616.911

O PAPEL DO ESTREPTOCOCO NO PÊNFIGO FOLIACEO (FOGO SELVAGEM) ESTUDO CLINICO-BACTERIOLOGICO

POR

B. MARIO MOURÃO

SUMÁRIO

CAPÍTULO I — Introdução.

CAPÍTULO II — Revisão bibliográfica de trabalhos sobre estreptococos nas dermatoses filiadas ao grupo do Pênfigo.

CAPÍTULO III — Orientação experimental.

CAPÍTULO IV — Casos clínicos.

CAPÍTULO V — Epidermoculturas:

A) Casos estudados.
B) Condições técnicas.
C) Material colhido:

1. Bolhas.
2. Crostas.
3. Punção em base de bolhas.

D) Semeaduras.
E) Resultados:

a) Epidermoculturas dos casos de Pênfigo Foliaceo:

1. Fase de invasão bolhosa.
2. Formas generalizadas crônicas.
3. Forma frusta.
4. Casos em regressão com sequelas da dermatose.
5. Casos curados, com e sem sequelas da dermatose

b) Epidermoculturas em 5 casos de Dermatite Herpetiforme de Duhring.
c) Epidermocultura em um caso de Pênfigo Agudo Febril.

CAPÍTULO VI — Hemoculturas:

A) Casos estudados.
B) Colheita de sangue e condições técnicas.
C) Semeaduras.
D) Resultados.

a) Hemoculturas em casos de Pênfigo Foliaceo:

1. Resultados gerais.
2. Resultados, considerando a fase ou forma clínica.
3. Resultados, considerando o início da dermatose.
4. Hemoculturas positivas para estreptococos. Relação entre a gravidade dos casos clínicos e o tipo de hemolise e virulência dos estreptococos isolados.
5. Hemoculturas positivas para estafilococos. Relação dos casos clínicos com a capacidade eritrocitolítica e cromogenicidade dos estafilococos isolados.
6. Hemoculturas positivas e quadro térmico.

b) Hemoculturas em 4 casos de Dermatite Herpetiforme de Duhring.
c) Hemocultura em um caso de Pênfigo Vegetante.
d) Hemocultura em um caso de Pênfigo Agudo Febril.

CAPÍTULO VII — Verificações "ante e post mortem":

A) Casos estudados.
B) Colheita de material.
C) Material colhido.
D) Semeaduras.
E) Animais inoculados.
F) Resultados.

I. Necropsias de casos de Pênfigo Foliaceo:

a) Estreptococos.
b) Outros germes isolados.

1. Resultados gerais.
2. Resultados obtidos particularmente a cada órgão ou material patológico.
3. Animais inoculados.
4. Dados cuja importância releva assinalar.

II. Punções cardíacas "post mortem".

1. Resultados gerais.
2. Dados cuja importância releva assinalar.

III. Hemoculturas "ante mortem".

IV. Casos de controle.

CAPÍTULO VIII — Identificação dos estreptococos.

A) Amostras estudadas.
B) Caracteres microscópicos.
C) Caracteres culturais.
D) Caracteres ecológicos.
E) Caracteres bioquímicos.
F) Ação patogênica.
G) Classificação sorológica.
H) Comentários.

CAPÍTULO IX — Pesquisas sobre as toxinas dos estreptococos hemolíticos isolados de doentes de Pênfigo.

A) Ligeiras considerações.
B) Ação eritrocitolítica.
C) Ação eritematogênica e toxicidade para pequenos animais:

1. Produção da toxina.
2. Inoculação em animais de laboratório.
3. Resultados.

D) Ação fibrinolítica:

1. Estreptococos e plasmas utilizados.
2. Técnica utilizada.
3. Resultados.

CAPÍTULO X — Discussão das pesquisas realizadas. Outros aspectos clínico-experimentais:

— Os estreptococos em Dermatologia.
— Os estreptococos do Pênfigo Foliaceo. A toxina eritematogênica. Reação da fibrinólise.
— A estreptococia cutânea no Pênfigo Foliaceo e na Dermatite Herpetiforme de Duhring.
— Hemoculturas positivas.
— A invasão cadavérica por estreptococos hemolíticos.

CAPÍTULO XI — Considerações e conclusões.

CAPÍTULO XII — Resumo.

CAPITULO I

INTRODUÇÃO

Problema algum de dermatologia tropical, na atualidade, se nos apresenta tão interessante quanto o estudo dessa curiosa e grave enfermidade cutânea, que grassa endemicamente em extensas áreas do interior do Brasil, denominada Pênfigo Foliaceo, nome científico, ou "Fogo Selvagem", nome popular.

Numerosas têm sido as contribuições aparecidas, nestes últimos anos, sôbre esta moléstia penfigosa, algumas dotadas de profunda originalidade e alto espírito investigador que, indiscutivelmente, ergueram um pouco o nebuloso véu que encobria sua obscura étio-patogenia.

Entre os trabalhos experimentais mais importantes, ressaltamos o de Lindenberg (1), que inoculou coelhos e cobáios com sangue de portadores de Pênfigo e de Dermatite de Duhring, obtendo nos animais inoculados lesões vegetantes, após um período de incubação variavel; obteve ainda Lindenberg, a reprodução dessas lesões por passagens seriadas e concluiu suas pesquisas, achando que o "Fogo Selvagem" é uma moléstia infecciosa, produzida por um virus que circula no sangue e é transmissivel a animais de laboratório. A Dermatite de Duhring e o Pênfigo Vulgar teriam a mesma etiologia.

Entretanto o trabalho de Lindenberg não foi confirmado por outros pesquisadores nacionais. Em colaboração com Artigas (2 e 3), no Instituto Butantan, em 1938, em intensivas experiências, visando a natureza infecciosa a virus, tivemos resultados negativos.

Em 1939, no Instituto "Conde de Lara", em trabalho de parceria com Vieira (4), também não conseguimos provar a etiologia a virus do Pênfigo Foliaceo.

Recentemente, publicamos um artigo de revisão (5), em que não conseguimos comprovar a existência de virus no Pênfigo, utilizando como *inoculum* líquido céfalo-raquidiano e orgãos retirados de necrópsias de indivíduos falecidos com a dermatose. Nesse trabalho, contudo, fomos de opinião que não se devem encerrar as pesquisas etiológicas neste campo de investigação, como se depreende das nossas conclusões:

1.º — No estado atual dos nossos conhecimentos não se pode afirmar a possibilidade da natureza infecciosa a virus do Pênfigo Foliaceo.

2.º — Não conseguimos em nossas experiências um quadro mórbido que caracterizasse a presença de virus dermo-, viscero- ou neurotrópico nos animais inoculados com material oriundo de doentes de Pênfigo Foliaceo.

3.º — Enquanto a etiologia do Pênfigo Foliaceo não for esclarecida, achamos que as pesquisas sôbre isolamento de virus devem ser continuadas, utilizando-se, entretanto, de condições experimentais originais.

Em vista de tais resultados resolvemos retomar a questão e iniciamos uma série de pesquisas no setor bacteriológico, visando uma nova pista de estudo. Ficamos realmente surpreendidos, desde o início das nossas experiências, com a relativa facilidade com que se consegue isolar estreptococos hemolíticos e viru-

lentos nos portadores de "Fogo Selvagem" e resolvemos, em vista desse fato, estudar metodicamente as bactérias piogênicas no Pênfigo e em outras dermatoses, bolhosas ou não.

Pertencendo atualmente a um serviço em que a menor das dificuldades consiste na obtenção de material patológico para averiguações laboratoriais, propuzemo-nos elucidar, tanto quanto possivel, o papel reservado aos estreptococos no quadro nosogênico do "Fogo Selvagem". E' o que pretendemos mostrar neste nosso despretencioso trabalho, fruto de demoradas e pacientes pesquisas clínico-bacteriológicas.

CAPITULO II

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DE TRABALHOS SÔBRE ESTREPTOCOCOS NAS DERMATOSES FILIADAS AO GRUPO DO PÊNFIGO

Nas dermatoses pertencentes ao complexo grupo do Pênfigo, entre as quais se inclue o Pênfigo Foliaceo ou Pênfigo Tropical (*), numerosos trabalhos, em várias partes do mundo, têm evidenciado a presença dos estreptococos: ou focalizando o seu aparecimento com simples achado bacteriológico de importância secundária, ou responsabilizando-o categoricamente como agente produtor da doença.

No Brasil, onde os estudos sôbre o Pênfigo Tropical despertaram grande interesse, em vista da frequência com que essa dermatose é observada em certas regiões do País, não fugimos à regra:

Aleixo (6), em 1917, constatou em material proveniente de bolhas, cocos estreptiformes. Vieira (7), em 1937, isolou estreptococos *viridans* e hemolíticos por hemoculturas. Artigas & Mourão (2 e 3), em 1939, assinalaram em material cutâneo de Pênfigo a presença de um estreptococo hemolítico. Aranha Campos (8), em 1942, conseguiu isolar estreptococos em cultura pura da corrente sanguínea de doentes de Pênfigo e, num caso, de gânglios enfartados.

Em vários paises da Europa e nos Estados Unidos as moléstias cutâneas filiadas ao grupo do Pênfigo são relativamente raras. Os pesquisadores lutam

(*) A denominação de Pênfigo Foliáceo é falha, não correspondendo aos vários quadros clínicos da moléstia. Vieira (26) classificou dermatologicamente o sindromo entre nós, no qual o tipo *foliáceo* é a fase da evolução clínica mais comum nas formas generalizadas crônicas. A denominação de Pênfigo Tropical foi proposta por Paranhos & Pedroso (27), em 1909, depois por Vieira (28), em 1922, e aprovada ou admitida por Artom (29), Guimarães (30), Aranha Campos (8) e outros estudiosos do assunto. Para melhor distinguir a variedade de Pênfigo que existe entre nós, a adoção médica do nome popular *Fogo Selvagem* seria conveniente. Durante a nossa exposição empregaremos indiferentemente as três sinonimias.

com escassez de casos clínicos e, êste fato, pode ser notado nos trabalhos que se referem ao papel dos estreptococos no Pênfigo. Mesmo assim, não são poucas as contribuições interessantes que compulsamos e que podem ser resumidas da seguinte maneira:

Eberson (9), em 1925, isolou do sangue total de 7 casos de Pênfigo Vulgar e, uma única vez, de líquido de bolhas contaminadas, uma bactéria cocóide, Gram positiva, pleomórfica, anaeróbia, a qual denominou de *Bacterium pemphigi*. De todos os casos os germes provaram ser sorologicamente idênticos. Duas das amostras isoladas foram utilizadas para a pesquisa da patogenicidade em animais de laboratório; o germe é avirulento para macacos e virulento para coelhos e cobáios, e neste último animal determina lesões cutâneas. Aponta a possibilidade de uma substância tóxica, secretada pelo *Bacterium pemphigi*, ser capaz de formar bolhas e vesículas. Fez uma grande série de controles, realizando hemoculturas com sangue de indivíduos normais e de doentes de outras dermatoses com resultados sempre negativos.

Shaleck (10), em 1925, descreveu um caso de Pênfigo Agudo Séptico, de evolução rápida, com erupção generalizada, no qual demonstrou a presença do *Bacterium pemphigi*. Na discussão do trabalho de Schaleck, Sutton (11) diz acreditar que esta forma de Pênfigo ocorre invariavelmente em açougueiros e veterinários, supondo que um estreptococo virulento poderia ser o agente responsavel. Schamberg (12), ainda comentando a comunicação de Schaleck, disse que teve a oportunidade de fazer pesquisas bacteriológicas em 12 casos de Pênfigo. Apenas, em um único caso, encontrou o "bacilo de Eberson". De numerosos pacientes cultivou estreptococos do sangue, depois da mais rigorosa assepsia da pele. Acha que o Pênfigo é uma doença infecciosa aguda, mas há dúvidas quanto ao agente patogênico. O estreptococo é um germe muito disseminado, encontrado sob as mais diversas condições, seja como saprófita, ou em certos casos, acarretando efeitos patogênicos específicos. Em vista dos seus achados acredita que a causa bacteriológica do Pênfigo ainda não foi esclarecida. O pleomorfismo do estreptococo sugere a possibilidade de ser o "bacilo de Eberson" um tipo pleomórfico do estreptococo.

Mc Even (13), em 1928, relatou um caso de Pênfigo Crônico e relacionou as manifestações clínicas com as observações bacteriológicas. O trabalho foi orientado, supondo ser a doença devida a uma infecção sanguínea de origem focal dentária. Isolou do seu caso estreptococos hemolíticos por hemocultura e as bolhas mostraram crescimento dos mesmos e estafilococos dourados. Na necrópsia isolou estreptococos hemolíticos de um abcesso do pescoço, do tecido

do baço e do líquido espinhal. As culturas de sangue do coração esquerdo nada revelaram e as do direito, em anaerobiose, revelaram crescimento de uma única colônia de *Staphylococcus aureus*, que acreditou ser de contaminação. Os estreptococos isolados durante a vida e os isolados na necrópsia mostraram os mesmos caracteres bioquímicos. Conclue serem as manifestações cutâneas relacionadas etiologicamente com a estreptocemia e que a invasão do sangue está em direta relação com a enucleação de focos dentários patológicos infectados por estreptococo. Schamberg (14), na discussão do trabalho, não compreendeu inteiramente se a infecção estreptocócica do abcesso periapical pudesse ser a causa do Pênfigo ou simplesmente um fator adicionado. Em doentes com lesões cutâneas, pode perfeitamente haver uma invasão estreptocócica da corrente sanguínea. Lembra o trabalho de Councilman, realizado há anos, que todo o doente morto com varíola, morre de infecção estreptocócica. Não há dúvida que a infecção dentária tenha agravado a doença, mas duvida que o estreptococo hemolítico seja a causa do Pênfigo. Acredita, todavia, que um estreptococo com caracteristicos próprios, possa ser a causa da doença. Acrescenta que o "*bacilo de Eberson é admitido pelo próprio Eberson como pertencente ao grupo dos estreptococos.*"

Arton (15), em 1928, num documentado trabalho, faz a descrição de um caso clínico de septicemia por estreptococo piógeno. No decurso da septicemia houve uma erupção generalizada de bolhas, aparecendo depois lesões papilomatosas, com o quadro clínico de Pênfigo Vegetante. Os sintomas da septicemia diminuiram com o aparecimento de tais formas mórbidas, e o caso involuiu lentamente de forma apirética, com tendência expontânea à regressão. Depois de um período de acalmia durante dois meses, a temperatura voltou ao tipo séptico, mostrando as hemoculturas a presença de estreptococos, surgindo uma erupção bolhosa difundida a todo o corpo, com os caracteres de Pênfigo Vulgar Agudo e alguns elementos com tendência à forma vegetante. A necrópsia confirmou a septicemia.

Prochazka (16), em 1929, no seu trabalho sôbre os estreptococos como causa de Pênfigo e de Eczema, apresentou a questão de que o estreptococo pode agir como agente patogênico, sob uma forma de desenvolvimento e de atividade especial, de modo a dar, em lugar de uma estrepto-septicemia com erupções bolhosas, o quadro do Pênfigo Crônico. Prochazka observou a existência na torrente circulatória de toxina estreptocócica em casos de Eczema, Erisipela, Eritema Polimorfo e Pênfigo e acredita que à tal substância se deva atribuir o Pênfigo, ainda quando não se consiga demonstrar bacteriologicamente a presença do estreptococo. Para sustentar o seu ponto da vista, êsse A. inoculou intradermi-

camente o líquido de bolha esteril em um indivíduo são. À inoculação seguiu-se um surto de Pênfigo Séptico; no sangue foi isolado um diplococo Gram positivo; curado o Pênfigo, uma injeção intradérmica de vacina estreptocócica determinou um grave choque anafilático. Com êste fato Prochazka pretendeu demonstrar a existência de uma toxemia estreptocócica. Radaeli (17), comentando o trabalho, indaga se a presença da toxina estreptocócica no sangue, tanto em doentes de Pênfigo quanto de Eczema, não seria mais facilmente explicavel pela existência de algum foco de infecção estreptocócica secundária, facil de verificar-se nessas doenças.

Mallard, Maire & Philibert (18), em 1931, expuzeram um caso de Pênfigo Agudo em um soldado que não apresentava qualquer antecedente mórbido. O Pênfigo apareceu no decurso de uma pleurite soro-fibrinosa aguda e com escarlatina benigna. Foi a primeira vez, como dizem os A. A., que um caso de Pênfigo foi notado durante a convalescença de escarlatina. Comentam que o estreptococo parece ser aquí a causa do Pênfigo.

Ciani (19), em 1931, em um caso de Pênfigo Vulgar, datando de um ano, verificou hemoculturas negativas e o líquido de bolhas mostrou repetidamente a presença de um estreptococo fortemente hemolítico. A cuti-reação, feita com vacina estreptocócica autógena, deu resultado positivo com o doente e negativo com os controles. O estreptococo era virulento para coelhos e ratos e avirulento para cobaios. A terapêutica consistiu na aplicação de vacinas autógenas, havendo rápida melhora do estado geral, abaixamento progressivo da temperatura, reaparecimento da forma bolhosa e cura da doença.

Radaeli (17), em 1931, nas conclusões de seu trabalho sôbre Pênfigo e Penfigóides, apresentado na XXVII.ª Reunião do Soc. Ital. de Derm. & Sifilografia, diz que as pesquisas bacteriológicas no grupo do Pênfigo deveriam ser especialmente orientadas em torno do "bacilo de Eberson", da eventual importância duma forma especial do estreptococo e do "bacilo de Radaeli"; até aquela ocasião nenhum daqueles germes forneceu dados seguros para a solução do problema etiológico.

Manca (20), em 1932, em um caso de Pênfigo Vulgar, seguido de forma recidivante de tonsilite lacunar complicada com parotidite, no qual isolou um estreptococo hemolítico do sangue e do líquido de bolhas, conclue que o Pênfigo Vulgar é um síndromo cutâneo, relacionado a vários agentes mórbidos, não se podendo, por isso, responsabilizar um único germe na gênese da dermatose.

Grace (21), em 1934, realizou um trabalho para verificar se a bacteriemia no Pênfigo era responsavel pela mudança do quadro leucocitário. Foram realizados exames bacteriológicos num caso de Pênfigo Vulgar e noutro de Pênfigo Vegetante. Em ambos isolou estreptococos hemolíticos em cultura pura no lí-

quido flictenar durante a vida, e por punção cardíaca na necrópsia. As amostras, por prova de absorção de aglutininas, possuiam relações entre si. Dez dias antes do doente de Pênfigo Vulgar morrer, foi seu soro sanguíneo inoculado por via intracardíaca em um cobáio. O animal morreu dois meses depois tendo sido isolados de abcessos no fígado, na necrópsia, estreptococos hemolíticos em cultura pura. Como os exames do líquido de bolhas foram feitos antes da morte dos doentes, respectivamente, 30 dias num caso e 60 no oútro, Grace é de opinião que houve uma bacteriemia progressiva e subaguda em ambos, iniciada, provavelmente, na ocasião da colheita do líquido de bolhas.

A Welsh (22) se deve um dos trabalhos mais interessantes e completos sôbre os estreptococos no Pênfigo, realizado em 1934. Welsh, em 7 casos de Pênfigo, isolou estreptococos do sangue, do líquido de bolhas e do material colhido no naso-faringe. Os estreptococos isolados, possuiam características próprias e específicas, quanto à sua morfologia, caracteres culturais, comportamento nos hidratos de carbono e na curva de distribuição da mobilidade cataforética; eram virulentos para 5 espécies de animais de laboratório e produziram lesões que se aproximavam às do Pênfigo. Injeções de suspensão de germes mortos, por vias intradérmica e subcutânea, produziram bolhas nos penfigosos. As amostras mostraram ser sorologicamente iguais. Como controle usou estreptococos isolados de 4 casos de Dermatite Herpetiforme e de 7 casos de Lupus Eritematoso. A redução da mobilidade cataforética dos respectivos estreptococos pelos soros de doentes com Pênfigo, Dermatite Herpetiforme, Lupus Eritematoso e Eritema Multiforme, foi aplicada como prova de diagnóstico diferencial entre estas 4 doenças.

Bona (23), num trabalho publicado em 1934, mostra-se descrente quanto à causologia do Pênfigo, não obstante haverem sido feitas numerosas investigações clínicas e de laboratório. Diz que no grupo do Pênfigo existe uma forma clínica que é nitidamente de origem infecciosa: o chamado Pênfigo Agudo Febril que, na sua opinião, é uma manifestação cutânea de uma septicemia. Nas outras formas clínicas a infecção geral não é tão evidente, mas com maior ou menos dificuldade, exames clínicos e biológicos podem fazer luz. Parece a Bona que o Pênfigo não passa de uma modalidade reacional anátomo-patológica da pele em relação a uma infecção tóxica, que pode ser desencadeada por qualquer agente infeccioso, destacando-se os estreptococos, estafilococos e bacilo piociânico, como os mais comuns.

Casazza (24), em 1936, ao relatar um caso de Penfigóide Agudo, coincidindo com uma infecção estreptocócica, acredita que a dermatose surgiu, obedecendo ao seguinte esquema: foco estreptocócico ⇉→ difusão na circulação do germe infectante ⇉→ fixação na pele ⇉→ bolha estreptocócica.

Leone (25), em 1938, justifica o seu substancioso trabalho, dizendo que entre as diversas teorias da Dermatite Herpetiforme (*) existe uma que atribue ao estreptococo a causa da doença. Os argumentos derivam, em parte, das pesquisas bacteriológicas e sorológicas e, em parte, da observação clínica. Realizou exames bacteriológicos em 12 casos de Dermatite Herpetiforme, com o escopo de estabelecer qual a parte que diz respeito ao estreptococo na etiologia dessa dermatose. Seus resultados principais foram: 1) que a reação bolhosa obtida com vacina estreptocócica ou com estreptococos vivos não demonstra a importância etiológica dêsse germe, porquanto, idênticas reações foram obtidas com vacina gonocócica e com estafilococos vivos; trata-se, portanto, de uma reação isomorfa, análoga ao sintoma de Köbner no psoríase. 2) Nem mesmo a presença frequente do estreptococo no líquido de bolha pode ser considerada como uma prova de que tal bactéria possa ser responsabilizada pela gênese da dermatose. 3) Admite que o estreptococo penetra secundariamente através da cúpula da bolha; esta dedução foi plenamente confirmada, demonstrando que cúpulas de bolhas espontâneas ou artificialmente provocadas são permeaveis aos estreptococos. 4) Conclue seu trabalho afirmando que as pesquisas bacteriológicas e sorológicas depõem contra a importância do estreptococo na etiologia da Dermatite de Duhring.

CAPITULO III

ORIENTAÇÃO EXPERIMENTAL

As bactérias piogênicas — conhecidas como germes de invasão, supuração ou infecção secundária, principalmente os estreptococos — proliferam abundantemente nas eflorescências cutâneas dos doentes de Pênfigo Foliaceo. Foi nosso escopo não somente isolar e identificar êsses microorganismos, mas principalmente elucidar a ação desempenhada por êles na marcha evolutiva da dermatose e seus efeitos no organismo enfermo. Para isso resolvemos praticar exames bacteriológicos em grande escala das lesões externas e do sangue, sem seleção de casos clínicos, de todos os doentes que estiveram ao nosso alcance. Posteriormente essas pesquisas foram extendidas aos casos falecidos com a moléstia, realizando-se nas necrópsias culturas de sangue do coração, de órgãos das cavidades fechadas e de líquidos cavitários anormais, quando existentes.

Os resultados a que chegamos, reveladores da interferência direta dos estreptococos na evolução e mecanismo étio-patogênico do "Fogo Selvagem" e esclare-

(*) Citamos este interessante trabalho, porque além da Dermatite Herpetiforme estar intimamente relacionada ao grupo do Pênfigo, foram estudados no presente trabalho, a titulo de controle, 5 doentes atingidos dessa afecção bolhosa.

cedores de muitos fatos até agora obscuros no seu quadro clínico, motivaram a presente publicação.

A orientação experimental foi assim planejada e executada:

1) Prática de epidermoculturas;
2) Prática sistemática de hemoculturas;
3) Verificações bacteriológicas "ante e post mortem".

Isolado qualquer germe, desde que oferecesse interesse, era o mesmo conservado no laboratório para estudos posteriores.

Relativamente aos estreptococos hemolíticos, o seguinte critério foi adotado:

a) Identificação (morfologia, caracteres ecológicos e culturais, propriedades bioquímicas, classificação sorológica);

b) Patogenicidade para animais de laboratório;

c) Produção e estudos sôbre as toxinas (ações tóxicas para pequenos animais, eritematógena, eritrocitolítica e fibrinolítica).

O estudo das numerosas amostras de estreptococos isolados foi feito comparativamente com outras do tipo hemolítico e patogênicas para o homem, as quais, quasi todas, estão incluídas no grupo sorológico *A* da classificação de Lancefield (31).

Os germes isolados de outras dermatoses bolhosas essenciais, pertencentes ao complexo grupo do Pênfigo, que tivemos oportunidade de observar, a título de comparação, mereceram igual tratamento.

Para o controle das pesquisas necróticas, exames bacteriológicos, nas mesmas condições técnicas, foram efetuados em cadáveres cujo óbito fora devido a outras doenças.

O presente trabalho é ainda precursor doutra série de estudos experimentais, muitos dos quais já iniciados por nós, referentes ao aspecto imuno-clínico do Pênfigo Foliaceo, em face dos estreptococos e de suas toxinas difusiveis. Não resta a menor dúvida que, dada a intervenção desse ubíquo grupo de germes na marcha evolutiva da dermopatia que constitue o objeto desta dissertação, um melhor conhecimento das reações imunitárias provocadas por êles no organismo dos penfigosos, com certeza oferecerá margem a numerosas pesquisas que, possivelmente, poderão facilitar o diagnóstico biológico e, talvez, fornecer as bases racionais para a tentativa de uma imunoterapia anti-estreptocócica específica, ativa ou passiva, ministrada isoladamente ou associada à quimioterapia.

A nossa tese será exposta por partes, de acôrdo com as diferentes fases do trabalho realizado, procurando-se seguir uma sequência previamente estabelecida, de modo a concatenar da melhor maneira os diversos temas a serem trata-

dos, bem como tornar menos fastidiosa a leitura de assuntos quasi que exclusivamente técnicos.

E' nossa intenção, e para isso faremos o possivel, procurar relacionar, à luz de fatos objetivos, os casos clínicos com os achados bacteriológicos.

As seguintes *abreviaturas* se verão nos quadros demonstrativos, gráficos e diagramas do nosso trabalho:

a	=	ano
ac	=	ligeira acidificação
Ac	=	acidificação
ACP	=	acidificação e coagulação parcial
ACT	=	acidificação e coagulação total
Am.	=	indivíduo de raça amarela
B	=	estado geral bom
Br.	=	branco
B. K.	=	Bacilos de Koch
B. subt.	=	*Bacillus subtilis*
CP	=	coagulação parcial
CR	=	coagulação total e redução completa
cr	=	coagulação parcial e redução incompleta
CT	=	coagulação total
DCG	=	dermatose crônica generalizada
Der. peric.	=	derrame pericárdico
Der. perit.	=	derrame peritoneal
Diplococos	=	diplococos Gram positivos não identificados
D. pn.	=	*Diplococcus pneumoniae*
DR	=	dermatose em regressão
FD	=	forma distrófica
F. fr.	=	forma frusta
F. G.	=	dermatose do tipo foliáceo generalizado
H.	=	dermatose do tipo hiperpigmentado
I. b.	=	dermatose na fase de invasão bolhosa.
intr.	=	via intra-dérmica
hem.	=	hemolítico ou hemólise
L	=	liquefação
M	=	estado geral mau
N	=	normal, fóra de observação
P	=	estado geral precário
Pd	=	pardo
per.	=	via peritoneal
Pr.	=	preto
Pr. amer.	=	*Proteus americanus*
Pr. vulg.	=	*Proteus vulgaris*
Ps. aer.	=	*Pseudomonas aeruginosa*
R	=	estado geral regular
S	=	sobreviveu
Staph.	=	*Staphylococcus*

Str. ind.	=	estreptococo indiferente
Str. hem.	=	estreptococo hemolítico
subc.	=	via sub-cutânea
tbc.	=	tuberculose pulmonar
tr.	=	via transocular
v	=	via venosa
x	=	estreptococos não classificados nos grupos sorológicos A, B e C.
+++	=	numerosas colônias ou abundante crescimento bacteriano.
++	=	frequentes colônias ou regular crescimento bacteriano.
+	=	raras colônias ou escasso crescimento bacteriano
4+	=	hemólise total
3+	=	hemólise franca
2+	=	hemólise fraca
1+	=	início de hemólise (traços)
†	=	morte.

Além dessas, outras abreviaturas se encontrarão no decorrer da nossa exposição, facilmente compreensíveis.

Nos doentes de Pênfigo Tropical geralmente se observa um estado sub-febril vesperal, geralmente não ultrapassando de 38° (febre de supuração). Porisso o negrito, nos gráficos térmicos, indica temperaturas superiores a 37°5.

CAPITULO IV

CASOS CLÍNICOS

O presente estudo é o resultado de verificações bacteriológicas praticadas em 160 doentes de "Fogo Selvagem".

O material patológico constou de sangue, crostas e líquido de bolhas, provenientes de doentes em vários estádios clínicos e de sangue colhido por punção cardíaca, fragmentos de órgãos e líquidos orgânicos anormais conseguidos em necrópsias. A distribuição dos doentes, conforme classificação clínica, foi a seguinte:

Fase de invasão bolhosa inicial	36
Formas generalizadas crônicas	87
Forma distrófica (dermatose generalizada)	15
Forma frusta (dermatose localizada)	12
Forma de regressão	8
Caso curado, sem sequelas da dermatose	1
Caso curado, com sequelas da dermatose	1

Incluimos como formas generalizadas crônicas, para maior facilidade de exposição, os seguintes tipos clínicos da classificação de Vieira: a) forma gran-

demente bolhosa; b) intensamente foliacea; c) pústulo-bolhosa; d) hiperpigmentada; e) eritrodérmica; f) herpetiforme; e g) papilomatosa ou verrucosa.

Ainda tivemos a oportunidade de estudar outras dermatoses bolhosas primitivas, a título comparativo, como já referimos, sendo 5 casos de Dermatite Herpetiforme de Duhring, 1 caso de Pênfigo Vegetante (Moléstia de Neumann) e 1 caso de Pênfigo Agudo Febril, realizando-se exames bacteriológicos de sangue, crostas e líquido de bolhas.

Em regra, os doentes foram trabalhados logo em seguida ao seu internamento hospitalar ou na sua primeira consulta no nosso ambulatório, antes de ser iniciado qualquer tratamento. E' oportuno referir que não nos foi dado observar doentes de Pênfigo Foliaceo com menos de 1 mês de doença. Geralmente os indivíduos acometidos de Pênfigo são oriundos das zonas rurais do Estado, gente de baixo nivel de instrução e de hábitos higiênicos rudimentares, que somente procuram assistência médica quando seus padecimentos se agravam, de modo a causar apreensão ou temor.

Sempre, no momento da colheita de material, avaliava-se, após informação médica e exame clínico efetuado no dia, o estado geral dos doentes e tomava-se a temperatura axilar. Êste estado foi classificado, obedecendo à seguinte distinção:

a) *Precário*: Doente impossibilitado de qualquer movimentação; estado de nutrição péssimo; extrema caquexia; mucosas descoradas; membros superiores e inferiores em flexão permanente sôbre o corpo; fácies de grande sofrimento; aspecto senil; depressão da atividade psíquica; dermatose generalizada.

b) *Mau*: Doente ao qual é possivel sentar-se no leito e caminhar apoiado em outra pessoa, embora com grande dificuldade; estado de nutrição mau; caquexia adeantada; mucosas descoradas; flexão dos membros superiores e inferiores sôbre o corpo, mas sendo possivel a extensão dos mesmos; fácies de grande sofrimento; aspecto senil; nitidês da inteligência; dermatose generalizada.

c) *Regular*: E' o estado geral que a maioria dos penfigosos apresenta: caminham com dificuldade mas sem qualquer apoio, apresentando a marcha típica anti-álgica; preferem manter os membros superiores e inferiores em flexão sôbre o corpo; estado de nutrição deficitário; fácies angustioso; aspecto senil; inteligência íntegra; dermatose generalizada, podendo haver pequenas zonas de epidermização.

d) *Bom*: Estado de nutrição bom; o doente caminha normalmente; decúbito indiferente; inteligência normal; dermatose com tendência à regressão ou apenas localizada.

CAPITULO V

EPIDERMOCULTURAS

A) CASOS ESTUDADOS

Realizamos exames bacteriológicos de eflorescências cutâneas em 55 casos com formas iniciais, crônicas e de regressão. Examinamos também dois casos curados: um há mais de dois anos, sem sequelas da dermatose, constando o material colhido de pele normal, retirada por escarificação, e outro, curado há mais de cinco anos, com sequelas da dermatose, tendo sido colhido material de lesões papilomatosas. Ainda tivemos oportunidade de retirar material patológico em 5 casos de Dermatite Herpetiforme de Duhring e em um caso de Pênfigo Agudo Febril.

De acôrdo com a classificação clínica, os doentes de Pênfigo estudados, foram distribuidos do seguinte modo:

Fase inicial de invasão bolhosa	16
Formas generalizadas crônicas	21
Forma frusta (dermatose localizada)	8
Forma de regressão	8
Caso curado, sem sequelas da dermatose	1
Caso curado, com sequelas da dermatose	1

Incluimos os casos de forma distrófica estudados entre as generalizadas crônicas, por não haver grandes diferenças entre a flora cutânea delas, segundo nossas verificações.

Nos casos aqui mencionados fizemos, em geral, mais de uma epidermocultura e sempre tivemos o cuidado de colher material de mais de um elemento cutâneo. Assim, exemplificando, de um caso crônico com a dermatose generalizada, em recrudescência bolhosa, que apresentava bolhas límpidas e várias purulentas, colhemos separadamente material de várias bolhas límpidas e de várias purulentas, como também de crostas em diferentes zonas.

B) CONDIÇÕES TÉCNICAS

Nos exames bacteriológicos de lesões tegumentares, levamos em consideração certos cuidados que reputamos indispensaveis para a uniformização técnica e para afastar, quanto possivel, causas de erro decorrentes da própria natureza do exame. Êsses preceitos são, em linhas gerais, os seguintes:

1) — Os cuidados de assepsia não devem ser desprezados, tendo-se o maior zelo na obtenção do material, de modo a evitar contaminações adventícias.

2 — Os utensílios e instrumental de exame devem estar esterilizados e as mãos do operador devem ser desinfetadas.

3 — Os doentes não devem ter feito qualquer tratamento externo. Caso contrário, o exame só deve ser realizado depois de 48 horas, proibindo-se qualquer aplicação medicamentosa e evitando-se, até mesmo, o banho de imersão em água comum, neste período.

4 — O material deve ser colhido em lesões de recente formação.

5 — As semeaduras nos meios de isolamento devem ser efetuadas dentro do menor espaço de tempo após a colheita.

6 — O material deve ser colhido em sala fechada, ao abrigo de correntes de ar, com a presença apenas do operador e auxiliar.

C) MATERIAL COLHIDO

1) — *Bolhas.* Somente se colhe material de bolhas intactas, não dilaceradas e de recente formação. Interessa-nos, no presente trabalho, tanto as bolhas de líquido límpido e citrino, quanto ás de líquido turvo e purulento. A colhêita é teita separadamente. A técnica de extração do líquido flictemar consiste na sua aspiração com seringa ou com pipeta de Pasteur. Sendo a quantidade obtida pequena, deve-se efetuar imediatamente a diluição do material em caldo glicosado para as respectivas semeaduras. A agulha de punção não deve ser de calibre muito reduzido, porque, si se trata de líquido purulento, há a possibilidade de sua retenção na luz da agulha. A desinfecção é praticada com tintura de iodo, retirando-se o excesso com álcool absoluto e esperando-se a evaporação dêste, a-fim-de evitar que possa ter alguma ação sôbre a vitalidade dos germes.

2) *Crostas.* As crostas, escamas e retalhos epidérmicos são colhidos em locais de recente rutura de bolhas ou em zonas de bolhas flácidas de invasão excêntrica. Não existindo bolhas macroscópicas, colhe-se o material que reveste lesões exsudativas. Habitualmente não praticamos a desinfeção local. A desinfeção é relativa e pode ser feita com salina fisiológica esteril, por pensos demorados ou lavagens com gaze esteril. O material sólido, chegado ao laboratório, é desintegrado em gral esteril por trituração, dissolvido em caldo-glicosado e emulsionado por meio de pipeta de Pasteur, depois do que são realizadas as semeaduras nos meios indicados.

3) *Punção em base de bolhas.* Após a desinfeção cuidadosa da bolha escolhida e do tecido circundante, introduz-se na sua base uma agulha hipodérmica montada em seringa de tuberculina, contendo 0,1 a 0,3 ^{cm3} de caldo-glicosado. A introdução da agulha deve ser feita lentamente e a transfixação da pele da maneira mais superficial. O caldo-glicosado é injetado vagarosamente, movimen-

tando-se a seringa em várias direções, de modo a espalhá-lo uniformemente. Aspira-se a seringa várias vezes, procurando-se variar a direção da agulha. O líquido obtido (serosidade + caldo) geralmente é quasi nulo, permanecendo muita vez na luz da agulha. Lava-se a seringa várias vezes com caldo-glicosado, no próprio tubo que servirá para as semeaduras iniciais. Procura-se, dêste modo, aproveitar todo material. Todos êsses movimentos são feitos de modo a não se romper a bolha. Na forma frusta, sem bolhas, transfixamos a pele sã no limite dos bordos de lesões eritêmato-escamosas, injetando caldo-glicosado e praticando os exames nas mesmas condições.

D) SEMEADURAS

Utilizamos como meios de cultura agar-sangue, agar-simples, meio de Teague em placas (meio seletivo para Gram negativos), caldo-glicosado, caldo-sôro e meio de Tarozzi (anaeróbio) em tubos. Após 24-48 horas de incubação em estufa a 37° faz-se a primeira verificação, isolando-se todas as bactérias que germinem, para proceder à sua identificação. No caso de não resultar crescimento, os meios semeados são conservados na estufa a 37° por um espaço mínimo de 8 dias, após o que se negativa qualquer resultado. Nossa intenção, como já acentuamos, é somente estudar os chamados germes piógenos (estafilococos, estreptococos, bacilo piociânico, *Proteus*, difteróides e colibacilo), daí o emprego de um número limitado de meios de cultura, visto que, qualquer dessas bactérias, tidas como produtoras mais comuns de pus, serem de facil isolamento.

A quantidade de *inoculum* varia naturalmente com a sua origem. Tratando-se de material proveniente de bolhas límpidas, geralmente amicrobianas, semea-se com prodigalidade. Já com material originário de bolhas purulentas ou de crostas, onde a flora bacteriana é abundante, tomamos certas precauções técnicas nas semeaduras: ou espalhando o material em mais de uma placa ou diluindo-o antes em caldo-glicosado, a-fim de obter crescimento não confluente, facilitando a pesca e isolamento das colônias bacterianas.

E) RESULTADOS

a) **Epidermoculturas dos casos de Pênfigo Foliaceo**

Dos 53 casos estudados, 43 apresentavam estreptococos nas lesões, ou seja uma percentagem de 81,1%. Excluimos, dêste calculo, os 2 casos curados.

Tal avaliação numérica da infecção estreptocócica externa é falha, levando-se em consideração a multiplicidade das formas clínicas, diferentes quanto à morfo-

logia e distribuição das lesões cutâneas e quanto ao estado geral apresentado pelos doentes. E' mesmo bastante dificil uma interpretação geral e preferimos analisar cada uma delas de "per si", procurando salientar os casos mais típicos, em grupos de 5 doentes, para maior facilidade de exposição.

1. **Fase de invasão bolhosa.**

QUADRO I

No.	Nome No. Obs.	Idade	Cor	Início da molestia	Estado Geral	Bolhas liquido limpido	Bolhas liquido turvo (purulento)	Punção em base de bolha	CROSTAS
409	P.L.R. 543	34 a.	Pr.	1 m.	Reg.	Aus. cresc. bacteriano	*Strept. hemol.* *Staph. aureus*	Aus. cresc. bacteriano	—
426	M.M.A. 547	15 a.	Br.	1 m.	Bom	Aus. cresc. bacteriano	*Strept. hemol.* *Staph. albus*	Aus. cresc. bacteriano	—
545	I. L. 575	36 a.	Pd.	1 m.	Reg.	Aus. cresc. bacteriano	*Strept. hemol.* *Staph. aureus*	Aus. cresc. bacteriano	*Strept. hemol.* *Staph. aureus* *Bacillus* sp.
492	J. M. 560	18 a.	Br.	4 m.	Bom	*Staph. aureus*	*Strept. hemol.* *Staph. aureus*	Aus. cresc. bacteriano	*Strept. hemol.* *Staph. aureus*
387	I. J. 539	36 a.	Br.	6 m.	Reg.	Aus. cresc. bacteriano	*Strept. hemol.* *Staph. aureus*	Aus. cresc. bacteriano	—

Constitue um grupo de doentes que apresenta resultados uniformes.

No Quadro I apresentamos 3 doentes em que a dermatose começara um mês antes e 2 que ainda estavam na fase de invasão, quatro e seis meses depois do início da doença. Êsses dois últimos casos servem para demonstrar que, mesmo com um período prolongado de invasão bolhosa, não há modificações muito evidentes da flora bacteriana.

Os líquidos de bolhas límpidas são geralmente amicrobianos. Apenas uma vez, em 12 casos, foram isolados *Staphylococcus aureus*. Nunca conseguimos isolar estreptococos.

No líquido de bolhas purulentas os estreptococos do grupo hemolítico estão sempre presentes, associados a estafilicocos acromogênicos e cromogênicos. A ausência de outros germes piogênicos demonstraram sempre a primazia dos estreptococos e estafilococos na infecção dos elementos bolhosos.

Nos exames de crostas, colhidas em lesões exsudativas (geralmente bolhas flácidas dilaceradas), sempre foi possivel isolar estreptococos do grupo *beta* (hemolíticos), como tambem outras bactérias, cuja frequência obedece, respectivamente, esta disposição: *Staphylococcus albus, Staphylococcus aureus, Bacilus* sp. *Corynebacterium* sp. e uma única vez *Escherichia coli*. Todos os estreptococos

isolados pertenciam ao grupo hemolítico com excepção de um único caso em que isolamos *Streptococcus* do grupo *gama* (indiferentes). Em todos os casos em que foram insulados estreptococos hemolíticos a dermatose se generalizou. No doente em que obtivemos estreptococos inertes houve uma repressão rápida da dermatose. Vamos resumir a sua observação clínica:

J. T. V., observação 436, 25 anos, branco (Figs. 1 e 2).

Data	Exame clínico e estado geral	Exame bacteriológico de crostas	Hemoculturas e hemograma
8-10-40	A moléstia teve início há 8 mêses, na região anterior do pescoço, em consequência de ferimento (sic). Após 5 meses, a dermatose alastrou-se pelo torax anterior e posterior, abdomen, membros sup. e inf.. Refere-se a surtos febris, dôres musculares e sensação de frio. Nickolsky positivo. Fase de invasão bolhosa (bolhas flácidas dilaceradas e crostas melicéricas). Estado geral regular. Fácies de sofrimento (Fig. 1).	Isolados *Streptococcus* indiferentes e *Staphylococcus albus*.	Hemocultura negativa. Hemograma: neutrofilia com desvio intenso para a esquerda. Eosinopenia (0,5%). Linfopenia (8%). Granulações tóxicas nos neutrófilos. Encontradas 2 células de irritação de Türk. Plaquetose.
9-1-41	Alta com regressão (Fig. 2). O tratamento consistiu em injeções intravenosas de brometo de estrôncio e quinino, por via oral, nos 3 primeiros meses de internamento, enquanto acusou febre vesperal ligeira (nunca acima de 37,8°). Depois não teve mais febre e começou a apresentar sensiveis melhoras.		Hemograma: Leucócitos, 135.000. Hemátias, 4.500.000. Hemoglobina, 97%. Neutrofilia com desvio para a esquerda. Eosinófilos em número normal (3,4%). Linfopenia (9%). Ausência de elementos anormais nas séries branca e vermelha. Plaquetose.

A punção em base de bolhas, nos casos em que a fizemos, deu resultado negativo.

Em conjunto, a presença de estreptococos, na fase de invasão bolhosa, foi:

Presença de estreptococos em líquido de bolhas límpidas = 0%.

Presença de estreptococos em líquido de bolhas purulentas e em crostas = 100%.

2. **Formas generalizadas crônicas** (Quadros II, III e IV).

Os estreptococos do grupo *beta*, nos doentes com dermatose generalizada, estão sempre presentes no líquido de bolhas purulentas e nas crostas. No material purulento colhido em 10 casos, os estreptococos hemolíticos foram isolados em cultura pura ou associados a estafilococos brancos e dourados, não se

isolando outras bactérias. Nos exames de crostas de 21 casos, os estreptococos hemolíticos estiveram sempre presentes, acompanhados de outros germes, os quais se destacam, na seguinte ordem de frequência: *Staphylococcus albus, Staphylococcus aureus, Bacillus* sp., *Corynebacterium* sp. (difteróides) e de um caso de *Diplococcus pneumoniae.*

Nos 6 casos em que existiam bolhas de líquido citrino e de recente formação, duas vezes obtivemos estreptococos hemolíticos em cultura pura. Não isolamos estafilococos.

FIG. 1
J. T. V., obs. 463, na data de seu internamento. Caso inicial de invasão bolhosa.

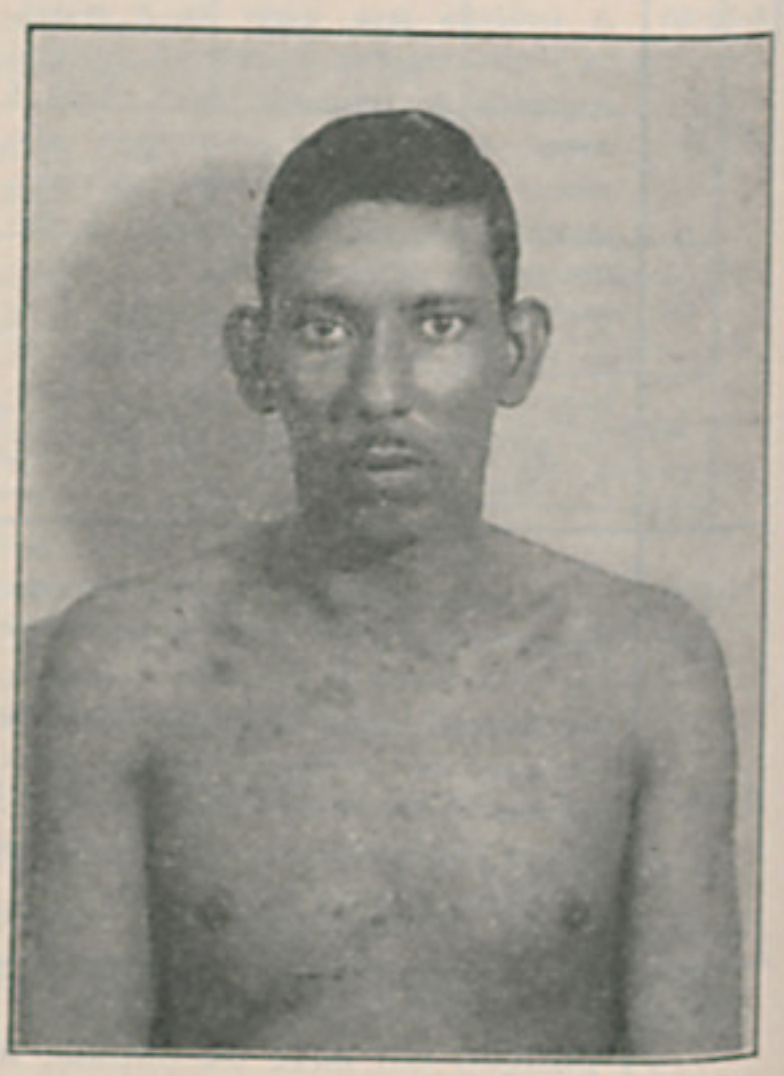

FIG. 2
J. T. V., obs. 463. Regressão das lesões cutâneas depois de 6 mêses.

Com tais resultados, êsse grupo de doentes, numa análise panorâmica, aparenta possuir uma flora bacteriana uniforme, parecendo não haver possibilidade em se retirar quaisquer dados que possam ser relacionados com o quadro clínico. Entretanto, numa análise mais profunda, conjugando os resultados dos exames bacteriológicos das lesões cutâneas com os das hemoculturas e de outros exames, particularmente dos casos em que foram isolados estreptococos em cultura pura de líquido de bolhas, é possivel entrever dados que se coadunam perfeitamente com a gravidade dos casos clínicos.

