

UNIVERSIDADE DE SAO PAULO

INSTITUTO DE HIGIENE DE SÃO PAULO

ESCOLA DE HIGIENE E SAÚDE PÚBLICA DO ESTADO

Diretor: PROF. G. H. DE PAULA SOUZA

B O L E T I M N . 6 7

CENTROS DE SÔRO-PROFILAXIA

Dr. RUBENS AZZI LEAL

SEPARATA DA

REVISTA DA ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE MEDICINA

Vol. XV — N.º 2 — Agosto de 1939

Universidade de São Paulo — Instituto de Higiene
Escola de Higiene e Saúde Pública do Estado
Diretor: Prof. G. H. de Paula Souza

CENTROS DE SÔRO-PROFILAXIA (*)

Dr. RUBENS AZZI LEAL

Assistente

É de observação bastante antiga que certas moléstias como a varíola, sarampo, coqueluche, etc., conferem ao indivíduo atacado imunidade sólida e duradoura, de sorte a constituírem raridade novas manifestações da doença em indivíduos anteriormente atingidos.

Resultam certamente dessa observação as tentativas para tratamento de algumas moléstias infecciosas por meio de injeções de sôro de indivíduos convalescentes. Devemos a Weissbecker (22) os primeiros ensaios nesse sentido em 1896, que redundaram em fracasso, muito provavelmente devido à insuficiência das doses injetadas. Pouco tempo depois, o recurso da sôroterapia é experimentado com mais êxito e, num progresso sempre crescente, chega até nossos dias.

As primeiras experiências foram feitas na escarlatina e estendidas depois ao sarampo, poliomielite, coqueluche, varicela, parotidite epidêmica, febre ondulante e mesmo ao tifo exantemático e febre amarela. Pode-se dizer que atualmente não ha molestia infecciosa em que se não tenha tentado a administração de sôro de convalescentes. Na França o emprego do sôro vem se fazendo com relativo sucesso até em afecções mal conhecidas, como as complicações encefalíticas que por vêzes se seguem à aplicação da vacina Jenneriana (21).

Método eficaz, de facil aplicação, sem consequências prejudiciais ao doador ou ao recebedor, desde que se observem os cuidados técnicos indispensáveis, deve constituir arma de grande importância no arsenal terapêutico e profilático de que dispõem o clínico e o sanitarista.

A sôro-profilaxia nos oferece a possibilidade de proteger (em tempo

(*) Trabalho apresentado á Associação Paulista de Medicina (Secção de Hygiene e Medicina Tropical) em 2 de junho de 1939.

de epidemia ou não) indivíduos (crianças ou adultos) que se expuzeram ao contágio; essa eventualidade se reveste de particular importância em creches, asilos, colégios, etc., permitindo afastar o perigo de uma epidemia. Também é de notar-se a proteção que esse método oferece aos indivíduos que, prestes a sofrer intervenções cirurgicas, tiveram contactos suspeitos e para os quais a eclosão de uma moléstia infecciosa seria de eventualidade excepcionalmente grave. Para algumas moléstias pode-se naturalmente associar sôro e vacina, de maneira que, quando a proteção dada pelo sôro tiver desaparecido, a imunidade ativa conferida pela vacina já estará presente, de sorte a proteger o indivíduo. Outra vantagem que nos oferece a injeção de sôro de convalescente, e que precisa ser devidamente apreciada, é a de se poder, em crianças de tenra idade, adiar a manifestação de certas moléstias. Está nesse caso o sarampo, cuja mortalidade, que via de regra decorre das complicações pulmonares, é muito maior nos primeiros anos de vida, exceção feita naturalmente para os primeiros meses, nos quais a criança oferece apreciavel resistência à infecção, em virtude do relativo grau de imunidade conferida pelo organismo materno.

PROFILAXIA

Sarampo — A mortalidade pelo sarampo nas epidemias ordinárias não é elevada — 3,5,8%. Em determinadas condições, porém, pode atingir cifras bem mais altas, até 40% como sucedeu em Paris em 1921 (36).

