

INSTITUTO DE HIGIENE DE SÃO PAULO  
ESCOLA DE HIGIENE E SAÚDE PÚBLICA DO ESTADO  
DIRETOR PROF. G. H. DE PAULA SOUZA

BOLETIM N. 83

RELAÇÕES IMUNITÁRIAS ENTRE FEBRE  
AMARELA E OUTRAS INFECÇÕES  
CLINICAMENTE PARECIDAS QUE  
SE OBSERVAM NOS CLIMAS  
TROPICAIS E SUBTROPICAIS

DR. LUCAS DE ASSUMPCÃO  
Chefe de Serviço do Instituto de Higiene de S. Paulo.



## BOLETINS DO INSTITUTO DE HIGIENE

- N.º 1 — SOBRE ALGUMAS MEDIDAS ANTIMALÁRICAS EM MALAIA (Dr. S. T. Darling) — 1919.
- N.º 2 — PESQUISAS RECENTES SOBRE A OPILAÇÃO NA INDONÉSIA (Dr. S. T. Darling) — 1919.
- N.º 3 — INTOXICAÇÃO PELO BETANAFTOL NO TRATAMENTO DA UNCINARIOSE (Dr. W. G. Smillie) — 1920.
- N.º 4-5 — O PREDOMÍNIO DA LEPTOSPIRA ICTERO-HEMORRÁGICA NOS RATOS DE SÃO PAULO — BACIOS SEMELHANTES AOS DA PESTE ENCONTRADOS NOS RATOS DA CIDADE DE SÃO PAULO (Dr. W. G. Smillie) — 1920.
- N.º 6 — ENSAIOS DE CALORIMETRIA ALIMENTAR (Drs. G. H. de Paula Souza e L. A. Wanderley) — 1921.
- N.º 7 — EXISTÊNCIA E DISSEMINAÇÃO DO “ANCILOSTOMA DUODENALE” NO BRASIL (Dr. W. G. Smillie) — 1922.
- N.º 8 — A FEBRE TIFÓIDE EM SÃO PAULO E O SEU HISTÓRICO (Dr. Emilio Ribas) — 1922.
- N.º 9 — PROFILAXIA DO IMPALUDISMO NO BRASIL (Dr. Belisario Penna) — 1922.
- N.º 10 — PROFILAXIA DAS DOENÇAS VENÉREAS (Dr. E. Rabello) — 1922.
- N.º 11 — INVESTIGAÇÕES SOBRE A UNCINARIOSE (Dr. W. G. Smillie) — 1922.
- N.º 12 — ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DA FEBRE TIFÓIDE EM S. PAULO (Dr. F. Borges Vieira) — 1922.
- N.º 13 — ESTUDO DOS COMPONENTES DO ÓLEO ESSENCIAL DE QUENOPÓDIO. SUA APLICAÇÃO NA PROFILAXIA DA ANCILOSTOMOSE (Dr. S. B. Pessôa) — 1923.
- N.º 14 — VALOR DA DESINFECÇÃO NA PROFILAXIA DAS DOENÇAS INFECTUOSAS (Dr. F. Borges Vieira) — 1923.
- N.º 15 — ALIMENTAÇÃO NA IDADE ESCOLAR E PRÉ-ESCOLAR (Dr. A. de Almeida Jor.) — 1923.
- N.º 16 — INVESTIGAÇÕES SOBRE ALGUNS MÉTODOS PARA AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE RESPIRATÓRIA (Dr. A. de Almeida Jor.) — 1923.
- N.º 17 — O ESTADO DE SÃO PAULO E ALGUNS DE SEUS SERVIÇOS DE SAÚDE PÚBLICA (Dr. G. H. de Paula Souza) — 1923.
- N.º 18 — ALGUMAS CONSIDERAÇÕES SOBRE A MORTALIDADE INFANTIL EM SÃO PAULO (Dr. G. H. de Paula Souza) — 1923.
- N.º 19 — SERVIÇO DE ESTATÍSTICA SANITÁRIA (Dr. G. H. de Paula Souza) — 1924.
- N.º 20 — SUGESTÕES PARA A MELHORIA DA LEGISLAÇÃO SANITÁRIA ESTADUAL, SOBRE GÊNEROS ALIMENTÍCIOS (Drs. G. H. de Paula Souza e Nicolino Moreira) — 1924.
- N.º 21 — A PROVA DE SCHICK NA ESCOLA (Dr. F. Borges Vieira) — 1924.
- N.º 22 — A EDUCAÇÃO HIGIÊNICA NA ESCOLA (Dr. Nuno Guener) — 1924.
- N.º 23 — CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DAS REAÇÕES BIOLÓGICAS NA CISTICERCOSE (Drs. Gastão Fleury da Silveira, Samuel B. Pessôa e Clovis Corrêa) — 1927.
- N.º 24 — PORTADORES DE GÊRMENS. PESQUISAS DE LABORATÓRIO SOBRE AS FERRES TIFÓIDE E PARATIFÓIDE EM S. PAULO (Dr. A. Santiago) — 1927.
- N.º 25 — SOBRE A REAÇÃO DE KAHN (Drs. F. Borges Vieira e Gastão Fleury da Silveira) — 1927.
- N.º 26 — COLESTERINEMIA NA LEPRO (Dr. J. M. Gomes, Carlos Leitão F.º e Alexandre Wancolle) — 1928.
- N.º 27 — LEPRO (Dr. J. M. Gomes) — 1928.
- N.º 28 — TENTATIVA DE SELEÇÃO PROFISSIONAL (Dr. Monteiro de Camargo) — 1928.
- N.º 29 — CONSIDERAÇÕES SOBRE A EPIDEMIOLOGIA DE ALGUMAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS NA CIDADE DE SÃO PAULO — BRASIL (Dr. F. Borges Vieira) — 1928.
- N.º 30 — SOBRE A NOVA TÉCNICA DE REAÇÃO DE KAHN (Dr. Gastão Fleury da Silveira) — 1928.
- N.º 31 — MODIFICAÇÃO DO PODER COAGULANTE DO SORO SANGÜINEO NO DECURSO DA FEBRE TIFÓIDE (Dr. Benjamin Ribeiro) — 1928.
- N.º 32 — CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DAS REAÇÕES BIOLÓGICAS NA CISTICERCOSE (II) (Drs. Fleury Silveira e S. B. Pessôa) — 1928.
- N.º 33 — CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA DOSAGEM DOS SOROS ANTIPEÇONHENTOS (Dr. Lucas de Assumpção) — 1928.
- N.º 34 — OS FUNGOS NA TUBERCULOSE PULMONAR (Drs. J. M. Gomes e Clovis Corrêa) — 1928.
- N.º 35 — CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DOS HEMOPARASITAS DOS OFÍDIOS (Dr. Samuel B. Pessôa) — CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DAS HEMOGREGARINAS NO BRASIL (Dr. Clovis Corrêa) — 1928.
- N.º 36 — NOTA SOBRE A BIOLOGIA DA RHYPAROBIA MADERAE, FABR. (Drs. Samuel B. Pessôa e Clovis Corrêa) — 1928.
- N.º 37 — DESVIO DO COMPLEMENTO NA LEPRO (Drs. J. M. Gomes e J. Duarte do Prado Junior) — 1928.
- N.º 38 — OS LEVEMENTE INFESTADOS NAS CAMPANHAS SANITÁRIAS CONTRA A ANCILOSTOMOSE (Dr. S. B. Pessôa) — 1929.
- N.º 39 — A REAÇÃO DE KAHN NA LEPRO (Drs. Fleury da Silveira e J. M. Gomes) — 1929.
- N.º 40 — CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO ETIOLÓGICO DA MOLÉSTIA DE HODGKIN (Drs. A. Ayrosa, S. B. Pessôa e C. Corrêa) — 1929.
- N.º 41 — DESVIO DO COMPLEMENTO NA LEPRO — (3.ª comunicação) (Dr. J. M. Gomes) — 1929.
- N.º 42 — NOTAS SOBRE A FERMENTAÇÃO TARDIA NO FENÔMENO DE “CAMELÉONAGE” EM BACIOS DISENTERÍCOS (Dr. Lucas de Assumpção) — 1929.
- N.º 43 — VARIAÇÕES NA INCIDÊNCIA DAS PRINCIPAIS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS EM SÃO PAULO (Dr. F. Borges Vieira) — 1929.
- N.º 44 — ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO E BACTERIOLÓGICO DA MENINGITE CÉREBRO-ESPI-NHAL EPIDÊMICA NA CIDADE DE SÃO PAULO — BRASIL (Dr. Lucas de Assumpção) — 1929.
- N.º 45 — DAS DISENTERIAS NA CIDADE DE S. PAULO (Dr. Borges Vieira) — 1929.
- N.º 46 — EXAME BACTERIOLÓGICO DAS ÁGUAS DE ABASTECIMENTO DE CURITIBA (Dr. Lucas de Assumpção). — 1930.

