

SALMONELOSE SEPTICÊMICA PROLONGADA. SUBSÍDIO À SUA PATOGENIA

Jayme NEVES (1) e Nelson Ribeiro da Luz Lôbo MARTINS (2)

RESUMO

Discutem-se neste trabalho as hipóteses patogênicas em torno da chamada "febre tifóide prolongada". No âmbito clínico, a salmonelose não reproduz prolongação do quadro clássico da febre tifóide. Sua fisionomia clínica mais característica assemelha-se à da leishmaniose visceral e das retículo-endotelioses. Na realidade, a septicemia de longa duração constitui achado dominante; contudo, em muito se distingue das septicemias graves e letais, bem como das formas benignas e ambulatorias da febre tifóide. No plano patogênico, não se reconhecem a existência do estado reacional obrigatório de hipersensibilidade, de vestígios de lesões intestinais específicas e dos distúrbios neurovegetativos.

Baseando-se na identificação bioquímica das salmonelas, tem-se responsabilizado a *S. typhi* como agente exclusivo desta forma de salmonelose, admitindo-se que as alterações patogênicas resultem da depressão do S.R.E. por infecção esquistossomótica prévia. No presente estudo, utilizando-se da identificação sorológica de quatro hemoculturas distintas, pôde-se demonstrar que a salmonelose, com quadro clínico símile do calazar, possui como agentes etiológicos outras salmonelas que não a *S. typhi*, tais como a *S. newport*, a *S. panama*, a *S. dublin* e a *S. cholerae-suis*.

Considerando as contingências a que estão sujeitas as caracterizações bioquímicas das salmonelas, é de admitir-se a possibilidade de que outros pacientes, dentre os 17 estudados, tenham sido infetados por outras salmonelas diversas da *S. typhi*. Segundo ficou demonstrado, as técnicas usuais de laboratório não se afiguraram satisfatórias para permitir conclusões definitivas sobre a salmonelose em estudo.

A esquistossomose mansônica foi uma constante no material estudado; contudo, os Autores não se julgam ainda em condições para interpretar seu papel na patogenia da salmonelose septicêmica prolongada.

INTRODUÇÃO

Em trabalho anterior (NEVES & MARTINS³) divulgamos nossa experiência, em Minas Gerais, sobre o quadro clínico da chamada "febre tifóide prolongada", em cujo estudo

vem se detendo TEIXEIRA^{9, 10, 11, 12}, no Estado da Bahia, desde 1957. Conquanto nossos estudos também datem de 1957 e tenham sido despertados pelas investigações em tór-

Trabalho apresentado ao I Congresso Nacional da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Juiz de Fora, Minas Gerais, 28 a 30 de janeiro de 1965.

- (1) Docente-Livre em exercício da Cadeira de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais.
- (2) Instrutor de Ensino da Cadeira de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais, Brasil.

no do calazar, só recentemente nos convençamos da oportunidade de a êles nos referirmos. Sobre todos os aspectos, entretanto, justificam-se esta e outras referências a propósito desta entidade, de características tão peculiares e que se afigura, conforme testemunho de PRATA⁴, com potencialidade endêmica em nossas zonas rurais.

Não nos ocuparemos, neste trabalho, em analisar a similitude indistigável entre os quadros clínicos desta salmonelose e da leishmaniose visceral. Neste particular, os estudos de TEIXEIRA^{1,2} contém não só preciosos informes sobre as semelhanças da clínica e dos dados laboratoriais das duas infecções, como nêles se firma a convicção de que o diagnóstico diferencial é uma resultante de consideráveis dificuldades de ordem clínica. Também esta é a nossa convicção, embora acreditemos possa o diagnóstico diferencial se revestir de menores dificuldades quando se utiliza, para fins diferenciais, a reação de fixação do complemento para o calazar (NEVES & MARTINS³).

