

O "TYPHO EXANTHEMATICO DE S. PAULO" E SUAS RELAÇÕES COM A FEBRE MACULOSA DAS MONTANHAS ROCHOSAS, Á LUZ DAS PROVAS DE IMMUNIDADE CRUZADA

POR

J. LEMOS MONTEIRO

Um dos problemas de pathologia humana que mais têm preocupado, nestes ultimos tempos, a atenção dos experimentadores, muito especialmente em S. Paulo, é o da modalidade da febre exanthematica que surgiu na capital do nosso Estado e que foi denominada de "typho exanthematico de S. Paulo".

Da nossa parte, como de outros companheiros de trabalho em Butantan e alguns collegas de S. Paulo, não têm sido poupados esforços e mesmo sacrificios para sua elucidação sob o ponto de vista experimental, etiologico, epidemiologico, clinico e anatomo-pathologico.

Os resultados deste esforço perseverante, condensados já numa série de numerosos trabalhos publicados, necessitavam, porém, para nos levar a conclusões mais seguras, da collaboração dos experimentadores de outros paises, onde as differentes formas affins de rickettsioses são também estudadas e com as quaes fossem feitos certos estudos comparativos. Neste proposito, desejamos, desde logo, salientar esta collaboração que nos foi prestada pelos illustres experimentadores norte-americanos, R. E. Dyer, do National Institute of Health, de Washington e R. R. Parker, do Rocky Mountain Spotted Fever Laboratory de Hamilton, ambos do U. S. Public Health Service.

A elles enviámos, por via aerea, soros de animaes (macacos, cobaias e coelhos) immunizados, para que fossem realizadas as provas de protecção, assim como exemplares de carrapatos (*Amblyomma cajennense*), infectados com o nosso virus, para que pudessem, por sua vez, isolal-o, por simples picada ou inoculação, naquelles laboratorios norte-americanos.

Tanto Dyer como Parker, por communicação epistolar que nos fizeram, conseguiram o virus, infectando cobaias com os carrapatos que enviámos, trazendo assim nova confirmação aos resultados de transmissão experimental realizados em Butantan.

Por sua vez, retribuindo a remessa do nosso material, Parker enviou-nos, gentilmente, um lote de *Dermacentor andersoni* infectados com a febre maculosa das Montanhas Rochosas, para que tambem pudessemos realizar aqui os estudos experimentaes comparativos que tanto nos interessavam (*).

Pusemos parte desse precioso material á disposição de collegas que, entre nós, se interessam mais directamente pelo assumpto, e iniciámos, como fazem Dyer e Parker nos Estados Unidos, nossos estudos pelo isolamento, dos carrapatos enviados, do virus da febre maculosa das Montanhas Rochosas.

Nesta nota desejamos, apenas, consignar os primeiros resultados de algumas experiencias já feitas de immunização cruzada e o fazemos desde logo, em virtude do seu interesse e importancia para a elucidação do problema do nosso "typhus" e teceremos sobre elles alguns commentarios.

Isolamento do virus da febre maculosa das Montanhas Rochosas

Os carrapatos (*Dermacentor andersoni*) foram divididos em lotes de 5 e 6 exemplares. Um lote (com 5 exemplares) foi posto a sugar numa cobaia, permanecendo durante 4 dias; no fim deste tempo, 4 exemplares estavam ainda seguros, sendo retirados. Deste, 1 foi conservado para inoculação após maior prazo, 2 foram emulsionados e inoculados em 2 cobaias e 1 foi fixado para inclusão e cortes. Outro lote (com 5 exemplares) foi collocado na estufa durante 24 horas, em seguida emulsionado (sempre depois de convenientemente lavado) e inoculado em 2 cobaias.

Os resultados destas experiencias não serão agora tratados com maiores minucias, assim como as feitas com os outros lotes. Apenas relataremos os que interessam ao fim desta ligeira nota e que são os seguintes: *Cobaia* 1056. — Inoculada em 9. V. 33 com 1 cc. de emulsão (em 2,5 cc. de agua physiologica) de 2 *Dermacentor andersoni* infectados após se terem alimentado durante 4 dias na cobaia 1049. Foi a seguinte a evolução da infecção: após incubação de 3 dias, reacção febril durante 3 dias (40°,0; 39°,8; 40°,4.) Com esta ultima temperatura, 6 dias após a inoculação, foi sangrada e o sangue, emulsão testicular e emulsão de cerebro inoculados em outras cobaias normaes, assim como em 3 cobaias immunizadas, em differentes periodos, contra o "typho exanthematico de S. Paulo", correspondentes á 1.ª série de provas.