**RELAÇÕES IMUNITÁRIAS ENTRE FEBRE AMARELA E OUTRAS INFECCÕES CLÍNICAMENTE PARECIDAS QUE SE OBSERVAM NOS CLIMAS TROPICAIS E SUB-TROPICAIS**

**DR. LUCAS DE ASSUMPÇÃO**



# RELAÇÕES IMUNITÁRIAS ENTRE FEBRE AMARELA E OUTRAS INFECCÕES CLÍNICAMENTE PARECIDAS QUE SE OBSERVAM NOS CLIMAS TROPICAIS E SUB-TROPICAIS.

**DR. LUCAS DE ASSUMPTÃO**

Chefe de Serviço do Instituto de Higiene de S. Paulo.

Se quisermos estudar as relações imunitárias entre febre amarela e outras doenças infecciosas clinicamente parecidas, julgamos indispensável, em primeiro lugar, verificar se há identidade etiológica entre a febre amarela clássica e a febre amarela silvestre.

De início deixamos afirmado aqui, baseado em nossos próprios estudos, feitos com o vírus isolado de doentes de febre amarela silvestre em confronto com o vírus da febre amarela clássica, a nossa convicção de que se trata do mesmo vírus, principalmente pelas provas imunitárias a que os submetemos.

Mas, como entre nós nem todos pensam assim, vamos, em primeiro lugar fazer algumas considerações sobre a febre amarela silvestre e relatar os resultados das nossas pesquisas com o vírus isolado de diversos doentes dessa nova modalidade da febre amarela.

Aragão (1), em conferência pronunciada em S. Paulo sobre a epidemiologia e profilaxia de febre amarela, diz existirem 4 tipos dessa doença: 1.º) A febre amarela urbana, própria das cidades do litoral de clima quente e úmido, e transmitida pelo estegomia; 2.º) a febre amarela rural, a qual se pode manter nas fazendas e em pequenas aglomerações humanas, em zonas de clima igual e elevado, onde os estegomias — que são também os seus transmissores — encontrem o “optimum” vital de temperatura para o seu desenvolvimento; 3.º) a febre amarela do planalto, que se observou em outras épocas no Estado de São Paulo e outros lugares do Brasil em forma epidêmica, mas somente nas estações de verão, desaparecendo à chegada do inverno, quando a baixa temperatura do lugar reduz e impede o desenvolvimento do estegomia, ainda aqui o seu transmissor; 4.º) a febre amarela silvestre, encontrada principalmente no interior das matas ou em suas proximidades e que, sem tendência para sair de seu habitat, só infecta quem vai à mata assim como a alguns animais aí encontrados, sendo transmitida por mosquitos silvestres.

A febre amarela silvestre foi estudada por Soper (2) e seus colaboradores, em uma epidemia ocorrida no Vale do Canaã, município de Santa Tereza, Estado do Espírito Santo, em março de 1932.

Referências, contudo, à presença em nosso continente dessa nova modalidade da febre amarela, datam aproximadamente de uns 60 anos. Foi assinalada pela primeira vez na Bolívia em 1887, por Camio e Ortiz. Entre nós, Lutz, dez anos depois, no Estado de S. Paulo, refere-se a casos na mata em

Funil, perto de Campinas, e também em Taboão perto de Taubaté. Em 1907, na Colômbia, médicos colombianos assinalaram um foco da forma silvestre da febre amarela, em localidade onde exames ulteriores demonstraram a não existência de estegomia.

A febre amarela silvestre foi descrita por Soper (loc. cit.) como sendo a febre amarela das zonas rurais, silvestres e fluviais, mas sem o concurso do *Aedes aegypti*. Peculiar à mata e transmitida por mosquitos silvestres, só infecta quem a frequenta. É extra-domiciliar, não sendo o homem o fator de importância na permanência do seu estado endêmico ou na disseminação do vírus. Apresenta, portanto, quadro epidemiológico inteiramente diferente do da febre amarela urbana e mesmo da rural, cujo transmissor é o *Aedes aegypti*. Estas, sendo doenças essencialmente domiciliárias, o fator homem é importante na sua manutenção.

O fato da existência de febre amarela sem o concurso do estegomia, fato até então desconhecido na epidemiologia dessa doença, fez com que alguns pensassem não haver identidade etiológica entre a febre amarela clássica e a sua nova modalidade silvestre.

Tecendo considerações em torno desse assunto, Bruno Rangel Pestana (1937) (3), em seu trabalho "Considerações epidemiológicas a respeito da febre amarela silvestre", no qual visa de preferência o seu estudo epidemiológico, aborda ainda outras questões, dizendo: "Não deixaremos, no entanto, de fazer alguns pequenos reparos a respeito do quadro clínico, dos exames histopatológicos, da prova de imunidade, da transmissão feita no laboratório do vírus silvestre pelo *Aedes aegypti* (*Stegomyia fasciata*) com o fim de demonstrarmos que por essas provas não podemos concluir pela identidade das duas moléstias".

De acordo com o título do nosso trabalho, vamos apenas focalizar o que Bruno Rangel Pestana diz sobre as provas de imunidade.

Ao referir-se à *prova de soro de proteção*, não a julga de grande valor prático no estudo epidemiológico da febre amarela, lembrando que em países nos quais esta moléstia não tinha sido observada "se nota um número elevado de soro-proteção (95%) fora de toda proporção com aqueles que se encontram geralmente nos países em que ela é endêmica", e que essa prova pode ser positiva em animais domésticos e silvestres "como observaram Findlay, Stafanopoulo, Davy e Mahaffy, examinando carneiros da Inglaterra onde não existe a febre amarela".

Das suas considerações em torno de todos os assuntos abordados, conclui: "Das considerações feitas por nós e no estado atual da ciência, podemos concluir que a moléstia que hoje reina no Estado de S. Paulo, não é a mesma febre amarela clássica, não devendo, portanto, ser registrada no nosso obituário como tal".