Quadro II

DERMATOSE GENERALIZADA

Exame bacteriológico de bolhas purulentas, com crescimento de *Strept. hemol.* em cultura pura

No.	Nome No. Obs.	Idade	Côr	Inicio da molestia	Estado geral	Bolhas liquido limpido	Bolhas liquido turvo (purulento)
153	M.L.A. 462	18 a.	Br.	2 m.	Mau	*Strept. hemol.*	*Strept. hemol.*
496	A. D. 508	23 a.	Pr.	8 m.	Mau	*Strept. hemol*	*Strept. hemol.*
330	A. V. 463	27 a.	Br.	9 m.	Mau	—	*Strept. hemol.*
18	P. S. 419	6 a.	Br.	1 a.	Reg.	—	*Strept. hemol.*
276	A.P.S. 271	30 a.	Pr.	8 a.	Reg.	—	*Strept. hemol.*

Procuremos interpretar os casos reunidos no Quadro II, fazendo um resumo de suas observações clínicas e dos exames subsidiários que nos interessam:

M. L. A., observação 462, 18 anos, branca (Gráfico 1)

Data	Exame clinico	Exame bacteriológico do liquido de bolhas	Hemocultura
11-1-41	Doente há 3 meses, inicio por lesões bolhosas na face anterior do tórax. Ao fim de 1 mês a dermatose se generalizou. Apres nta atualmente dermatose generalizada do tipo amplamente bolhoso. Estado geral precário. Queixa-se de cefaléia e mialgias intensas. Inapetência absoluta. Caso gravissimo, de máu prognóstico.	Isolados estreptococos hemoliticos em cultura pura de bolhas limpidas e purulentas.	Negativa.
28-1-41	Faleceu às 17,50 hs. A temperatura na última semana antes da morte atingiu a 40° (Gráfico) 1).		

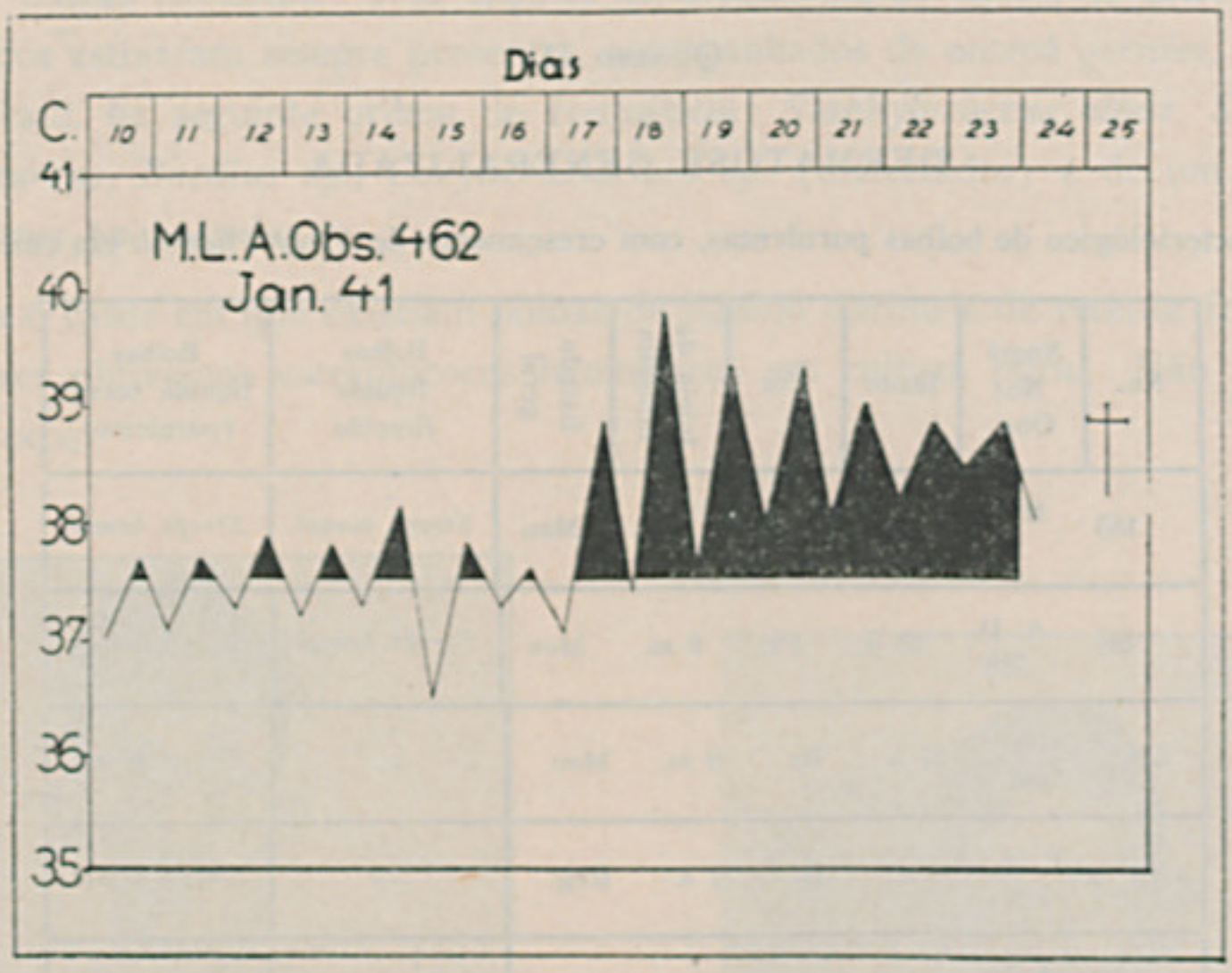

Gráfico 1
M. L. A., obs. 462

A. D., observação 508, preta, solteira, 23 anos. (Figs. 3 e 4, Gráfico 2).

Data	Exame clínico	Exame bact. do liq. de bolhas	Hemoculturas	Outros exames
1-10-41	Doente há 7 mêses; inicio por bôlhas pruriginosas no tórax. Apresenta atualmente lesões crostosas circunscritas nas regiões malares; numerosas bôlhas de liquido limpido, isoladas, com tendência à confluencia e lesões crostosas, com aspecto de arquipélago cartográfico, nos tóraxes anterior e posterior e membros superiores. Da cintura para baixo a pele está isenta de lesões. Afebril. Nickolsky positivo. Sulfanilamida por via oral deu bom resultado. Diag.: Forma frusta (Fig. 3).	Ausência de crescimento bacteriano em material colhido de bolha limpida de formação recente. Não possuia bolhas de liquido purulento.	Negativa.	
1-12-41	Repentinamente, a dermatose assumiu um aspecto grave. Recrudescência bolhosa intensa após aplicação de sôro anti-escarlatínico (6 ampôlas de 20 cm³). Removida imediatamente para o Hospital do Isolamento de Campinas, em vista do agravamento do estado geral.			

Data	Exame clínico	Exame bact. do liq. de bolhas	Hemoculturas	Outros exames
11-2-42	Internada no Serviço do Pênfigo. Tipo foliáceo generalizado. Estado geral máu. Temperatura 38° (tarde). (Fig. 4 e Gráfico 2 — Temperatura da hora da colheita de material assinalada com séta).	Ausência de crescimento bactériano em bolhas límpidas. Em bolhas de líquido turvo crescimento de *Strept. hem.* e *Staph. albus.*	Positiva para *Streptococcus* do grupo hemolítico.	Hemograma: Leucócitos 6.200. Hemátias 4.200.000. Hemoglobina 69 %. Desvio para a esquerda dos neutrófilos. Eosinófilos (25,5%). Granulações tóxicas nos neutrófilos.
21-2-42	Hipertermia a 40°. Surto bolhoso intenso e generalizado. Estado geral máu. (Gráfico 2, temperatura da hora da colheita de material assinalada com séta).	*Strept. hem.* em cultura pura em bolhas límpidas de recente formação e em bolhas de líquido turvo.	Positiva para *Streptococcus* do grupo hemolítico.	
6-6-42	Hipertermia a 37,9°. Continua em fase de recrudescência bolhosa. Estado geral máu.	Ausência de crescimento bacteriano em bolhas de líquido límpido de recente formação.	Negativa.	
25-2-43	Estado geral máu. Edema dos membros inferiores. Queixa-se de dores generalizadas.			Exame qualitativo de urina: Densidade 1022; albuminúria; cilindros hialinos e hialinos-granulosos, piócitos.
5-3-43	Piorou consideravelmente, com progressão da sintomatologia interna.			Exame hematológico: Leucócitos: 3600 mm³. Hemátias: 3.500.000 mm³. Hemoglobina 70% Valor globular 0,77. Neutrocitose tóxica com desvio degenerativo para a esquerda (degeneração nuclear, picnose, vacúolos citoplasmaticos); eosinopenia; linfopenia (predominância de linfócitos de citoplasma abundante e vacuolizados); monocitopenia. Hemátias hipocrômicas, anisocitose e poicilocitose. Plaquetose intensa.

Data	Exame clínico	Exame bact. do liq. de bolhas	Hemoculturas	Outros exames
9-2-43	Estado geral precário. Extrema caquexia.			Quimismo sanguíneo: Cloro plasmático = 393 mg %; cloro globular = 244 mg %; índice clorêmico = 0,57. Reserva alcalina = 50,7 vol. %. Soro-albumina = 4,7 g %; soro-globulina = 3,0 g %; proteinas totais = 7,7 g %; índice protêico = 1,5.
6-3-43	Em franca fase pré-agônica. Temperatura a 37° na colheita do sangue. Colhidos 500 cm³ de derrame pleural por punção.		Hemocultura positiva para estreptococos hemolíticos.	
11-3-43	Faleceu às 10 hs 25. A hipertermia pré-mortal chegou a 40°2. Não pudemos fazer os controles bacteriológicos post-mortais.			

FIG. 3

A. D., obs. 508, quando de sua 1.ª consulta. Caso diagnosticado como fórma frusta.

FIG. 4

O mesmo caso da Fig. 3, quatro meses depois, com a dermatose generalizada do tipo foliácco.

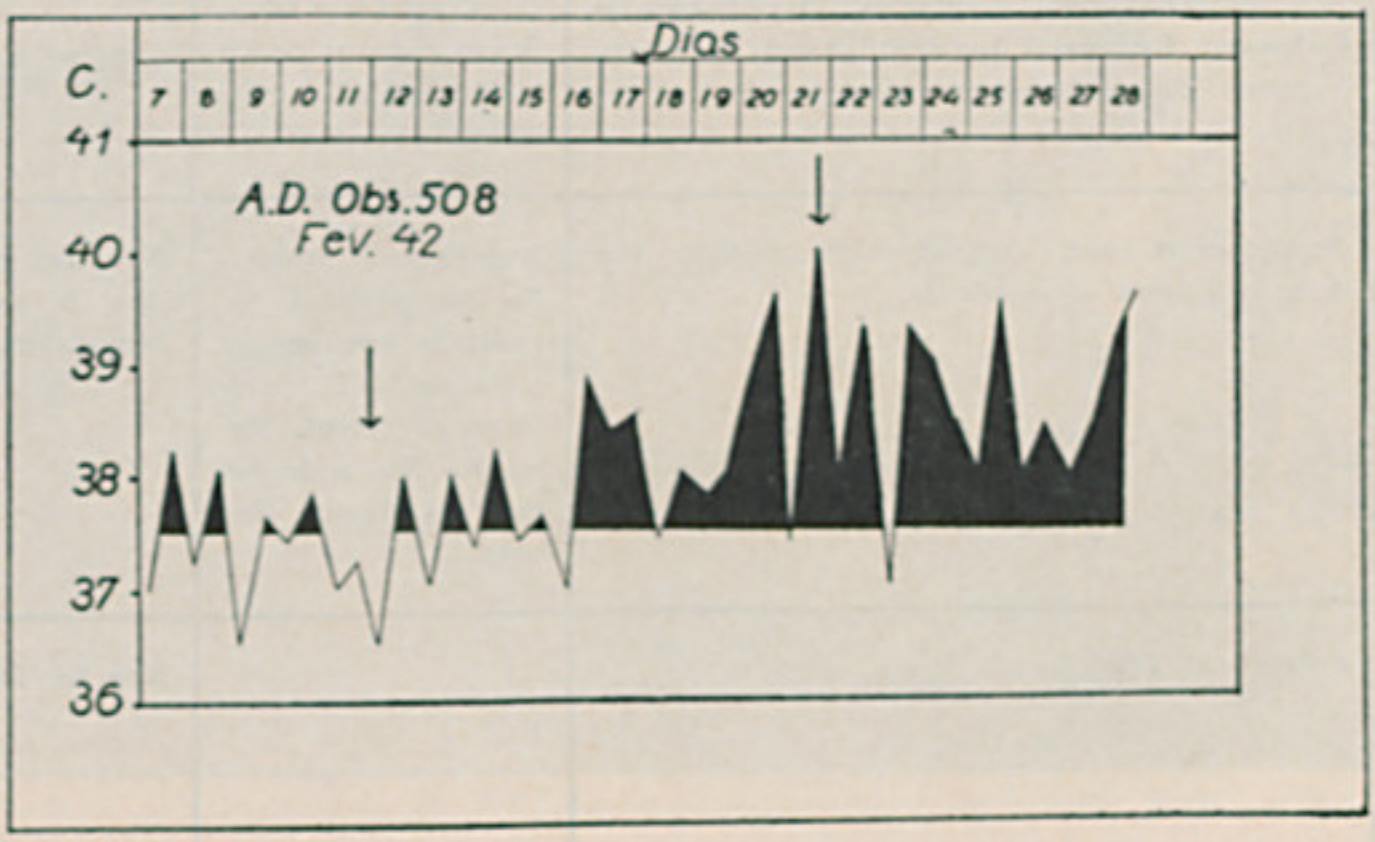

GRÁFICO 2

A. L. V., observação 463, 27 anos, branca. (Figs. 5 e 6)

Data	Exame clínico	Exame bacteriológico de líquido de bolhas	Outros exames
13-1-41	A dermatose começou há 3 meses com lesões eritematosas generalizadas e muito febre. Há 1 mês surgiram lesões bolhosas no tórax anterior que se alastraram para o tórax post., cabeça, membros sup. e inf.. Atualmente lesões bolhosas circunscritas ao tórax anterior, cabeça e rosto. Febre, diariamente, acima de 38°. Dores musculares generalizadas.		Hemocultura negativa.
25-5-41	Apresentou regressão quasi total das lesões. Alta hospitalar (Fig. 5).		Hemocultura positiva para *Streptococcus hemolyticus*. Hemograma com desvio acentuado para a esquerda (neutrófilos metamielocíticos e com nucleo bastonado aumentados numericamente). Neutrófilos com granulações tóxicas.
17-6-41	Internada novamente. Recidiva bolhosa violenta com generalização, acompanhada de febre alta, delírio e perda de conciência (Fig. 6).		Hemocultura negativa.
18-6-41			Exame bacteriológico do líquido céfalo-raquidiano negativo.
7-8-41	A dermatose se generalizou, evoluindo para o tipo foliáceo, com constantes recrudescências bolhosas. Est. geral regular. Ainda apresenta sintomas de conturbações mentais.	Numerosas colônias de estreptococos hemolíticos e raras de estafilococos *albus*, das bolhas purulentas.	Hemocultura negativa.
2-2-41	Estado geral máu. Recrudescência bolhosa violenta. Edema generalizado.	Numerosas colônias de estreptococos hemolíticos em cultura pura de bolha purulenta, de recente formação. Não tinha bolhas de líquido límpido.	Não foi possivel colher o sangue para hemocultura.
22-1-42	Faleceu às 14,40 hs..		Não foi feita necrópsia.

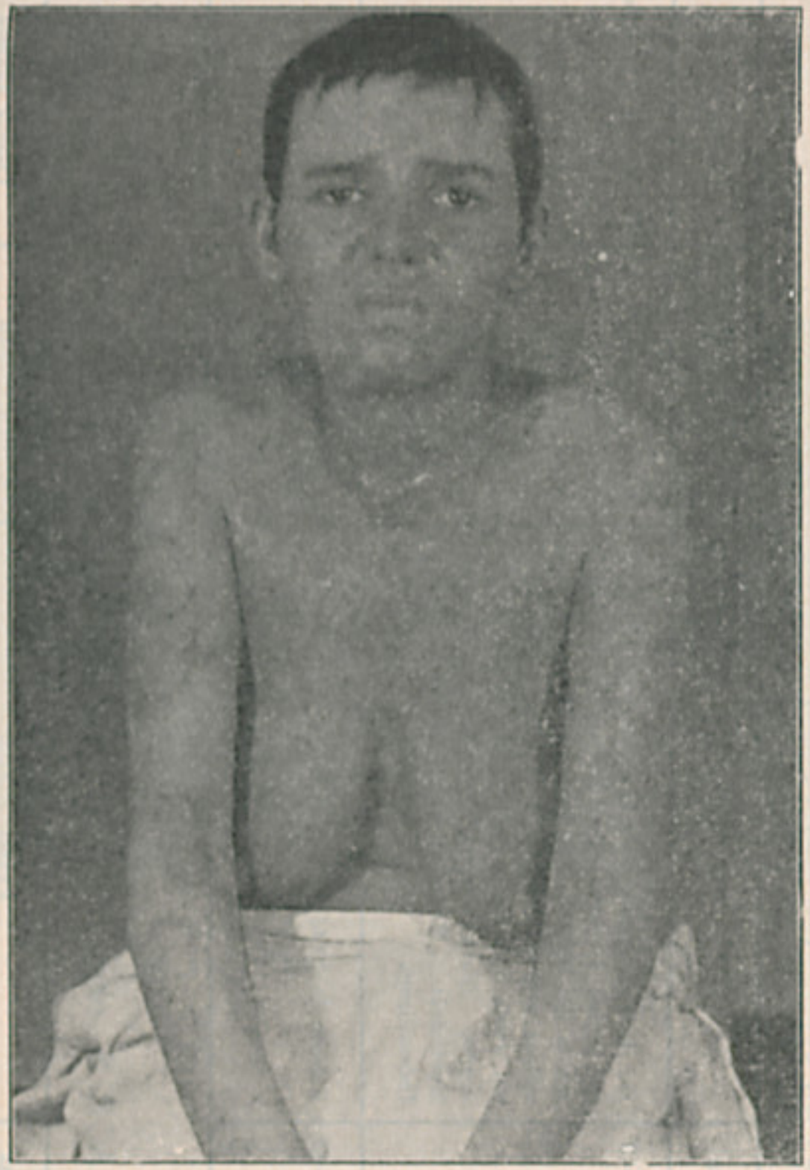

Fig 6

A mesma doente da Fig. 5. Recidiva bolhosa violenta da dermatose.

Fig. 5

A. L. V., obs. 463. Regressão quasi total das lesões cutâneas

P. S., observação 519, branco, 6 anos.

Data	Exame clínico	Exame bacteriológico de líquido de bolhas	Outros exames
2-10-40	Há mais ou menos um ano começou a dermatose por lesões no couro cabeludo, com generalização rápida em 10 dias. Forma distrófica, com dermatose generalizada, do tipo foliáceo. Apresentou desde o inicio da moléstia parada do crescimento. Atrazo mental e psiquico. Magreza hipofisária. Nanosômico e microgenitosômico. Infantilismo.	Presença de estreptococos hemolíticos em cultura pura.	Hemocultura negativa.
3-4-42	Faleceu às 10,45 hs.. Não foi feita a necrópsia.		

A. P. S., observação 271, preta, 30 anos (Fig. 2).

Data	Exame clínico	Exame bacteriológico de líquido de bolhas	Outros exames
13-1-40	Doença há 8 anos, começando por bolhas na região anterior do tórax, generalizando-se em poucos mêses. Atualmente condições gerais boas, com bom estado de nutrição. Surtos bolhosos frequentes e generalizados. Hiperpigmentada. Seios desenvolvidos. Amenorréia desde o inicio da doença.		Hemocultura negativa.
14-5-41	Surto bolhoso violento. Entretanto, o estado geral da doente continua bom, levando vida normal e até mesmo auxiliando os trabalhos de enfermaria. Febre vesperal não ultrapassando de 37°.	Somente existem bolhas purulentas. Isolados estreptococs hemolíticos em cultura pura.	Hemograma: Ligeira anemia hipocrômica. Desvio para a esquerda pouco intenso. Eosinofilia. (16%).

Como se vê, os casos em que isolamos estreptococos hemolíticos em cultura pura do líquido de bolhas, são geralmente graves e de mau prognóstico. Existem exceções, a exemplo da doente A. P. S. (observação 271), cujo estado geral vem se mantendo regular até a presente data (Fig. 7).

No Quadro III estão incluidos os casos mais comuns no Pênfigo Tropical: são os do tipo foliaceo com o estado regular. Os penfigosos que selecionamos são todos mais ou menos idênticos e escolhemos de propósito aqueles nos quais a dermatose iniciou-se recentemente, antes de um ano de doença. Nada há de particular em tais doentes, a não ser o curioso achado de *Diplococcus pneumoniae* no exame No. 320 (observação 497). Este doente e o do exame No. 504 (observação 562) faleceram pouco tempo depois de internados.

Fig. 7
A. P. S., obs. 271 — Estado geral bom.

Quadro III

DERMATOSE GENERALIZADA

Casos com hemocultura negativa. Ex. bacteriológico de crostas

No.	Nome No. Obs.	Idade	Côr	Início da molestia	Estado Geral	Resultado	Observações
504	A. N. 562	24 a	Br.	5m.	Reg.	*Strept. hemol.* *Staph. albus* *Corynebacterium* sp.	Faleceu
443	V. C. 549	31 a.	Pr.	5 m.	Reg.	*Strept. hemol.* *Staph. albus*	
407	M. C. P. 542	52 a.	Br.	6 m.	Reg.	*Strept. hemol.* *Staph. albus*	
320	F. A. P. 497	36 a.	Pd.	7 m.	Reg.	*Strept. hemol.* *Staph. albus* *Dipl. pneumoniae*	Faleeeu
336	P. R L. 473	35 a.	Br.	10 m.	Reg.	*Strept. hemol.* *Staph. albus* *Staph. aureus*	Faleceu

FIG. 8

Detalhe de lesões penfigosas do tipo foliáceo (eritrodermia esfoliativa) em uma mulher doente há dois anos. Observar atrofia mamária.

Do tipo foliaceo generalizado e do tipo distrófico-foliaceo, com hemoculturas positivas para *Streptococcus* do grupo *beta,* são os doentes apresentados no Quadro IV. Nota-se que a maioria já morreu e que a dermatose se iniciara há muitos anos. Observa-se também que a flora cutânea se compunha de estreptococos hemolíticos e de estafilococos brancos e dourados, sem haver associação com outras bactérias piógenas. Êste grupo de doentes será alvo de comentários especiais no capítulo dedicado às hemoculturas.

QUADRO IV

DERMATOSE GENERALIZADA

Casos com hemocultura positiva para *Strept. hemol.* Exame bacteriológico crostas

No.	Nome No. Obs.	Idade	Côr	Início da molestia	Estado Geral	Resultado	Observações
16	E. P. 264	22 a	Pd.	4 m.	Precario	*Strept. hemol.* *Staph. aureus* *Staph. albus*	Faleceu
307	C.F.L. 293	30 a.	Pd.	2 a.	Mau	*Strept. hemol.* *Staph. albus*	Faleceu
483	B. T. 478	13 a.	Pd.	7 a.	Reg.	*Strept. hemol.* *Staph. albus*	
17	N. D. 58	14 a.	Br.	7 a.	Mau	*Strept. hemol.* *Staph. albus*	Faleceu
44	G. S. 304	56 a.	Br.	7 a.	Mau	*Strept. hemol.* *Staph. aureus* *Staph. albus*	Faleceu

Todos êsses fatos demonstram, nitidamente, que nas formas generalizadas crônicas — inclusive as do tipo foliáceo — há predominância de estreptococos na infecção cutânea, tanto nos casos em que a dermatose era de generalização recente, quanto nos de evolução mais longa.

A percentagem da incidência de estreptococos hemolíticos, foi a seguinte:

Presença de estreptococos em bolhas purulentas e em crostas: 100%.

Presença de estreptococos pura em bolhas de líquido citrino: 33,33%.

3. **Forma frusta** (Quadro V).

Na forma frusta não há uma infecção estreptocócica cutânea intensa, como nas três formas clínicas já estudadas. A estreptococodermia existe na minoria de doentes. Das 8 casos examinados, apenas dois mostraram a presença de estreptococos: uma das amostras isoladas pertencia ao grupo *gama* (inerte) e a outra ao grupo *beta* (hemolítico). Dos casos restantes, foram isolados estafilicocos *albus* ou *aureus;* ausência de outros germes.

Quadro V

FORMAS FRUSTAS

Exame bacteriológico de crostas

No.	Nome No. Obs.	Idade	Côr	Inicio da molestia	Estado Geral	Crostas	Punção base lesão
50	E. M. 426	21 a.	Br.	5 m.	Bom	*Staph. albus*	—
436	J. R. 524	23 a.	Br.	10 m.	Bom	*Staph. albus*	Ausencia crescimento bacteriano
559	J. M. 577	19 a.	Br.	1 a.	Bom	*Strept.* indiferente *Staph. albus*	Ausencia crescimento bacteriano
555	J. G. 576	21 a.	Br.	4 a.	Bom	*Staph. aureus*	Ausencia crescimento bacteriano
468	E. S. 460	25 a.	Br.	7 a.	Bom	*Staph. albus*	—

Vejamos a observação do doente em que foi possivel o isolamento de estreptococos do grupo *gama*:

J. M., observação 577, branco, 19 anos, russo (Figs. 9 e 10).

Data	Observação clínica e estado geral	Ex. bact. de crostas	Outros exames
12-5-42	Começou há 1 ano com manchas eritematosas no rosto e tórax ao mesmo tempo. Nunca teve bolhas. A evolução foi lenta. No rosto a disposição das lesões é atípica: não assumiu o aspecto em vespertílio na região malar, sendo as lesões situadas, principalmente na fronte (Fig. 9). No tórax (face anterior e posterior) o aspecto morfológico é também anormal: a dermatose não abrange a parte médio-toráxica (Fig. 10) (*). Estado geral bom. Sensações subjetivas externas mínimas. Nickolsky negativo.	Presença de estreptococos indiferentes e de estafilococos brancos.	Hemocultura negativa. Hemograma: ligeiro desvio para a esquerda. Eosinofilia intensa (18%). Exame de fezes: presença de ovos de *Necator*.

FIG. 9

J. M., obs. 577 — Forma frusta. Disposição atípica das lesões do rosto.

(*) O Pênfigo Tropical atinge habitualmente no início as regiões de predileção da dermatite seborrêica e do lupus eritematoso: na face (quasi sempre em vespetílio), nas regiões pre-esternal e interescapular. Na forma frusta esta disposição dermatológica também é regra.

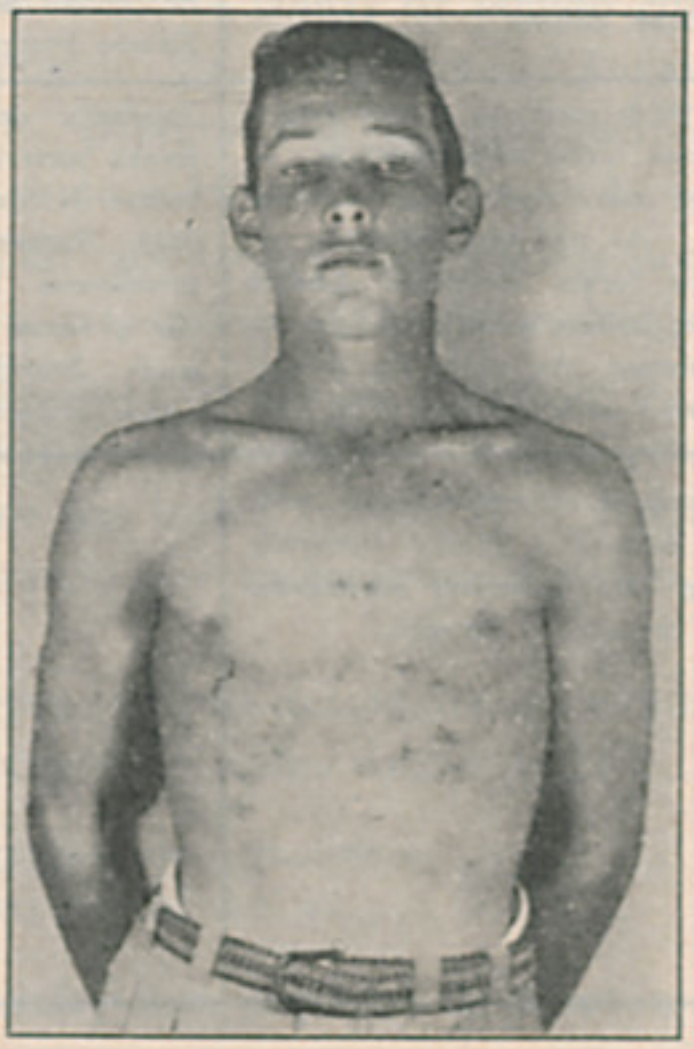

Fig. 10
J. M., obs. 577 — Aspecto anômalo de lesões de forma frusta, não se confluindo para a parte médio-toráxica.

A evolução da dermatose no doente em que conseguimos estreptococos hemolíticos foi bastante interessante. Tratando-se de um caso de ambulatório, não tivemos oportunidade de examinar as crostas, quando em sua primeira consulta. Os dados clínicos e achados de laboratório, referentes a êsse doente, podem ser assim sintetizados:

P. E., observação 501, 48 anos, branco, brasileiro (Figs. 11 e 12):

Data	Exame clínico	Exame bacteriológico de líquido de bolhas	Outros exames
24-5-41	Doente há 8 mêses. A dermatose começou no abdomen por bolhas pruriginosas e manchas avermelhadas. Depois progrediu para o tórax anterior e posterior. Notam-se lesões eritemato-exsudativas isoladas, com tendência à confluência, no tórax anterior e posterior e algumas esparsas, nos braços. Lesão eritêmato-escamosa em vespertílio no rosto. Nickolsky positivo (Fig. 11).	Não tem bolhas.	Hemocultura negativa. Hemograma: Leucócitos 5.900. Hemátias 4.660.000. Hemoglobina 83%. Ligeiro desvio para a esquerda. Eosinofilia percentual e em numeros absolutos por mm³ (10% e 590 mm³). Exame parasitológico de fezes: Presença de ovos de *Necator*.

Data	Exame clínico	de líquido de bolhas Exame bacteriológico	Outros exames
23-2-42	Voltou à consulta tendo peorado o seu estado cutâneo. O rosto está quasi todo invadido. A dermatose alastrou-se por quasi todo o tórax anterior e posterior. As nádegas, membros superiores e inferiores foram atingidas. Lesões eritêmato-exsudativas. Bolhas lenticulares com líquido citrino e purulento. As lesões são dolorosas, o que não acontecia anteriormente (Fig. 12).	Ausência de crescimento bacteriano das bolhas de líquido límpido. Numerosos estreptococos hemolíticos e raros estafilococos brancos nas bolhas purulentas.	
7-4-42	A dermatose continuou a progredir, tendo peorado o seu estado cutâneo e geral. Generalização das lesões e emagrecimento acentuado. Queixa-se de febre, insônia e cansaço.		Hemocultura negativa. Hemograma: Leucócitos 8.100. Hemátias 5.100.000. Hemoglobina 90%. Ligeiro desvio para a esquerda. Eosinófilos em numero normal (4,5% e 364 mm³). Plaquetose. Exame parasitológico de fézes: negativo.

FIG. 11
P. E., obs. 501 — Lesões eritêmato-exsudativas e eritêmato-crostosas não confluentes.

FIG. 12
O mesmo doente da Fig. 11 — Progressão das lesões do pênfigo.

A doente A. D. (observação 508, quadro II e figs. 5 e 6), que incluimos e estudamos entre as formas crônicas generalizadas, foi fichada como caso frusto;

nessa ocasião, apresentava somente bolhas de liquido citrino, que repetidos exames bacteriológicos mostraram ser amicrobianas. Isolamos, dois meses depois, em surto bolhoso violento, estreptococos do grupo hemolítico. A generalização da dermatose foi rápida, tendo a doente falecido após 15 meses.

Seria possivel acreditar que nesses dois últimos doentes foi a presença do estreptococo hemolítico a responsavel pela generalização rápida da dermatose, como também, da transformação do quadro clínico de A. D.: de caso benigno localizado a caso do tipo foliáceo generalizado de mau prognóstico?

A punção dos bordos das lesões frustas, para exame bacteriológico, foi de resultado negativo, mostrando que as bactérias atingiam apenas as camadas superficiais da epiderme.

A presença de estreptococos, na forma frusta, expressa em algarismos foi· Presença de estreptococos em lesões cutâneas: 25%.

a) Estreptococos hemolíticos 12,5%
b) Estreptococos inertes 12,5%

4. **Casos em regressão, com sequelas da dermatose** (Quadro VI):

Neste grupo de doentes os resultados continuam interessantes, mostrando a importância dos estreptococos na evolução do Pênfigo Tropical, mesmo na fase de regressão.

Quadro VI

DERMATOSE EM REGRESSÃO

Exame bacteriológico de crostas

No.	Nome No. Obs.	Idade	Côr	Estado atual	Início da molestia	Início da regressão	Data do exame	Resultado	Observações
599	A.M.S 443	13 a.	Br.	Bom	Jun. 1940	Jan. 1942	Jun. 1942	*Strept. hemol.* *Staph. albus* *Bacillus subtilis*	Lesões crostosas esparsas. De vez em quando surto bolhoso peq. intensidade.
423	L.C.I.B. 372	12 a.	Br.	Bom	Nov. 1937	Nov. 1941	Jan. 1942	*Strept. hemol.* *Staph. albus* *Bacillus* sp.	Lesões crostosas esparsas. Recentemente pequeno surto bolhoso.
422	R. S. 247	23 a.	Br.	Bom	Set. 1929	Abr. 1941	Jan. 1942	*Strept. hemol.* *Staph. aureus*	Lesões couro cabeludo. Recent. surto bolhoso membros inferiores.
482	O· S. 28	36 a.	Br.	Bom	— 1923	— 1938	Fev. 1942	*Staph. albus*	Lesões crostosas membros inferiores.
420	E. F. 235	22 a.	Br.	Bom	Dez. 1932	— 1937	Jan. 1942	*Staph. albus*	Lesões escamosas fugazes no tronco.

Os 8 casos que examinamos de dermatóse em regressão tiveram Pênfigo generalizado. A percentagem da positividade de estreptococos foi de 62,5%. Os estreptococos hemolíticos continuavam a ser hóspedes da epiderme em cinco casos que ainda apresentavam surtos bolhosos de pequena intensidade e limitados a restritas áreas do tegumento externo. Em todos os convalescentes com estreptococos hemolíticos, a regressão se iniciou há menos de um ano, excetuando-se a doente N. P. O. (observação 192), que desde fins de 1939 apresentava acentuadas melhoras.

No Quadro VI escolhemos três casos positivos e dois negativos para estreptococos. Dos negativos — O. S. (obs. 28) e E. F. (obs. 235) — isolamos estafilococos *albus,* sendo os mais antigos dos estudados. O terceiro negativo, dêste grupo de 8 doentes e que não figura no Quadro VI é muito interessante e reservamô-lo para uma descrição mais pormenorizada e a sua observação pode ser resumida da seguinte forma:

M. L., observação 583, 33 anos, branca.

Data	Exame clínico	Exame bacteriológico de crostas	Outros exames
6-6-42	A dermatose começou há 5 meses por lesões bolhosas no tórax anterior. Ao fim de um mês houve generalização das lesões, sendo obrigada a guardar o leito por estar impossibilitada de qualquer movimentação. Há 45 dias a dermatose entrou em regressão. Lesões eritêmato-escamosas no rosto, ao nivel das regiões malares. Estado geral bom.	Isolados estafilococos do tipo *albus.*	Hemocultura negativa. Hemograma: contagens globais e dosagem de hemoglobina normais. Linfocitose percentual (39%).

Vê-se, pois, que se trata de um caso de evolução rápida: generalização em um mês e regressão ao fim de 6½ meses. Não encontramos estreptococos nas crostas. Duas são as hipóteses a formular: 1.º — Não existiram estreptococos nas lesões durante todo o tempo da doença, como sucede na maioria dos casos de forma frusta; 2.º — Os estreptococos desapareceram da pele desde que a dermatose entrou em regressão. De qualquer maneira, parece-nos estar ligada à ausência do estreptococo hemolítico nas lesões atuais, a involução rápida e a benignidade do Pênfigo neste caso.

5. **Casos curados, com e sem sequelas da dermatose** (Figs. 13 e 14).

Seguindo o mesmo método de trabalho, colhemos material de dois indivíduos considerados clinicamente curados. Dos dois casos não isolamos estreptococos, tendo sido isolados estafilococos brancos e bacilos Gram positivos banais.

Registamos alguns dados relativos a êsses casos e o resultado das epidermoculturas:

A. A. branco, 24 anos, brasileiro, técnico de laboratório

Data	Histórico da doença	Exame bacteriológico de sequela de lesões	Outros exames
25-7-42	A doença iniciou-se em Fevereiro de 1930 por lesões eritemato-exsudativas do rosto e face anterior do tórax. Depois de dois meses apareceram numerosas bolhas no tórax e membros inf.. Logo em seguida o Pênfigo se generalizou, ficando impossibilitado de qualquer movimentação durante 5 meses. Esteve com a dermatose na forma crônica generalizada durante 6 anos. Nos últimos meses de 1936 a dermatose entrou em regressão, curando-se ao fim de um ano. A regressão se processou lentamente. Observam-se apenas manchas hipercrômicas, pardacento-escuras, de contornos e tamanhos irregulares, nas pálpebras, rosto, tórax ant. e post.; manchas semelhantes a efélides nos membros superiores; lesões papilomatosas, pardacento-escuras, circulares, de 2 cms. de diâmetro, com disposição simétrica no tórax ant. e irregular no tórax posterior. Altura, 1,78; peso, 65 Ks.. Hipogonadismo.	Material colhido das lesões papilomatosas: 1) Tórax anterior: crescimento de estafilococos *albus*. 2) Tórax posterior: crescimento de estafilococos *albus* e de bacilos Gram positivos.	Hemograma: Contagens globais e dos. de hemoblogina normais. Eosinofilia percentual e em numero absolutos por mm³ (11,5% e 517,5 mm³). Exame parasitológico de fezes: negativo.

H. H. A., branco, 40 anos, brasileiro (Figs. 13 e 14).

Data	Histórico da doença	Exame bacteriológico de pele normal	Outros exames
30-6-42	Adoeceu em Outubro de 1936, começando por mancha eritematosa na fronte, muito pruriginosa. A dermatose levou dois anos para se generalizar, mas as lesões nunca foram ligadas entre si, havendo entre elas ilhotas de pele normal. Em 1940, começou a regressão, estando hoje completamente curado e sem sequelas da dermatose (Figs. 13 e 14).	O material foi colhido por escarificação dos lugares onde a dermatose foi mais violenta: couro cabeludo, faces anterior e posterior do tórax. Foram isolados estafilococos *albus* e raros bacilos Gram positivos.	Hemograma: Contagens globais e dosagem de hemoglobina normais. Ligeira linfocitose percentual (32%), nas contagens diferenciais.

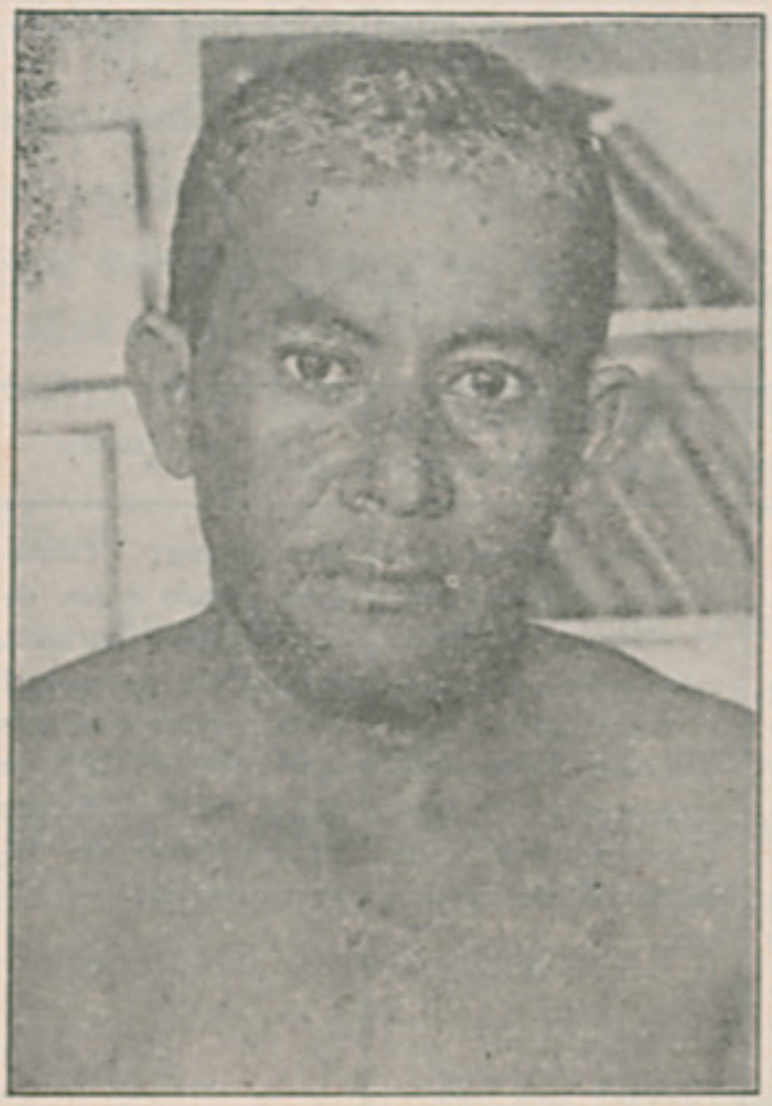

Fig. 13
H. H. A., em 1939.

Fig. 14
O doente da figura anterior clinicamente curado (1942).

b) **Epidermoculturas em 4 casos de Dermatite Herpetiforme de Duhring**

A Dermatite Herpetiforme de Duhring é em nosso País afecção rara, pertencente ao grupo do Pênfigo e que se presta à confusão com o "Fogo Selvagem", no surto bolhoso inicial. O seu estudo obedeceu ao mesmo plano que havíamos elaborado para os doentes acometidos de Pênfigo Tropical.

Quadro VII

CASOS DE DERMATITE DE DUHRING

Exame bacteriológico de líquido de bolhas

No.	Nome No. Obs.	Côr	Idade	Estado Geral	Início da molestia	Bolhas liquido limpido	Bolhas liquido turvo (purulento)
200	M. C.	Pr.	8 a.	Bom	1 m.	*Strept. hemol.*	*Strept. hemol.*
476	S.G.P.	Br.	53 a.	Bom	1 m.	Aus. cresc. bacteriano	*Staph. aureus*
45	J. A. 404	Br.	45 a.	Mau	2 m.	Aus. cresc. bacteriano	*Staph. albus* *Strept. hemol.*
323	P.M.A. 527	Br.	36 a.	Bom	2 a.	Aus. cresc. bacteriano	—
354	A. J. 523	Br.	32 a.	Bom	2 a.	Aus. cresc. bacteriano	—

Como se vê no Quadro VII, isolamos duas vezes estreptococos hemolíticos (J. A., obs. 576, Figs 22, 23 e M. C., Fig. 15). O primeiro dêsses doentes é um caso grave de Dermatite de Duhring, com repercussão renal, que atualmente atravessa uma fase silenciosa da dermatose; ocupar-nos-emos adiante, com o necessário desenvolvimento, de sua observação analítica, no capítulo referente às hemoculturas. Do segundo, tratando-se de um caso ambulatório, não tivemos noticias depois da consulta inicial.

Fig: 15
M. C., caso tipico de Dermatite de Duhring.

Os doentes P. M. A. (observação 527) e A. J. (observação 523) são casos típicos de Dermatite Herpotiforme, sem bolhas purulentas, tendo o exame bacteriológico do líquido de bolhas sido negativo.

O doente S. G. P. (Figs. 16, 17 e 18), em que foi possivel isolar *Staphylococcus aureus* do líquido de bolhas purulentas, é um caso interessante e ao mesmo tempo é muito elucidativo, no que se refere à evolução e localização da dermatose.

Eis a sua observação:

S. G. P., branco, 54 anos, português (Figs. 16, 17 e 18).

Data	Exame clinico	Liquido de bolhas	Outros exames
24-2-42	A dermátose começou com bolhas nas axilas há um mês. Em seguida apareceram novos elementos bolhosos no tórax anterior e face interna de ambas as coxas. Passou um desinfetante forte nas pernas, o que fez surgir as lesões com a intensidade que hoje apresenta. Atualmente notam-se numerosas bolhas de vários tamanhos, algumas bem vultuosas, nas axilas (Fig. 17) e face interna das coxas (Fig. 16) pernas, abdomen, região glútea e tórax anterior e posterior. Prescrição medicamentosa: repouso absoluto e regime alimentar hipotóxico e hipocloretado; banhos diários; esvasiamento das bolhas, seguido de pulverização com talco. Notar o fácies de sofrimento (Fig. 16).	Exame bacteriológico: Bolhas limpidas: resultado negativo. Bolhas purulentas: Crescimento de estafilococos dourados. Exame citológico de bolhas limpidas: Eosinofilia (27%).	Hemograma: Contagens globais: Hemátias 5.200.000 mm³. Leucócitos 8.700 mm³. Hemoglobina 96% e 15,4 g. Valor globular 0,9. Contagens específicas: Neutrofilia (77%), eosinopenia (1%), linfopenia (11%). Ligeiro desvio para a esquerda. Alguns neutrófilos com granulações tóxicas. Hemocultura negativa.
	Nos locais onde existiram bolhas ficaram manchas de cor avermelhada. Observam-se apenas algumas bolhas na face interna da coxa. Notar a diferença de postura e o fácies da Fig. 18.		

FIG. 16
S. G. P., surto agudo de Dermatite de Duhring.

FIG. 17
O mesmo doente da figura anterior. Bolhas e vesiculas na axila esquerda.

Fig. 18
S. G. P., 1 mês depois da 1.ª consulta.
Regressão quasi total das lesões.

c) Epidermocultura em um caso de Pênfigo Agudo Febril

Trata-se de um caso violentissimo e de desfecho rápido de Pênfigo Agudo Febril. A anamnese do doente não poude ser feita por estar em coma, tendo falecido três horas depois do internamento no Hospital. Fora acometido da molestia somente há 15 dias e o seu aspecto no momento do exame era deveras lamentavel: ao lado de bolhas enormes, invadindo todo o corpo, notavam-se grandes descolamentos epidérmicos, pondo à mostra o tecido dérmico fortemente hiperemiado; aqueles retalhos eram enormes, alguns possuindo mais de um palmo de comprimento. As mucosas foram atingidas na cavidade bucal e nas fossas nasais, percebendo-se crostas escuras e sanguinolentas. Grande deshidratação. Posição anti-álgica típica: membros superiores e inferiores em forte flexão. O exame bacteriológico de retalhos epidérmicos, colhidos em varias regiões do corpo, acusou crescimento de *Staphylococcus albus* e de bacilos Gram positivos (*Bacilus* sp.).

CAPITULO VI

HEMOCULTURAS

A) CASOS ESTUDADOS

Só mesmo com grande número de casos agudos ou crônicos, sem qualquer seleção, seria possivel uma avaliação numérica mais exata da invasão e infecção da corrente sanguínea por germes piógenos, mormente pelo estreptococo, no Pênfigo Tropical. Daí, o número de doentes submetidos a hemoculturas, ser bem maior do que os que forneceram material para exames bacteriológicos de efloresc̃encias cutâneas.

Foram praticadas hemoculturas em 150 doentes nos diversos estádios clínicos da moléstia. Dêsses, 52 pertenciam ao sexo masculino e 98 ao sexo feminino. Além dos indivíduos acometidos de "Fogo Selvagem", realizamos hemoculturas em 6 doentes com outras dermatoses bolhosas essenciais, sendo: um de Pênfigo Agudo Febril, um de Pênfigo Vegetante e 4 de Dermatite Herpetiforme de Duhring. O número total das hemoculturas atingiu a 250, incluidas as de controle, as contaminadas e as que julgamos conveniente repetir por motivos técnicos (confirmação do resultado ou devido ao estado geral e quadro térmico apresentado pelos doentes).

