos como porta dores de estafilocócos e provenientes de um foco em que grassava uma epidemia de impetigo por aquêles germes. A grande maioria dêstes germes foi por nós isolada diretamente dos focos patológicos.

RESUMO

Na presente monografia fez-se o estudo das ESTAFILOCOCCIAS sob o ponto de vista médico, higiênico e bacteriológico.

Depois de chamar a atenção para a importância das estafilococcias nas várias especialidades médicas, o autor frisou o valor de tal estudo no que concerne tanto ao agente etiológico, como ao terreno em que a infecção se desenvolve, refrindo-se de modo especial aos fatores endócrino-metabólicos.

Estudaram-se ainda as várias formas clínicas de estafilococcias, havendo referência especial a formas cutâneas, ósteo-articulares, pulmonares, cárdio-vasculares, renais, do sistema nervoso, do aparelho digestivo e às formas septicêmicas.

Na parte de higiene, além do estudo da importância que representa a associação estafilococo-virus da gripe, referiu-se também o autor, com certo detalhe, às intoxicações alimentares de origem estafilocócica.

Fez-se um estudo cuidadoso de um surto epidêmico de impetigo neonatorum, tendo sido apontadas as prováveis causas, e instituídas as normas de profilaxia, normas que contribuíram, sem dúvida, para o perfeito êxito do combate à epidemia.

No que diz respeito à bacteriologia, estudaram-se minuciosamente os caracteres morfológicos e biológicos dos estafilococos, sendo de se notar as verificações em torno da presença ou não de ação patogênica de tais germes: ficou evidenciada a eficiência das provas de plasmogoaquulação e de hemólise no diagnóstico das espécies patogênicas, concluindo o autor que a adoção de uma nomenclatura baseada em tais provas facilitaria ao médico a interpretação dos exames bacteriológicos.

Finalmente foram considerados os vários métodos empregados no combate às estafilococcias, tanto os biológicos como os químicos, tendo-se feito um estudo comparativo no que respeita à ação das várias sulfas e da penicilina.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todos aquêles que direta ou indiretamente concorreram para a execução dêste trabalho, e somos grato de modo especial ao Sr. Dr. Luiz Geraldo da Rocha Azevedo, pela verdadeira

