

O LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO NA MOLÉSTIA DE WEIL.

por

J. M. TAQUES BITTENCOURT
*Médico-chefe da Secção de líquido cefalorraquidiano
do Laboratório Central do Hospital das Clínicas*

TOSHYASU FUJIOKA

JOÃO TRANCHESI

MARCELO OSWALDO ÁLVARES CORRÊA
Médico do Instituto Adolfo Lutz

BERNARDO BEDRIKOW
Médicos Do Hospital das Clínicas

1 — GENERALIDADES

Dentre as leptospiroses que acometem o homem, especial projeção cabe à Moléstia de Weil, pelo seu carácter cosmopolita e elevada taxa de incidência. Seu agente etiológico, a *Leptospira ictero-hemorrhagix*, tem como reservatório natural o rato, que a elimina pela urina; entrando o homem em contacto com o ambiente contaminado por êsse dejecto, processa-se a infecção, a qual raramente se faz através da mordida do animal. Compreende-se, assim, a importância da profissão e das condições de higiene da habitação como factores que condicionam a contaminação humana.

A moléstia, que, em 90% dos casos, incide em homens dos 10 aos 40 anos de idade, após 7 a 10 dias de incubação, instala-se bruscamente, com quadro septicêmico, em que predominam como factores constantes cefaléia frontal, prostração, temperatura elevada, dores musculares generalizadas, particularmente acentuadas ao nível das panturrilhas, congestão vascular intensa das escleróticas e vômitos repetidos. Com menor frequência somam-se distúrbios intestinais, tosse com expectoração às vêzes hemoptóicas (forma broncopneumônica), petéquias esparsas no tronco e membros e rigidez de nuca traduzindo acometimento meníngeo.

Nesta fase septicêmica, a leptospira encontra-se no sangue circulante, o que é demonstrado pelo seu achado ao exame em campo escuro, pela hemocultura e pela inoculação em cobaia.

Ao redor do 6.º dia, surge a icterícia, encontrada em 60% dos casos. Mantendo-se elevada a temperatura, aparece a hepatomegalia, muitas vêzes acompanhada de discreto aumento do baço, o estado geral apresenta-se sensivelmente pior, aparecem sinais de insuficiência renal — oligúria ou

anúria e retenção azotada — e aumenta a tendência à hemorragia, quando, então, ocorrem as epistaxis e gengivorragias, que constituem sinais de prognóstico sombrio. Nesta fase tóxica ou icterica, desaparecem as leptospiras do sangue, inicia-se sua eliminação pela urina, entram em ação os mecanismos imunitários, aumentando progressivamente o teor de lisinas e aglutininas circulantes cujo nível crítico de valor diagnóstico está ao redor de 1:200.

A insuficiência renal isolada ou combinada com insuficiência hepática, a toxemia e infecções intercorrentes são as causas de morte que, em média, ocorrem em 30% dos casos. É interessante assinalar que a mortalidade é quase nula nos casos anictéricos. Do 15.º ao 20.º dia de moléstia, inicia-se a convalescença, que evolui lentamente, às vezes com recidiva. Os dados clínicos e epidemiológicos associados à pesquisa direta em campo escuro, cultura e inoculação em cobaia do sangue e urina suspeitos e o elevado título de aglutininas no sangue permitem o diagnóstico exato da moléstia de Weil.

O sistema nervoso pode ser atingido pela moléstia, o que ocorre nos primeiros dias, na fase septicêmica. Penetrando no organismo por alguma solução de continuidade da pele ou mesmo pelas mucosas normais íntegras, a leptospira localiza-se nos tecidos e posteriormente atinge, com facilidade, a corrente sangüínea. A porta de entrada da infecção parece ter importância capital sobre o advento das formas clínicas, como acontece na poliomielite. As formas meníngeas são mais freqüentes quando o penetração da leptospira se faz pelas mucosas da face: saco conjuntival, boca e nariz (MOLLARET e ERBER, 1935 e VAN THIEL, 1948). Têm ainda importância fatores pouco conhecidos, designados pelo nome de neurotropismo.