Os casos estudados estavam classificados dentro das seguintes fases ou formas clínicas:

QUADRO VIII

HEMOCULTURAS EM 150 CASOS DE PÊNFIGO FOLIACEO

No.	Iniciais e No. Observação	Idade	Côr	Temperatura		Estado Geral	Início da Molestia	Forma clinica	Resultado
				Tarde (Véspera)	Manhã (Colheita)				
1	M. C. J. — 468	29 a.	Br.	37,9	37,0	R.	1 mês	I. b.	Negativo
2	S. D. — 540	14 a.	Br.	38,2	36,8	R.	1 mês	I. b.	Negativo
3	M. M. — 547	15 a.	Br.	—	—	R.	1 mês	I. b.	Negativo
4	L. L. — 575	36 a.	Pd.	37,0	37,3	R.	1 mês	I. b.	Negativo
5	J. G. — 576	21 a.	Br.	36,9	36,2	B.	1 mês	F. fr.	Negativo
6	D. F. — 476	14 a.	Br.	37,2	36,5	R.	2 meses	I. b.	Negativo
7	F. A. P. — 497	33 a.	Pr.	36,8	36,8	R.	2 meses	I. b.	Negativo
8	M. L. A. — 462	18 a.	Br.	37,8	37,2	P.	2 meses	I. b.	Negativo
9	R. B. — 551	58 a.	Br.	37,8	37,0	M.	2 meses	I. b.	Negativo
10	J. M. — 560	18 a.	Br.	37,4	36,6	B.	2 meses	I. b.	Negativo
11	A. M. S. — 584	61 a.	Br.	—	—	B.	2 meses	I. b.	Negativo
12	M. A. S. — 587	13 a.	Br.	—	—	R.	2 meses	I. b.	Negativo
13	P. L. R. — 543	34 a.	Pr.	39,7	38,2	R.	2 meses	I. b.	Negativo
14	A. M. — 425	24 a.	Pr.	37,7	36,8	R.	3 meses	D. C. G.	Negativo
15	H. P. L. — 256	27 a.	Br.	37,5	36,8	R.	3 meses	I. b.	Negativo
16	E. P. — 264	22 a.	Pr.	39,5	39,5	M.	3 meses	D. C. G.	*Strept. hem.* vi.
17	M. P. — 438	13 a.	Br.	37,0	36,8	R.	3 meses	I. b.	Negativo
18	M. B. — 456	20 a.	Pd.	37,5	36,8	R.	3 meses	I. b.	Negativo
19	M. A. — 442	19 a.	Br.	37,0	37,6	M.	3 meses	D. C. G.	Negativo
20	G. R. J. — 474	28 a.	Br.	37,8	36,5	R.	3 meses	I. b.	Negativo
21	M. C. — 453	19 a.	Br.	37,8	37,0	R.	3 meses	I. b.	Negativo
22	J. E. C. — 500	18 a.	Pr.	37,6	36,7	R.	3 meses	I. b.	Negativo
23	M. C. R. — 536	29 a.	Br.	39,5	37,0	M.	3 meses	I. b.	Negativo
24	R. E. — 548	28 a.	Br.	37,8	37,0	R.	3 meses	D. C. G.	Negativo
25	L. E. — 457	35 a.	Pd.	38,3	37,0	R.	4 meses	D. C. G.	Negativo
26	D. M. T. — 449	26 a.	Br.	37,7	37,1	R.	4 meses	D. C. G.	Negativo
27	A. G. — 508	23 a.	Pr.	—	—	B.	4 meses	F. fr.	Negativo
28	A. G. — 477	9 a.	Br.	38,5	37,4	R.	4 meses	I. b.	Negativo
29	A. S. — 489	11 a.	Br.	38,5	37,5	R.	4 meses	I. b.	Negativo
30	M. T. — 496	23 a.	Br.	37,5	35,3	P.	4 meses	D. C. G.	Negativo
31	R. P. — 499	24 a.	Pd.	—	37,4	R.	4 meses	D. C. G.	*Strept. hem.* vi.
32	M. O. — 288	36 a.	Am.	37,5	36,6	B.	4 meses	I. b.	Negativo
33	L. A. — 533	22 a.	Pr.	37,9	36,9	R.	4 meses	D. C. G.	Negativo
34	A. N. — 562	36 a.	Br.	38,5	37,3	R.	4 meses	D. C. G.	Negativo
35	J. E. — 582	29 a.	Br.	—	36,9	B.	4 meses	I. b.	Negativo
36	A. G. — 593	27 a.	Br.	—	—	R.	4 meses	I. b.	Negativo
37	G. G. A. — 450	30 a.	Pr.	37,9	37,0	R.	5 meses	F. fr.	Negativo
38	M. J. F. — 492	43 a.	Br.	—	37,5	B.	5 meses	I. b.	Negativo
39	E. M. — 426	21 a.	Br.	—	—	B.	5 meses	F. fr.	Negativo
40	A. B. — 405	11 a.	Pd.	36,5	36,2	B.	5 meses	F. fr.	Negativo
41	P. R. L. — 473	35 a.	Br.	36,5	36,5	R.	5 meses	I. b.	Negativo
42	M. L. — 583	33 a.	Br.	—	—	B.	5 meses	D. R.	Negativo
43	C. C. — 420	10 a.	Pr.	37,6	36,9	B.	6 meses	D. C. G.	Negativo
44	J. T. V. — 436	25 a.	Br.	—	37,5	B.	6 meses	I. b.	Negativo
45	A. R. J. — 509	35 a.	Pd.	37,2	36,6	R.	6 meses	I. b.	Negativo
46	R. O. — 511	27 a.	Br.	38,0	39,0	M.	6 meses	D. C. G.	Negativo
47	M. C. P. — 542	52 a.	Br.	—	37,1	R.	6 meses	D. C. G.	Negativo
48	V. C. — 549	31 a.	Pr.	—	—	R.	6 meses	I. b.	Negativo
49	A. A. — 556	70 a.	Br.	37,0	36,5	P.	6 meses	I. b.	Negativo
50	O. C. T. — 578	14 a.	Br.	37,2	37,0	R.	6 meses	I. b.	Negativo
51	C. R. — 589	26 a.	Br.	37,3	37,0	R.	6 meses	D. C. G.	Negativo
52	A. A. S. — 588	13 a.	Pd.	37,9	37,0	R.	6 meses	I. b.	Negativo
53	A. L. V. — 463	27 a.	Br.	—	—	B.	7 meses	D. R.	*Strept. hem.* vi
54	J. F. — 448	19 a.	Br.	38,3	37,1	R.	7 meses	D. C. G.	Negativo
55	J. F. B. — 339	22 a.	Br.	37,9	37,0	R.	7 meses	I. b.	Negativo
56	T. O. — 429	55 a.	Pr.	36,5	36,1	M.	7 meses	D. C. G.	Negativo
57	P. M. S. — 348	14 a.	Pr.	37,2	36,8	B.	8 meses	I. b.	Negativo
58	A. S. — 447	24 a.	Pd.	37,4	37,1	M.	8 meses	D. C. G.	Negativo
59	A. J. S. — 439	18 a.	Pr.	38,5	37,9	P.	8 meses	D. C. G.	*Strept. hem.* vi.
60	M. B. — 396	13 a.	Br.	37,3	38,0	M.	8 meses	D. C. G.	*Staph. albus*
61	P. E. — 501	48 a.	Br.	—	—	B.	8 meses	F. fr.	Negativo
62	D. R. — 503	24 a.	Br.	37,5	36,9	R.	8 meses	I. b.	Negativo
63	J. R. — 524	23 a.	Br.	—	—	B.	8 meses	F. fr.	Negativo
64	L. J. — 539	36 a.	Br.	—	37,5	R.	8 meses	I. b.	Negativo
65	J. L. S. — 454	56 a.	Pr.	39,0	36,8	B.	9 meses	D. C. G.	Negativo
66	M. F. B. — 328	44 a.	Br.	37,5	36,6	M.	9 meses	D. C. G.	Negativo
67	R. S. — 517	26 a.	Pd.	37,0	36,0	R.	9 meses	I. b.	Negativo
68	C. C. — 357	26 a.	Br.	37,2	36,6	M.	1 ano	D. C. G.	*Strept. hem.* vi.
69	L. P. — 455	26 a.	Br.	36,5	36,5	R.	1 ano	D. C. G.	Negativo
70	C. M. M. — 422	22 a.	Pr.	38,1	36,8	P.	1 ano	D. C. G.	*Strept. hem.* vi.
71	J. V. S. — 401	60 a.	Br.	—	—	B.	1 ano	D. C. G.	Negativo
72	R. M. J. — 512	13 a.	Br.	37,2	36,8	R.	1 ano	D. C. G.	Negativo
73	E. F. — 480	19 a.	Br.	38,2	36,6	P.	1 ano	D. C. G.	Negativo
74	P. S. — 419	6 a.	Br.	—	—	B.	1 ano	F. D.	Negativo
75	F. S. — 550	70 a.	Br.	36,0	35,0	P.	1 ano	D. C. G.	Negativo
76	E. A. S. — 359	10 a.	Br.	37,1	37,0	R.	1 ano	F. D.	Negativo
77	M. R. O. — 357	8 a.	Br.	37,0	36,6	R.	1 ano	F. D.	Negativo
78	J. M. — 577	19 a.	Br.	—	—	B.	1 ano	F. fr.	Negativo
79	A. M. C. — 311	25 a.	Br.	38,1	37,6	P.	14 meses	D. C. G.	Negativo
80	L. P. — 440	38 a.	Br.	37,9	36,6	M.	16 meses	D. C. G.	Negativo
81	M. B. — 482	13 a.	Br.	37,0	36,2	R.	17 meses	F. D. G.	*Strept. hem.* vi.
82	S. G. — 479	12 a.	Br.	—	—	R.	17 meses	D. C. G.	Negativo
83	M. Q. S. — 355	28 a.	Br.	40,0	39,5	M.	18 meses	D. C. G.	Negativo
84	A. A. M. — 381	31 a.	Br.	38,0	37,9	R.	18 meses	D. C. G.	Negativo
85	C. L. — 534	18 a.	Br.	36,4	36,4	R.	18 meses	D. C. G.	Negativo
86	L. R. — 231	28 a.	Pd.	38,9	36,9	R.	20 meses	D. C. G.	Negativo
87	L. V. B. — 353	18 a.	Br.	37,8	36,9	R.	20 meses	D. C. G.	Staph. albus
88	J. W. P. — 277	12 a.	Br.	37,8	36,8	M.	20 meses	F. D	*Strept. hem.* vi.
89	E. M. K. — 381	17 a.	Br.	38,0	37,1	B.	20 meses	D. C. G.	Negativo
90	A. M. S. — 443	17 a.	Br.	—	—	R.	2 anos	F. D.	Negativo
91	J. R. — 36	18 a.	Br.	36,8	36,8	M.	2 anos	D. C. G.	Negativo
92	S. S. — 424	30 a.	Br.	37,1	36,8	B.	2 anos	D. C. G.	Negativo
93	I. F. — 444	11 a.	Br.	39,5	36,5	M.	2 anos	F. D.	Negativo
94	C. F. L. — 293	30 a.	Pd.	38,2	36,8	M.	2 anos	D. C. G.	*Strept. hem.* vi.
95	A. F. — 212	18 a.	Br.	38,3	37,3	B.	2 anos	D. C. G.	Negativo
96	T. M. — 186	18 a.	Am.	36,5	36,0	M.	30 meses	D. C. G.	Negativo
97	J. P. C. — 393	50 a.	Br.	39,1	36,8	B.	30 meses	D. C. G.	Negativo
98	E. G. — 291	23 a.	Br.	38,0	36,9	M.	31 meses	D. C. G.	*Strept. hem.*
99	J. F. — 465	14 a.	Br.	37,8	36,8	B.	3 anos	D. C. G.	Negativo
100	R. R. J. — 242	38 a.	Br.	36,8	36,8	R.	3 anos	D. C. G.	*Staph. albus*
101	L. C. B. — 372	12 a.	Br.	37,3	37,0	R.	3 anos	F. D.	Negativo
102	N. R. S. — 408	25 a.	Pd.	—	—	M.	3 anos	D. C. G.	Negativo
103	A. F. — 498	20 a.	Br.	37,0	36,8	B.	3 anos	D. C. G.	Negativo
104	A. F. — 229	40 a.	Br.	—	37,2	M.	3 anos	D. C. G.	Negativo
105	N. P. O. — 129	17 a.	Br.	37,6	36,6	B.	4 anos	F. D.	Negativo
106	O. J. N. — 67	28 a.	Br.	37,8	36,0	R.	4 anos	D. C. G.	Negativo
107	M. A. S. — 85	28 a.	Br.	37,6	36,6	M.	4 anos	D. C. G.	Negativo
108	O. L. — 335	22 a.	Br.	40,2	39,2	R.	4 anos	D. C. G.	*Staph. aureus*, vi.
109	E. A. — 379	16 a.	Br.	—	—	B.	4 anos	F. fr.	Negativo
110	R. E. — 238	39 a.	Br.	37,5	36,5	P.	4 anos	D. C. G.	*Strept. hem.* vi.
111	O. F. P. — 150	18 a.	Pr.	37,8	36,5	B.	4 anos	D. C. G.	Negativo
112	D. Q. — 225	25 a.	Pr.	36,5	36,8	M.	4 a. 1/2	D. C. G.	*Staph. albus*
113	B. L. — 12	23 a.	Br.	36,5	36,0	B.	5 anos	D. C. G.	Negativo
114	B. T. — 478	13 a.	Pd.	37,6	36,6	R.	5 anos	D. C. G.	*Strept. hem.* vi.
115	L. D. P. — 495	26 a.	Br.	36,8	36,8	M.	5 anos	D. C. G.	Negativo
116	V. C. T. — 9	17 a.	Br.	38,2	39,9	R.	5 anos	F. D.	*Strept. hem.* vi.
117	E. S. — 460	24 a.	Br.	—	—	B.	5 anos	F. fr.	Negativo
118	M. R. — 94	12 a.	Br.	37,8	37,0	R.	5 anos	F. D.	Negativo
119	I. D. — 586	24 a.	Br.	37,8	37,2	R.	5 anos	D. C. G.	Negativo
120	M. A. F. — 451	39 a.	Br.	38,4	36,0	B.	6 anos	F. fr.	Negativo
121	A. P. S. — 271	30 a.	Pr.	37,0	36,6	R.	6 anos	D. C. G.	Negativo
122	M. M. — 270	34 a.	Br.	38,1	36,5	R.	6 anos	D. C. G.	Negativo
123	C. S. — 252	43 a.	Br.	37,0	36,8	B.	6 anos	D. C. G.	Negativo
124	G. C. — 30	23 a.	Br.	37,0	36,0	M.	7 anos	D. C. G.	Negativo
125	A. Z. — 488	15 a.	Br.	37,6	36,2	R.	7 anos	F. D.	Negativo
126	A. W. — 240	49 a.	Br.	36,5	36,4	P.	7 anos	D. C. G.	Negativo
127	M. Z. — 208	42 a.	Br.	37,8	36,5	M.	7 anos	D. C. G.	*Strept. hem.*
128	L. G. — 53	18 a.	Br.	37,6	37,1	R.	7 anos	F. D.	Negativo
129	N. D. — 58	14 a.	Br.	37,4	37,2	M.	8 anos	F. D.	*Strept. hem.* vi.
130	E. F. — 235	19 a.	Br.	36,8	36,0	B.	8 anos	D. R.	Negativo
131	G. S. — 301	56 a.	Br.	37,1	36,8	M.	8 anos	D. C. G.	*Strept. hem.* a. vi.
132	D. V. — 109	50 a.	Pr.	37,4	36,8	R.	8 anos	D. C. G.	Negativo
133	A. M. — 153	17 a.	Br.	37,6	36,8	R.	8 anos	F. D.	*Strept. hem.*
134	L. L. — 185	30 a.	Br.	37,2	36,5	B.	9 anos	D. C. G.	Negativo
135	A. R. — 167	39 a.	Br.	38,0	37,8	B.	9 anos	D. C. G.	Negativo
136	J. R. — 44	57 a.	Br.	—	37,0	B.	9 anos	D. C. G.	Negativo
137	F. M. — 10	35 a.	Br.	36,2	36,0	B.	9 anos	D. C. G.	Negativo
138	A. S. — 217	15 a.	Br.	—	36,8	B.	10 anos	F. D.	Negativo
139	E. F. G. — 206	48 a.	Br.	36,0	35,5	P.	10 anos	D. C. G.	Negativo
140	E. V. — 403	40 a.	Pd.	—	35,4	B.	10 anos	F. fr.	*Strept. inerte* a. vi.
141	A. R. — 25	27 a.	Br.	37,8	37,5	M.	11 anos	D. C. G.	Negativo
142	R. S. — 247	29 a.	Br.	—	—	B.	11 anos	D. R.	Negativo
143	F. L. — 168	32 a.	Br.	37,5	36,6	B.	11 anos	D. C. G.	Negativo
144	O. S. — 501	29 a.	Br.	38,0	37,1	R.	11 anos	D. C. G.	Negativo
145	G. S. — 245	24 a.	Pr.	37,3	36,3	M.	11 anos	D. C. G.	Negativo
146	I. M. — 11	44 a.	Pr.	37,1	36,6	R.	11 anos	D. C. G.	*Strept. hem.* vi.
147	N. P. O. — 192	26 a.	Br.	36,8	36,0	M.	13 anos	D. C. G.	Negativo
148	O. S. — 28	30 a.	Br.	36,2	35,7	B.	17 anos	D. R.	Negativo
149	S. R. F. — 32	49 a.	Br.	37,2	36,1	R.	22 a. 1/2	D. C. G.	Negativo
150	A. P. — 23	62 a.	Br.	—	36,8	B.	33 anos	D. R.	Negativo

No.	Nombre científico	Hoja	Cor.	Temperatura		Hab.	Lugar de colecta	Fecha
				Máx.	Mín.			

Fase inicial da invasão bolhosa	36
Formas generalizadas crônicas	82
Forma distrófica (dermatose generalizada)	15
Forma frusta (dermatose localizada)	12
Dermatose em aparente regressão clínica	5

Entre as formas generalizadas crônicas incluimos, como já o fizemos para as epidermoculturas, todos os tipos clínicos crônicos da classificação de Vieira com exceção, aquí, da forma distrófica, que apresenta interesse em ser estudada separadamente.

Devemos prevenir, mais uma vez, que os resultados que iremos expor, prendem-se exclusivamente às hemoculturas de doentes no dia de sua primeira consulta no ambulatório ou na data de seu internamento hospitalar.

B) COLHEITA DE SANGUE E CONDIÇÕES TÉCNICAS

Dada a intensa proliferação bacteriana existente na epiderme dos indivíduos atacados de "Fogo Selvagem" nas formas generalizadas crônicas, e constituindo esse grupo de doentes a maioria, a técnica da colheita de sangue é ponto capital para a realização da hemocultura em perfeitas condições.

E' facil avaliar as inúmeras dificuldades que se encontram na colheita do sangue por punção venosa. Mesmo na fase inicial de invasão bolhosa, os impecilhos já se fazem sentir, principalmente quando as bolhas atingem os membros superiores. Com a invasão total do tegumento externo e o estabelecimento do tipo foliaceo generalizado, que é o mais comum dos estádios clínicos crônicos da dermatose, as dificuldades avultam. Do lado cutâneo e articular é lícito lembrar as extensas esfoliações lamelares nas quais, por baixo das escamas úmidas, a epiderme se apresenta congesta e muito sensivel, mesmo ao tato; a presença de espessas formações crostosas, intensamente contaminadas, quasi sempre vertendo pús; os amplos deslocamentos epidérmicos, bastante frequentes nas pregas articulares; a flexão forçada do antebraço sobre o braço, posição de defesa contra a dor; a imobilidade no leito, consequência das múltiplas artropatias. Além do mais, os penfigosos apresentam uma sensibilidade exagerada, própria do contínuo sofrimento a que estão submetidos. Tudo isso são obstáculos a serem vencidos na colheita de sangue, pondo à prova a paciencia e a habilidade do técnico.

A desinfecção do braço do doente deve ser feita cuidadosamente. O sangue é sempre colhido em sala fechada com a presença apenas do operador e do auxiliar. Por diversas vezes, entretanto, fomos obrigados a colher material na enfermaria, em doentes cujo estado geral era precário ou naqueles impossibilitados da menor movimentação. Em tais casos, as portas e janelas da enfermaria de-

vem ser fechadas e proibida, enquanto se pratica a colheita, a movimentação de pessoas no recinto.

A introdução da agulha é feita de preferência em zonas de pele sã. Colheita de 20 ou mais cm³ de sangue que é em seguida desfibrinado.

C) SEMEADURAS

O sangue chegado ao laboratório é imediatamente semeado em caldo-sôro e em caldo-glicosado (distribuidos em balões com 100 a 150 cm³ de meio) e meio Tarozzi (anaeróbio, tubo contendo 5 a 10 cm³ de meio). Incubação em estufa a 37° durante 8 dias no mínimo. Verificações macroscópicas diárias; microscópicas quando necessario; obrigatoriamente essas verificações são feitas ao fim de 48 horas, 4 e 8 dias. Verificada a existência de qualquer crescimento bacteriano, o germe deve ser reisolado nos meios de identificação, de acordo com os seus caracteres primários (morfologia, coloração, crescimento nos meios habituais de laboratório). Sendo isolados estreptococos, já no segundo repique verifica-se a produção de hemólise e sua patogenicidade para animais de laboratório. Todos os germes isolados, mesmo aqueles que se julga inicialmente como de contaminação, são conservados para verificações posteriores e controle do exame bacteriológico.

Os estreptococos do grupo hemolítico mereceram de nossa parte maior atenção, sendo a sua capacidade toxígena e as provas de imunidade estudadas desde o seu isolamento.

Da maioria dos doentes conservamos amostras de soro para estudos de imunologia.

Sempre que houve qualquer dúvida no resultado obtido ou contaminação dos meios de cultura, a hemocultura foi repetida, uma ou mais vezes, para seu perfeito controle.

D) RESULTADOS

a) **Hemoculturas de casos do Pênfigo Foliaceo**

1. *Resultados gerais*:

Doentes com hemoculturas positivas para estreptococos: 19 ou 12,6% (Quadro IX);

Doentes com hemoculturas positivas para estafilococos: 5 ou 3,3% (Quadro X);

Doentes com hemoculturas negativas: 126 ou 84%.

Quadro IX

HEMOCULTURAS POSITIVAS PARA ESTREPTOCOCOS

N.o do Strept.	Iniciais e N.o observação	Idade	Côr	Temperatura — Tarde Véspera — Manhã Colheita	Estado geral	Início da molestia	Forma clinica	Resultado	Observações
142	E. P. 204	22	Pr.	39,5 39,5	P.	3 m.	F. G.	*Streptococcus* gr. hemolitico, virulento.	✝
282	R. F. 499	24	Pd.	— 37,4	R.	4 m.	F. G.	*Streptococcus* gr. hemolitico, virulento.	✝
288	A.L.V. 463	27	Br.	— —	B.	7 m.	D. R.	*Streptococcus* gr. hemolitico, virulento.	✝
30	A.J.S. 439	18	Pr.	38,5 37,9	P.	8. m.	F. G.	*Streptococcus* do grupo indiferente.	✝
131	C. C. 357	26	Br.	37,2 36,6	M.	1 a.	H. e F.	*Streptococcus* gr. hemolitico, virulento.	✝
71	C.M.M. 422	22	Pr.	38,1 36,8	P.	1 a.	H. e F.	*Streptococcus* gr. hemolitico, virulento.	✝
298	M. B. 482	13	Br.	37,0 36,2	R.	17 m.	F. D.	*Streptococcus* gr. hemolitico, virulento.	S
207	J.W.P. 277	12	Br.	37,8 36,8	M.	20 m.	F. D.	*Streptococcus* gr. hemolitico, virulento.	✝
305	C.F.I. 293	30	Pd.	38,2 36,8	M.	2 a.	H. e F.	*Streptococcus* gr. hemolitico, virulento.	✝
162	E. G. 291	23	Br.	38,0 36,9	M.	31 m.	F. G.	*Streptococcus* gr. hemolitico.	✝
58	R. E. 238	30	Br.	37,5 36,5	M.	4 a.	H. e F.	*Streptococcus* gr. hemolitico, virulento.	S
141	B. T. 478	13	Pd.	37,6 36,6	R.	5. a.	F.G. e F.D.	*Streptococcus* gr. hemolitico, virulento.	✝
297	V.C.T. 9	17	Br.	38,2 36,9	R.	5 a.	F.G. e F.D.	*Streptococcus* gr. hemolitico, virulento.	S
208	M. S 208	42	Br.	37,6 37,1	M.	7 a.	F. D.	*Streptococcus* gr. hemolitico, virulento.	✝
14	N. D. 58	14	Br.	37,4 37,2	M.	8 a.	F. D.	*Streptococcus* gr. hemolitico, virulento.	✝
22	G. S. 301	56	Br.	37,1 36,8	M.	8 a.	F. G.	*Streptococcus* gr. hemolitico, virulento.	✝
486	A. M. 153	17	Br.	37,6 36,8	R.	8 a.	F. D.	*Streptococcus* gr. hemolitico, virulento.	✝
90	E. V. 403	40	Pd.	— 36,1	B.	10 a.	F. fr.	*Streptococcus* gr. indiferente, não virulento.	S
205	J. M. 11	44	Pr.	37,1 36,6	R.	11 a.	F. G.	*Streptococcus* gr. hemolitico, virulento.	S

Alguns dos doentes com hemocultura positiva para estreptococos tiveram êsse resultado confirmado em nova hemocultura de controle. Em numerosos doentes, todavia, dada a impossibilidade de realizar segunda sangria ou por terem falecido, não nos foi possivel efetuar dupla verificação.

QUADRO X

HEMOCULTURAS POSITIVAS PARA ESTAFILOCOCOS

No.	Nome e número da observação	Idade	Côr	Temperatura		Estado geral	Início da molestia	Forma clínica	Resultado
				Tarde (Vespera)	Manhã (Colheita)				
63	M. B. (396)	13 anos	Branca	38,0	37,2	Máu	8 mêses	Foliacea generalizada	*Staphylococcus*, tipo *albus*
132	L. V. B. (353)	18 anos	Branca	37,8	36,9	Regular	20 mesès	Foliacea generalizada	*Staphylococcus*, tipo *albus*
42	R. R. J. (242)	38 anos	Branca	36,8	36,8	Regular	3 anos	Foliacea generalizada	*Staphylococcus*, tipo *albus*
228	O. L. (335)	22 anos	Branco	40,2	39,2	Máu	4 anos	Foliacea generalizada	*Staphylococcus*, tipo *aureus*
10	D. Q. (225)	25 anos	Preto	38,5	36,8	Precário	4 an. 1/2	Foliacea generalizada	*Staphylococcus*, tipo *albus*

Para estafilococos só consideramos as hemoculturas como positivas depois de confirmadas por novo exame. Nos casos que apresentamos, a pesquisa foi feita no mínimo três vezes, havendo sempre crescimento dos germes em todas as repetições.

2 *Resultados considerando a fase ou forma clínica:*

Os resultados reunidos no Quadro XI correspondem a uma estatística geral da fase ou forma clínica dos doentes de Pênfigo Tropical que foram submetidos à hemocultura.

Durante o período de invasão bolhosa, sem comprometimento total do tegumento externo, não tivemos nenhuma hemocultura positiva, apesar do número elevado de doentes observados (36 casos).

Os doentes com a dermatose generalizada constituem a maioria, sendo fornecedores de 12 amostras de estreptococos e de todos os estafilococos isolados por hemoculturas.

A forma distrófica, proporcionalmente, foi a que mais forneceu hemoculturas positivas para estreptococos (5 positivas em 15 doentes). Os casos distróficos exibiam, entretanto, a dermatose generalizada.

Os 12 casos que foram estudados da chamada forma frusta do Pênfigo, apenas em um tivemos resultado positivo para estreptococos do grupo *gama* (inertes)

e destituidos de virulência para animais de laboratório. Sôbre êsse caso faremos logo a seguir alguns comentários (E. V., obs. 403, *Strep.* 90).

Executamos, na dermatose em regressão clínica, hemoculturas em dois casos. Num dêles conseguiu-se isolar estreptococos do grupo hemolítico e avirulentos para animais de laboratório. Sôbre êsse caso, já expusemos a observação clínica resumida no capítulo dedicado as epidermoculturas (A. L. V., obs. 463, *Strep.* 288, Figs. 5 e 6).

Não deixa de ser interessante a coincidência de ter-se isolado estreptococos avirulentos somente nos dois casos de dermatose não generalizada.

Quadro XI

RESULTADOS CONSIDERANDO A FASE OU FORMA CLÍNICA

Fase ou forma clínica	No. de doentes	Hemoculturas positivas para *Streptococcus*	Hemoculturas positivas para *Staphylococcus*
Invasão bolhosa	36	—	—
Forma generalizada cronica	82	12 ou 8,00%	5 ou 3,33%
Forma distrófica	15	5 ou 3,33%	—
Forma frusta	12	1 ou 0,66%	—
Regressão clínica aparente	5	1 ou 0,66%	—

3) *Resultados considerando o inicio da dermatose:*

Os achados considerados no Quadro XII servem para elucidar o tempo em que o "Fogo Selvagem" havia se instalado nos doentes que forneceram material para êste estudo. E' bastante elucidativo tal quadro, evidenciando que quasi 2/3 do total dos doentes estão registados nos dois primeiros anos de doença. À medida que os anos de doença se vão passando, o número de penfigosos se vai tornando mais raro, provavelmente devido à perda de resistência que o indivíduo apresenta com a evolução da doença. E' notavel a resistência de duas doentes: uma sofrendo da dermatose há 22 anos (S. R. F., obs. 32) e outra há 33 anos (A. F., obs. 23).

Nos seis primeiros meses tivemos duas hemoculturas positivas para estreptococos (E. P., *Strep.* 142 e R. P., obs. 449, *Strep.* 282). Uma hemocultura foi positiva para estreptococos em um doente que se mantinha na fase foliacea generalizada há 11 anos (J. M., obs. 11, *Strep.* 205).

Os estafilicocos fizeram o seu aparecimento depois dos seis meses do início do Pênfigo (M. B., obs. 390, *Staph.* 64).

QUADRO XII

RESULTADOS CONSIDERANDO O INÍCIO DA DERMATOSE

Início da doença	No. de doentes	Hemoculturas positivas *Streptococcus*	Hemoculutras positivas *Staphylococcus*
1 a 6 mêses	51	2	—
6 m. a 1 ano	30	4	1
1 a 2 anos	16	4	1
3 anos	9	—	1
4 anos	8	1	2
5 anos	5	2	—
6 anos	4	—	—
7 anos	5	1	—
8 anos	5	3	—
9 anos	4	—	—
10 anos	3	1	—
11 anos	6	1	—
13 anos	1	—	—
17 anos	1	—	—
22 anos	1	—	—
33 anos	1	—	—

4) *Hemoculturas positivas para estreptococos. Relação entre a gravidade dos casos clínicos e o tipo de hemólise e virulência dos estreptococos isolados*:

Como se depreende dos resultados expostos no Quadro IX a maioria dos doentes com hemocultura positiva para estreptococos apresentava um estado geral sofrivel, vindo embora a falecer. A percentagem de letalidade nesses doentes foi de 73,7%, o que demonstra a gravidade do caso clínico, quando se obtem estreptococos em culturas do sangue. Já com os estafilococos a percentagem de letalidade foi bem mais reduzida: 20% (1 caso fatal em 5).

Pareceu-nos interessante pesquisar, desde o início dos nossos trabalhos, a relação dos casos clínicos com o tipo de hemólise e virulência dos estreptococos insulados, procurando relacionar tais achados bacteriológicos com a gravidade da doença na ocasião do exame.

Estreptococos do grupo gama isolados: Foram isoladas duas amostras pertencentes ao grupo anhemolítico.

Uma delas (*Strept.* 90), foi isolada de um caso de forma frusta (E. V., obs. 403), já citado, portador da dermatose há 10 anos, sem temperatura sub-febril

vesperal, com bom estado geral, tendo lesões localizadas no rosto em forma de vespertílio e lesões crostosas, numulares e isoladas, no tórax anterior e posterior. Os estreptococos eram destituidos de virulência para coelhos, cobáios, ratos e camondongos.

A outra amostra de estreptococo inerte (*Strept.* 30), provinha de uma doente com a forma foliacea generalizada (A. J. F. S., obs. 439), enferma apenas há 8 meses, em surto febril durante a colheita do sangue e apresentando um estado geral precário (Fig. 19). Faleceu pouco tempo depois. Na necrópsia o

Fig. 19

A. J. F. S., obs. 439 — Dermatose generalizada com estado geral precário.

diagnóstico anatômico principal foi a tuberculose pulmonar. Os hemogramas feitos na mesma ocasião da hemocultura revelaram, além de acentuada anemia hipocrômica, um intenso desvio degenerativo para a esquerda e ausência total dos eosinófilos e monócitos, denotando um gravissimo estado toxi-infeccioso. Não nos foi possivel pesquisar a virulência do germe insulado.

Estreptococos do grupo beta isolados: Todas as outras amostras de estreptococos pertenciam ao grupo hemolitico sendo virulentos para animais de laboratório. Somente uma amostra (*Strept.* 288), excepcionalmente, demonstrou ser avirulenta. Esta bactéria foi isolada de um caso (A. L. V., obs. 463), referido e estudado no capítulo das epidermoculturas, em que a dermatose se apresentava

em aparente regressão clínica, após 7 meses de doença (Fig. 5). Quando da alta hospitalar, sendo procedidos os exames necessários, os hemogramas mostraram a existência de quadro de infecção evolutiva. Praticada a hemocultura, houve crescimento, nos vários meios de cultura, de estreptococos hemolíticos. No fim de uma semana a paciente apresentou novo surto bolhoso violento (Fig 6), com agravação do estado geral, tendo dado resultado negativo duas hemoculturas praticadas posteriormente. Convem assinalar o fato de ser êste um dos únicos casos em que foram isolados estreptococos hemolíticos não virulentos para animais de laboratório. Esta doente não consta do Quadro IX, visto a 1.ª hemocultura ser de resultado negativo.

Todos os casos em que foram isolados estreptococos hemolíticos virulentos apresentavam um estado geral via de regra máu (Quadro IX). Os dois doentes com estado geral precário faleceram: E. P. (obs. 204, *Strept.* 142) e C. M. M. (obs. 422 e *Strept.* 71), e estavam em hipertermia elevada quando da colheita do sangue. O caso E. P. é particularmente interessante: tratava-se de um doente em que a dermatose se instalara recentemente, generalizando-se a todo o tegumento externo em menos de 30 dias. Teve duas hemoculturas positivas para estreptococos hemolíticos, no espaço de dois meses. A hipertermia em "steelpchase", própria dos estados septicêmicos, se manteve elevada durante toda a evolução da moléstia, até o desenlace (Gráfico 3). Na necrópsia foram reisolados os mes-

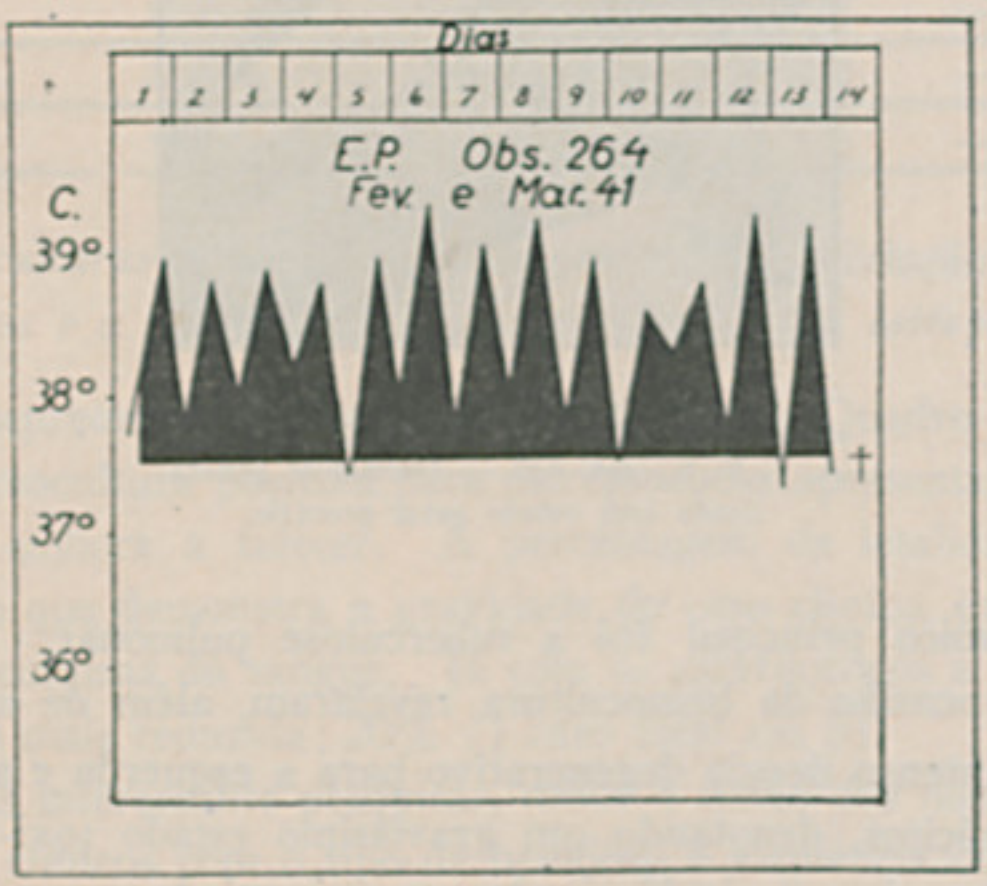

Gráfico 3

E. P., obs. 264. Curva térmica pre-agônica em "steepichase".

mos estreptococos hemolíticos em cultura pura do sangue do coração, baço, fígado e em derrame pericárdico; havia também a concomitância de *tuberculose pulmonar*. A hemocultura de C. M. M. foi positiva 13 dias antes da morte e na necrópsia encontrou-se *tuberculose caseosa em gânglio linfático do hilo pulmonar*.

Excetuando-se a doente R. E. (obs. 238, *Strept.* 58), todos os doentes que apresentavam estado geral catalogado como *mau,* vieram a falecer. Em vários dêles pudemos proceder verificações bacteriológicas na necrópsia ou punção cardíaca logo após o óbito. No próximo capítulo, dedicado às investigações "post mortem", trataremos dêsse aspecto.

5) *Hemoculturas positivas para estafilococos. Relação dos casos clínicos com a capacidade eritrocitolítica e cromogenicidade dos estafilococos isolados:*

Dos estafilococos isolados quatro pertencem à variedade *albus;* dêsses, apenas u'a amostra possuia uma exotoxina eritrocitolítica, obtida do doente D. Q. (obs. 225, *Staph.* 10), cujo estado geral era precário e que faleceu pouco tempo depois da última hemocultura positiva, sendo tambem o único caso fatal dêsse grupo de doentes. Em um caso somente foram isolados estafilococos cromogênicos, da variedade *aureus,* sendo a hemocultura feita em plena exacerbação térmica (O. L., obs. 335, *Staph.* 228). Posteriormente, nesse doente, a hemocultura foi repetida, com resultado negativo.

6) *Hemoculturas positivas e quadro térmico:*

Prendeu nossa atenção o quadro térmico apresentado pelos doentes, o que por si só justificaria plenamente a prática sistemática de hemoculturas. Na maioria dos penfigosos se observa um estado sub-febril vesperal, geralmente não ultrapassando de 38°; em alguns, durante determinados períodos, a temperatura sobe de 38°,5 a 40°,5 às vezes com carater permanente, do tipo septicêmico. Os gráficos que apresentamos são muito demonstrativos. O negrito acentua hipertermias superiores a 37°,5 e as setas indicam o dia em que a hemocultura foi efetuada. Para visualizar a nossa exposição selecionamos os termogramas mais típicos em pequenos grupos de doentes.

Hemoculturas positivas para estreptococos. Os doentes aquí referidos foram casos fatais.

Os diagramas do Gráfico 4 tornam patente a possibilidade das hemoculturas para estreptococos durante a febre elevada, que pode atingir até 40°5. O diagrama superior pertence ao doente E. P. (observação 264, *Strept.* 142), sôbre o qual já tecemos considerações e cuja hemocultura foi positiva em pleno surto febril. O diagrama intermediário é da doente A. J. F. S. (obs. 439, *Strept.* 30), já referida por nós, sendo interessante porque a hemocultura foi positiva no início do período ascencional da curva térmica. O diagrama inferior é do doente J. W. P. (obs. 277, *Strept.* 207) e indica a possibilidade de se isolar estreptococos, mesmo no período de oscilações descendentes do *fastigium.* Este doente faleceu 5 meses após a hemocultura, em estado de extrema caquexia (Figs. 20 e 21).

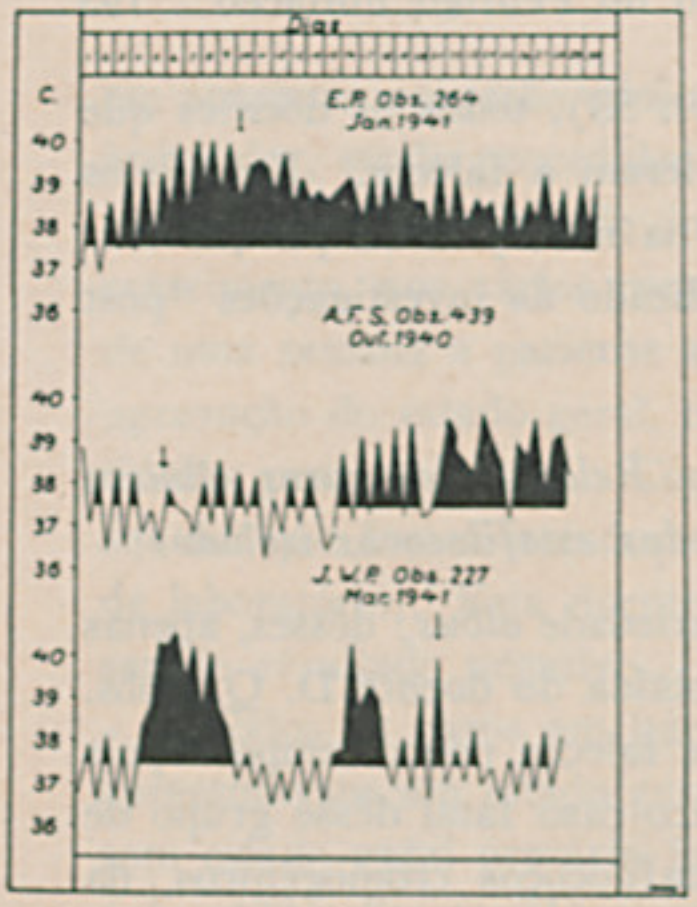

Gráfico 4

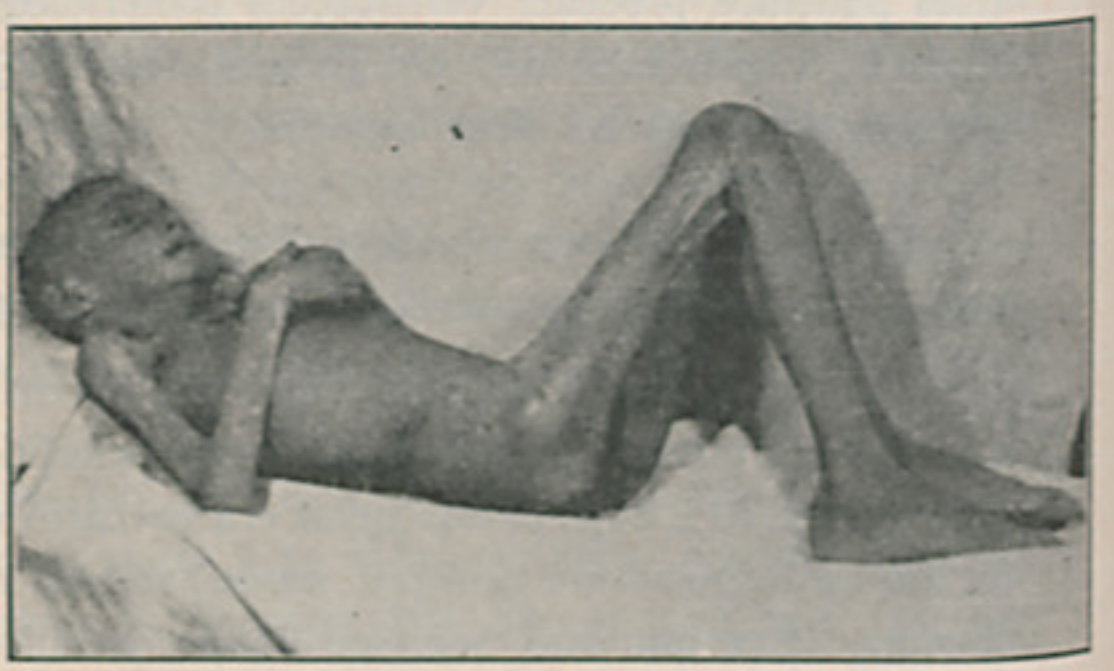

Fig. 20
J. W. P., obs. 277 — Caquexia terminal.

Fig. 21
O mesmo doente da fotografia anterior visto por cima.

O Gráfico 5 reproduz as variações térmicas da doente E. G. (obs. 291, *Strept.* 162) cuja temperatura nunca ascendeu além de 37°5. Em uma ocasião que mostrava febre pouco elevada (38°0 a 38°2), foram isolados estreptococos hemolíticos do sangue.

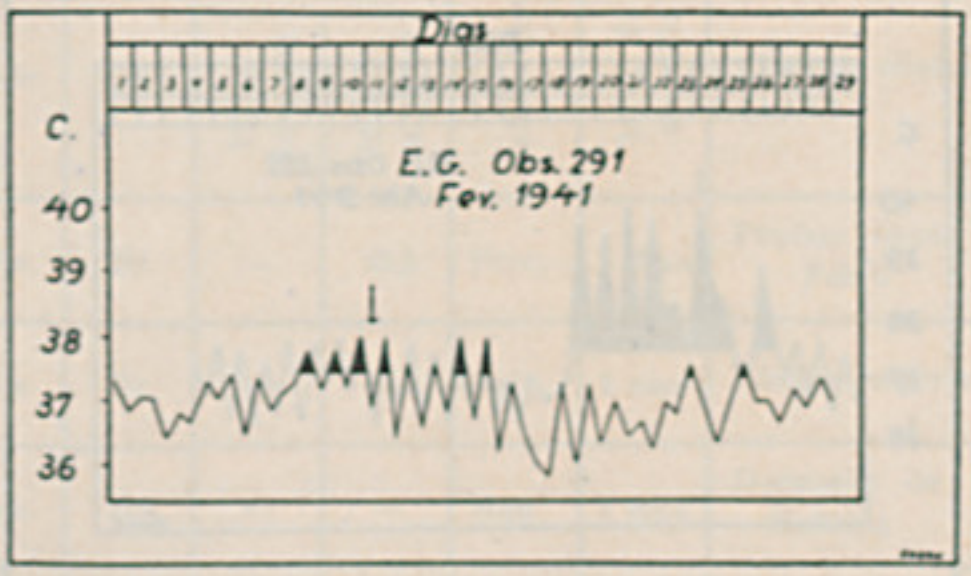

Gráfico 5

Várias hemoculturas foram positivas para estreptococos sem que os doentes estivessem em surto febril intenso. E' o que representa o Gráfico 6 com

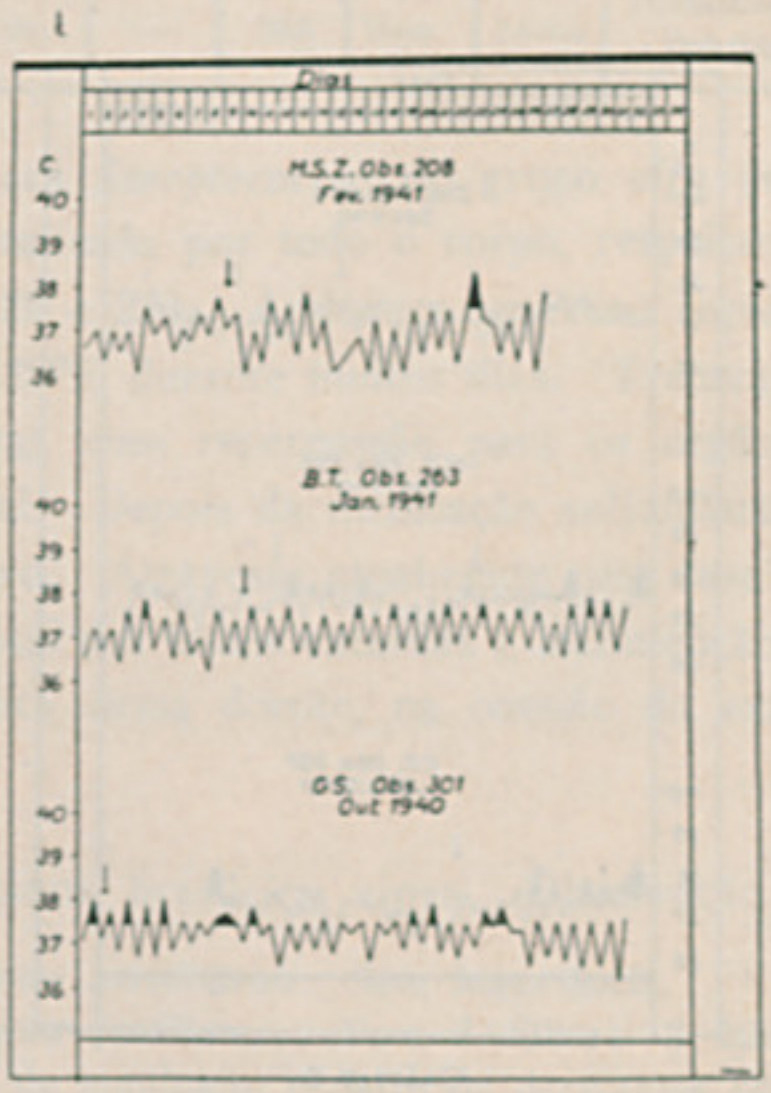

Gráfico 6

os diagramas de três casos fatais, em que a temperatura não passava de 38° na ocasião da colheita de material. De um modo geral, a maioria dos doentes com hemoculturas negativas apresentava quadros térmicos semelhantes.

Hemoculturas positivas para estafilococos. No único caso em que foram isolados estafilococos da variedade *aureas* (O. L., obs. 335, *Staph.* 335), o doente apresentava 40º de temperatura no momento da colheita, sendo frequentemente acometido por surtos febris periódicos (Gráfico 7).