e inteligente colaboração que soube nos emprestar, e ao Sr. Casiodóro Moreno pela dedicação e eficiência com que nos auxiliou na parte técnica.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — ABRAHAN, E. P. e outros — *Lancet* 2: 177-178 '941.
- 2 — ADAMS, R. POLDERMAN, H. *New England J. of Med.* 225: 897 — '44, in *J. A. M. A.* 118(10):875 '942.
- 3 — ALDROVANI, C. — *Conferência prof. na Ass. Paul. Cirurg. Dent.* — 1942.
- 4 — ALVAREZ, W. C. — *Capítulo in Cecil "Text Book of Med. By Am. Authors"* — W. B. Saunders C. Philadelphia and London — 1943.
- 6 — ARMOUR, R. G. — *Capítulo in Cecil "A Text Book of Med. By Am. Authors"* — W. B. Saunders Co. Philadelphia and London — 1943.
- 8 — ARRENOW JR., H., BARRY WOOD JR., W., — *J. A. M. A.* 119(18):1491 '942.
- 9 — ASHCAR, H. — *Memorias do I. Butantan* 15:400-421 '941.
- 10 — BAGLEY JR., C. — *Capítulo in Christopher, F. — A Text Book of Surgery by American Authors* — W. B. Saunders Co. — Philadelphia and London — 1943.
- 11 — BAILAY, H. — *Demonstration of Physical Signs in Clinical Surgery* W. Wood and Co. — Baltimore — 1936.
- 12 — BAKER, R. D., DURHAM, N. C. — *South Med. J.* 35:240 '942, in *J. A. M. A.* 119:529 '942.
- 13 — BARBER, M. — *B. Med. J.* 1:407-409 '942.
- 14 — BARNES, B. — *J. Clin. Endoc.* 3(4):243-244 '939.
- 15 — BARNSTEIN, S. — *J. Bact.* 39: 383-387 '940.
- 16 — BASLER — *Med. Klin.* 35:1111 in *J. A. M. A.* 122(14):981 '943.
- 17 — BENIANS, T. H. C., WEBSTER, J. NEWMAN, A. G. — *B. Med. J.* 22-5-943: 623-626.
- 18 — BERENS, C., CHAPMAN, G. H., — *J. Bact.* 34:107 '942.
- 19 — BERGEY, D. H., e outros — *Manual of Determinat. Bacteriology* — W. Wilkins Co. — N. Y. — 1939.
- 20 — BIER, O. — *Bacteriologia e Imunologia* — Comp. Melhor, S. Paulo — 1942.
- 21 — BIER, O. — *Rev. Assoc. Paul. Med.* 1(6): 415-423 '932.
- 22 — BIGER, J. W. — *Manual de Bacteriologia* — trad. Ballesteros, E. Z. — Man. Marin Ed. — Barcelona 1936.
- 23 — BLAKE, F. G. — *Capítulo in Cecil "Text Book of Medicine By Am. Authors"* — W. B. Saunders — Philadelphia and London — 1943.
- 24 — BOYD, W. — *"Surgical Pathology"* — W. B. Saunders Co. — Philadelphia and London 1936.
- 25 — BOYD, W. — *"The Pathology of Internal diseases"* — Lea & Fibiger, Philadelphia 1940.
- 26 — BREEN — *Capítulo in Cecil "A Text Book of Medicine By Amer. Authors"* — W. B. Saunders — Philadelphia and London — 1943.
- 27 — BRUGSCH, T. — *"Tratado de Patologia Medica"* — Labor S. A. — Barcelona, Madrid, B. Aires — 1933.
- 28 — BUCH, M. T. — GOTH, A., — *J. Pharm. Exp. Therap.* 78: 164 '943.