As cobaias normaes inoculadas com o material infectante para passagens do virus e como testemunhas tiveram, em geral, infecção caracteristica ou atypica, porém devidamente comprovada.

(*) Devemos aqui agradecer tambem ao dr. R. R. Parker a remessa de 3 tubos com vaccina contra a febre maculosa, que tem occasionado victimas entre os homens de laboratório, para que nos immunizassemos e aos nossos auxiliares immediatos.

Registemos, resumidamente, apenas os protocollos das cobaias que nos serviram para o isolamento do virus da febre maculosa e que, por sua vez, o forneceram para as provas de immunização cruzada que relataremos em seguida.

Cobaia 1072 (testemunha). — De pequeno porte, pesando cerca de 200 gms., foi, apesar disto, inoculada com 1 cc. de sangue da cobaia 1056. Não apresentou reacção acima de 38°6. no 4.º dia e no 5.º amanheceu mal, prestes a morrer, sendo sacrificada. Pela necropsia, exames feitos e prova de passagem, observou-se uma evolução atypica da infecção, facto que, portanto, se verifica com o virus da febre maculosa, em certas condições ligadas a uma menor resistencia ou estado de carencia do animal. A infecção se confirma, entre outros dados, pelo augmento do baço, exsudato peritoneal (encontrado nestas formas atypicas), presença, em numero consideravel, de Rickettsias nas cellulas mesotheliaes da parede peritoneal, e pela passagem do virus para outra cobaia, que teve evolução typica da infecção, como se vê pelo protocollo seguinte.

Cobaia 1087. — Inoculada com emulsão de testiculo e baço da cobaia 1072. A evolução foi a seguinte: 38°5, temperatura no dia da inoculação; 39° 1; 40°0; 39°8; 40°0; 40°0 com reacção escrotal e phenomenos hemorrhagicos; 38° 5; amanheceu morta em 27.V.33.

Para as outras series das provas de immunização cruzada, o virus da febre maculosa das Montanhas Rochosas usado foi obtido do modo que expomos a seguir:

Cobaia 1084 — Inoculada com 1 cc. de emulsão (em 2 cc. de agua physiologica após lavagem conveniente) de 1 *Dermacentor andersoni* infectado e que, 10 dias antes, se havia alimentado na cobaia 1049. (Uma outra cobaia, No. 1085, foi inoculada com o restante da emulsão e teve tambem infecção typica, com a seguinte evolução: 38°4, dia da inoculação; 39°0; 38°9; 40°0; 39°8; 39° 8; 40° 5, com reacção escrotal intensa, com phenomenos hemorrhagicos; 39° 0; amanheceu morta em 27.V.33, sendo feita passagem do virus para outra cobaia). A cobaia 1084, que interessa agora, teve a seguinte evolução thermica: 1.º dia, 38°4 (inoculação); 2.º, 39°0; 3.º, 38°8; 4.º, 39°0; 5.º, 40°0, quando foi sangrada e sacrificada. Embora somente no 1.º dia de reacção febril verifica-se, á necropsia, augmento accentuado do baço; nas cellulas mesotheliaes do peritoneo encontram-se raras rickettsias. Orgãos diversos foram fixados. Como a quantidade de sangue obtido não tivesse sido sufficiente para a inoculação das 4 cobaias immunizadas (2.ª série), das 4 vaccinadas com a vaccina preparada com *Amblyomma cajennense* infectados com o nosso virus (3.ª serie), assim como 3 testemunhas, preparámos uma emulsão, em 25 cc. de agua physiologica, constituida de sangue desfibrinado (3 cc.), testiculo (1/2), baço (1/3) e cerebro (1/4), da qual foi inoculada a dose de 2 cc. em cada animal. As testemunhas apresentaram infecção caracteristica. Mostremos apenas a evolução de uma dellas:

Cobaia 1093. — Inoculada em 23.V.33 com 2 cc. de emulsão de virus da cobaia 1084. A evolução da infecção foi a seguinte; temperatura no dia da inoculação 38° 3; nos dias seguintes: 38° 0; 39° 6; 40° 0; 40° 5; 40° 0; 39° 6; 39° 5. A cobaia apresentou reacção escrotal. Em 31.V.33 foi sacrificada, comprovando-se infecção typica, sendo colhido material para exame histologico e feita nova passagem do virus.