As hipóteses patogênicas apresentadas por TEIXEIRA, a nosso ver, ainda estão a reclamar estudos mais detidos e bases mais seguras. Assim é que nos detivemos, em princípio, a analisar o agente da infecção. Êste, por se tratar de *Salmonella*, exigiria, para sua tipificação adequada, requisitos especiais de técnica, nem sempre factíveis em nosso meio. Dificuldades como estas ocorrem tanto aqui como na Bahia; contudo, êste aspecto da questão deveria ser equacionado e solucionado com uma dupla finalidade: a) a de justificar ou não a responsabilidade exclusiva da *Salmonella typhi* por quadro clínico tão diverso do das infecções tíficas clássicas; b) se caracterizada a *Salmonella typhi* como a única espécie implicada no problema, importaria doravante avaliar o sentido e a importância de uma infecção sistêmica, de longa duração e com características de uma reticulo-endoteliose.

Do primeiro aspecto da questão levantada nos deteremos neste trabalho, procurando justificar, assim, o conceito de *salmonelose septicêmica prolongada*.

MATERIAL E MÉTODOS

Em 17 casos, clinicamente suspeitos de salmonelose septicêmica prolongada, foram realizadas 20 hemoculturas para *Salmonellas*,

material êste examinado nos Laboratórios Central do Hospital das Clínicas e da Cadeira de Microbiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais. Quatro destas culturas foram encaminhadas ao Instituto Adolfo Lutz, em São Paulo, para tipificação sorológica. Em 4 pacientes, culturas de uma única amostra de sangue foram encaminhadas para exame, nos três laboratórios anteriormente referidos.

O isolamento de salmonelas na Secção de Enterobactérias da Cadeira de Microbiologia obedeceu à seguinte rotina: a) semeadura em caldo-glicosado, para hemocultura, distribuídos em balões com 100 ml de meio. Foram semeados 10 ml de sangue, mantidos em estufa a 37°C, seguindo indicações de BIER²; b) o meio foi mantido em observação até 30 dias; quando havia turvação era efetuado o repique para agar-sangue e Teague; após 24 horas, do primeiro se faziam esfregaços corados pelo Gram e, quando êstes revelavam bastonetes Gram negativos, eram removidas três colônias para Surraco-Violeta (S.V.); também, no meio de Teague, removiam-se colônias para Surraco-Violeta; c) observando-se comportamento suspeito de *Salmonellas*, faziam-se as provas bioquímicas usuais; d) os germes que apresentassem comportamento bioquímico de *Salmonellas* eram submetidos às provas de aglutinação em lâminas com soro polivalente anti-*Salmonella*, somático e flagelar.

No Laboratório Central do Hospital das Clínicas o método de isolamento de *Salmonellas* em hemocultura foi, em linhas gerais, semelhante ao anteriormente descrito. A semeadura foi efetuada em caldo-tripticase-soja e as culturas observadas entre 7 e 10 dias. A tipificação sorológica das amostras isoladas em ambos os Laboratórios (em número de 4) foi efetuada pelo Dr. A. Taunay, do Instituto Adolfo Lutz, de São Paulo.

Nas reações de Widal foram usados os antígenos clássicos, preparados no Instituto Ezequiel Dias, de Belo Horizonte, e utilizados no período máximo de 6 meses após o preparo.

RESULTADOS

Em 20 hemoculturas examinadas nos Laboratórios da Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais, a *S. typhi* foi bioquimicamente identificada em sete

oportunidades, isolando-se *Salmonellas sp* em treze outras. Em 3 casos, enviaram-se a ambos os laboratórios amostras de sangue colhidas numa mesma oportunidade e os resultados foram discordantes em um deles (*Salmonella sp* e *S. typhi*). A tipificação sorológica desta amostra isolada veio demonstrar tratar-se de *S. dublin*. Em 3 outras amostras em que se isolou *Salmonella sp*, a tipificação sorológica das amostras enviadas ao Instituto Adolfo Lutz forneceu os seguintes resultados: *S. newport*, *S. panama* e *S. cholerae-suis* (Tabela I).