- 29 — BURFORD, C. E., in 45.
- 30 — BURROWS, W., JORDAN E. O., "*Text Book of Bacteriology*" — 3.^a ed. Rev. Saunders 1942.
- 31 — BUTT, H. R., — *J. A. M. A.* 120(13): 1030 '942.
- 33 — CARVALHO LIMA — *Bacteriologia* — 3.^a ed. — 1939.
- 34 — CASTRO, B. M. — *Gaz. Cl. S. Paulo*, 37(11): 428-429 '939.
- 35 — CECIL, R. L. — "*A Text Book of Medicine By Am. Authors*" — W. B. Saunders Co. — Philadelphia and London — 1943.
- 36 — CHAIN, E., FLOREY, H. W., GARDNER, A. D., HEATLEY, N. G. — *Lancet* 2:226-228 '940.
- 37 — CHAPMAN, H. G. & BERENS, C. — *J. Bact.* 29: 437-448 '935.
- 38 — CHAPMAN, H. G., e outros — *J. Bact.* 28:343-363 '934.
- 39 — CHAPMAN, H. G., e outros — *J. Bact.* 41:431-440 '941.
- 41 — CHAPMAN, H. G., — *J. Bact.* 43:105 '942.
- 42 — CHICKERING, H. T. — *Capitulo in Cecil "A Text Book of Med. By Amer. Authors"* — W. B. Saunders Co. — Philadelphia & London — 1943.
- 43 — CHICKERING, H. T., PARK, J. H., — *J. A. M. A.* 72:617 '919.
- 44 — CHRISTIE, R. — *Australian J. Exp. Biol. S. M. Sc.* 18:397 '940 in *J. Lab. Cl. Med.* 26: 1941.
- 45 — CHRISTOPHER, F., — "*A Text Book of Surgery By Am. Authors*" — W. B. Saunders Co. — Philadelphia & London — 1943.
- 46 — CLEMENS, H. H., WEENS, H. S. — *J. of Ped.* 20:281 '942 in *J. A. M. A.* 119(7):591 '942.
- 47 — COHEN' E. L., *Lancet* 1:168 '942 — in *J. A. M. A.* 119(6):530 '942.
- 48 — COLE, R. — *Capitulo in Cecil "A Text Book of Med. By Am. Authors"* W. B. Saunders Co. — Philadelphia & London — 1943.
- 49 — COMROE, B. I., — *Arthritis and Allied Conditions* — Lea & Fibiger — Philadelphia — 1940.
- 52 — CRUICKSHANK, R. — *J. Pathol. Bact.* 43:1295-1303 '937.
- 54 — DARÁNYI, J., — *Centralblatt für Bakteriologia Parasitunkunde* 99:74-79 '926.
- 55 — DARIER, J., — *Compendio de Dermatologia* — Salvat Ed., Barcelona — 1935.
- 56 — DELAFIEL, M. E., STRAKER, E., TOPLEY, W. W. C. — *B. Med. J.* 1:145-150 — 1941.
- 57 — DETWEILER, H. K. — *Capitulo in Cecil "A Text Book of Med. By Am. Authors"* — W. B. Saunders. Co. — Philadelphia & London — 1943.
- 58 — DIENST, R. B., AUGUSTA, G. A., — *J. Lab. Cl. Med.* 27:663-665 '942.
- 59 — DORMER, B. A., GIBSON, M. — *South Af. J. Med. Sc.* 7:109 '942.
- 60 — DRAKE, F. R., MERVIN, T. S., CANUTESON, R. I. — *J. A. M. A.* 123(6):339-341 '943.
- 61 — DUNCAN, J. T., WALKER, J. — *J. Hyg.* 42:474 '942.
- 62 — DURAN, F. R., — *J. Exp. Med.* 58:161-181 '933.
- 63 — DURAN, F. R. — *J. Exp. Med.* 61:617-642 '935.
- 64 — ERRLESTON, C. — *Diseases of the myocardium — Capitulo in Cecil: "A Text Book of Medic. By American Authors"* — W. B. Saunders Co. — Philadelphia and London — 1943.

