

INSTITUTO DE HYGIENE DE SÃO PAULO

BOLETIM N.º 31

DIRECTOR : DR. G. H. DE PAULA SOUZA

---

---

# Modificações do Poder Coagulante do Soro Sanguineo no Decurso da Febre Typhoide

PELO

Dr. BENJAMIM RIBEIRO

Assistente do Instituto de Hygiene

S. Paulo



São Paulo Editora Limitada  
Rua Brig. Tobias 78 e 80  
1928

# INSTITUTO DE HYGIENE DE SÃO PAULO

Caixa Postal 1985 — São Paulo — Brasil



*Dr. Geraldo de Paula Souza* — Director do Instituto e Cathedratico de Hygiene da Faculdade de Medicina.

*Dr. F. Borges Vieira* — 1.º assistente chefe de laboratorio e livre docente de Hygiene da Faculdade de Medicina.

*Dr. Samuel B. Pessoa* — Assistente do Instituto e livre docente de Hygiene da Faculdade de Medizina.

*Dr. Benjamim Ribeiro* — Assistente.

*Dr. Lucas de Assumpção* — Assistente.

*Dr. Vicente de Sampaio Lara* — Assistente.

*Dr. Alberto Santiago* — Instructor.

*Dr. Gastão F. da Silveira* — Instructor.

*Dr. Alexandre Wancolle* — Instructor.

*Dra. Angela de Mesquita* — Secretaria.

*Sr. Sebastião Pestana* — Bibliothecario Archivista.

INSTITUTO DE HYGIENE DE SÃO PAULO

BOLETIM N.º 31

DIRECTOR : DR. G. H. DE PAULA SOUZA

---

---

# Modificações do Poder Coagulante do Soro Sanguineo no Decurso da Febre Typhoide

PELO

Dr. BENJAMIM RIBEIRO

Assistente do Instituto de Hygiene

S. Paulo



São Paulo Editora Limitada  
Rua Brig. Tobias 78 e 80  
1928

# INSTITUTO DE HYGIENE DE SÃO PAULO

Caixa Postal 1985 — São Paulo — Brasil



- Dr. Geraldo de Paula Souza* — Director do Instituto e Catedrático de Hygiene da Faculdade de Medicina.
- Dr. F. Borges Vieira* — 1.º assistente chefe de laboratorio e livre docente de Hygiene da Faculdade de Medicina.
- Dr. Samuel B. Pessoa* — Assistente do Instituto e livre docente de Hygiene da Faculdade de Medizina.
- Dr. Benjamim Ribeiro* — Assistente.
- Dr. Lucas de Assumpção* — Assistente.
- Dr. Vicente de Sampaio Lara* — Assistente.
- Dr. Alberto Santiago* — Instructor.
- Dr. Gastão F. da Silveira* — Instructor.
- Dr. Alexandre Wancolle* — Instructor.
- Dra. Angela de Mesquita* — Secretária.
- Sr. Sebastião Pestana* — Bibliothecario Archivist.

# Modificações do Poder Coagulante do Soro Sanguineo no Decurso da Febre Typhoide (\*)

---

---

Era meado o anno transacto, quando nos chegava ás mãos, por nimia gentileza do Sr. Prof. Cunha Motta, interessante artigo publicado nos "Archives of Internal Medicine" sob o titulo "Aid in the diagnosis of typhoid fever — A new laboratory method" da auctoria de A. C. Mills e K. V. Kitzmiller, de Cincinnati. Nesse trabalho, fructo da observação de 13 casos e mediante uma technica algo complicada, concluíram os auctores pelo notavel augmento de antithrombina no curso da febre typhoide, entrevendo a applicação desta descoberta no diagnostico da infecção, dada a sua precocidade sobre os meios usuaes de investigação experimental até então conhecidos (Widal e hemocultura). Aperecebemo-nos desde logo da importancia destas averiguações, quer do ponto de vista pratico, num meio como o nosso em que a typhoide lavra endemicamente, quer do ponto de vista theorico, dada a plena actualidade dos trabalhos de Vital Brasil e J. Vellard sobre a coagulação do sangue. Com effeito, estes dois illustres experimentadores, de algum tempo a esta parte, baseados em technica propria, simples e precisa, vinham estudando cuidadosamente o phenomeno da coagulação sanguinea e suas variações sob a influencia de causas diversas. De suas contribuições sobre o assumpto, algumas e notaveis já illustraram as sessões desta mesma Sociedade. Acrescece notar que no programma de trabalhos que Vital Brasil e J. Vellard se haviam imposto, na mesma ordem de idéas, figurava o estudo da coagulação do sangue humano em differentes estados pathologicos.

