

SALMONELOSE SEPTICÊMICA PROLONGADA EM FACE ÀS DOCTRINAS DE KIEL E DE MONTEVIDÉU *

JAYME NEVES **

Com a finalidade de caracterizar efetivamente a septicemia na salmonelose prolongada, em 6 pacientes, dos quais 2 com resistência antibiótica e quimioterápica, procedeu-se a hemoculturas seriadas, consecutivas ou não, durante um período que oscilou entre 25 e 113 dias. Em cada paciente, numa média de 7 hemoculturas, foram isoladas, respectivamente, as seguintes salmonelas: *S. typhi*, *S. paratyphi C*, *S. panamá*, *S. cholerae-suis var. Kunzendorf* e *S. paratyphi A*. No caso em que se isolou a *S. paratyphi A*, em uma das hemoculturas isolou-se, também, a *S. montevidéo*.

A duração média da septicemia nos 6 pacientes foi de 73 dias. A se considerarem procedentes os informes dos pacientes quanto ao início da doença, a septicemia, com toda a probabilidade, deve ter tido a duração média de 4 meses. Por outro lado, tomando por base a identidade do quadro clínico e a coincidência fisiopatológica dos casos estudados, é possível admitir-se a ocorrência de septicemias de longa duração nos demais 31 casos pelas seguintes salmonelas: *S. newport*, *S. dublin*, *S. cholerae-suis*, *S. typhimurium*, *S. anatum*, *S. derby*, e *Salmonellas sp* (não sorologicamente identificadas).

Com base nestes achados, o A. acredita não ser possível admitir-se, na salmonelose em estudo, a diferença fundamental entre salmonelas adaptadas ou não à espécie humana, conforme preceitua a Doutrina de Kiel; considera, também, limitadas as restrições preconizadas pela Doutrina de Montevidéu aos conceitos fisiopatogenéticos da escola alemã. De fato, salmonelas do grupo tifi-paratifi e outras consideradas adaptadas aos animais têm produzido, indistintamente em crianças e em adultos, quadros clínicos indistinguíveis, nos quais transcende a septicemia de longa duração e tornam-se manifestas a disproteinemia marcante e a hiperplasia do S.R.E.

Finalmente, discute-se no trabalho o papel representado por uma série de falôres que podem atuar, acarretando alterações no organismo parasitado e criando condições à multiplicação das salmonelas e à manutenção da infecção. Dentre eles foram ressaltados: a associação parasitária, especialmente a esquistossomose mansoni; a desnutrição crônica; a disproteinemia marcante, seja devida à deficiência de prótidos, seja em decorrência ao estado reacional do S.R.E., seletivamente agredido pelas salmonelas; modificações do estado imunitário, quer por inibição da anticorpo-gênese e da fagocitose, quer devida à inadequada propriedade imunológica das globulinas, extraordinariamente aumentadas na doença.

INTRODUÇÃO

Nossos trabalhos até agora publicados, a propósito da salmonelose septicêmica prolongada (21, 22), não deixam de suscitar dúvidas quanto à duração efetiva da septicemia salmonelósica. De fato, até quando estaríamos autorizados a admitir de longa duração a septicemia e, mais ainda, em res-

ponsabilizar a esta ou àquela espécie de salmonela pelo quadro infectuoso, conforme descrito pelos pacientes? Estaríamos, em detrimento do cuidado do fato, confiando demasiadamente na abstração ao estabelecermos conceitos e conclusões apenas estribados nos relatos dos pacientes? Até em que ponto a facilidade com que eram isoladas as salmonelas em hemo-

(*) — Trabalho da Clínica das Doenças Infectuosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil (Serviço do Prof. Oscar Versiani Caldeira).

(**) — Docente Livre na Regência da Cátedra.

TABELA I

Identificação dos pacientes. Duração da doença e resultados da identificação bioquímica e sorológica das salmonelas isoladas em hemocultura