Bruno Rangel Pestana achou, portanto, insuficientes as provas então apresentadas para que se pudesse afirmar a identidade da febre silvestre com a febre amarela clássica, dizendo adiante: "Nada conhecemos publicado a respeito das qualidades do vírus da febre amarela silvestre e da sua relação de imunidade cruzada com o vírus da febre amarela clássica". E continua: "A não serem as ligeiras referências feitas por Soper e as de agora por Lucas de Assumpção, do Instituto de Higiene, que em nota prévia comunica ter isolado um vírus da doença da zona onde reina, no Estado de São Paulo, a moléstia chamada por Soper de febre amarela silvestre, nada encontramos na literatura sobre os vírus isolados como sendo fator etiológico da febre amarela silvestre, no que concerne às reações de imunidade cruzadas, para prova de identidade do vírus".

Por se tratar de uma nova modalidade da febre amarela, é pena que desde logo não aparecessem trabalhos de neutralização cruzada entre o vírus isolado desses doentes e o da febre amarela clássica.

Como já tivemos ocasião de dizer em trabalho anterior (4): "Soper e seus colaboradores, ao apresentarem a moléstia silvestre descoberta no Vale do Canaã, identificaram perfeitamente o mal, como sendo febre amarela, pelas suas manifestações clínicas, anatomopatológicas e pelo isolamento do vírus em macacos e camondongos. Se não publicaram estudos minuciosos sobre todas as propriedades do vírus isolado foi — a nosso ver — por julgarem desnecessário, visto terem verificado que o vírus isolado dos doentes de febre amarela silvestre era idêntico ao da febre amarela clássica".

Com referência à doença, confluem as opiniões em não admitir diferença entre a febre amarela silvestre e a febre amarela clássica. E, neste sentido, assim se expressa Aragão (5): "O consenso quase geral dos médicos que têm observado cuidadosamente a moléstia silvestre e especialmente daqueles que lidaram com a antiga febre amarela das cidades, em outros tempos, é que a moléstia silvestre não se diferencia da urbana transmitida pelo estegomíia, quer pelas suas manifestações clínicas, quer pelas lesões anátomo e histopatológicas, ou pelas reações de imunidade, etc., e que tão somente a epidemiologia é muito diferente num e noutro caso. Há quem alegue ser a moléstia silvestre mais benigna que a antigamente verificada nas cidades, o que a observação dos surtos atuais não justifica muito e, mesmo que assim sucedesse, não seria argumento decisivo para se considerar, só por isso, as moléstias diversas, da mesma forma que não são diferentes a escarlatina e a difteria no Rio e S. Paulo, embora sejam muito mais benignas na primeira do que na segunda dessas cidades".

A histopatologia do fígado dos casos de febre amarela silvestre ocorridos na epidemia que se verificou em diversas localidades do Estado de S. Paulo, em 1936-1937, (cujo vírus foi por nós isolado e identificado) foi estudado pelo dr. João Montenegro (6), no Instituto Bacteriológico de S. Paulo (atualmente Instituto Adolfo Lutz) que no resumo e conclusões do seu trabalho diz: "Nossos estudos se baseiam em 182 casos suspeitos de febre amarela silvestre, verificados no Brasil, Estado de S. Paulo, de dezembro de 1935 a fevereiro de 1937 e dos quais 105 foram considerados positivos ao exame histo-patológico do fígado".

"Concluimos que as lesões hepáticas da febre amarela silvestre são idênticas às da febre amarela urbana".

\* \* \*

Em trabalho por nós apresentado à Seção de Higiene e Medicina Tropical da Associação Paulista de Medicina, em 1937 (7), revelamos ter isolado de diversos casos de febre silvestre, na epidemia que então se observava no Estado de São Paulo, um vírus que só era obtido do sangue dos doentes nos três primeiros dias da doença, sangue que se mostrava estéril nos diversos meios aeróbios e anaeróbios comuns de laboratório. Verificamos ser êsse vírus; a) filtrável em velas Berkefeld, Chamberland e em filtros Seitz; b) não patogênico para coelho, cobaia e camundongo em inoculação intraperitoneal e subcutânea; c) patogênico para camundongos brancos em inoculação intracerebral, nos quais produzia encefalo-mielite mortal, de maneira idêntica ao vírus da febre amarela.

O comportamento desse vírus em macacos *rhesus* foi verificado pelo dr. P. C. Antunes (8), nosso companheiro de Instituto, que inoculou o vírus que

isolamos em 9-III-1937, do doente P. A., n.º 8, de Lavrinhas, tendo concluído "que o vírus em questão se comportou de maneira idêntica ao da febre amarela urbana quando inoculado em *rhesus*".

O primeiro vírus que obtivemos nessa epidemia foi o do doente P. B., n.º 2, de Rocinha, isolado em 11-II-1937. Com êle e o vírus da febre amarela clássica fizemos prova de neutralização cruzada. Tomamos o sôro de uma pessoa por nós vacinada no Instituto de Higiene com o vírus neutrópico da febre amarela (vacina fornecida pela Fundação Rockefeller) e verificamos que êsse sôro neutralizava — em prova de proteção intraperitoneal — tanto o vírus neutrópico da febre amarela como o vírus isolado do nosso doente n.º 2; de outro lado, o sôro dêste doente, após o seu restabelecimento, neutralizou o vírus neutrópico da febre amarela, como pode ser visto nos protocolos das provas de proteção dêsse nosso trabalho (loc. cit.). Fizemos, portanto, uma verdadeira prova de neutralização cruzada entre o vírus isolado de um doente de febre amarela silvestre e o vírus da febre amarela clássica.

Também obtivemos resultado idêntico em prova de proteção *intracerebral* (9).

\* \* \*

Não tendo chegado ao nosso conhecimento trabalhos de imunidade cruzada entre o vírus da febre amarela silvestre e o da febre amarela clássica, resolvemos continuar êsses estudos com o vírus por nós isolado. Tivemos ocasião de apresentar à Associação Paulista de Medicina, em agosto dêste ano (1943), os resultados dêsse nosso estudo, em que fizemos provas de imunização e neutralização cruzadas entre o vírus neurotrópico da febre amarela clássica e o vírus isolado em São Paulo de doentes de febre amarela silvestre, na epidemia de 1936-1937 (loc. cit.), da qual passamos a dar um resumo.

Ainda conservamos, no Instituto de Higiene, as amostras obtidas dos doentes ns. 2, 8, 10 e 12, sendo que, a n.º 12, isolada do doente P.I.R. em 3-V-1937, é a mais importante, visto tratar-se de fonte isolada de doente cujo falecimento possibilitou o exame histopatológico do fígado, sendo êsse exame positivo, revelando o quadro da febre amarela

O nosso trabalho foi feito com as fontes isoladas dos doentes ns. 2 e 12.

Imunizamos camundongos, coelhos e cobaias com o vírus neurotrópico da febre amarela clássica F 654, e com as duas amostras D 2 e D 12 isoladas de doentes de febre amarela silvestre. Com os camundongos imunizados foram feitas provas de imunização cruzada; com os sôros dos coelhos e cobaias as provas de neutralização cruzada.

I — *Provas de imunização cruzada* — As provas de imunização cruzada foram feitas com os camundongos imunizados:

1 — Os camundongos vacinados com a fonte neurotrópica da febre amarela clássica foram inoculados no cérebro com as amostras D 2 e D 12, sobrevivendo todos. Os camundongos normais e do mesmo pêso, injetados nas mesmas condições, morreram de encefalite.