Justos, pois, eram os motivos que estimulavam a nossa curiosidade em conhecer o comportamento do sangue no decurso da febre typhoide, do ponto de vista da coagulação. Deliberámos iniciar nossas pesquisas, preferindo servir-nos da technica empregada por Vital Brasil e J. Vellard, os quaes solícita e gentilmente nos puzeram immediatamente ao par de suas minucias. Permitta-se-nos este enseo para que aqui lhes consignemos nossos calorosos agradecimentos.

---

(\*) — Trabalho apresentado á Sociedade de Biologia e Hygiene de S. Paulo na sessão ordinaria de 10 de Abril do anno corrente.

Quem se dispuzer a investigações de laboratorio que se relacionem com o mecanismo da coagulação sanguinea notará que tantas são as technicas propostas quantos os auctores que se têm occupado do assumpto. Essa multiplicidade se explica já pelas predilecções particulares de cada um, já pelas innumerables theorias até hoje aventadas para explicar o importante phenomeno da coagulação sanguinea, posto que nenhuma dellas ainda lograsse o desejado fim.

E os resultados contradictorios a que frequentemente chegam experimentadores que se occupam da mesma questão, dão bem a medida dessa divergencia de orientação, ou melhor dessa desorientação. Ora, em meio de tamanho chaos, cumpre distinguir nitidamente o que é positivo e irrefutavel do que não passa de hypothetico e discutivel. E' com a systematização dos factos adquiridos e o encadeamento logico das noções que delles decorrem que se poderá, e sómente assim, deduzir com acerto e precisão. Foi o que fizeram Vital Brasil e J. Vellard, distinguindo no phenomeno da coagulação sanguinea as duas características capitaes — dum lado o poder coagulante do soro e do outro a coagulabilidade do plasma, e subordinando todas as suas perquisições á evidencia destes dados fundamentaes.

Foi este tambem o ponto de vista que abraçamos e pela maior facilidade de sua verificação na especie humana, deliberámos investigar apenas uma face do problema, ou sejam as variações do poder coagulante do soro sanguineo no decurso da febre typhoide.

## TECHNICA

Posto que já conhecido o methodo dos Drs. Vital Brasil e Vellard, não será demais recordal-o aqui, fundamentando melhor assim os resultados a que chegámos. Eil-o em suas linhas geraes:

1.º — Tomar um plasma padrão, fornecido sempre pelo mesmo animal e preparado sempre pelo mesmo methodo (recebendo o sangue num frasco que contem sol. de fluoreto de sodio, de modo a obter uma diluição total do fluoreto a 3<sup>o</sup>/<sub>100</sub>; centrifugar).

2.º — Numa série de 9 tubos, deitar quantidade fixa (1 c. c.) de plasma padrão.

Ajuntar em cada tubo, quantidades progressivamente crescentes do soro em estudo, partindo de 0,2 c. c. e augmentando de decimo em decimo até perfazer 1 c. c.

Completar em cada tubo, com solução physiologica, o volume de 2 c. c.

3.º — Agitar levemente cada tubo e leval-os immediatamente ao B. M., a 37º c., durante 1 hora.

4.º — Ler os resultados.

Cumpre acrescentar que este methodo representa o resultado de innumerables e pacientes investigações e suas particularidades encerram a previsão de mais de uma causa de erro ou variação, conforme frisaram os proprios auctores. E' assim que a sensibilidade dos diferentes plasmas ao poder coagulante dos soros é extremamente variavel, quer de uma especie a outra, quer, dentro da mesma especie, de um a outro individuo. Para que os resultados sejam comparaveis é portanto indispensavel empregar o plasma dum unico animal, conservado caute-

losamente em condições normaes de repouso e tratamento. No nosso caso, servimo-nos do plasma de um unico cavallo, cuja estabilidade havia sido verificada. Esse animal, de propriedade do Instituto de Butantan, já havia servido em experiencias similares dos Drs. Vital Brasil e J. Vellard.