Nº	Iniciais	Idade	Sexo	Cór	Profissão	Procedência	Duração da Doença	HEMOCULTURA	
								Identificação Bioquímica	Identificação Sorológica
1	DM	13	M	Parda	—	Tarumirim	12	<i>S. typhi</i>	
2	SGS	16	M	Preto	Lavrador	T. Otoni	12	<i>S. typhi</i>	
3	MMD	13	F	Preto	—	Gov. Valadares	3	<i>Salmonella</i> sp	
4	NSP	17	M	Branco	—	Caetano Furquim	2	<i>Salmonella</i> sp	
5	MLS	7	M	Parda	—	Sacramento	2	<i>Salmonella</i> sp	
6	JMG	22	M	Branca	Alfaiate	Cel. Fabriciano	18	<i>S. typhi</i>	
7	JRO	31	M	Branca	Comerciante	Itambacuri	3	<i>S. typhi</i>	
8	ABG	10	M	Branca	Lavrador	Itambacuri	24	<i>S. typhi</i>	
9	NOS	17	M	Preto	Lavrador	Gov. Valadares	4	<i>Salmonella</i> sp	<i>S. newport</i>
10	JRV	17	M	Branca	Lavrador	Mantena	5	<i>Salmonella</i> sp	
11	DJS	10	M	Parda	—	Belo Horizonte	5	<i>S. typhi</i>	<i>S. panamá</i>
12	DVP	44	M	Branca	Lavrador	Nanuque	1	<i>Salmonella</i> sp	
13	SHP	28	M	Branca	Lavrador	Paraíso	1	<i>Salmonella</i> sp	<i>S. dublin</i>
14	EIP	24	M	Parda	Lavrador	T. Otoni	4	<i>Salmonella</i> sp	
15	JSR	13	M	Branca	Lavrador	Sta. Maria Suaçui	5	<i>Salmonella</i> sp	
16	HA	11	M	Preto	—	Cons. Pena	2	<i>Salmonella</i> sp	
17	ST	14	M	Preto	Lavrador	Rio Acima	1	<i>Salmonella</i> sp	
18	RC	12	M	Branca	Estudante	Belo Horizonte	6	<i>Salmonella</i> sp	<i>S. cholerae-suis</i>
19	DF	17	M	Branca	Lavrador	Teófilo Otoni	3	<i>Salmonella</i> sp	<i>S. typhimurium</i>
20	OFD	12	M	Parda	Estudante	Montes Claros	2	<i>Salmonella</i> sp	<i>S. typhi</i>
21	JJS	13	M	Parda	—	Teófilo Otoni	3	<i>Salmonella</i> sp	<i>S. anatum</i>
22	JGF	13	M	Parda	—	Medina	12	<i>Salmonella</i> sp	<i>S. typhi</i>
23	MAG	10	F	Preto	—	Cons. Pena	10	<i>Salmonella</i> sp	<i>S. panamá</i>
24	LAD	10	M	Branca	—	Gov. Valadares	24	<i>Salmonella</i> sp	<i>S. panamá</i>
25	AAS	40	M	Branca	Lavrador	Itambacuri	4	<i>Salmonella</i> sp	<i>S. cholerae-suis</i>
26	GOS	10	M	Parda	—	Córrego do Jacaré	5	<i>Salmonella</i> sp	var. Kunzendorf
27	DMS	26	M	Branca	Lavrador	Lagoa Santa	4	<i>Salmonella</i> sp	<i>S. derby</i>
28	NMS	2	M	Branca	—	Mantena	4	<i>Salmonella</i> sp	<i>S. typhi</i>
29	AVS	17	F	Branca	Lavrador	Montes Claros	4	<i>Salmonella</i> sp	<i>S. typhimurium</i>
30	MJC	48	F	Branca	Doméstica	Gunhães	3	<i>Salmonella</i> sp	<i>S. panamá</i>
31	SCF	41	M	Branca	Lavrador	Medina	?	<i>Salmonella</i> sp	<i>S. typhi</i>
32	FJP	35	M	Parda	Lavrador	Virgolândia	12	<i>Salmonella</i> sp	<i>S. typhi</i>
33	WFS	26	M	Parda	Pedreiro	Itambacuri	9	<i>Salmonella</i> sp	<i>S. paratyphi A</i>
34	JP	13	M	Parda	—	Belo Horizonte	?	<i>Salmonella</i> sp	<i>S. typhimurium</i>
35	CHS	18	M	Parda	Lavrador	Aimorés	?	<i>Salmonella</i> sp	<i>S. montevideo</i>
36	AIS	21	M	Branca	Lavrador	Mantena	6	<i>Salmonella</i> sp	<i>S. paratyphi C</i>
37	GDP	28	M	Branca	Lavrador	Monte Belo	12	<i>Salmonella</i> sp	<i>S. dublin</i>
							5	<i>Salmonella</i> sp	<i>S. typhi</i>
							4	<i>Salmonella</i> sp	<i>S. paratyphi A</i>
							6	<i>Salmonella</i> sp	<i>S. montevideo</i>

culturas poderia, por si só, ser interpretada como expressão da septicemia? Em que pese a importância dos dados clínicos e evolutivos coligidos na casuística, o fato de um paciente encontrar-se doente durante um determinado número de meses implicaria, necessariamente, em admitirmos que os seus sintomas sejam inteiramente pertinentes à doença em questão?

Estas dúvidas nos ocorreram e, possivelmente, a quantos analisam criticamente nossos trabalhos. Não foi com outra finalidade, senão a de procurar uma resposta ou respostas válidas a estas inquirições que realizamos a presente investigação. Nela está explícita a preocupação fundamental de evidenciar o fenômeno septicêmico, bem como a de situar a salmonelose que estudamos na problemática doutrinária das escolas de Kiel e de Montevideu. Por outro lado, tendo em vista as bases hipotéticas em que ainda se assenta a fisiopatogenia da síndrome infectuosa, são discutidos no trabalho o sentido e a importância do parasitismo esquistossomótico intercorrente e a agressão do S.R.E., bem como a relevância dos fatores epidemiológico e ecológico em jôgo.

MATERIAL E MÉTODOS

Dentre 37 pacientes de salmonelose septicêmica prolongada, identificados através de inquérito clínico (21), em 6 foram realizadas várias hemoculturas num período de 25 a 113 dias após o internamento hospitalar. Antes de iniciada a terapêutica específica, em todos os pacientes procedeu-se a uma média de 7 hemoculturas consecutivas ou não. Em dois pacientes, havendo surgido resistência antibiótica e quimioterápica, as hemoculturas foram repetidas por período mais longo de tempo.

Na tabela I encontram-se arrolados os 37 pacientes de conformidade com a idade, sexo, côr, profissão, duração da doença e espécie de salmonelas isoladas. Nos pacientes de obs. ns. 24, 28, 29, 34, 36 e 37 as hemoculturas e coproculturas foram realizadas em série, antes e durante a terapêutica antibiótica e quimioterápica (cloranfenicol, tetraciclina, estreptomicina, ácido nalidixico e sulfonamídicos).