Em um grupo de crianças suscetíveis ao sarampo é possível separar com relativa facilidade uma parte que muito provavelmente será a que vai contribuir para a taxa de mortalidade da moléstia. Nesse contingente entrarão as crianças débeis e caqueticas, as atingidas pela tuberculose, as convalescentes de outras doenças e, de um modo geral, as crianças com menos de três e, mais particularmente, com menos de dois anos. Instituindo pois a sôro-prevenção nesse grupo teremos sem duvida lançado mão de recurso profilático que irá contribuir para a diminuição do coeficiente de mortalidade por vêzes elevado que o sarampo determina. Essa medida deverá ser posta em prática notadamente nos anos epidêmicos, que aliás podem ser previstos, pois nos grandes centros urbanos essa moléstia ocorre cíclicamente cada 2-3 anos (28).

As propriedades virulicidas do sôro de convalescentes de sarampo têm sido não só observadas no laboratório, como também perfeitamente comprovadas na clínica (28) (36) (24) (13).

A sôro-prevenção no sarampo foi também tentada por meio de infiltrações oculares do sôro de convalescentes. Sicart (12) poz em prova

este método em um internato de Tébourda onde a moléstia havia atingido 15 crianças; tentou proteger as 24 restantes instilando o sôro três vêzes por dia à razão de uma gota para cada olho durante dez dias. A moléstia manifestou-se apenas em 11 das crianças tratadas nos primeiros 8 dias após a instituição desse método, acreditando Sicart que esse grupo já apresentava o sarampo em período de incubação. A doença foi porém de acentuada benignidade: período pre-eruptivo durando algumas horas, no máximo 24; febre inferior à das curvas ordinárias com duração de menos de dois dias; ausência de fotofobia, complicações pulmonares ou auriculares, e tosse quintosa ou seca. Embora a pequena experiência dessa nova modalidade de emprêgo do sôro não permita ainda conclusões definitivas quanto ao seu valor como medida de proteção, sua técnica apresenta no entanto diversas vantagens: fácil aplicação dispensando injeções, pequena quantidade de sôro, ausência de reações e franca aceitação por parte dos pacientes. É este pois um método que merece a maior divulgação e, dada a facilidade de seu emprego, as observações que dentro em breve certamente se farão em nosso meio, dirão de seu justo valor.

Escarlatina — A sôro-profilaxia, tão útil e eficaz no sarampo, era considerada por Di Christina, Torday, Papp e outros (16), de efeito incerto na escarlatina. Bernard e Debré (15) pensam todavia que os resultados dependem do sôro empregado, pois o teor em imunisinias no sangue é bastante variável.

Recentemente Hardgrove (37) dá conta de suas investigações sobre 1.061 casos de exposição à escarlatina em que foi empregado o sôro como medida protetora. A moléstia apareceu nos 14 dias seguintes à injeção apenas em 20 individuos (3,77%) que haviam sofrido exposição mais íntima. Em 1% apareceram reações decorrentes da injeção do sôro e que consistiram em ligeira hipertermia, urticária e artralgia.

Poliomielite — Na poliomielite o emprêgo do sôro-profilaxia se reveste de importância extraordinária. Moléstia grave que é, não só pelo elevado coeficiente de mortalidade que por vêzes apresenta, como também pelas sequelas frequentemente irremovíveis com que marca suas vítimas, encontra a poliomielite na sôro-prevenção barreira de transposição difícil, senão impossível.

Na poliomielite a morbidade é calculada entre 20 e 120 por 100.000 habitantes (9); a mortalidade é bastante variável conforme o grupo etário e as várias epidemias. Em 38 epidemias ocorridas em diversas

partes do mundo de 1894 a 1921, compreendendo 20.568 casos, a mortalidade variou de 5 a 30,7%, sendo a média de 20,8% (28).