2. MENINGITE LEPTOSPIRÓTICA E SÍNDROME LIQUÓRICA CORRESPONDENTE

O primeiro caso de meningite leptospirótica foi relatado por LAUBRY e PARVU (1910), que descreveram 3 casos de meningite linfocitária atípica em pacientes ictericos, cujo quadro clínico era idêntico ao da moléstia de Weil. Uma semana depois, GUILLAIN e RICHET (1910) relataram 4 casos ocorridos como os anteriores, durante uma epidemia em Paris e, como aquêles, reconhecíveis retrospectivamente como devidos à infecção leptospirótica. Êstes autores, ignorando a etiologia do processo, relacionaram a meningite à icterícia, julgando-as sintomas componentes de uma só entidade mórbida. Seis anos depois, descoberta por Inada a etiologia da moléstia, COSTA e TROISIER (1916) demonstraram ser a *Leptospira ictero-hemorrhagiae* o agente causal da meningite ocorrida em ictericos e que a forma meníngea da leptose pode advir mesmo em pacientes sem icterícia.

Em trabalhos sucessivos, COSTA e TROISIÈR (1917-1918) estudaram as reações liquóricas, encontrando sinais meníngeos em 90% dos casos de moléstia de Weil. O líquido cefalorraquidiano se mostrou tão virulento ou mesmo mais que o sangue, com período de incubação mais curto. Nas formas ictéricas havia 60% de inoculações positivas, sendo ainda maior a percentagem nos casos anictéricos. Eram freqüentes as alterações citológicas e químicas. Observaram que, excluindo os primeiros dias de moléstia, havia ligeira hiperцитose liquórica e que o líquido era, nos casos anictéricos, límpido e incolor ou ligeiramente turvo, enquanto que se tingia de amarelo nos casos com icterícia. A reação citológica não era intensa, oscilando de 20 a 400 células, variando a fórmula leucocitária conforme a fase da moléstia: a partir do 4.º dia, ocorria o rápido aumento do número de leucócitos com predomínio percentual de polimorfonucleares neutrófilos (50 a 90%). Após uma semana, a hiperцитose descrescia e a fórmula citológica tendia para a linfocitose, que se tornava exclusiva a partir do 12.º dia.

Todavia, nas formas anictéricas havia predominância dos linfócitos na fórmula leucocitária, ao contrário, pois, do que ocorria nas formas ictéricas em que o afluxo de polinucleares precedia ao de linfócitos.

As proteínas totais apresentavam-se sempre aumentadas, mas raramente ultrapassavam a taxa de 0,60 a 0,70 gr por litro.

As curvas da hiperцитose e da proteïnorrhagia eram paralelas, decrescendo a taxa de proteínas totais à medida que a fórmula citológica se modificava da polinucleose para a linfocitose.

Havia aumento da taxa de glicose, em redor de 0,80 a 0,90 gr por litro, tendo sido observada a taxa de 2 gr por litro, ao passo que a taxa de cloretos era quase sempre normal ou mesmo um pouco diminuída.

A taxa de uréia estava quase constantemente aumentada, havendo casos com 4 gr por litro, porém oscilando, em média, em torno de 1 gr por litro.

Na segunda fase da moléstia, apareciam, no líquido, os anticorpos — aglutininas e lisinas — sempre em quantidade bem menor que a existente no sangue (1:30.000 no sangue para 1:200 no líquido).

Em trabalho experimental em macacos, foram encontradas taxas de 1:100 no 9.º dia; 1:10.000 no 11.º dia; 1:50.000 no 17.º dia e 1:1.000 no 59.º dia e 1:500 no 127.º dia. Na fase final da moléstia, devido a lenta eliminação desses anticorpos do líquido, invertia-se a relação. Também a leptospira foi mais facilmente encontrável no líquido na forma ictérica, uma vez que, na forma anictérica, nunca foi encontrado. Foi demonstrada evidente relação entre a percentagem de polimorfonucleares e a virulência liquórica.