O isolamento de salmonelas no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da U.F.M.G. obedeceu à seguinte rotina: a) semeadura em caldo-tripticase-soja, para hemocultura, distribuídos em balões com 100 ml de meio. Foram semeados 10 ml de sangue, mantidos em estufa a 37° C, seguindo indicações de BIER (3); b) o meio foi mantido em observação até 7-10 dias; quando havia turvação era efetuado o repique para ágar-sangue e Teague; após 24 horas, do primeiro se faziam esfregaços corados pelo Gram e, quando êstes revelaram bastonetes Gram negativos, eram removidas três colônias para Surraco-Violeta (S.V.); c) observando-se comportamento suspeito de *Salmonella*, faziam-se as provas bioquímicas usuais; d) os germes que apresentassem comportamento bioquímico de *Salmonella* eram submetidos às provas de aglutinação em lâminas com sôro polivalente anti *Salmonella*, somático e flagelar. A tipificação sorológica foi efetuada pelo Dr. A. Tournay, do Instituto Adolfo Lutz, de São Paulo.

RESULTADOS

Os resultados das hemoculturas seriadas dos 6 pacientes encontram-se resumidos na tabela II. Nos 4 primeiros, em que os exames foram realizados entre 25 e 52 dias antes de iniciada a terapêutica específica, isolaram-se, respectivamente, as seguintes salmonelas: *S. cholerae-suis* var. Kunzendorf, *S. panamá*, *S. typhi* e *S. paratyphi C*. Nos casos de septicemia produzida pelas *S. cholerae-suis* var. Kunzendorf e *S. panamá*, estas mesmas salmonelas foram identificadas uma vez em coprocultura. No caso em que o fenômeno septicêmico decorria da *S. paratyphi C*, duas coproculturas resultaram positivas para *S. derby*.

Quanto aos 2 últimos pacientes, precisamente os que exibiram resistência antibiótica e quimioterápica, as hemoculturas forneceram resultados positivos para *S. typhi* e *S. paratyphi A*, respectivamente. No caso de septicemia pela *S. paratyphi A*, uma das hemoculturas foi positiva para *S. montevideo* e em duas coproculturas foram identificadas as salmonellas *S. anatum* e *Salmonella sp* (não sorologicamente tipificadas).

DISCUSSÃO

Um grande obstáculo se interpunha à nossa determinação de demonstrar o que a clínica nos fazia pressupor (21, 22), ou seja, a realidade septicêmica em nossos pacientes. A despeito do longo curso de uma doença infectuosa aguda, em que eram manifestadas as alterações somáticas e

humorias, deveríamos, para tanto, submeter os pacientes a hemoculturas seriadas por um determinado período de tempo, antes de qualquer tratamento antibiótico. Tratava-se, em última análise, de uma opção difícil, se sabíamos empunhar uma terapêutica antibiótica efetiva e que havia conseguido extinguir a infecção e curar todos os pacientes até então tratados.

TABELA II

Resultados da tipificação sorológica das salmonelas isoladas em hemoculturas e coproculturas seriadas de 6 pacientes

Nº	Iniciais	Idade	Sexo	Duração da doença	Hemocultura (data)	Espécie de Salmonela isolada	Coprocultura (data)	Espécie de salmonela isolada
24	LAD	10	M	4 meses	27. 7.65	S. cholerae-suis var. Kunzendorf	27. 7.65	neg.
					2. 8.65	S. cholerae-suis var. Kunzendorf	2. 8.65	neg.
					9.10.65	S. cholerae-suis var. Kunzendorf	9.10.65	neg.
					10.10.65	S. cholerae-suis var. Kunzendorf	10.10.65	neg.
					11.10.65	S. cholerae-suis var. Kunzendorf	10.10.65	neg.
					12.10.65	S. cholerae-suis var. Kunzendorf	11.10.65	S. cholerae-suis var. Kunzendorf
					13.10.65	S. cholerae-suis var. Kunzendorf	13.10.65	neg.
					21.10.65	S. cholerae-suis var. Kunzendorf		neg.
28	NMS	2	M	3 meses	27. 7.65	S. panamá	27. 7.65	neg.
					25.10.65	S. panamá	25.10.65	neg.
					26.10.65	S. panamá	26.10.65	S. panamá
					27.10.65	S. panamá	27.10.65	neg.
					29.10.65	S. panamá	29.10.65	neg.
					30.10.65	S. panamá	30.10.65	neg.
					3.11.65	S. panamá	3.11.65	neg.
29	AVS	17	M	?	21.10.65	S. typhi	21.10.65	neg.
					25.10.65	S. typhi	25.10.65	neg.
					26.10.65	S. typhi	26.10.65	neg.
					27.10.65	S. typhi	27.10.65	neg.
					5.11.65	S. typhi	5.11.65	neg.
					8.11.65	S. typhi	8.11.65	neg.
					12.12.65	S. typhi	12.12.65	neg.
34	JP	13	M	?	26. 4.66	S. paratyphi C	25. 4.66	neg.
					27. 4.66	S. paratyphi C	26. 4.66	neg.
					18. 5.66	S. paratyphi C	27. 4.66	neg.
					20. 5.66	S. paratyphi C	20. 5.66	S. derby
					21. 5.66	S. paratyphi C	28. 5.66	S. derby
36	AIS*	21	M	5 meses	18. 1.66	S. typhi	18. 1.66	neg.
					22. 1.66	S. typhi	22. 1.66	neg.
					28. 1.66	S. typhi	25. 1.66	neg.
					29. 1.66	S. typhi	1. 3.66	neg.
					16. 2.66	S. typhi	13. 5.66	neg.
					28. 2.66	S. typhi	—	—
					2. 3.66	S. typhi	—	—
					4. 3.66	S. typhi	—	—
10. 5.66	S. typhi	—	—					
37	GDP*	28	M	4 meses	4. 3.66	S. paratyphi A	9. 3.66	neg.
					10. 3.66	S. paratyphi A	15. 3.66	Salmonella sp
					14. 3.66	S. paratyphi A	18. 3.66	neg.
					16. 3.66	S. paratyphi A	29. 3.66	neg.
					17. 3.66	S. paratyphi A	31. 3.66	S. anatum
					25. 4.66	S. paratyphi A	4. 4.66	neg.
					30. 4.66	S. paratyphi A	25. 4.66	neg.
					1. 5.66	S. montevideo	30. 4.66	neg.