2 — Em dois grupos de camundongos — um, de vacinados com a amostra D 12, outro, de camundongos normais — foi inoculado no cérebro o vírus neurotrópico da febre amarela clássica (0,03 cc. da diluição a 1:5000), sobrevivendo 80% dos imunizados com a fonte D 12 e morrendo todos os testemunhas.

3 — Em um terceiro grupo de provas foram experimentados os camundongos imunizados com a amostra D 2, idêntica à D 12, nos quais foi inoculado, sempre no cérebro, em dois grupos de camundongos, o vírus da amostra D 12 (0,03 cc. da diluição a 1:5000), e em um outro grupo o vírus neurotrópico da febre amarela (0,03 cc. da diluição a 1:1000). Como provas testemunhas, êstes

virus foram inoculados em igualdade de condições em dois grupos de camundongos normais. O resultado foi idêntico aos anteriores, sobrevivendo a quase totalidade dos camundongos vacinados com a amostra D 2, tendo morrido todos os testemunhas.

Também foram feitas provas demonstrando imunização cruzada entre o virus neurotrópico da febre amarela e a amostra D 12, mas fazendo as inoculações dos virus no peritônio dos camundongos, com injeções de solução de goma no cérebro, pelo mesmo processo que são feitas as provas de proteção intraperitoneais.

Dessas experiências concluímos: a) camundongos imunizados com o virus neurotrópico da febre amarela clássica ficam imunes às duas fontes D 12 e D 2 dos virus isolados de doentes de febre amarela silvestre; b) camundongos imunizados com as fontes D 12 e D 2 também ficam imunes à inoculação do virus neurotrópico da febre amarela clássica; c) as fontes D 12 e D 2 também imunizam uma contra a outra.

II — *Provas de neutralização cruzada* — Estas provas foram feitas com sôros de coelhos e cobaias imunizados com o virus neurotrópico da febre amarela clássica e as duas amostras D 2 e D 12 isoladas de doentes de febre amarela silvestre. Como sôros contrôles foram usados sôros normais e sôro de um coelho imunizado com cérebro de camundongo normal.

A neutralização dos virus foi verificada em provas de proteção intracerebrais (inoculação intracerebral, em um grupo de cinco camundongos, da mistura de 0,015 cc. de sôro + 0,015 da diluição de virus).

Foram feitos os seguintes grupos de provas com sôros de coelhos:

1 — Verificação de neutralização do virus da fonte D 2 a 1:1000 com: a) sôro normal; b) sôro de coelho imunizado com cérebro normal; c) sôro de coelhos imunizados com cérebros de camundongos moribundos, com encefalite, das fontes D 2, D 12 e F 654. Foram os seguintes os resultados: com sôro normal (0/5) e com sôro de coelho imunizado com cérebro normal (0/5) não sobreviveu nenhum camundongo, de cinco inoculados em cada prova; com o sôro imune D 2 sobreviveram 4 em 5 inoculados (4/5); com os soros imunes D 12 e F 654 foram protegidos todos os camundongos inoculados em cada grupo (5/5).

2 — Verificação de neutralização da fonte D 12 a 1:1000 com os mesmos soros imunes do grupo de provas anteriores e idênticos contrôles. Resultado: morte de todos os camundongos testemunhas e sobrevivência da quase totalidade dos camundongos dos grupos inoculados, os quais foram protegidos pelos soros imunes D 2, D 12 e F 654.

3 — Verificação de neutralização da fonte F 654 do virus neurotrópico da febre amarela clássica a 1:5000, pelos seguintes soros imunes: D 2, D 12 e F 654. Contrôles idênticos aos das provas anteriores. Resultado: morte de todos os camundongos dos grupos contrôles e sobrevivência dos que faziam parte dos outros grupos, sendo estes protegidos pelos soros imunes D 2, D 12 e F 654.

Das provas feitas sobre neutralização cruzada, concluímos: a) as fontes de virus D 2 e D 12, isoladas de dois doentes de febre amarela silvestre, mostram-se imunologicamente iguais nas provas de neutralização cruzada; b) essas fontes de virus e o virus neurotrópico da febre amarela clássica também apresentam neutralização cruzada.

\* \* \*

No estudo das moléstias produzidas por virus, as provas de imunidade, principalmente as de imunidade cruzada, são de grande importância, sendo as mais das vezes as únicas a indicar etiologia diferente entre infecções clinicamente semelhantes.

Já no estudo das riquetsioses ou febre tifo-exantemáticas, produzidas por microorganismos ocupando posição intermediária entre bactérias e virus filtráveis, mas que podem ser filtráveis em velas pouco apertadas como Chamberland L 2 e Berkefeld, as diversas formas ocorridas no homem assemelham-se muito umas às outras, tanto nas suas manifestações clínicas como patológicas, mas apresentam transmissão diferente. Seria difícil o seu estudo não fossem as provas de imunidade cruzada. É o que vemos com os virus dos tifos transmitidos pelo piolho, pela pulga dos ratos e pelo carrapato, que formam tipos diferentes de tifo exantemático, mas nos quais as provas imunitárias nos revelam relações interessantes: uns, mostrando-se imunologicamente semelhantes; outros, não apresentando imunidade cruzada.

De fato, a unicidade das febres exantemáticas, principalmente pelas provas imunitárias, não poderia ser sustentada, embora tôdas elas apresentem um longínquo parentesco.

No estudo das relações existentes entre as febres exantemáticas do grupo americano, as provas de imunidade cruzada feitas entre nós por Lemos Monteiro e ainda por Dyer, Parker e Davis, e Davis e Parker, deixaram afirmado serem os virus do tifo de São Paulo e da febre maculosa das Montanhas Rochosas imunologicamente semelhantes.

No estudo da etiologia da influenza humana, também as provas imunitárias é que vêm orientando as pesquisas. A forma epidêmica da influenza é produzida por dois virus: Virus A e Virus B, agentes da influenza A e da influenza B, que são clinicamente indistinguíveis; mas esses virus não vacinam um contra o outro, não havendo imunidade cruzada na doença natural, nem na experimental. E também pelas provas imunitárias tem-se verificado: a) que a forma endêmica da influenza humana é ainda desconhecida, não sendo produzida pelos virus A ou B; b) que nem todos os doentes de influenza epidêmica são infectados por um ou outro desses dois virus, indicando a existência de mais agentes, ainda desconhecidos, produzindo a gripe ou influenza Y, clinicamente indistinguível das outras duas (sendo possível encontrar na mesma epidemia as três variedades de influenza).

No estudo dos processos mórbidos encefalitogênicos, também as provas imunitária vieram demonstrar a diversidade etiológica dos seus virus.

Na discussão da etiologia da encefalite letárgica, Doerr e Levaditi defendem a idéia de ser ela causada por uma raça neurotrópica ou encefalitogênica do virus herpético, distinta da raça dermatrópica. Mas, entre outros fatos que tornam duvidosa essa maneira de pensar, sobressai a prova imunitária, demonstrando que o sôro de convalescentes de encefalite letárgica não neutraliza o virus herpético.

As duas formas, japonêsa e S. Luiz, de encefalite, apresentam semelhanças clínicas, epidemiológicas e ainda no efeito de seus virus sobre os animais de laboratório (embora se constatem diferenças na gravidade das lesões); mas, imunologicamente, os virus são distintos, embora apresentem ligeiras relações. A prova de proteção no camundongo indica não haver imunidade cruzada entre os virus japonês e americano; e é por meio de provas de neutralização que se tem demonstrado a não existência de relações desses virus com os virus do herpes, poliomiélite, raiva, encefalomielite eqüina, coriomeningite linfocítica, etc..