- 65 — FAIRBROTHER, R. W., — *Text Book of Bacteriology* — 3.^a ed. Mosby
 66 — FAIRBROTHER, R. W., — *J. Path. Bact.* 50:83-88-1940.
 67 — FAUST, E. C., — *Capitulo in Cecil* "A Text Book of Med. By Am. Authors". W. B. Saunders Co. — Philadelphia & London — 1943.
 68 — FINLAND, M., PETERSON, O. L., GOODWIN Jr. R. A., — *Proc. Soc. exp. Biol. & Med.* 51:262 '942.
 69 — FINLAND, M. PETERSON, O. L., STRAUSS, E. — *Arch. Int. Med.* 70:183 '942.
 70 — FINOCCHIARO, F. — *Anais Paul. Med. Cir.* 44:95 '942.
 72 — FISK, A., — *B. J. Exp. Path.* 21:311-314 '940.
 73 — FLEMING, A. — *Lancet* 1:732 '942.
 75 — FLEMING, A. — *Lancet* 2(25):434-438 '943.
 76 — FLEXMAN, H. — *J. A. M. A.* 122:(12):804-806 '943.
 77 — FLOREY, H. W., FLOREY, M. E., — *Lancet* 1:387 '943.
 78 — FLOREY, H. W., JENNINGS, M. A., — *Brit. J. Exp. Path.* 23:120 '942.
 79 — FRAENCKEL, A., — *Capitulo in Cecil* "A Text Book of Medic. By American Authors" — W. B. Saunders Co. — Philadelphia and London — 1943.
 81 — GAUMOND, E., — *Jornal dos Clínicos* 23(12) — Separata de '942.
 83 — GETTING, V. A., — *New Eng. J. Med.* 228:754 '943 in *Year Book Gen. Med.* 1943.
 84 — GHORMBY, R. K., — in 45.
 87 — GRANT, F. C., — *Internat. Abstr. Surg.* 72: 1941. in 35.
 88 — GOMPERTZ, J. L., MICHAEL, P., — *J. A. M. A.* 118:(15):1283 '942.
 89 — GOODMAN, M. H., — *Arch. Derm. Syph.* 47:640 '943.
 90 — GRATIA, A., — *Compt. Rend. Soc. Biol.* 116:650-652 1943.
 91 — GRATIA, A., — *Compt. Rend. Soc. Biol.* 111:159-161 1932.
 92 — GRATIA, A., — *Compt. Rend. Soc. Biol.* 115:1237-1238 '934.
 93 — GRATIA, A., — *Compt. Rend. Soc. Biol.* 116:344-346 '934.
 94 — GRATIA, A., — *Compt. Rend. Soc. Biol.* 115:1235-1237 '934.
 95 — GRAVES, B. C., WILLIAMS, R., MILES, A. A., — *Lancet* 24:736-738 '943.
 96 — GREEN, A. N., — *J. Exp. Path.* 21:38 '940.
 97 — HABBE, K., — *Deuts. Meed. Wocheschn.* 55:1506 '929.
 98 — HALL, W. H., SPINK, W. W., — *J. A. M. A.* 123:125 '943.
 99 — HARVEY, S. C., — in 45.
 100 — HAYMAN Jr., J. M., — *Capitulo in Cecil* — "A Text Book of Med. By American Authors" — W. B. Saunders Co. Philadelphia and London — 1943.
 101 — HELMOLZ, H. F., — *Am. J. Dis. Child.* 54:1 '937.
 102 — HILMAN, D., WALACE, E. H., — *J. Bact.* 43:12-13 '942.
 103 — JOBIN, H. — *Arg. Riog. Med.* 18:(5):189-195.
 104 — JOLEIF, N., ROSEMBLUM, L. A., — *J. Clin. Inv. Derm.* 5:143 '942, in *J. A. M. A.* 120(1):75 '942
 105 — JORDANS, E. D., — *Am. Med. Ass. Pres.* — 1927.
 106 — JORDANS, E. O., — *J. A. M. A.* 97:1704 '931.
 107 — JULIANELLI, L. A., — *Ann. Int. Med.* 16:303 '942, in *J. A. M. A.* 119(6):526 '942.
 108 — JULIANELLI, L. A., WIEGHARD, C. W. — *J. Exp. Med.* 62(11):31 '935.
 109 — KANOF, A. e outros — *J. A. M. A.* 121(1):11 '943.