A profilaxia dessa grave enfermidade tem sido tentada por formas diversas. Tem-se procurado conferir imunidade ativa aos indivíduos suscetíveis por meio da vacinação pelo vírus modificado: vírus morto (40), neutralizado por soro imune de vários animais (38) (7), atenuado pelo calor (40), ou substâncias químicas, fenol (41), formol (5), ricinato de sodio (6), e hidróxido de alumínio (8). O antígeno tem sido introduzido experimentalmente por várias vias: cutânea, testicular, esplênica, cerebral, gastro-intestinal e mucosa nasal (40).

A vacina Brodie (mistura em partes iguais de água destilada e emulsão de medula infetada formolada), tem sido ultimamente usada em larga escala nos Estados Unidos (25). Segundo Levaditi, Klinger e Haber (50), que reviram esta importante questão da vacina, impõe-se grande prudência no emprego da vacinação antipoliomielítica, dado o perigo que oferece ao paciente a injeção de vírus vivo ou atenuado que muitas vezes determina manifestações peculiares à doença. Com efeito, as autoridades sanitárias norte-americanas já verificaram a ocorrência de casos fatais de poliomielite em crianças vacinadas pela técnica de Brodie (25).

Outras medidas profiláticas têm sido tentadas para essa moléstia, decorrentes estas do conhecimento que se tem da via de penetração do vírus no organismo; o vírus entra pela cavidade nasal, fixa-se rapidamente nas células da mucosa, invade o bulbo olfativo e, pelos nervos olfativos, atinge o sistema nervoso central. Assim é que a seção desse nervo impede a propagação do vírus quando instilado experimentalmente na mucosa nasal de macacos. Daí as tentativas de quimio-profilaxia por meio de solutos vários em instilação ou pulverização nasal (30): ácido tânico, sulfato de alumínio, mercúrocromo, ácido pícrico, argirol, acriflavina, sulfato de zinco, etc. A eficácia desse método é posta em dúvida por vários autores (32) (33) (18) (39), e o seu emprego, além de requerer segundo alguns (18) (42), aparelhagem e técnicos especializados, não é como se poderia pensar isento de acidentes, pois vários casos de anosmia já foram observados (31).

Ha porém um método de profilaxia que supera todos os demais. É a injeção do soro de indivíduos que já sofreram um ataque da moléstia ou, melhor ainda, injeção do soro de convalescentes, cuja eficácia é indiscutível. Com efeito, está provado de sobejo que o soro de convalescentes dessa enfermidade neutralisa *in vitro* o vírus poliomiélítico; está provado que o soro humano premune macacos contra a infecção experimental; e está ainda provado que longo tempo após a infecção, mesmo nos casos frustos, mantém o soro esta propriedade.

Três são as fontes humanas doadoras de sôro antipoliomielítico: convalescentes que ficaram com paralisias, convalescentes não paráliticos e casos abortivos. Dessas três fontes, foi a ultima — casos abortivos, que mostrou possuir maior poder protetor contra a infecção experimental do macaco; já o sôro de paráliticos foi o que menos protegeu, segundo os dados dos relatórios de Jensen sobre a epidemia de poliomielite em 1934 na Dinamarca, 26) e de Mayer que observou essa moléstia de 1920 a 1934 no Tirol (51). Infelizmente é difícil a obtenção do sôro dos casos abortivos de poliomielite, pois geralmente passam despercebidos, e seu diagnóstico via de regra só é feito quando ocorrem em quadra epidêmica.

Não só o sôro humano é empregado na profilaxia da poliomielite, mas também o sôro de cavalo inoculado com o vírus, como o faz Petit (11), Lesné, Babonneix, Laignel, Lavastine e Stefanopaulo (10) conseguiram bons resultados com esse sôro, e ultimamente o próprio Petit tem aplicado com êxito sôro de macacos imunizados. A grande vantagem da sôroterapia heteróloga é poder-se dispôr de grandes quantidades de sôro, mas seu emprego deve ser feito com grande cautela pois os acidentes séricos que determina assumem por vêzes caráter de excepcional gravidade; esse perigo é praticamente inexistente com o sôro humano, visto que as manifestações alérgicas são nesse caso benignas e raríssimas (17).

