

PATOLOGIA DA INFECÇÃO EXPERIMENTAL POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* NO CAMUNDONGO. PATOGÊNESE DAS PSEUDOMONÍASES EXPERIMENTAIS E HUMANAS

Romeu C. GUIMARÃES⁽¹⁾ e Marita M. MACIEL⁽²⁾

RESUMO

Os Autores estudaram a patologia da infecção do camundongo inoculado com duas amostras de *Pseudomonas aeruginosa*. O quadro anatômico foi o de uma inflamação purulenta inespecífica. As diferenças quantitativas entre as lesões provocadas pelas duas amostras são interpretadas como devidas a diferença de produção de enzimas (proteases e lecitinasas) e de outros produtos tóxicos extracelulares (hemolisinas) pelas bactérias. O estudo comparativo das lesões e das condições que regulam o aparecimento da forma localizada e da forma septicêmica, no camundongo, no coelho, no rato e no homem, leva os Autores a sugerirem que a forma septicêmica da doença represente a manifestação da infecção em indivíduos portadores de um estado de depressão (deficiência) imunológica. Dêsse modo, a ausência de exsudação neutrofilica nas áreas de colonização dos germes e de necrose, seria a expressão da falta de um fator leucotrópico, e não de uma simples leucotaxia negativa. O camundongo, comparativamente com os outros animais já estudados, por outros Autores, teria um sistema defensor antibacteriano muito potente, tornando-o particularmente refratário à forma septicêmica da infecção.

INTRODUÇÃO

A patologia da doença humana provocada pela *Pseudomonas aeruginosa* em sua forma septicêmica é conhecida desde 1906 (FRÄENKEL⁶). As lesões se caracterizam pelo caráter essencialmente necrótico, de tipo coagulativo, acometendo inicial e preferencialmente a parede de vasos de médio e pequeno calibre. Esta vasculite séptica necrosante segmentar é disseminada a vários órgãos da economia, em conseqüência do transporte hematogêno dos germes. Outra característica é a escassez de exsudação leucocitária, se manifestando principalmente pela falta de neutrófilos, ao passo que se encontram alguns linfócitos e histiócitos em tôrno das áreas necróticas. A lesão é julgada por Fräenkel como

típica e característica da pseudomoníase septicêmica, permitindo ao patologista o diagnóstico etiológico, mesmo sem exame bacteriológico.

Os estudos posteriores confirmaram achados de FRÄENKEL e TEPLITZ^{6, 29} demonstrou que as bactérias alcançam a parede vascular causando a lesão necrótica, através do interstício, no qual se localizam após atravessar a parede dos capilares. Não se tem ainda explicação para o tropismo vascular desta forma de pseudomoníase.

A grande extensão da necrose no local da colonização dos germes depende, conforme os achados experimentais de LIU & col.¹³ e

Trabalho do Departamento de Anatomia e Fisiologia Patológicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (Serv. do Prof. Luigi Bogliolo), Belo Horizonte, Brasil

(1) Assistente

(2) Bolsista da Cadeira de Microbiologia e Imunologia da Faculdade de Medicina da U.F.M.G. (Serv. do Prof. J. Noronha Peres)

LIU^{14, 15}, da sua intensa produção de enzimas extracelulares, principalmente proteases, lipases lecitinases e elastases (MORIHARA^{17, 18}). O caráter da exsudação celular é explicado conforme análise da literatura feita por TEPLITZ²⁰ e MAHNKE¹⁶, como podendo decorrer de dois mecanismos. O primeiro consistiria em uma ação, sobre a medula óssea, de produtos do germe, causando diminuição ou parada da maturação e/ou da liberação das células da linhagem granulocítica. O segundo mecanismo seria local, mediante a ação direta de uma grande quantidade de produtos bacterianos tóxicos e enzimáticos sobre as células da exsudação, principalmente sobre os neutrófilos.

Aspectos anátomo-patológicos semelhantes aos da patologia humana foram encontrados também em ratos (TEPLITZ & col.¹⁹) e em coelhos (HUBBARD & col.¹²).

Ao fazermos a verificação experimental em camundongos da histologia da infecção hematogênica disseminada pela *Pseudomonas aeruginosa*, motivados pelo encontro de atípicas interessantes em uma autópsia humana (GUIMARÃES & col.⁹), deparamo-nos com um processo inflamatório de evolução inteiramente diferente da que é descrita para as espécies animais anteriormente estudadas, a saber: o rato, o coelho e o homem. Esses achados são o motivo do presente trabalho.

Acreditamos que estes resultados são de valia para uma tentativa de melhor compreensão da histopatologia e talvez da patogênese da infecção pseudomoníase septicêmica, humana e experimental, por nos oferecer um ângulo de visão diferente do comum.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados camundongos albinos adultos, de ambos os sexos, provenientes de linhagem que vem sendo mantida por entrecruzamentos repetidos, no biotério do Instituto Nacional de Endemias Rurais, desde 1963.