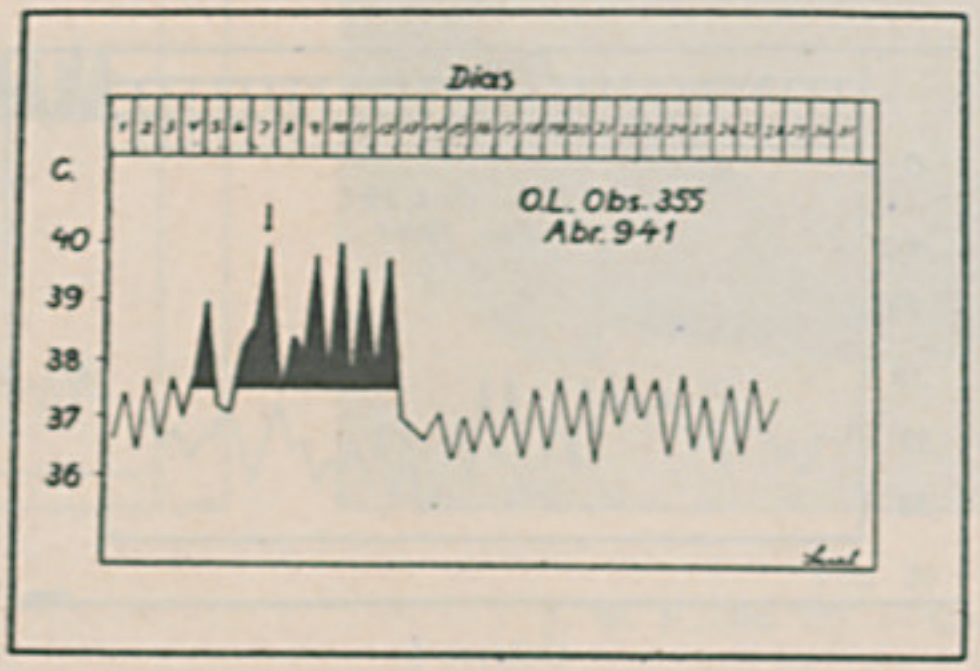

Gráfico 7

Os outros doentes, nas várias ocasiões em que fizemos a hemocultura, não apresentavam temperatura acima de 38º5, como demonstra o Gráfico 8:

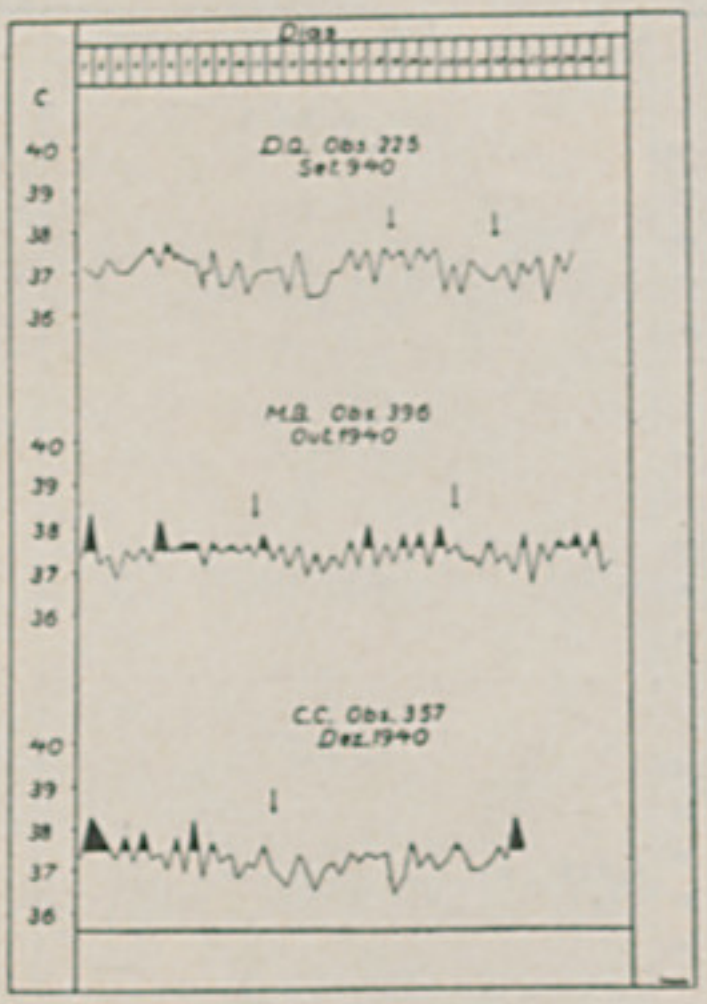

Gráfico 8

b) **Hemoculturas em 4 casos de Dermatite Herpetiforme de Duhring.**

Em três casos de Dermatite de Duhring as hemoculturas foram negativas, tratando-se de casos relativamente benignos, com manutenção do estado geral em bôas condições.

Quadro XIII

HEMOCULTURAS EM CASOS DE PÊNFIGO AGUDO FEBRIL, PÊNFIGO VEGETANTE E DERMATITE HERPETIFORME DE DUHRING

No.	Nome e No. da observ.	Idade	Côr	Temperatura		Estado geral	Início da molestia	Forma clínica	Resultado
				Tarde (véspera)	Manhã (colheita)				
154	W. P. 464	16 a.	Br.	—	40,5	Prec.	5 dias	Pênfigo agudo Febril	Negativo
217	S. M. 490	36 a.	Br.	—	40,2	Prec.	1 ano	Pênfigo vegetante	Negativo
475	S. G. P. —	53 a.	Br.	—	—	Mau	1 mês	Dermatite de Duhring	Negativo
27	J. A. 404	45 a.	Br.	37,2	36,9	Bom	2 mêses	Dermatite de Duhring	*Streptococcus gr. viridans*
270	P. M. A. 527	36 a.	Br.	—	—	Bom	2 anos	Dermatite de Duhring	Negativo
353	A. J. 523	32 a.	Br.	—	36,5	Bom	2 anos	Dermatite de Duhring	Negativo

O caso positivo para *Streptococcus* do grupo *alfa* (*viridans*) era recente, com a dermatose generalizada por todo o corpo, respeitando somente os membros inferiores (Figs. 22 e 23). A doença apareceu seguida de cefalagia e febre, variável de 38° a 39°5, durante muitos dias. Tratava-se de um caso grave de moléstia de Duhring, com repercussão para os orgãos internos, principalmente para o lado renal. Depois da medicação sulfanilamídica as hemoculturas deram resultado negativo. Atravessa atualmente uma fase silenciosa da afecção, com desaparecimento total das lesões externas e manutenção de bom estado geral.

A observação clínica dessa doente, na ocasião do exame, registava os seguintes dados:

J. A., 47 anos, branca, brasileira, viuva. Observação feita em 18-10-1940.

Antecedentes hereditários: Sem importância.

Antecedentes familiares: Teve 7 filhos: 2 faleceram com a idade de 4 anos: um de meningite e outro de dermatose bolhosa generalizada com grandes descolamentos epidérmicos. Entre os vivos, os homens são fortes e as mulheres doentias: a filha mais velha teve mal de Pott há 6 anos; outra, possue uma afecção crônica das unhas e das mãos (eczema, sic); a última, quando pequena, foi muito atacada de ulcerações e, fato interessante, somente no lado esquerdo do rosto e braço esquerdo; o O. E. foi atingido.

Antecedentes pessoais: Sarampo, catapora e coqueluche na primeira infância. Gripe pandêmica, em 1918, de forma muito violenta, em plena gestação. No mais, foi sempre forte e de aspecto robusto.

História da doença atual: Começou há 3 meses com pequenas manchas numulares, de mais ou menos um centímetro de diâmetro, indolores e não pruriginosas, ao nivel da 7.ª vértebra cervical. Estas manchas se dispuzeram, logo em seguida, em forma de colar ao redor do pescoço. Dias depois, encimando estas lesões, surgiram pequenas vesículas, de líquido citrino e transparente, em forma de "bouquet". As lesões com êste aspecto, rapidamente se alastraram, tendo as manchas tomado mais vulto e encimadas não só por vesículas, como também, por bolhas de vários tamanhos. As bolhas, do tamanho de uma azeitona, possuiam líquido citrino ou purulento, ou, ainda, de líquido citrino que logo se tornava purulento. Rompidas, em geral espontaneamente, surgiam lesões crostosas e mais tarde cicatrizes hiperpigmentadas e planas. A dermatose se disseminou para as axilas, face anterior e posterior do tórax, abdomen, membros superiores e rosto. O couro cabeludo foi atingido com maior intensidade. Os membros inferiores foram respeitados. A doença apareceu seguida de cefalalgia e febre, durante muitos dias, entre 38° e 39°5. Sentiu grande sensação de ardência ao nivel de todas as lesões, principalmente no rosto. Diz que, com a vinda do catamênio, estas sensações subjetivas melhoraram. Urinava pouco, sendo a urina de coloração muito escura. Teve prisão de ventre acentuada, tendo de recorrer a laxantes. Ficou com a pele muito escura da cintura para cima, a ponto das pessoas de sua intimidade estranharem êste fato.

Interrogatório sôbre diferentes aparelhos: Internamente de nada se queixa. Dorme mal. Apetite conservado. A prisão de ventre melhorou muito. Urina normalmente. Menarca aos 12 anos. Casamento aos 19 anos. Não teve abortos. Partos sempre a termo. Os catamênios sempre foram irregulares, quanto ao termo e quantidade; falharam por dois mêses, depois do aparecimento da dermatose. Ha um mês veio profusamente, com coágulos e precedido de corrimento amarelado, abundante e fétido. Depois a dermatose tem melhorado, principalmente no que se refere à sensação de queimadura. Ficou incomodada esta semana, durante 4 dias, normal em quantidade e sem cólicas.

Inspeção geral: Apesar da dermatose atingir os membros superiores está possibilitada de efetuar todos os movimentos. Estado de nutrição bom. Temperamento calmo, submisso e cordato. Pouca instrução. Paniculo adiposo muito desenvolvido. Obesidade do tipo hipófiso-genital. Esqueleto de conformação normal. Pele úmida e infiltrada no rosto. Extremidades quentes. Tibialgia intensa e ligeira externalgia. Dimensões: Peso: 72 K; altura, 1,48 cm; 1/2 envergadura: 76,5 cm; medida pubo-cervical, 77 cm; medida pubo-plantar: 72 cm; perímetro craneano: 56 cm; perímetro torácico: 107 cm; perímetro abdominal: 115 cm; relação punho-pubiana: normal. Temperatura: 36°9, puso, 110; excursões respiratórias: 30.

Exame dermatológico.

Descrição e localização das lesões: 1) Cabeça: a. Couro cabeludo: pequenas lesões crostosas, punctiformes, raras e esparsas. b. Rosto: Toda a pele está infiltrada e com coloração arroxeada; cicatrizes de vários tamanhos e numerosas sequelas de lesões vesículo-crostosas; à palpação percebem-se vários nódulos consistentes e do tamanho de grãos de chumbo; conjuntivite bilateral, mais acentuada no O. E.; perda de cílios; fotofobia. c. Pescoço: Pele lisa e hipercromia difusa e irregular. 2) Tronco: a. Face anterior do tórax: Ao nivel do ângulo de Louis grande mancha eritematosa, de bordos pigmentados (coloração pardacenta); em todo o tórax, espalhadas e de tamanho e conformação irregulares, manchas hipercrômicas, principalmente nas regiões supra- e infra-escapular e parte superior dos seios; veem-se ainda lesões crostosas, pouco numerosas e esparsas, sequelas de bolhas; nas axilas manchas extensas, com o mesmo aspecto das já descritas; seio esquerdo maior que o direito; mastite cística em ambos; mamilos hiperpigmentados e desenvolvidos; intertrigo na prega dos dois seios. b. Abdomen: Diminutas cicatrizes planas não pigmentadas e pequenas lesões crostosas, *reliquat* de vesículas; pêlos raros no pubis; adiposidade pubiana desenvolvida; adiposidade da parede abdominal muito desenvolvida, formando grande prega e pendular de perfil. c. Face posterior do tórax: manchas muito extensas ou de vários tamanhos e conformação, possuindo caracteres idênticos das do tórax anterior; lesões crostosas com o mesmo aspecto. d. Regiões sacro-ilíaca e glútea: Cicatrizes numerosas, numulares e pigmentadas; raras bolhas de líquido purulento; frequentes lesões crostosas. 3) Membros superiores: O braço, antebraço, punho e face dorsal das mãos, apresentam lesões idênticas: cicatrizes planas, circulares, não pigmentadas, numerosas; cicatrizes de conformação e tamanhos diversos, pigmentadas, também numerosas; lesões crostosas, sequelas de bolhas; vesículas numerosas, sobretudo, na face externa de ambos os braços; raras bolhas com líquido purulento e algumas já rompidas em toda a extensão dos membros. 4) Membros inferiores: Não foram atingidos. Ressaltam a pele que realmente é mais clara que o resto do corpo e a adiposidade das coxas muito desenvolvida. 5) Mucosas: Não atingidas, a não ser a conjuntiva. 6) Gânglios: Sub-occipitais e inguino-crurais palpáveis, indolores e pouco aumentados. Devido à extensa camada gordurosa não conseguimos palpar outros.

Provas cutâneas.

1) Sinal de Nickolsky: Negativo.
2) Sinal de Bettmann: Negativo.

Exame dos orgãos e aparelhos: Ao exame clínico nada de importante para merecer registo especial.

Exames de laboratório.

1) *Exames de sangue.*

Hemocultura: Positiva para estreptococos do grupo *alfa* (*Strept. viridans*), virulentos para camondongos, por via peritoneal e avirulentos para coelhos, cobáios e ratos.

FIG. 22
J. A., obs. 404 — Caso de Dermatite.
Herpetiforme de Duhring.

FIG. 23
O mesmo caso da fotografia anterior. Lesões vesiculosas da face externa do braço direito.

Exame hematológico:

Contagem de leucócitos = 11.200 por mm³.
Contagem de hemátias = 4.200.000 por mm³.
Dosagem de hemoglobina = 87% (100% = 16 g).
Valor globular = 1,0.

Hemograma de Schlling:

	%	Em No. abs. por mm³
Mielócitos neutrófilos	0	0
Neutrófilos com núcleo jovem	0,5	56
" " " bastonado	16,5	1.848
" " " segmentado	50,0	5.600
Eosinófilos	5,0	560
Basófilos	0,5	56
Linfócitos	23,5	2.632
Monócitos	4,0	448

Hemograma de Arneth:

Neutrófilos não segmentados	23,6
" com 2 segms. nucleares	47,9
" " 3 " "	21,7
" " 4 " "	5,5
" " 5 " "	1,3

Observações relativas ao exame: Hemátias normocrômicas e normocíticas. Granulações tóxicas nos neutrófilos. Plaquetas em número aparentemente normal.

Quimismo:

Dosagem da glicose = 50 mg por 100 cm³
" " colesterina = 152 mg por 100 cm³
" do cloro plasmático:
Cloro = 385 mg por 100 cm³
Cloretos = 640 mg por 100 cm³.

2) Exame bacteriológico de líquido de bolhas:

Crescimento de *Streptococcus* do grupo *béta* (hemolíticos) e de *Staphylococcus* da variedade *albus*.

3) Exame citológico de líquido de bolhas:

Neutrófilos	93,5%
Eosinófilos	2,0%
Basófilos	0,0%
Linfócitos	3,5%
Monócitos	1,0%

4) Exame de urina (qualitativo e quantitativo, urina de 24 horas):

Volume	1.100 cm³
Reação	ácida
Dencidade	1008
Albumina	contem (+++)
Açucar	não contem
Acetona	não contem
Pigmentso biliares	não contem
Ácidos biliares	não contem
Dosagem de cloretos	6,32 g por °/∞
" " uréia	5,11 g por °/∞
" " fosfatos	0,90 g por °/∞

Exame microscópico do sedimento: Numerosos glóbulos de pús; frequentes cilindros hialinos e granulosos; raras hemátias; abundante descamação de células epiteliais das vias inferiores; filamentos de muco.

c) Hemocultura em um caso de Pênfigo Vegetante

(Quadro XIII)

No caso que tivemos para estudo (S. M., obs. 490), a dermatose se iniciara há um ano por lesões bolhosas da cavidade bucal e faringe. Após 4 meses apareceram lesões por bolhas e crostas no couro cabeludo, com queda total dos cabelos, prurido intenso, ardor e calor; temperatura elevada. Um mês depois da invasão do couro cabeludo, as lesões se generalizaram. Na ocasião em que praticamos a hemocultura, apresentava lesões vegetantes nas axilas, quadrante inferior do abdomen, prega inguinal e face interna das coxas. O estado geral era precário e a temperatura estava a 40°,2. A hemocultura deu resultado negativo, tendo a doente falecido uma semana depois da colheita do sangue. O exame hematológico, efetuado na mesma ocasião, revelou o seguinte: Anemia hipocrômica (3.060.000 hemátias por mm³ e 63% de hemoglobina). Leucopenia (3.500 leucócitos por mm³). Neutrocitose tóxica com desvio intenso degenerativo para a esquerda. Ausência total de eosinófilos e basófilos. Linfopenia acentuada. Monocitopenia.

d) Hemocultura em um caso de Pênfigo Agudo Febril

(Quadro XIII)

A hemocultura foi de resultado negativo, tendo sido praticada 3 horas antes da morte. A temperatura axilar no momento do colheita do sangue era de 40°5. As principais informações clínicas sôbre êste caso já foram referidas quando tratamos das epidermoculturas (W. P., obs. 464).

CAPITULO VII

VERIFICAÇÕES BACTERIOLÓGICAS "ANTE" E "POST MORTEM"

Enquanto estudávamos a infecção cutânea e praticávamos hemoculturas em doentes de Pênfigo Foliaceo, sem seleção de casos clínicos, acreditávamos ser de imenso interesse, dentro daquele mesmo critério experimental, levar a cabo uma série de verificações bacteriológicas "post mortem". Naquela ocasião já havíamos verificado a frequência dos estreptococos hemolíticos nas efloresc̃encias cutâneas de várias formas clínicas de Pênfigo, e também já havíamos isolado estes germes do sangue, em casos cuja marcha evolutiva tornava patente a existência de uma verdadeira septicemia. Nossa atenção voltou-se ainda para a fenomenologia clínica "ante mortem" dos penfigosos que, além dos fenômenos toxi-infecciosos típicos, apresentavam um quadro térmico muito peculiar, com intensa febre, na maioria dos casos, nos dias que precediam à morte.

Estas circunstâncias fortaleceram o nosso ânimo em prosseguir os estudos da bacteriologia do "Fogo Selvagem" sob êste aspecto e envidamos o máximo de esforços neste sentido.

A) CASOS ESTUDADOS

Colhemos material de 32 doentes falecidos com dermatose generalizada. Os cadáveres pertenciam a indivíduos adultos do sexo masculino (12 casos) e do sexo feminino (16 casos); de crianças tivemos 4 casos. Em 24 cadáveres o material foi colhido durante a necrópsia e em 12 casos por simples punção cardíaca. Dos casos puncionados, em 4 foi possivel o exame bacteriológico. O fito das punções cardíacas foi afastar as causas de êrro decorrentes da demora das necrópsias. Devido a dificuldades independentes de nossa vontade, foi sempre dificil efetuar a necrópsia no mesmo dia do óbito.

Praticamos hemoculturas de doentes em agonia, a-fim-de verificar se a invasão dos germes se processava "ante mortem". Dos 11 casos em que conseguimos colher sangue, em quatro não foi possivel realizar o exame bacteriológico "post mortem". O número de doentes em que pudemos fazer esta espécie de exame foi relativamente pequeno, o que é absolutamente justificavel, dadas as inúmeras dificuldades em se extraír o sangue nesse período.

O exame necrótico, em sua maioria, foi procedido nas primeiras 24 horas após o desenlace: em um caso fizemô-lo depois de 5 horas; noutro, dentro de 12 horas; em 10, após 24 horas. Entretanto, por motivos alheios à nossa vontade êle foi procedido, algumas vezes, depois de 36 horas (6 casos), de 48 horas (2 casos), de 72 horas (2 casos), de 3 dias (2 casos), de 4 dias (1 caso)

e de 5 dias (1 caso). Os cadáveres, removidos no mesmo dia do óbito para o Departamento de Anatomia Patológica, eram conservados em geladeira.

As punções cardíacas foram feitas nas primeiras horas depois do êxito letal. Foi possivel realizá-las nos primeiros trinta minutos, em 4 cadáveres; até duas horas, em 1 caso; até três horas, em 2 casos; até 4 horas, em 1 caso; até 12 horas, em 3 casos; e até dezesseis horas, em 1 caso.

Com exceção das necrópsias de Nos. 293, 352, 363 e 400, em todos os casos necropsiados, colhemos em vida sangue para hemocultura.

Os casos de contrôle foram escolhidos. Estudamos bacteriologicamente 12 cadáveres, sendo indivíduos adultos do sexo masculino (6 casos), do sexo feminino (4 casos) e prematuros (2 casos). As necrópsias foram efetuadas: após duas horas do óbito (1 caso), 24 horas (5 casos), 48 horas (1 caso), 3 dias (2 casos), 4 dias (1 caso), 5 dias (1 caso) e 7 dias (1 caso). Os corpos, antes da necrópsia, permaneciam guardados em geladeira. O diagnóstico anatômico principal foi: Tuberculose Pulmonar (5 casos), Prematuridade (2 casos), Carcinoma Brônquico (1 caso), Aneurisma da Aorta Abdominal (1 caso), Miocardite Crônica (1 caso), Endocardite Verrucosa da Válvula Mitral (1 caso) e Sarcoma do Braço com Metástases Generalizadas (1 caso).

B) COLHEITA DE MATERIAL

Dentro das possibilidades oferecidas, procurou-se colher o material necrótico, consoante aos rigorosos preceitos da técnica bacteriológica e sempre em idênticas condições, tanto dos casos de Pênfigo quanto nos de controle.

A colheita de sangue de coração sempre foi efetuada em primeiro lugar. Depois de libertado o plastrão esterno-costal e fendido o pericárdio, para verificação do seu conteúdo, o coração era cuidadosamente exposto e o sangue retirado por punção das aurículas, aspirando-se com seringa esteril. A esterilização local era praticada com espátula metálica aquecida ao rubro, cauterizando-se pelo menos duas vezes úma pequena superfície do órgão por onde se introduzia a agulha. Conseguindo-se quantidades superiores a 5 cm^3, o sangue era desfibrinado; quantidades inferiores a êsse volume eram imediatamente semeadas em caldo-glicosado e posteriormente praticadas no laboratório as diversas sementeiras. A mesma orientação técnica foi seguida para a colheita de outros líquidos orgânicos ou de flúidos cavitários anormais.

Para os tecidos consistentes — material sólido — a maneira de proceder foi esta: exposto o órgão, *in loco,* aderia-se durante algum tempo, no mínimo duas vezes consecutivamente, em determinada superfície, uma espátula incandescente; em seguida, com instrumentos cirúrgicos esterilizados, retirava-se um pequeno fragmento do órgão, colocando-o em recipiente esteril e fechado. Êsse frag-

mento era transportado para o laboratório a-fim-de ser submetido às respectivas provas bacteriológicas. Várias vezes, no entanto, a colheita de material foi praticada depois de retirado o órgão da cavidade visceral, sendo a conduta técnica a mesma e trabalhando-se, nessas emergências, o mais rapidamente possivel, sem perda de tempo. Para a colheita de fragmento de cérebro, a dura-mater, após o desprendimento da calota craniana, era conservada, sendo fendida depois de cauterizada. A colheita de tecido dos rins e das suprarrenais foi feita ulteriormente à liberação da cápsula renal.

Como ponto de reparo para as punções cardíacas utilizamos sempre o 4.º espaço intercostal. A desinfecção local era feita rigorosamente com tintura de iodo, retirando-se o excesso com alcool. O sangue era aspirado com seringa de 20 cm³ com trocater.

C) MATERIAL COLHIDO

Das 24 necrópsias de doentes de Pênfigo, o seguinte material foi extraído:

Sangue de coração	23	vezes
Baço	24	"
Fígado	24	"
Cérebro	14	"
Rim	11	"
Derrame do pericárdio	5	"
Medula óssea	3	"
Derrame peritoneal	1	vez
Bile vesicular	1	"
Pulmão	1	"
Medula espinhal	1	"
Abcesso pélvico	1	"

Dos 12 casos que fizemos punção cardíaca, em alguns foi possivel a sua colheita mais de uma vez, em diferentes horas; em 4 casos retiramos também derrame do pericárdio.

Dos 12 casos de controle o material necrótico consistiu em:

Sangue do coração	12	vezes
Fígado	12	"
Baço	11	"
Rim	6	"
Cérebro	6	"
Derrame peritoneal	1	vez
Suprarrenal	1	"

D) SEMEADURAS

Os meios de cultura utilizados foram os seguintes: 1) Agar-simples em placa e inclinado; 2) Agar-sangue em placas; 3) Meio Teague em placas; 4) Caldo-glicosado (em tubos com 5 a 10 cm³ de meio ou em balões contendo 100 a 150 cm³ de meio, dependendo do volume do material a ser semeado); meio de Tarozzi (anaeróbio, tubos contendo de 5 a 10 cm³ de meio).

O sangue e o líquido patológicos, diluidos ou não em caldo-glicosado, eram diretamente semeados. O material sólido era reduzido a pequenos fragmentos, triturado asseticamente em gral de porcelana, suspenso em salina fisiológica ou caldo-glicosado e, em seguida, semeado.

As leituras eram feitas 24, 48 e 72 horas, após incubação em estufa a 37°. Logo que se percebia algum crescimento bacteriano, praticava-se o isolamento de todos os germes, a-fim-de proceder à sua identificação. Não havendo germinação bacteriana, esperava-se no mínimo 8 dias para negativar qualquer resultado.

Não foram usados meios eletivos para bactérias ácido-resistentes. Todavia, nos casos de Pênfigo, suspeitos ou com lesões macroscópicas de tuberculose, faziam-se esfregações dos diversos órgãos, para a pesquisa bacterioscópica dos bacilos de Koch.

E) ANIMAIS INOCULADOS

Órgãos ou líquidos orgânicos de alguns casos de Pênfigo que não demonstraram nenhum crescimento bacteriano, após 48 horas de conservação em baixa temperatura, foram inoculados em coelhos, cobáios, ratos e camondongos, para a pesquisa de virus. De outro grupo de doentes o material patológico — suspensão de órgãos triturados ou flúidos de origem endógena — era filtrado e inoculado no mesmo dia em animais de laboratório.

Na necrópsia 290 (E. F., obs. 480) observou-se um derrame purulento da cavidade peritoneal, que foi diretamente inoculado em ratos e camondongos.

De outra doente (neocrópsia 368, A. Y. F., obs. 477), com pneumonia lobar intercorrente, procurou-se isolar *Diplococcus pneumoniae* inoculando-se suspensão do pulmão em ratos e camondongos.

F) RESULTADOS

1) Necrópsias de casos de Pênfigo Foliaceo

(Quadro XIV)

1. *Resultados gerais.*

Os resultados obtidos, em relação a todas as necrópsias, globalmente, foram as seguintes:

	587	379	469	248
	J. B. F. (339)	I. D. P. (495)	C. C. (357)	A. W. (240)
	Parda	Branca	Branca	Branca
	23 anos	26 anos	26 anos	40 anos
	3 anos e 5 meses	6 anos	7 anos	7 anos e 5 meses
	9-6-42 (9h.10)	25-11-41 (16h.30)	18-2-42 (19h.30)	5-5-41 (22h.30)
	10-6-42 (10 h.)	27-11-41 (10 h.)	20-2-42 (9 h.)	7-5-41 (10 h.)
	Aus. cresc. bact.	*Esch. coli* +++ *Strept. hem.* + *B.* sp. (esp.) ++	Strept. hem. ++ *B.* sp. (esp.) +++ *Staph. albus* +	*Strept. hem.* +++
	Esch. coli +	*Esch. coli* +++ *Strept. hem.* ++ *B.* sp. (esp.) +	B. subt. ++ *Staph. albus* +	*Strept. hem.* +
	Esch. coli +	*Esch. coli* +++ *Strept. hem.* ++ *B.* sp. (esp.) ++	Strept. hem. + *B.* sp. (esp.) +++ *Staph. albus* + *Esch. coli* ++	*Strept. hem.* +
	—	—	—	—
	—	*Esch. coli* +++ *Strept. hem.* + *B.* sp. (esp.) ++	—	—
	Aus. cresc. bact.	*Esch. coli* ++ *Strept. hem.* ++ *B.* sp. (esp.) ++	—	—
	—	—	—	—
	—	--	—	—
	—	--	—	—
	—	—	—	—
	—	—	—	—
	—	—	—	—
	Hemocultura neg. feita ha 1 ano. Fez punções cardíacas 1,30, 3 e 4 horas após a morte.	Hemoculturas (3 negativas. A última foi praticada 4 meses antes.	Hemoculturas (3) positivas para *Stret. hem.* sendo a última feita 6 meses antes.	Hemoculturas (2) negativas sendo a última feita 2 meses antes.

QUADRO XIV

NECRÓPSIAS DE CASOS DE PÊNFIGO FOLIACEO

No. Necrópsia	318	400	150	293	196	316	368	291	247	269	298	399	292	491	352	363	229	203	353	378	387
Inicials e No.	J. E. C. (500)	J. P. (341)	A. N. (362)	A. T. P. (504)	E. P. (264)	M. T. (496)	A. V. F. (477)	D. M. T. (449)	A. M. (425)	T. O. (429)	E. F. (480)	L. E. (457)	A. M. C. (331)	M. J. F. (492)	R. O.	R. P. (454)	A. F. (229)	N. R. S. (408)	C. A. S. (374)	C. P. L. (293)	J. B. F. (
Côr	Preta	Branca	Branca	Branca	Preta	Branca	Branca	Branca	Preta	Preta	Branca	Branca	Branca	Branca	Branca	Branca	Branca	Parda	Preta	Parda	Parda
Idade	18 anos	11 anos	24 anos	28 anos	22 anos	27 anos	9 anos	26 anos	23 anos	33 anos	19 anos	32 anos	26 anos	43 anos	27 anos	17 anos	41 anos	25 anos	9 anos	30 anos	23 ano
Início molést.	5 meses	6 meses	6 antes	7 meses	7 meses	7 meses	10 meses	10 meses	11 meses	1 ano	1 a. e 5 meses	1 a. e 6 meses	2 anos	2 anos	2 anos e 8 meses	2 anos e 10 meses	3 anos	3 anos	3 anos	3 anos e 5 meses	3 anos e 5
Data e Hora — Óbito	4-7-41 (10 h.)	19-12-41 (8 h.)	11-4-42 (8,40)	1-6-41 (21,30)	12-3-41 (8,30)	27-7-41 (17 h.)	18-10-41 (13 h.)	23-5-41 (10 h.)	4-5-41 (22 h.)	9-5-41 (11 h.)	20-5-41 (10h..30)	18-12-41 (13 h.)	23-5-41 (11h.30)	25-2-42 (8h.30)	8-9-42 (20 h.)	7-10-41 (16 h.)	7-4-41 (10 h.)	11-3-41 (7 h.)	18-4-42 (8h.30)	23-11-41 (14 h.)	9-6-42 (1
Necrópsia	5-7-41 (9 h.)	20-12-41 (9 h.)	13-4-42 (16h.)	6-6-41 (9 h.)	13-3-41 (9 h.)	31-7-41 (9 h.)	20-10-41 (9 h.)	24-5-41 (9 h.)	5-5-41 (9h.30)	10-5-41 (9 h.)	23-5-41 (19 h.)	20-12-41 (10 h.)	26-5-41 (10 h.)	26-2-42 (9h.30)	10-9-41 (10 h.)	10-10-41 (10 h.)	8-4-41 (9 h.)	1-4-41 (11 h.)	18-4-42 (14h.30)	27-11-41 (9 h.)	10-6-42 (1
Sangue do coração	*Staph. aureus* + *Staph. albus* ++ *Esch. coli* +	Aus. cresc. bact.	*Pr. amer.* +++ *B. esp.* ++	*Strept. hem.* +++	*Strept. hem.* +++	*Strept. hem.* +++ *Esch. coli* +++ *Staph. albus* + *Pr. aer.* +	Aus. cresc. bact.	*Strept. hem.* +++ *Esch. coli* +++	*Strept. hem.* +++	*Strept. hem.* +++	*Strept. hem.* +	Strept. n. incl. ++ *Pr. vulg.* +++	*Strept. hem.* ++ *Esch. coli* ++	*Strept. hem.* + *B. esp.* (esp.) ++	—	*Strept. hem.* + *Esch. coli* +++ *B. sp.* (esp.) +++	*Strept. hem.* +++	*Strept. hem.* +++	Aus. cresc. bact.	*Esch. coli* +++ *Strept. hem.* ++	Aus. cresc.
Baço	*Esch. coli* ++ *Strept. n. viridis* (hemolítica) ++	Aus. cresc. bact.	*Strept. hem.* ++	*B. sp.* (esp.) +++ *B. sp.* (esp.) +++	*Strept. hem.* +++	*Strept. hem.* ++ *Esch. coli* ++ *Staph. albus* + *B. sp.* + *Pr. aer.* ++	*Strept. ind.* ++ *B. sp.* + *Esch. coli* ++	*Strept. hem.* +++ *Esch. coli* +++	*Strept. hem.* +++	*Strept. hem.* +++	*Strept. hem.* +	Aus. cresc. bact.	*Strept. hem.* ++ *Esch. coli* ++	*Strept. hem.* + *B. esp.* +++ *Staph. albus* +	Aus. cresc. bact.	*Strept. hem.* ++ *Esch. coli* +++ *B. sp.* (esp.) +++	*Strept. hem.* +	*Strept. hem.* ++	Strept. n. incl. + *B. sp.* (esp.) +++ *Esch. coli* +++	*Staph. albus* +	*Esch. coli*
Fígado	*Esch. coli* ++ *Bacillus* sp. (esporulados) ++	*Staph. albus* +	*Pr. amer.* +++ *B. esp.* ++	*Strept. hem.* +++ *B. sp.* (esp.) +++	*Strept. hem.* +++	*B. sp.* (esp.) +++	Aus. cresc. bact.	*Strept. hem.* +++ *Esch. coli* +++	*Strept. hem.* +++	*Strept. hem.* ++ *Esch. coli* ++ *B. subt.* +++	*Staph. albus* +	Aus. cresc. bact.	Aus. cresc. bact.	*Strept. hem.* + *B. sp.* (esp.) ++ *Esch. coli* +++	*Staph. albus* +++ *B. sp.* (esp.) +++	*Strept. hem.* + *Esch. coli* +++ *B. sp.* (esp.) +++	*Strept. hem.* +	Aus. cresc. bact.	Aus. cresc. bact.	Aus. cresc. bact.	*Esch. coli*
Derrame pericárdio	*Esch. coli* +++ *Ps. aer.* ++ *B. sp.* +++ *Strept. n. viol.* ++	—	—	—	*Strept. hem.* +++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	*Strept. hem.* ++ *Staph. albus* +	—	Aus. cresc. bact.	*Esch. coli* ++ *Strept. hem.* +++	—
Cérebro	*Bacillus* sp. (esporulados)	*Strept. hem.* ++	—	Aus. cresc. bact.	—	*Strept. hem.* + *Esch. coli* + *Staph. albus* + *B. sp.* (esp.) ++	*Strept. ind.* ++ *Staph. albus* ++ *Esch. coli* ++	Aus. cresc. bact.	—	—	—	Aus. cresc. bact.	Aus. cresc. bact.	*Strept. hem.* + *B. sp.* (esp.) ++ *Staph. albus* ++	Aus. cresc. bact.	*Strept. hem.* + *Esch. coli* +++ *B. sp.* (esp.) +++	—	—	Aus. cresc. bact.	Aus. cresc. bact.	—
Rim	—	*Esch. coli* +++	—	*Strept. hem.* +++ *B. sp.* (esp.) +++	—	*Strept. hem.* ++ *Esch. coli* ++	Diplococos ++ *Esch. coli* ++	—	—	—	—	Strept. n. incl. + *Pr. vulg.* +++	—	—	*Strept. hem.* + *B. sp.* (esp.) ++	*Esch. coli* +++ *B. sp.* (esp.) +++	—	—	Aus. cresc. bact.	Aus. cresc. bact.	Aus. cresc.
Medula óssea	—	—	*Pr. amer.* +++ *B. sp.* (esp.) +++	—	—	—	—	—	—	*Strept. hem.* +++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Aus. cresc. bact.	—
Derrame peritonial	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	*Strept. hem.* +++ *B. sp.* (esp.) +++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bile vesicular	—	—	—	*Strept. hem.* +++ *B. sp.* (esp.) +++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Abcesso pélvico	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	*Strept. hem.* + *Esch. coli* +++ *B. sp.* (esp.) +++	—	—	—	—	—
Pulmão	—	—	—	—	—	—	*D. pn.* +++ *Staph. albus* + *B. sp.* + *Esch. coli* +	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Medula espinhal	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	*Strept. hem.* + *Esch. coli* +++ *B. sp.* (esp.) +++	—	—	—	—	—	—
OBSERVAÇÕES	Hem. neg. (2) sendo a última feita 3 dias antes. Pesq. B. K. neg. baço, fígado, cérebro e der. pericárdico.	Não fez hemocultura.	Hem. neg. feita 20 dias antes. Fez punção cardíaca 3 horas após a morte.	Não fez hemocultura.	Hem. (2) posit. para *Strept. hem.* sendo a última feita 2 meses antes. Pesq. B. K. neg. no material trabalhado.	Hem. neg. sendo a última feita 2 meses antes.	Hemocultura negativa feita 6 meses antes.	Hemocultura negativa feita 4 meses antes. Pesq. de vírus em material de cérebro.	Hemocultura negativa feita 5 meses antes.	Hemocultura negativa feita 11 dias antes.	Hemocultura negativa 1 mês antes. Inoc. de der. peric. em coelhos e ratos.	Hemocultura negativa (2) a última sendo feita 6 meses antes.	Hemocultura (2) negativas sendo a última feita 7 meses antes. Pesq. de vírus em mat. de cérebro e fígado.	Fez punção cardíaca 4 horas após a morte. Hemocultura neg. feita 7 meses antes.	Não fez hemocultura.	Não fez hemocultura. Material de medula utilizado para a pesq. de vírus.	Hemocultura negativa feita 3 meses antes.	Hemoculturas (3) negativas sendo a última feita 20 dias antes.	Fez punção cardíaca 2 horas após a morte. Não fez hemocultura.	Hemoculturas (2) positivas para *Strept. hem.* Sendo a última feita 4 meses antes.	Hemocultura ne ta há 1 ano. Fe ções cardíacas 2 e 4 horas a morte.

Observação — Forma clínica

No.	Nombre científico	Hoja	Cor.	Temperatura		Hab.	Lugar de colecta	Fecha
				Máx.	Mín.			

a) *Estreptococos*:

1. Estreptococos isolados em cultura pura: 16,6% (em 4 necrópsias).
2. Estreptococos associados a outros germes: 79,1% (em 19 necrópsias).

Presença de estreptococos (total): 95,7% (em 23 necrópsias).

b) *Outros germes isolados*:

1. Presença de *Escherichia coli*: 64,1% (em 15 necrópsias).
2. Presença de *Bacillus* sp.: 54,1% (em 15 necrópsias).
3. Presença de *Staphylococcus*, cromogênicos ou não: 37,1% (em 9 necrópsias).
4. Presença de *Pseudomonas aeruginosa*: 8,3% (em 2 necrópsias).
5. Presença de *Diplococcus pneumoniae*: 4,1% (em 1 necrópsia).
6. Presença de *Proteus vulgaris*: 4,1% (em 1 necrópsia).
7. Presença de *Proteus americanus*: 4,1% (em 1 necrópsia).

2. *Resultados obtidos, particularmente a cada órgão ou material patogênico.*

a) *Sangue do coração* (em 23 necrópsias):

Estreptococos:

1. Estreptococos isolados em cultura pura: 34,7% (em 8 necrópsias).
2. Estreptococos associados a outros germes: 39,1% (em 9 necrópsias).

Presença de estreptococos (total): 73,8% (em 17 necrópsias).

Outros germes:

Em 2 necrópsias (8,6%), não houve crescimento de estreptococos, tendo havido de outras bactérias: *Staphylococcus albus* e *aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus americanus* e bacilos Gram positivos esporulados.

Ausência de crescimento bacteriano. — Em 4 necrópsias, dando uma percentagem de 17,3%, as semeaduras permaneceram estéreis.

b) *Baço* (24 necrópsias):

Estreptococos:

1. Estreptococos isolados em cultura pura: 37,5% (em 9 necrópsias).
2. Estreptococos associados a outros germes: 37,5% (em 9 necrópsias).

Presença de estreptococos (total): 75,0%.

Outros germes — Em 3 necrópsias (12,5%) não se conseguiu isolamento de estreptococos, tendo sido isolados: *Staphylococcus* da variedade *albus* e *aureus*, *Escherichia coli* e bacilos Gram positivos (*Bac. subtilis*).

Ausência de crescimento bacteriano — De 3 necrópias (12,5%), os meios de cultura permaneceram inalterados, sem mostrar qualquer germinação.

c) *Fígado* (24 necrópsias):

Estreptococos:

1. Estreptococos isolados em cultura pura: 16,6% (4 necrópsias).

QUADRO XIV

NECRÓPSIAS DE CASOS DE PÊNFIGO FOLIACEO

196	316	368	291	247	269	290	399	292	491	352	363	229	202	553	378	587	379	469	248
E. P. (264)	M. T. (496)	A. Y. F. (477)	D. M. T. (449)	A. M. (425)	T. O. (429)	E. F. (480)	L. E. (457)	A. M. C. (331	M. J. F. (492)	R. O.	R. P. (414)	A. F. (229)	N. R. S. (408)	C. A. S. (374)	C. P. L. (291)	J. B. F. (339)	I. D. P. (495)	C. C. (357)	A. W. (240)
Preta	Branca	Branca	Branca	Preta	Preta	Branca	Branca	Branca	Branca	Branca	Branca	Branca	Parda	Preta	Parda	Parda	Branca	Branca	Branca
22 anos	27 anos	9 anos	26 anos	25 anos	55 anos	19 anos	32 anos	26 anos	43 anos	27 anos	17 anos	41 anos	25 anos	9 anos	30 anos	23 anos	26 anos	26 anos	40 anos
7 meses	7 meses	10 meses	10 meses	11 meses	1 ano	1 a. e 5 meses	1 a. e 6 meses	2 anos	2 anos	2 anos e 8 meses	2 anos e 10 meses	3 anos	3 anos	3 anos	3 anos e 5 meses	3 anos e 5 meses	6 anos	7 anos	7 anos e 5 meses
12-3-41 (8,30)	27-7-41 (17 h.)	18-10-41 (3 h.)	23-5-41 (10 h.)	4-5-41 (22 h.)	9-5-41 (11 h.)	20-5-41 (10h.30)	18-12-41 (15 h.)	23-5-41 (1h.30)	25-2-42 (8h.30)	8-9-42 (20 h.)	7-10-41 (16 h.)	7-4-41 (10 h.)	31-3-41 (7 h.)	18-4-42 (8h.30)	25-11-41 (14 h.)	9-6-42 (9h.30)	25-11-41 (16h.30)	18-2-42 (19h.30)	5-5-41 (22h.30)
12-3-41 (9 h.)	31-7-41 (9 h.)	20-10-41 (9 h.)	24-5-41 (9 h.)	5-5-41 (9h.30)	10-5-41 (9 h.)	22-5-41 (19 h.)	20-12-41 (10 h.)	26-5-41 (10 h.)	26-2-42 (9h.30)	10-9-41 (10 h.)	10-10-41 (10 h.)	8-4-41 (9 h.)	1-4-41 (11 h.)	18-4-42 (14h.30)	27-11-41 (9 h.)	10-6-42 (10 h.)	27-11-41 (10 h.)	20-2-42 (9 h.)	7-5-41 (10 h.)
Strept. haem. +++	*Strept. haem.* +++ *Esch. coli* +++ *Staph. albus* + *Pr. aer.* +	Aus. cresc. bact.	*Strept. haem.* +++ *Esch. coli* +++	*Strept. haem.* +++	*Strept. haem.* +++	*Strept. haem.* +	Strept. n. ind. ++ *Pr. vulg.* +++	*Strept. haem.* ++ *Esch. coli* ++	*Strept. haem.* + *B. sp. (esp.)* ++	—	*Strept. haem.* + *Esch. coli* +++ *B. sp. (esp.)* +++	*Strept. haem.* +++	*Strept. haem.* +++	Aus. cresc. bact.	*Esch. coli* +++ *Strept. haem.* ++	Aus. cresc. bact.	*Esch. coli* +++ *Strept. haem.* + *B. sp. (esp.)* ++	*Strept. haem.* ++ *B. sp. (esp.)* +++ *Staph. albus* +	*Strept. haem.* +++
Strept. haem. +++	*Strept. haem.* ++ *Esch. coli* ++ *Staph. albus* + *B. sp.* + *Pr. aer.* ++	*Strept. ind.* ++ *B. sp.* + *Esch. coli* ++	*Strept. haem.* +++ *Esch. coli* +++	*Strept. haem.* +++	*Strept. haem.* +++	*Strept. haem.* +	Aus. cresc. bact.	*Strept. haem.* ++ *Esch. coli* ++	*Strept. haem.* + *B. esp.* +++ *Staph. albus* +	Aus. cresc. bact.	*Strept. haem.* ++ *Esch. coli* +++ *B. sp. (esp.)* +++	*Strept. haem.* +	*Strept. haem.* ++	Strept. n. ind. + *B. sp. (esp.)* +++ *Esch. coli* +++	*Staph. albus* +	*Esch. coli* +	*Esch. coli* +++ *Strept. haem.* ++ *B. sp. (esp.)* +	B. subt. ++ *Staph. albus* +	*Strept. haem.* +
Strept. haem. +++	*B. sp. (esp.)* +++	Aus. cresc. bact.	*Strept. haem.* +++ *Esch. coli* +++	*Strept. haem.* +++	*Strept. haem.* ++ *Esch. coli* ++ *B. subt.* +++	*Staph. albus* +	Aus. cresc. bact.	Aus. cresc. bact.	*Strept. haem.* + *B. sp. (esp.)* ++ *Esch. coli* +++	*Staph. albus* +++ *B. sp. (esp.)* +++	*Strept. haem.* + *Esch. coli* +++ *B. sp. (esp.)* +++	*Strept. haem.* +	Aus. cresc. bact.	Aus. cresc. bact.	Aus. cresc. bact.	*Esch. coli* +	*Esch. coli* +++ *Strept. haem.* ++ *B. sp. (esp.)* ++	Strept. haem. + *B. sp. (esp.)* +++ *Staph. albus* + *Esch. coli* ++	*Strept. haem.* +
Strept. haem. +++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	*Strept. haem.* ++ *Staph. albus* +	—	Aus. cresc. bact.	*Esch. coli* ++ *Strept. haem.* +++	—	—	—	—
—	*Strept. haem.* + *Esch. coli* + *Staph. albus* + *B. sp. (esp.)* ++	*Strept. ind.* ++ *Staph. albus* ++ *Esch. coli* ++	Aus. cresc. bact.	—	—	—	Aus. cresc. bact.	Aus. cresc. bact.	*Strept. haem.* + *B. sp. (esp.)* ++ *Staph. albus* ++	Aus. cresc. bact.	*Strept. haem.* + *Esch. coli* +++ *B. sp. (esp.)* +++	—	—	Aus. cresc. bact.	Aus. cresc. bact.	—	*Esch. coli* +++ *Strept. haem.* + *B. sp. (esp.)* ++	—	—
—	*Strept. haem.* ++ *Esch. coli* ++	Diplococcus ++ *Esch. coli* ++	—	—	—	—	Strept. n. ind. + *Pr. vulg.* +++	—	—	*Strept. haem.* + *B. sp. (esp.)* ++	*Esch. coli* +++ *B. sp. (esp.)* +++	—	—	Aus. cresc. bact.	Aus. cresc. bact.	Aus. cresc. bact.	*Esch. coli* ++ *Strept. haem.* ++ *B. sp. (esp.)* ++	—	—
—	—	—	—	—	*Strept. haem.* +++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Aus. cresc. bact.	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	*Strept. haem.* +++ *B. sp. (esp.)* +++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	*Strept. haem.* + *Esch. coli* +++ *B. sp. (esp.)* +++	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	*D. pn.* +++ *Staph. albus* + *B. sp.* + *Esch. coli* +	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	*Strept. haem.* + *Esch. coli* +++ *B. sp. (esp.)* +++	—	—	—	—	—	—	—	—	—
m. (2) posit. para *ept. haem.* sendo a ima feita 2 meses es. Pesq. B. K. no material tra-bado.	Hem. neg. sendo a última feita 3 meses antes.	Hemocultura negativa feita 6 meses antes.	Hemocultura negativa feita 4 meses antes. Pesq. de vírus em material de cérebro.	Hemocultura negativa feita 5 meses antes.	Hemocultura negativa feita 11 dias antes.	Hemocultura negativa 1 mês antes. Inoc. do dec. perit. em cobaios e ratos.	Hemocultura negativa (2) a última sendo feita 6 meses antes.	Hemocultura (2) negativas sendo a última feita 7 meses antes. Pesq. de vírus em mat. de cérebro e fígado.	Fez punção cardíaca 4 horas após a morte. Hemocultura neg. feita 7 meses antes.	Não fez hemocultura.	Não fez hemocultura. Material de medula utilisado para a pesq. de vírus.	Hemocultura negativa feita 3 meses antes.	Hemocultura (3) negativas sendo a última feita 20 dias antes.	Fez punção cardíaca 2 horas após a morte. Não fez hemocultura.	Hemocultura (2) posit. para *Strept. haem.* Sendo a última feita 4 meses antes.	Hemocultura neg. feita há 1 ano. Fez punções cardíacas 1,30, 3 e 4 horas após a morte.	Hemoculturas (3 negativas. A última foi praticada 4 meses antes.	Hemoculturas (3) positivas para *Strept. haem.* sendo a última feita 6 meses antes.	Hemoculturas (2) negativas sendo a última feita 2 meses antes.