TRATAMENTO

Exposta, assim, a importância do sôro de convalescentes como arma profilática de valor indiscutível no combate a estados infecciosos vários, podemos agora acrescentar não serem de menor alcance as suas propriedades terapêuticas, uma vez declarada a infecção.

Escarlatina — O quanto vale esse método como tratamento na escarlatina, nos informam Fox e Hardgrove (2), que o compararam com o da antitoxina escarlatinosa e com o do tratamento sintomático geral. Colheram, de fato, excelentes resultados com o uso do sôro, que aliás não ofereceu reações, injetado por via muscular ou venosa. Sua aplicação foi coroada de êxito nas grandes epidemias da Suécia, Rumania, Alemanha e Estados Unidos, e em 1934, Borrel e Loewemberg (23), obtiveram o mesmo sucesso em casos graves de escarlatina tratados precocemente pelo sôro de convalescentes. Não menos animadora foi a experiência de Fox e Fisher, no Mexico (3).

Sarampo — Si no sarampo a ação preventiva do sôro é incontestavel, a curativa, segundo alguns autores, ainda não está cabalmente demonstrada. Entretanto em recente trabalho Kohn, Klien e Schwarz (4), relatam que a injeção de sôro de convalescentes, quando operada em época e doses indicadas (40-50 cc. um dia pelo menos antes da erupção), modificou a evolução da maioria dos casos. As verificações recentes de Fleming, Nash e Khann (27) dizem nesse mesmo sentido. Grenoilleau (21), em França, põe bem em destaque os benefícios do sôro de convalescentes, empregando-o em casos graves de sarampo com complicações encefalíticas. Aliás se compreende que, dada a dificuldade na sua obtenção, o sôro deve ser preferentemente empregado como terapêutica nos casos graves, pois não se pretende que constitua tratamento de rotina em todos os casos da moléstia. Encontra também sua indicação quando a doença incide em crianças distróficas ou em vias de restabelecimento de outras moléstias infecciosas, e nas de tenra idade que, como já aludimos anteriormente, são as que mais contribuem para o obituário do sarampo.

Poliomielite — Para a moléstia de Heine-Medin varios tratamentos têm sido experimentados — clorato de potassio (35), cloreto de sódio (34), salicilato de sódio (43), vitamina C (48), arsenicais (56) etc., mas os êxitos obtidos são pouco animadores. A única arma terapêutica que realmente merece particular destaque é a injeção do sôro de convalescentes. O êxito dessa medida está subordinado a vários fatores, cumprindo salientar desde logo a precocidade da inoculação do sôro. Os bons resultados desse método estão, pois, intimamente ligados ao perfeito conhecimento dos sinais prodrômicos e preparalíticos da poliomielite.

O justo valor do sôro de convalescentes no tratamento da paralisia infantil tem sido de sobejo comprovado em várias epidemias ocorridas nos Estados Unidos, Dinamarca, Suécia, Alemanha, etc.

Grenoilleau (21), em França, tem observado que a administração do sôro no curso da poliomielite ativa determina melhora do estado geral do paciente, acompanhada de estacionamento e regressão da síndrome paralítica. Infelizmente a sôroterapia é por vêzes empregada mui tardiamente, e si os danos podem então ser limitados, a **restitutio ad integrum** não é conseguida. Ha, pois, particularmente na poliomielite, o interêsse da administração o mais precoce possivel do sôro, mesmo nos casos duvidosos (29), já que os inconvenientes são nulos e joga-se com a possibilidade de fazer abortar uma moléstia grave, por vêzes mortal, e que deixa sempre sequelas paralíticas definitivas.

Outras moléstias — Não é só nas moléstias acima referidas — sarampo, escarlatina e poliomielite anterior aguda — que o sôro desempenha com êxito suas finalidades profiláticas e curativas. A essa relação poderíamos ajuntar a parotidite, a coqueluche, a varicela e outras, nas quais um ataque da moléstia determina o aparecimento de imunidade duradoura.