Immunização cruzada

Esta prova foi realizada em 3 séries de experiencias, com relação a 7 cobaias immunizadas seguramente com o typho de São Paulo e a 4 cobaias inoculadas com uma vaccina que preparamos com *Amblyomma cajennense* infectados com o nosso virus.

Os primeiros resultados podem ser assim resumidos:

1.^a Série: *Cobaia 914* — Sofreu a 1.^a inoculação do virus de S. Paulo em 25.XI.32 (2 cc. de sangue da cobaia 906); 2.^a inoculação em 5.I.33 (emulsão de cerebro da cobaia 937), não reagindo, mostrando-se immunizada. Em 15.V.33 foi inoculada com o virus da febre maculosa das Montanhas Rochosas (2 cc. de sangue da cobaia 1056). Não apresentou reacção alguma, a temperatura não sahindo da media normal (38° 0; 38° 5 e maxima de 38° 8) durante uma observação já de 15 dias.

Cobaia 986 — Foi inoculada com o virus (emulsão de cerebro da cobaia 974) em 23.III.33; apresentou, após 3 dias de incubação, reacção typica, febril, durante 6 dias, resistindo. Foi novamente inoculada com o nosso virus (proveniente de carrapato *Ambly.* Lote IXa, 4a. passagem) em 18.IV.33, mostrando-se immunizada. Em 15.V.33, foi inoculada com o virus da febre maculosa das Montanhas Rochosas (2 cc. de sangue da cobaia 1056). Não apresentou reacção alguma, o maximo da temperatura foi de 39° 2, num dia, durante uma observação já de 15 dias.

Cobaia 1022 — Foi inoculada, em 25.IV.33, por via subcutanea, com emulsão de cerca de 20 ovos de 1 *Amblyomma cajennense* infectada. Este carrapato foi alimentado novamente após a infecção por picada em cobaia doente e desovou 30 dias após a primeira alimentação, infectante, e 10 dias após a segunda alimentação. A cobaia teve infecção caracteristica: incubação de 4 dias, reacção febril durante 5 dias (com passagem positiva do sangue) e resistiu. Em 15.V.33 foi inoculada com o virus da febre maculosa das Montanhas Rochosas (2 cc. de sangue da cobaia 1056). Da mesma forma nenhuma reacção apresentou, a temperatura maxima foi de 39° 0, mostrando-se immunizada.

2.^a Serie: *Cobaia 988* — Foi inoculada em 27.III.33 com emulsão de 1 *Amblyomma cajennense* ♀ (Lote IX), infectado 11 dias antes. Não apresen-

tou reacção typica, pelo que em 2.V.33 foi inoculada com o nosso virus (emul. de cerebro da cobaia 1024), não reagindo e mostrando-se immunizada. Em 23.V.33 foi inoculada com o virus da febre maculosa (2 cc. de emulsão de virus da cobaia 1084), contra o qual tambem se mostrou immunizada, não apresentando até hoje reacção febril (1.VI.33).

Cobaia 989 — Inoculada em 27.III.33 com pequena quantidade de material oriundo da excreção de 1 *Amblyomma cajennense* infectado (Lote VI) 23 dias antes. Não apresentou reacção febril acima de 39° 2 e foi inoculada novamente, em 2.V.33, com o virus (emulsão de cerebro da cobaia 1024), não reagindo da mesma forma, mostrando-se immunizada. Em 23.V.33 foi inoculada com o virus da febre maculosa (2 cc. de emulsão de virus da cobaia 1084), não apresentando reacção febril e estando, portanto, immune tambem a este virus.