Doutro lado a variação nas quantidades de sôro e a fixação do tempo de leitura, evita a agitação frequente dos tubos e consequente falseamento dos resultados, como acontece quando se adopta quantidade constante de sôro e se procura determinar a actividade coagulante pelo tempo de coagulação.

Na leitura dos resultados podem distinguir-se quatro grãos de intensidade crescente: 1.º, apparecimento dum floco de fibrina no seio da massa liquida -- início da coagulação (+); 2.º, aspecto de geléa molle (+ +); 3.º, geléa quasi solida e pela inversão do tubo ainda escorrem pelas paredes algumas gottas de liquido (+ + +); 4.º, o tubo pôde ser invertido sem que nada esorra pelas paredes — coagulação total (+ + + +). No nosso caso apenas nos interessava o início da coagulação, já por ser de determinação mais facil, já porque os auctores do methodo o haviam fixado para o sôro humano normal. (Entre 0,6 e 0,8, e que nós confirmámos tirando a media (0,7) da observação de 11 individuos normaes). Por essa razão utilizámo-nos de dôses variaveis de sôro comprehendidas entre 0,2 e 1,0 c.c. Todavia, como nada se perdesse com isso, pelo contrario, registrámos sempre os resultados dos tubos superiores áquelle em que se iniciava a coagulação.

## METHODO DE TRABALHO

### RESULTADOS

Vital Brasil e J. Vellard, ao estudarem o poder coagulante do sôro humano, tiveram occasião de verificar o seu comportamento em alguns estados pathologicos. Assim foi que observaram a sua diminuição em casos de syphilis, pemphigus, leishmaniose e tumores malignos; augmento em casos de peste e inalterabilidade na ancylostomose, anemias de origem parasitaria e impaludismo. A propria febre typhoide foi objecto de suas preoccupações: sobre um reduzido numero de casos registraram a elevação do poder coagulante do sôro. A nós nos interessava verificar a constancia e o *quantum* dessa variação e, se possivel, constatar qualquer correlação entre as oscillações da actividade coagulante do sôro e a gravidade do caso clinico, de molde a offerecer ao prognostico um esteio no laboratorio. Como subsidio ao diagnostico da febre typhoide pareceu-nos desde logo de pouca valia, dada a sua presença em outros estados pathologicos.

Resolvemos pois proceder a duas séries de observações. Numa primeira série (série A) tomar o sangue dum grande numero de doentes de febre typhoide e dosar o poder coagulante dos respectivos sôros; e numa segunda serie (série B) acompanhar alguns casos retirando o sangue a determinados intervallos e comparar os resultados da coagulação com o estado clinico. Eis os resultados a que chegámos.

*Série A* — Foi colhido e examinado o sangue de 40 doentes. Na folha de observação consagrada a cada um delles, além do resultado da coagulação, consignaram-se todos os informes necessarios á iden-

tificação ou melhor interpretação do caso, como sexo, idade, cor, nacionalidade, dias de hospitalização, dias de moletia, temperatura, pulso, Widal e hemocultura (praticados no Posto Bacteriológico). Figuravam ainda na observação quaesquer menções sobre molestias anteriores e o tratamento seguido no hospital, além do resultado das reacções de Wassermann e Kahn (praticadas no Instituto de Hygiene, com o mesmo sangue que servia ao estudo da coagulação) e observações geraes que pudessem interessar ao caso. Taes cuidados se justificavam e eram mesmo indispensaveis visto que, estados pathologicos diversos e grande numero de substancias medicamentosas, como o demonstraram Vital Brasil e Vellard, alteram notavelmente o indice normal de coagulação. Todavia, nenhuma restricção neste sentido nos julgámos autorizados a fazer dentro das nossas observações.

