

## O BACTERIÓFAGO HOMÓLOGO NA TERAPÊUTICA DA FEBRE TIFÓIDE

**Manoel Julio González**

Docente-livre de Terapêutica  
Clínica

Desde os estudos iniciais de d'Hérelle, em 1909, sobre uma epidemia que grassava em gafanhotos, epidemia esta, de fundo bacteriano, os trabalhos posteriores do mesmo autor, em 1916, os quais culminaram na descoberta de bacteriófagos nas dejectões de pacientes portadores de disenteria bacilar, cólera, febre tifóide e outras moléstias infecciosas, um novo elemento terapêutico surgiu na história da Medicina.

Do estudo posterior das propriedades do bacteriófago feito por d'Hérelle e diversos outros autores, notadamente, entre nós, Costa Cruz, salientamos duas propriedades fundamentais para nosso trabalho:

- 1) A capacidade de adaptação.
- 2) A produção de lisinas.

### CAPACIDADE DE ADAPTAÇÃO

Costa Cruz isolou um bacteriófago Shiga e conseguiu torná-lo virulento para os bacilos Flexner e Y.

Sobre o bacilo tífico o bacteriófago agiu, após passagens por diversos tubos de cultura, perdendo sua ação sobre os demais germes.

### PRODUÇÃO DE LISINAS

Em 1929 Sertic demonstrou-o de forma inquestionável, isolando lisinas capazes de destruir determinados agentes microbianos.

Estas lisinas podem ser específicas ou não, isto é, determinam a lise das bactérias para as quais não foram tornadas virulentas.

No caso do bacilo tífico parece haver uma especificidade muito grande, com relação às diversas raças.

### O BACTERIÓFAGO HOMÓLOGO

O bacteriófago de d'Hérelle foi aplicado em diversas moléstias, bem assim como na febre tifóide.

Os resultados foram muito inconstantes, especialmente nesta última.

Os trabalhos de Félix e Pitt, em 1934, provando a existência de raças de bacilos tíficos altamente virulentos que não aglutinavam com os antígenos "O" e "H", determinou o estudo e descoberta posterior, dum antígeno diferente, o "Vi".

Kauffmann estudando os bacilos tíficos sob o ponto de vista do novo antígeno, dividiu as raças de bacilo tífico em dois grandes grupos:

A forma "V" que desenvolve o antígeno "Vi".

A forma "W" que não desenvolve.

Craigie e Brandon, em 1925 encontraram a forma "V" em 95,6% dos 283 portadores estudados, nas províncias de Ontário e Quebec, no Canadá.

Nos outros portadores, onde não foi encontrada a forma "V", constatou-se a presença dum fago que apresentava especificidade para a forma "V".

Craigie e Brandon e posteriormente Craigie e Yen, procurando classificar os bacilos nas suas diferentes raças, chegaram à conclusão que dos tipos de fagos conhecidos, tipos I, II, III e IV, somente o tipo II apresentava-se apto a diferenciá-las, em virtude da sua especificidade para determinadas raças. Quando não era específico, podia-se, por artifícios de técnica, torná-lo a tal ponto, que perdia seu poder lisogênico sobre a raça primitiva.

Exemplificando:

O fago II quando desenvolvido sobre as raças Rawlings e Watson, apresenta igual atividade lítica para ambas espécies, mas afeta a raça Ty2 somente quando aplicado em concentrações relativamente altas.

Propagando-se, por sua vez, sobre a raça Ty2, este fago perde sua afinidade seletiva para as raças Rawlings e Watson, desenvolvendo, em substituição, uma alta afinidade para a raça Ty2.

Com os fagos I, III e IV tal não acontecia, motivo pelo qual foi utilizado somente

o tipo II para classificação dos bacilos típicos, partindo-se daí para sua ulterior utilização terapêutica.

A êste fago assim obtido com especificidade para uma raça do tipo "V", sòmente, denominou-se-o **Bacteriófago específico ou homólogo**.