As reações de Widal foram realizadas em 15 dos 17 casos e reiteradas em 3 deles. Os resultados encontram-se na Tabela II. Nas três oportunidades em que as reações foram repetidas, os resultados mostraram-se concordantes; apenas em 1 dos casos e, precisamente, naquele em que se isolou a *S. dublin*, em hemocultura. A sôro-aglutinação foi também negativa no caso em que se isolou a *S. newport* e francamente discordante no que se identificou a *S. panama*, em hemocultura.

Os títulos das aglutinações em TH variaram de 1:40 a 1:1.200, não se verificando presença de aglutininas flagelares em 10 dos exames realizados. As aglutininas somáticas TO estiveram presentes em apenas 4 exames (3 pacientes), sendo que os títulos oscilaram entre 1:20 e 1:2.560. A aglutinação em A verificou-se em 7 casos, com títulos que variaram entre 1:20 e 1:640. Em 5 casos os soros aglutinaram em B, com títulos entre 1:40 e 1:400.

A coprocultura foi realizada em apenas 4 casos, conseguindo-se isolar *Salmonella sp* em uma oportunidade, ou seja, no paciente em que se isolou a *S. newport*.

Seria oportuno registrar que no histórico dos pacientes não encontramos referências à vacinação antitífica e dados sugestivos de infecção recente ou remota produzida por salmonelas do grupo tifo-paratífico.

DISCUSSÃO

Uma das finalidades do presente estudo é a de estabelecer a reformulação de um conceito que tem justificado se designe de "febre tifóide prolongada" a um quadro clínico com características singulares e que tem sido descrito nas zonas rurais da Bahia (TEI-

XEIRA^{9, 10, 11, 12}, em Minas Gerais (NEVES & MARTINS³) e, possivelmente, no Paraná, BARANSKI¹. Convenhamos, entretanto, com TEIXEIRA⁹ que tais quadros clínicos podem ocorrer em outras regiões do país, principalmente nas endêmicas de esquistossomose mansônica, desde que os clínicos tenham sua atenção orientada para esta entidade.

Quando nos colocamos diante da salmonelose identificada na Bahia e em Minas Gerais, havemos de convir que esta não reproduz o quadro clínico da febre tifóide. Falta-lhe o estado reacional obrigatório de hipersensibilidade alérgica; nela não há vestígios de lesões intestinais específicas; não fazem parte de sua fisionomia os distúrbios neurovegetativos. Em suma, no quadro símile da leishmaniose visceral americana não estão presentes as características marcantes da fisiopatogenia das infecções tíficas, cuja expressão se encontra vinculada à reação orgânica frente à endotoxina tífica (REILLY⁵; REILLY & col.^{6, 7}; TARDIEU⁸) ou, mais precisamente, frente à neurotoxina e à enterotoxina tíficas (VINCENT^{13, 14}). Não sendo o quadro por nós descrito representativo da febre tifóide, classicamente considerada, óbvia é a conclusão de que também ele não pode ser entendido como infecção tífica que se prolonga por meses e, às vezes, por anos, com as características de reticulo-endoteliose.

Considerando a *S. typhi* como responsável pelo quadro ora estudado, haveríamos, também, de convir que nos encontramos diante de forma atípica de febre tifóide, ou melhor, de forma atípica e anormalmente prolongada. Nesta linha de idéias, seriam válidas as conjecturas de TEIXEIRA, pois importaria analisar, como o fez longamente, fatores ligados à bactéria e ao hospedeiro.

Não precisamos analisar detidamente os trabalhos de TEIXEIRA para nos certificarmos das bases hipotéticas em que se assentam os mecanismos patogenéticos propostos para explicar a chamada febre tifóide prolongada. É o próprio Autor quem assim conclui, ao reclamar "necessária a realização de experimentações, com o objetivo de verificar o comportamento de animais infetados com *S. mansonii* e inoculados com *S. typhi*", bem como "a verificação da resposta de pacientes com esquistossomose, mormente os com a forma hepatoesplênica, diante de antígenos tíficos". Em que pese esta posição