Empregamos duas amostras de *Pseudomonas aeruginosa* para a infecção desses animais. Uma (protocolo 110 do Laboratório da Cadeira de Microbiologia e Imunologia da F.M.U.F.M.G.) foi isolada de abscessos pul-

monares de autópsia humana, cujo estudo anátomo-patológico foi feito por um de nós (GUIMARÃES & col.⁹). A outra (protocolo 305 do mesmo Laboratório) foi isolada de um estoque contaminado de vacina contra bouba aviária.

Fizemos inoculação endovenosa única, na cauda dos animais, de suspensão em solução salina fisiológica de cultura de 24 horas em ágar simples. Foram injetados de 0,1 a 0,2 ml de suspensão contendo $6,10^8$ germes por ml, medida pela escala turbidimétrica de Mac Farland.

Obtivemos deste modo cerca de 40% de mortes até às 24 horas da inoculação. Os animais restantes morreram naturalmente após tempo de infecção variável, ou foram sacrificados com éter aos 22 ou 26 dias da inoculação. A Tabela I mostra a distribuição dos 40 animais aproveitados para o estudo, quanto ao tempo de infecção.

Foi feito estudo anátomo-patológico macro e microscópico, usando métodos de Hematoxilina-eosina e Giemsa em todos os animais, paralelamente ao estudo bacteriológico. Para este, utilizamos sempre fragmentos de pulmão, fígado e rim, que eram triturados e semeados em meio de Teague e em água peptonada, com identificação posterior em séries bioquímicas. A identificação da espécie da bactéria foi feita a partir de quatro amostras colhidas dos animais 110-6, 110-16, 305-5 e 305-7, com verificação da utilização do citrato, produção de pigmento verde-azulado, utilização da gelatina, redução de nitratos, produção de catalase e oxidase e pela presença de flagelo único. Os animais que mostraram contaminação bacteriana foram excluídos do estudo.

RESULTADOS

A inflamação mais intensa causada por ambas as amostras do *Pseudomonas aeruginosa*, localizava-se nos rins, fígado e pulmões, menos freqüentemente no baço e no coração. Não se observaram outras localizações da infecção; nos demais órgãos encontraram-se somente processos degenerativos, que consideramos irrelevantes para serem descritos em detalhe.

TABELA I

Distribuição dos animais quanto ao tempo de infecção

DIAS DE INFECÇÃO	Nº DO ANIMAL		Nº DE CASOS	
	Amostra 110	Amostra 305	Amostra 110	Amostra 305
1 →	2-3-11 12-13-	1-2-3	5	3
2 →		4-14-15	4-5-6-8 9-10-	3
3 →	5	-	1	-
5 →	6-7	-	2	-
6 →	8	-	1	-
9 →	16-25	-	2	-
11 →	1	13	1	1
12 →	9	-	1	-
13 →	17	7	1	1
22 →	10-18-19 20-21-22 23-24	-	8	-
26 →		-	-	4
		11-12-14-15	-	-
TOTAL	25	15	25	15

AMOSTRA 110

Rins — A inflamação completamente evoluída é já perceptível pelo 2.º ou 3.º dia. É caracterizada por pielonefrite purulenta, geralmente bilateral, com formação de grande número de abscessos disseminados por todo o órgão, mas predominando na cortical (Fig. 1). A área central necrótica dos abscessos é relativamente pequena, contém material amorfo, acidófilo, e alguns neutrófilos em degeneração. Nas formas mais agudas, essa zona central contém também colônias de germes, tornando-se então mais basofílica. Em torno à necrose há infiltração neutrofílica compacta, que se estende pelo estroma intertubular e periglomerular para vastas áreas do órgão. Na maioria das vezes, a zona de infiltração neutrofílica de um abscesso conflui com a de outro formando faixas largas que penetram na medular, produzindo muitas vezes o quadro típico da papilite necrosante. Os cálices e o bacinete apresentam

também inflamação purulenta, primária, por implantação hematógena dos germes, secundária, por continuidade; esta última, no entanto, é sempre mais discreta.

No início da doença, ou seja nos animais inoculados há 1 ou 2 dias, acham-se colônias bacterianas nos glomérulos e no conjuntivo intertubular. Em muitos rins, as colônias no interstício peritubular são muito numerosas (Fig. 2). A exsudação leucocitária inicia-se pelos 2-3 dias após a inoculação, quando aparecem também algumas hemorragias. A reação neutrofílica, que marca o início da abscedação, é mais freqüente em torno das colônias bacterianas intertubulares, completando-se assim o quadro da nefrite intersticial embólica purulenta em focos, embora se encontre também a glomerulonefrite do mesmo tipo.