Knouf e colaboradores foram os primeiros a publicar, em 1946, os resultados da aplicação do bacteriófago homólogo, em 56 pacientes portadores de febre tifóide, chegando às seguintes conclusões:

O primeiro fato observado, após o início da aplicação, foi um moderado calefrio com duração de 30 minutos aproximadamente.

Após o calefrio, a temperatura elevou-se atingindo a 41 e 41,7°, entre três e seis horas depois do início da aplicação.

A temperatura retornou ao normal entre 9 1/2 a 24 horas após o início da injeção endovenosa.

Em 9 casos houve choque durante a rápida ascensão da temperatura.

Dêste grupo de 56 pacientes, três faleceram, aproximadamente 5%.

Os sobreviventes, sem exceção, mostraram profunda modificação no decorrer da febre tifóide, com relação ao período no qual foram tratados.

10 % tiveram recidiva e fizeram nova aplicação.

## MODO DE AÇÃO DO BACTERIÓFAGO

Os trabalhos de d'Hérelle, Kabelic, Prausnitz, Costa Cruz, Burnet e Brofenbrenner, elucidaram qual o mecanismo de **ação do bacteriófago, do qual** daremos um resumo, a seguir.

Há uma primeira fase em que o corpúsculo bacteriófágico adere à superfície bacteriana devido a uma quimiotaxia especial.

Esta quimiotaxia é específica, isto é, verifica-se unicamente entre os bacilos sensíveis e o bacteriófago que foi tornado virulento para êste bacilo.

A segunda fase da ação do bacteriófago caracteriza-se pela penetração do bacteriófago no interior da bactéria, a qual é destruída após rápido intumescimento.

A destruição parece obedecer a dois mecanismos fundamentais.

Quando no interior da bactéria, o bacteriófago multiplica-se determinando, pelo

cumento de número, intumescimento bacteriano.

Ao mesmo tempo que se reproduz, lança no interior da bactéria, lisinas específicas, as quais provocam a degradação das substâncias do corpo bacteriano, compostas, em sua maior parte, de núcleo-proteínas, as quais, por fenomeno de osmóse, provocam a entrada de água para o interior da bactéria.

Quando o limite de resistência da membrana celular ou da porção de protoplasma externo, mais espessado, funcionando como membrana semi-permeável é atingido, a bactéria rompe bruscamente, deixando em liberdade novos bacteriófagos, proteínas celulares, toxinas, etc.

Os trabalhos recentes de Ruska e Kottmann, de Luria, Delbrück e Anderson, bem como os de Wyckoff e Bethesda, com o microscópio eletrônico, provam a parte puramente mecânica do processo.

## TÉCNICA DE APLICAÇÃO DO BACTERIÓFAGO

Dissolver 1 cm<sup>3</sup> do caldo contendo o bacteriófago em 1/2 litro de solução isotônica de glicose.

Injetá-lo endovenosamente à razão de 12 gotas por minuto, ao máximo.

Administrar, previamente, 0,10 grs. de amital, por via bucal. Coramina-efedrina e cortex-suprarrenal (5 mgrs.) no músculo.

Administrar piramido e coramina-efedrina, durante a fase de reação, especialmente quando há subida brusca da temperatura.

Com essa técnica não tivemos nenhum acidente desagradável durante o emprêgo do bacteriófago.

## Nossas observações

Tratamos, até o presente momento, 35 pacientes portadores de febre tifóide, os quais, consoante os resultados obtidos, foram divididos em quatro grupos.

Para isto analisamos dois fatores fundamentais:

- A) Resultados terapêuticos obtidos.
- B) Intensidade, frequência e natureza da reação.



Figura 1

*Proteus vulgaris* em vias de lise, envolvido por bacteriófagos. (Conforme Ruska) Levaditi. *Precis de virologie médicale* — pág. 204.