TABELA I

Identificação e procedência dos pacientes. Duração da doença e resultados das hemoculturas realizadas nos Laboratórios da Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais e no Instituto Adolfo Lutz

Nº	Obs.	Idade (anos)	Sexo	Cór	Profissão	Procedência	Duração da doença (meses)	Hemocultura	
								Lab. Fac. Medicina	Inst. Adolfo Lutz
1	DM	13	♂	Parda	—	Tarumirim	12	<i>S. typhi</i>	
2	SGS	16	♂	Preta	Lavrador	Teófilo Otoni	{ 12 13	<i>S. typhi</i> <i>S. typhi</i>	
3	MMD	13	♀	Preta	—	Governador Valadares	3	<i>Salmonella sp</i>	
4	NSP	17	♂	Branca	—	Caetano Furquim	2	<i>Salmonella sp</i>	
5	MLS	7	♀	Parda	—	Sacramento	2	<i>Salmonella sp</i>	
6	JMG	22	♂	Branca	Alfaiate	Cel. Fabriciano	18	<i>S. typhi</i>	
7	JRO	31	♂	Branca	Comerciante	Itambacuri	3	<i>S. typhi</i>	
8	ABG	10	♂	Branca	Lavrador	Itambacuri	24	<i>S. typhi</i>	
9	NOS	17	♂	Preta	Lavrador	Governador Valadares	4	<i>Salmonella sp</i>	<i>S. newport</i>
10	JRV	17	♂	Branca	Lavrador	Mantena	{ 5 5	<i>Salmonella sp</i> <i>S. typhi</i>	<i>S. panama</i>
11	DJS	10	♂	Parda	—	Belo Horizonte	{ 1 1	<i>Salmonella sp</i> <i>Salmonella sp</i>	<i>S. dublin</i>
12	DVP	44	♂	Branca	Lavrador	Nanuque	4	<i>Salmonella sp</i>	
13	SHP	28	♂	Branca	Lavrador	Paraíso	5	<i>Salmonella sp</i>	
14	EPF	24	♂	Parda	Lavrador	Teófilo Otoni	2	<i>Salmonella sp</i>	
15	JSR	13	♂	Branca	Lavrador	Santa Maria do Suaçu	1	<i>Salmonella sp</i>	
16	HA	11	♀	Preta	—	Cons. Pena	6	<i>Salmonella sp</i>	<i>S. cholerae-suis</i>
17	ST	14	♂	Preta	Lavrador	Rio Acima	3	<i>Salmonella sp</i>	

TABELA II

Resultados das hemoculturas, coproculturas e reações de Widal.

Nº	Observação	Data da realização do exame	Duração da doença (meses)	Hemocultura	Reação de Widal			Coprocultura
					TH	TO	A B	
1	DM	1/57	12	<i>S. typhi</i>	1:40	negativa	negativa	negativa
2	SGS	5/58	12	<i>S. typhi</i>	1:160	negativa	negativa	1:200
3	MMD	6/58	13	<i>S. typhi</i>	1:80	negativa	negativa	negativa
4	NSP	9/58	3	<i>Salmonella sp</i>	1:320	negativa	1:640	1:80
5	MSL	3/61	2	<i>Salmonella sp</i>	1:640	negativa	1:40	1:40
6	JMG	4/31	2	<i>Salmonella sp</i>	1:320	negativa	1:40	negativa
7	JRO	5/62	18	<i>S. typhi</i>	1:640	negativa	1:20	negativa
8	ABG	5/63	3	<i>S. typhi</i>	negativa	negativa	negativa	negativa
9	NOS	6/63	24	<i>S. typhi</i>	1:200	negativa	negativa	negativa
		9/63	4	<i>Salmonella sp</i>	1:200	negativa	negativa	negativa
		9/63	4	<i>S. newport</i>	negativa	1:640	negativa	negativa
10	JRV	9/63	5	<i>Salmonella sp</i>	1:2560	negativa	negativa	negativa
		9/63	5	<i>S. typhi</i>	1:640	negativa	negativa	negativa
		9/63	5	<i>S. panama</i>	negativa	negativa	negativa	negativa
11	DJS	2/64	1	<i>Salmonella sp</i>	negativa	negativa	negativa	negativa
		2/64	1	<i>Salmonella sp</i>	negativa	negativa	negativa	negativa
		2/64	1	<i>S. dublin</i>	1:160	1:160	1:40	negativa
12	DVP	6/63	4	<i>Salmonella sp</i>	negativa	negativa	1:80	negativa
13	SHP	3/64	5	<i>Salmonella sp</i>	negativa	negativa	1:40	negativa
		4/64	6	—	negativa	negativa	1:200	negativa
14	EIP	5/64	2	<i>Salmonella sp</i>	negativa	negativa	1:400	negativa
15	JSR	12/63	1	<i>Salmonella sp</i>	negativa	negativa	negativa	negativa
16	HA	5/64	6	<i>Salmonella sp</i>	negativa	negativa	negativa	negativa
17	ST	1/65	3	<i>Salmonella sp</i>	1:320	1:320	negativa	negativa
		1/65	3	<i>S. cholerae-suis</i>	negativa	negativa	negativa	negativa