* Casos de resistência ao cloranfenicol bem como a outros antibióticos e quimioterápicos.

A opção pela pesquisa só se tornou, entretanto, factível em face da experiência acumulada no tratamento específico de 30 pacientes, a despeito do curso arrastado da infecção que exibiam. Tudo nos fez crer que a infecção, apesar de sua gravidade, marchava semelhantemente à fase subaguda da leishmaniose visceral em que, não raro, a terapêutica específica produz resultados dramáticos em pacientes com 12 ou mais meses de doença (19, 20). Esta seria, até certo ponto, mais uma das características curiosas da similitude clínica entre a salmonelose e a protozoose (23, 36). Os quatro primeiros casos foram selecionados dentre os que se apresentavam com evolução clínica relativamente mais favorável. Foram eles observados durante 25-52 dias, período em que realizamos hemoculturas seriadas. Os 2 últimos eram casos que se apresentavam com inusitada resistência antibiótica e quimioterápica.

Conquanto os resultados dessa pesquisa falem por si mesmos, algumas considerações se nos afiguram oportunas, tal o interesse que desperta este aspecto particular de septicemias por salmonelas.

No que diz respeito à caracterização efetiva da septicemia, nossos achados são inquestionáveis para as seguintes salmonelas: *S. typhi*, *S. paratyphi A*, *S. paratyphi C*, *S. panamá* e *S. cholerae-suis* var. *Kunzendorf*. Pelo menos nestes casos (tabela II) seria permitida a inferência de que a duração média da septicemia nos seis pacientes foi de 48,3 dias. Com toda a probabilidade, estas septicemias possuíram uma mais longa duração e podem ser avaliadas através os históricos de cada paciente. Nestas circunstâncias, estaríamos autorizados a admitir que a septicemia nesses pacientes tenha tido, possivelmente, a duração média de 4 meses, a despeito de reconhecermos quão contingentes são, às vezes, os informes por eles fornecidos. Com a natural reserva a que estão sujeitas as conclusões estribadas em analogia, também nos parece permitido acreditar que todas as outras salmonelas isoladas em hemoculturas de nossos 37 pacientes (*S. newport*, *S. dublin*, *S. cholerae-suis*, *S. typhimurium*, *S. S. anatum*, *S. derby* e *S. montevideo*) sejam capazes ou tenham, de fato, produzido septicemias de longa duração. Em abono desta convicção, nada como aduzir ao pres-

suposto outros fatos coligidos da clínica dos casos, quais sejam a manifesta identidade da fisionomia clínica dos casos e a coincidência dos aspectos fisiopatogenéticos.

Se confrontarmos a configuração clínica clássica das infecções produzidas pelas salmonelas do grupo tifi-paratifi, especialmente pela *S. typhi*, com a da salmonelose em estudo havemos de convir quão distintas elas se afiguram (21, 22, 23). Uma vez entendido não reproduzir a salmonelose septicêmica prolongada um quadro de síndrome tífica de evolução protraída, cumpre-nos, também deixar assentado a sua falta de consonância com as infecções salmonelósicas de tipo entérico agudo, ainda hoje imprópriamente conhecidas como "intoxicações alimentares agudas".

Tendo em vista diferenças de virulência das salmonelas e sua maior ou menor capacidade de adaptação para a espécie humana e para outras espécies animais, tornou-se universalmente conhecida a Doutrina de Kiel (6). Em suas linhas gerais, esta doutrina estabelece que as diferenças de virulência originariam, no homem, invasão geral do organismo no caso de tratar-se de salmonelas de origem humana e localizações puramente intestinais, no caso de tratar-se de salmonelas adaptadas a outras espécies animais. Por outro lado, a grande maioria das salmonelas conhecidas encontra-se adaptada a alguma ou várias espécies animais, nos quais produz infecções graves e com grande poder de invasão septicêmica e capazes de produzir síndromes entéricas agudas. Ao infectarem o homem, estas salmonelas produzem, via de regra, o quadro das chamadas "intoxicações alimentares agudas", transcendendo, no caso, a excepcionalidade das septicemias, a importância epidemiológica dos alimentos contaminados e da quantidade de germes ingeridos.

As primeiras restrições à Doutrina de Kiel surgiram com Hormaeche e sua escola que, a partir de 1934, numa seqüência de interessantes investigações sobre as "diarreias infantis do verão" (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 16), passaram a demonstrar diferenças fundamentais entre a evolução das salmoneloses nos adultos e nas crianças. Em última análise, a Doutrina de Montevideu conceitua a inaplicabilidade da

Doutrina de Kiel nas crianças, especialmente nas de menos de 1 ano; consigna que se a resistência do adulto às salmonelas de origem animal justifica a diferenciação baseada na patologia e epidemiologia das infecções do homem por salmonelas humanas ou animais, na criança não ocorre o mesmo; acredita que o contágio interhumano direto e que a ingestão de poucos germes sejam suficientes para infectar o lactente; demonstra que nas crianças a doença é uma verdadeira infecção e que evolui para complicações tais como otites, meningites, septicemias, etc.; assinala que a infecção, em seu início, contrasta-se com o comêço da intoxicação alimentar no adulto, bem como em face de seu curso mais prolongado, arastando-se, às vêzes, durante meses com período de melhoras e recaídas.