Observação — Forma clínica dos casos necropsiados: *Dermatose Crônica Generalisada.*

2. Estreptococos associados a outros germes: 29,1% (7 necrópsias).

Presença de estreptococos (total): 54,7%.

Outros germes — De 7 necrópsias, numa percentagem de 29,1%, foram isolados os seguintes germes: *Staphycoccus albus, Proteus americanus, Escherichia coli* e *Bacillus* sp. (esporulado).

Ausência de crescimento bacteriano — Em 6 necrópsias (25,0%) o resultado das semeaduras foi negativo.

d) *Cérebro* (14 necrópsias):

Estreptococos:

1. Estreptococos em cultura pura: 7,1% (1 necrópsia).
2. Estreptococos associados a outros germes: 35,7% (5 necrópsias).

Presença de estreptococos (total): 42,8%.

Outros germes — Apenas em uma necrópsia (7,1%) foi possivel isolar outras bactérias não associadas ao estreptococo. Esses germes eram *Bacillus* sp. (esporulados).

Ausência de crescimento bacteriano — O cérebro, dentre os órgãos, foi o que sempre mostrou menor crescimento ou mesmo ausência de germes. A percentagem de exames que não demonstraram germinação de bactérias foi de 50,0% (7 necrópsias).

e) *Rim* (12 necrópsias):

Estreptococos:

1. Estreptococos em cultura pura: 0%.
2. Estreptococos associados a outros germes: 41,6% (em 5 necrópsias).

Outros germes — Bacilos Gram positivos esporulados, *Proteus americanus, Escherichia coli* e diplococos Gram positivos não identificados, foram isolados de 3 necrópsias numa percentagem de 25,0%.

Ausência de germes — Em 4 necrópsias, percentagem de 33,3%.

f) *Derrame do pericárdio* (5 necrópsias):

Êste material patológico foi colhido em 5 necrópsias, sendo isolados estreptococos em cultura pura em uma única necrópsia. Em 3 necrópsias os estreptococos estavam associados a outros germes. Não houve desenvolvimento bacteriano em material de uma necrópsia.

g) *Medula óssea* (1 necrópsia):

De um caso colheu-se material, havendo sido possivel o isolamento em cultura pura de estreptococos.

h) *Derrame peritoneal* (1 necrópsia):

Na necrópsia No. 290 observou-se formação purulenta da cavidade peritoneal, sendo isolados estreptococos e bacilos Gram positivos esporulados.

i) *Bile vesicular* (1 necrópsia):

A título de curiosidade colhemos bile por punção da vesícula e houve cres-

cimento de estreptococos e de bacilos Gram positivos esporulados nos meios de cultura.

j) *Abcesso pélvico* (1 necrópsia):

Na necrópsia No. 363 observou-se a presença de um grande abcesso pélvico. As semeaduras de pus colhido por aspiração em seringa esteril revelaram o crescimento de estreptococos, de colibacilo e de bacilos Gram positivos esporulados.

k) *Pulmão* (1 necrópsia):

As semeaduras de fragmento de pulmão da necrópsia No. 368 mostraram a germinação de *Diplococcus pneumoniae, Staph. albus, Bacillus* sp. e *Esch. coli.*

l) *Medula espinhal* (1 necrópsia):

De um único caso (necrópsia 352) foi colhido pequeno fragmento da medula lombar. Houve crescimento, nas diversas semeaduras, de estreptococos, colibacilo e bacilos esporulados.

m) *Suprarrenal* (1 necrópsia):

Ausência de crescimento bacteriano do único caso que tivemos a oportunidade de fazer o exame bacteriológico.

3. *Animais inoculados.*

Do caso 368, em que se observou a intercorrência de uma pneumonia lobar, um pequeno fragmento de pulmão foi triturado em salina fisiológica esteril, na proporção de 1/20 e a suspensão inoculada por via peritoneal, logo depois, em ratos e camondongos. Ao fim de 24 horas os animais morreram, sendo isolados *Diplococcus pneumoniae* em cultura pura do sangue de coração.

Na coleção purulenta da cavidade peritoneal observada na necrópsia 290, conseguimos isolar estreptococos hemolíticos após inoculação, por via peritoneal, em cobáios e ratos.

4. *Dados cuja importância releva assinalar.*

1. Com exceção do estreptococo isolado na necrópsia 368 (A. Y. F., obs. 477), todas as outras amostras pertencem ao grupo *beta*-hemolítico. O estreptococo da necrópsia 368 é indiferente em gelose-sangue (grupo *gama* da classificação de Brown).

2. Em duas necrópsias (A. N., necrópsia 550, obs. 562 e L. E., necrópsia 399, obs. 457), isolamos *Proteus vulgaris* do sangue de coração, fígado e rim, e *Proteus americanus* do sangue de coração, fígado e rim de outra; chamamos atenção para êsses achados, porque o "bacilo de Radaeli", responsabilizado por êste autor (17) e sua escola como agente patogênico do Pênfigo, é uma variedade do *Proteus vulgaris.*

3. O baço foi o órgão que demonstrou mais vezes a presença de estreptococos (75,0%), como também o de maior possibilidade em isolá-los culturalmente puros (37,5%).

4. Somente as semeaduras da necrópsia 587 (J. B. F., obs. 339) não mostraram a presença de estreptococos, havendo escasso crescimento de *Escherichia coli;* a necrópsia foi realizada 24 horas depois do óbito.

5. Em dois casos (O. A. S., necrópsia 553, obs. 374 e A. M., necrópsia 247, obs. 425), foi possivel realizar o exame necrótico 5½ e 12 horas, respectivamente, depois da morte. No primeiro dêsses casos, as semeaduras de sangue de coração, derrame de pericárdio, fígado, rim e cérebro não mostraram crescimento bacteriano; somente no baço verificou-se a presença de estreptococos, que não foram isolados, estando associados ao colibacilo e a bacilos esporulados; êsse caso foi ainda submetido à punção cardíaca duas horas após a morte e as semeaduras permaneceram estéreis. No segundo caso, em que a necrópsia foi procedida 12 horas depois do óbito, foram isolados estreptococos hemolíticos em cultura pura, de sangue do coração, baço e fígado.

6. Na necrópsia 310 (J. E. C., obs. 500), de um indivíduo em que o Pênfigo se manifestara mais recentemente (5 meses antes), não foram isolados estreptococos, estando o material intensamente contaminado por bacilos Gram positivos esporulados, colibacilos e bacilo piociânico; três dias antes do óbito a hemocultura deu resultado negativo. O diagnóstico anatômico principal, neste caso, foi de tuberculose caseosa rapidamente progressiva. A necrópsia foi realizada exatamente 23 horas após a morte.

7. No caso em que a moléstia foi contraída em data mais remota (A. W., necrópsia 248, obs. 240, início 7½ anos antes), foram isolados estreptococos em cultura pura, de sangue do coração, baço e fígado; foram feitas duas hemoculturas em vida com resultados negativos, datando a última de dois meses; a necrópsia feita 36 horas depois do óbito. O diagnóstico anatômico principal foi de bronquite e bronquiolite purulentas com focos de broncopneumonia.

8. Ainda foi possivel o isolamento de estreptococos em estado de pureza do caso 293 (A. P. T., obs. 504), cuja necrópsia foi realizada no 6.º dia depois da morte, conservando-se o cadaver em geladeira. O diagnóstico anatômico desse caso foi de insuficiência do miocárdio.

9. Nunca obtivemos culturas de estafilococos isoladamente do sangue de coração. Em dois casos (J. E. C., necrópsia 310, obs. 500 e M. T., necrópsia 316, obs. 596), os estafilococos estavam associados, respectivamente, a *Escherichia coli* e a estreptococos hemolíticos e bacilo piociânico. As duas amostras de estafilococos pertenciam à variedade *albus*.

10. Os casos — E. P., necrópsia 196, obs. 264; C. F. L., necrópsia 378, obs. 293; e, C. C., necrópsia 469, obs. 357 — tiveram hemoculturas positivas em vida para estreptococos hemolíticos; nas necrópsias êsses germes foram novamente isolados. As hemoculturas tinham sido feitas há mais de 2 meses. Os diagnósticos anatômicos dêsses casos registavam: E. P. — tuberculose pulmo-

nar; C. F. L. — tuberculose do pericárdio; e, C. C. — insuficiência do miocárdio.

11. Acrescente-se ao 3 casos de tuberculose já referidos, o de R. O. (necrópsia 352, obs. 511), com o diagnóstico anatômico de tuberculose caseosa de grandes nódulos em ambos os pulmões. Nos quatro casos, dos 24 aquí estudados, em que se comprovou a existência de tuberculose, os exames bacterioscópicos para bacilos ácido-resistentes foram negativos em esfregaços de cérebro, fígado, baço, rim e derrame do pericárdio.

12. A maioria dos doentes de Pênfigo que necropsiamos (24 casos) faleceram nos dois primeiros anos da doença.

II) Punções cardíacas "post mortem"

(Quadro XV)

1) — *Resultados gerais.*

Estreptococos hemolíticos:

1. Estreptococos hemolíticos isolados em cultura pura: 25,0% (em 3 punções).

2. Estreptococos hemolíticos associados a outros germes: 41,6% (em 5 punções).

Presença de estreptococos hemolíticos (total): 66,6% (em 8 punções).

Outros germes isolados.

1. Presença de *Bacillus* sp. (esporulados): 25,0% (em 3 punções).
2. Presença de *Staphylococcus albus*: 16,6% (em 2 punções.
3. Presença de *Streptococcus* do grupo *gama* (inerte): 8,3% (em 1 punção).
4. Presença de *Staphylococcus aureus*: 8,3% (em 1 punção).
5. Presença de *Escherichia coli*: 8,3% (em 1 punção).

2) — *Dados cuja importância releva assinalar.*

1. Os estreptococos hemolíticos foram os germes predominantes.

2. A percentagem global de estreptococos conseguida nas punções cardíacas é menor do que a encontrada nas necrópsias; todavia, em compensação, há maior possibilidade do isolamento de estreptococos em cultura pura.

3. Em uma punção, feita 15 minutos depois do óbito (M. O., punção 619, obs. 288), isolamos estafilococos em cultura pura.

4. No caso J. B. (P. 588, obs. 339), fizemos 3 punções de resultados negativos: a primeira, 30 minutos depois da morte; a segunda, 3 horas e a terceira ao fim de 4 horas. O cadaver foi submetido à necrópsia, 25 horas depois do óbito (necrópsia 587), tendo havido escasso crescimento de *Esch. coli*, com ausência de estreptococos.

(Quadro XV)

N.o	Iniciais e N.o observação	Idade	Côr	Início da moléstia	Dia e hora do óbito	PUNÇÕES			OBSERVAÇÕES
						No.	Dia e Hora	Resultado	
566	G.S. 301	58	Br.	Dez. 1932	13,10 25-5-42	1a.	13 20 25-5-42	Ausência crescimento bacteriano	Hemocultura negativa 48 horas antes. Tem hemocultura positiva estreptococos datando de um ano.
						2a.	11,00 26-5-42	*Bacillus* sp., *Staph. aureus* e *Strept. hem.*	
						3a.	—	—	
619	M. O. 288	42	Am.	Jul. 1940	16,30 8-7-942	1a.	16,45 8-7-942	*Staph. albus*	Hemocultura positiva, feita 11 meses antes, para estreptococos hemolíticos.
						2a.	—	—	
						3a.	—	—	
653	P.R.L. 473	36	Br.	Out. 1940	17,50 1-9-942	1a.	18,10 1-9-942	*Strept. hem.*	Hemocultura negativa 24 horas antes.
						2a.	19,30 1-9-942	*Strept. hem.*	
						3.a	—	—	
588	J.B.F. 339	23	Pd.	Fev. 1939	9,10 9-6-42	1a.	10,40 9-6-42	Ausência crescimento bacteriano	Fez necrópsia 24 horas depois do óbito.
						2a.	12,10 9-6-42	Ausência crescimento bacteriano	
						3a.	13-10 9-6-42	Ausência crescimento bacteriano	
628	A.M.S. 584	61	Pd.	Fev. 1942	8,00 14-7-42	1a.	10-30 14-7-42	*Strept. hem.*	Hemocultura negativa 24 horas antes.
						2a.	—	—	
						3a.	—	—	
551	O.A.S. 374	9	Pr.	Mar. 1940	8,50 18-4-42	1a.	11,10 18-4-42	Ausência crescimento bacteriano	Fez necrópsia 5 horas e 40 minutos depois do óbito.
						2a.	—	—	
						3a.	—	—	
549	A. N. 562	24	Br.	Out. 1941	8,10 11-4-42	1a.	11,20 11-4-42	*Strept. hem.* *Strept. ind.*	Fez necrópsia 24 horas depois do óbito.
						2a.	—	—	
						3a.	—	—	
490	M.J.F. 492	43	Br.	Nov. 1940	8,30 25-2-42	1a.	11,30 25-2-42	*Strept. hem.* *Bacillus* sp. (esporulados)	Fez necrópsia 25 horas depois do óbito.
						2a.	—	—	
						3.a	—	—	
613	N. D. 58	19	Br.	1933	2,00 3-7-42	1a.	10,00 3-7-942	Ausência crescimento crescimento	Tem hemocultura positiva para estreptococos hemolíticos 1 ½ ano antes.
						2a.	—	—	
						3a.	—	—	
557	R. B. 551	58	Br.	Fev. 1942	0,30 10-5-42	1a.	10,00 10-5-42	*Esch. coli, Staph. albus* e *Strept. hem.*	Hemocultura negativa feita um ano antes.
						2a.	—	—	
						3a.	—	—	
563	I. F. 444	12	Br.	Fev. 1938	20,30 7-3-42	1a.	8,30 8-3-942	*Strept. hem.*	Hemocultura negativa feita 3 meses antes.
						2a.	—	—	
						3a.	—	—	
497	A. A. 556	70	Br.	Out. 1941	18,00 7-3-42	1a.	10,00 8-3-942	*Strept. hem.* *Bacillus* sp. (esporulados)	Hemocultura negativa 12 dias antes.
						2a.	—	—	
						3a.	—	—	

Observação: Forma clínica dos casos necropsiados. Dermatose crônica generalizada.

5. Do caso O. A. S. (punção 551, obs. 374), cujo resultado da punção foi negativo, realizamos a necrópsia 5½ horas depois (Necrópsia 553). As semeaduras, de sangue de coração, de derrame do pericárdio, tecido hepático, renal e cérebro, não mostraram crescimento bacteriano; somente no baço verificou-se a presença de estreptococos, que não foram isolados.

6. A. N. (punção 549, obs. 562) teve hemocultura negativa 19 dias antes do óbito. A punção cardíaca feita 2,40 horas depois da morte, mostrou crescimento de estreptococos do grupo *beta* e do grupo *gama*. A necrópsia (n.º 550), feita no dia seguinte, não mostrou a prkesença de estreptococos no sangue de coração, havendo crescimento nas semeaduras de *Proteus americanus* e bacilos esporulados; os estreptococos hemolíticos foram isolados em cultura pura do baço.

7. M. J. F. (punção 490, obs. 492) foi outro caso em que foi possivel efetuar a necrópsia no dia seguinte ao óbito. A punção cardíaca feita 3 horas depois da morte teve como resultado o crescimento de estreptococos hemolíticos e de bacilos esporulados; na necrópsia (n.º 491), as semeaduras do sangue de coração praticadas 22 horas depois da punção cardíaca, deram igual resultado.

8. N. D. (punção 613, obs. 58), foi um doente de forma distrófica, com hemocultura positiva para estreptococos hemolíticos, 1 ano antes da morte. A punção cardíaca procedida 8 horas depois do óbito, foi negativa.

III) **Hemoculturas "ante mortem"**

(Quadro XVI)

O fito destas pesquisas foi verificar se havia invasão de germes da corrente sanguínea nos dias que precedem à morte ou durante a agonia. De uma doente (M. C. R., hemocultura 407, obs. 536), foi possivel colher sangue 3 horas antes do falecimento; nos casos restantes, que reunimos no Quadro XVI, a hemocultura foi precedida em tempos variáveis e consideramos como período "ante mortem" até o máximo de 17 dias, quando o prognóstico *quoad vitam* era mau, com o estado geral precário, estando os doentes em franca fase pré-agônica.

Como se verifica no Quadro XVI, nas 11 hemoculturas praticadas, somente em dois casos isolamos estreptococos do grupo hemolítico. A média de positividade, portanto, se aproxima numericamente das hemoculturas positivas para estreptococos em todas as fases clínicas da moléstia, isto é, dando uma percentagem de 18,1%.

Os achados mais importantes, relativos aos casos nos quais conseguimos proceder a cultura do sangue no período pré-mortal, e que merecem ser levados em consideração, são os seguintes:

1. A. D. (ex. 720, obs. 508) foi um caso muito bem estudado no capítulo das epidermoculturas (Quadro II, pág. 36) e por nós acompanhado durante toda

a evolução da doença, do qual se isolou estreptococos hemolíticos 5 dias antes do falecimento. Adiante, na discussão final do trabalho, teceremos novas considerações a seu respeito.

2. C. M. M. (ex. 71 obs. 422) teve hemocultura positiva 13 dias antes do óbito, estando em plena fase pré-agônica. Sôbre esta doente prestamos alguns esclarecimentos no capítulo referente às hemoculturas (Quadros VIII e IX, pags. 183, 187).

3. No caso P. R. L. (ex. 650, obs. 473), com hemocultura negativa 30 horas antes do óbito, fez-se duas punções cardíacas, ambas com resultado positivo para estreptococos hemolíticos, sendo a 1.ª vinte minutos depois da morte (ex. 653, Quadro XV).

QUADRO XVI

HEMOCULTURAS "ANTE-MORTEM"

No.	Iniciais e no. oberv.	Idade	Côr	Início da moléstia	Temperatura		Dia e Hora		Resultado	Observações
					Tarde (véspera)	Manhã (colheita)	Hemo-cultura	Óbito		
467	M.C.R. 536	29	Br.	Out. 41	36,9	35,2	9,30 18-2-42	12,30 18-2-42	Negativo	Hemocultura negativa feita 12 dias antes.
650	P.R.L. 473	36	Br.	Out. 40	36,8	36,0	10,00 31-8-42	17,50 1-9-942	Negativo	Hemoculturas negativas feitas um ano ante.
470	F. S. 550	70	Br.	Desconhe-	36,0	35,0	10,00 20-2-42	5.40 22-2-42	Negativo	—
564	G. S. 301	58	Br.	Dez. 32	37,4	37,7	11,00 23-5-42	13,10 25-5-42	Negativo	Hemocultura positiva *Streptococcus* feita um ano antes.
625	A.M.S. 584	61	Pd.	Fev. 42	38,0	37,1	9,00 11-7-42	10,30 14-7-42	Negativo	Hemocultura negativa feita um ano antes.
303	J. E. C. 500	18	Pr.	Fev. 41	37,5	36,6	10,00 1-7-41	10,30 4-7-941	Negativo	Hemocultura negativa feita 2 meses antes.
726	A. D. 508	24	Pr.	Mar. 41	37,2	37,0	17,00 6-3-43	10,25 11-3-43	*Strept. hemol.*	—
487	A. A. 556	70	Pr.	Out. 41	37,2	36,6	10,30 25-2-42	18,00 7-3-942	Negativo	Hemocultura positiva feita um ano antes.
245	T. O. 429	55	Pr.	Out. 40	36,1	36,5	9,00 28-4-41	11.00 9-5-941	Negativo	Fez necrópsia (No. 269) 24 horas depois da morte.
71	C.M.M. 422	24	Pr.	Set. 39	38,1	36,8	9,00 8-10-41	9,00 21-10-41	*Strept. hemol.*	—
143	M.L.A. 462	19	Br.	Nov. 40	37,8	37,2	10,00 11-1-41	17,50 28-1-41	Negativo	—

Forma clínica dos casos: *Dermatose crônica generalizada.*

4. G. S. (ex. 564, obs. 301, Quadro XV), teve hemocultura positiva para estreptococos hemolíticos, 1 ano antes. A hemocultura praticada 48 horas antes do falecimento foi negativa. A 1.ª punção, feita 10 minutos após a morte, não mostrou crescimento bacteriano. No dia seguinte puncionamos o coração, tendo sido isolados estreptococos hemolíticos, estafilococos dourados e bacilos esporulados.

5. A. M. S. (ex. 625, obs. 584, Quadro XV), foi um caso grave e de desenlace rápido. Teve duas hemoculturas negativas: a 1.ª um mês antes da morte e a 2.ª em plena fase agônica. A punção cardíaca, realizada 2½ horas depois do óbito, foi positiva para estreptococos hemolíticos.

6. A. A. (ex. 487, obs. 556, Quadro XV), foi um caso mau com bolhas sanguinolentas e lesões atingindo a cavidade bucal; lesões das mucosas no Pênfigo Tropical são raras e sempre indicam extrema gravidade. A hemocultura foi negativa 10 dias antes da morte. Na punção cardíaca, isolou-se estreptococos hemolíticos e bacilos esporulados.

7. Os outros casos aquí mencionados não merecem um registo especial, alguns, entretanto, já foram estudados nos capítulos anteriores.

IV) **Casos de controle**

(Quadro XVII)

Neste estudo comparativo tivemos em mira exclusivamente o controle das necrópsias do Pênfigo Foliaceo; para tanto, efetuamos pesquisas necróticas em idênticas condições técnicas, em cadáveres cujo óbito foi motivado por outras doenças.

Os resultados obtidos podem ser resumidos da seguinte maneira:

1) *Germes isolados*:

Bacillus sp. (esporulados)	50,0%	(em 6 necrópsias)
Escherichia coli	50,0%	" 6 ")
Streptococcus beta (hemolyticus)	16,6%	" 2 ")
Staphylococos albus	16,6%	" 2 ")
Proteus vulgaris	8,3%	(em 1 necrópsia)
Proteus americanus	8,3%	" 1 ")
Salmonella schottmülleri	8,3%	" 1 ")

2) *Ausência de crescimento bacteriano*:

De 2 necrópsias, numa percentagem de 16,0%, não se obteve crescimento bacteriano nos meios semeados. Um dos casos — Y. G., No. 357, diz respeito a uma necrópsia feita 2 horas depois do óbito; outro caso — M. R., No. 383 a verificação cadavérica foi procedida 9 horas após a morte. Esses dois casos mostram que a técnica por nós utilizada foi razoavel.

3) *Casos em que foram isolados estreptococos hemolíticos*:

i. S. L., preto, 44 anos, casado, brasileiro, necrópsia No. 404, realizada 28,10 horas após o óbito.

Diagnóstico clínico: Sarcoma do braço com metástases ganglionares e esplênica.

Observações clínicas principais: Há 4 anos tumor no braço direito. Há 3 meses o tumor começou a crescer muito e notou também aumento do abdomen, principalmente do hipocôndrio esquerdo. Emagreceu muito. Ao exame físico, além do tumor no braço direito, havia um pequeno tumor na região mamária esquerda e o baço muito aumentado. Anemia hipocrômica, com 2.900.000 de hemátias por mm³ e 75% de Hb.. O doente entrou em colapso, ficando sem pulso e sem pressão arterial, vindo assim a falecer.

Diagnóstico anatômico: Sarcoma infiltrativo da parte mole do braço direito principalmente da região do biceps, com infiltração difusa do músculo. Flebectasias de todas as veias do braço direito e do ombro D. Infiltração tumoral do plexo branquial D. Metástases tumorais do externo. Grandes metástases tumorais do fígado. Metástases nos gânglios linfáticos profundos do pescoço e do hilo dos pulmões. Pequenas metástases pleurais. Peritonite sarcomatosa difusa com aderências. Metástases múltiplas no diafragma. Infiltração tumoral difusa de todo o baço, com grandes infartos anêmicos. Metástases nos gânglios linfáticos axilares. Atrofia fosca do coração. Atrofia gelatinosa do tecido gorduroso epicardico. Ligeira esclerose e ateromatose da aorta descendente. Forte hiperemia e edema de ambos os pulmões com focos de *broncopneumonia* confluentes nos lobos inferiores. Inchação turva do fígado. Amplas aderências pleurais. *Pleurite* fibrinosa. Papiloma mixomatoso da corda vocal D. Estruma coloide difuso. Exostoses múltiplas da vértebra. Anemia geral.

Exame microscópico: Tumor altamente diferenciado que apresenta acentuado polimorfismo celular: céludas pequenas e grandes, redondas e polimorfas, em parte fusiformes com atipia nuclear de mais alto grau e número grande de mitoses.

Diagnóstico: Sarcoma polimorfo-celular.

ii J. F. L., branco, brasileiro, solteiro, necrópsia No. 357, realizada 7 dias depois do óbito.

Diagnóstico anatômico: Tísica pulmonar bilateral: broncopneumonia cascosa rapidamente progressiva com grandes cavernas nos lobos superiores de ambos os pulmões. Obliteração de ambas as cavidades pleurais. Tuberculose ulcerosa intestinal, principalmente da região íleocecal. Pequenas úlceras tuberculosas no laringe. Fígado tuberculoso gorduroso. Dilatação de todo o coração. Hiperplasia cinzenta do baço. Anemia e emagrecimento geral.

Todas as necrópsias foram executadas no Departamento de Anatomia-Patológica da Escola Paulista de Medicina. Aproveitamos o ensejo para apresentar os nossos agradecimentos ao Prof. Walter Büngeler que facilitou a nossa tarefa, colocando à nossa disposição o material de que necessitamos. As necrópsias dos casos de Pênfigo Foliáceo foram praticadas em sua maioria pelo Dr. Fernando Lecheren Alayon e algumas pelo Dr. Paulo Rath de Souza, ambos competentes anátomo-patologistas do Instituto de Leprologia "Conde de Lara" e que demonstraram o maior interesse pelo presente trabalho. Os casos de controle foram necropsiados pelo digno colega, Dr. Decio Fleury da Silveira. Somos muitissimo gratos a todos êsses distintos amigos pelo auxilio eficiente que nos prestaram.

QUADRO XVII

NECRÓPSIA DOS CASOS DE CONTROLE

N.º	Nome	Procedencia	Cor	Idade	Diagnóstico clínico principal	Diagnóstico anatômico principal	DIA E HORA		Sangue de coração	Baço	Fígado	Rim	Cérebro	Suprarenal	Derrame peritoneal
							Óbito	Necrópsia							
315	A.M.A	H. S. P.	B.	2 m.	Toxicóse por dispepsia de origem alimentar.	Prematura pneumonia hemorrágica.	21/7/41 22 h.	24/7/41 11 h.	Ausência de crescimento bacteriano.	*Esch. coli* ++	Ausência de crescimento bacteriano.	—	—	—	—
317	J.F.L.	V. M.	B.	27. a.	Tbc. pulmonar. Caquexia.	Tisica pulmonar bi-lateral.	24/7/41 17 h.	31/7/41 9 h.	*Strep. hemolyticus* ++ *Bacillus* (esporulados ++	*Proteus vulgaris* ++	Ausência de crescimento bacteriano.	*Esch. coli* +++	Ausência de crescimento bacteriano.	—	*Strept. hemol.* ++ *Bacillus* sp. ++
322	J. C	V. M.	B.	78 a.	Tbc. pulmonar.	Tisica cavernosa.	11/8/41 17 h.	13/8/41 9 h.	*Bacillus* sp. +	*Staph. albus* ++	Ausência de crescimento bacteriano.	*Esch. coli* ++ *Bacillus* sp. (esporulados) +	*Proteus vulgaris* ++ *Bacillus* sp. ++	—	—
341	J. B.	V. M.	B.	33 a.	Tbc. pulmonar.	Carcinoma bronquico.	17/8/41	18/8/41 10 h.	*Bacillus* sp. (esporulados) +	*Bacillus* sp. ++ *Esch. coli* ++	*Staph. albus* ++	—	*Bacillus* sp. (esporulados) +	—	—
342	M. A.	H. S. P.	B.	20 d.	Distrofia. Prematuridade. Lues congênita.	Prematuridade.	20/8/41 12,30 h.	25/8/41 9 h.	*Bacillus* sp. (esporulados) +	*Bacillus* sp. (esporulados) + *Esch. coli* ++	Ausência de crescimento bacteriano.	—	—	—	—
346	J. B.	H. S. P.	Pd.	36 a.	Aneurisma da aorta abdominal.	Grande aneurisma da aorta abdominal.	28/8/41 6,30 h.	29/8/41 10 h.	Ausência de crescimento bacteriano.	Ausência de crescimento bacteriano.	Ausência de crescimento bacteriano.	*Esch. coli* ++	—	*Esch. coli* +	—
357	Y.G.	H. S. P.	B.	41 a.	Hernia estrangulada. Miocardite crônica.	Hipertrofia de todo o coração. Miocardite crôn. Órgãos de estase.	17/9/41 8 h.	17/9/41 10 h.	Ausência de crescimento bacteriano.	Ausência de crescimento bacteriano.	Ausência de crescimento bacteriano.	—	Ausência de crescimento bacteriano.	—	—
360	A.J.O	V. M.	Pr.	21 a.	Tbc. pulmonar.	Tisica pulmonar bi-lateral.	4/10/41 2 h.	7/10/41 10 h.	Ausência de crescimento bacteriano.	Ausência de crescimento bacteriano.	*Esch. coli* ++ *Salm. schotmulleri* ++	*Esch. coli* ++	—	—	—
369	D.G.S.	V. M.	B.	61 a.	Insuficiência cardiaca.	Endocardite verrucosa da valvula mitral.	16/10/41 88 h.	20/10/41 10 h.	*Proteus americanus* +++	*Proteus americanus* ++ *Staph. albus* + *Bacillus* sp. ++	Ausência de crescimento bacteriano.	—	—	—	—
376	B. S.	V. M.	B.	18 a.	Tbc. pulmonar.	Tisica galopante.	18/11/41 4 h.	20/11/41 10 h.	Ausência de crescimento bacteriano.	Ausência de crescimento bacteriano.	Ausência de crescimento bacteriano.	*Esch. coli* ++	Ausência de crescimento bacteriano.	—	—
383	M. R.	H. S. P.	Pr.	62 a.	Tumor maligno do estomago e met. perit. e intestinais.	Tuberculose pulmonar bilateral.	5/12/41 1 h.	6/12/41 10 h.	Ausência de crescimento bacteriano.	Ausência de crescimento bacteriano.	Ausência de crescimento bacteriano.	—	Ausência de crescimento bacteriano.	—	—
404	S. L.	H. S. P.	Pr.	44 a.	Sarcoma do braço com met. gang. e esplênicos.	Sarcoma do braço com metastases generalizadas.	23/12/41 5,50 h.	24/12/41 10 h.	Estrépt. hemolitico e *Bacillus* sp. (esporulado).	—	Estrept. hemolitico.	Estrept. hemolitico e *Bacillus* sp. (esporulado)	Estrept. hemolitico.	—	—

CAPÍTULO VIII

IDENTIFICAÇÃO DOS ESTREPTOCOCOS

A) AMOSTRAS ESTUDADAS

Procedemos um estudo minucioso de 54 amostras de estreptococos. Dessas, 50 foram isoladas por nós, sendo que 42 eram provenientes de casos de Fogo Selvagem.

A procedência dos estreptococos é a seguinte:

1. *42 amostras isoladas de Pênfigo Foliaceo*:
   a) De hemoculturas: 16 hemolíticas e 1 inerte;
   b) De crostas: 7 hemolíticas e 1 inerte;
   c) De líquido de bolhas: 6 hemolíticas;
   d) De necrópsias: 10 hemolíticas e 1 inerte.
2. *3 amostras isoladas de Dermatite Herpetiforme de Duhring*:
   a) De hemocultura: 1 viridescente;
   b) De líquido de bolhas: 2 hemolíticas.
3. *2 amostras hemolíticas isoladas dos controles das verificações bacteriológicas "post mortem"*:
   a) 1 isolada de caso de tuberculose pulmonar;
   b) 1 conseguida em caso de sarcoma do braço com metástases generalizadas.
4. *3 amostras hemolíticas isoladas de dermatoses que não têm a sua étio-patogenia relacionada com os estreptococos*:
   a) 1 originária de portador de úlcera da perna por traumatismo;
   b) 1 isolada de caso de eritrodermia arsenical generalizada com infecção cutânea secundária;
   c) proveniente de liquen plano eczematizado e impetiginado.
5. *Para controle e comparação ainda estudamos quatro amostras de estreptococos cuja origem é a seguinte*:
   a) *Streptococcus pyogenes* (Dochez N. Y. 5), isolado de escarlatina;
   b) " " isolado de febre puerperal;
   c) " " " " " erisipela;
   d) " " " " " reumatismo.

Os caracteres microscópicos e culturais, em seguida enumerados, se referem exclusivamente às amostras de estreptococos isoladas de doentes de Pênfigo Foliaceo.

B) CARACTERES MICROSCÓPICOS

Estreptococos esféricos ou ovóides, reunidos em longas cadeias depois de isolados; mais raramente dispostos aos pares ou em cadeias de poucos elementos bacterianos. Gram positivos.

Bastante pleomórficos, principalmente nas sub-culturas, podendo assumir um aspecto cocobacilar ou difteróide, ou então as cadeias de estreptococos podem conter, intercaladamente, formas anômalas ou degeneradas. A forma estavel, entretanto, depois do isolamento e sempre obtida após passagem em animais, é a estreptocócica de longas cadeias.

Nas amostras extremamente virulentas, de recente isolamento, pode-se observar, às vezes, mesmo sem utilizar processos especiais de coloração, a presença de uma nítida cápsula.

Imóveis e não esporulados.

C) CARACTERES CULTURAIS

1. Agar-simples inclinado: Não se observa crescimento na superfície sólida do meio, havendo, contudo, crescimento na água de condensação existente no fundo do tubo, o que se pode verificar pela presença de um depósito branco.

2. Agar-sangue em placas: Quando o estreptococo é de recente isolamento as colônias são punctiformes, brilhantes, lisas, de cor acinzentada, apresentando ou não a orla de hemólise. Quando conservados *"in vitro"*, após sucessivos repiques, as colônias em agar-sangue perdem o seu brilho característico, tornando-se ligeiramente esbranquiçadas. Nas amostras *beta* a zona hemolítica é rigorosamente definida não se vendo, ao microscópio, eritrócitos intactos.

3. Agar-sangue em tubos: Nas amostras hemolticas, após 48 horas, a parte superior do tubo fica completamente descorada, tomando uma coloração pardacenta. Êsse descoramento vai progredindo aos poucos até atingir todo o meio.

4. Agar-soro-biliado a 5%: Ausência de crescimento.

5. Agar-sangue-biliado a 5%: Ausência de crescimento.

6. Água de peptona: Crescimento moderado, sob a forma de depósito no fundo, sem desenvolvimento de turvação e película.

7. Caldo-simples (com água de carne concentrada): Crescimento abundante sem película e turvação, sob a forma de depósito branco no fundo do tubo. Com a agitação observam-se três tipos de depósitos:

a) pulverulento: depósito fino, como que tamisado, turvando imediatamente o tubo após agitação.

b) grumoso: depósito branco, de dificil desagregação, desfazendo-se em grumos densos e compactos, turvando o meio só depois de forte agitação.

c) núveo: depósito branco que, sob agitação, se desagrega com o aspecto de nuvens brancas, espiraladas, pouco consistentes, turvando o meio mais rapidamente que o depósito *b*.

8. Caldo-glicosado e caldo-soro: Crescimento mais abundante que em caldo-simples, porém com o mesmo aspecto. Algumas amostras, mesmo depois do isolamento, têm a capacidade de turvar o meio.

9. Meio semi-sólido (Ligniéres): Nas primeiras 24 horas de incubação em estufa a 37º observam-se colônias esbranquiçadas seguindo o curso da alça de platina. Depois de 48 horas de crescimento, em estufa ou de mais dias na temperatura ambiente, há a formação de flóculos isolados ou de nuvens esbranquiçadas em toda a superfície do meio; o aspecto flocular é mais comum depois dos germes repicados várias vezes. Não é raro, também, observar-se um aspecto arborescente, quando a semeadura é praticada por picada.

10. Leite tornasolado: Crescimento e redução do tornasol variveis:

b) a) Coagulação perfeita e redução completa do tornasol, apresentando nítida separação do sôro e do coágulo, passando o meio de azul para branco-roseo.

b) Coagulação menor e redução completa do tornasol: o meio fica semi-sólido, assumindo uma coloração branco-rósea.

c) Ausência de coagulação e presença de redução do tornasol: o meio continúa completamente líquido, porém há redução do tornasol.

11. Leite com azul de metileno a 0,2%: Crescimento e redução do azul de metileno variáveis:

a) Coagulação e redução completas.

b) Coagulação nula e redução completa do azul de metileno.

c) Crescimento do estreptococo sem alteração aparente do meio.

12. Gelatina-sôro em picada: Crescimento filiforme, escasso. Não liquefaz.

D) CARACTERES ECOLÓGICOS (Quadro XVIII)

1. *Relação com a temperatura*:

a) Temperatura ótima: 37º.

b) Temperatura máxima: Não resistem a 60º durante 30 minutos.

c) Crescimento em temperatura de 45º durante 48 horas: Não houve crescimento.

d) Temperatura mínima: Não crescem a 10º.

2. *Necessidade de oxigênios*: Anaeróbios facultativos. Crescem melhor em aerobiose.

3. *Crescimento em meio líquido hipertônico, contendo 6,5% de cloreto de sódio*: Ausência de crescimento.

4. *Crescimento em meio líquido com pH a 9,6, durante 48 horas em estufa a 37°*: Ausência de crescimento.

E) CARACTERES BIOQUÍMICOS (Quadro XVIII)

1. *Bile-solubilidade*: Insoluveis em bile de boi.

2. *Hidrólise do hipurato de sódio*: Não hidrolisam o hipurato de sódio. Apenas um estreptococo de controle (amostra 69B), isolado de úlcera de perna, deu reação positiva.

3. *Produção de amônia*: Produzem amônia de peptona. A amostra *viridans* identificada (estrept 27), deu resultado positivo, após alguns minutos (reação tardia).

4. *Produção de indol*: Negativa.

5. *Reação da catalase*: Negativa.

6. *Prova da redutase*: Negativa.

7. *Redução dos nitritos a nitratos*: Não reduzem.

8. *Ação sôbre o leite tornasolado*: A maioria das amostras isoladas de Pênfigo coagulam o leite e reduzem o tornasol; outras coagulam parcialmente o leite, reduzindo completamente o tornasol; algumas só reduzem o tornasol ou são indiferentes sôbre o meio. Os estreptococos de controle tiveram o mesmo comportamento.

9. *Ação sôbre o leite com azul de metileno*: A maioria das amostras procedentes de portadores de Pênfigo não alteraram o meio; algumas coagularam e reduziram o azul de metileno, com maior ou menor intensidade; outras só reduziram o azul de metileno. O mesmo comportamento foi verificado nos estreptococos de controle.

10. *Ação sôbre os hidratos de carbono*: Meio de cultura: caldo concentrado de carne livre de assucar, com pH a 8,0.

Indicador: Vermelho de fenol a 0,04%.

a) Ação sôbre os monosacarídeos:

1. Dextrose: Acidificação.
2. Levulose: Acidificação.
3. Galactose: Acidificação.
4. Manose: Acidificação.
5. Arabinose: Sem ação.
6. Xilose: Sem ação.

b) Ação sôbre os disacarídeos:

7. Sacarose: Acidificação.

8. Maltose: Acidificação.

9. Lactose: Acidificação. Três amostras procedentes de Pênfigo foram sem ação (estrepts. 288, 305 e 333). Nos controles, o estreptococo 404 (isolado de sarcoma do braço) não acidificou a lactose.

10. Trealose: Acidificação.

11. Melibiose: Sem ação.

c) Ação sôbre os trisacarídeos:

12. Rafinose: Sem ação. O estreptococo 90, do grupo *alfa*, acidificou êsse hidrato de carbono. Os estreptococos 27 (viridescente) e 200 (hemolítico), ambos procedentes de casos de Dermatite de Duhring, também acidificaram a rafinose.

d) Ação sôbre os polisacarídeos:

13. Dextrina: Acidificação.

14. Inulina: Sem ação.

15. Amido: Acidificação.

e) Ação sôbre os alcoes:

16. Eritrita: Sem ação.

17. Manita: Sem ação. A amostra 677, isolada de um caso de liquen plano eczematizado e liquenificado, produziu fermentação desse açucar.

18. Glicerina: Acidificação facultativa.

19. Sorbita: Sem ação. O estreptococo 69B, isolado de úlcera de perna promoveu a formação de ácido.

20. Dulcita: Sem ação.

21. Adonita: Sem ação.

22. Ramnose: Sem ação. O estreptococo de controle (69B) produziu fermentação.

f) Ação sôbre os glicósides:

23. Salicina: Acidificação.

24. Amigdalina: Sem ação. Os estreptococos piogênicos do reumatismo e erisipela produziram acidificação.

25. Inosita: Sem ação.

26. Esculina: Acidificação facultativa.

11. Ação sôbre os protídeos:

1. Nutrose: Sem ação.

2. Glicina: Sem ação.

F) AÇÃO PATOGÊNICA (Quadro XVIII)

1. *Método de estudo*:

Ao lado dos caracteres culturais, ecológicos e bioquímicos dos estreptococos estudamos a ação patogênica.

Os germes logo depois do seu isolamento eram inoculados em animais de laboratório, utilizando-se culturas jovens de 18 a 24 horas.

Só consideramos *amostra virulenta* ou seja um *resultado positivo,* quando o estreptococo era recuperado em necrópsia. Para isso morto qualquer animal, realizávamos imediatamente a necrópsia, dentro dos preceitos da técnica bacteriológica. As semeaduras eram feitas de sangue do coração em placas de agar-sangue, caldo-glicosado ou caldo-sôro e meio anaeróbio (caldo Tarozzi). Dos animais que apresentavam maior interesse praticávamos também culturas de material de baço e fígado ou de abcessos e derrames cavitários, quando existentes.

Os animais eram vistoriados diariamente e os que sobreviviam eram suspensos depois de um período de 60 a 90 dias de observação.

Para a pesquisa e exaltação da virulência inoculamos, até o presente momento, cerca de 484 animais, assim distribuidos:

I — 77 coelhos.
II — 87 cobáios.
III — 180 ratos albinos.
IV — 140 camondongos albinos.

2. *Vias de introdução e quantidades inoculadas*:

Depois de uma série de experiências preliminares, escolhemos a via peritoneal como padrão.

As quantidades inoculadas foram as seguintes:

para coelhos	.....	5 cm³
" cobáios	.....	2,5 cm³
" ratos	.....	2 cm³
" camondongos	.....	1 cm³

Foram feitos controles, inoculando-se meio de cultura esteril para se verificar que as doses adotadas eram inócuas.

Injetamos sempre mais de um rato ou camondongo para cada amostra.

Outras vias de inoculação foram utilizadas, como a dérmica (por escarificação), subcutânea, nervosa (cisternal e transocular), pulmonar etc.. Procurou-se ainda provocar infecções crônicas experimentais com vários artifícios técnicos, observando-se as alterações patológicas internas e cutâneas. Todavia, essas pesquisas não serão tratadas no presente trabalho. Os dados aquí referidos se relacionam exclusivamente aos resultados obtidos pelo uso da via peritoneal.

3. *Resultados*:

a) Percentagem de virulência dos estreptococos isolados de Pênfigo:

Em	coelhos	26,1%
"	cobáios	35,7%
"	ratos	69,0%
"	camondongos	90,4%

b) Virulência dos estreptococos de controle:

Com exceção do estrept. 317 (isolado em necrópsia de caso de tuberculose pulmonar), as outras amostras mostraram-se virulentas para animais de laboratório, sobretudo para camondongos, tendo, portanto, o mesmo comportamento das de Pênfigo.

c) Observações:

— Apenas três amostras de estreptococos hemolíticos originárias de penfigosos foram totalmente desprovidas de virulência: as de número 243, 288 e 687, todas isoladas por hemocultura.

— O estreptococo 90, classificado por nós no grupo *gama*, mostrou-se avirulento.

— O estreptococo 27, viridescente, isolado por hemocultura de caso de Dermatite de Duhring, foi virulento para camondongos. O estreptococo 45, hemolítico, procedente do mesmo caso, em líquido de bolhas, foi patogênico para ratos e camondongos.

— A amostra 200, hemolítica, insulada de exuberante caso de Dermatite de Duhring, era dotada de extrema virulência.

— Temos duas discrepâncias a assinalar: os estreptococos 46 e 368, não hemolíticos "in vitro", eram virulentos. Acredita-se que a virulência esteja relacionada à produção de hemolisina, sendo os estreptococos inertes considerados não virulentos.

d) Alterações anátomo-patológicas macroscópicas:

Os animais geralmente morrem nas primeiras 24 a 48 horas com peritonite aguda, habitualmente acompanhada de abundante coleção purulenta.

Muito comuns são as pleurites e pericardites com derrame purulento e hemorrágico, mormente nos ratos e camondongos.

Nos animais em que a morte sobrevem tardiamente observam-se, entre outras alterações, as seguintes: extremo emagrecimento; congestão pulmonar intensa de ambos pulmões; micro-abcessos no fígado, baço, pulmões e mais raramente no coração (séptico-piemia); enfartamento ganglionar; hiperemia das suprarrenais.

Em alguns coelhos notou-se a formação de abcessos no ponto de inoculação, que resulta, frequentemente, em extensa e profunda ulceração (Fig. 24).

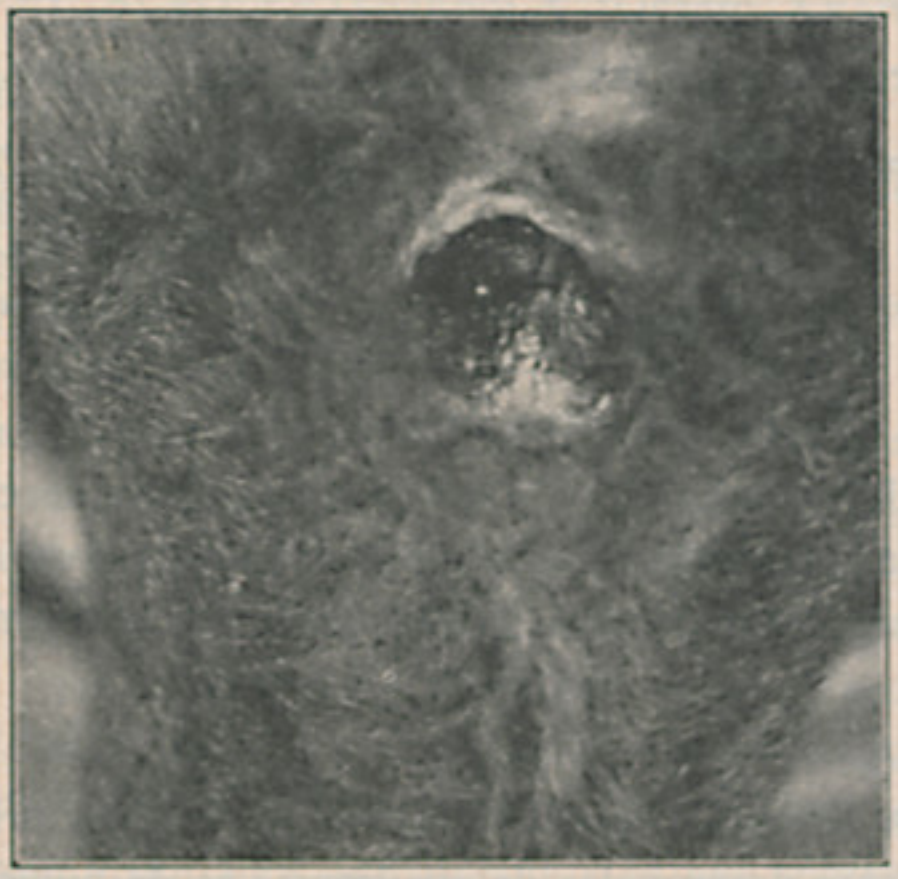

FIG. 24
Coelho injetado com cultura viva de estreptococo isolado de Pênfigo. Formação de escara no ponto de inoculação.

G) CLASSIFICAÇÃO SOROLÓGICA (Quadro XVIII)

As técnicas seguidas foram as recomendadas por Lancefield (32) e por Wadsworth (33).

1. *Meio de cultura*:

Cloreto de sódio	5 g
Fosfato monopotássico	1 g
Fosfato dipotássico	1 g
Peptona bacteriológica (Parke-Davis)	20 g
Água	1000 cm³

Dissolver em 500 cm³ de água o NaCl e depois a peptona. Os sais são dissolvidos à parte, em pequenas porções de água. Misturar todos os ingredientes e juntar água até completar 1 litro. Ajustar o pH para 7,8. Autoclavar em vapor fluente durante 40 minutos. Juntar solução esteril de assucar de cana ou de dextrose na proporção de 0,75%. Filtrar. Distribuir em vidros contendo 50 cm³ do meio. Autoclavar 10 minutos a 100°. Prova de estufa durante 5 dias.