Após estes trabalhos, os médicos europeus passaram a conhecer melhor as formas meníngeas e um número crescente de casos foi relatado na França: TROISIÈR e BOUQUIEN (1933) e na Holanda e Inglaterra: BUZZARD e

WYLIE (1947). WALCH-SORGDRAGER (1939), ao fazer uma revisão do assunto para a Liga das Nações, baseado, principalmente, em 327 casos diagnosticados bacterio e sorologicamente no Instituto de Higiene Tropical de Amsterdam, dos quais 129 anictéricos e 21 meníngeos, aconselha pensar em meningite leptospirótica — nome por êle proposto — em todos os casos de meningite serosa. Saliencia, ademais, que, em alguns casos, estão ausentes os sinais clínicos da moléstia de Weil, principalmente quando há possibilidade de infecção pela *Leptospira canicola*, a qual produz com maior frequência meningite, uma vez que possui neurotropismo mais acentuado que a *Leptospira ictero-hemorrhagiae*. HAUNZ e CARDY (1952) transcrevem uma tabela em que Rosemberg analisa a frequência de manifestações na febre canicola em cerca de 100 casos, na qual os sinais meníngeos ocorrem em 48% e as alterações do liquor em 42% dos casos compilados. Na Inglaterra, em cerca de 10% dos casos relatados até 1939, havia evidência clínica e laboratorial de meningite.

Os casos de meningite leptospirótica pura constituem uma pequena parcela em relação aos casos de moléstia de Weil com icterícia. As formas puras aparecem quando a moléstia se detém no período bacterêmico e dependem provavelmente da porta de entrada da infecção.

Em 1944 e 1945, Gsell demonstrou que a “doença dos porqueros” ou “meningite dos porqueros”, como era designada em Suíça, nada mais era que uma leptospirose benigna em cujo quadro clínico predominava uma meningite serosa e cujo agente etiológico era a *L. pomona*.

Um caso de meningite leptospirótica crônica foi relatado por MURGATROYDE (1937), no qual a febre persistiu por nove meses, sendo que a icterícia adveio quatro meses após o início da moléstia. Seis meses depois de todos os sintomas terem desaparecido, foi observada a primeira evidência de invasão meníngea.

Outros distúrbios neurológicos foram descritos (BUZZARD e WYLIE, 1947) tais como formas neuríticas, principalmente relacionadas com o nervo ótico e que costumam aparecer na 3.^a semana; assumem a forma de perineurite, produzindo distúrbios visuais, porém não deixam seqüelas por ser a inflamação localizada na meninge e no tecido perineural e não no nervo propriamente dito. As vezes, a esta sintomatologia junta-se sufusão hemorrágica do fundo ocular. Neurite braquial, ciática, paralisia isolada do abducente, polineurite e mielite foram descritos, assim como distúrbios psíquicos e fenômenos dolorosos de tipo reumatismal. BEESON, HANKEY e COOPER (1951) confirmaram o que Gsell demonstrara previamente, isto é, que a uveíte e a iridociclite podem ocorrer como seqüelas tardias de leptospiroses.

A histopatologia das lesões do sistema nervoso central é pouco conhecida. Presume-se que a *L. ictero-hemorrhagiae* esteja presente nas meninges,

como foi evidenciado em um caso por KANEKO e OKUDA (1917). A falta de proliferação da leptospira na meninge pode explicar a evolução favorável e a síndrome meníngea benigna que se observa na maioria dos casos, ainda que se tenha podido, injetando diretamente a leptospira nas meninges de cobaias, produzir extensas e graves meningites. Na meninge afetada, observa-se infiltrado celular de linfócitos e plasmócitos. O epêndima se encontra com coloração icterícia devido aos processos inflamatório e tóxico que permitem passagem de pigmento do sangue para o líquido, conforme acentua DRÄGERT (1934). Estes processos causam distúrbios locais do suprimento sanguíneo, originando anemia e conseqüente degeneração das células nervosas.

O líquido cefalorraquidiano espelha estes processos meníngeos. Na fase septicêmica, a *L. ictero-hemorrhagiae* penetra na meninge, aparecendo sintomas meníngeos por volta do 4.º dia de moléstia. O líquido se mostra sob tensão levemente aumentada. Há hipercitose que varia de 6 a 3.000 células por mm³ — em média 100 — com predominância de polimorfonucleares neutrófilos, evidenciando a fase aguda. O ápice da hipercitose ocorre do 5.º ao 9.º dia. Do 1.º ao 4.º dia, não existe reação citológica ou ela é discreta; do 5.º ao 14.º dia, é freqüente o achado de 200 a 300 elementos; depois do 15.º dia, o número de células cai para menos de 75 por ml. Existe relativa concordância entre a hipercitose e o grau de reação meníngea; contudo é grande a variação da citologia em dias sucessivos.