A resolução da inflamação renal ocorreu em todos os oito casos examinados, em torno do 22.º dia de inoculação. Em quatro desses animais a inflamação era intersticial,

intertubular e periglomerular, com infiltração de histiócitos, linfócitos e neutrófilos, em pequenos focos disseminados por toda a cortical. Alguns glomérulos eram pequenos, isquêmicos; em outros havia hiperclulari-

dade. Os rins eram pequenos. Nos outros quatro animais existiam grandes focos de nefrite intersticial, com infiltração histio-linfo-neutrofílica intensa, distribuídos uniformemente pelo interstício renal, mas com ten-

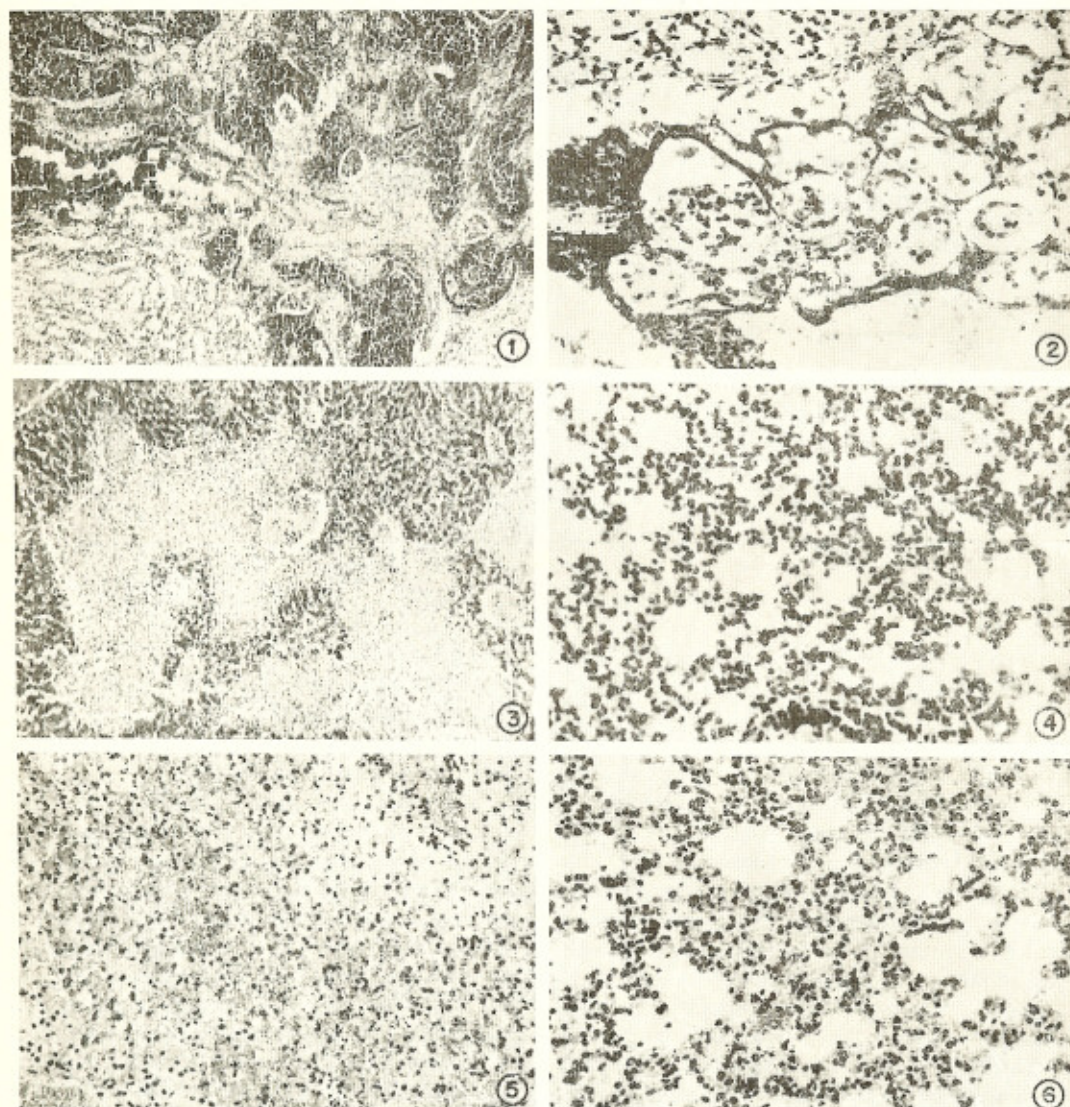


Fig. 1 — (Amostra 110, camundongo 6, dois dias de infecção, H.E.). Pielonefrite embólica purulenta em focos. 31,5 X; Fig. 2 — (Amostra 110, camundongo 12, um dia de infecção, Giemsa). Numerosas bactérias no interstício intertubular do rim. 500 X; Fig. 3 (Amostra 110, camundongo 7, cinco dias de infecção, H.E.). Necrose coagulativa extensa do fígado. 31,5 X; Fig. 4 — (Amostra 110, camundongo 24, 22 dias de infecção, H.E.). Pneumonite intersticial crônica. 500 X; Fig. 5 — (Amostra 305, camundongo 5, dois dias de infecção, H.E.). Hemorragia hepática intralobular difusa, 80 X; Fig. 6 — (Amostra 305, camundongo 5, dois dias de infecção, H.E.). Pneumonite intersticial aguda, com hemorragia difusa, 500 X.