Tôdas essas considerações que acabamos de fazer são apenas para focalizar a importância que assumem nesses estudos as provas imunitárias, principalmente as de imunidade cruzada.

Dengue. *Rift Valley fever* e *Sand-fly fever* formam um grupo de doenças, próprias dos climas tropicais e sub-tropicais produzidas por agentes infecciosos filtráveis, cujos vírus são isolados do sangue dos doentes e que clinicamente podem ser confundidos com a febre amarela.

Embora se trate de doenças circunscritas às regiões tropicais e sub-tropicais, não é, contudo, idêntica a sua distribuição geográfica: a febre amarela é limitada atualmente à África Ocidental e América do Sul; a dengue, a certas partes da América, Austrália, Índia, China, Grécia e África; ocorrendo *Sand-fly fever* nas mesmas partes do mundo onde a febre dengue é observada; e *Rift Valley fever*, só tendo sido assinalada, no homem, em Kenya.

Com respeito à febre dengue, o vírus é encontrado no sangue dos doentes nos 3 ou 4 primeiros dias da infecção, começo do período febril, como na febre amarela; mas difere desta pelo fato de poder o sangue ser infectante durante todo o período febril, o que se não observa na febre amarela.

Trata-se de um vírus filtrável nos filtros menos permeáveis. Ashburn e Graig, em 1907, verificaram que o soro de doente com dengue, após filtração em filtros de terra de infusórios, transmite a doença a pessoas sãs. Mais tarde, outros pesquisadores demonstraram filtrabilidade desse vírus em velas Berkeley e velas Chamberland L 2, L 3 e mesmo L 7 e L 11.

No que concerne à transmissão, é universalmente aceito ser a febre dengue transmitida pelo *Aedes aegypti*, semelhantemente à febre amarela rural e urbana. Como nestas, a transmissão do vírus da febre dengue do doente ao mosquito e dêste ao indivíduo susceptível, também não é um processo mecânico. Estegomias picando doentes de dengue nos primeiros dias da moléstia não transmitem a infecção nos seis dias seguintes, mas sim após o sétimo, geralmente do sétimo ao décimo dia em diante, como na febre amarela; e ainda, como nesta, o período de incubação do vírus no mosquito está na dependência da temperatura ambiente, podendo diminuir com o calor e aumentar com o frio. Na febre amarela, o estegomia torna-se infectante no quarto dia à temperatura de 37° e só no oitavo a 25°, levando 21 dias quando a 21°, não se tornando infectante a 10-15°, mas podendo tornar a sê-lo se, de novo, fôr colocado nas temperaturas que favoreçam o desenvolvimento do vírus e sua transmissão. Na febre dengue observa-se fato idêntico, deixando os estegomias de transmitir o vírus abaixo de 18°, recuperando o poder infectante quando a 18° ou mais, segundo experiências feitas em laboratório.

Clinicamente pode haver confusão entre dengue e febre amarela, principalmente onde coexistirem. Os dois quadros sindromais são semelhantes em muitos pontos, mas não iguais, bastando o fato de ser dengue uma doença exantemática e a febre amarela não.

Ricardo Jorge (10) disse que as semelhanças são mais aparentes que reais: "Plus d'un, en présence de la dengue, a pensé à la fièvre jaune, dans les temps où l'on ignorait encore le transport de son virus par les culicides. Depuis que l'on a démontré l'intervention du stégomyie dans la contagion de la dengue, cette idée paraît avoir pris corps dans certains esprits, qui inclinent à tenter un rapprochement, sinon une union, entre la dengue e la fièvre jaune. Nous tenons cette suggestion pour inacceptable, à moins que des preuves en sens contraire viennent à être produites; à son adoption s'opposent des considérations cliniques, étiologiques et épidémiologiques, que nous nous permettons d'exposer".

"Y a-t-il, vraiment, un parallélisme symptomatique quelconque entre les deux affections? Ce qui a évidemment attiré l'attention de ceux qui pensaient à la fièvre jaune, c'est la jaunisse; mais les infections ictérogènes sont nombreuses et personne n'aurait l'idée de les accoupler, en raison de ce simple effet, à la fièvre jaune. Or, tandis que dans cette dernière l'ictère, bien qu'il y ait

des cas qui en sont dépourvus, est un caractère fondamental, donnant son nom à la maladie, dans la dengue il n'est rien de plus qu'un caractère accidentel; de grandes épidémies défilent sans jaunisse, comme il est arrivé à Athènes. La rémission intervallaire et la dissociation du pouls et de la température, enregistrées dans la clinique de la dengue, se rencontrent, on le sait, et d'une manière bien saillante, dans la fièvre jaune".

Correndo a literatura sôbre o assunto vê-se que o quadro clínico apresenta divergências de uma região para outra, como também de epidemia a epidemia. Na opinião de G. Blang (11): "La fièvre jaune peut prêter à confusion dans les seules regions où les deux maladies coexistent; le cas s'est produit en 1905, à La Havane, où, pendant quelque temps, les deux maladies ont été confondues". Mas a ausência de estegomias pode afastar o diagnóstico de dengue.

Os doentes de dengue apresentam do primeiro ao segundo dia um eritema da face, peito, pescoço e braços, porém mais acentuado na face, acompanhado de congestão conjuntival (a congestão facial e conjuntival também se observa na febre amarela). Apresentam, em seguida, uma segunda erupção, que para uns é constante, aparecendo, para outros, apenas em dois terços ou a metade dos casos, erupção que se assemelha à do sarampo nas formas discretas, podendo ser fugaz e neste caso dificilmente visível, principalmente nas raças de côr.

Em recente tratado sôbre doenças humanas produzidas por virus, Rooyen e Rhodes (12), na discussão da etiologia da febre dengue, assim se manifestam: "It should be mentioned, however, that the accurate clinical diagnosis of dengue fever is by no means always an easy matter. For exemple, sporadic atypical cases of dengue may sometimes present clinical signs and symptoms simulating a variety of other febrile illnesses met with in the tropics, such as Papataci fever, malaria and mild yellow fever".

Passando ao assunto que mais nos interessa, que é o das relações imunitárias entre febre amarela e dengue, vamos ver que estas provas são de grande valor.

Está estabelecido que um ataque de dengue confere imunidade, embora ainda não se saiba da sua duração exata.

Blanc e Caminopetros e Giroud (13), verificaram que um sôro antiamarílico, preparado em Paris por Petit e Stephanopoulo, assim como o sôro de um convalescente de febre amarela, se mostraram inativos, não neutralizando o virus da dengue; de outro lado, Stephanopoulo constatou que os soros de convalescente de dengue se mostraram sem ação sôbre o virus amarílico, e que um macaco inoculado com dengue podia ser infectado com o virus da febre amarela. Mas Dinger e Snijders, em experiências feitas em macacos, verificaram, entre os que sobreviveram à inoculação com dengue, terem alguns resistido à infecção com o virus da febre amarela; contudo, o sôro desses macacos dengue-ímmunes não neutralizava o virus da febre amarela. É muito interessante o caso narrado por Henry Hanson, (14) de um indivíduo que teve a febre dengue, e, um ano após, a febre amarela.

O sôro humano de convalescentes de dengue, de fato, não neutraliza o virus da febre amarela, como muito bem demonstraram as provas de proteção feitas em camundongos com esse sôro e o virus amarílico, por Sharp e Hollar (15).

Do que vimos expondo, pode-se concluir ser possível uma dúvida clínica entre febre amarela e dengue, a qual poderá ser resolvida com provas de proteção — visto não haver imunidade cruzada entre elas.