Via de regra, há formação de uma leve película no líquido parecida com aquela encontrada no líquido dos micóticos e tuberculosos, o diagnóstico diferencial se fazendo pelo achado do agente etiológico ao exame direto ou inoculação em cobaia e ainda com a tuberculose, pela taxa de cloretos e glicose que é normal ou aumentada na moléstia de Weil. Há moderada hiperproteinorraquia com reações do limiar das globulinas positivas. O quadro líquido aproxima-se, pois, daquele da coriomeningite linfocitária benigna.

Na fase icterícia ou tóxica, o líquido se tingem xantocrômicamente. Nos casos anictéricos, o líquido é incolor. A xantocromia está presente em 90% dos casos icterícios, sendo, além da hipercitose, o único sinal positivo que, no entender de CARGYLL e BEESON (1947), ocorreu com freqüência suficiente para ter significação diagnóstica. A cor amarela varia desde o citrino até o ouro, dependendo da intensidade da icterícia. O líquido cefalorraquidiano de pacientes com outras moléstias nas quais a icterícia existe não se cora a não ser quando a icterícia é severa e, mesmo assim, após longo tempo. Os mesmos autores referem que um caso de moléstia de Weil com índice icterício no sêro de 27 apresentava líquido xantocrômico, enquanto outro caso de atresia congênita do ducto biliar, apesar de apresentar índice icterício

no sôro de 150, o líquido era límpido e incolor. A côr xantocrômica no líquido de pacientes com icterícia leve faz pensar em moléstia de Weil.

Nesta segunda fase da moléstia, a hipercitose diminui e sua fórmula se modifica, tendendo para a linfocitose. Começam aparecer aglutininas e lisinas em concentração muito menor que a do sangue, proporção esta que só se inverte na fase final da moléstia, devido à eliminação mais rápida dos anticorpos sangüíneos. Neste período final, o exame líquido oferece maior oportunidade diagnóstica que as sôro-reações; contudo, as aglutininas do líquido raramente atingem título maior que 1:100. Na convalescença o líquido torna-se límpido e incolor, normalizando-se. O fato de ter sido, em alguns casos, dosável a bilirrubina e ter sido positiva a reação de van den Bergh, demonstra que a barreira hemoliquórica se rompe, tornando-se mais permeável e permitindo a passagem desse elemento.

As reações coloidais têm-se mostrado negativas, a não ser em dois casos em que houve curva meningítica e em um outro parenquimatososa. A reação de Wassermann tem dado resultados negativos nos casos em que não exista neuro-lues; contudo, Martin e Pettit, citados por TROISIER e BOUQUIEN (1933), mostraram que o sôro de sífilítico fixa-se em presença de antígeno leptospirótico. Este fato impõe maior cuidado na interpretação e feitura das reações de fixação de complemento na moléstia de Weil. Nas recaídas, freqüentes na moléstia de Weil, existe nova exacerbação do quadro líquido, com os característicos descritos acima.

O líquido pode estar alterado mesmo na ausência de sinais meníngeos. CARGYLL e BEESON (1947) reuniram 92 casos de moléstia de Weil relatados por 10 autores, dos quais 78 (86%) apresentavam líquido alterado, enquanto que só 38 casos dessa série (41%) apresentavam sinais clínicos de meningite. A freqüência da meningite leptospirótica só poderá ser reconhecida quando o exame do líquido for realizado sistematicamente em todos os casos com ou sem manifestações meníngeas. Nessa compilação, a xantocromia estava presente em 90% dos casos ictericos; a hipercitose, em 87%; a hipertensão, em 51%; a hiperproteinorraquia, em 50% e as alterações das curvas coloidais, em 22%.

COWDEN, OWNBY e ISHAM (1952) acentuam o fato de, na literatura recente, apenas CARGYLL e BEESON (1947) salientarem a importância diagnóstica da xantocromia do líquido. Relatam, a seguir, 4 casos de leptospirose, todos com líquido xantocrômico, minuciosamente estudados.

BEESON e HANKEY (1952) realizaram a pesquisa sistemática de infecção leptospirótica em 35 pacientes admitidos ao Grady Hospital, Atlanta, U. S. A., com o quadro clínico de "meningite asséptica benigna", encontrando 7 casos de origem leptospirótica. Em cerca de 500 soros provenientes de vários hospitais e laboratórios e pertencentes a pacientes suspeitos de infecção por vírus neurotrópico, obtiveram reações positivas em 17 amostras.