cautelosa, em seus trabalhos subseqüentes, o Autor patricio insiste em suas conjecturas, especialmente no que diz respeito à importância exclusiva da *S. typhi* e da sua associação com a esquistossomose mansônica na fisiopatogenia da doença estudada. Referimos, conclui o Autor, "que a esquistossomose mansoni é uma constante nos pacientes com febre tifóide prolongada. Desta forma, quando a salmonela chega aos órgãos ricos em S.R.E. já o referido sistema se encontra modificado pelo *S. mansoni*. A ação da salmonela é contínua e duradoura".

Nenhuma explicação possuímos ainda para a circunstância de, também, os nossos pacientes apresentarem uma salmonelose coetaneamente a infecção esquistossomótica, ou melhor, de a salmonelose se instalar em pacientes previamente infetados pelo *S. mansoni*. Nessas discordâncias com as hipóteses patogenéticas de TEIXEIRA surgem quando se propõe êle a incriminar exclusivamente a *S. typhi*, dentre tantas outras *Salmonellas*, pelos quadros clínicos identificados. Tanto mais estranhável é o exclusivismo, se o próprio Autor admite possível que as doenças infectuosas, de modo geral, quando acometem indivíduos com esquistossomose hepatoesplênica, devem apresentar características diferentes das habituais. Obviamente, também salmonelas outras que não a *S. typhi* deveriam ser cogitadas e consideradas nos estudos.

Em nosso entender, a discordância a que aludimos possui fundamento de ordem clínica e, dêste particular, já nos ocupamos, ainda que sumariamente: a doença em causa não reproduz o quadro clínico da febre tifóide nem de suas complicações e poderia, com certas reservas, ser interpretada como forma atípica; sua fisiopatogenia não retrata a classicamente conhecida e pertinente à febre tifóide; o período septicêmico se prolonga durante meses e não possui as características das septicemias tíficas graves, que podem conduzir o paciente à morte por miocardite, meningite, broncopneumonia, após uma ou duas semanas de uma infecção caracterizada por hipertermia, delírio e taquicardia; também não se trata de uma septicemia benigna, de aspecto ambulatorio e cujo diagnóstico, não raro, é expressão do acaso, em face do encontro de *S. typhi* em hemocultura.

As discordâncias se estribam em resultados fornecidos pelo laboratório. Na casuística de TEIXEIRA⁹ apenas em 2 pacientes, dentre 12 estudados, a *S. typhi* foi identificada em hemocultura (16,6% dos casos). A coprocultura foi positiva para *S. typhi* em 3 casos (27,0% dos casos). Dos 41 casos de que consta sua casuística atual (TEIXEIRA¹²) não foram publicados os meios diagnósticos. De modo diverso ao ocorrido na Bahia, todos os nossos pacientes tiveram hemoculturas positivas para salmonelas, sendo bioquimicamente identificada a *S. typhi* em 7 casos e isoladas *Salmonella sp* nos 10 restantes.