A *Rift Valley fever*, ou hepatite enzoótica dos carneiros, é moléstia que também pode ser transmitida ao homem, embora raramente. Dá-se isso nos

pastores das regiões onde existem carneiros em período enzoótico, tendo sido ainda observada em pessoas que a adquiriram como infecção de laboratório.

De grande interesse é o conhecimento da distribuição geográfica da *Rift Valley fever* e da febre amarela. A *Rift Valley fever* é observada principalmente em Kenya (entre os carneiros), Uganda, Sudão Anglo-Egíptico, Sudão Francês, África Equatorial Francesa, não sendo encontrada na Nigéria, Costa do Ouro, Serra Leoa e Gâmbia; ao passo que a febre amarela é predominantemente doença da Costa Africana Ocidental, não se tendo estendido para o Sudão Anglo-Egíptico, nem para a parte ocidental da Ugândia, e nunca tendo atingido Kenya.

O vírus da *Rift Valley fever* apresenta grandes semelhanças com o da febre amarela, além da sua transmissão por mosquitos *Aedines* e muitas outras propriedades que lhes são comuns. Clinicamente, a doença se assemelha à febre amarela benigna.

O que acabamos de dizer está admiravelmente resumido no trabalho de Findlay e Mac-Callum (15), que vamos transcrever:

I — Pontos que servem para diferenciar os dois vírus:

"(1) Size. Both strains of yellow fever virus are approximately 18 to 27 m  $\mu$  (Findlay and Broom, 1933; Bauer and Hughes, 1935). Rift Valley fever is approximately 23 to 35 m  $\mu$  (Broom and Findlay, 1933). It must however be remembered that in dealing with these smaller viruses the margin of error involved in the method of estimating size is large.

(2) *Pathogenic range.* Sheep, goats, cows and many small rodents are highly susceptible to Rift Valley fever inoculated subcutaneously, but practically insusceptible to yellow fever.

(3) *In vitro immunity neutralization tests* with immune sera show no cross immunity.

(4) *In vivo immunity in animals.* Monkeys recovered from Rift Valley fever are susceptible to yellow fever and *vice versa*.

(5) *In vivo immunity in man.* A laboratory assistant (I. A. H.) who had an attack of yellow fever in 1931 also suffered from Rift Valley fever in 1934: in both illnesses the viruses were isolated from the blood".

II — Pontos em que a *Rift Valley fever* e a febre amarela apresentam notáveis semelhanças:

"(1) In man the clinical symptoms of Rift Valley fever are very similar to those of a mild attack of yellow fever.

(2) Those species of monkeys that react to yellow fever by a febrile reaction also show a febrile response to Rift Valley fever, while those species (chiefly African) that exhibit an afebrile infection with yellow fever, also show no signs of infection with Rift Valley fever virus (Findlay, 1932-33).

(3) Both yellow fever and Rift Valley fever produce necrosis of the liver with acidophilic intranuclear inclusions and Councilman lesions.

(4) Neurotropic strains can be obtained from both viruses and in both cases the encephalomyelitis is characterised by the presence of intranuclear inclusions (Mackenzie, Findlay and Stern, 1936).

(5) Both yellow fever and Rift Valley fever give rise to a lasting immunity in man.

(6) Evidence has been brought forward by Daubney and Hudson (1933) to show that Rift Valley fever like yellow fever is transmitted by aedine mosquitoes".

O fato de não existir imunidade cruzada entre essas duas infecções é de grande importância para diagnósticos retrospectivos e estudos epidemiológicos.

Existe, contudo, entre *Rift Valley fever* e febre amarela, o fenômeno ultimamente descrito da *interferência*.

Findlay e Mac-Collum (loc. cit.) descreveram a existência desse interessante fenômeno, relatando ação aparentemente antagônica dos vírus da *Rift Valley fever* e febre amarela quando inoculados simultaneamente no mesmo animal. Verificaram: a) que em 10 macacos *rhesus* inoculados no peritônio ou subcutaneamente com misturas de vírus pantrópico da febre amarela e vírus pantrópico da *Rift Valley fever* 7 ficaram protegidos; b) que na inoculação intraperitoneal em camundongos, com misturas do vírus neurotrópico da febre amarela e o vírus pantrópico da *Rift Valley fever*, a morte dos animais pode ser retardada, como também poderão alguns sobreviver; c) e que esta proteção não se dá se o vírus da *Rift Valley fever* for inoculado 24 horas antes do da febre amarela.

Rivers (17), comentando o trabalho de Findlay e Mac-Collum, lembra que o vírus da febre amarela em inoculação intraperitoneal raramente produz doença, ao passo que o da *Rift Valley fever*, nas mesmas condições, mata 100% desses animais e que, se o vírus amarelíco for inoculado algumas semanas antes da injeção de vírus da *Rift Valley fever*, os camundongos não serão protegidos, embora nêles se tenha desenvolvido imunidade ao vírus da febre amarela. Rivers termina êsses comentários com as seguintes palavras: "From the results of this work it is quite evident that a specifically acquired immunity was not responsible for the protection noted and that the protection lasted only a short time".

*Sand-fly fever* é uma infecção cujo vírus é transmitido pelo *Phlebotomus papatasi*. Trata-se de doença benigna, raramente mortal, conhecida por diversas denominações, das quais *febre de três dias* é a mais difundida. É observada nas regiões onde as condições climáticas secas e áridas permitem o desenvolvimento do *Phlebotomus papatasi*, como nas diversas regiões do Mediterrâneo e do Adriático, Índia, Egito e África. Na América do Sul, Cogollo Duque (18) cita recentemente epidemia de doença assemelhando-se à *sand-fly fever* em Arjona, departamento de Bolívar, Colômbia.

Esta epidemia atingiu 25% da população de Arjona, na estação seca do ano, apresentando os doentes febre durante dois a três dias, febre congestiva, com as mucosas bucal e faríngea congestionadas; às vezes epistaxis tão abundante que havia deglutição do sangue, o qual mais tarde era vomitado; congestão dos olhos, forte dor de cabeça, principalmente na região supra-orbitária; raquialgia intensa. Descreve o A. ter início a doença com calafrio, que se pode repetir duas a três vezes no primeiro dia, sendo possível crises sudorais, com febre geralmente alta, de 40 a 40,5 graus. A mortalidade foi praticamente nula, tendo sido encontrado na localidade o inseto vetor — o *Phlebotomus papatasi*.

O agente etiológico da *sand-fly fever* é um vírus filtrável, como foi verificado por Doerr e seus colaboradores, em 1908. Mais recentemente Shortt, Poole e Stephens (1934) (19) reproduziram típica *sand-fly fever* em voluntários humanos inoculados com sangue filtrado em velas Chamberland L3 e L5. Em um caso foram injetados *rhesus* com 10 cc de uma mistura de sangue citratado e sangue citratado-glicerinado de um doente de *sand-fly fever*, mistura essa filtrada em vela Chamberland L13 e guardada em geladeira durante 14 dias, tendo produzido reação febril, mostrando-se virulenta a mistura.

O período de incubação do vírus no *Phlebotomus papatasi* é de 7 a 10 dias, segundo Doerr (1909) e outros, não se infectando os voluntários picados antes do sétimo dia, sendo idêntica, mais ou menos, a conclusão a que chegaram ultimamente Shortt, Poole e Stephens (1934) (loc. cit.), verificando que esse período varia de 6 a 8 dias e que nas pessoas picadas o período de incubação

da doença é de 3 a 10 dias. No caso de voluntários inoculados com sangue infectado, o período de incubação pode ser de 3 a 4 dias.