Dêsses fatos decorre a importância do exame líquórico : é o meio mais seguro de evidenciar a existência de lesão meníngea e pode ser utilizado, inclusive para diagnóstico, porquanto não existe teste satisfatório para o diagnóstico da moléstia de Weil que seja de fácil execução e forneça resultado urgente, com exceção da sôro-aglutinação. Todavia nenhum dos processos diagnósticos é inteiramente satisfatório quando tomado isoladamente. A demonstração de leptospira no sangue só é possível durante os primeiros dias de doença e em mãos não habilitadas pode oferecer falsos resultados positivos. A inoculação em cobaia com sangue e urina só é positiva em certos períodos da moléstia e o processo requer tempo e experiência. O teste de aglutinação requer um bom antígeno — culturas bem ricas de leptospira, o que não se encontra facilmente em laboratórios — e os anticorpos podem não ser demonstráveis até fase posterior da moléstia. A biópsia de músculo estriado revela lesões características em muitos casos e pode ser de considerável ajuda no diagnóstico. O exame líquórico seria um dado a mais no conjunto diagnóstico, pois a alta freqüência de sua alteração e o quadro mais ou menos uniforme da mesma pode orientar o clínico na elucidação do caso.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Foi com o interesse de chamar a atenção sobre a freqüência da complicação meníngea e do valor do exame do líquor, quer para evidenciar essa complicação, como para coadjuvar no diagnóstico de moléstia de Weil — que dia a dia é feito com maior segurança e cujo número vem crescendo continuamente — que acreditamos ser de utilidade uma atualização sobre o tema, como a que expusemos acima, e o relato de 20 casos que, de 1947 a 1951, tivemos a oportunidade de observar clinicamente e de examinar o líquido cefalorraquidiano no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Estes casos foram observados no Pronto Socorro e nas várias enfermarias de Clínica Médica.

O diagnóstico de leptospirose dêstes 20 casos — sendo um de febre canícola e 19 de moléstia de Weil — se fundamentou em reações de sôro-aglutinação, efetuadas no Instituto Adolfo Lutz, em geral com títulos progressivamente ascendentes, dos quais figura no quadro o valor mais elevado. Em dois casos (A. N. e S. J. S.), a inoculação em cobaia foi positiva, tendo sido isoladas cêpas de *Leptospira ictero-hemorrhagiae*. O caso de febre canícola humana foi objeto de publicação anterior (CORREIA e MEIRA, 1949), tendo sido focalizadas as alterações líquóricas verificadas, apesar da inexistência no paciente (N. D. O.) de sinais e sintomas meníngeos.

Em todos os 20 casos, os dados clínicos e de laboratório se enquadravam perfeitamente nos moldes clássicos da moléstia de Weil.

Os pacientes, todos do sexo masculino, entre 15 a 45 anos de idade, apresentavam sinais clínicos gerais bastante intensos: icterícia (20); febre e dores musculares (19); cefaléia (18); fenômenos hemorrágicos (14); vômitos (13); oligúria (11) e anúria (4). Se prescindirmos da cefaléia e dos vômitos, nenhum outro sinal havia de reação meníngea, apesar de pesquisados com cuidado e insistência em todos os pacientes. Em um paciente observamos convulsões de tipo comicial.

Relatamos, no quadro anexo, alguns dos exames realizados com o sangue dos pacientes — índice icterico, dosagem da bilirrubina direta e indireta, das proteínas e suas frações, da uréia, reações de Wassermann e Kahn, inoculação e sôro-aglutinação — com o intuito de serem seus resultados comparados com aquêles obtidos no exame do líquido.

Fizemos 27 exames liquóricos nos 20 pacientes examinados, todos colhidos por punção sub-occipital em decúbito lateral e realizados do 4.º ao 37.º dia de enfermidade. O exame consistiu em medida da pressão em cm^3 de água (manômetro de Claude), verificação das propriedades físicas, índice icterico, exame citológico quantitativo e qualitativo, dosagem das proteínas totais, dos eloretos, da glicose, da uréia e da bilirrubina total, reações do limiar de globulinas, reações coloidais de benjoin e de Takata-Ara, pesquisa de pigmentos biliares, reações de Wassermann, Steinfeld, Weinberg, Eagle e Meinicke, exame bacterioscópico, inoculação em cobaia e titulação das aglutininas.