As quarenta observações desta série recabiram sobre casos confirmados no Hospital do Isolamento, sendo 37 de febre typhoide e 3 de paratypho A. Os doentes, dos dois sexos e de todas as edades, achavam-se, em sua quasi totalidade, em pleno periodo febril. Examinando o protocollo junto em que se acham registradas as observações desta série, verifica-se que o inicio da coagulação oscillou com frequencia diversa entre os limites 0,2 e 0,7, da seguinte maneira: 0,2 uma vez; 0,3 sete vezes; 0,4 onze vezes; 0,5, dez vezes; 0,6, seis vezes; 0,7, cinco vezes. A média seria igual a 0,47 que, comparada com a estabelecida para o soro normal (0,7), denota sensível accrescimo da actividade coagulante.

*Série B* — Consta esta série de 15 casos, dos quaes um (6 B) era de paratypho A. Como se poderá vêr das papeletas que lhes foram destinadas, passaram todos elles por cuidadosa e quotidiana observação, sendo registrados todos os informes indispensaveis á boa interpretação dos factos, inclusive a curva da temperatura e pulso, tomadas ás 6 e ás 18 horas. Era intenção nossa observar cada caso desde o inicio dos primeiros symptomas e acompanhá-lo durante todo o periodo febril e de convalescença, mediante a retirada semanal de sangue. As circumstancias porém não favoreceram nosso intento. Em primeiro lugar, não lográmos obter um unico caso recente. As nossas observações foram todas realizadas no Hospital de Isolamento para onde são removidos doentes já com diversos dias de molestia. Em segundo lugar a maior difficuldade com que tivemos de lutar foi a obstinação com que os doentes se oppunham á sangria, o que é aliás perfeitamente comprehensivel. Se individuos normaes e com saúde relutam em fornecer sangue para experiencia, o que dizer de pobres doentes que acreditam ir um pouco de sua vida com o sangue que se lhes tira? Estes percalços restringiram muito a parte mais interessante do nosso trabalho que correspondia precisamente ás observações desta série. Muitas dellas, já iniciadas tiveram que ser abandonadas e quanto ás outras, força foi contentarmo-nos com a variavel aquiescencia dos pacientes.

Por estas razões, as 15 observações que apresentamos, não podem representar material sufficiente em que se apoiem conclusões definitivas. E com effeito, a nenhuma illação positiva pudemos nós chegar do estudo desses quinze casos. Nenhuma correlação pudemos entrever entre as oscillações da actividade coagulante do soro sanguineo, dum lado, e, de outro lado, as circumstancias diversas que envolviam cada caso clinico. E' assim que nas observações ns. 10, 11, 12 e 15 se nota que, no declínio dos phenomenos clinicos e entrada da phase apyretica da infecção, o poder coagulante, anteriormente augmentado, baixou ao passo que nas observações ns. 3 e 14 esse poder manteve constante o seu valor accrescido, e na observação n. 1 chegou mesmo

a elevar-se. Com relação ao tratamento verifica-se que nas observações ns. 1, 9 e 10, em que se empregou a vaccina curativa, o poder coagulante do soro augmentou, enquanto que nas de ns. 5 e 7 diminuiu, sem que outra causa pudesse explicar essas variações.

Na observação n.º 2, o início da coagulação que era ao nível 0,4 a princípio, baixou na semana seguinte a 1,0 e a seguir nas duas colheitas seguintes estacionou a 0,6. Acreditamos que aquella baixa seja devida a um surto icterico por que então passou o doente. Na observação n.º 7 houve, em meio da phase pyretica, uma baixa do indice de coagulação, e na de n. 8, o inverso, isto é, elevação, seguidas de volta ao *statu quo*; nos dois casos, porém, nenhuma occorrença pôde explicar-nos essas oscillações.