Cobaia 996 — Inoculada em 3.IV.33 com emulsão de 1 *Amblyomma cajennense* ♀ (Lote X) infectada 18 dias antes. Após incubação de 2 dias, apresentou reacção febril caracteristica durante 6 dias, resistindo, porém, á infecção e voltando a temperatura á media normal. Em 2.V.33 foi reinoculada com o virus de passagem (emul. de cerebro da cobaia 1024), não reagindo, o que confirmou a sua immunidade após a primeira infecção com o virus do *Amblyomma*. Em 23.V.33 foi inoculada com o virus da febre maculosa das Montanhas Rochosas (2 cc. de emulsão do virus da cobaia 1084), contra o qual tambem se mostrou immunizada, nenhuma reacção apresentando até hoje.

Cobaia 1053 — Inoculada em 2.V.33 com sangue da cobaia 1026 (virus de *Amblyomma*, Lote XIII, da 2.ª passagem). Após incubação de 5 dias, apresentou reacção febril caracteristica (com passagem positiva do sangue) durante 4 dias, resistindo á infecção. Em 23.V.33 foi inoculada com o virus da febre maculosa (2 cc. de emulsão de virus da cobaia 1084), não reagindo até esta data, mostrando-se, pois, immunizada.

3.ª Serie: Consta de 4 cobaias que foram vaccinadas, 2 com 1 dose e 2 com 2 doses, com uma vaccina que preparamos, utilizando *Amblyomma cajennense* infectados com o virus do "typho" de São Paulo. Esta vaccina demonstrou possuir valor antigenico, uma só dose immunizando a cobaia contra o nosso virus, o que melhor mostraremos em outro trabalho, onde daremos a technica que empregamos para o seu preparo.

Os resultados desta serie foram os seguintes:

Cobaia 1029 — Tomou a 1.ª dose de 0,5 cc. da vaccina preparada com *Amblyomma* (Lote XIII) em 28.IV.33; a 2.ª dose de 2 cc. em 5.V.33. Não apresentou reacção e 18 dias após foi inoculada com o virus da febre maculosa das Montanhas Rochosas (2 cc. de emulsão de virus da cobaia 1084). Não apresentou até esta data reacção febril, a temperatura mais elevada foi de 39° 0, num dia, podendo ser considerada como immune em relação ao virus inoculado,

maximé si se levar em conta o resultado com as testemunhas que tiveram infecção característica, como se viu com a cobaia 1093, já assignalada.

Cobaia 1031. — Como a 1029, sendo, porém, a 1.^a dose da vaccina de 1 cc. e a 2.^a de 2 cc. Após 18 dias foi inoculada com o virus da febre maculosa (2 cc. de emulsão de virus da cobaia 1084). Da mesma forma, não apresentou reacção febril, mostrando-se immune em relação ao virus inoculado.

Cobaia 1041. — Tomou 1 só dose da vaccina em 5.V.33 e 18 dias após foi inoculada com o virus da febre maculosa (2 cc. de emulsão de virus da cobaia 1084). Também não apresentou, até esta data, reacção febril, resistindo ao virus inoculado.

Cobaia 1042. — Como a 1041, sendo após 18 dias da vaccinação inoculada com o virus da febre maculosa das Montanhas Rochosas (2 cc. de emulsão de virus da cobaia 1084). A cobaia não apresentou reacção, porém amanheceu morta em 28.V.33. A necropsia foi somente feita no dia seguinte, não podendo, pois, ser aproveitado material para passagem. Verificou-se, em todo caso, que o baço apresentava tamanho normal, nada indicando ter sido a morte devida ao virus inoculado.

Verifica-se, portanto, que cobaias seguramente immunizadas em relação ao virus do "typho" de S. Paulo, após terem recebido uma ou mais inoculações, mostram-se também immunes relativamente ao da febre maculosa das Montanhas Rochosas, injectado posteriormente, decorridos periodos variaveis de tempo, até mesmo após mais de 4 meses da ultima inoculação do primeiro virus. O mesmo se verificou com 4 cobaias vaccinadas contra o nosso virus (vaccina preparada com *Amblyomma cajennense* infectados) e reinoculadas, 18 dias depois, com o da febre maculosa.