dência a se acumular em tórno dos vasos. Os focos ocupavam às vezes quase a metade de um rim, tornando-se visíveis macroscopicamente como áreas esbranquiçadas, isquêmicas. Nos rins com êste tipo de inflamação não havia focos de necrose. Somente um rim, nesta fase crônica da inflamação, apresentou abscedação. O abscesso, localizado em um rim direito, era aderente ao fígado e muito volumoso, constituído por uma pequena área central de substância amorfa acidófila, circundada por extensa proliferação histiocitária-fibroblástica, infiltração de linfócitos, neutrófilos e alguns plasmócitos e por discreta neoformação capilar e de colágeno.

Fígado — A intensidade das lesões inflamatórias do fígado (e em menor grau, também, do baço e dos pulmões) varia em relação inversa com a intensidade da infecção renal.

Já a 24 horas após inoculação observa-se uma hepatite difusa intensa, com infiltração periportal de neutrófilos e alguns histiócitos e linfócitos, e peri-sinusoidal de neutrófilos e linfócitos, com grande hipertrofia e hiperplasia das células de Kuppfer. Os hepatócitos mostram degeneração albuminosa ou hidrópica, às vezes com focos de células "plant-like" ou de esteatose. Encontram-se também focos disseminados de necrose, pequenos, compreendendo 3-4 células, com lise dos hepatócitos e sua substituição por neutrófilos. Nas fases mais iniciais do processo encontram-se minúsculas colônias interlobulares de bactérias. A alteração mais saliente, no entanto, é representada pelo aparecimento, já no 1.º dia da inoculação de focos, de 100 a 300 micra de diâmetro, de necrose acidófila dos hepatócitos (Fig. 3). Estas zonas de necrose são circundadas e invadidas por neutrófilos. As células necróticas se transformam depois em uma massa amorfa de substância acidófila, em tórno da qual se estabelece uma infiltração neutrofílica densa, com a formação de micro-abscessos.

Êste tipo de inflamação se mantém até o 11.º dia da infecção, quando então começa a regredir. Nesta época ainda persistem a hepatite difusa e a hepatite em pequenos focos disseminados, mas os micro-abscessos começam a decrescer em tamanho e o infiltrado periportal apresenta maior número

de histiócitos e linfócitos. Aos 22 dias, na hepatite difusa predominam os linfócitos, e na inflamação periportal estas células e os histiócitos. Ao mesmo tempo, se reduz o número dos focos de hepatite e o volume dos micro-abscessos. Em dois desses animais e em um camundongo com 13 dias de infecção encontrou-se deposição de substância hialina em tórno das veias centro-lobulares e nos sinusóides centrolobulares; coexistia amiloidose esplênica. Em um animal com 22 dias de infecção um grande abscesso, semelhante ao descrito acima a propósito do rim, ocupava o hilo hepático e grande parte do pâncreas, aderindo ao duodeno e a vesícula biliar. A reação em tórno da área central necrótica era constituída principalmente por histiócitos e fibroblastos, entremeados com linfócitos, neutrófilos e alguns plasmócitos: iniciava-se a neoformação capilar, mas não havia colagenização evidente.

Pulmões — O quadro histológico era dominado pelas hemorragias focais ou difusas por ruptura da parede vascular ou por diapedese, sendo mais frequentes e intensas estas últimas. Coexistia sempre pneumonite intersticial difusa, com exacerbações focais de intensidade variável. As células da exsudação que se infiltravam nos septos eram, principalmente, neutrófilos e linfócitos; os histiócitos eram escassos. O espessamento septal era mais intenso nos animais com infecção prolongada, predominando então, os histiócitos e os linfócitos sobre os neutrófilos. Nesta fase, os fenômenos hemorrágicos eram menos intensos (Fig. 4).

Dois ratos, um com 6 e outro com 11 dias de infecção, apresentavam exsudação serosa alveolar.

Coração — Em 60% dos corações examinados foi encontrada miocardite muito discreta, com pequenos focos de infiltração neutrofílica e linfocitária, acompanhada de processos degenerativos moderados das fibras miocárdicas, principalmente degeneração albuminosa. Em alguns animais examinados na fase aguda da infecção, até o 5.º dia da inoculação, foram encontradas colonizações bacterianas no miocárdio. Nos ratos examinados após êsse período não havia mais miocardite.