O confronto que fazemos entre estas duas escolas destina-se, antes de tudo, a reviver para o leitor o polimorfismo clínico curioso com que se exterioriza a patologia das salmonelas no homem, um dos fenômenos mais singulares na história das doenças infectuosas. Propõe-se, também, a demonstrar novas facetas da patologia não pressentidas nos conceitos doutrinários e que vêm suscitar não apenas uma atitude polêmica, mas a necessidade de se rever alguns conceitos fisiopatogenéticos das salmonelas.

Se Hormaeche e sua escola admitiram válida a Doutrina de Kiel para o adulto e inaplicável às crianças, nossos achados vêm revelar também algumas restrições à sua aplicabilidade no adulto. Aqui, com base nestes mesmos achados, não é mais possível admitir-se a diferença fundamental entre salmonelas humanas e animais pelos fatos que podem ser assim resumidos:

a) — As salmonelas do grupo tifi-paratifi têm produzido em nossos pacientes infecções com fisionomia clínica distinta da classicamente conhecida, ressaltando-se o curso evolutivo protraído e diferenças fundamentais da fisiopatogenia (25, 26, 27, 38, 39). A septicemia, de longa duração, em tudo se distingue das graves e letais bem como das benignas e ambulatorias observadas nos quadros da febre tifóide e paratífóide clássicas;

b) — Salmonelas distintas das do grupo tifi-paratifi, tais como *S. panamá*, *S. cho-*

lerae-suis, *S. cholerae-suis var. Kunzendorf*, *S. anatum*, *S. newport*, *S. typhimurium*, *S. dublin*, *S. derby* e *S. montevideo* têm originado quadros clínicos indistinguíveis dos produzidos pelas salmonelas do grupo tifi-paratifi, ressaltando-se a inexistência da configuração clínica das chamadas "intoxicações alimentares agudas" ou das enterites ou gastroenterites agudas. Também aqui a septicemia, ao invés de excepcional, constitui regra e possui, de fato, uma longa duração. Ao contrário do que se conhece da fisiopatogenia de algumas espécies de salmonelas, especialmente a *S. cholerae-suis* e *S. typhimurium* (17, 29) nenhuma evidência clínica tem sido constatada para o lado de infecções metastáticas ou processos de localização (4, 5, 17, 28, 29, 30, 31, 33, 40), tais como broncopneumonia, osteomielite, osteoartrite, endocardite, abscessos musculares, otite média, leptomeningite purulenta, cistite, pielite, etc.;

c) Constando nossa casuística de crianças e adultos (pacientes entre 2 e 44 anos), conquanto predominem os últimos, não observamos quaisquer diferenças no curso evolutivo da doença que pudessem ser relacionadas às invocadas correlações entre fatores idade dos pacientes e virulência das salmonelas. Se a resistência do adulto às salmonelas de origem animal tem justificado a diferenciação baseada na patologia e na epidemiologia das infecções do homem por salmonelas humanas ou animais, nos casos por nós estudados o mesmo não tem ocorrido. Independentemente do grupo etário e da espécie de salmonela isolada, a infecção tem-se revestido das mesmas características: configuração de uma retículo-endoteliose com septicemia prolongada.

Numa visão global do problema cumpre ressaltar que se a adaptação das diversas espécies de salmonelas a determinadas espécies animais "está claramente indicada pela sua virulência para os animais e esta, por sua vez, determina o tipo de infecção", em nossos achados outros fatores independentes da virulência deverão ser cogitados para explicar a identidade dos quadros clínicos gerados por salmonelas distintas. Nada mais razoável do que invocar, dentre estes fatores, a noção de *terreno*, admitida como fundamental por Hormaeche para explicar a inusitada sensibilidade das crian-

ças para as salmonelas animais. Assim, para que pudéssemos compreender a falta de resistência tanto de adultos como de crianças para as salmonelas adaptadas ou não à espécie humana, será imprescindível, a nosso ver, que investiguemos as circunstâncias ligadas ao próprio organismo parasitado, ressaltando-se o seu hábito constitucional, o padrão alimentar, o estado imunitário, a vigência de concausas mórbidas e suas relações com o meio ambiente.

LA análise pormenorizada destes diversos fatores possui implicações óbvias, mas de sua integração dependerá a elucidação do mecanismo patogênico da síndrome infectuosa, bem como mais exata compreensão da fisiopatogenia das salmonelas. Importaria sobretudo, nesta linha de idéias, analisar, por exemplo, as interrelações da manifesta disproteinemia da doença com o parasitismo e a hiperplasia do S.R.E. Seria possível admitir-se aqui o conceito de que, muito provavelmente, o mecanismo disproteinêmico encontra-se vinculado à carência nutricional crônica e ao estado reacional do S.R.E., seletivamente agredido pelas salmonelas. Da desnutrição e da má nutrição crônicas, bem como do estímulo reacional do S.R.E. resultaria a inabilidade deste em prover o organismo da necessária resistência à infecção. Seja através a inibição da anticorogênese e da fagocitose, seja em virtude da inadequada propriedade imunológica das globulinas — extraordinariamente aumentadas na doença — multiplicam-se as salmonelas e exacerba-se a sua virulência.]

Ainda que admissível a relação entre a disproteinemia e o S.R.E., restar-nos-ia cogitar sobre o *primus movens* de sua agressão por salmonelas adaptadas ou não à espécie humana. Em nosso entender, há diferença fundamental entre explicar o acometimento do S.R.E. e a septicemia por salmonelas do grupo tifi-paratifi e interpretar o mesmo mecanismo fisiopatogênico a partir de salmonelas adaptadas a outras espécies animais. A prevalecerem, como têm prevalecido em nossos casos, a identidade da fisionomia clínica e a coincidência fisiopatológica da síndrome infectuosa, independentemente da espécie das salmonelas isoladas, a questão da adaptabilidade das salmonelas deve guardar relação mais íntima com peculiaridades do

organismo parasitado e não expressar um vínculo exclusivo à virulência, conforme preceitua a Doutrina de Kiel.