DISCUSSÃO

Os resultados acima mostram que os animaes immunes relativamente á febre exanthematica que tem surgido em São Paulo, o são também em relação ao virus da febre maculosa das Montanhas Rochosas, nas condições experimentaes descriptas.

Nos nossos estudos sobre o typho exanthematico de S. Paulo, desenvolvidos com maior minucia em trabalho publicado no tomo VI das "Memorias do Instituto Butantan", mostrámos que, pelos aspectos estudados, a infecção não se parecia filiar ao grupo que tem como typo o typho exanthematico classico, do velho mundo, onde se collocam outras modalidades, entre as quaes o typho endemico (do Mexico, Estados Unidos, etc.). Num quadro indicámos as principaes differenças experimentaes entre estas infecções.

Por outro lado, deixámos sempre accentuado que, relativamente ao comportamento experimental e outros caracteres dos respectivos virus, a nossa infecção apresentava maiores affinidades com a febre maculosa das Montanhas Rochosas.

As provas de immuniidade cruzada agora realizadas entre nós e na America do Norte trazem novo contingente a estas affinidades com esse grupo, que tem como typo a febre maculosa das Montanhas Rochosas, ao qual se filiam tambem a forma este desta ultima infecção, a "febre botonosa" e outras.

No nosso trabalho (1) dissemos, relativamente ao typho exanthematico de S. Paulo, que "embora não se possa ainda concluir em definitivo, parecem maiores suas relações com o grupo da febre maculosa das Montanhas Rochosas, constituindo, talvez, uma nova modalidade da infecção" e, "até que novos estudos sejam emprehendidos, os *corpusculos de Mooser*, que melhor se denominariam *Rickettsia mooseri*, deverão considerar-se distinctos da *Rickettsia brasiliensis*, responsavel pelo typho exanthematico de S. Paulo. O mesmo poder-se-á dizer, embora maiores suas affinidades, em relação á *Rickettsia rickettsi* Wolbach, responsavel pela rickettsiose das Montanhas Rochosas, assim como em relação ás outras especies descriptas, pertencentes ao genero creado pelo prof. Rocha Lima e responsaveis por outras rickettsioses".

Entre esses novos estudos, estão agora incluídas as provas de immunização cruzada.

E' assumpto em ordem do dia em sciencia a importancia que esta prova possa ter como elemento decisivo para a distincção de infecções de certos grupos, principalmente quando causadas por "virus". E' o caso do grupo variolico, ligado aos Chlamydozoarios, e do grupo das febres exanthematicas, ligado ás Rickettsias.

Relativamente ás rickettsioses, numa das suas divisões, o grupo do "typhus", apesar de ser positiva, sob certos aspectos, a prova de immunização cruzada entre duas importantes das suas modalidades clinicas, como o typho exanthematico classico ou epidemico e o typho americano ou endemico, a distincção entre ellas é acceita por muitos experimentadores, entre os quaes se colloca, agora, Charles Nicolle. Em estudo a respeito, Nicolle e Laigret (2) focalizam o assumpto de um modo experimental e acham que a prova deve ser feita sob certo criterio quanto á antiguidade da immuniidade, concluindo que, por ella, os virus dessas infecções são vizinhos, o que, porém, não demonstra que sejam identicos. Tambem, mais recentemente, o assumpto foi debatido por Ricardo Jorge (3), em communicação ao Comité permanente do Office International d'Hygiène Publique, da Liga das Nações, que diz: "o criterio da immuniidade cruzada prova que os dois virus são da mesma familia: um protege contra o outro. Deduzir dahi da sua identidade de natureza absoluta, é muito arriscado: o *cow-pox* protege contra o *small-pox* e reciprocamente, e entretanto as duas modalidades não se confundem".

Portanto, a prova de immuniidade cruzada seria util somente para distincção dos dois grupos e não das suas infecções componentes.

Si no caso dos typhos epidemico e endemico este modo de pensar, sobre a relatividade da prova de immunização cruzada, nos parece justificado, visto se possuirem outros elementos (de natureza experimental, epidemiologica e histopathologica) para a distincção das infecções, o mesmo talvez occorra quanto ao grupo da febre maculosa das Montanhas Rochosas.