- 110 — KEEFER, C. S., — *New Eng. J. Med.* 219:562-571 '938 — in Year Book Gen. Med. '939.
- 111 — KEEFER, C. S., e outros — *J. A. M. A.* 122:(18):1217-1224 '943.
- 112 — KEEFER, C. S., — *Capitulo in Cecil "A Text Book of Medicine By American Authors"* — W. B. Saunders Co. — Philad. & London — 1943.
- 113 — KEMKES, B., — *Centrab. fur Bakter. Parasitik Infektion.* 1.^a parte, 109:11.
- 114 — KINSELLA, R. A. — *Capitulo in Cecil "A Text Book of Medicine By Am. Authors"* — W. B. Saunders Co. — Phil. & London — 1943.
- 115 — KOLMER, J. A., BROWN, H., BUK, A. M. — *Arch. Int. Med.* 69:636 '942 in *J. A. M. A.* 119(8):676 '942.
- 116 — KOLMER, J. A., TUFT, L., — "*Clinical Immunology, Biotherapy and Chemotherapy in the Diagnosis, Prevention and Treatment of Diseases.*" — W. B. Saunders Co. — Philad. & London 1941.
- 117 — KRETSCHMER, H. L., — in 45.
- 118 — LA CORTE, J. G., — *Hospital, Rio,* 13(4):715-717 '938.
- 119 — LANDY, M., DIEKEN, D. M. in *J. A. M. A.* 121(9):680 '943.
- 121 — LEIFSON, E., — "*Bacteriology*" — Paul Hoeber ed.
- 122 — LEWINN, E. B., ZINZERMANN, I. — *J. Lab. Clin. Med.* 28:190 1942.
- 123 — LIBMAN, E., FRIEDBERG, C. K. — *Subacute Bacterial Endocarditis* — *Oxford University Press.* — N. York, Toronto & London — 1941 in *J. A. M. A.* 118(4):1261 '942.
- 124 — LICHTWITZ, L. — "*Functional Pathology*" — Grane & Straton — N. York — 1941.
- 125 — LOEB, L. — *J. Med. Researc.* 10:407-449 '903.
- 127 — LUMSDEN, L. L., NAN, C. A., STEAD, F. M., — *Pub. Health Rep.* 58:1497 '943.
- 128 — LYON, A. B. — *Am. J. Dis. Child.* 23:72 '922.
- 129 — MAC CALLUM, E. V., — *Orent-Keyles, E. Day, H. G.* "*Os novos conhecimentos da Nutrição* — Ed. Guanabara, R. de Janeiro — 1943.
- 130 — MAC CALLUM, W. G. — "*A Text Book of Pathology*" — W. B. Saunders Co. Philadel. & London — 1937.
- 131 — MC CORDOCK, H. A., MOCKENFUSS, R. S. — *Am. J. Path.* 19:221 '933.
- 132 — MC GUIRE, J. — *Capitulo in Cecil "A Test Book of Med. By American Authors"* — W. B. Saunders Co. — Phil. & London — 1943.
- 133 — MC KEOWN — *Brit. J. Surg.* 31:13 '943.
- 134 — MC LILLAN, N. W., GOLDBLOOM, A. — *Can. Med. A. J.* 46:136 '942 in *J. A. M. A.* 119(3):292 '942.
- 135 — MC NEAL, P. S., FOSTER, D. B., — *A. J. Med. Sc.* 202:874 '941.
- 136 — MC NEAL, W. J., FRISBEE, F. C., BLEVINS, A. — *Arch. Otholaryng.* 37:507 '943 in *J. A. M. A.* 122(12):833 '943.
- 137 — MC NEAL, W. J., FR SRBEE, F. C., MC RAE, M. A. — *Am. J. Path.* 12:281 '942 in *J. A. M. A.* 120(1):72 '942.
- 138 — MC ROBERT, G. R. e outros — *Brit. Med. J.* II:304 '934.
- 139 — MACKENZIE, J. — in 35.
- 140 — MARAÑON, G. — "*Manual de las Enfermedades Endocrinas*" Hacheth, B. Aires, 1938.