Conquanto se conheçam alterações do curso evolutivo da febre tifóide em face de intercorrência de concausas mórbidas (2) TEIXEIRA (34, 35, 36, 37) procura explicar o mecanismo fisiopatogênico da "febre tifóide prolongada" através a modificação prévia do S.R.E. pela esquistossomose mansoni. Estriba-se, para tanto, no fato de todos os seus pacientes haverem exibido a forma hepatoesplênica da helmintíase. Esta hipótese, que implica em modificação do organismo por parasitismo esquistossomótico prévio, pode ser correlacionada com observações clínicas interessantes de associação de infecções tifi-paratíficas em pacientes infectados pelo *S. haematobium* (1, 7, 18) e pelo *S. japonicum* (32). Na esquistossomose vesical, os registros falam mais da insólita ocorrência de infecções urinárias e de portadores crônicos de salmonelas nas urinas, do que propriamente da alteração do curso evolutivo da febre tifóide. Fato curioso, entretanto, é descrito por HALAWANI & cols. (7) ao concluírem pela impraticabilidade da esterilização das urinas se o tratamento antibiótico não for precedido pela terapêutica específica da esquistossomose. Já na esquistossomose japônica, as infecções produzidas pelas *S. typhi*, *S. paratyphi* A, B e C em 62 pacientes (32), caracterizaram-se por curso evolutivo anormalmente prolongado e pelas seguintes particularidades: início geralmente brusco; febre de tipos remitente, intermitente e irregular e de mais longa duração do que nas febres tifóides clássicas; expressiva hepatoesplenomegalia; contagem de leucócitos normal ou leucopenia associada a anemia; hipoalbuminemia; grande percentual de recidivas e autênticos fracassos terapêuticos nos casos em que era acentuada a hepatoesplenomegalia com ascite e curso febril prolongado.

Nossos achados poderiam também ser interpretados à luz dessa associação, haja visto a constante identificação da esquistossomose mansoni nos pacientes; todavia, a salmonelose tem sido evidenciada não exclusivamente na forma hepatoesplênica, mas, igualmente, nas formas toxêmica, intestinal e hepatointestinal. Por outro lado,

tendo havido em nossa casuística nítida predominância de infecções produzidas por salmonelas distintas do grupo tifi-paratifi (13 casos de salmonelas do grupo tifi-paratifi para 24 de casos de *Salmonella sp.*, das quais 15 sorològicamente tipificadas (23), êstes resultados não só diferem substancialmente dos descritos por TELXEIRA, como se distinguem dos apontados nas esquistossomose vesical e japônica. Esta diversificação, a nosso entender, não pode ser interpretada exclusivamente através de uma associação parasitária, na qual a esquistossomose mansoni seja responsabilizada como o *primus movens* pela modificação que acarreta no S.R.E.

A prevalecer na salmonelose septicêmica prolongada a hipótese da associação parasitária, alguns fatos carecem de melhor explicação. Considerando a ubiqüidade das salmonelas, nada como argüir que mecanismo seletivo rege a eclosão da salmonelose septicêmica prolongada nas zonas endêmicas de esquistossomose mansoni. Bastaria, para exemplificarmos, situar o problema na cidade de Belo Horizonte. A Capital do Estado não só é notòriamente endêmica de esquistossomose mansoni, como possui um dos mais elevados índices de mortalidade

infantil devido às diarréias agudas. Em investigações feitas nestes casos por PERES (24), dentre as enterobacteriáceas patogênicas clássicas, as salmonelas *S. anatum*, *S. typhimurium*, *S. newport*, *S. oranienburg* e *S. montevideo* foram isoladas em 19,2% dos casos, enquanto as shigelas foram encontradas em 7,6% dos pacientes. Em que pese a prevalência das infecções por salmonelas e por *S. mansoni* em Belo Horizonte, ao contrário do que se podia prever, apenas três registros possuímos de salmonelose septicêmica prolongada. Ao extrapormos o problema para as zonas rurais do Estado, de onde procede a quase totalidade de nossos pacientes, havemos de convir quão diferente êle se afigura. Além de diferenças sensíveis do aspecto epidemiológico das duas infecções, são ali bastante diversos os fatores ecológicos e bem distintos os padrões culturais da comunidade. É perfeitamente admissível, portanto, que da inteiração dos fatores parasitismo esquistossomótico e complexo vivencial das populações rurais ~~de~~ onde transcende a desnutrição crônica e o multiparasitismo ~~de~~ resultem modificações do organismo que devem importar na fisiopatogenia da salmonelose septicêmica prolongada.

S U M M A R Y

In our previous paper on protracted course Salmonellosis we have tried to demonstrate that *Salmonella* organisms may be able to produce a reticuloendothelial-like infection with septicemia as one of its most striking characteristics.

It has also been stated that this septicemia phase runs a long course and differs from those observed during typhoid fever. This has been affirmed based on the clinical manifestations of the disease.

In the present paper it was tried to demonstrate the duration of the salmonellotic septicemia. Several blood cultures from four patients were performed over a period of time from 25 to 52 days before antibiotic therapy was started. Serial blood cultures were obtained of two other cases in which there was no antibiotic and chemotherapeutic response over a longer period of time (58 to 113 days). Table II shows these results. *S. typhi* was isolated in all the blood cultures of two patients over a period from 52 to 113 days; *S. paratyphi A* was isolated in seven blood samples and *S. montevideo* in one sample from the same patient during 58 days of observation. Positive blood cultures for *S. paratyphi C*, *S. cholerae-suis* var. Kunzendorf and *S. panama* were found in three other patients before chloromycetin was started.