4 — RESULTADOS E COMENTÁRIOS

Não encontramos aumento da pressão liquórica nos casos por nós examinados; pelo contrário, evidenciamos hipotensão em 6 casos. A menor pressão obtida foi de 2 cm^3 em um caso, seguida de 4 cm^3 em três casos e 6 cm^3 em três casos. A maior pressão encontrada foi de 14 cm^3 . A nossa experiência, neste particular, está em contradição com a relatada por CARGYLL e BEESON (1947), que, em 43 pacientes puncionados, encontraram 22 hipertensos (51)%. Estes mesmos autores descrevem hipertensões de 34 cm^3 de água. Hipertensão é ainda referida como freqüente por TROISIER e BOUQUIEN (1933), VAN THIEL (1948) e BUZZARD e WYLIE (1947).

Em todos os nossos casos havia xantocromia do líquido e a intensidade da coloração não estava em relação com o índice icterico sangüíneo, pois a um sangue com índice icterico igual a 104 correspondia um líquido com índice icterico igual a 0,5, enquanto a outro sangue com índice icterico igual a 42 correspondia um líquido com índice icterico igual a 2.

Os exames realizados por nós em que não foi evidenciada xantocromia foram colhidos tardiamente do 26º ao 34º dia de moléstia em casos de evo-

lução favorável, quando os pacientes estavam em franca regressão. Nesses casos (n.º 9 J. P., n.º 17 A. G. e n.º 18 O. C.) foram realizados diversos exames líquóricos, desde o 7º ao 37º dias de evolução, nos quais pôde-se acompanhar o decréscimo da coloração amarela que, de evidente nos primeiros exames, diminuiu nos seguintes, para desaparecer completamente no último. Fato de grande importância é a constância do achado do líquido xantocrômico que, nos casos de Weil, é intensa e precoce. CARGYLL e BEESON (1947) a encontraram em 90% dos casos com icterícia e CLASPER e MYERS (1943), em 13 casos relatados, a consignaram em 12. Nos ictericos devidos a outras causas, só se encontra xantocromia no líquido cefalorraquidiano, quando é muito intenso o grau de icterícia no organismo e, mesmo assim, só depois de muito tempo de evolução da moléstia. A constância, intensidade e precocidade da icterícia na moléstia de Weil é um dado de importância, podendo ser usado como meio diagnóstico da enfermidade. A tonalidade da xantocromia devida à moléstia de Weil aproxima-se do amarelo-canário, tendendo para o amarelo-esverdeado, enquanto que aquela encontrada nos líquidos cefalorraquidianos de pacientes que sofreram hemorragias intracranianas ou compressões do sistema nervoso central têm tonalidade levemente avermelhada.

Ao espectógrafo, observa-se, nestes últimos casos, absorção luminosa na raia da hemoglobina e substâncias oriundas de sua desintegração direta, enquanto que, na moléstia de Weil, a absorção luminosa se processa na raia da bilirrubina.

A xantocromia líquórica observada nesta enfermidade é devida à bilirrubina cuja penetração no líquido é resultante das alterações inflamatórias das meninges. A xantocromia líquórica na moléstia de Weil está em relação direta com o estado do paciente e não com o seu índice icterico sangüíneo, diminuindo e desaparecendo com a regressão da lesão meníngea. Considerando o mesmo paciente, ela concorda com a pleocitose líquórica.

Não observamos nenhum caso anictérico da moléstia de Weil, casos que os autores estrangeiros relatam atingir a 40% da totalidade dos casos de leptospirose. Merecem atenção esses casos que não foram ainda descritos entre nós; nêles não há xantocromia líquórica, mas estão presentes as demais alterações do líquido cefalorraquidiano. Constituem as formas meníngeas puras das leptospiroses e se manifestam sob a forma de leve irritação meníngea com líquido alterado no sentido da hipercitose. Em casos clínicos de irritação meníngea com líquido alterado sem etiologia clara, ocorridos no período de verão, em pacientes que estiveram em ambiente poluído por dejetos de ratos, deve-se pensar em leptospirose e fazer as provas sorológicas indicadas para o diagnóstico. Na meningite leptospirótica por *Leptospira ictero-hemorrhagix*, Troisier considera uma forma meningítica