No que concerne á gravidade do caso, pôde registrar-se o seguinte. A observação n. 4 é dum individuo que deu entrada no hospital em estado grave, com 14 dias de molestia: o início de coagulação se procedeu ao nível 0,3. Seis dias após entrava em agonia. Algumas horas antes de expirar, colhemos novamente o sangue: a coagulação ainda se iniciava ao nível 0,3. As observações ns. 5 e 13 são igualmente de casos graves, assim como o são também as de ns. 10, 23 e 32 da série A. Note-se que em todas ellas, com excepção da ultima (explicavel talvez pelas tres cruces da reacção de Wassermann), o início da coagulação se registrou sempre entre os tubos 0,3 e 0,4. Em opposição, casos houve, e em grande numero, de pequena gravidade em que a actividade coagulante do soro se mostrou accrescida nas mesmas proporções.

## CONSIDERAÇÕES FINAES

Da exposição dos resultados a que chegámos em nossas investigações, depreheende-se apenas um dado positivo: o augmento da actividade coagulante do soro sanguineo no decurso da infecção typhica. A que attribuir este phenomeno? A que modificação material do sangue estará elle subordinado? A resposta não é facil. Com effeito, ninguém ignora que o mecanismo de coagulação do proprio sangue normal continúa a ser uma incognita. E quando mesmo nos apoiássemos nas theorias classicas sobre o phenomeno da coagulação, poderíamos attribuir os effeitos constatados a uma superprodução de thrombina, factor coagulante proprio do soro? E que dizer dos saes de calcio, da concentração hydrogenionica do meio, e de tantos outros factores que regulam tão complexo phenomeno? Como se vê, qualquer hypothese a respeito careceria de rigoroso fundamento.

Se, por outro lado, procurarmos saber qual a significação dessa anormalidade verificada no sangue dos portadores de infecção typhica, a mesma difficuldade se nos antolha. As nossas observações, enfeixadas na série B, não nos facultaram uma conclusão siquer. Serão as modificações da actividade coagulante do soro correlatas do phenomeno da immunização? Vital Brasil e J. Vellard, na mesma ordem de idéas, chegaram, de suas pesquisas, ás seguntes conclusões:

“Sob a influencia do proceso de immunização, qualquer que seja o antigeno e a via de introdução deste no organismo animal, o poder coagulante do soro, depois de algumas oscillações irregulares, baixa rapidamente no momento da appareição dos anti-corpos, para se esta-

bilizar logo depois abaixo da normal, sem ser sensivelmente influenciado pelos progressos posteriores da immunização". Esta affirmação destrõe a hypothese formulada em nossa pergunta. Com effeito, no nosso caso ha elevação ao invés de abaixamento do poder coagulante do sôro.

E se nos lembrarmos que a infecção typhica apresenta accentuada tendencia hemorrhagica, será licito pensar que esse augmento do poder coagulante do sôro corresponde a um processo de defesa do organismo?

Esta série de interrogações indica claramente a ousadia que revestirá qualquer tentativa da interpretação do phenomeno, com os elementos de que dispomos.

Todavia a ultima hypothese formulada tem a seu favor as conclusões a que chegou o nosso prezado amigo, prof. Jayme Pereira, num bello trabalho, apresentado a esta Sociedade, numa das sessões do anno findo, sobre as "modificações do poder coagulante do sôro sanguineo animal". Verificou, o prof. Pereira, entre outros factos, que a immunização contra uma substancia proteica anti-coagulante provoca um augmento do poder coagulante do sôro sanguineo, mediante um mecanismo regulador da coagulabilidade sanguinea, aventado pelo A. num trabalho precedente sobre "papel do pancreas na coagulação".

Devemos ainda duas palavras sobre o trabalho dos dois experimentadores americanos, Mills e Kitzmiller, a que fizemos referencia no inicio desta communicação. Em suas investigações, como ficou dito, verificaram os auctores augmento precoce e notavel de antithrombina no sôro sanguineo, durante o estado de infecção typhica. A primeira impressão é de que suas conclusões são diametralmente oppostas ás nossas.

Essa discordancia, todavia, é mais apparente que real, e não reside a uma reflexão ponderada. Com effeito, não são as variações quantitativas de thrombina o unico factor responsavel pelas oscillações da actividade coagulante do sôro. Posto que estes dois phenomenos, em sua finalidade, sejam intimamente relacionados, as suas oscillações não são interdependentes nem parallelas entre si. As conclusões daquelles dois auctores não invalidam as nossas e vice-versa.