The findings obtained from serial blood cultures and from the clinical manifestations of this infection provide the following informations on the involvement of the salmonellae in the protracted salmonellosis syndrome:

a) The average duration of salmonellotic septicemia in the six studied cases was 73 days. If we consider the beginning of the disease as related by the patients it is to be supposed that this septicemia runs a longer period of time (about four months).

b) These six studied cases have had the same clinical and physiopathological picture as that of 33 other patients from which a single blood culture has shown *S. newport*, *S. dublin*, *S. choleraesuis*, *S. typhimurium*, *S. anatum*, *S. derby* and *Salmonella sp.* (not identified serologically).

c) The clinical and physiopathological features of the chronic protracted salmonellosis do not reproduce the classic picture of either typhoid fever or of the so called "acute food poisoning" type.

d) Based on the available data it is not possible to support in this Salmonellosis the fundamental differentiation of salmonella organisms in accordance with its capacity of adaptation to man and to other kind of animals as the Kiel doctrine postulates. The fact is that other salmonellae besides *S. typhi* and *S. paratyphi* group have been able to produce in adults as well as in children indistinguishable clinical pictures in which protracted septicemia, hyperplasia of reticuloendothelial system and severe dysproteinemia are the prominent features.

e) Apart from the virulence of salmonellae other factors are noteworthy for the physiopathogenetic interpretation of this condition and need to be investigated. Some characteristics which may modify the bodily defensive mechanisms, allow conditions for the multiplication of salmonellae and sustains the infection, have to be emphasized, as associated parasitic infections, particularly the constant *S. mansoni* intercurrent infection, chronic malnutrition, severe dysproteinemia either due to protein depletion or to a reactionary state of the reticuloendothelial system triggered by the selective salmonellotic aggression, change in the immunological process due to an inhibition of antibody synthesis and phagocytosis or to an insufficient immunological property of globulins, despite these serum proteins being highly increased in this disease.

f) A number of reports have been published giving the proportion of different clinical aspects of typhoid fever with co-existence of *S. haematobium* and *S. japonicum* infections. Despite the constant finding of *S. mansoni* infection in our cases, the available data are not sufficient to evaluate the role it plays in the pathogenesis of protracted course salmonellosis and particularly to explain the possible links between Schistosomiasis and the alteration of human sensitivity to salmonellae adapted to other animals.

Finally we would like to emphasize that considerable attention must be directed towards the possibility of a relationship between salmonellotic infection and nutritive states, schistosoma infections and the resistance-susceptibility reaction.

BIBLIOGRAFIA

1. ABDALLAH, A. — Bacteriological flora in urinary Schistosomiasis. *J. Roy Egypt. Med. Assoc.* 29: 33-37, 1946.
2. BENET, I. L. & HOOK, E. W. — Infectious Diseases: some aspects of Salmonellosis. *Ann. Rev. Med.* 10: 1-20, 1959.
3. BIER, O. — Bacteriologia e Imunologia e suas aplicações à Medicina e à Higiene. 10.^a edição. p. 707. São Paulo, Melhoramentos, 1961.
4. EDWARDS, P. R., BRUNER, D. W. & MORAN, A. B. — The genus Salmonella: its occurrence and distribution in the U.S.A. *Bulletin* 525. Kentucky Agricultural Experimental Station University of Kentucky, 1948.
5. ESCHWEILER, P. C., WAHLIN, J. R. and SNOW, A. — Infections due to *Salmonella cholerae-suis*: *Ann. Int. Med.* 20: 275-280, 1944.
6. FISHER, MULLER, BITTER (in Hormaeche & cols., 1936).
7. HALAWANI A., ABDALLA, A. & BADRAN, A. — The relation between schistosomiasis and the urinary enteric carrier state. *Am. J. Trop. Med.* 9: 371-373, 1960.
8. HORMAECHE, E. — Patología y epidemiología de las salmonellosis infantiles. *Arch. de Ped. del Urug.* 10: 445-462, 1939.
9. HORMAECHE, E. & SALSAMENDI, R. C. — Primeras investigaciones sobre la infección de los animales por salmonellas en el Uruguay (nota previa). Comunicación a la Sociedade de Biologia de Montevideo (Sesión del 3 de setembro, 1936).
10. HORMAECHE, E. & SALSAMENDI, R. C. — Sobre la presencia de salmonellas en los ganglios mesentéricos de cerdos normales. *Arch. Urug. Med. Cirurg. Esp.* 9: 665-672, 1939.
11. HORMAECHE, E. & SURRACO, N. — Investigaciones sobre la existencia de la disenteria bacilar en nuestro país. *Arch. Urug. Med. Esp.* 6: 624-646, .. 1935.
12. HORMAECHE, E. & SURRACO, N. — Un nuevo capítulo de nuestra patología — La disenteria bacilar. *An. de la Fac. de Med. Montevideo* 23: 171-227, 1938.
13. HORMAECHE, E., SURRACO, N. & ALEPPO, P. L. — La disenteria bacilar en relación con las diarreas infantiles de verano. *Arch. de Ped. del Uruguay.* 10: 573-584, 1939.
14. HORMAECHE, E., PELUFFO, C. A. & ALEPPO, P. L. — Nueva contribución al estudio etiológico de las diarreas infantiles de verano. Las salmonellas en