2. *Preparação do extrato*:

Semear 4 cm³ de cultura de 24 horas em 50 cm³ da água de peptona tamponada. Incubar em estufa a 37° durante 24 horas. Verificar a pureza. Centrifugar. Lavar os germes com 50 cm³ de salina fisiológica esteril. Centrifugar. Suspender o sedimento bacteriano em 2 cm³ de solução N/20 de NaCl em salina

Quadro XVIII

IDENTIICAÇÃO DOS ESTREPTOCOCOS

No. do strept.	Material isolado	Forma e Diagnóstico Clínico	Hemólise	Crescimento: 45°	Crescimento: 10°	Crescimento: NaCl 6,5%	Crescimento: pH 9,6	Crescimento: Agar. sangue bilisado	Bile-solubilidade	Hipurato	Amônia	Indol	Catalase	Redutase	Nitritos	Leite torn.ªdo	Leite azul met.ªdo	Dextrose	L. vulose	Galactose	Manose	Arabinose	Xilose	Sacarose	Maltose	Lactose	Trealose	Melibiose	Rafinose	Dextrina	Inulina	Amido	Eritrita	Manita	Glicerina	Sorbita	Ducita	Adonita	Ramnose	Salicina	Amigdalina	Inosita	Esculina	Nutrose	Glicina	Virulencia: Coelhos	Virulencia: Cobáios	Virulencia: Ratos	Virulencia: Comondongos	Microprecipitação Lancefield: Sorologia
14	Sangue	Forma distrófica	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACP	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	ac	—	—	—	—	—	†	A
22	Sangue	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	CR	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	ac	—	—	—	—	—	†	A
58	Sangue	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	cr	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	ac	—	—	—	—	Ac	—	—	Ac	—	—	†	†	†	†	A
71	Sangue	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACP	r	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	ac	—	—	—	—	Ac	—	—	Ac	—	—	—	—	†	†	A
132	Sangue	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACP	cr	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	Ac	—	—	†	†	†	†	A
141	Sangue	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACP	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	—	—	—	—	†	†	†	A
142	Sangue	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	AL	r	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	Ac	—	—	†	†	†	†	A
164	Sangue	Derm. crônica gen	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	CR	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	Ac	—	—	—	—	Ac	—	—	Ac	—	—	—	—	—	†	
207	Sangue	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACP	r	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	ac	—	—	—	—	Ac	—	—	Ac	—	—	—	†	†	†	A
243	Sangue	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	CR	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	Ac	—	—	—	—	—	—	A
282	Sangue	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	AL	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	ac	—	—	†	—	†	†	A
288	Sangue	Derm. em regressão	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	AL	r	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	—	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	ac	—	—	—	—	Ac	—	—	ac	—	—	—	—	—	—	X
297	Sangue	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	Ac	—	—	—	—	Ac	—	—	ac	—	—	†	—	†	†	A
298	Sangue	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACP	r	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	Ac	—	—	—	—	Ac	—	—	Ac	—	—	—	†	†	†	A
305	Sangue	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACP	cr	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	—	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	Ac	—	—	—	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	†	†	A
333	Sangue	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACP	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	—	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	—	—	—	†	—	†	†	A
689	Sangue	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	Ac	—	—	—	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	—	—	A
16	Crostas	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	CR	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	Ac	—	—	—	—	Ac	—	—	Ac	—	—	—	—	—	†	A
17	Crostas	Forma distrófica	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	Ac	—	—	—	—	†	†	A
307	Crostas	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—			Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	†	†	A
320	Crostas	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ALCP	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	ac	—	—	—	—	Ac	—	—	—	—	—	†	†	†	†	A
335	Crostas	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—			Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	†	†	A
336	Crostas	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACP	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	—	—	—	—	†	†	†	A
153	Liq. bolhas	Invasão bolhosa	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	—	—	—	†	†	†	†	A
276	Liq. bolhas	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	CR	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	†	†	A
330	Liq. bolhas	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	—	†	A
332	Liq. bolhas	Invasão bolhosa	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	—	—	—	—	†	†	†	A
371	Liq. bolhas	Invasão bolhosa	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	Ac	—	—	—	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	†	†	A
689	Liq. bolhas	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	—	—	—	†	—	—	†	A
219	Necrópsia	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACP	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	Ac	—	—	—	—	—	†	A
247	Necrópsia	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	cr	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	Ac	—	—	—	—	†	†	A
248	Necrópsia	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	ac	—	—	—	—	Ac	—	—	Ac	—	—	—	—	†	†	A
269	Necrópsia	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	r	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	Ac	—	—	†	—	†	†	A
290	Necrópsia	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	Ac	—	—	—	—	Ac	—	—	Ac	—	—	—	—	†	†	A
291	Necrópsia	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	AL	r	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	ac	—	—	—	—	Ac	—	—	Ac	—	—	—	—	†	†	A
292	Necrópsia	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	r	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	Ac	—	—	—	—	Ac	—	—	ac	—	—	†	†	†	†	A
293	Necrópsia	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACP	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	—	—	—	—	†	†	†	A
316	Necrópsia	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	†	†	A
352	Necrópsia	Derm. crônica gen.	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	CR	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	ac	—	—	—	—	Ac	—	—	ac	—	—	—	†	†	†	A
46	Crostas	Invasão bolhosa	γ	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	ac	—	—	—	—	Ac	—	—	ac	—	—	—	†	—	†	A
90	Sangue	Forma frusta	γ	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	Ac	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	ac	—	—	—	—	—	—	A
368	Necrópsia	Derm. crônica gen.	γ	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	—	—	—	—	†	†	†	A
27	Sangue	Derm. Duhring	α	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ALCT	CR	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	Ac	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	X
45	Bolha	Derm. Duhring	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACP	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	†	†	A
200	Bolha	Derm. Duhring	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	CR	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	Ac	Ac	—	Ac	—	—	Ac	—	—	—	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	†	†	A
698	Pus	Ulcera perna	β	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—	ACH	CR	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	—	—	Ac	—	—	—	—	—	—	X
677	Crostas	Liquen plano	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	Ac	—	—	—	—	Ac	—	—	—	—	—	—	†	—	†	†	X
690	Crostas	Eritr. arsenical	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	Ac	—	—	—	—	—	—	A
317	Necrópsia	Tbc. pulmonar	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	CR	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	—	—	A
404	Necrópsia	Sarcoma	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	R	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	†	†	A
28	—	Escarlatina	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	—	—	A
98	—	Febre puerperal	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	AL	R	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	—	—	A
528	—	Reumatismo	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	CR	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	Ac	—	Ac	Ac	—	Ac	—	—	A
558	—	Erisipela	β	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	ACT	CR	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	Ac	Ac	Ac	—	—	Ac	—	Ac	—	—	—	—	—	—	—	Ac	—	Ac	—	Ac	Ac	—	Ac	—	—	A

fisiológica. Ferver durante 20 minutos em banho-maria. Esfriar rapidamente em água corrente. Centrifugar. O sobrenadante é retirado e neutralizado. A neutralização é feita juntando-se 0,05 cm³ de indicador (azul de bromo-timol) em 2 cm³ do sobrenadante. Ajustar o pH entre 7,0 a 7,2 com solução N/1 de NaOH. Centrifugar de novo. O fluido obtido é extrato pronto para as provas de precipitação.

O extrato deve ser feito somente de culturas que apresentarem crescimento abundante.

3. *Imunização de coelhos para o preparo de anti-sôro grupo-específico*:

Para a preparação de imuno-sôros do grupo A, tanto faz usar antígenos obtidos de culturas mortas pelo formol (percentagem do formol = 0,2%), como culturas aquecidas a 56° durante 1 hora. Para a preparação de sôros específicos para todos os outros grupos, as culturas mortas pelo formol respondem melhor.

Os coelhos recebem na 1.ª semana, durante 5 dias seguidos, 1 cm³ de cultura total, por via intravenosa. Descanso de uma semana. Na 3.ª semana dobrar a quantidade (2 cm³), injetando-a durante o mesmo número de dias. Novo repouso de uma semana. Na 5.ª semana as doses são aumentadas para 4 cm³, que também são injetadas diariamente durante 5 dias. Ao fim de uma semana fazer sangria de prova, colhendo sangue da veia marginal da orelha. Se o título precipitante for satisfatório puncionar o coração do coelho, com seringa seca ou lavada em salina fisiológica, para evitar-se o menor traço de hemólise, colhendo-se 20 ou mais cm³ de sangue. Separar imediatamente o sôro por centrifugação, em condições assépticas. Ampolar e conservar em geladeira.

Se a imunização precisar ser continuada deve-se aumentar as doses, injetando-as, porém, em volume reduzido. Para isso centrifugar as culturas e suspender o sedimento obtido em caldo ou salina, num volume de 1 a 2 cm³.

Os animais podem sofrer nova imunização depois de 2 ou mais meses e respondem satisfatóriamente a uma única série de injeções. Não há necessidade de ultrapassar a dose de 4 cm³ ou de inocular microorganismos vivos. Tomar precauções para evitar choque anafilático, injetando, antes do início de outra imunização, pequena quantidade da cultura por via peritoneal ou subcutânea.

Os coelhos adultos, pesando mais de 2 quilos, são mais resistentes. Imunizar sempre mais de um animal.

Os nossos sôros grupo-específicos foram previamente comparados com sôros para os grupos A. B. e C da classificação Lancefield, do "Lederle Laboratories Inc.", de New York (N. Y.), EE. UU.. (*)

(*) Parte dêsses soros foram fornecidos pelo Dr. F. W. Eichbaum, assistente do Departamento de Micrologia da Escola Paulista de Medicina. Agradecemos a sua contribuição.

4. *Técnica da micro-precipitação*:

Os tubos apropriados para a micro-precipitação, segundo Lancefield (32), são feitos de varas de vidro com 7 mm de diâmetro, que são afilados na chama até se conseguir o diâmetro de 3 mm, de modo que 0,1 cm³ forme uma coluna com a altura de 8 a 10 mm.

Pipeta-se 0,05 cm³ do anti-sôro grupo-específico e coloca-se no tubo pelas paredes. Adiciona-se 0,05 cm³ do extrato bacteriano pela mesma técnica, sem qualquer agitação.

A precipitação positiva se caracteriza pela presença de um anel esbranquiçado no ponto de junção do sôro e extrato. Em regra a reação é quasi instantânea; mas sempre nova leitura deve ser feita ao fim de ½ hora. Havendo ausência de precipitação, incubar em banho-maria a 37° durante duas horas. Fazer nova leitura findo êsse prazo. A leitura depois de 24 horas de permanência em geladeira consideramos dispensavel.

A técnica aconselhada por Lancefield é colocar em primeiro lugar o extrato de germes e depois o sôro, que sendo mais pesado vai formar a camada inferior. Tivemos melhores resultados fazendo o inverso, onde a formação de duas camadas distintas é absolutamente nítida, facilitando a leitura.

5. *Resultados*:

Grupamos sorologicamente 39 estreptococos isolados de casos de Pênfigo Foliaceo e 12 de outra origem, como se pode ver no Quadro XVIII.

Com exceção de uma única amostra (estrept. 288), todas as provenientes de Pênfigo foram classificadas no grupo A, inclusive as gama-hemolíticas.

O comportamento pela micro-precipitação dos 12 estreptococos de controle, foi o seguinte:

a) Incluidos no grupo A (hemolíticos):

Estrept. 45, isolado de líquido de bolhas de um caso de Dermatite de Duhring;

Estrept. 200, isolado de líquido de bolhas de um caso de Dermatite de Duhring;

Estrept. 317, isolado de necrópsia de um caso de tuberculose pulmonar;

Estrept. 404, isolado de necrópsia de caso de sarcoma do braço com metástases generalizadas;

Estreptococos piogênicos provenientes de escarlatina (Dochez, N. Y. 5), febre puerperal, reumatismo e erisipela.

b) Não classificados sorológicamente:

Estrept. 27, *alfa*-hemolítico, isolado por hemocultura de um caso de Dermatite de Duhring;

Estrept. 69B hemolítico, isolado de pus de úlcera da perna;

Estrept. 677, hemolítico isolado de crostas melicéricas de um doente de liquen plano impetiginado.

H) COMENTÁRIOS

Os estreptococos hemolíticos isolados de Pênfigo Foliaceo possuem caracteres morfológicos, ecológicos, bioquímicos, patogênicos e sorológicos semelhantes à espécie *Streptococcus pyogenes* Rosenbach, espécie tipo do gênero *Streptococcus*.

Os seus caracteres primordiais podem ser assim resumidos:

Produzem hemólise do tipo *beta*.

Pertencem ao grupo sorológico A da classificação de Lancefield.

Não crescem: a 10°, a 45°, em meio com 6.5% de NaCl, em meio com pH a 9.6 e em agar-sangue biliado.

Insoluveis em bile.

Não hidrolizam o hipurato de sódio.

Produzem amônia de peptona.

Acidificam: dextrose, levulose, galactose, manose, sacarose, maltose, lactose, trealose, dextrina, amido, salicina.

Não acidificam: arabinose, xilose, melibiose, rafinose, inulina, eritrita, manita, sorbita, dulcita, adonita, ramnose, amigdalina, inosita, nutrose, glicina.

Acidificam facultativamente: glicerina e esculina.

Virulentos, por via peritoneal, para coelhos (26,1%), cobáios (35,7%), ratos (69%) e camondongos (90,4%).

Produzem uma toxina eritematogênica.

Digerem a fibrina humana.

Isolados de sangue, eflorescências epidérmicas e de material necrótico de doentes de Pênfigo Foliaceo.

* * *

Na identificação dos estreptococos isolados de portadores de Pênfigo Tropical houve poucas discordâncias. Assinalemos as principais:

1.°) Apenas três amostras isoladas do sangue não fermentaram a lactose: as de No. 288, 305 e 333.

2.°) Totalmente avirulentas para animais de laboratório foram os estreptococos 243, 288 e 689, todos isolados por hemocultura.

3.°) O estrept. 288 não é fibrinolítico, como veremos adiante, e não foi classificado nos grupos sorológicos A, B e C.

Identificamos apenas três estreptococos inertes em agar-sangue. Duas eram virulentas (estrept. 46 e 368) e os seus caracteres, afóra a produção de hemó-

lise, eram iguais aos *beta*-hemolíticos. O estrept. 90, isolado por hemocultura de um caso frusto, era avirulento e fermentou a rafinose.

* * *

Nos controles, os *Strept. pyogenes* 52B e 55B fermentaram a manita e a amigdalina. Topley & Wilson (56) assinalam que os estreptococos do grupo A raramente fermentam a manita; sôbre a acidificação da amigdalina não encontramos referência.

O estreptococo *alfa*-hemolítico 27 não fermentou a salicina, fermentou a rafinose e produziu a amônia de peptona; o seu extrato não sofreu precipitação em face dos sôros A, B e C. Entretanto, o *Strept.* 45, *beta*-hemolítico, isolado da mesma doente (J. A., obs. 404, diag.: Dermatite Herpetiforme de Duhring), no líquido de bolhas, foi incluido no grupo A.

O estrept. hemolítico 677, não foi classificado sorológicamente, apesar do seu comportamento ecológico e bioquímico ser idêntico ao *Streptococcus pyogenes.*

O estrept. 69B, *beta*-hemolítico, hidrolizou o hipurato de sódio, fermentou a manita, rafinose, sorbita e ramnose e não foi incluido nos grupos sorológicos A, B e C.

CAPITULO IX

PESQUISAS SOBRE AS TOXINAS DOS ESTREPTOCOCOS HEMOLÍTICOS ISOLADOS DE DOENTES DE PÊNFIGO FOLIACEO

A) LIGEIRAS CONSIDERAÇÕES

Sabe-se que o *Streptococcus pyogenes* produz as seguintes toxinas, enzimas ou substâncias "agressivas":

1.º — A *hemolisina, hemotoxina estreptocócica* ou *estreptolisina* (*Blutgift*), que tem a propriedade de lisar os glóbulos vermelhos *"in vitro"*; acredita-se que também possa causar a anemia secundária observada nas infecções estreptocócicas agudas ou crônicas. Todd (34) demonstrou que os estreptococos hemolíticos do grupo A produzem duas variedades sorológicas de estreptolisina: a *estreptolisina O,* assim chamada devido a sua sensibilidade ao oxigênio, e a *estreptolisina S,* cuja denominação indica a sua solubilidade no sôro. A estreptolisina O é antigênica porem a estreptolisina S não é aparentemente antigênica, quando separada do corpo bacilar. As duas estreptolisinas são neutralizadas pelos seus respectivos anticorpos: a *anti-estreptolisina O* e a *anti-estreptolisina S.* Quando os animais são inoculados com culturas vivas de estreptococos hemolí-

ticos do grupo A, há produção de anticorpos para as duas variedades de estreptolisinas.

2.º — A *toxina eritematogênica* ou *eritrogênica* (*Hautgift* ou *Kutangift*), responsavel pelo eritema observado na escarlatina, erisipela e em outras infecções produzidas pelos estreptococos hemolíticos. E' também chamada de *toxina de Dick* (35), por ter êsse autor primeiramente observado que, na escarlatina, tal toxina, em injeção intra-dérmica, produz uma área eritematosa local, verificavel somente nos indivíduos suscetíveis, não imunizados (*reação de Dick*). A toxina eritematogênica não é peculiar aos estreptococos da escarlatina, podendo ser isolada de outros estreptococos hemolíticos (erisipela, febre puerperal, etc.). A reação cutânea pode ser observada em animais de laboratório, mas não com a sensibilidade e intensidade apresentada pelos indivíduos humanos. Diferencia-se da hemotoxina por ser relativamente termo-resistente e dotada de grande estabilidade.

3.º — A *leucocidina* que possue uma ação destrutiva sôbre os granulócitos. Póde ser doseada pelo *método bioscópico* (redução do azul de metileno). Provavelmente relacionada a esta substância é a *toxina organo-necrosante* (*Organgift*).

4.º — A *fibrinolisina* que é uma enzima descrita, em 1933, por Tillet & Garner (36) e que tem a capacidade de dissolver a fibrina humana. A fibrinolisina é secretada com constância pelos estreptococos hemolíticos do grupo A de Lancefield. A fibrinólise, segundo Tillet & Garner, é uma reação específica, por meio da qual se podem diferenciar os estreptococos patogênicos dos saprófitas.

5.º — Uma substância que aumenta a permeabilidade cutânea — o *"spreading factor"* de Duran--Reynalds (37).

6.º — A *leucotaxina* de Menkin (38), que é capaz de lesar os capilares sanguíneos, aumentando a permeabilidade e produzindo edema e trombos linfáticos de fibrina; provavelmente esta substância está relacionada ao fator de difusão de Duran-Reynalds.

Segundo Bier (39) as relações entre êsses vários efeitos não estão ainda completamente esclarecidas.

O nosso estudo se restringe, por enquanto, à pesquisa da *hemólise,* da *toxina eritematogênica* e da *fibrinolisina,* que são, entre as substâncias secretadas pelos estreptococos *beta*-hemolíticos, as mais facilmente demonstráveis.

Ainda inoculamos uma grande série de animais de laboratório, pelas mais diversas vias, a-fim-de verificar a toxicidade de filtrados das culturas de estreptococos hemolíticos, contendo a toxina eritematogênica.

B) AÇÃO ERITROCITOLÍTICA

No capítulo anterior estudamos e verificamos a produção de hemólise em 39 estreptococos isolados do sangue, de efloresc̃encias epidérmicas e de necrópsias de casos de Pênfigo Tropical. Descrevemos que a produção de hemolisina produziu uma área de clareamento do sangue em torno das colônias, não se vendo, pelo exame microscópico, glóbulos vermelhos intactos. Utilizamos para essas pesquisas agar-simples adicionado de 5% de sangue desfibrinado de coelho ou de carneiro. Por ser dificil obtermos rotineiramente sangue desfibrinado de cavalo normal, não seguimos as recomendações de Brown (40), que aconselha, para a verificação da atividade hemolítica dos estreptococos, trabalhar sempre com sangue daquele animal. Todavia, realizamos numerosos controles, usando comparativamente sangue de cavalo, e nunca tivemos qualquer discrepância nos nossos resultados.

Comparação da hemólise produzida em agar-sangue emplacado com a obtida em meio líquido.

Técnica: Adicionar a 0,5 cm³ de cultura de 18 horas de estreptococos (em caldo de carne concentrado ou caldo-glicosado), 0,5 cm³ de hemátias lavadas de carneiro. Incubar em banho-maria a 37°. Leituras após ½, 1, 1½ e 2 horas. No dia anterior, as mesmas amostras devem ser semeadas em placas de agar-sangue.

Quadro XIX

VERIFICAÇÃO DE HEMÓLISE EM MEIO LÍQUIDO

No. do estrept.	Leitura após ½ hora	Leitura após 1 hora	Leitura após 1 ½ h.	Leitura após 2 horas
14	1 +	3 +	4 +	4 +
16	2 +	2 +	2 +	2 +
17	1 +	3 +	4 +	4 +
22	4 +	4 +	4 +	4 +
45	1 +	2 +	3 +	4 +
58	4 +	4 +	4 +	4 +
90	—	1 +	2 +	2 +
71	—	1 +	3 +	4 +
142	—	—	3 +	4 +
153	—	2 +	2 +	2 +
Estrpt. inerte	—	—	—	—
Estrept. *viridans* (27)	—	—	—	—
Test. salina	—	—	—	—
Test. caldo	—	—	—	—

Quadro XX

VERIFICAÇÃO DE HEMÓLISE EM PLACAS DE AGAR-SANGUE

N.° do estrept.	24 hrs. em temperatura ambiente	Incubação a 37° durante 24 hrs.	Prolongamento da observação a 5°, durante 24 hrs.
14	4 +	4 +	4 +
16	—	4 +	4 +
17	4 +	4 +	4 +
22	4 +	4 +	4 +
45	4 +	4 +	4 +
58	4 +	4 +	4 +
90	—	—	—
71	4 +	4 +	4 +
142	4 +	4 +	4 +
153	—	4 +	4 +
Estrept. inerte	—	—	—
Estrept. *viridans* (27)	—	*viridans*	*viridans*

Parece-nos que o método da placa é superior à pesquisa da hemólise em meio líquido.

Os estreptococos 16 e 153, fortemente hemolíticos em agar-sangue emplacado, produziram fraca hemólise em meio líquido.

O estreptococo 27, do grupo *alfa*, foi indiferente em caldo.

A amostra 90, anhemolítica em placas de agar-sangue, produziu ligeira hemólise em meio líquido. Entretanto, o prolongamento da observação das placas em geladeira, como também verificações posteriores, confirmaram o mesmo resultado. Por êsses fatos classificamos o estreptococo 90 como pertencente ao grupo *gama*.

A verificação da hemólise é pesquisa delicada e influenciavel por vários fatores, devendo ser feita com o máximo cuidado técnico. A perda da capacidade hemolítica em nossa opinião, é sempre paralela à perda da virulência. As amostras conservadas em coleção, com repiques contínuos, sem passagem em animais, tendem a tornar-se indiferentes em agar-sangue e avirulentas.

C) AÇÃO ERITEMATOGÊNICA E TOXICIDADE PARA PEQUENOS ANIMAIS

1. Produção da toxina

a) *Meio de cultura utilizado* (33):

Carne de vitelo	425 g
Peptona-proteose "Difco"	20 g
Cloreto de sódio	5 g
Água	1000 cm³
Glicose P. A.	0,02%

Ajustar o pH para 8,2. Autoclavar a 120º durante 20 minutos. Refazer o volume inicial. Ajustar o pH para 8,0. Filtrar em papel N.º 40. Distribuir e esterilizar a 110º durante 20 minutos. Adicionar, no momento de usar, a solução esteril de glicose, na proporção acima referida.

b) *Preparo da toxina*:

Semear amostras selecionadas de estreptococos hemolíticos, de recente isolamento ou com virulência exaltada, no meio de cultura em apreço. Incubar em estufa a 37º durante 7 dias. Filtrar em papel de filtro e em seguida em vela Berkefeld V. Colocar o filtrado obtido em geladeira a 5.º em vidros neutros e escuros, durante dois meses, sob a camada de toluol, para a estabilização da toxina. Ao fim dêsse prazo proceder nova filtração em vela Berkefeld N. retirando-se antes o toluol. Fenicar a 0,5%. Colher assepticamente pequena quantidade da toxina, para sua padronização e verificação de sua esterilidade.

c *Padronização da toxina* (41):

A toxina obtida com o estreptococo da escarlatina (amostra Dochez N. Y. 5, geralmente usada para a reação intra-dérmica de Dick), é assim padronizada: Injeta-se 0,1 cm³ da toxina em várias diluições (1:10.000, 1:7.500, 1:5.000, etc.), por via intra-dérmica, em indivíduos sensiveis, avaliando-se o seu título em unidades cutâneas (*skin test dose*). A presença de área eritematosa, 20 a 24 horas após a injeção, indica reação positiva. Os necessários controles devem ser feitos na mesma ocasião, injetando-se, em regra, idênticas diluições do meio de cultura isento de germes.

d) *Padronização de toxinas obtidas de estreptococos hemolíticos isolados de doentes de Pênfigo Tropical*:

Para as nossas pesquisas iniciais, aquí referidas, utilizamos filtrados recentes, não fenicados, de estreptococos hemolíticos e virulentos, do grupo A de Lansefield, isolados de hemoculturas.

Em dois filtrados (estrepts. 58 e 71), fizemos a padronização por via intradérmica num grupo de 5 pessoas normais. Somente num único indivíduo tivemos reação fortemente positiva (eritema de mais de 40 mm de diâmetro), na diluição de 1:5.000; êsse indivíduo é tambem sensivel à toxina escarlatínica, tendo reagido com filtrado da amostra Dochez N. Y. 5, na diluição de 1:2.000.

Infere-se, pois, que a toxina dos estreptococos 58 e 71 contêm 50.000 S.T.D. por cm^3. A toxina do estreptococo 142, hemolítico, virulento, do grupo A de Lancefield e também isolado de hemocultura, não foi padronizada em indivíduos humanos.

2. Inoculação em animais de laboratorio

(Quadro XXI)

As provas de inoculação foram realizadas com toxinas eritematogênicas dos estreptococos 58, 71 e 142. Esses germes sofreram, previamente, exaltação de sua virulência, matando camondongos em 24 horas, com septicemia fulminante, na diluição de 10^{-6}, por via peritoneal.

Utilizamos 183 animais, assim distribuidos:

a) *21 coelhos* brancos ou de pelagem clara, pesando entre 1.200 a 1.800 g, inoculados pelas seguintes vias: intradérmica *5*, subcutânea *5*, venosa *4*, peritoneal *3* e transocular *4*;

b) *19 cobáios*, brancos ou malhados, pesando entre 250 a 200 g, inoculados pelas seguintes vias: intradérmica *3*, subcutânea *8*, peritoneal *5* e transocular *3*;

c) *41 ratos albinos*, pesando de 120 a 150 g, inoculados pelas seguintes vias: intradérmica *8*, subcutânea *6*, peritoneal *9*, venosa *11*, cerebral *4* e transocular *5*;

d) *102 camondongos albinos*, pesando de 15 a 18 g, inoculados pelas seguintes vias: intradérmica *9*, subcutânea *21*, peritoneal *36*, venosa *18* e cerebral *18*.

O período mínimo de observação dos animais foi de 30 dias.

As quantidades inoculadas, as várias diluições injetadas por via intradérmica e demais ocorrências constam no Quadro XXI.

Os coelhos e cobáios inoculados pelas vias intradérmica e subcutânea foram, antes da inoculação, depilados com pasta de sulfureto de bário. As injeções só foram praticadas depois de verificada a ausência de qualquer irritação da pele.

3. Resultados

a) Na prova de padronização das toxinas demonstramos que os estreptococos hemolíticos do Pênfigo Foliaceo, à semelhança dos outros estreptococos

hemolíticos do grupo A de Lancefield, produzem uma toxina eritematogênica, verifificada em indivíduo humano sensivel. A inoculação de filtrado de estreptococos, na diluição de 1:5.000, provocou 24 horas depois, uma reação positiva. A área eritematosa se manteve durante vários dias, desaparecendo sem deixar qualquer vestígio; a regressão se iniciou ao fim de 72 horas.

b) Coelhos:

As toxinas 58 e 71, provocaram a formação de eritema, quando inoculadas por via intradérmica; as reações variaram de acordo com a sensibilidade de cada animal. Um coelho reagiu com a diluição de 1:50 da toxina 71. A toxina 142, no único coelho inoculado pela via intradérmica (N.º 515), foi inócua.

Pela via subcutânea as toxinas 58 e 71 deram reações fortemente positivas, que se caracterizaram por intenso edema e eritema; em um coelho (N.º 547), houve formação de escara depois de 72 horas; em outros dois (N.º 574 e 569, Fig. 25), observou-se derrame sanguíneo local, 24 horas depois da inoculação que regrediu espontaneamente após alguns dias, sem deixar o menor sinal.

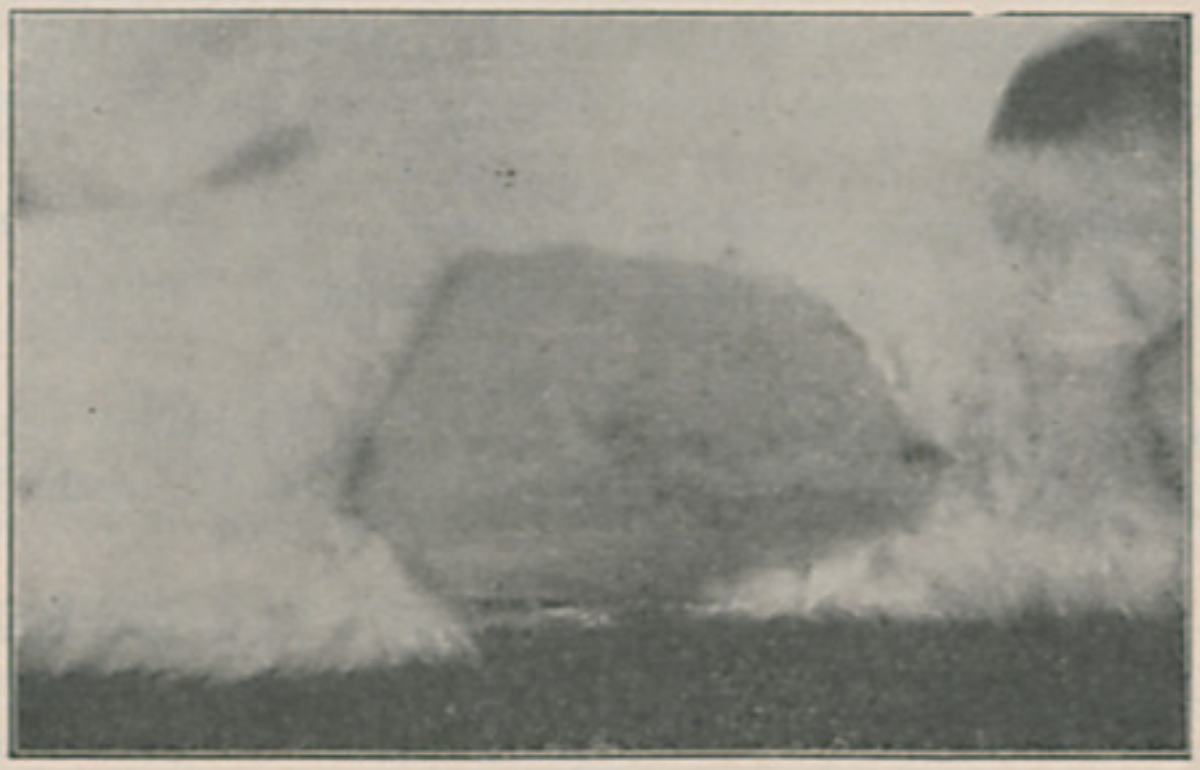

FIG. 25
Derrame sanguineo em coelho inoculado pela via subcutânea.

Pelas vias venosa e transocular as toxinas não provocaram qualquer reação geral; dois coelhos (N.º 501 e 532) faleceram devido a infecções intercurrentes.

Pela via peritoneal podemos considerar as toxinas como destituidas de ação tóxica, visto que o único coelho da série que veio a falecer (N.º 533), não apresentava alterações anátomo-patológicas evidentes.

c) Cobáios:

As toxinas injetadas pela via intradérmica deram reação negativa.

QUADRO XXI

ANIMAIS INOCULADOS COM TOXINA DE ESTREPTOCOCOS ISOLADOS DE PÊNFIGO FOLIACEO

Animal	No. ficha	Toxina inoculada	Via	Quant.	RESULTADO	OBSERVAÇÕES E OCORRENCIAS
Coelho	500	Str. 71 Pura	intr.	0,2	Positiva (+++): grande área eritematosa	Sobreviveu
		1/50			Positiva (+): pequena área eritematosa	
		1/100			Ausência de reação local	
		1/200			Ausência de reação local	
Coelho	573	Str. 71	intr.	0,2	Reação positiva (+): pequena área eritematosa	Sobreviveu
Coelho	530	Str. 58 Pura	intr.	0,2	Reação positiva (++): eritema e edema de média intensidade	Sobreviveu
		1/50			Ausência de reação local	
		1/100			Ausência de reação local	
		1/200			Ausência de reação local	
Coelho	573	Str. 58	intr.	0,2	Reação positiva (+): pequena área eritematosa	Sobreviveu
Coelho	515	Str. 142 Pura	intr.	0,2	Reação positiva (+): pequena área eritematosa	Sobreviveu
		1/50			Ausência de reação local	
		1/100			Ausência de reação local	
		1/200			Ausência de reação local	
Coelho	547	Str. 71	subc.	3,0	Reação positiva (+++): intenso eritema e edema	Escara 72 hs. depois. Sobreviveu
Coelho	574	Str. 71	subc.	3,0	Reação positiva (+++): intenso eritema e edema	Peq. derrame sanguineo local. S.
Coelho	556	Str. 58	subc.	3,0	Reação positiva (+++): intenso eritema e edema	Sobreviveu
Coelho	569	Str. 58	subc.	3,0	Reação positiva (+++): intenso eritema e edema	Peq. derrame sanguineo local. S.
Coelho	554	Str. 142	subc.	3,0	Reação positiva (+): pequeno eritema e edema	Sobreviveu
Coelho	501	Str. 71	v.	2,0	† 10 dias depois	Coccidiose
Coelho	546	Str. 71	v.	2,0	Normal	
Coelho	564	Str. 58	v.	2,0	Normal	
Coelho	516	Str. 142	v.	2,0	Normal	
Coelho	503	Str. 71	perit.	5,0	Normal	
Coelho	533	Str. 58	perit.	5,0	† 13 dias depois.	S/ alt. anatomo-pat. evidentes
Coelho	518	Str. 142	perit.	5,0	Normal	
Coelho	502	Str. 71	tr.	0,2	Normal	
Coelho	532	Str. 58	tr.	0,2	† 18 dias depois	Pneumonia
Coelho	565	Str. 58	tr.	0,3	Normal	
Coelho	517	Str. 142	tr.	0,3	Normal	
Cobáio	504	Str. 71	intr.	0,2	Ausência de reação local. Normal	
Cobáio	534	Str. 58	intr.	0,2	Ausência de reação local. Normal	
Cobáio	519	Str. 142	intr.	0,2	Ausência de reação local. Normal	
Cobáio	548	Str. 71	subc.	2,0	Ausência de reação local. Normal	
Cobáio	562	Str. 71	subc.	2,0	Ausência de reação local. Normal	
Cobáio	563	Str. 71	subc.	3,0	Ausência de reação local. Normal	
Cobáio	537	Str. 58	subc.	2,0	Ausência de reação local. Normal	
Cobáio	559	Str. 58	subc.	2,0	Reação positiva (++): área eritematosa não muito extensa	Sobreviveu
Cobáio	566	Str. 58	subc.	2,0	Reação positiva (++): eritema e edema de média intensidade	Sobreviveu
Cobáio	567	Str. 58	subc.	3,0	Reação positiva (++): eritema e edema de média intensidade	Sobreviveu
Cobáio	555	Str. 142	subc.	2,0	Reação positiva (+++): intenso edema e eritema. Normal	Escara 72 hs. depois. Sobreviveu
Cobáio	506	Str. 71	perit.	2,0	Normal	
Cobáio	536	Str. 58	perit.	3,0	† 17 dias depois	Peritonite
Cobáio	570	Str. 58	perit.	2,0	Normal	
Cobáio	571	Str. 58	perit.	3,0	Normal	
Cobáio	521	Str. 142	perit.	3,0	Normal	
Cobáio	505	Str. 71	tr.	2,0	Normal	
Cobáio	535	Str. 58	tr.	2,0	Normal	
Cobáio	520	Str. 142	tr.	0,2	Normal	
Ratos(2)	511	Str. 71	intr.	0,1	Ausência de reação local. Normal	
Ratos(2)	551	Str. 71	intr.	0,1	Ausência de reação local. Normal	
Ratos(2)	542	Str. 58	intr.	0,1	Ausência de reação local. Normal	
Ratos(2)	528	Str. 143	intr.	0,1	Ausência de reação local. † R. 1. 30 dias depois	R. 1: inf. intercurrente
Ratos(2)	549	Str. 71	subc.	1,0	Ausência de reação local. Normal	
Ratos(2)	560	Str. 58	subc.	1,0	Ausência de reação local. Normal	
Ratos(2)	556	Str. 142	subs.	1,0	Ausência de reação local. Normal	
Ratos(3)	514	Str. 71	per t.	1,0	Normal	
Ratos(3)	514	Str. 71	perit.	2,0	Normal	
Ratos(3)	514	Str. 71	perit.	3,0	Normal	
Ratos(3)	545	Str. 58	perit.	1,0	Normal	
Ratos(3)	545	Str. 58	perit.	2,0	Normal	
Ratos(3)	545	Str. 58	perit.	3,0	Normal	
Ratos(3)	529	Str. 142	perit.	1,0	Normal	
Ratos(3)	529	Str. 142	perit.	2,0	Normal	
Ratos(3)	529	Str. 142	perit.	3,0	Normal	
Ratos(3)	512	Str. 71	v.	0,5	Normal	
Ratos(3)	512	Str. 71	v.	1,0	† 34 dias depois	R. 2: inf. intercurrente
Ratos(3)	512	Str. 71	v.	2,0	Normal	
Ratos(2)	550	Str. 71	v.	2,0	Normal	
Ratos(2)	543	Str. 58	v.	2,0	Normal	
Ratos(2)	527	Str. 142	v.	1,0	Normal	
Ratos(2)	527	Str. 142	v.	2,0	Normal	
Ratos(2)	513	Str. 71	ce.	0,05	† R. 1. 34 dias depois	R. 1: inf. interc. R. 2 normal
Ratos(2)	552	Str. 71	ce.	0,05	Normal	
Ratos(2)	544	Str. 58	tr.	0,1	Normal	
Ratos(3)	526	Str. 142	tr.	0,1	Normal	
Cam.(16)	507	Str. 71	intr.	0,1	Ausência de reação local. Normal	
Cam.(16)	538	Str. 58	intr.	0,1	Ausência de reação local. Normal	
Cam.(16)	522	Str. 142	intr.	0,1	Ausência de reação local. Normal	
Cam.(16)	553	Str. 71	subc.	1,0	Ausência de reação local. Normal	
Cam.(16)	561	Str. 58	subc.	1,0	Ausência de reação local. † 1 camondongo 32 dias depois	Cam. 1 inf. interc. Rest. N.
Cam.(16)	557	Str. 142	subc.	1,0	Ausência de reação local. Normal	
Cam.(16)	510	Str. 71	perit.	0,5	Normal	
Cam.(16)	510	Str. 71	perit.	1,0	Normal	
Cam.(16)	541	Str. 58	perit.	0,5	Normal	
Cam.(16)	541	Str. 58	perit.	1,0	Normal	
Cam.(16)	525	Str. 142	perit.	0,5	Normal	
Cam.(16)	525	Str. 142	perit.	1,0	Normal	
Cam.(16)	508	Str. 71	v.	0,5	Normal	
Cam.(16)	539	Str. 58	v.	0,5	† 1 camondongo 21 dias depois	Cam. 1 não necrop. Rest. normais
Cam.(16)	523	Str. 142	v.	0,5	Normal	
Cam.(16)	509	Str. 71	ce.	0,05	Normal	
Cam.(16)	540	Str. 58	ce.	0,05	Normal	
Cam.(16)	524	Str. 142	ce.	0,05	Normal	
Ca. (3)	572	Str. 58	subc.	1,0	Ausência de reação local. Normal	

Pela via subcutânea as toxinas 58 e 142 provocaram a formação do edema e eritema; num cobáio (N.º 555), que teve reação fortemente positiva, houve a formação de escara 72 horas depois.

Um cobáio inoculado pela via peritoneal apresentou peritonite na necrópsia; dois outros animais, inoculados pela mesma via e com a mesma toxina, comportaram-se normalmente durante todo o período de observação.

Nada observamos com a inoculação das toxinas pela via transocular.

d) Ratos e camondongos:

Os murídeos foram insensiveis às inoculações das toxinas, não apresentando quaisquer sintomas anormais, cutâneos ou gerais.

D) AÇÃO FIBRINOLÍTICA (Quadro XXII)

1. Estreptococos e plasmas utilizados

a) Estreptococos:

Para as provas de digestão da fibrina humana, trabalhamos com 16 amostras isoladas de penfigosos, cuja origem é a seguinte:

6 isoladas por hemocultura;
4 " de eflorescências epidérmicas;
4 " em necrópsias.

A título de controle, realizamos as mesmas pesquisas em estreptococos hemolíticos isolados de doentes de Dermatite Herpetiforme de Duhring, de úlceras na perna e de sarcoma do braço com metástases. Também procedemos a prova nu'amostra de enterococo.

b) Plasmas:

Além do plasma de indivíduo normal achamos interessante usar plasmas de doentes de Pênfigo Tropical, em vários estádios clínicos da dermatose:

I — fase de invasão bolhosa;
II — dermatose crônica generalizada;
III — caso benigno não generalizado, com recrudescência bolhosa;
IV — dermatose em regressão;
V — forma frusta.

2. Técnica utilizada (39)

a) Cultura de 24 horas em caldo-soro. Centrifugar.

b) Plasma. Receber 10 cm³ de sangue humano em um tubo contendo o pó obtido por evaporação de 0,5 cm³ de uma solução a 4% de oxalato de potassio. Centrifugar.

Acompanhou-nos nas provas de toxicidade o dr. Celso Brandão, a quem somos gratos.

QUADRO XXII

REAÇÃO DA FIBRINÓLISE

No. estreptococo	PROCEDÊNCIA	Plasma 579 Invasão bolhosa Obs. 443	Pl. 577 — Dermatose crônica generalizada. Obs. 508	Pl. 576 — Caso benigno. Recrudescência bolhosa. Obs. 457	Plasma 618 Ferida fresta Obs. 577	Plasma 581 Dermatose em regressão. Obs. 583.	Plasma Humano Normal	TESTEMUNHO — somente a mistura, sem germes.	OBSERVAÇÕES
58	Hemocultura	CP	CP	L	L	L	L	CT	Patogênico para animais de laboratório.
71	Hemocultura	CP	L	L	L	L	L	CT	Idem
131	Hemocultura	L	L	L	L	L	L	CT	Idem
142	Hemocultura	CP	L	L	L	L	L	CT	Idem
330	Hemocultura	CT	CT	CT	L	L	L	CT	Idem
153	Liq. bolhas	CP	CP	L	L	L	L	CT	Idem
276	Liq. bolhas	CT	CT	L	L	L	L	CT	Idem
320	Crostas	L	L	L	L	L	L	CT	Idem
332	Liq. bolhas	L	L	L	L	L	L	CT	Idem
247	Necrópsia	L	CT	L	L	L	L	CT	Idem
248	Necrópsia	L	L	L	L	L	L	CT	Idem
291	Necrópsia	CT	CP	CP	CP	L	L	CT	Idem
292	Necrópsia	CP	CP	L	L	L	L	CT	Idem
293	Necrópsia	CP	L	L	L	L	L	CT	Idem
317	Necrópsia	L	L	L	L	L	L	CT	Idem
288	Hemocultura	CT	CT	CT	CP	CP	CP	CT	Não patogênico para animais de laborat.
200	Liq. bolhas Dermatite Duhring .	CP	CP	L	—	L	L	CT	Patogênico para animais de laboratório.
27	Hemocultura Dermatite Duhring .	CT	CT	CT	—	CT	CP	CT	*Strept. viridans*
404	Necrópsia Sarcoma do braço ..	CT	CT	CT	—	CT	CP	CT	Patogênico para animais de laboratório.
69B	Pus Úlcera da perna ...	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	
46B	*Strept. faecalis* ...	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	

c) Solução de cloreto de cálcio a 0,25%.

d) Misturar:

Sobrenadante da cultura	0,5 cm³
Plasma oxalatado	0,2 cm³
Salina fisiológica	0,8 cm³
Solução de cloreto de cálcio a 0,25%	0,25%

e) Incubar em banho-maria a 37°. Leituras após ½, 1, 3 e 24 horas.

3. Resultados

São altamente interessantes os resultados da reação de fibrinólise no plasma de penfigosos, em comparação com o plasma normal.

Como se verifica no Quadro XXII, usamos em nossas experiências 15 estreptococos hemolíticos e virulentos isolados de Pênfigo Foliaceo. Estabelecendo percentagens, levando em consideração somente essas amostras patogênicas, teremos os seguintes resultados:

	Invasão bolhosa	Dermatose generalizada	Caso benigno	Forma frusta:	Dermatose em regressão	Plasma normal
Coagulação . . .	60 %	46,6 %	13,3 %	6,6 %	0 %	0 %
Liquefação . . .	40 %	53,4 %	86,7 %	93,4 %	100 %	100 %

A interpretação imunológica dêsses achados será discutida por nós mais adiante, mas os seguintes fatos devem ser imediatamente realçados:

I — os estreptococos *beta*-hemolíticos virulentos, isolados de material patológico de Pênfigo Tropical, são fibrinolíticos;

II — a maior percentagem de coagulação foi no doente em que a dermatose se estabelecera recentemente;

III — no portador de dermatose crônica generalizada o impedimento da fibrinólise foi inferior ao caso de invasão bolhosa, ainda que bem elevada;

IV — no caso benigno (em recrudescência bolhosa) e na forma frusta aquí estudados, a percentagem de coagulação sofreu uma queda, com tendência a aproximar-se do plasma normal;

V — a fibrinólise no plasma do caso com dermatóse em regressão, em vias de cura clínica, não foi inibida, sendo o resultado idêntico ao plasma normal.

O estreptococo 288, avirulento para animais de laboratório, não digeriu a fibrina humana, confirmando o conceito de Tillet & Garner (36), que consideram a reação da fibrinólise como diferenciadora dos estreptococos patogênicos dos não patogênicos.

Entretanto, o estreptococo 404, classificado sorologicamente no grupo A, é patogênico para ratos e camondongos e não realizou a fibrinólise em plasma humano, mostrando que o carater diferencial estabelecido por Tillet & Garner não é absoluto.

A amostra 200, hemolítica, altamente patogênica para animais de laboratório e sorologicamente pertencente ao grupo A de Lancefield, não liquefez os plasmas de penfigosos em invasão bolhosa e com a dermatose generalizada; liquefez os plasmas dos casos benigno e com a dermatose em regressão, como também o plasma normal. Êsse estreptococo foi isolado de líquido de bolhas de um menino afetado com Dermatite Herpetiforme de Duhring (fig. 15).

O estreptococo 27, do grupo *alfa,* isolado de hemocultura de doente de Dermatite de Duhring (Fig. 22), não é fibrinolítico, apesar de ser patogênico para camondongos.

Os dois outros estreptococos de controle (69B, isolado de úlcera da perna e o 46B, enterococo), não realizaram a fibrinólise nos diversos plasmas estudados.

CAPITULO X

DISCUSSÃO DAS PESQUISAS REALIZADAS. OUTROS ASPECTOS CLÍNICO-EXPERIMENTAIS RELACIONADOS COM O PROBLEMA.

OS ESTREPTOCOCOS EM DERMATOLOGIA

Em 1883, dois anos depois da descoberta do estreptococo por Pasteur, Chamberlain & Roux, foi isolado em cultura pura por Fehleisen o agente etiológico da erisipela, sendo esta a primeira estreptodermia descrita.

Sabouraud (42), no início deste século, demonstrou pela primeira vez o papel dos estreptococos nas dermatoses vulgares e descreveu uma série de moléstias nas quais essas bactérias eram responsabilizadas como agentes microbianos. Por estreptodermias, naquela ocasião, foram classificadas as seguintes dermatoses: impetigo vulgar, ectima, elefantíase *nostra,* intertrigo ordinário, impetigo sêco da face e as afecções daí por diante chamadas como estreptodermites crônicas. Tal opinião foi baseada na presença do estreptococo em eflorescências cutâneas e confirmada por uma série de observações clínicas. A escola francesa, posteriormente, ampliou as observações de Sabouraud e admitiu que o estreptococo se desenvolve na pele com extraordinária frequência, podendo determinar uma multiplicidade de tipos mórbidos cutâneos. Segundo Gougerot (43) e Milian (44), as seguintes dermatoses podem ser classificadas com estrepcococ-

cias: erisipela; linfangites reticulares e tronculares; elefantíase *nostra* dos membros inferiores, do lábio superior, etc., quando o derma e o hipoderma são atingidos; impetigo contagioso de Tilbury Fox e todas as suas formas; impetigo sêco da face ou o gorduroso, associado à seborréia do couro cabeludo; impetigo-ectima bolhoso dos membros inferiores; impetigo ulceroso (rúpia); estomatite impetiginosa nos cantos da boca (*perleche*); sifilóide pápulo-erosivo perianal de Jacquet; queratite flictenar; paraqueratoses secas (pitiríase róseo, etc.) e gordurosas (pseudo-tinha amiantácea de Alibert, etc.); prurigo infeccioso; intertrigo retro-auricular e das pregas articulares; disidrose infecciosa aguda; pênfigo epidêmico dos recem-nascidos (moléstia de Ritter); e, toda a *gama* das dermo-epidermites microbianas difusas eritêmato-escamosas, de grande polimorfismo lesional. A demonstração da natureza estreptocócica dessas dermatoses, segundo os autores franceses, se estriba em:

1. Provas bacteriológicas: existência do estreptococo nas lesões de recente formação ou nas zonas de extensão em cultura pura; estimativa do número de germes em comparação com casos de controle.