Baço — Nas fases agudas ou subagudas da infecção, até o 13.º dia, foi constante o encontro de esplenomegalia infectuosa, com intensa congestão, presença de grande número de leucócitos nos sinusóides, hiperplasia e hipertrofia dos histiócitos dos cordões esplênicos e aumento da atividade fagocitária e hemocaterética destas células e aparecimento de centro reativo nos folículos. Em muitos casos havia intensos processos degenerativos das células histiocitárias, diminuição do número dos megacariócitos e atrofia intensa da corôa linfocitária dos folículos.

Em três casos (1.º, 2.º e 5.º dia da infecção) foi observada esplenite purulenta com formação de micro-abscessos na polpa vermelha, semelhantes aos já descritos a propósito do rim e do fígado.

Em quatro casos (1.º ao 13.º dia da infecção e outro ao 22.º dia) havia amiloidose grave perifolicular e peri-arteriolar, com hipotrofia do parênquima folicular e da polpa, de intensidade vária.

AMOSTRA 305

Rins — A pielonefrite causada por esta amostra de *Pseudomonas aeruginosa* tem características histopatológicas e evolutivas semelhantes às da amostra 110.

A infecção inicia-se pela presença de colônias bacterianas em focos intertubulares e glomerulares. Em alguns casos já no 1.º dia após a inoculação é nítida a reação neutrofilica em tôrno das colônias. No 2.º dia já estão completamente estabelecidas a nefrite intersticial e a glomerulonefrite embólicas purulentas em focos que evoluem para abscedação. É interessante notar que, com esta amostra, não houve papilite necrosante. Aos 26 dias de doença, havia ainda alguns focos de pielonefrite, alguns com grande quantidade de neutrófilos, outros com predomínio dos histiócitos e dos linfócitos sobre os neutrófilos. Em um caso, foi visto grande abscesso semelhante aos descritos a propósito da amostra 110; apresentava extensa proliferação histiocitária e fibroblástica, em meio à reação neutro-linfocitária.

Fígado — O quadro histológico era semelhante ao descrito a propósito da outra amostra, com diferença de que as zonas de necrose acidófila dos hepatócitos, evoluindo

posteriormente para a formação de micro-abscessos, eram menos numerosas e de volume menor.

Além disso, em 50% dos animais, no 2.º dia de infecção, havia hemorragias hepáticas intensas, em grandes focos intralobulares, disseminadas irregularmente (Fig. 5).

Um animal, no 26.º dia da infecção, apresentou uma peri-pileflebite com características algo peculiares, pois ao lado da infiltração histio-linfo-neutrofilica aparecia uma intensa neoformação conjuntivo-vascular, constituindo um tecido de granulação abundante.

Pulmão — A lesão era à descrita para a amostra precedente (Fig. 6). Em um caso houve formação de enfartes hemorrágicos extensos, no 2.º dia de infecção.

Coração — O quadro histológico era igual ao descrito para o outro grupo de animais.

Baço — Em todos os casos havia esplenomegalia infectuosa aguda. Na metade dos animais examinados aos 26 dias de infecção e naquele estudado com 13 dias, havia amiloidose perifolicular e peri-arteriolar, grave.

DISCUSSÃO

O quadro anatômico da infecção generalizada do camundongo pela *Pseudomonas aeruginosa* não está esclarecido suficientemente. Só temos conhecimento do relato de GORRILL & col.³, que estudam comparativamente a pielonefrite causada por este germe e aquela causada por outros bacilos Gram-negativos. As observações desses Autores se assemelham às nossas.

Os órgãos atingidos mais intensamente são o fígado e os rins. A infecção renal é de tipo purulento inespecífico, com formação de abscessos múltiplos. Com o método usado por nós, de inoculação endovenosa das bactérias, a inflamação em tôrno às colônias bacterianas é já nítida no 2.º-3.º dia após a inoculação, nos glomérulos e no interstício, sendo mais freqüente neste último; predomina na cortical. O quadro é, portanto, o de uma nefrite intersticial, com glomerulonefrite embólica purulenta em focos. Existem pielite hematogena, descendente, e urinogena de intensidade menor. Estas lesões podem ser

tão extensas a ponto de causarem destruição grave do parênquima renal, com a morte dos animais em tempo relativamente curto (até o 13.º dia); em outros casos, evoluem por mais tempo, para a cura com reconstituição integral da estrutura do órgão, ou passam a uma fase de pielonefrite difusa de intensidade variável, podendo se organizar em abscessos perfeitamente circunscritos.

A inflamação hepática é também inespecífica. É evidente desde o 1.º dia após a inoculação e se distribui por todo o parênquima, pelos espaços portais e em pequenos focos intralobulares disseminados. O componente mais grave, entretanto, é representado pela formação de grande número de micro-abscessos disseminados, que se iniciam pela necrose acidófila de um certo número de hepatócitos, em torno dos quais se estabelece a infiltração neutrofílica. A gravidade da hepatite parece variar em proporção inversa com a intensidade da pielonefrite; evolui também para a cura, com atenuação progressiva e lenta dos processos degenerativos e inflamatórios, e redução volumétrica dos micro-abscessos.