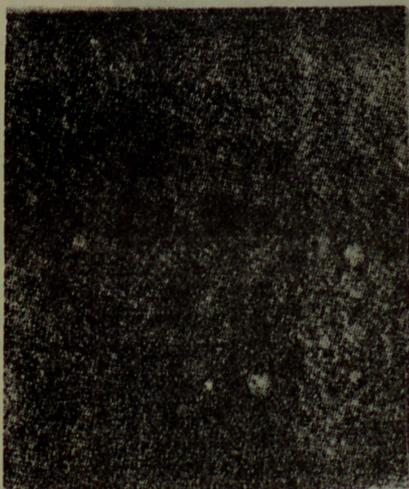


Figura 2

Corpúsculos de bacteriófagos aumentados 23.000 vezes. Luria, Delbrück e Anderson. Otto Bier — *Bacteriologia e imunologia*.

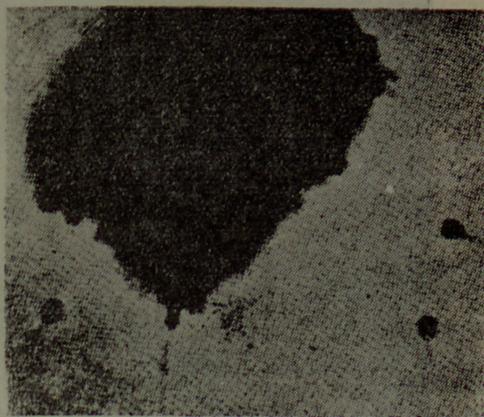


Figura 3

Após 10 minutos em contato com a bactéria o fago começa a atacá-la. Idem.

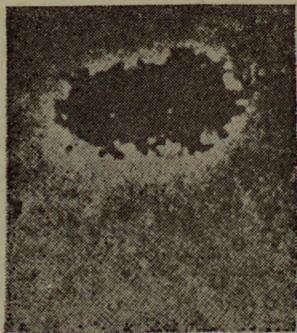


Fig. 4

A bacteria começa a desintegrar-se após cerca de 20' 8.000 X. Idem



Fig. 5

Lise quase total após 30'. Detritos bacterianos e partículas de fago sobram no campo de batalha. 15.000 X Idem



Fig. 6

Partículas bacteriófágicas T4 dum filtrado, entre bacilos coli de uma cultura em agar, sofrendo lise. Wyckoff e Bethesda. J. A. M. A. 17, 1948 pág. 1.082

**RESULTADOS TERAPÊUTICOS**

**Grupo 1** — os que tiveram sua temperatura normalizada em 24 a 48 horas após a aplicação, com consequente modificação do quadro clínico:

Total sôbre 35 — **16 ou sejam 51,42 %**

**Grupo 2** — os que apresentaram febre após a aplicação do bacteriófago, mas que mostraram modificações profundas no quadro clínico, no sentido de uma melhora acentuada.

Total sôbre 35 — **8 ou sejam 22,85 %**.

**Grupo 3** — os que pouca ou nenhuma modificação apresentaram no decorrer de sua moléstia.

Total sôbre 35 — **6 ou sejam 17,14 %**.

**Grupo 4** — os que faleceram apesar da aplicação do bacteriófago

Total sôbre 35 — **3 ou sejam 8,57 %**.

Vemos, portanto, que os pacientes cuja temperatura normalizou dentro de 48 horas, juntamente com os que tiveram profunda modificação clínica no desenvolver de sua moléstia, no sentido de melhora, o que deve ser considerado como elemento de valor terapêutico, temos uma percentagem de **74,27** de resultados positivos.

Os casos de falecimento, apesar do emprego do bacteriófago atingem a **8,57%**, cifra essa sensivelmente menor que a obtida pelo Departamento Estadual de Saúde, nos anos de 1947 e 1948, a qual oscila entre 18,13 a 22,50 %.

No hospital da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia, durante os anos de 1945 a Março de 1948, sôbre 200 casos internados e com diagnóstico comprovado de febre tifóide, a letalidade foi de 57 ou sejam **28,5 %**.