- las "enterocolitis" de la infancia. Arch. Urug. Med. Cirug. Esp. 9: 113-162, 1936.
15. HORMAECHE, E., PELUFFO, C.A. & ALEPPO, P. L. — Zur etiologie der Sommerdiarrhoe bei Kinder mit besonderer Berücksichtigung der Salmonella Infektionen. Z. Hyg 119: 453-458, 1937.
 16. HORMAECHE, E., PELUFFO, C.A. & ALEPPO, P.L. — Las salmonellas en patologia infantil. Arch. de Ped. del Uruguay. 9: 8-28, 1940.
 17. JAGER, B. V. & LAMB, M. E. — Sporadic infections caused by *Salmonella suispestifer* and *Salmonella oranienburg*. New England J. Med. 256: ... 1128-1153, 1957.
 18. NEVA, F. — Urinary enteric carriers in Egypt. Am. J. Trop. Med. 29: 909-919, 1949.
 19. NEVES, J. — Calazar em Minas Gerais Subsídio ao estudo da reação de fixação do complemento (R.F.C.), estudo clínico laboratorial e terapêutico a propósito de 14 casos. Tese de doutoramento, Fac. Med. U.F.M.G., Belo Horizonte, 1958.
 20. NEVES, J. — Tratamento da Leishmaniose Visceral Americana pelo antimoniato de N-metil glucamina (subsídio para o conceito de cura). Tese de concurso, Fac. Med. U.F.M.G., Belo Horizonte, 1963.
 21. NEVES, J. & LOBO MARTINS, N.R.L. — "Febre tifóide prolongada", em Minas Gerais. O Hospital (Rio de Janeiro) 67: 497-506, 1956.
 22. NEVES, J. & LOBO MARTINS, N.R.L. — Salmonelose septicêmica prolongada. Subsídios à sua patogenia. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo 7: 233-240, 1965.
 23. NEVES, J. & LOBO MARTINS, N.R.L. — Long duration course of septicemic salmonellosis. Study of 37 cases and report of 12 distinct species of *Salmonella* organisms implicated in its pathogeny (em publicação).
 24. PERES, J.N. — Aspectos bacteriológicos das diarreias da infância em Belo Horizonte. Abstracts of the papers of the Seventh International Congresses on Tropical Medicine and Malaria, p. 530. Rio de Janeiro, 1 a 11 setembro, 1963.
 25. REILLY, J. — Pathogenie et traitement de la fièvre typhoïde. Acquisitions Méd. Rec., p. 201, 1955.
 26. REILLY, J., RIVALIER, E., COMPAGNON, A., LAPLACE, R. & BUIT, H. — Sur la pathogénie de la dysenterie La fièvre typhoïde expérimentale. Le rôle du système neuro-vegetatif dans la gênese des lésions intestinales. Ann. Méd. 37: 182-241, 1935.
 27. REILLY, J., RIVALIER, E., COMPAGNON, A., PHAM, H. C., FRIEDMANN, E. & BUIT, H. — Les infections éberthiennes larvés (2e mémoire). Le rôle de l'inflammation hyperergique et l'intervention du système neuro-vegetatif dans son mécanisme. Ann. Méd. 39: 138-164, 1936.
 28. SAPHRA, I. & WASSERMAN, M. — *Salmonella cholerae-suis*; clinical and epidemiological evaluation of 329 infections identified between 1940 and 1954 in New York Salmonella center. Am. J. M. Sc., 228: 525-533, 1954.
 29. SAPHRA, I. & WINTER, J. W. — Clinical manifestations of Salmonellosis in man. An evaluation of 7,779 human infections identified at New York Salmonella Center. New England J. Med. 256: 1128-1153, 1957.
 30. SELIGMAN, E., SAPHRA, I. & WASSERMAN, M. — Salmonella infections in man. An analysis of 1,000 cases bacteriologically identified by the New York Salmonella Center. Am. J. Hyg. 38: 226-243, 1943.
 31. SELIGMAN, S., SAPHRA, I. & WASSERMAN, M. — Salmonella infections in the U.S.A. A second series of 2,000 human infections recorded by the New York Salmonella Center. J. Immunol. 54: 69-87, 1946.
 32. TAI TZE-YING, HSU CHAO-YUEH, CHANG HSIAO-CHIH & LIU YU-K'UN. — Typhoid and paratyphoid fevers occurring in cases of Schistosomiasis. Chin. Med. J. 76: 426-435, 1958.
 33. TARDIEU, G. — Le typhus. Étude physiopathologique de l'atteint du diencephale au cours de la fièvre typhoïde. Presse méd. 7: 75-78, 1942.
 34. TEIXEIRA, R.S. — Estudo clínico de casos de febre tifóide prolongada. Bol. Depto. Saúde Sec. Saúde Púb. e Assist. Social do Estado da Bahia 1: 5-145, .. 1959.
 35. TEIXEIRA, R.S. — Typhoid fever of protracted course. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo. 2: 65-70, 1960.
 36. TEIXEIRA, R.S. — A febre tifóide de curso prolongado e o calazar (estudo comparativo). Hospital (Rio de Janeiro) 63: 1105-1124, 1963.
 37. TEIXEIRA, R.S. — Febre tifóide prolongada. Rev. Méd. Bahia, 18: 7-10, 1962.
 38. VINCENT, H. — La fièvre typhoïde, maladie d'intoxication; études des 2 toxines (neurotoxine et entérotoxine) secrétées par son bacille pathogène. Bull Acad. nat. méd., 129: 145-154, 1945.
 39. VINCENT, H. — Remarques à propos des réactions produites chez le cheval par les deux toxines du bacille typhique (neuro-toxine et entérotoxine). Bull Acad. nat. méd. 132: 53-55, 1948.
 40. WALL, N.M. & HOBBS, R.E. — Acute ulcerative endocarditis with overwhelming septicemia due to *Salmonella choleraesuis*. Pennsylvania M. J. 56: 892-894, 1953.