- 141 — MARKUS, H. — *Munc. Med. Wocheschr.* 88:1108 '941.
- 142 — MATHEW, P. W., SHERA, A. G. — *B. Med. J.* 1:258 '942.
- 144 — MESQUITA SAMPAIO, J. A., PAULA e SILVA, J. — *S. Paulo Med.* 3:81 '943.
- 145 — MICHAEL JR., M. — *J. A. M. A.* 118(11):860 '942.
- 146 — MORO, E. — *Capitulo in Fer, E. "Compendio de pediatria"* — Waisman, Koogan Ltda., Rio — 1939.
- 147 — MUCH, H. — *Biochem. Zeitsch.* 14:143-155 '1908.
- 148 — MUSSIO FOURNIER, J. C. e outros — *Arch. de la Clin. Inst. Endocr.*, tomo II, pág. 11.
- 149 — NETER, E. — *J. Bact.* 34:243-253 '937.
- 151 — OCHSNER, A., DEBAKEY, M., MURRAY, S. — *Am. J. Surg.* 40:292 '938.
- 152 — OCHSNER, A., DEBAKEY, M. — in 45.
- 153 — O'CONNOR, V. J. — in 45.
- 155 — OTTEMBERG, R. G. BERCH, M. — *J. A. M. A.* 113:1374 '938.
- 156 — PATRICK, A. — *J. Roy. Army M. Corps* 40:133 '923.
- 157 — PARK, J. H. — *J. A. M. A.* 72:617 '919.
- 158 — PARK, W. H., WILLIAMS, A. W. — "*Pathogenic Microgonisms*". Lea & Febiger. Philadelphia — 1933.
- 160 — PHEMISTER, D. B. — *Am. J. Roentg.* 12:1 '924.
- 161 — PILCHER, C., MEACHAM, W. F. — *J. A. M. A.* 123:330 '943.
- 162 — PILOT, I., AFREMOW, M. E. — *J. A. M. A.* 89:939 '927.
- 163 — PILSBURY, D. M., SHIRER, W. V., LEVINGOOD, C. S., NICHOLS, A. C., — *Am. J. Med. Sc.* 202:808-822 '941 — in *J. A. M. A.* 118(10):842 '942.
- 164 — PRADO, F. C. — *Anais Paul. Med. Cív.* 45:421 '943.
- 165 — RADAELLI F. — "*Malattie Cutanea*" — Pallardi ed., Milano — 1934.
- 166 — RAMMELKAMP, C. H., JEEFER, C. C. — *J. A. M. A.* 123(14):931 '943.
- 167 — REIMANN, H. A. — *Capitulo in Cecil "A Text Book of Med. By Am. Authors"* W. B. Saunders Co. — Philadelphia & London — 1943.
- 168 — RIBEIRO, G. N., — *Rev. Med. Cív. Brasil* — Rio 45(3):199-214.
- 170 — RIGDON e outros. — *Am. J. Path.* 10:424 '934 in *Mac Callum* (130).
- 171 — RIGDON, R. H., STOKEY, P. F. — *Surgery* 12:635 '942.
- 171a — ROCHA AZEVEDO — in *Prelo.*
- 172 — RORHBACH, R. — "*Compendio de Dermatologia*" — Ed. Guanabara — Rio, 1943 trad. prof. Rabelo Filho.
- 173 — ROST, G. A., — "*Enfermedades de la Piel*" — Ed. Labor, Barcelona, 1936.
- 175 — SAPHIR, O. — *Am. J. Path.* 11:143 '935.
- 176 — SAPHIR, O. — *Am. J. Path.* 33:88 '942.
- 177 — SATAKE, T. — *Bull. de l'Office d'Hyg. Pub.* 19:1627 '927.
- 178 — SCADDING, J. G. — *Quart. J. Med.* 6:425 '937.
- 179 — SCHELESINGER, B. E., MARTIN, N. H. — *Lancet* 1:527 '942 in *J. A. M. A.* 119(18):1532 '942.
- 180 — SCHNIEPER, A. — *Separata* — *Journal Suisse de Med.* ano 71 n.º 10 '941.
- 181 — SCHÖLZKE, K. H., — *Deutsh. Mediz. Wochenschr.* 67:842 '941 in *J. A. M. A.* 118(11):929 '942.
- 182 — SCHONFELD, W. A. — *J. A. M. A.* 121(3):177 '943.
- 183 — SEERRELL, W. H. — *J. A. M. A.* 123(5):280 '943
123(6):342 '943