**3) INTENSIDADE E FREQUÊNCIA DA REAÇÃO**

Quase todos os pacientes apresentaram tremores, elemento sôbre cuja intensidade maior ou menor, bem como duração, baseou-se, principalmente a avaliação da intensidade dos sintomas da reação.

Quase todos apresentaram cianose, arrepios, sudorese, mais ou menos abundante.

Entretanto, os oito últimos casos tratados, nos quais foi empregado bacteriófago proveniente de padrões importados do Canadá, a reação foi praticamente desprezível, quanto à intensidade.

Os pacientes foram divididos em quatro grupos, a saber:

**Grupo 1** — Os que não tiveram tremores ou os apresentaram de forma leve. Total sôbre 35 casos — 20 ou sejam 57,14 %.

**Grupo 2** — tremores de intensidade média: — 10 casos ou sejam 28,57 %.

**Grupo 3** — os que apresentaram tremores fortes: — 4 casos ou sejam 11,42 %.

**Grupo 4** — tremores muito intensos: — 1 caso ou seja 2,85 %.

É interessante salientar, embora não seja possível documentá-lo, o fato de que os pacientes que se encontravam em estado mais grave, foram, via de regra, os que melhores resultados apresentaram.

A intensidade da reação está ligada, indiscutivelmente, consoante o que observamos, à rapidez maior ou menor com que fôr realizada a injeção.

Pela experiência chegamos à conclusão de que com 12 gotas por minuto, a intensidade da mesma é praticamente desprezível.

**NATUREZA DA REAÇÃO**

Com a finalidade de comprovar a hipótese de que a reação estava na dependência direta da lise dos bacilos e consequente libertação de proteínas tóxicas de origem bacterianas, no paciente, responsáveis pelos fenômenos reacionais, procuramos, experimentalmente, verificá-la.

Já na observação dos pacientes durante a crise, não constatamos baixa da pressão arterial, o que está em desacôrdo com o que se observa no choque protéinico ou coloidoclasico.

Procuramos verificar a existência de fatores pirogênicos no bacteriófago por nós usado.

A técnica empregada foi a recomendada pela Farmacopéia dos Estados Unidos da América do Norte.

Foi completamente negativa, quanto aos resultados.

Como o líquido em que o bacteriófago se desenvolve é o caldo peptonado sim-

ples, tratamos de separar o bacteriófago de todo vestígio de peptona contido no caldo, o que foi conseguido mediante a ultra-centrifugação, à razão de 20.000 a 30.000 voltas por minuto, durante 15 minutos, repetindo essa centrifugação por mais duas vezes, desprestando sempre o líquido da centrifugação anterior.

As diluições do bacteriófago, nas experiências acima descritas, obedeceu a três diluições de 1 cm<sup>3</sup> do líquido contendo o bacteriófago, por 200 cm<sup>3</sup> de solução isotônica de glicose o que dá uma proporção de 1 cm<sup>3</sup> para 8.000.000, o que proporcionaria uma quantidade imponderável de peptona.

Por último foram feitas as pesquisas para a verificação de peptonas e albumoses, nas diluições habitualmente por nós empregadas nos pacientes, isto é 1:500.

Tôdas as provas laboratorais foram negativas.

O bacteriófago que foi centrifugado provocou, as mesmas reações observadas nos outros pacientes.

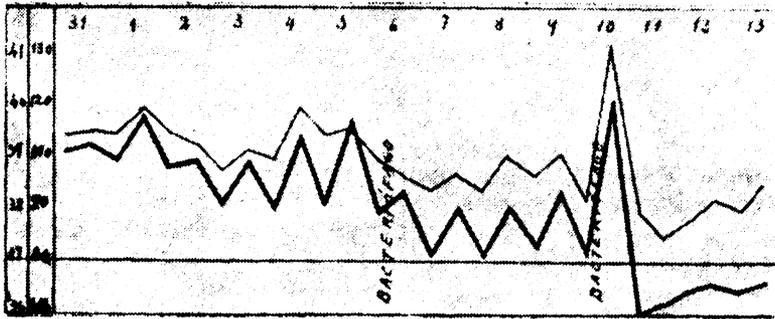
Por último devemos salientar um caso especial.