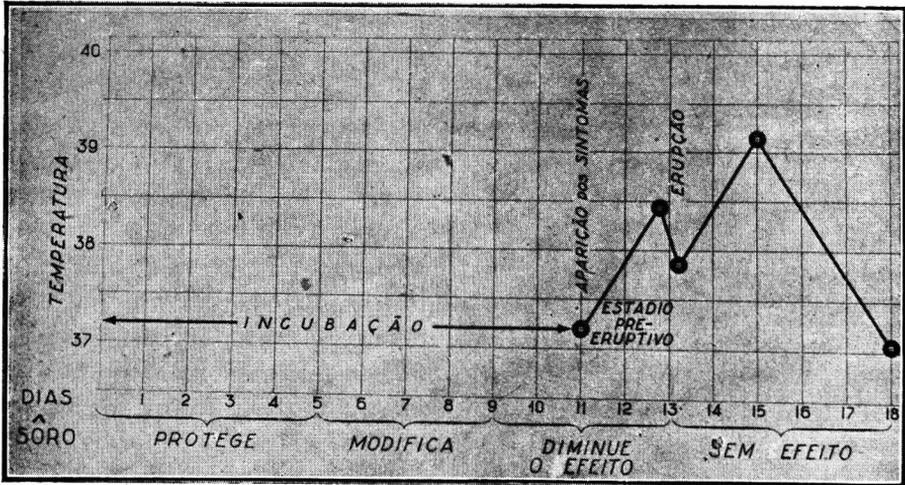
O interêsse na aplicação do sôro como medida profilática ou terapêutica é evidentemente maior no caso das moléstias de elevado obituário, como sucede com o tifo exantemático. Assim, Ciuca (14), presidente da comissão do tifo exantemático da Rumania, é partidário do emprego generalizado desse método. O Instituto Pasteur da Argélia (1), mantém uma secção especializada para o preparo e emprêgo do sôro de convalescentes no combate a essa moléstia, e sua experiência na proteção de 610 indivíduos, que tiveram contacto direto com doentes de tifo exantemático não despiolhados, ou que foram picados por piolhos suspeitos de contaminação, é absoluta, pois nem um fracasso sequer foi registrado.

Zinsser e Castañeda (20) da Universidade de Harvard, ao invés do sôro humano, lançam mão do sôro equino como medida preventiva e curativa da infecção exantemática. Bustamante, Varela e Pichardo (19) no Mexico comprovaram a eficácia do sôro de Zinsser, e Lemaire (49), que o empregou por via venosa, julga-o mais ativo que o sôro humano sob o ponto de vista de tratamento. Deve-se, porém, aqui lembrar o perigo de graves acidentes anafiláticos que frequentemente determina o emprego de sôro heterólogo, marcadamente quando aplicado por via venosa.

À luz dos nossos atuais conhecimentos sôbre o tifo exantemático de S. Paulo (44) (52) (53) (54) ou de Minas Gerais (45) (47) (55), temos todas as razões para crêr que a aplicação entre nós do sôro de convalescentes surtirá o melhor efeito. Calcular-se-á facilmente o benefício dessa medida se atentarmos para a alta mortalidade da moléstia em apreço — 60, 90%, e si lembrarmos que S. Paulo e Minas Gerais já pagaram pesado tributo a essa febre exantemática (46) que, de quando em vez, burla a vigilância de nossas autoridades sanitárias. Devemos ainda ter presente que continuamos expostos ao perigo do tifo exantemático europeu, em virtude da corrente imigratória, intensa sobretudo no Estado de São Paulo.