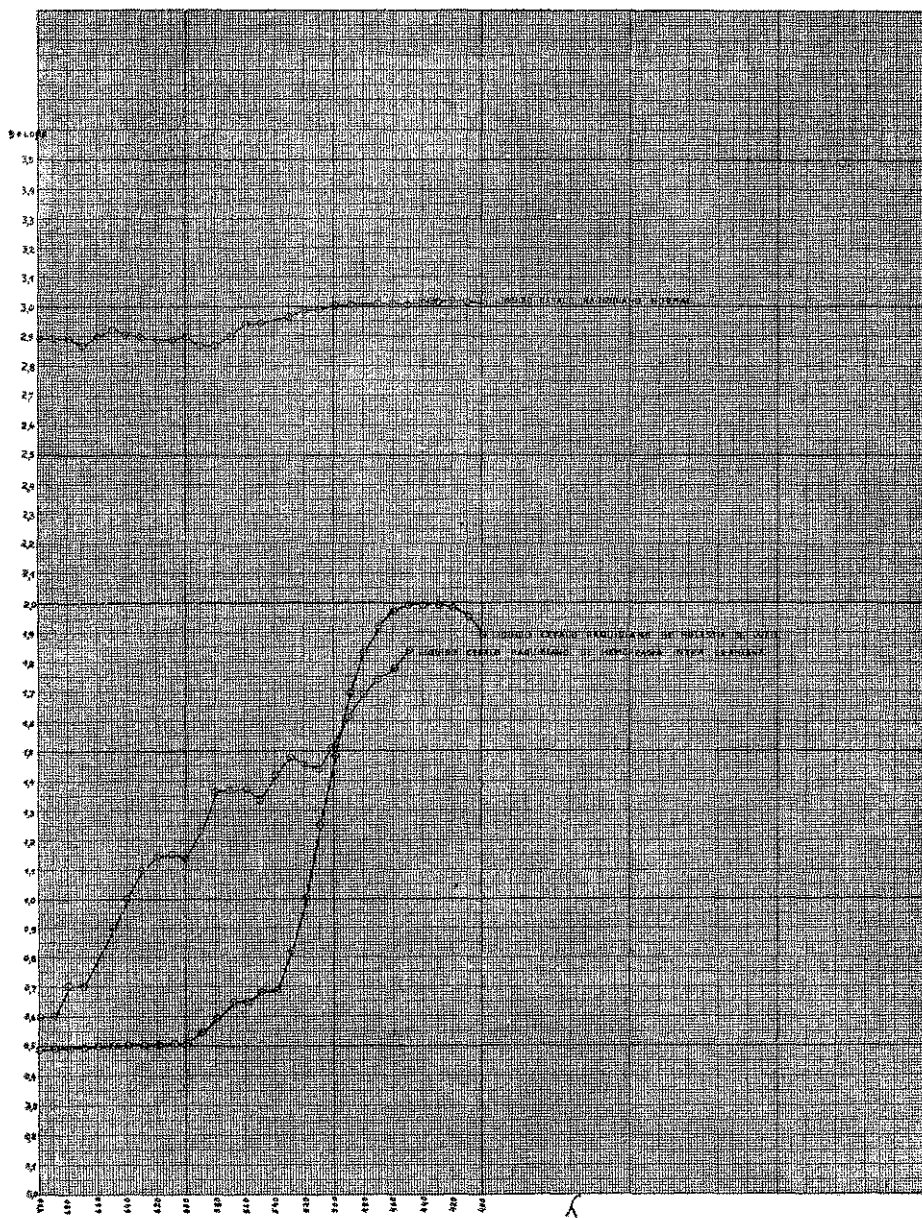


Fig. 1

IDENTIFICAÇÃO *				SINTOMATOLOGIA CLÍNICA								EXAMES NO SANGUE **							
N.º	Nome	Registro	Idade anos	Febre	Dores muscul.	Icterícia	Fenom. Hemorrag.	Oligúria	Anúria	Cefaléia	Vômitos	Rigidez da nuca, Kernig e Brudzinski	Índice icterício	Bilirrub. Direta Indireta	Proteínas Albumina Globulina	Uréia mg/100 ml	Wassermann e Kahn	Inoculação em cobaio	Aglutinação (título mais alto)
1	J.F.J.	45.405	28	++++	++++	+++	++ Epistaxis	+++	—	++++	+++	—	12	2.4 1.4	3.8 1.3	34	Negativa	Negativa	1:4.480
2	E.S.	51.309	19	++++	++++	++++	—	+++	—	++++	++++	—	53	19.0 9.8	3.2 4.1	253	Positiva	Negativa	1:46.080
3	J.C.	51.976	34	+++	+++	+++	+ Petéquias	++++	++ 48 h	++++	++++	—	50	8.7 3.3	3.6 2.9	101	Negativa	Negativa	1:46.080
4	L.F.	52.048	44	++++	++++	++++	+ Petéquias	++++	++ 48 h	++++	—	—	96	17.4 8.3	4.6 2.5	418	Negativa	Negativa	1:35.840
5	B.S.	52.240	27	++++	++++	++++	—	—	—	++++	++++	—	104	19.2 7.0	3.1 3.0	291	Positiva	Negativa	1:5.760
6	E.L.	68.725	16	—	—	+	—	—	—	—	+	—		2.6 2.0	4.2 2.5	44	Negativa		1:2.240
7	J.S.	74.979	33	+	+++	++	—	—	—	+++	—	—	42	2.2 1.4	3.1 4.0	58	Negativa	Negativa	1:1.120
8	J.B.L.	80.008	45	++++	++++	++++	++++	+++	—	—	—	—	110	26.6 6.2	3.9 3.0	591	Negativa	Negativa	1:1.120
9	J.P.	80.320	27	++++	++++	+++	++	—	—	++++	—	—	58	13.0 5.2	3.8 3.0	41	Negativa	Negativa	1:1.160
10	N.D.O.	80.333	21	+	+++	++	—	—	—	+++	—	—	42	2.2 1.4	3.1 4.0	109	Negativa	Negativa	1:4.480 L. caufcula