Uma paciente que em Dezembro de 1947 havia tido febre tifóide, sofreu em Julho de 1948 uma colecistite aguda, devendo submeter-se a colecistostomia e posterior colecistectomia.

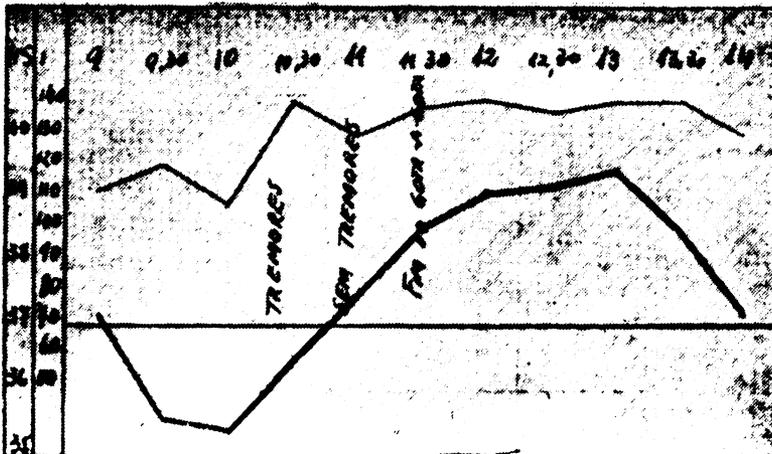
Em Agosto de 1948 teve um abscesso ossifluente, na altura da articulação condro-esternal, da 8.º costela, à direita do esterno. Este abscesso fistulizou, não curando com nenhum processo terapêutico, inclusive os mais modernos anti-bióticos.

Feito o exame bacteriófago do puz que saía pela fistula, constatou-se, unicamente, bacilo tífico.

Aplicado que foi o bacteriófago, a fistula fechou em 6 dias, sem nenhuma outra medicação.



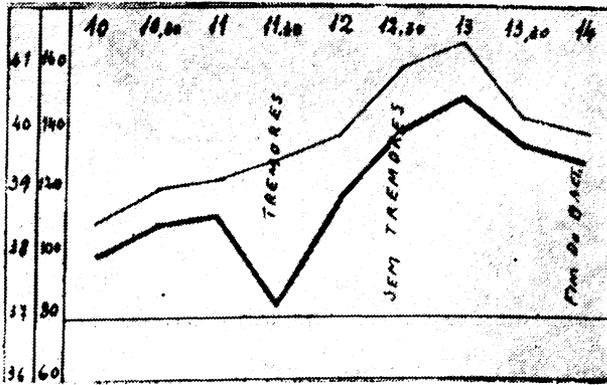
Doente melhorado após a primeira aplicação e curado, após a segunda.



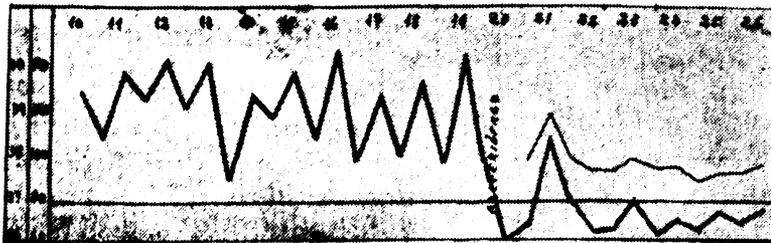
Curva da temperatura (linha grossa) e do pulso, durante a aplicação do bacteriófago.