A pneumonite intersticial é também constante, mas de intensidade variável, geralmente discreta. É histologicamente inespecífica e seu componente mais importante é a hemorragia.

A miocardite e a esplenite foram de encontro esporádico, principalmente nas fases mais agudas. Nas fases evolutivas posteriores não apresentava lesões, enquanto no baço de certos animais havia amiloidose grave.

O comportamento das duas amostras utilizadas foi semelhante e sem diferenças qualitativas. Ocorreram, porém, diferenças quantitativas muito interessantes. Assim, a amostra 110 se mostrou muito mais ativamente necrosante para o rim, pois ocasionou papilite necrosante em 6 dos 12 casos, e para o fígado, onde o número e o volume dos micro-abscessos eram consideráveis. A amostra 305, que não causou papilite necrosante e provocou a formação de abscessos hepáticos em número e volume muito menores era, ao contrário, muito mais ativamente hemorragífera. Estes fatos podem ser explicados pelos achados de LIU & col.¹³ e LIU^{14, 15}, quanto aos efeitos da inoculação, em camundongos, dos produtos tóxicos e enzimáticos

extracelulares da *Pseudomonas aeruginosa*. Esses Autores responsabilizam a hemolisina e a lecitinase pelos fenômenos necróticos do fígado e as proteases pelos fenômenos hemorrágicos; mostram também a existência de cepas nas quais é variável, quantitativamente, a produção diferencial desses componentes extracelulares. Teríamos então a amostra 110 como produtora de grande quantidade de hemolisina e/ou lecitinase, enquanto a amostra 305 deveria ser produtora mais ativa de proteases.

O confronto das características da pseudomoníase nas várias espécies animais oferece, entretanto, elementos muito mais importantes para o entendimento de sua patologia e patogênese. No rato (TEPLITZ & col.¹⁹), no coelho (HUBBARD & col.¹²), no homem (MAHNKE¹⁶; FRÄENKEL³; TEPLITZ²⁰ e GARCIA & col.⁷), a doença se apresenta sob duas formas. Uma, muito mais freqüente, é localizada; tem evolução crônica, às vezes muito grave pelo acometimento de estruturas nobres, e se caracteriza por inflamação purulenta inespecífica. É o caso, já bastante conhecido no homem, das dermatites, das pneumonites, das infecções urinárias e das otites médias, que se complicam freqüentemente com meningites, etc. Muito interessante é a alta freqüência desta forma de pseudomoníase nos brônquios dos pacientes com mucoviscidose (DOGGETT & col.²). Esta forma da doença foi obtida, experimentalmente, na pele de coelhos por inoculação subcutânea dos germes em número adequado (TEPLITZ²⁰ e FOX & col.^{4, 5}). A outra forma da pseudomoníase, menos freqüente, é a septicêmica, generalizada; tem evolução aguda, geralmente fatal, e acomete pessoas que já têm algum fator predisponente: portadores de neoplasias malignas, indivíduos tratados com citostáticos ou com corticóides, grandes queimados, diabéticos, tratados longamente com antibióticos, prematuros e recém-nascidos (FORKNER³; MARGARETTEN & col.¹⁷). Experimentalmente, a septicemia por *Pseudomonas aeruginosa* tem sido obtida em coelhos pela inoculação de grandes números de bactérias ou de cultura envelhecida e em ratos por inoculação dérmica, após laceração cirúrgica extensa da derme. Esta forma da doença tem caracteres anátomo-patológicos muito especiais, consistindo em lesões por disseminação he-

matógena a todos os órgãos, com vasculite séptica segmentar essencialmente necrosante. As bactérias atingem a parede dos vasos de médio e de pequeno calibre através do interstício; a necrose de tipo coagulativo, extensa, pareceria causada pelas enzimas extracelulares produzidas pelas bactérias, principalmente lipases, lecitinases e proteases, e outras menos importantes: desoxiribonucleases (GUSCHLBAUER & col.¹⁰) e proteases elastolítica (MORIHARA¹⁸). Esta vasculite tem, caracteristicamente, uma marcante escassez de células inflamatórias, sendo o exsudato constituído por poucos histiócitos e linfócitos e, raramente, por alguns neutrófilos. Há proliferação abundante de bactérias em todos os focos da lesão. Admite-se que a escassez da exsudação dependa de um defeito central, na medula óssea, na produção de leucócitos, principalmente dos granulócitos, ou de um excesso de produtos tóxicos da bactéria no foco necrótico.