O vírus da *sand-fly fever* não é patogênico para animais de laboratório, como verificaram Birt e outros. A inoculação de material infectante humano em coelhos, cobaias e cachorros deu resultados negativos. É, contudo, fracamente patogênico para macacos *rhesus* e *cynomolgus* produzindo apenas ligeiro aumento de temperatura, que atinge o máximo durante 3 a 4 dias. Nas experiências feitas por Shortt, Poole e Stephans (loc. cit.) em *rhesus*, verificaram êsses pesquisadores: a) a transmissão da infecção do homem ao macaco pela inoculação do sangue de doente de *sand-fly fever*; b) a transmissão de macaco a macaco pela inoculação intraperitonal de 5 cc de sangue de macaco infectado a macaco são; c) a transmissão de macacos infectados a voluntários são pela inoculação subcutânea de sangue. Os autores dizem que as pessoas inoculadas com sangue de macaco infectado com vírus da *sand-fly fever* parecem apresentar forma mais benigna do que a normal, podendo isso correr por conta da atenuação do vírus pela passagem em macacos. Pessoas inoculadas com a mesma quantidade de sangue fresco de macaco normal não apresentam reação febril (contrôle).

É bem diferente, portanto, o comportamento do vírus da *sand-fly fever* do da febre amarela. Nesta o sangue dos doentes nos três primeiros dias produz doença quase sempre mortal, principalmente em macacos *rhesus*, cujo sangue se torna altamente virulento para o homem durante todo o período febril. Quando resulta fatal a infecção para o *rhesus*, a sua autópsia pode causar a morte, como aconteceu aos primeiros pesquisadores que ignoravam o fato de se encontrar o vírus no cadáver do animal, o que não se observa no cadáver das pessoas que morrem de febre amarela.

Quanto às reações imunitárias, sabe-se que a infecção produzida pelo vírus da *sand-fly fever* deixa imunidade passageira, apresentando o sôro anticorpos protetores.

Não há uniformidade na opinião dos autores sobre a duração dessa imunidade. Doerr e seus colaboradores verificaram a permanência de anticorpos protetores em um indivíduo que tivera *sand-fly fever* dois anos antes. Mais recentemente, Shortt, Poole e Stephans (20) verificaram que um ataque de *sand-fly fever* confere certo grau de imunidade: "Cases which have contracted sand-fly fever appear to possess some immunity at the time of the next sand-fly fever season".

Rooyen e Rhodes (loc. cit.) dizem ser possível a existência de uma imunidade racial a essa doença, pelo fato de ter sido observado que soldados europeus, recém-chegados a lugares com *sand-fly fever*, são mais facilmente atacados do que os nativos

Não obstante ser passageira a imunidade na *sand-fly fever*, a presença de anticorpos neutralizando o vírus pode ser demonstrada *in vivo* e *in vitro*; mas na febre amarela a imunidade é absoluta, protegendo o indivíduo durante toda a sua vida, verificando-se existirem sempre anticorpos viricidas no sangue.

As provas de neutralização dos vírus são indispensáveis na identificação dos vírus de *Rift Valley fever*, dengue, *sand-fly fever* e febre amarela; contudo, maior dificuldade existe entre dengue e *Rift Valley fever*, por serem os respectivos vírus fracamente patogênicos para animais de laboratório, os quais são indispensáveis nas provas de proteção.

O fato da existência de icterícas epidêmicas de sintomatologia idêntica à da febre amarela, é assunto que também merece tôda a atenção, quando se discute o diagnóstico desta moléstia.

Em um período de dez anos, que vai de 1918 a 1928, Noguchi e seus colaboradores indicaram uma leptospira — a *Leptospira icteroides* — como agente etiológico da febre amarela, confundindo febre amarela com moléstia de Weil. Os estudos de Sellards e de Theiller e Schüffner (1927-28) mostrando que a *Leptospira icteroides* era idêntica à leptospira da moléstia de Weil, assim como os de Stokes, Bauer e Hudson (1927-28) transmitindo a febre amarela ao macaco e afirmando ser o seu agente etiológico um vírus filtrável — revelam que nesses período houve confusão por parte de Noguchi entre febre amarela e moléstia de Weil.

A moléstia de Weil apresenta, de fato, uma sintomatologia muito semelhante à da febre amarela, não lhe faltando os principais sintomas que caracterizam o mal amarílico: icterícia, albuminúria e mesmo anúria, hemorragias e o vômito preto. Mais ainda: semelhança das lesões anátomo e histopatológicas, e presença do agente etiológico no sangue, principalmente nos três primeiros dias, o qual, embora sendo uma leptospira — a *Leptospira icterohaemorrhagiae* — é filtrável em Berkefeld V, N e W.

Mesmo entre nós, estudos feitos por J. de Toledo Piza e L. Salles Gomes (1930) (21) chamam a atenção para a semelhança dessas duas doenças: “A moléstia de Weil é assunto que, sem dúvida, em interessar vivamente não só aos clínicos, como também aos higienistas, sobretudo por ter a sua existência na nossa terra se verificado concomitantemente com o reaparecimento da febre amarela. A sua semelhança com o tifo icteróide é muito grande, o que torna difícil, ou quiçá impossível o diagnóstico clínico diferencial das duas moléstias, se bem que, nos livros, isso se faça sem grande esforço... Mas, na prática, diante do doente, a coisa muda um pouco de figura...”.

Ricardo Jorge (22), em trabalho apresentado sobre uma epidemia de icterícia hemorrágica observada em Lisboa, discutindo o seu diagnóstico clínico, diz: “La fièvre ictéro-hémorrhagique réalise un schéma pathologique qu'on dirait la copie des traits de la fièvre jaune. La similitude clinique est frappante, et cette affinité semble d'autant plus surprenante que les deux infections n'ont rien de commun, ni comme virus ni comme mode de transmission. En ce sens, la maladie de Weil peut être dénommée *fièvre jaune minor* ou *nostras*, sans toutefois perdre de vue qu'elle acquiert parfois assez de malignité et que son domaine est à peu près cosmopolite”.

Uma questão também muito importante é a confusão possível das lesões anatomopatológicas entre a hepatite amarílica e a da espiroquetose intero-hemorrágica. Sabe-se que a autonomia histológica da hepatite amarílica é assunto ainda em discussão. Ricardo Jorge (loc. cit.) sobre o assunto assim se refere: “Le parallélisme des deux infections — Weillienne et amarillique — se poursuit dans le champ anatomo-pathologique. Le tableau de l'histologie viscérale dans l'ictère hémorrhagique est le portrait exact du protocole déjà classique de la fièvre jaune: aucune différence entre eux, si ce n'est l'intensité relative des ravages tissulaires — dans le rein, intégrité du glomérule et désintégration dégénération et nécrose de l'épithélium canaliculaire. Dans le foie, l'identité est flagrante: le canevas de soutien se maintient intact, mais les cellules hépatiques sont saisies par une sorte de révolution morphologique et vitale. Leur ordonancement s'efface, leur architecture s'écroule. Dissociées, séparées les unes des autres, elles se gonflent et se déforment. La graisse envahit leur cytoplasme; cette dégénérescence toutefois ne caractérise pas le processus, puisque la cellule pervertie par le métabolisme graisseux continue à vivre par l'activité de son noyau (Rocha Lima). Le cachet histo-pathologique est posé

par les cellules qui, en perdant leur noyau, tombent en nécrose — c'est la *nécrose de Councilman*, pas exclusive pour la fièvre jaune, comme on l'avait proclamé mais commune aux deux infections similaires. En même temps, l'activité nucléaire de quelques cellules se met en branle, par une sorte de réaction dérégulée: de la caryokinèse, des mitoses anormales, engendrant des noyaux atypiques, aux formes bizarres”.