Nestas condições e diante dos novos factos experimentaes trazidos pelas provas de immunização cruzada e com as quaes concordam as realizadas por Dyer e Parker, devemos considerar realmente a febre exanthematica que surgiu em S. Paulo (typho exanthematico de S. Paulo) (*1) como uma infecção do grupo da febre maculosa das Montanhas Rochosas, sinão muito proxima á propria infecção typo, na sua forma mais grave (typo oeste), pelo menos, e com mais razão, uma das suas modalidades nosologicas.

Este ultimo modo de ver, sobre ser o nosso "typho" uma variedade do grupo da febre maculosa, parece-nos mais acertado. Desta opinião já nos haviamos manifestado em palestra feita numa das reuniões semanaes no nosso Instituto e está consignado em trabalho que A. do Amaral e nós elaborámos (5) e onde fizemos um estudo geral sobre as differentes febres exanthematicas e procurámos classifical-as convenientemente, de accordo com os estudos ultimamente realizados em diversos paizes.

O "typho de S. Paulo", portanto, pertenceria a esse grupo, em virtude de provas valiosas, entre as quaes, agora, se junta a de immunização cruzada, que o desliga do grupo do "typhus" (*2). Seria, porém, uma variedade nosologica, porque entre elle e a infecção typo existem certos elementos differenciaes que, segundo pensamos, autorizam essa separação parcial.

Como variedade do mesmo grupo, tambem consideramos a forma Este da febre maculosa, que se distinguiria da forma typo, apesar da prova de immuniidade cruzada, pelo character clinico e experimental mais benigno e por certas lesões histologicas ainda recentemente postas em evidencia por Harris (6).

(*1) Esta designação refere-se á febre exanthematica que surgiu em S. Paulo, em zonas de preferencia de aspecto rural, objecto já de numerosos estudos. Não é improvavel, em todo caso, a existencia, entre nós, de outras modalidades das febres exanthematicas, do grupo do «typhus», a se julgar pelos resultados, que, com F. da Fonseca, já publicamos (4), relativos a um outro virus isolado de ratos da zona urbana da cidade e que, immunologicamente, tambem differe do que agora estudamos e estamos comparando com a febre maculosa.

(*2) Em carta, recebida ha poucos dias, Dyer nos communicou seus primeiros resultados sobre a immunização cruzada com a febre maculosa e com o «typhus» e que concordam, no primeiro caso, com os que assignalamos. Assim se manifestou a respeito: «Guinea-pigs recovered from typhus fever are not immune. A recovered spotted fever monkey has also been found immune to your virus».

Vejamos, rapidamente, a possível diferenciação da variedade de S. Paulo.

Sob o ponto de vista clínico, Piza (7), reconhecendo que mais se aproxima da febre maculosa, pode afirmar, embora sem concluir em definitivo, "que o mal que aqui appareceu não se enquadra perfeitamente em nenhuma das febres typho-exanthematicas conhecidas, desde que se leve em conta a molestia experimental, em cobaia, e o aspecto histo-pathologico do material humano".

Experimentalmente, si a pathogenicidade dos virus das duas infecções se mostra igualmente elevada, verifica-se com a nossa uma menor proporção de reacção escrotal e, portanto, uma menor constancia dos phenomenos hemorragicos para o lado da bolsa escrotal (*), como já assignalámos (1 e 8), assim como L. Salles Gomes (7).

Histo-pathologicamente, as principaes alterações que caracterizam a infecção de S. Paulo foram evidenciadas por J. Meyer (7) e um estudo comparativo, de natureza experimental, se impõe para melhor elucidação de possíveis elementos differenciaes.

Ainda se poderia considerar o aspecto epidemiologico, baseado na diversidade do transmissor intermediario. Esta diversidade talvez modifique biologicamente o agente infectuoso, embora as especies de Ixodideos possam transmittir experimentalmente ambos os virus. O da febre maculosa das Montanhas Rochosas, segundo nos communicou R. R. Parker, pode ser transmittido pelo *Amblyomma cajennense*, o que é de grande importancia para os Estados Unidos, onde este carrapato tambem existe. Este auctor prometeu-nos verificar si o *Dermacentor andersoni* pode, por sua vez, transmittir o virus da febre de S. Paulo.