Por outro lado, a doença no camundongo, a julgar pelos dados referentes às duas amostras usadas neste trabalho, e pelas pesquisas de GORRILL & col.⁸, se apresenta com uma inflamação purulenta inespecífica, tendendo à circunscrever todos os focos inflamatórios e à organização dos abscessos. No camundongo não se conseguiu produzir a forma septicêmica.

Isto sugere a existência de diferenças no comportamento dos hospedeiros. Os componentes do sistema de defesa anti-infecciosa dos camundongos em relação à *Pseudomonas aeruginosa*, são extremamente potentes, tendo sido sempre bem sucedidos no controle e localização da infecção. Os outros animais estudados têm ao contrário, um sistema defensivo só parcialmente eficaz. Embora possa ocorrer neles a forma de resistência da doença, com localização do processo, em muitos casos aparece a forma generalizada, septicêmica. Na maioria das vezes, esta é precedida pela primeira que se torna, assim, mera fase da doença. Isto é demonstrado também pelos achados experimentais de TEPLITZ, que relata o encontro, nas fases iniciais da doença septicêmica, de focos esparsos de infiltração intensamente neutrofilica, que acabam desaparecendo com o evoluir da doença; e pelos relatos de autópsias humanas de

MAHNKE¹⁶, que encontrou muitas vezes comitância dos dois tipos de inflamação. Este Autor ressalta, ainda, que as serosites e as meningites, na pseudomoníase, são sempre de tipo purulento.

A análise das condições naturais e experimentais exigidas para a obtenção da doença septicêmica sugerem a hipótese de que esta ocorra somente quando houver, no hospedeiro, esgotamento dos mecanismos inespecíficos de defesa e de suas reservas de anticorpos efetivamente protetores contra a infecção pela *Pseudomonas aeruginosa*; ou melhor, quando o indivíduo estiver em uma situação de depressão imunológica.

Esses fatores predisponentes, conforme relatamos acima, podem ser resumidos assim: 1) situações em que o hospedeiro já tem, antes da infecção, um estado de deficiência imunológica; 2) situações em que o inóculo de bactérias é muito grande; 3) situações em que o inóculo de antígenos é muito grande, embora não seja o número de bactérias. Esta terceira situação é a prova mais nítida da hipótese, ainda que indireta. É exemplificada pelo achado de TEPLITZ²⁰, de que a inoculação subcutânea, em coelhos, de cultura envelhecida de *Pseudomonas aeruginosa*, produz a forma septicêmica, a passo que a inoculação de culturas jovens causa somente a forma localizada, purulenta, inespecífica, que evolui para a cura. O referido Autor interpretou esse achado como prova de que a forma septicêmica seria causada pelo acúmulo dos produtos tóxicos e enzimáticos extracelulares produzidos pelas bactérias. Achamos, todavia, ser outra a interpretação. Primeiramente, porque nas culturas envelhecidas os produtos enzimáticos extracelulares das bactérias não deverão estar mais ativos, não podendo ser responsabilizados pela lesão grave conseqüente. Em segundo lugar, por que os achados de HOSOYA & col.¹¹, mostram que nas culturas envelhecidas há grande aumento da camada mucosa ("slime"), em virtude da lise de grande número de bactérias (CATLIN¹). Essa fração extracelular da *Pseudomonas aeruginosa* é, segundo LIU & col.¹³, o componente antigênico mais importante do germe, que induz a formação de anticorpos efetivamente protetores.

Esta interpretação imunológica poderia explicar também a neutropenia tissular característica da pseudomoníase septicêmica. Tal ocorrência derivaria da diminuição do tropismo dos neutrófilos, por falta de mediação imunológica, e não de um mecanismo de quimiotaxia negativa, pelo acúmulo de grande quantidades de produtos bacterianos e de desintegração tissular, como querem os outros Autores. O primeiro mecanismo, da existência de um defeito da medula óssea na produção de neutrófilos, ou de um defeito geral, inespecífico, dos neutrófilos, é insuficiente, para explicar o fenômeno porque é inconsistente.

Admitido este conceito imunológico da patogenia da infecção pela *Pseudomonas aeruginosa*, o camundongo vem a representar um animal de experimentação muito importante para o estudo comparativo, da patologia da infecção e relação a outras espécies, e para o esclarecimento do papel dos diversos componentes do sistema defensor do hospedeiro contra a *Pseudomonas aeruginosa*. Esses estudos poderão ser úteis para as aplicações terapêuticas, porquanto o arsenal antibiótico contra esse germe é, ainda, precário.