2. Intradermoreações positivas.

3. Provas experimentais: reprodução das lesões por inoculação voluntária em indivíduos normais.

4. Provas clínicas: evolução e resultados terapêuticos por tratamentos adequados.

As idéias de Sabouraud não foram totalmente aceitas, como também o conceito atual ampliado dos seus discípulos. A erisipela é reconhecida como sendo produzida por um estreptococo *beta*-hemolítico pertencente ao grupo *A*. A etiologia estreptocócica da elefantíase *nostra*, das linfangites, da celulite flegmonosa difusa, do impetigo contagioso e do ectima dos membros inferiores é agora admitida pela maioria dos autores. Os dermatologistas ainda se mostram reservados sôbre as outras estreptodermias, porque os estreptococos podem ser encontrados na pele em estado de saprofitismo, como em afecções cutâneas nas quais a etiologia estreptocócica pode ser excluida.

Já Frederic (45), em 1901, demonstrou a presença de estreptococos numa percentagem de 7,5%, em 160 partes de pele normal; em diversas afecções cutâneas, entre as quais casos de impetigo, encontrou estreptococos em 53,7%.

Flehme (46), em 1920, revelou a presença de 15% de estreptocccos em epiderme normal, resultando dêste fato que, a simples presença dos estreptococos em uma lesão externa, não significa causa etiológica.

Percival (47), em 1929, achou que os estreptococos são habitantes do tegumento externo em número escasso e calcula que somente 7,5% como mínimo e 15,0% como máximo dos indivíduos normais albergam êsse germe no revestimento cutâneo.

Entretanto Milian, reclamando a importância dos estreptococos nas dermatoses rotuladas como estreptodermites, diz que há quem recuse o papel etiológico dessas bactérias em tais doenças da pele, porque podem ser encontradas em estado saprofítico no envólucro epidérmico de indivíduos normais. Objeta êste argumento, lembrando as experiências de Photinos (48), realizadas em seu laboratório em 1927. Photinos pesquisou o estreptococo na pele normal de 50 pessoas sem qualquer erupção cutânea. As culturas microbianas foram feitas de material colhido na face, no dorso do nariz, nos sulcos naso-genianos e pregas retro-auriculares. O estafilococo esteve sempre presente em todas as culturas. O estreptococo foi cultivado da raspagem de 32 pessoas, ou seja numa proporção de 64%. Os casos negativos (36%) se referiam a indivíduos que nunca tiveram qualquer lesão estreptocócica nem outros antecedentes dermatológicos. Nos casos positivos, a anamnese mostrou passado de pitiríase da face e do couro cabeludo, furunculose, acne e foliculite, dermatoses a estreptococos ou de associação estáfilo-estreptocócica frequente. Com estas pesquisas Photinos, que foi discípulo de Sabouraud, pretendeu demonstrar que das pessoas que não tiveram lesões estreptocócicas ou como tal consideradas, as epidermoculturas eram negativas para êsse germe.

Haxthausen (49), também em 1927, estudando o problema e usando um meio com cristal violeta, a-fim-de aproveitar a ação bacteriostática dessa substância sôbre os estafilococos e facilitar o crescimento dos estreptococos nos meios de cultura, reviu a questão e chegou a resultados bastante interessantes. Fez 600 culturas de pele de indivíduos normais e com afecções cutâneas diversas. Em 92 casos normais encontrou estreptococos numa percentagem de 7,6%. O material para exame foi colhido do tronco, braço, couro cabeludo, pregas inguinais, axilas e coxas. Os resultados confirmaram a presença acidental dos estreptococos sôbre a pele normal, ainda que êles sendo mais raros do que os estafilococos. Em doenças cutâneas de origem não estreptocócica, demonstrou a presença dos estreptococos em 15% dos casos; não levou em consideração aqueles complicados com impetigo ou outras dermatoses, cuja origem estreptocócica é reconhecida. Nas lesões úmidas os resultados positivos foram em maior percentagem. Nas dermatoses cuja origem estreptocócica foi reconhecida por Sabouraud as suas verificações podem ser resumidas como segue:

1) Impetigo e ectima: a origem estreptocócica foi confirmada. De 68 casos 60 foram positivos; os negativos já tinham sido tratados com antissépticos.

2) Pênfigo epidêmico dos recem-nascidos: as pesquisas revelaram a origem estafilocócica.

3) Intertrigos: O intertrigo retro-auricular é de origem estreptocócica; quanto às outras formas clínicas acredita que são infecções secundárias, porque na maior parte demonstrou a presença de cogumelos.

4) Pitiríase simples, eczema seborreico e eczematides: apresentam resultados dificeis de julgar. No pitiríase sêco do rosto, demonstrou a presença do estreptococo em 40 dos 54 casos estudados, permitindo concluir por sua origem estreptocócica. Na afecção chamada de dermatose médio-torácica e no pitiríase circinado do corpo, teve resultados negativos, sobretudo em lesões secas. Nas eczematides e eczemas, a presença do estreptococo é inconstante e supõe que êsse germe não constitue a etiologia direta dessas afecções.

Considerando a importância atribuida à escama, como elemento infectante na escarlatina, Salassa (50), em 1940, estudou a distribuição topográfica dos germes na pele de indivíduos escarlatinosos durante as diversas fases da doença e na convalescença. Excluiu, dêste estudo, os anaeróbios obrigatórios e votou especial atenção para os estreptococos hemolíticos. Salassa verificou que a pele das pessoas atingidas de escarlatina é muito rica em germes, especialmente na face, mãos e pés. Independente da fase clínica da moléstia e da região cutânea, conseguiu isolar estreptococos hemolíticos em 38% dos casos examinados. Os estreptococos foram isolados nos períodos inicial, exantemoso e descamativo da doença. Após êsse último período é dificil isolar estreptococos hemolíticos e depois de 15-17 dias da moléstia um resultado positivo deve ser considerado excepcional. Salassa estudou 50 casos de escarlatina e os exames bacteriológicos foram executados com material obtido da fronte, região anterior do tórax, quadrante inferior do abdomen, região dorsal do pé, face anterior do braço e região dorsal da mão.

A nossa impressão é que êste amplo papel atribuido aos estreptococos na Dermatologia deveria ser revisto por um prisma mais imuno-bacteriológico, não se descuidando, entretanto, dos fatores individuais e gerais que propiciam a implantação dêsses micróbios no revestimento cutâneo dos infectados.

Nos trabalhos que referimos linhas acima, com exceção do de Salassa, que foi orientado para a pesquisa do estreptococo da escarlatina, quasi nenhuma alusão encontramos sôbre a classificação e sorologia dos estreptococos. Houve uma nítida tendência em assinalar a sua presença, sem referir às suas propriedades intrínsecas e patogenicidade. Nem mesmo é referida a elementar pesquisa de hemólise que constitue, hodiernamente, apenas o passo inicial para a classificação bioquímica e sorológica dêste grupo de bactérias, de grande importância na patologia.

Abstraindo os trabalhos brasileiros, apenas os seguintes autores fazem referência sôbre a capacidade hemolisante dos estreptococos isolados de casos de Pênfigo: McEvem (13), Artom (15), Ciani (19), Manca (20) e Grace (21), isolaram estreptococos hemolíticos; Welsh (22) diz que as amostras de estreptococos que isolou produziram uma larga e intensa zona esverdeada nos meios sólidos com sangue.

A classificação adotada para distinguir os estreptococos pela produção de hemólise é a de Brown (39), que distinguiu 4 tipos:

1. O tipo *alfa* ou *viridans* que produz descoloração esverdeada em agar-sangue em placas, com hemólise parcial ao redor das colônias. Uma zona clara exterior pode-se desenvolver guardando a cultura na geladeira.

2. O tipo *beta* ou *hemolítico* que, pela produção da hemotoxina, produz uma zona de clareamento ao redor das colônias, rigorosamente definida. Ao microscópio não se vêm eritrócitos intactos. Não há aumento da zona de hemólise pela conservação da placa na geladeira.

3. O tipo *alfa-primo*, intermediário entre os dois primeiros, que produz uma zona hemolítica turva, moderada, na qual podem ser encontrados microscopicamente glóbulos vermelhos intactos.

4. O tipo *gama* ou *inerte* que não produz nem coloração verde, nem halo de hemólise.

Lancefield (31), observou que os estreptococos hemolíticos podiam ser divididos em grupos sorológicos, graças aos seus componentes antigênicos. Conseguiu isolar uma fração protêica ácido-soluvel a qual denominou *proteina M* e um *carbohidrato C*, grupo-específico, que permite separar os estreptococos hemolíticos em vários grupos. Outras duas substâncias foram ainda bem caracterizadas: a *nucleoproteina P* e o *carbohidrato S*.

Lancefield distinguiu inicialmente 5 grupos, por meio de reações de precipitação:

1. O *grupo A* que é composto pelas amostras virulentas de origem humana, classificadas como *Streptococcus pyogenes*.

2. O *grupo B* que inclue o estreptococo da mastite bovina, o *Streptococcus agalactiae*.

3. O *grupo C* que é constituido por amostras hemolíticas humanas e animais cujo comportamento biológico é idêntico, de um modo geral, ao *Strept. pyogenes;* a espécie melhor estudada é o *Strept. equi*.

4. O *grupo D* do qual fazem parte amostras isoladas do intestino humano e do queijo.

5. O *grupo E* que é formado por algumas amostras isoladas do leite.

Os achados de Lancefield estimularam pesquisas por essa correta via de estudos e os grupos *F, G, H* e foram acrescentados aos 5 grupos iniciais.

Hare, Pauli & Corbun (51), pela precipitação da substância M com soros tipo-específicos, dividiram o grupo A de Lancefield em 28 sub-grupos.

Griffith (52), pelo método da aglutinação em lâminas, com soros absorvidos, classificou os estreptococos hemolíticos de origem humana em 30 tipos, dos quais 26 foram incluidos no grupo A e os restantes nos grupos C e G.

E' interessante anotar que, segundo as verificações de Todd (53), apenas os três grupos de estreptococos hemolíticos que comumente infectam o homem (grupo A, C e G), produzem a estreptolisina O. Já a estreptolisina S é produzida sómente pelos diferentes tipos de estreptococos hemolíticos do grupo A. A estreptolisina S do grupo A é grupo-específica.

Recentemente, depois dos trabalhos de Sherman (54), foram adotados métodos para a classificação biológica dos estreptococos que têm sido usados para diferenciar as bactérias em geral. Algumas dessas provas merecem ser mencionadas: temperatura ótima, temperatura máxima com sobrevida, crescimento em meio de cultura com pH a 9.0, crescimento em presença de solução de NaCl a 6.5%, crescimento em agar-sangue biliado, atividade fibrinolítica e outras menos importantes.

Gay (55) relata que as variedades de estreptococos primariamente patogênicas para o homem e animais, são aquelas que se classificam como hemolíticas. Evidentemente, existe uma relação entre a potencialidade hemotóxica e patogenicidade, ainda que não se tenha explicado êste mecanismo. Mas, de qualquer maneira, está mais ou menos demonstrado que, quando a virulência falta ou é quasi nula, a hemotoxina está ausente. A virulência e a capacidade de invasão dos estreptococos hemolíticos, dependem, além de outros fatores, da produção da leucocidina, da estreptolisina, da fibrinolisina e de uma substância denominada *fator de difusão de Duran-Reynolds* (*spreading factor*).

Platon, Dwan & Hoyt (56) afirmam que nas estreptococias "the clinical picture is determined by a number of factors, such as the portal of entry, the tissue infected and, most important of all, by the properties of the organism which characterize it as virulent and invasive, together the toxic substances secreted and the immunologic reactions of the host to these biological circumstance".

Lembremos aquí as belas palavras de Bordet (57): "L'étude de l'infection et celle l'immunité sont inseparables. La virulence du microbe est son immunité vis-a-vis de l'organisme; l'immunité de l'organisme est sa virulence pour le microbe. On doit soumettre à une analyse approfondre les proprietés d'attaque des microbes dont l'ensemble constitue la virulence, et les capacités defensives de l'organisme, dont l'association donne immunité, sans perdre de vue que le microbe qui attaque doit aussi se defendre".

Os estreptococos do grupo *alfa* ou viridescentes não formam toxinas soluveis, nem hemolisina e são avirulentos ou de baixa virulência para animais de laboratório; são tidos como agentes mais comuns da endocardite sub-aguda bacteriana e das infecções focais. Não conhecemos referência alguma sôbre sua existência nas lesões das dermatoses rotuladas como estreptodermias.

Os estreptococos anhemolíticos ou do grupo *gama* geralmente são considerados como destituidos de patogenicidade e de nula significação na produção de

doenças cutâneas ou gerais; são, quasi sempre, avirulentos para animais de laboratório. Como os do grupo *alfa*, êles são capazes de produzir, em menor escala, endocardite sub-aguda, infecções das vias urinárias ou ser causa de infecções focais. Germes dêsse grupo têm sido encontrados no intertrigo, porém, seu papel como agente de tal dermatose tem sido posto em dúvida.

Segundo Topley & Wilson (58) a grande maioria dos cocos encontrados no revestimento cutâneo não são patogênicos para homens e coelhos; os patogênicos encontrados em maior número, são os estafilococos da variedade *aureus*.

Kolmer & Tuft (41) dizem que a maioria dos estreptococos encontrados na cavidade bucal são do grupo *gama* (inertes) e *alfa* (viridescentes). Somente 7% dos indivíduos normais possuem estreptococos hemolíticos potencialmente virulentos na mucosa pituitária e naso-faringe, sendo o número dêsses micróbios bem mais elevado durante as infecções das vias respiratórias superiores. Apenas em 4% de pessoas hígidas foram encontrados estreptococos hemolíticos do grupo A na epiderme; os estreptococos anhemolíticos foram isolados com maior frequência; possivelmente a contaminação da pele pode ser originária das vias respiratórias. As pesquisas de Salassa na escarlatina, onde os estreptococos hemolíticos existem de 80 a 100% no naso-faringe, durante a fase aguda da moléstia, vêm de encontro a essa suposição de Kolmer & Tuft; as partes expostas, sem a proteção das vestes, são as regiões mais ricas em germes, sobretudo de estreptococos hemolíticos; no período de convalescença, em que há tendência ao desaparecimento dos estreptococos, êles excepcionalmente são encontrados no tegumento externo.

Como se vê, a concepção atual é de que os estreptococos hemolíticos raramente habitam a epiderme normal. Além do mais, o revestimento cutâneo-mucoso constitue a primeira linha de defesa que se opõe inespecificamente à penetração dos micróbios e parece possuir um complexo mecanismo de auto-desinfecção, que é responsavel pelo rápido desenvolvimento dos germes vivos côbre êle. As experiências de Colebrook (59) a êste respeito são muito interessantes: êste autor verificou que quando se depõem estreptococos hemolíticos sôbre a epiderme, dentro de poucos minutos diminue o seu número: 30.000.000 de estreptococos que seguiram à deposição nos 3 minutos iniciais, há uma redução na primeira hora para 1.722.000 e ao fim de 2 horas para 7.000. Idênticas observações foram efetuadas com o *Proteus vulgaris*, pneumobacilo de Friedländer e colibacilo. Arnold & colaboradores (82) verificaram, em numerosas experiências, que culturas vivas de *Escherichia coli*, *Ebertella typhosa* e *Salmonella enteriditis* não são recuperadas depois de 10 minutos de contacto com a pele da face palmar da mão. Com o *Staphylococcus aureus*, nessa série de experiências, houve uma redução inicial de 82% em 10 minutos, porém o germe é ainda isolado depois de muitas horas, o que explica a frequência dos estafilococos no revestimento cutâneo e principalmente nas fendas epidérmicas.

OS ESTREPTOCOCOS DO PÊNFIGO FOLIACEO. A TOXINA ERITEMATOGÊNICA. REAÇÃO DA FIBRINÓLISE

Os estreptococos hemolíticos do Pênfigo Tropical foram identificados ao *Streptococcus pyogenes* ROSENBACH, espécie tipo do gênero *Streptococcus.*

Da espécie *Strept. pyogenes* fazem parte as amostras hemolíticas pertencentes ao grupo sorológico A, isoladas em infecções humanas de vários tipos, produzindo ocasionalmente infecções em animais e raramente encontradas no leite.

Bier (39) observa que todo estreptococo hemolítico, quer seja isolado do pús de um abcesso, de uma angina lacunar ou de uma angina escarlatinosa, deverá ser rotulado como *Streptococcus pyogenes,* pois não existem caracteres morfológicos, bioquímicos ou sorológicos suficientes para diferenciar o estreptococo da escarlatina ou da erisipela, etc.

Gay (55), discorrendo sôbre a ubiquidade dos estreptococos e sôbre a variedade das moléstias a êles atribuidas, diz que é preciso reconhecer que um determinado microorganismo pode produzir muitas doenças e também que muitos germes podem produzir uma lesão mais ou menos idêntica.

Nos trabalhos norte-americanos não encontramos uniformidade nos caracteres ecológicos e bioquímicos dos estreptococos isolados de dermatoses filiadas ao grupo do Pênfigo.

O "bacilo de Eberson" (9)-*Bacterium pemphigi* — mais tarde incluido entre os estreptococos, tem como principais caracteres: Germe extremamente pequeno nas primeiras gerações, ovóide, cocóide e pleomórfico. Tende a formar grupamentos compactos. Acidifica a glicose e a glicerina e não tem ação sôbre a lactose, maltose, sacarose, manita, rafinose e inulina. Anaeróbio. Patogênico para cobáios e coelhos. Avirulento para macacos.

Os estreptococos isolados por Welsh (22) são anaeróbios estritos no primeiro isolamento. As colônias produzem orla esverdeada em agar-sangue (*viridans*). Fermentam a dextrose, maltose, manita, sacarose, levulose, galactose e salicina; não fermentam a rafinose, inulina, arabinose, xilose, dulcita e inosita. Virulentos para coelhos, cobáios, ratos e camondongos, especialmente para os últimos; as lesões cutâneas observadas nos animais de laboratório se aproximam das do Pênfigo.

McEven (13) faz a descrição de estreptococos hemolíticos originários de doente de Pênfigo cujo comportamento nos hidratos de carbono é o seguinte: acidificação positiva para dextrose, levulose, galactose, maltose, sacarose, dextrina e salicina; negativa para lactose e manita.

Grace (21) isolou do líquido de bolhas e do sangue cardíaco de necrópsia, de um caso de Pênfigo Vulgar e de outro de Pênfigo Vegetante, 6 amostras de

estreptococos hemolíticos, identificando-as pelo esquema de Holman (60). Obteve os seguintes resultados: 2 amostras foram classificadas no grupo *subacidus* (lactose + manita —, salicina —); 3 produziram fermentações do grupo *pyogenes* (lactose + manita — salina +); e, a última, no grupo *infrequens* (lactose + manita + salicina +).

O mesmo não aconteceu conosco na identificação dos estreptococos originários de penfigosos.

As 39 amostras *beta*-hemolíticas que estudamos foram duma uniformidade quasi que absoluta, afóra raras exceções, já assinaladas por nós, na fermentação dos açúcares e patogenicidade para animais de laboratório.

Rantz (61), recentemente, aplicou a classificação bio-sorológica em 392 estreptococos hemolíticos e anhemolíticos de origem humana. Dos 32 estreptococos isolados em necrópsias apenas um foi classificado no grupo A, a maior parte (12 amostras) no grupo D (enterocôcos) e os restantes nos grupos B, C, F eG ou não grupados. Nas nossas pesquisas todos os estreptococos que classificamos sorologicamente eram do grupo A. Talvez êsse achado sirva para fortalecer a suposição, que adiante fazemos, de serem os estreptococos isolados das necrópsias de Pênfigo procedentes, possivelmente, em sua maioria, da epiderme.

A toxina eritomatogênica de Dick & Dick (35), possue, entre outras, três principais características:

a) Grande estabilidade, não se transformando espontaneamente em toxóide, como as toxinas diftérica e tetânica;

b) Relativa termo-resistência, resistindo a 95° durante 45 minutos;

c) Especificidade ao homem, produzindo um eritema localizado quando injetada em pequena quantidade; maiores quantidades em indivíduos particularmente sensíveis, podem produzir um eritema generalizado, com febre e mau estar.

Os animais geralmente não são muito sensíveis à toxina eritrogênica. Segundo a maioria dos autores, em coelhos, ela pode produzir um eritema por via intra-dérmica ou sub-cutânea, mas não tão nítido e duradouro quanto no homem; a sua dose letal sendo muito volumosa (5 a 10 cm^3, via intravenosa).

Rosenow (62) indica porcos e carneiros como animais adequados para a dosagem da toxina eritematogênica; aparentemente só apresentaram sensibilidade cerca de 10 vezes menor do que o homem, podendo-se, portanto, aplicar a toxina em diluições de 1:10 até 1:100.

Teichmann (63) não observou reações cutâneas em outros animais, além do cavalo e porco, pela injeção intra-cutânea de filtrados de estreptococos hemolíticos isolados de escarlatina.

Em nossas experiências os coelhos reagiram por via intradérmica (até a diluição de 1/50) e por via sub-cutânea, observando-se ainda derrames sanguíneos e formação de escara no ponto de inoculação.

Nos cobáios obtivemos formação de edema e eritema por inoculação sub-cutânea.

Por outras vias, a toxina eritematogênica foi sem ação nesses dois animais.

Ratos e camondongos foram insensiveis às inoculações praticadas por diversas vias.

Demonstramos também que a toxina poude provocar, em alta diluição, uma reação eritematosa em pessoa sensivel.

Em 25 doentes de "Fogo Selvagem", com várias formas clínicas da moléstia, experimentamos as toxinas 58 e 71 (ambas dosando 50.000 S.T.D.) e filtrados de outros estreptococos hemolíticos provenientes de penfigosos. Nesse grupo não havia nenhum doente com a forma frusta. As inoculações foram feitas até a diluição de 1:1.000 por via intradérmica. Não observamos qualquer sintoma anormal, cutâneo ou geral.

A hipótese mais plausivel da falta de reação é supor-se que a existência de antitoxinas circulantes neutralizaram a toxina. Sabe-se, além do mais, que a anti-eritema-toxina neutraliza especificamente a toxina eritematogênica *"in vivo"* e *"in vitro"*.

De qualquer maneira, os nossos achados parecem estabelecer os seguintes fatos:

1.º — Os estreptococos originários do Pênfigo Tropical secretam uma toxina eritematogênica.

2.º — Diluições dessa toxina injetada em penfigosos não provocaram eritema local, pressupondo a existência de uma antitoxina neutralizante na circulação.

3.º — Como um estreptococo hemolítico do grupo A é isolado com facilidade das lesões cutâneas de Pênfigo Foliáceo e pode passar para a corrente sanguínea ou acarretar outras complicações, sugerimos que seria útil tentar:

a) Demonstrar a toxina eritematogênica e sua antitoxina no organismo dos penfigosos.

b) Realizar provas intra-dérmicas, nos moldes da reação de Dick, nas zonas focos e particularmente nas pessoas que vivem em contacto com os portadores de Pênfigo, visto a existência de aparentes "epidemias familiares"; os indivíduos sensíveis seriam imunizados com a própria toxina, graduada em unidades cutâneas (S.T.D.).

c) Transformar a toxina eritematogênica em toxóide e tentar uma imunização ativa dos doentes. Poderá ser associada ou não a

vacinas mortas por aquecimento mitigado, feitas com culturas jovens de germes de recente isolamento ou virulentos, segundo a técnica recomendada por Loewenthal (64).

d) Tentar uma imunização passiva nos doentes de Pênfigo, usando um soro misto e homólogo, anti-tóxico e anti-bacteriano. Seria também interessante provar a administração simultânea de soro e sulfanilamidas.

O soro anti-estreptocócico deve possuir em alto grau opsoninas tipo-específicas para germes virulentos. Segundo Platon, Dwan & Hoyt (56) o anti-soro ideal para o tratamento de infecções de estreptococos do grupo A, tanto na escarlatina quanto em outras entidades clínicas, deve possuir:

1.º — abundância de anticorpos grupo-específicos e tipo-específicos;

2.º — riqueza em anticorpos de todos os produtos secretados pelos estreptoccos (toxinas soluveis, substâncias agressivas, enzimas);

3.º — homologia.

Dizem os citados autores que a neutralização da toxina eritematogênica, produzida em quantidades variáveis por qualquer dos 30 tipos hemolíticos da classificação de *Griffith,* é muito desejavel. Entretanto, outros produtos tóxicos dos estreptococos, tais como a leucocidina, a estreptolisina, a fibrinolisina, os "spreading and invasive factors", não têm recebido consideração adequada dos sorologistas. Os soros antitóxicos estreptocócicos têm a propriedade de neutralizar a toxina eritrogênica, mas carecem de qualquer propriedade anti-bacteriana e anti-invasiva. A aplicação de soros heterólogos de cavalo causam reações que podem predispor a uma invasão bacteriana violenta.

A capacidade de digerir a fibrina humana *"in vitro"* é um carater próprio da maioria dos estreptococos hemolíticos, particularmente dos pertencentes ao grupo A. Todas as amostras hemolíticas e virulentas procedentes de material colhido em penfigosos produziram a liquefação do plasma humano normal. Porém, em presença de plasma de doentes de Pênfigo Foliáceo, nem todas tiveram tal comportamento: na fase de invasão bolhosa e nos casos de dermatose crônica generalizada a inibição da fibrinólise foi em maior percentagem (60% e 46,6%, respectivamente); no caso benigno a percentagem de impedimento foi de 13,3% e na forma frusta de 6,6%; no plasma do doente em vias de cura a inibição foi nula, sendo a reação idêntica à do plasma normal.

Êsses fatos fazem acreditar na existência, no plasma dos portadores do "Fogo Selvagem", desde os primórdios da moléstia, da *anti-fibrinolisina,* anticorpo cuja presença já foi verificada em outras infecções produzidas pelos estreptococos hemolíticos, como a escarlatina, erisipela, angina lacunar aguda, etc.

Como não se conhece exatamente o papel da fibrinolisina na patogenia das infecções por estreptococos hemolíticos, é lógico que também se desconheça a função da anti-fibrinolisina. Sabe-se, todavia, que a fibrinólise é inibida pela adição de anti-soro estreptocócico.

Não padece da menor dúvida que tais achados demonstram que no Pênfigo Tropical existem anticorpos estreptocócicos na corrente sanguínea, e a presença da anti-fibrinolisina, num caso inicial, constitue precioso argumento em favor da nossa hipótese, adiante defendida, de haver uma *toxemia precoce* nessa dermatose.

Em outra parte dêste capítulo discutiremos as diferenças bacteriológicas existentes entre as formas clínicas generalizadas e a forma frusta, benigna e localizada. Acreditamos que a presença quasi nula da anti-fibrinolisina na forma frusta possa ser outro carater adicional para o descrime.

A nossa apreciação sôbre a fibrinolisina e a anti-fibrinolisina ainda deve ser encarada com a necessária reserva. Estudamos aquí a prova fibrinólise em relação aos estreptococos. Em outro trabalho pretendemos estudá-la mais intensamente, utilizando, porém, grande número de plasmas de penfigosos.

A ESTREPTOCOCCIA CUTÂNEA NO PÊNFIGO FOLIACEO E NA DERMATITE HERPETIFORME DE DUHRING

Das pesquisas retro-referidas ficou cabalmente demonstrada a existência no Pênfigo Foliáceo, desde os primórdios da doença, de uma extensa e intensa infecção estreptocócica cutânea. Parece que a infecção é epidérmica, provavelmente não atingindo o derma e o hipoderma.

A presença de estreptococos durante a fase de invasão bolhosa, nos elementos crostosos ou no líquido de bolhas purulentas, foi de 100%. Não se pode, todavia, afirmar que a sua presença esteja ligada diretamente à formação da bolha — que é a lesão patognomônica do Pênfigo — visto que todos os exames bacteriológicos de bolhas recentes e contendo líquido citrino foram negativos para estreptococos.

Na fase aguda, dos 16 casos que examinamos, com exceção de um único, todos os estreptococos isolados pertenciam ao grupo *beta*-hemolítico. Nesse caso de exceção, do qual isolamos estreptococos inertes, o Pênfigo foi de grande benignidade, regredindo rapidamente. Nos outros doentes a dermatose evoluiu classicamente, afetando mais tarde todo o tegumento cutâneo, com tendência à cronicidade.

Nas formas generalizadas crônicas o estreptococo hemolítico constitue o elemento bacteriano predominante nas lesões externas. A sua presença é de 33,33% no líquido de bolhas recentes e límpidas e de 100% nas bolhas purulentas e lesões crostosas. A presença de estreptococos hemolíticos, em cultura pura no líquido de bolhas límpidas ou purulentas, parece demonstrar, segundo nossas observações, ser grave o caso clínico, com tendência do estreptococo passar à corrente sanguínea. Do Quadro II, com exceção apenas de dois, todos os doentes apresentados faleceram; em dois casos, entre os 5 relatados, a hemocultura foi positiva para estreptococos do grupo *beta*.

Possivelmente, os resultados mais interessantes no estudo da infecção cutânea, foram os que conseguimos na chamada forma frusta, cujo aspecto clínico-morfológico se aproxima do síndromo de Senear & Uscher, segundo Vieira (65), Rabello Junior (66) e Artom (29). Na flora bacteriana das lesões tegumentares residiria uma das diferenças essenciais entre a forma frusta e as outras ou tipos clínicos do "Fogo Selvagem", que nem mesmo a histologia conseguiu diferenciar. A maioria dos casos por nós examinados, não mostrou a presença de estreptococos hemolíticos. A presença dêsses germes significaria a possibilidade de um pênfigo frusto, localizado e benigno, se transformar rapidamente em pênfigo generalizado e grave, sob o influxo de uma causa que no momento nos é ainda despercebida, possivelmente uma diminuição da resistência geral, com queda das defesas imunitárias cutâneas e humorais. Nada pudemos deduzir, após minuciosa anamnese e exame clínico cuidadoso dos doentes nos quais observamos êstes fatos. Resulta, pois, que todos os casos frustos devem ser sistematicamente submetidos a exames bacteriológicos das lesões cutâneas, a-fim-de defender o doente de uma possivel generalização da dermatose, submetendo-se a cuidados higieno-dietético-medicamentosos, de modo a conservar sempre o estado geral e as defesas imunitárias antibacterianas em boas condições. A ausência de estreptococos hemolíticos nas formas frustas, parece-nos um dos caracteres mais importantes, tanto para o descrime com as outras formas clínicas do Pênfigo Foliaceo, quanto para o prognóstico da evolução de um determinado caso clínico.

Acreditamos ser de toda oportunidade referir os achados de Aragão (67, 68 e 69) relativamente ao carater diferencial entre o alastrim ou varíola mansa e a varíola, através da flora bacteriana secundária existente nas pústulas. Segundo Aragão um dos feitios mais caracteristicos do alastrim é a ausência da febre secundária, que julga ser devido que as pústulas nesta moléstia não são invadidas senão muito raramente pelos estreptococos, ao contrário da variola em que essas bactérias podem ser consideradas como micróbios satélites. No alastrim as pústulas são geralmente infectadas pelos estafilococos *albus* e *aureus*. A raridade dos estreptococos no pús das pústulas do alastrim se explica, talvez, pela benignidade das lesões e pelo não enfraquecimento das defesas do organismo. Ao

contrário disso, na varíola, as lesões mais profundas e outras condições ainda pouco conhecidas, estabelecem um meio muito favoravel para o seu desenvolvimento. Daí o fato dos estreptococos serem considerados germes simbióticos na varíola, os quais mais tarde, graças à sua enorme proliferação e virulência adquiridas, se tornam responsáveis por uma série de acidentes secundários, invadindo o resto do organismo, gerando septicemias etc.. A diferenciação estabelecida por Aragão entre o alastrim e a varíola, muito se aproxima do descrime bacteriológico, que aquí analisamos, entre a forma frusta do Pênfigo Tropical, benigna e localizada, geralmente sem febre e acidentes secundários e as formas generalizadas agudas ou crônicas, onde a febre de supuração e as complicações devidas aos estreptococos constituem regra, com predominância nítida da infecção estreptococócica na fisionomia clínica cutânea e geral.

Com o síndromo de Senear & Uscher, pelo que pudemos verificar, não houve ainda a preocupação de distingui-lo das outras formas clínicas do Pênfigo por simples exames bacteriológicos das eflorescências epidérmicas. A única referência que encontramos sôbre o diagnóstico diferencial do síndromo de Senear & Uscher, por processo bacteriológico de laboratório, foi num comentário de Welsch (22) que, examinando dois sôros de doentes atingidos por essa modalidade de Pênfigo, pelo método da motilidade cataforética dos estreptococos, obteve resultados negativos com antígeno de Pênfigo e fortemente positivos com o de estreptococos isolados de casos de lupus eritematoso.

Nos casos de regressão e curas observadas no Pênfigo Tropical, a impressão que se pode tirar das epidermoculturas é bastante interessante. As involuções clínicas parecem estar ligadas à presença ou ausência dos estreptococos hemolíticos. Os seguintes achados reforçam esta opinião:

1) Nos dois únicos casos considerados clinicamente curados que examinamos não conseguimos isolar estreptococos hemolíticos.

2) Dos 8 convalescentes examinados, em 5 dos quais isolamos estreptococos hemolíticos, ainda possuiam *reliquats* do Pênfigo e de quando em vez apresentavam surtos bolhosos de pequena intensidade, limitados a pequenas áreas do tegumento externo; não se pode garantir nestes casos que se trate de uma regressão definitiva da dermatose. Temos o exemplo de uma doente (A. L. V., obs 463, Figs. 5 e 6, analisada nas formas generalizadas crônicas), que tivera uma regressão temporária das lesões cutâneas.

3) No caso cuja regressão se deu mais rapidamente, não foram obtidos estreptococos hemolíticos das lesões regressivas da face (M. L., obs. 583, analisada nos casos em regressão).

4) Em um caso de regressão cujo estudo fizemos na fase de invasão bolhosa (J. T. V., obs. 436, Figs. 1 e 2), isolamos estreptococos do grupo inerte;

a involução rápida dêsse caso poderia ser atribuida à ausência de estreptococos hemolíticos.

Sem dúvida, a elevada percentagem de estreptococos hemolíticos, presentes nas lesões tegumentares dos penfigosos, desde os primeiros meses de moléstia, faz pensar que se trate de uma raça especial desses micro-organismos, com *epidermotropismo* natural ou adquirido. Darier (70), estribado na sua reconhecida capacidade de observação, admitiu que o terreno individual representaria relevante papel na evolução das piocóccias externas. Acreditou mesmo que a exaltação por passagens sucessivas, talvez pudesse explicar as auto-inoculações, a contagiosidade, a persistência de algumas lesões epidérmicas e a constante pululação microbiana no foco patológico inicial.

A escarlatina é hoje encarada e aceita pela maioria dos autores como uma infecção devida a um estreptococo hemolítico do grupo A, e as provas para tal concepção consistiram numa série de observações feitas no próprio homem, ao lado de uma série de provas imunológicas. Desde de 1921 (Kolmer & Tuft), que se reconhece que os estreptococos possuem uma relação etiológica com a doença, principalmente porque as complicações secundárias, como adenite cervical, abcessos peritonsilares, otites médias, sinusites supurativas e artrites, foram provadas ser de origem estreptocócica.

Não tencionamos nem temos elementos para atribuir ao estreptococo a responsabilidade etiológica do Pênfigo Foliáceo. Todavia, durante todo o decorrer da nossa exposição, demonstramos amplamente a importância dessa bactéria na evolução da moléstia, provocando acidentes e complicações, às vezes fatais para os doentes. Do lado cutâneo, as complicações secundárias devidas a ela são bastante comuns, como erisipelas, linfangites, enfartamentos ganglionares, abcessos, etc.. As Figs. 26, 27 e 28 são bastante elucidativas a tal respeito. A Fig. 28 é de um aspecto frequente nos doentes de "Fogo Selvagem", simulando uma pseudotinha amiantácea de Alibert, doença do couro cabeludo que é tida pela escola francesa como de origem estreptocócica.

Segundo Simonds, Taylor & Arnoff (71), os estreptococos hemolíticos são menos frequentes nos paises tropicais, fato que consideram de importância para explicar a ausência ou raridade de algumas doenças nessas zonas. A incidência de reações negativas pelo teste de Dick nos paises tropicais é mais alta onde a escarlatina é relativamente rara. Os autores acima citados estão de certo modo com a razão. Não resta a menor dúvida que em nosso País doenças produzidas por estreptococos, como a escarlatina e o reumatismo estreptocócico, são de incidência menor que nos paises de clima frio e temperado. Mas, como explicar a prevalência dos estreptococos hemolíticos no quadro nosológico do Pênfigo Tropical?

Relativamente ao diagnóstico diferencial do Pênfigo Foliáceo com a Dermatite de Duhring, Artigas & Mourão exararam a sua opinião em trabalho publicado em 1939 (73), dizendo naquela ocasião que somente a evolução clínica *a posteriori*, aliada à prova terapêutica com determinados medicamentos, que dão resultados na doença de Duhring e permanecem sem ação no "Fogo Selvagem", como é o caso do arsênico, permitiria fazer a diferenciação entre essas dermatoses. Pouco progresso fizemos até a presente data e quasi nada podemos adicionar ao ponto de vista daqueles autores.

Pelo exame bacteriológico das lesões cutâneas a presença de estreptococos hemolíticos no Pênfigo Foliáceo é de 80%. Dos 5 casos de Dermatite de Duhring que examinamos, em dois isolamos estreptococos *beta*-hemolíticos do líquido de bolhas. Parece que a gravidade da dermatose pode estar relacionada com a flora microbiana externa. Assim é que, no caso de S. G. P. (Figs. 16, 17, 18),

Fig. 26

Hipertrofia da orelha de uma mulher com Pênfigo, doente há 11 anos. Sabourad (72), em 1937, devido a êste aspecto clínico, expressou a seguinte opinião a respeito da etiologia do Pênfigo Tropical: "Je crois a son origine parasitaire et l'elephantiasis des oreilles me ferait chercher du côté du streptocoque".

cuja evolução foi rápida e benigna, não isolamos estreptococos, sendo isolados *Staph. aureus* do líquido de bolhas purulentas. Com bastante detalhe estudamos um caso grave de Dermatite de Duhring (J. A., Figs. 22, 23) hoje clinicamente

FIG. 27
Elefantíase e lesões papilomatosas na perna esquerda de uma mulher com Pênfigo, doente há 7 anos.

curado. Nesses casos isolamos estreptococos *alfa*-hemolíticos do sangue e estreptococos *beta*-hemolíticos de lesões bolhosas. De outro caso do qual isolamos

FIG. 28
Carapaça crostosa, aspecto muito frequente, simulando tinha pseudo-amiantácea de Alibert, em doente de Pênfigo Foliaceo, na fase de invasão bolhosa, sofrendo da moléstia há 4 mêses.

estreptococos hemolíticos no líquido de bolhas limpidas e purulentas (M. C., Fig. 15), na ocasião do exame apresentava um estado geral bom e não nos foi possivel acompanhar a evolução clínica da dermatose.

Do ponto de vista dermatológico é lícito acrescentar outro sinal básico para a perfeita diagnose do Pênfigo Tropical com a Moléstia de Duhring: no "Fogo

Selvagem" há predileção no início da dermatose para a parte médio-torácica (regiões para-esternal e inter-escapular) e para a face (região malar, em forma de vespertílio), tanto nas formas bolhosas como nas frustas. Nos casos de Dermatite Herpetiforme tal não se dá, não tendo a localização inicial predileção para qualquer região. Chamamos, particularmente, a atenção para as fotografias do doente S. G. P. (Figs. 16, 17, 18), cuja evolução e localização da dermatose, vêm de encontro ao nosso modo de pensar.

Os conceitos aquí emitidos sôbre a Dermatite Herpetiforme de Duhring ainda devem ser encarados com certa reserva, visto que o número de doentes que tivemos em nosso serviço é mínimo para estudos de tal natureza, dada a raridade da afecção em nosso País.

HEMOCULTURAS POSITIVAS

As hemoculturas praticadas sistematicamente nos doentes de Pênfigo, na data de sua matrícula no Serviço do Pênfigo Foliáceo ou entrada no hospital (Instituto "Adhemar de Barros"), revelou-nos que em 12,5% elas foram positivas para estreptococos, e em 3,3% para estafilococos. A letalidade foi alta para as primeiras (737%) e baixa para as últimas (20%).

Os estreptococos hemolíticos aliam as suas atividades de bactérias tipicamente hemolíticas com aquelas de germes de grande capacidade de invasão, sendo por isso muito frequentes nos processos septicêmicos. As amostras altamente virulentas são as de invasores mais rápidos e vigorosos de tecidos, não só atuando por progressão como tambem por intoxicação focal e geral. A toxina eritematogênica do estreptococo difere das outras exotoxinas pela sua resistência ao calor, especificidade ao homem e dependência de sua ação por uma prévia sensibilização individual. Está perfeitamente demonstrado que a toxina escarlatínica existe desde os primeiros dias de doença na urina e no sangue, sendo rapidamente neutralizada pela injeção de antitoxina.

Dada a extrema frequência dos estreptococos hemolíticos nas efloresc̃ências cutâneas dos penfigosos, desde o perínd̃o inicial da moléstia, é justo que uma dúvida possa surgir: no Pênfigo Tropical existe uma septicemia ou uma bacteriemia?

Como muito bem acentua Coutinho (74), não há um síndromo característico das septicemias, por isso que elas estão ligadas a uma etiologia múltipla, mas, embora possam ser profundamente diversas as manifestações locais ou viscerais, há uma fenomenologia única nas manifestações gerais; qualquer que seja o germe responsavel, os sintomas das septicemias oferecem no seu conjunto, salvo um ou outro detalhe, um certo grau de uniformidade, variando apenas quanto à intensidade, conforme o germe e sua virulência e ao poder defensivo dos tecidos.. Entre os sintomas mais importante está a febre, que também pode va-

riar sob os mais diferentes tipos, não tendo nenhum aspecto peculiar. A febre, progressivamente elevada, é variável, polimorfa ou mais ou menos irregular ou contínua, sub-contínua, remitente ou intermitente; em casos de septicemia de marcha sub-aguda pode haver hipotermia por falência das defesas orgânicas.

Exatamente o que nos chamou a atenção e nos levou a praticar sistematicamente hemoculturas, foi o quadro térmico apresentado por muitos dos penfigosos durante a evolução da moléstia: em determinados períodos, sem causa aparentemente explicavel, há uma elevação térmica proteiforme, dos mais variados tipos, de duração efêmera ou, em menor proporção, de carater permanente, sendo êstes os casos de desfecho rápido; o acme pode atingir até 40°5. Os gráficos 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8 são muito elucidativos. Acreditamos mesmo, e pretendemos voltar a êste assunto em próximo trabalho, que a percentagem de hemoculturas positivas seria muito maior se fossem praticadas nos períodos térmicos ascencionais, em qualquer dos tipos clínicos generalizados.

Os doentes de Pênfigo que faleceram com hemoculturas positivas para estreptococos, como se vê no Quadro IX, e que na ocasião do exame tiveram seu estado geral classificado como *mau* ou *precário*, apresentavam um quadro clínico de profunda toxi-infecção, entremeado de fases enganadoras de acalmia. O exame hemocitológico confirmou tal suposição, sendo encontradas as seguintes alterações: 1) anemia intensa do tipo hipocrômico; 2) leucócitos nos limites normais e frequentemente leucopenia; 3) neutrocitose com desvio degenerativo para a esquerda, com presença de granulações tóxicas de Naegeli-Gloor e vacuolizações no citoplasma e alterações degenerativas nucleares; 4) nos casos mais graves os eosinófilos eram ausentes ou bem diminuidos; 5) linfopenia e, em menor número de casos, linfocitose. Possivelmente, em quasi todos os doentes dêsse grupo, houve uma septicemia do tipo sub-agudo, pois que, em numerosos, pudemos fazer a verificação de controle, tendo as hemoculturas confirmado a existência, de uma estreptocemia. Indiscutivelmente nas septicemias qualquer que seja a sua origem, a hemocultura é o meio decisivo para o diagnóstico, quando confirmada.

Os únicos casos com estado geral *mau* ou *precário* e hemoculturas positivas para estreptococos que sobreviveram, foram os doentes: R. E. (obs. 238, estrep. 58) e A. M. (obs. 153, estrep. 486). Entretanto, em ambos a evolução clínica foi de uma verdadeira *septicemia*.

Provavelmente tiveram *bacteriemia*:

1) G. S. (obs. 301, estrept. 22) que, 1 ano depois da hemocultura positiva e 48 horas antes da morte, foi submetida à nova cultura do sangue com resultado negativo; no dia seguinte do óbito efetuou-se uma punção cardíaca e as semeaduras revelaram o crescimento de estreptococos hemolíticos, estafilococos dourados e bacilos esporulados (Quadros IX, XV e XVI).

2) N. D. (obs. 492, estrept. 14), doente de forma distrófica, teve hemocultura positiva para estreptococos; um ano depois faleceu e a punção cardíaca praticada 8 hrs. após a morte, deu resultado negativo (Quadros IX e XV).

Dos doentes que sobreviveram, cujo quadro de temperatura, aliada ao exame clínico e evolução posterior da moléstia nos autoriza a dizer que tiveram *simples bacteriemia* são os seguintes: M. B. (obs. 482, estrept. 298), V. C. T. (obs. 9, estrept. 297) e J. M. (obs. 11 e estrept. 205).

Relativamente ao caso de forma fruma (E. V., obs. 403, estrept. inerte 90), não acompanhamos a sua evolução clínico-bacteriológica e devido a êste fato abstemo-nos de dar opinião.

A inexistência de hemoculturas positivas durante a fase de invasão bolhosa e a observação de que mais de 2/3 dos doentes que estudamos serem acometidos de Pênfigo há 2 anos ou menos, permitem-nos fazer algumas suposições do maior interesse:

1) Enquanto houver zonas estensas de pele sã os estreptococos e estafilococos não passam para a corrente sanguínea.

2) Durante a fase de invasão bolhosa, que pode durar de 1 a 9 meses, a resistência individual dos doentes é ainda um grande fator contra a invasão sanguínea dos piococos.

3) Logo depois da generalização da dermatose, sendo o organismo do indivíduo atacado de Pênfigo Foliáceo, privado parcial ou totalmente das funções de um dos mais importantes orgãos de proteção e excreção, como é o envólucro cutâneo, há uma queda da resistência, possibilitando não só a invasão dos piococos, gerando bacteriemias ou septicemias, como a absorção de toxinas.

4) Talvez o motivo principal da maioria dos doentes de Pênfigo não sobreviverem, depois de dois anos de moléstia, seja exatamente condicionado pela *suposição* 3. E' notória a profunda transformação porque passam os doentes quando a dermatose se generaliza: imediatamente se estabelece uma impressionante queda do estado de nutrição; na maior parte dos casos há a impossibilidade da movimentação, não podendo os doentes caminharem; as lesões cutâneas na transição da fase eritêmato-bolhosa-exsudativa para a fase eritrodérmica-esfoliativa são intensamente dolorosas, incômodas e purulentas; há exaltação da dermalgia; sobreveem as alopécias, as quedas das unhas e dos dentes, os edemas das extremidades, as disfunções das glândulas endocrínicas e toda a gama de complicações secundárias. Êsse é o período de maior sofrimento dos penfigosos.

5) Acreditamos que a *toxemia* deva ser precoce, desde os primeiros meses de doença e desde que existam nas eflorescências cutâneas piococos toxígenos. Mas, estabelecida a invasão da dermatose a toda a epiderme, é possivel que daí por diante se estabeleça uma *toxemia* permanente e a sua intensidade sendo pro-

porcional ao teor antitoxico do organismo; essa intoxicação tanto pode ser causada pelos estreptococos hemolíticos como pelos estafilococos toxígenos. Como em algumas estreptococcias se tem demonstrado a presença precoce da toxina estreptocócica, é justo que também se formule esta hipótese no Pênfigo Tropical, em que as zonas atingidas pela dermatose são muito mais extensas em comparação, por exemplo, com a angina escarlatínica.

Aschcar (75), estudando a imunidade anti-estafilocócica, analisou o título antitóxico de 5 casos de Pênfigo Foliáceo, encontrando uma média de 6,45 U. A., portanto, notavelmente elevada. Em indivíduos normais a média maior alcançou o título de 1,88 U. A., num grupo de pessoas cuja idade variava de 11 a 17 anos.