Bruno Rangel Pestana (loc. cit.) discutindo este assunto nas suas “Considerações epidemiológicas a respeito da febre amarela e da febre amarela silvestre”, diz: “Não queremos dizer que a doença hoje reinante no Estado de São Paulo, seja a moléstia de Weil, uma espiroquetose, mas poderão elas se prestar a confusões com a febre amarela, conforme aconteceu em outros lugares, porquanto, tendo sido elas constatadas entre nós, outros casos possivelmente sejam verificados”. E mais adiante: “Interessante é também constatar que a moléstia sob o ponto de vista epidemiológico, se parece com a de Weil, pois, como diz Soper, a febre amarela silvestre é mais uma moléstia profissional em conexão com os trabalhos dos campos, o mesmo que é observado com a moléstia de Weil, a qual é hoje considerada como profissional e, portanto, sujeita às leis do trabalho”.

Clinicamente, é indiscutível, a moléstia de Weil pode ser confundida com a febre amarela, mas as provas de laboratório são extraordinariamente seguras: no seu diagnóstico, como sejam: pesquisa direta dos espiroquetas no sangue e urina em campo escuro, inoculação em cobaia, cultura em meios especiais, aglutinação com leitura em campo escuro, verificação do poder protetor do soro (prova de proteção em cobaia) e da lise da *Leptospira icterohaemorrhagiae* no peritônio de cobaia (fenômeno de Pfeiffer).

Por consequência, no diagnóstico diferencial entre moléstia de Weil e febre amarela, as provas de laboratório, com inoculações em animais sensíveis, e as provas imunitárias, tôdas concorrem para que se não estabeleçam mais confusões entre essas duas moléstias.

\* \* \*

Não havendo diferença imunológica entre a febre amarela clássica e a febre amarela silvestre, do exposto podemos concluir não existirem relações imunológicas entre a febre amarela em tôdas as suas formas e as doenças citadas — produzidas por agentes filtráveis infecciosos também próprios dos climas tropicais e subtropicais — com as quais poderia ela confundir-se.

Ressalta, portanto, o grande valor da neutralização do vírus de cada uma dessas infecções pelo soro dos convalescentes nas provas denominadas *provas de proteção*, não só para diagnóstico retrospectivo, como, principalmente, para estudos epidemiológicos, mormente na febre amarela, em que os anticorpos virídicas específicos permanecem após a infecção, até o fim da vida.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 — ARAGÃO, — H. B. — Epidemiologia e profilaxia da febre amarela — Conferência pronunciada no dia 11 de junho de 1937 no salão da Policlínica de São Paulo.
- 2 — SOPER, F. L., PENNA, H., CARDOSO, E., SERAFIM, J., FROBISHER, M. and Pinheiro, J. — Yellow fever without *Aedes aegypti*. Study of a Rural Epidemic in the Valle do Canaan. Espirito Santo, Brasil. — Am. Jour. Hyg., 1933 — Vol. XVIII.
- 3 — PESTANA, B. R. — Considerações epidemiológicas a respeito da febre amarela e da febre amarela silvestre. Anais Paulistas de Med. e Cir., 1937 — Vol. XXXIV, n.º 5.
- 4 — ASSUMPCÃO, L. — Provas de imunização e neutralização cruzadas entre o vírus neurotrópico da febre amarela clássica e o vírus isolado de doentes de febre amarela silvestre na epidemia de 1936-1937, no Est. de São Paulo. — Arquivos de Higiene e Saúde Pública, n.º 18: — maio de 1943.

- 5 — ARAGÃO, H. B. — Particularidades da febre amarela urbana e da silvestre no sul do Brasil. — "Livro de Homenagem" aos Professores Alvaro e Miguel Osório de Almeida — 1939 — Rio de Janeiro, Brasil.
- 6 — MONTENEGRO, J. — Diagnóstico anatomopatológico da febre amarela. — Arquivos de Higiene e Saúde Pública, n.º 3 — junho de 1937.
- 7 — ASSUMPÇÃO, L. — O vírus isolado dos doentes de febre amarela silvestre durante o último surto epidêmico verificado no Estado de São Paulo. Boletim n.º 61 do Instituto de Higiene de São Paulo, 1937.
- 8 — ANTUNES, P. C. A. — Nota sobre o vírus da febre silvestre isolado em São Paulo (Lida na Seção de Higiene e Med. Tropical da Associação Paulista de Medicina, em 4-IX-1937).
- 9 — ASSUMPÇÃO, L. — Prova de proteção intracerebral em camundongos, com o vírus isolado em São Paulo de um caso de febre amarela silvestre. Boletim n.º 62 do Instituto de Higiene de São Paulo, 1938.
- 10 — JORGE, R. — La dengue. A propos d'une épidémie nautique débitée à Lisbonne. Office International d'Hygiène Publique — T. 21, 1929, pag. 1531.
- 11 — BLANC, G. — No livro "Les Ultravirus des Maladies Humaines" de C. Levaditi e P. Lépine, 1938, Tomo II, pag. 832.
- 12 — ROOYEN, C. E., and RHODES, A. y. — Virus Diseases of Man — 1940, pag. 421.
- 13 — BLANC, G., CAMINOPETROS, J. e GIROUD, P. — Action du sérum antiarmyillique et du sérum contre la peste porcine sur le virus de la dengue. Bull. Acad. Med., V. 101, 1923, pag. 442.
- 14 — HANSON, H. — Some observations on dengue. Am. Journ. of Trop. Med. 1936, V. 16, pag. 371.
- 15 — SHARP, W. B. e HOLLAR, E. — Immunity in dengue fever. Am. Journ. of Trop. Med., 1935, V. 15, pag. 247.
- 16 — FINDLOU, G. M. and MACCOLLUM, F. O. — An interference phenomenon in relation to yellow fever and other viruses, Jour. of Path. and Bact., 1937, V. 44, pag. 405.
- 17 — RIVERS, T. M. — Lane Medical Lectures — Virus and Virus Diseases, 1939, pag. 57 (Stanford University Publication).
- 18 — COGOLLO DUQUE, J. — Uma epidemia de Papatasi en Arjona, Bolivar (Colombia) 1935. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana, n.º 7, julho de 1935, pag. 1143.
- 19 — SHORTT, H. E., POOLE, L. T. and STEPHENS, E. D. — Sandfly Fever on the Indian Frontier. The Ind. Jour. of Res. V. 21, 1933-34, pag. 775.
- 20 — SHORTT, H. E., POOLE, L. T. and STEPHENS, E. D. — Note on some experiments with Sandfly fever blood and Serum. — The Indian Jour. of Med. Res., V. 23, n. 1, july 1935, pag. 273.
- 21 — TOLEDO, PIZA, J. e SALLES GOMES, L. — Molestia de Weil em São Paulo. — Anais Paulistas de Med. e Cir., fevereiro de 1930, V. XXI, n.º 2.
- 22 — JORGE, R. — Une épidémie, a Lisbonne, d'ictère hemorrhagique d'origine hydrique contracté per os — Nosologie, Bacteriologie e Epidémiologie — Office Int. d'Hyg. Publ. T. 24, 1932, pag. 88.