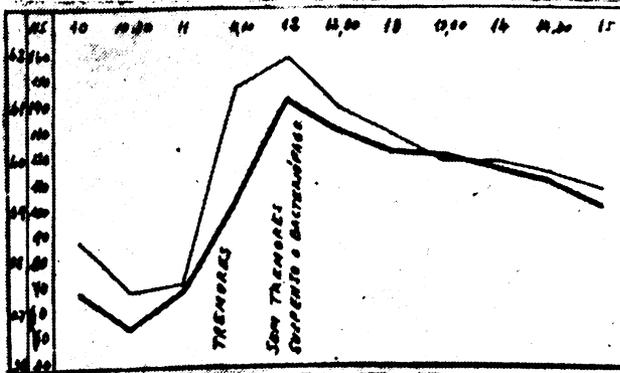
Paciente com temperatura normalizada em 24 horas.

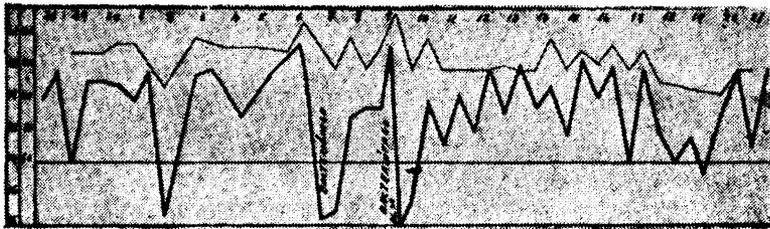


Idem.

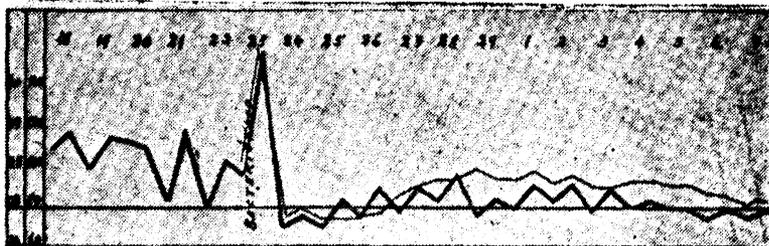
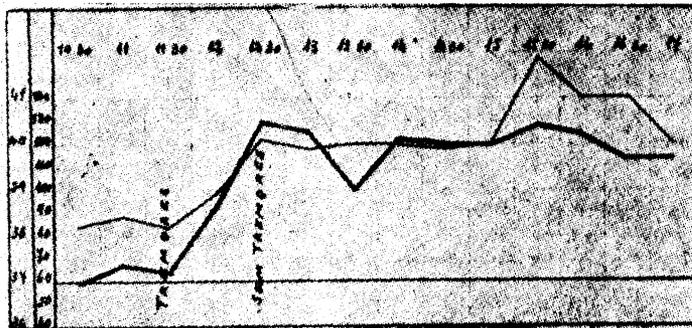


Paciente com temperatura normalizada em 48 horas.





Paciente que continuou com o mesmo quadro térmico, apesar de ter feito o bacteriófago duas vezes.



Paciente que permaneceu com temperatura mas no qual houve grande melhora clínica.

### CONCLUSÕES

Do que estudamos, observamos e experimentamos podemos chegar a algumas conclusões fundamentais, por sua importância.

- 1) O estudo das raças de bacilos tíficos pertencentes à forma "V", permitiu isolar um fago, denominado tipo II, o qual, além de servir para determinação da raça de bacilo, pode ser empregado na terapêutica da febre tifóide.
- 2) O bacteriófago age pela produção de lisinas e por ação mecânica ao reproduzir-se no interior da bactéria, destruindo-a.
- 3) A aplicação do bacteriófago endovenosamente pelo processo de gôta-a-gôta, determina nos pacientes, reação especial, sendo que quando o número de gôtas fôr regulado em 12 por minuto, esta reação é praticamente desprezível.
- 4) Observamos que nos pacientes em que foi administrado amital, na dose de 0,10 grs., no início da terapêutica, a reação foi sensivelmente mais branda.
- 5) Esta reação quando bem controlada, não oferece maiores perigos.
- 6) Obtivemos os seguintes resultados terapêuticos:  
Pacientes com temperatura normali-

sada em 24 a 48 horas.