6) Parece estar em jogo uma ou mais causas tóxicas, atuando sôbre as glândulas endocrínicas nos casos de Pênfigo. As toxinas secretadas pelos germes patogênicos existentes no tegumento externo podem estar entre ésses fatores causas. E' possivel que a toxemia, hipótese ainda passivel da maior reserva, concorra para as disfunções e atrofias das glândulas de secreção interna, observadas posteriormente à eclosão do "Fogo Selvagem". Guimarães & Mourão (76), em estudos clínicos-experimentais, encontraram num grupo de 37 doentes um único indivíduo normospérnico, portador de forma frusta, com a dermatose localizada no tórax anterior e posterior; nos outros casos, em que a dermatose era generalizada os doentes eram impotentes, oligospérmicos ou azoospérmicos. Com o desaparecimento ou regressão das lesões cutâneas há um retorno da função sexual e da espermogênese. O caso curado que aquí estudamos (A. A., pág. 175) teve o exame de esperma normal. Ainda no trabalho de Guimarães & Mourão, as fotografias dos casos com regressão e cura clínica mostram-nos a volta dos caracteres sexuais secundários, a-pesar-de um certo grau de hipogonadismo. Nas mulheres fatos dessa ordem são mais evidentes e dois déles merecem ser mencionados: Guimarães (77), em 60 doentes de Pênfigo, encontrou fluxo mestrual normal em apenas uma doente; em todas as outras encontrou hipomenorréia ou ausência de fluxo mestrual e em 4 casos menopausa; a atrofia mamária foi observada em 81% das pacientes. Possuimos na nossa casuística observações de casos que depois de curados clinicamente tiveram gestação normal e conseguiram amamentar os seus filhos. Mourão & Guimarães (78), em outro trabalho, entre os caracteres diagnósticos do Pênfigo Foliaceo infantil, citaram êstes:

a) quando um indivíduo é atingido de Pênfigo antes da puberdade, há sempre retardo do crescimento e na maioria das vezes uma parada, devido a uma disfunção da hipófise anterior (formas distróficas);

b) o Pênfigo na infância é acompanhado de hipopituitarismo e hipogonadismo.

Se há cura clínica do Pênfigo antes da puberdade, pode haver nomalização das funções da hipófise anterior, desenvolvendo-se o indivíduo normalmente, como temos observado mais de uma vez. O caso curado clinicamente que já citamos (A. A., pág. 175) é um exemplo.

7) Confirmando a *suposição 6*, da existência de uma ou mais causas tóxicas secundárias nos casos crônicos, Alayon (78), em relatório preliminar, ainda inédito, diz textualmente: "O que mais nos impressionou no exame macroscópico dos órgãos internos dos cadáveres de Pênfigo, na sua forma clínica, foi sem dúvida, o acentuado grau de atrofia que apresentam. A par da atrofia muscular generalizada, da escassez de panículo adiposo, das alterações articulares, já notadas clinicamente, nos doentes de Pênfigo, cuja moléstia data de muito tempo, pudemos observar constantemente acentuada atrofia do miocárdio, suprarrenal, tireóide, orgãos genitais do homem e da mulher. O quadro anatômico em geral é o da microsplanquiúria, sendo a nosso ver a atrofia orgânica de natureza provavelmente secundária, uma vez que não a pudemos observar num caso, em que as primeiras manifestações do "Fogo Selvagem" eram de achado relativamente recente".

8) Provavelmente, além da *toxemia*, pode-se suspeitar como causa tóxica concomitante, a presença de uma *sapremia*, por absorção de produtos de decomposição epidérmica e produzida pelas bacterias da infecção externa. Aventamos aqui a suposição de poder ser atribuida a essas duas causas, entre outras, a temperatura sub-febril vesperal que se observa nos doentes de Pênfigo, desde a fase inicial, e que perdura durante toda a evolução da moléstia.

No "Fogo Selvagem", além dos estreptococos produzirem septicemia e bacteriemia, mostramos a possibilidade dêles condicionarem um estado contínuo de toxemia, conjuntamente com os estafilicocos. Os achados anátomo-patológicos revelaram em numerosos casos, a existência de processos inflamatórios (*sepsis cronica*), como: hiperplasia e tumefacção das células reticulares do fígado (células de Kupfer); tumefação do baço e correspondente hiperplasia da polpa vermelha; hiperemia e atividade hematopoiética intensa da medula óssea. Êstes achados anatomo-patológicos podem ser atribuidos tanto a infecção cutânea, toxemia e septicemia, quanto às infecções intercorrentes, entre as quais a broncopneumonia e a tuberculose pulmonar.

Compulsando os relatórios anátomo-patológicos, não nos foi possivel encontrar os processos que caracterizam as piemias (lesões metastáticas, focos de ne-

---

Consignamos aquí os mais sinceros agradecimentos ao nosso distinto colega Dr. Fernando L. Alayon por facilitar a nossa tarefa colocando ao inteiro dispor toda a sua documentação e observações ainda inéditas. Devemos frizar que Alayon nos esclareceu que as suas opiniões aquí exaradas constituem uma impressão não definitiva, pois que julga por enquanto insuficiente o número de necrópsias que realizou de casos de Pênfigo Foliaceo. Alguns dos seus resultados já foram dados à publicidade (65).

crose). Coutinho (74), no capitulo das septicemias do seu bem documentado livro, professa que, às vezes, a septicemia, só por si, sem determinar metátases viscerais, processos inflamatórios ou supurativos, conduz à morte por ação tóxica. E' a septicemia pura. E' o caso das septicemias agudas por estreptococos virulentos. Outras septicemias podem produzir, em vez de processos supurativos, simples fenômenos inflamatórios nas vísceras: são as septicemias com processos inflamatórios não supurados.

Muito interessante é a relação que existe entre hemoculturas positivas para estreptococos e a tuberculose no Pênfigo. Em 29 necrópsias de casos de Pênfigo, Alayon encontrou 7 com lesões de tuberculose ou seja uma percentagem de 24,1%. Nos 7 casos atingidos de tuberculose foram feitas hemocultura em vida. Em 4 doentes a hemocultura foi positiva para estreptococos e apresentavam um quadro clínico típico dos processos sipticêmicos: os doentes C. M. M. (obs. 422, estrept. 71) e A. J. F. S. (obs. 439, estrept. 30) de evolução agudas; e E. P. (obs. 264, estrept 142) e C. F. L. (obs. 293, estrept. 305 do tipo subagudo).

A tuberculose é alimentada por consideráveis fatores que se conjugam para propiciá-la. Nas formas exsudativas de tuberculose não se pode dizer anatomicamente se o processo tuberculoso se instalou recentemente ou foi reativado por causas intercorrentes com diminuição da resistência. Êste conceito se aplica perfeitamente nos casos de Pênfigo: teria a tuberculose se instalado antes ou depois da moléstia penfigosa? A septicemia estreptocócica seria uma causa de diminuição da resistência para o ataque do bacilo de Koch ou então a tuberculose fez com que os estreptococos ganhassem a corrente sanguínea?

A INVASÃO CADAVÉRICA POR ESTREPTOCOCOS HEMOLÍTICOS

Dos trabalhos por nós citados sôbre a presença de estreptococos em casos de Pênfigo, apenas dois A.A. fizeram referência sôbre o seu isolamento em necrópsias. Mc Even (13), na necrópsia de um caso de Pênfigo Cronico, isolou estreptococos hemolíticos de pús de abcesso do pescoço, no baço e do líquido céfalo-raquidiano, associados a bacilos Gram positivos e a estafilococos dourados; os estreptococos possuiam os mesmos caracteres bioquímicos daqueles isolados do líquido de bolhas e por hemocultura: Grace (21), num caso de Pênfigo Vulgar e noutro de Pênfigo Vegetante, isolou em ambos, por punção cardíaca, estreptococos hemolíticos.

Nos exames bacteriológicos que praticamos em material necrótico, provenientes de 24 casos de Pênfigo Tropical, tivemos a elevada percentagem de 95,7% de estreptococos hemolíticos. As necrópsias, em sua maioria, foram praticadas 24 horas ou mais depois do óbito e a essa demora poder-se-ia atribuir a elevada percentagem de positividades (Quadro XIV). Procuramos sanar essa

causa de erro, praticando punções cardíacas logo após a morte dos doentes. A hora da colheita do material foi propositalmente variada, a-fim-de poder acompanhar com mais minúcia o tempo da invasão bacteriana.

As punções cardíacas "post mortem" tiveram uma positividade de 66,6% (Quadro XV). Duas punções cardíacas feitas, respectivamente, 10 e 15 minutos depois do óbito (G. S., punção 566, obs. 301 e M. O., punção 619, obs. 288), foram negativas para estreptococos. Entretanto, uma punção cardíaca praticada 20 minutos após a morte, nu doente que 34 horas antes teve hemocultura negativa, foi positiva para estreptococos (P. R. L., punção 653, hemocultura 650, obs. 473). Noutro caso a necrópsia foi efetuada 5 horas depois do óbito revelando a presença de estreptococos no material proveniente de baço; a punção cardíaca foi feita nesse mesmo cadaver duas horas e 10 minutos depois do falecimento foi negativa (O. A. S., necrópsia 553, punção 551, obs. 374).

Efetuamos também hemoculturas "ante mortem" que demonstraram não se processar a invasão bacteriana no período pré-agônico, revelando os exames praticados nessas condições mais ou menos a percentagem de positividade das hemoculturas feitas nos doentes em diversas fases clínicas da dermatose (Quadro XVI).

Parece-nos, em vista de tais resultados, que se pode pensar numa invasão bacteriana que se processaria ou na fase pré-agônica, nos últimos momentos que antecederam a morte, ou, então, nas primeiras horas depois da morte. Para aqueles que se interessarem por detalhes, nos "dados cuja importância releva assinalar", nos capítulos referentes às verificações necróticas, punções cardíacas "post mortem" e hemoculturas "ante mortem", historiamos os principais fatos, donde tiramos êsses resultados.

Para controle dessas verificações cadavéricas realizamos exames bacteriológicos em material necrótico de casos cujo óbito foi motivado por outras moléstias, sendo todo o trabalho procedido nas mesmas condições técnicas (Quadro XVII). Somente em dois casos, com a percentagem de 16,6%, isolamos estreptococos hemolíticos, sendo que um dêles era de *tuberculose pulmonar bi-lateral* e o outro de *sarcoma do braço com metástases generalizadas*, dos quais transcrevemos na íntegra os relatórios anátomo-patológicos que nos foram enviados. Com êsses controles ficou nitidamente demonstrado que é possivel isolar estreptococos hemolíticos do grupo A após a morte, em moléstias nas quais êsses germes não podem ser responsabilizados como os agentes etiológicos, podendo, pois, a sua presença ser interpretada como uma invasão bacteriana, originária de um foco pré-existente.

No período final do Pênfigo Foliáceo a presença de estreptococos no sangue guarda a mesma porcentagem da verificada em períodos bem anteriores à morte. Sendo, pois, esta percentagem relativamente pequena, não se pode atribuir a uma septicemia ou bacteriemia estreptocócica a sintomatologia clínica pré-mortal na

maioria dos casos. Acreditamos, entretanto, que a toxemia, devida às toxinas solúveis dos piococos, concorra para o agravamento dêste profundo estado de intoxicação, sendo, possivelmente, um dos principais elementos em jogo.

Dos relatórios anátomo-patológicos das necrópsias de Pênfigo verifica-se a frequência dos processos inflamatórios localizados no aparelho respiratório. Assim, em 29 necrópsias, pudemos fazer a seguinte estatística:

Bronquites e bronquiolites purulentas com focos de broncopneumonia	11	casos	ou	37,9%
Tuberculose pulmonar	7	"	"	24,1%
Pneumonia lobar	2	"	"	6,8%
Necrose quasi total do parênquima pulmonar com pleurite soro-fibrinosa	1	"	"	3,4%
Soma dos casos	21	"	"	72,2%

Portanto, não se levando em consideração os casos de *tuberculose pulmonar*, vê-se que 50,8% dos cadaveres apresentavam *processos inflamatórios bronco-pulmonares*.

Chama-nos a atenção, particularmente, a disparidade entre o número de casos de bronco-pneumonia em comparação com os de pneumonia lobar.

A bacteriologia das bronco-pneumonias secundárias difere muito das pneumonias lobares primárias. Os estreptococos hemolíticos que desempenham um papel secundário pneumonias lobares primárias, nas quais o pneumococo é o agente predominante senão o etiológico, frequentemente produzem bronco-pneumonias secundárias, desencadeando um tipo fatal de infecção. Evidentemente que o pneumococo, o bacilo de Pfeiffer e os estafilococos não devem ser desprezados, cabendo tomá-los em valimento como germes infectantes secundários.

Os achados de Dwinell (80), que estudou a flora pulmonar de 69 casos de pneumonias gripais secundárias, mostram a predominância dos estreptococos hemolíticos:

Estreptococos hemolíticos	41	casos	ou	59,4%
Pneumococos (todos os tipos)	8	"	"	11,6%
Estreptococos não hemolíticos	17	"	"	24,6%
Estafilococos	13	"	"	18,9%
Hemophilus influenzae	34	"	"	49,3%

Na pneumonia lobar humana é considerado como agente etiológico o pneumococo, ainda que outras bacterias possam ser cultivadas em casos de verdadeira pneumonia lobar. Cecil, Baldwin & Larsen (80) fizeram estudos bacteriológicos em 2.000 casos de pneumonia lobar, encontrando as seguintes bactérias:

Pneumococo (todos os tipos)	1913	casos	ou	95,65%
Estreptococos hemolíticos	76	"	"	3,80%
Pneumobacilo de Friedländer	8	"	"	0,40%
Estafilococos da variedade *aureus*	2	"	"	0,10%
Hemophilus influenzae	1	"	"	0,05%

Não fizemos pesquisas bacteriológicas da flora pulmonar cadavérica, para verificar o papel desempenhado pelos estreptococos hemolíticos, o que, entretanto, faz parte de nossas futuras cogitações. Podemos adiantar, baseados em nossa experiência pessoal, que se isola de casos de Pênfigo, com relativa facilidade, estreptococos hemolíticos da naso-faringe. Em necrópsia de um caso (A. Y. F., obs. 477, nec. 368), com pneumonia lobar, com hepatização do lobo inferior do pulmão direito e do lobo superior do pulmão esquerdo, isolamos *Diplococcus pneumoniae, Staphylococcus albus, Bacillus* sp. e *Escherichia coli.* Os pneumococos eram dotados de alta virulência para murídeos.

Possivelmente, entre outras causas, pode-se atribuir a hipertermia pré-mortal dos penfigosos aos processos inflamatórios broncopulmonares. Nos casos de tuberculose pulmonar, em que foi tomada a temperatura até o desenlace, havia elevação térmica, seguindo o tipo febril observado na maioria dos casos.

Da série de pesquisas bacteriológicas necróticas realizadas por nós, evidencia-se pois, mais uma vez, a grande importância que desempenham os estreptococos hemolíticos na patogenia do Pênfigo Foliaceo, dada a sua grande frequência e a sua absoluta predominância em todas as culturas bacterianas de material colhido nas necrópsias e por punções cardíacas *post-mortem.*

Provavelmente, o ponto de partida para a invasão cadavérica é a epiderme, inválida nos doentes de Pênfigo, onde os estreptococos hemolíticos existem em elevada percentagem. Sabe-se, além do mais, que a barreira cutânea perde sua capacidade de auto-desinfecção 15 minutos após a morte, segundo as experiências de Arnold & colaboradores (82).

Corrobora para essa suposição o fato da maioria das hemoculturas praticadas no período pré-agônico serem negativas. Constituem exceção a esta regra, com toda a probabilidade, os casos em que as hemoculturas em série foram positivas para estreptococos hemolíticos, apresentando os doentes um quadro de verdadeira septicemia, mesmo no período pré-agônico, sendo tais bactérias recuperadas de diversos órgãos nas necrópsias.

CAPITULO XI

CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

Cabe-nos agora, à luz das pesquisas efetuadas, definir a posição dos estreptococos na etiologia do Pênfigo Foliaceo.

Não possuimos elementos para afirmar que os estreptococos possam ser a causa primária do "Fogo Selvagem". Os argumentos que podem infirmar a sua origem estreptocócica, a nosso ver e baseados no presente trabalho, são os abaixo enumerados:

1.º — O estreptococo é um germe encontrado frequentemente em processos supurativos.

2.º — No líquido de bolhas límpidas (lesão patognomônica), de recente formação e não rompidas, de casos iniciais, não foram isolados estreptococos; ao contrário, nas crostas e bolhas purulentas dêsses casos, sempre se isolaram tais microorganismos.

3.º — Em outras dermatoses, bolhosas ou não, foram encontrados nas lesões epidérmicas estreptococos hemolíticos e virulentos, sendo duas amostras grupadas no grupo A.

4.º — Em cadáveres cujo óbito fora devido a doenças não estreptocócicas, também foi verificada a invasão de estreptococos hemolíticos do grupo A nos órgãos internos.

5.º — A atividade fibronolitica de um estreptococo, do tipo *beta,* do grupo A, isolado de um caso de Dermatite de Duhring, foi inibida por plasmas de pênfigosos nas fases inicial e crônica da dermatose.

À presença dos estreptococos hemolíticos nas lesões de Pênfigo Foliaceo, poder-se-ia aplicar a interpretação dada por Aragão (67, 68, 69) para as bactérias de supuração na varíola, que considerou os estreptococos como germes simbióticos que podem gerar septicemias e outros acidentes secundários, devidos à sua capacidade invasora e enfraquecimento do organismo do doente. Councilman (82) estabeleceu que todo doente que morre de varíola, morre de infecção estreptocócica.

A escarlatina é uma infecção causada primariamente por um estreptococo hemolítico. Em torno da sua etiologia houve uma grande controvérsia, tendo sido mais de uma vez afirmado que o seu verdadeiro agente causador era um virus filtravel, representando o estreptococo apenas o papel de germe de associação ou de infecção secundária. Com a inoculação do estreptococo hemolítico não se consegue a reprodução da moléstia em animais de laboratório; o tipo da infecção experimental varia com a via de introdução do material e com a virulência da amostra inoculada. Para provar, entretanto, a origem estreptocócica da escarlatina, existe uma série de provas imuno-bacteriológicas, entre as quais se destacam: presença constante de estreptococo hemolítico na angina, sendo o responsavel pela difusão da toxina no organismo; reprodução do eritema por meio da toxina estreptocócica (*reação de Dick*) somente nos indivíduos sensíveis à escarlatina; provas de aglutinação com o estreptococo pelo soro do doente ou de convalescente da doença; neutralização da toxina eritematogênica pela antitoxina correspondente (*albo-reação de Schultz & Charlton*); poder curativo do soro anti-estreptocócico.

Desde que haja um foco de infecção, cutânea ou interno, há, evidentemente, uma reação do organismo que se caracteriza pela formação de anticorpos. No plasma de doentes de Pênfigo Foliaceo demonstramos a presença precoce da antifibrinolisina. Podemos adiantar que evidenciamos outros anticorpos estreptococicos no sangue dos penfigosos, assunto que constituirá objeto de trabalhos a se-

rem publicados brevemente, visando a resposta imunitária do doente, segundo a fase e forma clínica da moléstia cutânea.

Levando em valimento as pesquisas que elaboramos, temos a impressão que para se esclarecer a origem estreptocócica do Pênfigo seria de alto interesse a prova terapêutica, consistindo na imunoterapia, dentro das normas que indicamos no capítulo anterior, associada ou não à quimioterapia anti-bacteriana. Acrescentamos àquelas indicações que, no tratamento das infecções estreptocócicas graves, se obteem melhores resultados com a combinação das sulfanilamidas com o soro anti-estreptocócico misto e homólogo. A associação de um soro anti-tóxico à sulfanilamidoterapia permitiria a utilização de doses satisfatórias dêsse medicamento, sabendo-se que o soro age principalmente sôbre a toxemia por neutralização da toxina.

Concluindo a série de considerações em tôrno das pesquisas bacteriológicas por nós realizadas, acreditamos que os seguintes achados ficaram bem patenteados:

1.º — A toxi-infecção estreptocócica desempenha importante papel no Pênfigo Foliaceo.

2.º — Um estreptococo hemolítico do grupo A, toxígeno e fibrinolítico, particularmente virulento para camondongos, com os caracteres biológicos do *Streptococcus pyogenes,* foi isolado com constância das lesões cutâneas e, em menor percentagem, da corrente sanguínea.

3.º — O mesmo germe foi isolado de órgãos de necrópsias e de punções cardíacas efetuadas em seguida à morte, parecendo, entretanto, havendo uma disseminação estreptocócica *post-mortem,* processando-se logo nas primeiras horas após o óbito.

4.º — Foi demonstrada a presença de uma anti-fibrinolisina no plasma dos penfigosos.

5.º — Os estreptococos hemolíticos acarretam evidentes alterações na fisionomia clínica cutânea e geral, podendo trazer complicações fatais para os doentes.

6.º — A gravidade da infecção cutânea e as suas repercussões no organismo estão diretamente ligados à presença e virulência dos estreptococos hemolíticos.

7.º — Os líquidos de bolhas límpidas, na fase inicial da moléstia, são geralmente amicrobianos; todavia, sempre se isolaram estreptococos das crostas e líquido de bolhas purulentas nesse período clínico.

8.º — Durante o período de invasão bolhosa, sem comprometimento total do tegumento externo, os piococos não ganham a corrente circulatória.

9.º — Nas formas clínicas generalizadas há predominância dos estreptococos hemolíticos na infecção cutânea, tanto nos casos em que a dermatose era de generalização recente quanto nos de longa evolução.

10.º — Mesmo nos doentes com a dermatose em regressão os resultados continuam mostrando a importância doa estreptococos na involução total das lesões tegumentares.

11.º — Na forma frusta, benigna e localizada, não há uma epidermo-estreptococcia intensa como nas outras formas clínicas: nos casos com a presença de estreptococos hemolíticos nas efloresc̃encias cutâneas, a dermatose se alastra a todo o corpo.

12.º — Parece-nos questão pacífica que a infecção estreptocócica inicial seja originária do revestimento externo e que, somente depois da dermatose se generalizar, é vencida a proteção epidérmica; também só nesse estádio clínico é a corrente sanguínea exposta ao ataque de estreptococos e estafilococos, êstes em menor percentagem. Daí, o *deficit* orgânico dos doentes com formas clínicas generalizadas: além de privados total ou parcialmente das importantes funções fisiológicas da *cutis,* as quais pertencem às de proteção, excreção e termo-regulação, como as mais destacadas, têm o seu organismo permanentemente à mercê dos piococos e de suas toxinas difusíveis.

CAPITULO XII

RESUMO

As pesquisas realizadas e que constituiram o arcabouço para o presente trabalho, podem ser assim resumidas:

I — **Casos clínicos —** Foram estudados 160 doentes de Pênfigo Foliaceo. O material patológico constou de sangue, líquido de bolhas e crostas, provenientes de doentes em vários estádios clínicos, antes de ser iniciado qualquer tratamento, e de sangue colhido por punção cardíaca, fragmentos de órgãos e líquidos orgânicos anormais extraidos de necrópsias.

II — **Epidermoculturas.** — Exames bacteriológicos de efloresc̃encias cutâneas realizadas em 55 casos iniciais, crônicos e de regressão. Os estreptococos foram isolados numa percentagem de 81,1%, a maioria pertencendo ao grupo hemolítico. Em vista da multiplicidade de formas clínicas, preferiu-se analisar cada uma de *"per si"*.

1) Forma de invasão bolhosa:
   a) Presença de estreptococos em líquido de bolhas límpidas = 0%.
   b) Presença de estreptococos em crostas e líquido de bolhas turvas = 100%.

2) Formas generalizadas crônicas:

a) Presença de estreptococos em cultura pura em líquido de bolhas límpidas = 33,33%.

b) Presença de estreptococos em bolhas purulentas e em crostas = 100%.

3) Forma frusta:

Presença de estreptococos em lesões externas = 25%.

a) Estreptococos hemolíticos = 12,5%.

b) Estreptococos inertes = 12,5%.

4) Formas em regressão:

A percentagem de positividade foi de 62,5%.

5) Casos clinicamente curados:

Não foram encontrados estreptococos.

III — **Hemoculturas.** — Foram praticadas em 150 doentes, nos diversos estádios clínicos da moléstia, sem seleção de casos, assim classificados:

Fase inicial de invasão bolhosa	36
Formas generalizadas crônicas	82
Forma distrófica	15
Forma frusta	12
Dermatose em aparente regressão clínica	5

Os resultados foram os seguintes:

1) Doentes com hemoculturas positivas para estreptococos = 19 ou 12,6%.

Apenas duas amostras pertenciam ao grupo *alfa* (inertes), sendo as demais do grupo *beta* (hemolíticos).

2) Doentes com hemoculturas positivas para estafilococos = 5 ou 3,3%.

Somente u'a mostra foi classificada na variedade *aureus;* as demais eram *albus.*

3) A letalidade para os doentes com hemoculturas positivas para estreptococos foi de 73,7%; nas positivas para estafilococos a letalidade foi bem mais reduzida: 20% (um caso fatal em cinco).

IV — **Verificações bacteriológicas "ante e post-mortem".**

a) Necrópsias: — Efetuadas em sua maioria nas primeiras 24 horas depois do óbito. Das 24 necrópsias praticadas foi colhido material do coração, baço, fígado, cérebro, rim, derrame do pericárdio, medula óssea, derrame peritoneal, bile vesicular, pulmão e abcesso pélvico.

Os estreptococos foram isolados em percentagem de 95,7%, sendo em cultura pura em 4 necrópsias (16,6%) e associados a outros germes em 19 necrópsias (79,1%). Quasi todas as amostras pertenciam ao grupo *beta*-hemolítico.

b) *Punções cardíacas*: — As punções cardíacas foram realizadas em 12 cadáveres, nas primeiras horas depois da morte, sendo o seu principal escopo afastar as causas de erros decorrentes da demora das necrópsias, dando os seguintes resultados:

1) Presença de estreptococos (total): 66,6% (em 8 punções);
2) Estreptococos hemolíticos isolados em cultura pura: 25,0%;
3) Estreptococos hemolíticos associados a outros germes: 41,6%.

c) *Hemoculturas "ante-mortem"*: — O fito dessas pesquisas foi verificar se havia invasão de germes na corrente sanguínea nos dias que precedem à morte ou durante a agonia. A colheita de sangue variou entre 3 horas e 17 días antes da morte, estando os doentes em franca fase pré-agônica. Apenas 2, em 11 hemoculturas, tiveram resultado positivo para estreptococos hemolíticos (percentagem de 18,1%).

V — **Outras dermatoses.** — Outras dermatoses bolhosas essenciais pertencentes ao grupo do Pênfigo foram estudadas, sendo 5 casos de Dermatite Herpetiforme de Duhring, 1 caso de Pênfigo Vegetante e 1 caso de Pênfigo Agudo Febril.

VI — **Controle das necrópsias.** — Para o controle das necrópsias dos casos de Pênfigo Tropical, foram efetuadas pesquisas necróticas, em idênticas condições técnicas, em 12 cadáveres cujo óbito foi motivado por outras doenças. Nas semeaduras de material de 2 necrópsias houve crescimento de estreptococos hemolíticos do grupo A.

VII — **Identificação dos Estreptococos.** — Foram bem estudadas 42 amostras isoladas de Pênfigo Foliaceo, sendo 39 hemolíticas. A identificação foi procedida também em estreptococos hemolíticos originários de casos de dermatite herpetiforme de Duhring, liquen plano impetiginado, eritrodermia arsenical com infecção secundária, úlcera da perna por traumatismo, tuberculose pulmonar e sarcoma do braço com metástases generalizadas; dêsses dois últimos casos os estreptococos foram isolados de material necrótico. A título de controle realizou-se a classificação bio-sorológica em 4 amostras de *Streptococcus pyogenes* de escarlatina (Dochez, N. Y. 5), febre puerperal, erisipela e reumatismo.

Os caracteres primordiais dos estreptococos hemolíticos de "Fogo Selvagem" são idênticos aos de *Streptococcus pyogenes*:

Produzem hemólise do tipo *beta*.

Pertencem ao grupo sorológico *A* da classificação de Lancefield.

Não crescem a 10°, a 45°, em meio com 6,5% de NaCl, em meio com pH a 9,6 e em agar-sangue biliado.

Insoluveis em bile.

Não hidrolizam o hipurato de sódio.

Produzem amônia de peptona.

Acidificam: dextrose, levulose, galactose, manose, sacarose, maltose, lactose; trealose, dextrina, amido, salicina. Não acidificam: arabinose, xilose, melibiose, rafinose, inulina, eritrita, manita, sorbita, dulcita, adonita, ramnose, amigdalina, inosita, nutrose, glicina.

Acidificam facultativamente: glicerina e esculina.

Patogênicos, por via peritoneal, para coelhos (26,1%), cobáios (35,7%), ratos (69%) e camondongos (90,4%).

Produzem uma toxina eritematogênica.

Digerem a fibrina humana.

VIII — **Conclusões:**

1.º — A toxi-infecção estreptocócica desempenha importante papel do Pênfigo Foliaceo.

2.º — Um estreptococo hemolítico do grupo *A*, toxígeno e fibrinolítico, particularmente virulento para camondongos, com os caracteres biológicos do *Streptococcus pyogenes*, foi isolado com constância das lesões cutâneas e, em menor percentagem, da corrente sanguínea.

3.º — O mesmo germe foi isolado de órgãos de necrópsias e de punções cardíacas efetuadas em seguida à morte, parecendo, entretanto, haver uma disseminação estreptocócica *post-mortem*, processando-se ogo nas primeiras horas após o óbito.

4.º — Foi demonstrada a presença de uma anti-fibrinolisina no plasma dos penfigosos.

5.º — Os estreptococos hemolíticos acarretam evidentes alterações na fisionomia clínica cutânea e geral, podendo trazer complicações fatais para os doentes.

6.º — A gravidade da infecção cutânea e as suas repercussões no organismo estão diretamente ligadas à presença e virulência dos estreptococos hemolíticos.

7.º — Os líquidos de bolhas límpidas, na fase inicial da moléstia, são geralmente amicrobianos; todavia, sempre se isolaram estreptococos nas crostas e líquidos de bolhas purulentas nesse período clínico.

8.º — Durante o período de invasão bolhosa, seu comprometimento total do tegumento externo, os piccocos não ganham a corrente circulatória.

9.º — Nas formas clínicas generalizadas há predominância dos estreptococos hemolíticos na infecção cutânea, tanto nos casos em que a dermatose era de generalização recente quanto nos de longa evolução.

10.º — Mesmo nos doentes com a dermatose em regressão os resultados continuam mostrando a importância dos estreptococos na involução total das lesões tegumentares.

11.º — Na forma frusta, benigna e localizada, não há uma epidermo-estreptococcica intensa como nas outras formas clínicas: nos casos com a presença de estreptococos hemolíticos nas efloresc̃encias cutâneas, a dermatose se alastra a todo o corpo.

12.º — Parece-nos questão pacífica que a infecção estreptocócica inicial seja originária do revestimento externo e que, somente depois da dermatose se generalizar, é vencida a proteção epidérmica; também só nesse estádio clínico é a corrente sanguínea exposta ao ataque de estreptococos e estafilococos, êstes em menor percentagem. Daí o *deficit* orgânico dos doentes com formas clínicas generalizadas: além de privados total ou parcialmente das importantes funções fisiológicas da *cutis*, as quais pertencem as de proteção, excreção e termo-regulação, como as mais destacadas, têm o seu organismo permanentemente à mercê dos piococos e de suas toxinas difusíveis.

ABSTRACT

The researches we made were the skeleton for this work and can be summarized in the following manner:

I. *Clinical cases.* — 160 patients of Pemphigus Foliaceous were studied. The pathological material consisted in blood, liquid of vesicles and crusts, from patients in varicus clinical stages before beginning any treatment, and from blood gathered by cardiac puncture, fragments of abnormal organs and organic liquids obtaned by necropsies.

II. *Epidermic Cultures.* — Bacteriological experiments of efflorescences made in 55 incipient, chronic and regressive cases. The streptococci were isolated in a percentage of 81,1%, pertaining, chiefly, to the hemolytic group. Because of the great variety of clinical types, a separated analysis of each one of them was preferred.

1) Bullous invasion type
   a) Presence of streptococci in liquid of clear vesicles = 0%.
   b) Presence of streptococci in crusts and liquid of turbid vesicles = 100%.
2) Chronic generalized types
   a) Presence of streptococci of pure culture in liquid of clear vesicles = 33,33%.

b) Presence of streptococci in purulent vesicles and crusts = 100%.

3) Frust type

Presence of streptococci in external lesions = 25%.

a) Hemolytic streptococci = 12,5%.

b) Indifferent streptococci = 12,5%.

4) Regressive types

The positive percentage was of 62,5%.

5) Cases clinically cured

No streptococci were found.

III. *Hemocultures* were made in 150 patients, during the various clinical stages of the disease, without selection of cases classified as folows:

Early stage of bullous invasion	36
Chronic generalized types	82
Distrophic type	15
Frust type	12
Dermatosis in apparent clinical regression.	5

The following results were obtained:

1) Patients with positive hemocultures for streptococci = 19 or 12,6%.

Only two samples pertained to the *alpha* (indifferent) group, being the remaining of the *beta* (hemolytic) group.

2) Patients with positive hemocultures for staphylococci = 5 or 3,3%.

Only one sample was classified in the *aureus* species: all the rest were *albus*.

3) The lethality of patients with positive hemocultures for streptococci was of 73,7%, and the lethality of ones with positive hemocultures for staphylococci was much more reduced: 20% (One out of five cases was fatal).

IV. *Bacteriological premortal and postmortem examinations.*

a) *Necropsies*: — The necropsies were carried out, chiefly, in the first 24 hours after death. Material from the heart, spleen, liver, brain, kidney, bleeding from the pericardium, marrow bone, peritoneal bleeding, vesicular bile, lung and pelvic abscess, was gathered from the 24 necropsies effectuated. The streptococci were isolated in a percentage of 95,7%, being of pure culture in 4 necropsies

(16,6%), and associated with other germs in 19 necropsies (79,1%). Almost all samples pertained to the beta-hemolytic group.

b) *Cardiac punctures*: — The cardiac punctures were carried out in 12 corpses, during the first hours after death, in order to avoid the causes of errors by consequence of the delay of necropsies. These were the results:

1) Presence of streptococci (total): 66,6% (in 8 punctures);
2) Hemolytic streptococci isolated in pure culture: 25,0%.
3) Hemolytic streptococci associated with other germs: 41,6%.

c) *Premortal hemocultures*: — The aim of these researches was to verify if there was invasion of bacteria in the blood stream on the days preceding death or during agony. The blood gathering varied between 3 hours and 17 days before death; the patients were in a frank preagonic period. Only 2 out of 11 hemocultures gave a positive result for hemolytic streptococci (percentage of 18,1%).

V. *Other dermatoses.* — Other essential bullous dermatoses pertaining to the Pemphigus group were studied, being 5 out of the studied cases of Duhring's disease (Dermatitis Herpetiformis), 1 of Pemphigus Vegetans (Neumann's disease), and 1 of Febrile Pemphigus (Pemphigus Acutus).

VI. *Control of necropsies.* — In order to control the necropsies of the cases of Pemphigus Foliaceous, some necrotic researches were made by the same technical conditions, in twelve corpses whose death was caused by other diseases. There was growth of group A hemolytic streptococci in the seeding material of 2 out of the necropsies.

VII. *Recognition of the streptococci.* — 42 samples isolated from Pemphigus were studied; 39 out of them were hemolytic. The recognition was also carried out in hemolytic streptococci from cases of Duhring's disease (Dermatites Herpetiformis), impetiginous lichen planus, arsenical erythrodermia with secundary infection, ulcer of the leg caused by traumatism, tuberculosis of the lungs, and sarcoma of the arm with generalized metastases; the streptococci from the two latter cases were isolated from necrotic material. As control, the bioserological classification was made in 4 samples of *Streptococcus pyogenes* (*scarlatinae* (Dochez, N. Y. 5), puerperal fever, erysipelas and reumatism).

The primordial characters of the hemolytic streptococci of *Pemphigus Foliaceous* and of the *Streptococcus pyogenes* are the same:

Produce beta hemolysis.
Pertain to the serologic group A of Lancefield's classification.
No growth at 10° or 45° in a medium of NaCl at 6,5%, in a medium of pH at 9,6 and in bilious blood agar.
Insoluble in bile.
No hydrolysis of sodium hippurate.
Ammonia is produced from peptone.
Acid from dextrose, levulose, galactose, mannose, saccharose, maltose, lactose, trehalose, dextrin, amido, salicin.
No acid from arabinose, xylose, melibicse, raffinose, inulin, erythriol, mannitol, sorbitol, dulcitol, adonitol, ramnose, amygdaline, inositol, nutrose, glycine.
Facultative acid from glycerine and esculin.
By peritoneal route, pathogenic for rabbits (26,1%), guinea-pigs (35,7%), rats (69%) and mice (90,4%).
An erythrogenic toxin is produced.
Dissolve human fibrin.

VIII. *Conclusions.*

1.° The streptococcic toxinfection has a great role in the Pemphigus Foliaceous.

2.° A toxigenic and fibronogenic hemolytic streptococcus of group A, particularly virulent for mice, presenting the biological characters of the *Streptococcus pyogenes*, was constantly isolated from the skin lesions; the percentage from the blood stream was lower.

3.° The same germ was isolated from the organs of necropsies and from the cardiac punctures made just after death; it seemed, however, that a postmortem streptococcic dissemination took place just after the first hours of death.

4.° The presence of an antifibrinolysin in the plasma of patients of Pemphigus was demonstrated.

5.° The hemolytic streptococci cause obvious changes in the cutaneous and general clinical aspects, and may arise fatal complications in the patients.

6.° The seriousness of the cutaneous infection and its repercussions in the body are directly connected to the presence and virulence of the hemolytic streptococci.

7.° The liquid of clear vesicles, in the early stage of the disease are generally amicrobic; nevertheless, streptococci were always isolated from the crusts and liquids purulent vesicles, in this clinical stage.

8.º Duhring the period of bullous invasion, without a total involvement of the external tegument, the piococci do not attack the blood stream.

9.º In the cutaneos infection of the generalized clinical types the hemolytic streptococci are not only predominant in the cases of dermatosis recently genaralized, but also in those of long evolution.

10.º Even in the patients with a retrograde dermatosis, the results continue to show the importance of the streptococci in the total involution of the tegumentar lesions.

11.º In the benign and localized frust type there is no intense epidermic streptococcic infection as in other clinical types: in cases with hemolytic streptococci in the efflorescences, the dermatosis spreads all over the body.

12.º It seems to be out of question that the streptococcic infection may have its origin from the outer integument, and that only after the generalization of the dermatosis the epidermic protection is yielded; and it is only in this clinical stage that the blood stream is exposed to the attack of streptococci and staphylococci; the latter in a lower rate. Therefore, the organic *deficit* of the patients presenting generalized clinical types: besides being totally or parcially deprived of the important physiological functions of the *cutis*, as protection, excretion and thermoregulation, the chief ones, they have their bodies in a permanent exposure to the pyococci and their diffusible toxins.

AGRADECIMENTO: — Na parte técnica, em todas as fases deste trabalho, tivemos a cooperação direta das nossas competentes auxiliares Sta. Glaucia Walkiria Lisbôa e Sra. Martha Trigo Vallery. A ambas somos sinceramente gratos.

Os enfermeiros chefes do Instituto "Adhemar de Barros", Sta. Duilia Orlandi e Sr. Nicolau Paegle, muito nos ajudaram na colheita de material e consignamos aqui o nosso reconhecimento.

Ainda agradecemos à Sra. Aracy Prado, arquivista e datilógrafa, pela bôa vontade e esmero com que desempenhou o seu mistér; à Sta. Sarah Marcondes Machado, desenhista, que ilustrou a nossa monografia com excelentes gráficos; e, ao Sr. Clemente Marmo, fotógrafo, que não poupou esforços para que as fotografias tivessem a melhor nitidês.

Deixamos por fim o nosso profundo agradecimento ao Dr. João Paulo Vieira, D. D. Diretor do Serviço do Pênfigo Foliaceo, pelas facilidades e decidido apoio que sempre merecemos de sua parte.

BIBLIOGRAFIA

1. *Lindenberg, A.* — Arq. Derm. Sif. S. Paulo 1:117.1937.
2. *Artigas, P. T. & Mourão, B. M.* — Bol. Soc. Med. Cir. S. Paulo 23:75.1939.
3. *Artigas, P. T. & Mourão, B. M.* — Bol. Soc. Med. Cir. S. Paulo 23:133.1939.
4. *Vieira, J. P. & Mourão, B. M.* — Semana de combate ao "Fogo Selvagem". Coletânea de trabalhos do Serviço do Pênfigo Foliaceo do Estado de S. Paulo. E. G. Rev. Trib., S. Paulo, 1940.
5. *Mourão, B. M.* — Arq. Derm. Sif. S. Paulo 5:53.1941.
6. *Alcixo, A.* — *In Castro, O. Orsini* — Contribuição ao estudo do Pênfigo Foliaceo. Tese de livre-decência. Tip. Colombo, Belo-Horizonte, 1927.
7. *Vieira, J. P.* — Pub. Medicas 4:34.1937.
8. *Campos, J. Aranha* — Pênfigo Foliaceo (Fogo Selvagem). Aspectos Clínicos e epidemiológicos. Monografia. Cia. Melhoramentos, S. Paulo. 1942.
9. *Eberson, F.* — Arch. Derm. Syph. (Chicago) 8:204.1923.
10. *Schalek, A.* — Arch. Derm. Syph. (Chicago) 11:232.1925.
11. *Sutton, R. L.* — Arch. Derm. Syph. (Chicago) 11:232.1925.
12. *Schamberg, J. F.* — Arch. Derm. Syph. (Chicago) 11:232.1925.
13. *McEven, E. T.* — Arch. Derm. Syph. (Chicago) 17:98.1928.
14. *Schamberg, J. F.* — Arch. Derm. Syph. (Chicago) 17:98.1928.
15. *Artom, M.* — Giorn. It. Derm. Sif. 5:1382.1928.
16. *Prochazka, R.* — Zentralbl. f. Haut u. Geschlechtskr. 29:65.1929.
17. *Radaeli, F.* — Giorn. It. Derm. Sif. 9:37.1932.
18. *Mallard, Marie & Philibert* — Bul. Soc. Franc. Derm. Syph. 38:1262.1931.
19. *Ciani, M.* — Il Demosifilografo 6:109.1931.
20. *Manca, V. P.* — Giorn. It. Derm. Sif. 9:210.1932.
21. *Grace, A. W.* — Arch. Derm. Syph. (Chicago) 30:22.1934.
22. *Welsch, A. L.* — Arch. Derm. Syph. (Chicago) 30:611.1934.
23. *Bona, T.* — The Urol. Cut. Review 38:362.1934.
24. *Casazza, R.* — Bol. Sez. Reg. (Milano) 14:168.1936.
25. *Leone, R.* — Giorn. It. Derm. Sif. 16:365.1938.
26. *Vieira, J. P.* — Novas Contribuições ao estudo do Pênfigo Foliaceo (Fogo Selvagem). Monografia. E. G. Rev. Tribunais, S. Paulo, 1940.
27. *Paranhos, U. & Pedroso, A.* — Gaz. Clínica S. Paulo 9:105.1909.
28. *Vieira, J. P.* — Brasil Médico 36:117.1922.
29. *Artom, M.* — Arq. Derm. Sif. S. Paulo 5:44.1941.
30. *Guimarães, J. R. G.* — Arq. Derm. Sif. S. Paulo 5:21.1941.
31. *Lancefield, R. C.* — Journ. Exp. Med. 97:41.1928.
32. *Lancefield, R. C.* — Prod. Soc. Exp. Biol. Med. 38:473.1938.
33. *Wadsworth, A. B.* — Standard Methods of the Division of Lab. and Res. of the N. Y. St. Dep. of Health. Williams & Wilkins, Baltimore, 1939.
34. *Todd, E. W.* — Journ. Path. Bact. 47:423.1938.
35. *Dick, C. F. & Dick, G. H.* — Journ. Amer. Med. Assn. 93:1784.1929.
36. *Tillet, W. S. & Garner R. L.* — Journ. Exp. Med. 58:485.1933.

37. *Duran-Reynald, F.* — Journ. Exp. Med. **58**:161.1933.
38. *Menkin, J. J.* — Journ. Exp. Med. **57**:977.1933.
39. *Bier, O.* — Bacteriologia e Imunologia em suas aplicações à Medicina e à Higiene. Cia. Melhoramentos, S. Paulo, 1942.
40. *Brown, J. H.* — The Use of Blood Agar for the Study of Streptococci. Monografia Rockfeller Inst. Med. Res. (9). 1919.
41. *Kolmer, J. A. & Tuft, L.* — Clinical Immunology Biotherapy and Chemotherapy. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1941.
42. *Sabouraud, R.* — Pyodermites et Eczémas. Masson & Cie. Paris, 1928.
43. *Gougerot, H.* — La Dermatologia en clientele. Lib. Maloine, Paris, 1939.
44. *Milian, G.* — *In* Nouvelle Pratique Dermatologique, IV vol. Masson & Cie. Paris, 1936.
45. *Frederic* — Citado por *Haxthausen* (49).
46. *Flehme, H.* — Derm. Zeitschr. **31**:11.1920.
47. *Percival, G. H.* — Med. Res. Council, H. Maj. Stat. Off., London **2**:75.1929
48. *Photinos, Th.* — Bull. Soc. Franc. Syph. **34**:194.1927.
49. *Haxthausen, H.* — Ann. Derm. Syph. **8**:201.1027.
50. *Salassa, M. R.* — Giorn. Batt. Imm. (Torine) **24**:349.1940
51. *Hare, Pauli, Corburn — in Merchant, I. A.* — Veterinary Bacteriology. The Iowa State College Press (Iowa). 1940.
52. *Griffth, F.* — Journ. Hyg. (Cambridge) **34**:542.1934.
53. *Todd, E. W.* — Journ. Hyg. (Cambridge) **39**:1.1939.
54. *Sherman, M.* — Bact. Rev. **1**:1-97.1937.
55. *Gay, F. P. et al* — Agents of Disease and Host Resistence. Baillière, Tindall & Cox, London, 1935.
56. *Planton, E. & Dwan, P. F. & Hoyt, R. E.* — Journ. Amer. Med. Assn. **116**:11.1941
57. *Bordet, J.* — Traité de l'Immunité dans les maladies infectieuses. Masson, Paris, 1939.
58. *Topley, W. W. C. & Wilson, G. S.* — The Principles of Bacteriology and Immunity. Edward Arnold & Co.. London, 1936.
59. *Colebrook, L.* — Min. Hlth. Int. Rep.; Dep. Comm, Matern. Mortal. Mob., Apendice D., 1930.
60. *Holman, W. L.* — Journ. Med. Res. **34**:377.1916.
61. *Rantz, L. A.* — Journ. Inf. Dis. **71**:61.1942.
62. *Rosenow, E. C.* — Journ. Inf. Dis. **36**:525.1925.
63. *Teichmann, J.* — Ztschr. f. Immuntatsforschg. u. exp. Ther. **48**:466.1926.
64. *Loewenthal — in Bier, O.* (39).
65. *Vieira, J. P.* — Pênfigo Foliaceo e Síndromo de Senear-Usher. Monografia. E. G. Rev. Tribunais, S. Paulo, 1942.
66. *Rabelo Junior, F. E.* — Arq. Derm. Sif. S. Paulo **5**:7.1941.
67. *Aragão, H. B.* — Mem. Inst. Oswaldo Cruz **3**:309.1911.
68. *Aragão, H. B.* — Brasil Médico **47**:187.1933.
69. *Aragão, H. B.* — Brasil Médico **47**:187.1933.
70. *Darier, J.* — Precis de Dermatologie. Masson & Cie., Paris, 1928.
71. *Simonds, J. S. & Taylor, R. E.* — Journ. Amer. Med. Assn. **72**:1885.1919.
72. *Sabouraud, R.* — Carta dirigida a Vieira, J. P. (26).
73. *Artigas, P. T. & Mourão, B. M.* — Bol. Soc. Med. Cir. S. Paulo **23**:139.1939
74. *Coutinho, E.* — Tratado de Clínica das Doenças Infectuosas e Parasitárias. Pimenta de Mello & Cia., Rio de Janeiro, 1939.
75. *Aschar, H.* — Memórias Instituto Butantan **15**:399.1941.

76. *Guimarães, J. R. A. & Mourão, B. M.* — Brasil Médico **56**:125.1942.
77. *Guimarães, J. R. A.* — Arq. Cir. Clín. Exp. S. Paulo **6**:1383.1942.
78. *Mourão, B. M. & Guimarães, J. R. A.* — Brasil Médico **55**:657.1941.
79. *Alayon, F. L.* — Relatório enviado ao Diretor do Serviço do Pênfigo Foliaceo em Maio de 1941. Arquivo do Instituto "Conde de Lara", S. Paulo.
80. *Dochnell, W. G.* — Amer. Jour. Med. Sci. **158**:216.1919.
81. *Cecil, R. L.; Baldwin, H. S. & Larsen, N. P.* — Arch. Int. Med. **40**:253.1927.
82. *Arnold, L.; Gustafson, C. J.; Montgomery, B. E.; Hull, T. G. & Singer, C.* — Amer. Jour. Hyg. **11**:345.1930.
83. *Councilman* — Citado por *Schamberg* (14).

(Trabalho do Instituto de Leprologia "Conde de Lara" (Laboratorio de Bacteriologia do Serviço de Pênfigo Foliaceo) e do Instituto Butantan. Entregue para publicação em 13 de julho de 1943 e dado á publicidade dade em dezembro de 1943).

IMPRESSO NA
EMPRESA GRAFICA DA
"REVISTA DOS TRIBUNAIS" LTDA.
SÃO PAULO