Poder-se-ão ainda considerar como elemento de diferenciação as reacções sorologicas. Pela reacção de Weil-Felix, praticada com os differentes typos de *Proteus* X, A. Felix (9) considera o typho de S. Paulo uma nova variedade sorologica. Ha, além disso, interesse em se verificarem as relações do *Proteus* XL, de Carvalho Lima (10), que antigenicamente melhor corresponderia ao typho de S. Paulo, com a febre maculosa das Montanhas Rochosas.

Será, finalmente, necessario estudar immunologicamente as infecções deste grupo, de accordo com o criterio estabelecido por Nicolle e Laigret (2) para as infecções do grupo do "typhus" e tambem realizar a prova de immunização cruzada sob um criterio quantitativo, isto é, quanto ás doses minimas infectantes dos virus respectivos, assim como provas de protecção com os respectivos soros

(*) Em algumas passagens com o virus da febre maculosa, que já praticámos, inoculando-o por via subcutanea, não observámos reacção escrotal, ao contrario do que supunhamos.

immunes (*) e outras que nos dariam os detalhes e nuances immunologicos, como a reacção do desvio do complemento (estudo que já iniciámos com J. Travassos) etc., pelos quaes se distinguiriam as infecções componentes de cada grupo da familia exanthematica ou rickettsioses.

RESUMO E CONCLUSÕES

Um estudo feito com o virus da febre maculosa das Montanhas Rochosas comparativamente com o virus da febre exanthematica de S. Paulo mostrou a existencia de estreitas relações immunologicas entre os dois, pelas provas de immunização cruzada. Aquelle virus foi conseguido graças á gentileza dos drs. R. E. Dyer, do National Institute of Health e R. R. Parker, do Rocky Mountain Spotted Fever Laboratory, de Hamilton, tendo o ultimo remetido um lote de carrapatos (*Dermacentor andersoni*) infectados, o que tornou possível o seu isolamento e estudo entre nós.

As provas de immunização cruzada foram feitas numa serie de cobaias immunizadas contra o "typho exanthematico de S. Paulo, e cobaias previamente inoculadas com uma vaccina preparada com carrapatos (*Amblyomma cajennense*) infectados com o nosso virus e contra o qual se mostra efficaz preventivamente.

Os resultados obtidos foram discutidos á luz dos modernos conhecimentos sobre as febres exanthematicas, sendo as seguintes as conclusões:

1. Cobaias immunizadas contra a febre exanthematica que surgiu em S. Paulo (typho exanthematico de S. Paulo), mostram-se tambem immunes em relação á febre maculosa das Montanhas Rochosas, não reagindo quando inoculadas com o virus desta ultima, oriundo de *Dermacentor andersoni*, infectados.

2. Cobaias vaccinadas contra o virus de S. Paulo, por meio de uma vaccina preparada com carrapatos (*Amblyomma cajennense*) infectados, não reagem

(*) A este respeito, Parker, fez alguns ensaios cujos resultados teve a gentileza de nos communicar e que transcrevemos no seguinte trecho de uma das suas cartas: «I am certainly very grateful for your kindness in sending the infected specimens of *Amblyomma cajennense* and the additional sera. These materials arrived today and your letter of the 22nd arrived yesterday.

All the female ticks were alive and two of the males. They are already on guinea pigs for feeding. After discarding the broken, contaminated and otherwise non-usable serum samples from the lot previously sent me, we had six specimens left for test. One was of the rabbit taken 17 days after termination of fever, the other five were all guinea pig sera; one taken 15 days, two taken 2 days, and two taken 1 day after defervescence. You will doubtless be interested to learn that three of these samples gave complete protection. These included the 15 and 17 day sera. The fourth sample gave a very considerable degree of protection, the fifth and sixth, not so much, but very definite protective value was present in both».

quando inoculadas, alguns dias depois, com o virus da febre maculosa das Montanhas Rochosas.

3. Cobaias e macaco imunizados contra a febre maculosa das Montanhas Rochosas mostram-se immunes em relação ao virus de S. Paulo, enquanto que cobaias imunizadas contra o typho exanthematico (typhus) não o são (resultado obtido e gentilmente communicado por R. E. Dyer).