Sôro-atenuação — Nem sempre a aplicação do sôro logra a prevenção absoluta da infecção, seja porque a medida foi empregada tardiamente, seja porque se trata de sôro de qualidade discutível ou em dose insuficiente. Nestes casos, se o paciente não fica livre do mal, goza entretanto da vantagem de apresentar as manifestações mórbidas sob forma be-

nigna, além de adquirir imunidade tão sólida e duradoura quanto a conferida por um ataque frânco da molestia, isto é, beneficia-se da chamada sôro-atenuação. Aliás lança-se mão por vêzes do emprego tardio do sôro, com o propósito deliberado de obter apenas uma sôro-atenuação. Para o sarampo, por exemplo, o seguinte gráfico de Rosenau (28) bem demonstra a relação existente entre a época da administração do sôro e a evolução da doença:



Êxito da sôro-profilaxia — O sucesso no emprêgo do sôro de convalescentes está subordinado a numerosos fatores, concernentes uns às condições gerais de saúde do doador, e outros ao próprio sôro: época da colheita, preparo, conservação, idade, oportunidade da administração, dose e via de introdução no organismo. A longa e cuidadosa observação dos centros europeus e norte-americanos, já fixou para todos estes itens o critério a ser observado, afim de se tirar o melhor partido desse método de tratamento e profilaxia.

No Brasil, que seja de nosso conhecimento pelo menos, nunca houve experimentação longa e sistemática sôbre o emprêgo de sôro de convalescentes; um ou outro médico ou serviço hospitalar poderá tê-lo aplicado, mas de maneira até certo ponto insuficiente para permitir opinião definitiva sobre o assunto. A escassa literatura nacional que compulsamos é, porém, inteiramente favorável ao método (25) (13) (36).

“Centro do sôro” — A aplicação do sôro, evitando, atenuando ou curando grande numero de moléstias infetuosas, diminuindo-lhes, pois,

a gravidade e encurtando o tempo de afastamento do paciente da sociedade, constitui, sem sombra de dúvida, problema de importância social e sanitária merecedor da maior atenção. Foi certamente a verificação dos danos econômicos e sociais que a doença acarreta, ao lado do exato conhecimento da proteção assegurada pelo emprego de sôro de convalescentes, que determinou a criação de numerosos centros para a colheita, preparo e distribuição do sôro em vários países europeus (França, Alemanha, Itália, Austria, Suécia, Noruega, etc.) e nos Estados Unidos. O "centro do sôro" tem como função localizar e observar os futuros doadores (convalescentes), colher o sangue e examina-lo para afastar a possibilidade de contaminação (sífilis, tuberculose, etc.), preparar o sôro, conserva-lo e distribui-lo.

A colaboração dos médicos clínicos é indispensável para o completo êxito desta empresa, pois a localização dos fornecedores de sangue é feita não só pela notificação obrigatória à repartição sanitária competente, como também por informação direta do médico assistente. Por outro lado, o "centro" só fornecerá o sôro mediante requisição médica.

Esquematizados como ficam a eficácia, as vantagens e o mecanismo da aplicação do sôro como medida preventiva ou curativa, bem se compreende que será de elevado alcance a criação entre nós do "centro do sôro" ou "centro de sôro-profilaxia". Parece ser desnecessário encarecer o valor de tal medida, com a qual daríamos agigantado passo para a frente no que concerne à profilaxia e tratamento de numerosas moléstias infecciosas, e a S. Paulo caberia a iniciativa de uma realização cujo valor social e sanitário é indiscutível.

BIBLIOGRAFIA

1. M. Béguet — Arch. de l'Inst. Pasteur d'Algérie t.XVI 232, julho 1938
2. Fox & Hardgrove — Arch. Int. Med., 494, set. 1937
3. Fox & Fisher — Mil Surg., 356, nov. 1937
4. Kohn, Klein & Schwarz — Jour. Am. Med. Assn., 2361, 24 dez. 1938
5. Kramer — J. Immunology vol. 31, 167 set. 1936
6. Kramer & Grossman — J. Immunology vol. 31, 183 set. 1936
7. Kramer — J. Immunology vol. 31, 191 set. 1936
8. Kramer, Grossman & Hoskwith — J. Immunology vol. 31, 199 set. 1936
9. T. Tonina — Elementos de Higiene 2ª. ed. Buenos Aires 1938
10. Cit. in Tonina (9)
11. Cit. in Tonina (9)
12. Sicart — Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis t.XXVI, 266 junho 1937
13. J. Queiroz de Moraes — Bol. da Soc. Med. Cir. de S. Paulo, 151 jun-set. 1938
14. M. Ciuca — Bull. de l'Acad. de Méd. de Roumaine. t. V n.º 2, 294, 1938
15. Bernard & Debré — Cours d'Hygiene t. I Paris 1927
16. Cit. in Bernard & Debré (15)