Apesar de alertados os microbiologistas de nossos laboratórios para as investigações que fazíamos, não nos julgamos autorizados a excluir outras *Salmonellas*, ainda que reconhecêssemos a técnica e o cuidado com que eram examinados nossos materiais. Até certo ponto era necessário, inclusive, admitir-se a contingência a que está sujeita a caracterização bioquímica das *Salmonellas*, especialmente quando certos tipos sorológicos possuem variantes e caracteres bioquímicos particulares. Chegamos a obter resultados discordantes em laboratórios diferentes, impasse que foi solucionado através da tipificação sorológica. O achado de quatro *Salmonellas* distintas da *S. typhi* (*S. newport*, *S. panama*, *S. dublin* e *S. cholerae-suis*), sorologicamente identificadas nos Laboratórios do Instituto Adolfo Lutz, vieram, finalmente, justificar nossas dúvidas. Um outro fato merece particular reparo, em virtude de se poder cogitar de possíveis causas de erro na identificação da *S. typhi* em nossa casuística. Em um dos pacientes em que obtivemos o resultado de *S. typhi*, a cultura enviada à identificação sorológica resultou positiva para *S. panama*.

Resumindo, importaria reafirmar:

a) os quadros da salmonelose identificada nos Estados da Bahia, Minas Gerais e, possivelmente, no Paraná, possuem configuração clínica símile do calazar e, conseqüentemente, não reproduzem prolongação da clínica da febre tifóide clássica; b) considerando-se válida a etiologia tífica da entidade, poder-se-ia admitir a existência de uma forma atípica e anormalmente prolongada da febre tifóide; c) ao lado da infecção sistêmica e

das características clínicas de uma reticulo-endoteliose, a septicemia constitui fato dominante nos doentes por nós estudados, não se evidenciando, por outro lado, fenômenos clínicos de localizações orgânicas; d) também nossos pacientes eram infetados pelo *S. mansoni*, mas não apresentavam invariavelmente a forma hepatoesplênica da helmintíase. Num deles, a salmonelose se evidenciou associada à forma toxêmica da esquistossomose (NEVES & MARTINS³); e) a identificação bioquímica das *Salmonellas* isoladas em hemocultura de um dos pacientes foi discordante da identificação sorológica da mesma cultura: *S. panama* e não *S. typhi*. Em 3 outros pacientes foram sorologicamente identificadas as seguintes *Salmonellas*: *S. newport*, *S. dublin* e *S. cholerae-suis*; f) é possível admitir-se causas de erro na identificação bioquímica das *S. typhi* de nossos pacientes (6 outros casos), tendo em vista o acima registrado; g) as discordâncias havidas no comportamento das reações de Widal (Tabela II) podem sugerir, entre outros fatos, a possibilidade de terem sido os nossos pacientes infetados por outras *Salmonellas* que não a *S. typhi*.

SUMMARY

Long duration course of septicemic salmonellosis. Contribution to its pathogeny

In this paper the Authors demonstrate how hypothetical are the concepts of the called "typhoid fever of protracted course". It is pointed out that the clinical picture of the salmonellosis do not reproduce a long duration course of the known classic typhoid fever. As a matter of fact, its most constant picture exhibits a very close relation with those of Kala-azar. In addition it was emphasized that septicemia of long duration is one of the most constant characteristic features of the disease. This septicemia, however, differs from those severe and lethal, as well as from the benign and ambulatory types observed in typhoid fever. On the other hand, there is no evidence to support in the salmonellosis the presence of the following remarkable facts of pathogenesis of typhoid fever: the existence of the obligatory allergic state of organism; the signs of the specific intestinal lesions; the vestiges of neurovegetative disturbances.