Sôbre um total de 35 — **16 ou sejam 51,42%**.

Pacientes com grande modificação no sentido de melhora: — **8 ou sejam 22,85%**.

Pacientes que experimentaram pouca modificação ou não apresentaram nenhuma: **6 ou sejam 17,14%**.

Falecidos: **3 ou sejam 8,57%**.

- 7) Pela experimentação verificamos que o bacteriófago é isento de elementos pirogênicos e que a quantidade de peptona é indosável. O bacteriófago puro, obtido pela ultracentrifugação, provocou reação característica.
- 8) Do concluído no item anterior julgamos que a reação deva ser provocada pelas toxinas e proteínas bacterianas oriundas dos bacilos destruídos pelo bacteriófago, no organismo do paciente..  
É provável que mecanismos alheios àquele que apontamos, nenhuma interferência tenham no determinismo da reação.
- 9) O caso de abscesso metatífico com fistulização tardia, curado com uma simples aplicação, permite supor que as complicações tardias da febre tifóide, possam ser tratadas pelo mesmo processo que apontamos.
- 10) Acreditamos que o bacteriófago homólogo como meio de tratamento da febre tifóide é um processo terapêutico altamente valioso e inócua, quando bem controlado, devendo ser empregado sempre que possível, pelos reais benefícios que pode proporcionar.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 — Alessandrini, A. e Doria, R. — II Policlínico, 31:109, 1924.
- 2 — Asheshov, I.C. — C.R. Soc. Biol 87:1341, 1922.
- 3 — Beckerich, A. e Hauduroy, P. — C. R. Soc. Biol. 86:168, 1922.
- 4 — Bronfenbrenner, J. — Apud d'Hérelle. Le Phénomène de la Guésiron, dans les Maladies Infectieuses. Masson et Cie, Paris, pag. 39, 1938.
- 5 — Bull, H. B. — Advances in Enzymology. Ed. E. F. Nord and C. H. Werkmann. Vol. I, pag. 76, 1941.
- 6 — Burnet, F. M. — J. Path. et. Bact. 28:407 — 419, 1925.
- 7 — Costa Cruz, J. da — Sôbre a lise microbiana transmissível. Mem. Inst. Osv. Cruz, 14:104, 1922.
- 8 — Costa Cruz, J. da — Idem.
- 9 — Costa Cruz, J. da — Brasil Médico, 37:298, 341, 1923.  
Brasil Médico, 38:50, 1924.
- 10 — Cowles e Baynes-Jones — Apud. d'Hérelle, Op. cit. n.º 4, pag. 40.
- 11 — Craigie, J. and Brandon, K. F. — Canad. Publ. Health J. 27:165, 1936.
- 12 — Craigie, J. and Brandon, K. F. — Canad. Publ. Health J. 27:165, 1936.
- 13 — Craigie, J. and Yen, C.H. — Canad. Publ. Health J. 29:448, 1938.
- 14 — Davison, W. C. — J. of Bact. 7:475, 491, 1923.
- 15 — Dooren de Jong — Apud d'Hérelle, Op. cit. n.º 4, pag. 39.
- 16 — Dep. Estadual de Saúde. Estatística inédita, 1948.
- 17 — Eliava, G. Pozerski, E. — C.R. Soc. Biol. 85:139, 1921.
- 18 — Eliava, G. Pozerski, E. — Idem.
- 19 — Ellis, E.L. et Delbrueck, M. — Bul. de L'Inst. Pasteur, 38:567, 1940.
- 20 — Felix, A. et Pitt, R.M. — J. Path. et Bact. 38: 409, 1934.
- 21 — Felix, A. Ehatnagar, S.S. — Br. J. Exper. Path. 16:422, 1935.
- 22 — Felix, A., Krikorian, K. S. and Reitler R.J. Hyg. 35:421, 1935.
- 23 — Fisk, R.T., C.R. Soc. Biol. 37:748 1939.
- 24 — Hedershee, D e Wolff, L. K. apud Pereira, O. O Fenomeno de D'Hérelle e as infecções pelos bacilos coli e disentericos. Tese, 1924. Pôrto Alegre.
- 25 — Hérelle, F. d', — Le Bactériophage et son comportement. Masson et Cie. Paris. Pag. 5, 1926.
- 26 — Hérelle, F. d' — Le Phénomène de la Guérison das les maladies infectieuses. Masson et Cie. Paris. 1938. Pag. 242.
- 27 — Hérelle, F. d' — Op. cit. n.º 25, pag. 65.
- 28 — Hérelle, F. d' — Op. cit. n.º 4, pag. 193.