17. Grenoilleau — Le Mouvement Sanitaire n.º 178, 108, fev. 1939
18. Tisdall & colab. — Canad. Pub. Health Journ., 523, nov. 1937
19. Bustamante, Varela & Pichardo — Bol. Of. San. Pan. t.XIII, 604, julho 1934
20. Cit. in Bustamante, Varela & Pichardo (19)
21. Grenoilleau — An. d'Hyg. Publ., Ind. et Soc., n.º 9, 406, set. 1938
22. Cit. in Grenoilleau (21)
23. Cit. in Grenoilleau (21)
24. Ottolenghi — Trattato d'Igiene vol. I p. I Milão 1933
25. A. de Vasconcellos — Trabalho apresentado à Acad. Nac. de Med. em 9-12-938
26. Cit. in Vasconcellos (25)
27. Cit. in Vasconcellos (25)
28. Rosenau — Preventive Medicine and Hygiene 6.^a ed. 1935
29. Carta de Londres — Jour. Am. Med. Assn., 1271, 10 abr. 1937
30. Schultz & Gebhardt — Jour. Am. Med. Assn., 2182, 26 jun. 1937
31. Schultz & Gebhardt — Jour. Am. Med. Ass., 2024, 11 jun. 1938
32. Harmon — Jour. Am. Med. Assn., 1061, 25 set. 1937
33. Lennete — Jour. Am. Med. Assn., 1061, 25 set. 1937
34. Retan — Jour. Ped., 78, nov. 1937
35. Contat — Schweiz. Med. Woch., 669, 4 jun. 1938
36. Gomes de Mattos & Refinetti — Ped. Pratica vol. VII, março-julho 1937
37. Hardgrove — Winsconsin Med. Jour., 821, set. 1938
38. Kramer — J. Immunology vol. 31, 191 set. 1936
39. Canadian Experience With Zinc Sulfates Sprays — Jour. Am. Med. Assn., 2072, 18 dez. 1937
40. Toomey — Jour. Am. Med. Assn., 402, 7 agost. 1937
41. Aycock & Kagan — J. Immunology 14:85, agosto 1927
42. Peet, Echols & Richter — Jour. Am. Med. Assn., 2,184, 26 jun. 1937
43. Wieland — Schweiz. Med. Woch., 1105, 20 nov. 1937
44. J. Travassos — Ann. Paul. Med. & Cir., 395, out. 1937
45. C. Rosenburg — Gaz. Clin., 28 jan. 1938
46. F. Borges Vieira & M. Mesquita — Bol. n.º 51 do Inst. de Higiene de São Paulo
47. O. Magalhães — Brasil-Medico, 325, 4 março 1939
48. Jungeblut — Jour. Exp. Med. 66:459, out. 1937
49. G. Lemaire — Bull. Acad. Méd., Paris 120:209, 11 out. 1938
50. Levaditi, Kling & Haber — Bul. Acad. Méd., Paris 115:431, 1 março 1936.
51. C. Mayer — Wien klin. Wchnschr. 47:1441, 30 nov. 1934
52. Lemos Monteiro — Memórias do Inst. Butantan t.VI 1931
53. Lemos Monteiro — Rev. Biol. e Hyg. v. 3, 39 abr. 1932
54. J. Travassos — Rev. Assoc. Paul. Med. v.XII, 596 jun. 1938
55. E. Dias & Vianna Martins — Brasil-Medico, 431, 3 abril 1937
56. A. Arcila & A. Requena - Bol. Ofic. San. Panam., 973, nov. 1938