Based on biochemical identification of *Salmonella*, it was believed that *S. typhi* is the exclusive causative agent of the disease and that the pathogenic changes result from decrease of activity of the reticulo-endothelial system due to previous schistosomiasis infection. In the Authors present study *Salmonella* organism were isolated from circulating blood of all 17 patients. However, through serological identification of 4 distinct cultures it was demonstrated that the similar picture of Kala-azar may be caused by *Salmonella* other than *S. typhi* such as *S. newport*, *S. panama*, *S. dublin* and *S. cholerae-suis*. From this circumstances it is possible to believe that other *Salmonella* organism could probably be found in the blood of those patients in which serological identification of cultures were not performed. There is some evidence do support that biochemical identification of *Salmonella* and routine Widal agglutination test are not suitable laboratory procedures for definite conclusions on the salmonellosis under investigation.

Finally it is pointed out that *S. mansoni* infection is actually a constant finding in these cases, however, there is no convincing proof to evaluate the role it plays in the pathogenesis of septicemic salmonellosis of long duration.

AGRADECIMENTOS

Nossos agradecimentos ao Dr. A. Taunay, do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, e ao Prof. J. Noronha Peres e Dr. J. Luciolla, da Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARANSKI, M. C. — Foto-teste (Calazar, malária, febre tifóide associada com esquistossomose hepato-esplênica, leucose aguda). *Médico Moderno*, ed. especial, p. 41, 1964.
2. BIER, O. — *Bacteriologia e Imunologia e suas aplicações à Medicina e à Higiene*. 10ª edição, p. 707. São Paulo, Melhoramentos, 1961.
3. NEVES, J. & LÓBO MARTINS, N. R. L. — "Febre tifóide prolongada" em Minas Gerais. Contribuição ao diagnóstico. Traba-

- lho apresentado ao I Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Juiz de Fora, Minas Gerais, 28-30 de janeiro, 1965.
4. PRATA, A. — Comunicação pessoal, 1964.
 5. REILLY, J. — Pathogenie et traitement de la fièvre typhoïde. *Acquisitions Méd. Rec.* p. 201, 1955.
 6. REILLY, J.; RIVALIER, E.; COMPAGNON, A.; LAPLACE, R. & BUIT, H. — Sur la pathogénie de la dothiéntérie. La fièvre typhoïde expérimentale. Le rôle du système neuro-vegetatif dans la gênèse des lésions intestinales. *Ann. méd.* 37:182-241, 1935.
 7. REILLY, J.; RIVALIER, E.; COMPAGNON, A.; PHAM, H. C.; FRIEDMANN, E. & BUIT, H. — Les infections éberthiennes larvés (2^e mémoire). Le rôle de l'inflammation hypérgergique et l'intervention du système neuro-vegetatif dans son mécanisme. *Ann. méd.* 39:138-164, 1936.
 8. TARDIEU, G. — Le typhus. Étude physiopathologique de l'atteint du diencephale au cours de la fièvre typhoïde. *Presse méd.* 7-8:75-78, 1942.
 9. TEIXEIRA, R. S. — Estudo clínico de casos de febre tifóide prolongada. *Bol. Depto. Saúde Sec. Saúde Pùb. e Assist. Social do Estado da Bahia* 1:5-145, 1959.
 10. TEIXEIRA, R. S. — Typhoid fever of protracted course. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 2:65-70, 1960.
 11. TEIXEIRA, R. S. — Febre tifóide prolongada. *Rev. Méd. Bahia* 18:7-10, 1962.
 12. TEIXEIRA, R. S. — A febre tifóide de curso prolongado e o calazar (estudo comparativo). *Hospital* (Rio de Janeiro) 63:1105-1124, 1963.
 13. VINCENT, H. — La fièvre typhoïde, maladie d'intoxication; études des 2 toxines (neurotoxine et entérottoxine) secrétées par son bacille pathogène. *Bull. Acad. nat. méd.* 129:145-154, 1945.
 14. VINCENT, H. — Remarques à propos des réactions produites chez le cheval par les deux toxines du bacille typhique (neurotoxine et entérottoxine). *Bull. Acad. nat. méd.* 132:53-55, 1948.

Recebido para publicação em 23/3/1965.