- 29 — Hérelle, F. d' — Bablet, G.R. Soc. Biol. 83:1320, 1920.
- 30 — Hérelle, F. d' — Op. cit. n.º 4 pag. 62.
- 31 — Hérelle, F. d' — Op. cit. n.º pag. 93.
- 32 — Hérelle, F. d' — Op. cit. n.º 4 pag. 259.
- 33 — Hérelle, F. d' — Op. cit. n.º 4 pag. 276.
- 34 — Kabelik, J.C.R. Soc. Biol. 92:1058, 1925.
- 35 — Kauffmann, F. — Canad. Publ. Health. J. 27:165-170, 1936.
- 36 — Knouf, E.G., Ward, E.W., Retchle, P.A. Bower, A.G. and Hamilton, P.M., — J.A.M.A. 3:134, Set. 1946.
- 37 — Knouf, E.G. et Al. — J.A.M.A. — 3:134, Set. 1946.
- 38 — Lahiri, apud d'Hérelle — Op. cit. — n.º 25, pag. 260.
- 39 — Luria, S.E. Delbrück, M. and Anderson, T.F. — J. Bact. 46:57-76, 1934.
- 40 — Mikeladze — La Médecin — 9, 1936.
- 41 — Morrison, J. — Apud d'Hérelle. Op. cit. n.º 25 pag. 266.
- 42 — Otto, R. Munter, H. — Deutsche Med. Wchnschr. 47:1597, 1921.
- 43 — Pereira, O — O Fenomeno de D'Hérelle e as infecções pelos bacilos coli e disentericos. Tese. Faculdade de Medicina de Pôrto Alegre, 1924.
- 44 — Prausnitz, K.C. Apud d'Hérelle. Op. cit. n.º pag. 38.
- 45 — Rossello, H. — Terapeutica Clinica y Farmacodinamica. U.T.E.H.A. argentina, 1942. T II — pag. 626-628.
- 46 — Ruska, H. et Kottmann, — Apud Levaditi. Précis de Virologie Médicale, Masson et Cie. Paris, 1945. Pag. 202.
- 47 — Seisser, A. — Arch. of Hyg. 92: 189, 1923.
- 48 — Sertic, V. — Apud d'Hérelle. Op. Cit. n.º 4, pag. 179.
- 49 — Sertic, V. — C.R. Soc. Biol. 122: 778, 887, 1936.
- 50 — Sertic, V. Boulgakov, N.A. — C. R. Soc. Biol. 122:35, 1936.
- 51 — Sertic, V. Boulgakov, N.A. — C. R. Soc. Biol. 119:492, 690, 826, 983, 985, 1935.
- 52 — Sertic, V. Boulgakov, N.A. — C. R. Soc. Biol. 122:35, 1936.
- 53 — Sertic, V. Boulgakov, N.A. — C. R. Soc. Biol. 122: 778, 887, 1936.
- 54 — Svedberg — Apud Cohn e Edsall — Proteins, Amino-Acid and Peptids. Reinold Publishing Corporation. 1943. pag. 429.
- 55 — Ward, W.E. — J. Infect. Dis. 72: 172-176, 1943.
- 56 — Wood — O sol — United States Dispensatory, 23rd edition, 1943, pag. 1611.
57. — Wyckroff, R.W.G. and Bethesda. — J.A.M.A., 17: 1080, Abril 1948.