- 184 — SEKELY, D. S. SWESKY, R. I. — *J. A. M. A.* 123(15):956 '943.
- 185 — SHINNER, D., KEEFER, C. S. — *Arch. Int. Med.* 68:851 '941.
- 186 — SIMONE, F. A. — *Arch. Surg.* 45:424-442 '942 in *Year Book Gen. Med.* 1943.
- 187 — SIMMONS, J. S., — *J. A. M. A.* 122(14):916 '944.
- 188 — SKINNER, D., KEEFER, C. S. — in 35.
- 189 — SLANETZ, L. W. — *J. Bact.* 43:105-106 '942.
- 190 — SLOCUM, G. G., — *South Med. J.* 35:765 '942.
- 191 — SLOCUM, G. G., LINDEN, B. A. — *Am. J. Publ. Health* 29(12): separata. '939.
- 192 — SLOCUMB, C. H. — *Capitulo in Cecil "A Text Book of Med. By Am. Authors"* — W. B. Saunders Co. — Philadelphia & London — 1943.
- 194 — SOMMA WEISS, WILKINS, R. W. — *Amer. J. Med. Sc.* 194:199 '937.
- 195 — SPINK, W. W., JERMSTA, L. J. — *J. A. M. A.* 118:1244 '942.
- 196 — STARR, L. C. — *Arch. Surg.* 4:567 '922.
- 197 — STEVENS, F. A. — *J. A. M. A.* 88:1957 '927.
- 198 — STOKES JR, J., WALMAN, I. J. — *Internat. Clin.* 1:115 '940.
- 199 — STOOKEY, P. F., SCARPELLINA, L. A. — *South Med. J.* 32:173-179 '939 — in *Year Book Gen. Medic.*, 1939.
- 200 — STRAKOSCH, E. A., CLARCK, W. G. — *Minnesota Medic.* 26:276 '943 in *J. A. M. A.* 122(8):565 '943.
- 201 — STRAUNFJORD, J. V. — *Northwest Medicine* 42:219 '943 in *J. A. M. A.* 123(8):509 '943.
- 202 — STRAUNFJORD, J. V., — *Northwest Medicine* 41:229 '942 in *J. A. M. A.* 120(5):401 '942.
- 203 — SUTTON — in 173.
- 204 — SWINGLE, E. L. — *J. Bact.* 29:467-490 '935.
- 205 — THOMPSON, R. D. H., DUBOS, R. J., — *J. Exp. Med.* 124:191-206 '938.
- 206 — TOPLEY, W. W. C., WILSON, G. S. — "*Principles of Bacteriology*" — Baltimore — 1937.
- 207 — TSUCHYA, H. M., TANENBERG, D. S. e outros — *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 51:245 '942.
- 208 — URBACH, E. — "*Enfermedades cutaneas y alimentación* — Ed. Labor, Barcelona — 1937.
- 209 — URBACH, E., BAUER, JOKI, — in 208.
- 210 — URBACH, E., *Sicher*, — in 208.
- 211 — VASCONCELOS, F. C., — *Rev. Cl. S. Paulo* 5(3):106-111 '939.
- 212 — WALSTON, D. — *J. Hyg.* 35:549-558 '935.
- 213 — WASKMAN, S. A. e outros — *J. Bact.* 43:9-10 '942.
- 214 — WERNECK, C., BAPTISTA, R. — "*Tratado clinico de Diagnostico Cirurgico*" — Ed. Leite Ribeiro e Maurillo, Rio de Janeiro — 1921.
- 215 — WHITE, E. C., HILL, J. H., — *J. Bact.* 43:12 '942
- 216 — WILENSKY, A. D. — *J. A. M. A.* 118(7):556 '942.
- 217 — WILENSKY, A. D. — *Arch. Surg.* 44:234 '942.
- 218 — ZINSSER, H., ENDER, J. F., FOTHERGILL, L. P. — "*Immunity — Principles And Application in Medicine and Public Health* — Mc Mill. Co. — N. York — 1939.
- 219 — ZUNZ, E. — *Compt. Rend. Soc. Biol. e Med.* 118:185-187 '935.