4. O "typho exanthematico de S. Paulo" pertence ao grupo das febres exanthematicas que têm por typo a febre maculosa das Montanhas Rochosas, do qual constituiria, talvez, uma variedade.

ABSTRACT AND CONCLUSIONS

A comparative study made between the virus of the Rocky Mountain spotted fever and the virus of the "S. Paulo typhus" and based on cross immunity tests shows their close immunological relationship. The virus of the Rocky Mountain spotted fever was obtained through the kindness of dr. R. E. Dyer, of the National Institute of Health and dr. R. R. Parker, of the Rocky Mountain Spotted Fever Laboratory, Hamilton. From the latter was also received a lot of infected ticks (*Dermacentor andersoni*), which made possible the isolation and subsequent study of that virus in S. Paulo.

The cross immunity tests were made on a series of guinea-pigs immunized against the "S. Paulo typhus" and guinea-pigs previously inoculated with a bacterin prepared from ticks (*Amblyomma cajennense*) infected with the S. Paulo virus, against which it proves to be preventively efficacious.

The results of such tests are discussed in the light of our modern knowledge of the exanthematic fevers and seem to warrant the following conclusions:

1. Guinea-pigs immunized against the exanthematic fever that has appeared in S. Paulo (S. Paulo typhus) are found to be immune also in regard to the Rocky Mountain spotted fever since they do not react to an inoculation of the virus of the latter infection obtained from infected *Dermacentor andersoni*.

2. Guinea-pigs immunized against the S. Paulo virus by means of a bacterin prepared with infected ticks (*Amblyomma cajennense*) do not react when inoculated, some days later, with the virus of the Rocky Mountain spotted fever.

3. Guinea-pigs recovered from Rocky Mountain spotted fever are immune to the S. Paulo virus while typhus immune guinea-pigs are not immune; likewise, a recovered spotted fever monkey has been found immune to the S. Paulo virus, both of these observations having just been made by R. E. Dyer, as reported in a personal communication.

4. The "S. Paulo typhus", therefore, belongs in the group of exanthematic fevers whose type infection is the Rocky Mountain spotted fever, of which it may represent but a variety.

BIBLIOGRAPHIA

1. *Monteiro, J. Lemos* — Estudo sobre o typho exanthematico de S. Paulo — Mem. Inst. Butantan VI.1931.
2. *Nicolle, Ch. & Laigret, J.* — L'épreuve des immunités croisées dans les differents typhus (avec quelques considerations sur le mauvais emploi que l'on fait quelque fois de cette méthode) — Arch. Inst. Past. Tunis XXI (2):251.1932.
3. *Jorge, Ricardo* — La famille typo-exanthématique — Off. Intern. d'Hyg. Publ. Bull. Mensuel XXV (2):289.1933.
4. *Monteiro, J. Lemos & Fonseca, F. da* — Sobre um virus isolado de ratos da zona urbana da cidade e suas relações com o do typho exanthematico de S. Paulo — Brasil Medico XLVI (50):1029.1932.
5. *Amaral, A. do & Monteiro, J. Lemos* — Ensaio de classificação das Rickettsioses à luz de nossos actuaes conhecimentos — Mem. Inst. Butantan VII.1932.
6. *Harris, P. N.* — Histological study of a case of the Eastern type of Rocky Mountain spotted fever — Am. J. Path. IX (1):91.1933.
7. *Piza, J T.; Meyer, J. R. & Salles Gomes L.* — Typho exanthematico de S. Paulo, 1932.
8. *Monteiro, J. Lemos* — Comportamento experimental do virus — Brasil Medico XLV (48):1109.1931.
9. *Felix, A.* — The rabbit as experimental animal in the study of the typhus group of viruses — Trans. Royal Soc. Trop. Med. & Hygiene XXVI (4):365.1933.
10. *Lima, J. Carvalho* — Bacillo Proteus XL e typho exanthematico de S. Paulo. Brasil Medico XLVII (4):64.1933.

(Trabalho da Secção de Virus e Virustherapia do Instituto Butantan apresentado à Soc. Med. & Cir. S. Paulo, em I-VI-1933. Dado à publicidade in Bol. Soc. Med. & Cir. S. Paulo XVII:55.1933 et Brasil Medico XLVII(25):437.1933.)