SUMMARY

Experimental pathology of Pseudomonas aeruginosa infection in the mouse. Pathogenesis of experimental and human pseudomoniasis

The Authors studied the pathology of the infection in mice inoculated with two samples of *Pseudomonas aeruginosa*. It was always characterized by an unspecific purulent inflammation. The quantitative differences between the lesions caused by the two samples are interpreted as due to a difference in the production of enzymes (proteases and lecithinases) and of other extracellular toxic products (hemolisines, etc.) by the bacteria. The comparative study of the lesions and of the conditions leading to the localized and the septicemic forms in mice, rats, rabbits and men, the Authors to suggest that the septicemic form of the disease is the manifestation of the infection in individuals bearers of an immunological depression (deficiency). In this way, the scarcity of neutrophilic exuda-

tion in the necrotic areas, where bacteria are proliferating, would be the expression of the absence of a leucotactic factor, and not of a simple negative leucotaxis. The mouse, relative to the other animals already studied by other Authors, would have a very powerful antibacterial defense system, becoming particularly refractory to the septicemic form of the infection.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CATLIN, B. W. — Transformation of *Neisseria meningitidis* by deoxyribonucleates from cells and from culture slime. *J. Bact.* 79:579-590, 1960.
2. DOGGETT, R. G.; HARRISON, G. H.; STILLWELL, R. N. & WALLIS, E. S. — An atypical *Pseudomonas aeruginosa* associated with cystic fibrosis of the pancreas. *J. Ped.* 68:215-221, 1966.
3. FORKNER Jr., C. E. — *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Modern medical Monographs*, 22, Grune and Stratton Ed., 1960.
4. FOX, J. E. & LOWBURY, E. J. L. — Immunity and antibody to *Pseudomonas pyocyanea* in man. *J. Path. Bact.* 65:519-531, 1953.
5. FOX, J. E. & LOWBURY, E. J. L. — Immunity and antibody to *Pseudomonas pyocyanea* in rabbits. *J. Path. Bact.* 65:533-542, 1953.
6. FRAENKEL, E. — Weitere Untersuchungen über die Menseheupathogenität des *Bacillus pyocyaneus*. *Ztsch. Hyg.* 84:369-424, 1917.
7. GARCIA, A. G. P. & MENEZES, D. M. F. — Neonatal *Pseudomonas septicemia*. Histopathologic observations on four cases. *Hospital* 70:19-22, 1966.
8. GORRILL, R. H. & NAVASQUEZ, S. I. — Experimental pyelonephritis in the mouse produced by *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus mirabilis*. *J. Path. Bact.* 87:79-87, 1964.
9. GUIMARAES, R. C. & GODOY, P. — (Dados em publicação).
10. GUSCHLBAUER, W. & HALLECK, F. E. — Deoxyribonucleasen in *Pseudomonas aeruginosa*. *Hoppe Seyler Z. Physiol. Chem.* 323:121-123, 1961.
11. HOSOYA, S.; HOMMA, Y.; EGAMI, F. & YAGI, Y. — On the isolation of antigenic substances from *Pseudomonas aeruginosa*. *Jap. J. Exp. Med.* 20:55-68, 1949.

GUIMARÃES, R. C. & MACIEL, M. M. — Patologia da infecção experimental por *Pseudomonas aeruginosa* no camundongo. Patogênese das pseudomoniasis experimentais e humanas. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 11:141-150, 1969.

12. HUBBARD, J. D.; KING, H. & BEARNER, P. R. — The pathogenicity of *Pseudomonas aeruginosa* (*Bacillus pyocyaneus*). Experimental studies and report of a case. *Amer. J. Clin. Path.* 28:243-267, 1957.
13. LIU, P. V.; ABE, Y. & BATES, J. L. — The roles of various fractions of *Pseudomonas aeruginosa* in its pathogenesis. *J. Infect. Dis.* 108:218-228, 1961.
14. LIU, P. V. — The roles of various fractions of *Pseudomonas aeruginosa* in its pathogenesis. II — Effects of lecithinase and protease. *J. Infect. Dis.* 116:112-116, 1966.
15. LIU, P. V. — The roles of various fractions of *Pseudomonas aeruginosa* in its pathogenesis. III — Identity of the lethal toxins produced *in vitro* and *in vivo*. *J. Infect. Dis.* 116:481-489, 1966.
16. MAHNKE, P. F. — Pathologie und Pathogenese der Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* im Säuglings und Kindesalter. *Kinderärztl. Prax.* 31:27-42, 1963.
17. MARGARETTEN, W.; NAKAI, H. & LANDING, B. H. — Significance of selective vasculitis and the "Bone-Marrow Syndrome" in *Pseudomonas septicemia*. *New Eng. J. Med.* 265:773-776, 1961.
18. MORIHARA, K. — Production of elastase and proteinase by *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Bact.* 88:745-757, 1964.
19. TEPLITZ, C.; RAULSTON, G. L.; WALKER, H. L.; MASON Jr., A. D. & MONCRIEL, J. A. — Spontaneous hematogenous pseudomonas pyelonephritis in rats. *J. Infect. Dis.* 114:75-79, 1964.
20. TEPLITZ, C. — Pathogenesis of *Pseudomonas vasculitis* and septic lesions. *Arch. Path.* 80:297-307, 1965.

Recebido para publicação em 4/12/1968.