11	A.N.	80.450	43	++++	++++	++++	++	++++	++ 48 h	++++	—	—	53	12.6 5.6			Negativa	Positiva L. ict. hem.	1:280
12	B.B.	126.926	35	++++	++++	++++	++	+	—	++++	+	—	276	27.2 13.6	3.2 2.4	219	Negativa	Negativa	1:1.440
13	M.A.	127.643	28	+++	++++	++++	+++	+++	++ 48 h	++++	+++	—	146	28.8 11.6	4.6 1.9	369	Negativa	Negativa	1:1.120
14	S.A.	128.292	19	+++	+++	++++	+++	—	—	++++	+++	—	112	12.9 4.3	3.9 1.9	37	Negativa	Negativa	1:1.120
15	S.J.S.	163.160	33	++++	++++	++++	++++	+++	—	++++	++++	—		7.6 3.2		159	Negativa	Positiva L. ict. hem.	0
16	B.S.P.	252.167	21	++++	++++	++++	+++	—	—	++++	++++	—		11.5 2.7	6.4 4.1	67	Negativa	Negativa	1:1.120
17	A.G.	260.129	39	++++	++++	++++	—	—	—	++++	++++	—		2.4 0.7	10.6 5.5	36	Negativa	Negativa	1:8.960
18	O.C.	161.659	18	+++	++++	++++	+++	++	—	++++	++++	—	138	15.4 5.3	6 4.2	351	Negativa	Negativa	1:1.120
19	A.D.	217.804	17	++++	++++	++++	+	—	—	++++	++++	—		28.5 13.5	7.2 4.9	72	Negativa	Negativa	1:720
20	J.M.F.	211.686	41	++++	++++	++++	+	+++	—	++	++	—		43.4 7.8	7.4 4.6	252	Negativa	Negativa	1:7.960

* Todos os pacientes do sexo masculino.

** Semeadura negativa em todos os casos.

*** Obtido sempre por punção suboccipital em decúbito lateral, tendo sido sempre negativas a pesquisa direta e a inoculação do germe, a pesquisa de pigmentos biliares e as reações de Wassermann, Steinfeld, Weinberg, Eagle e Meinicke.

EXAMES NO LÍQUIDO CÉFALORRAQUIDIANO ***

Data em dias de moléstia	Pressão	Propriedades físicas	Índice icterico	Citologia Quantitativa	% em células mononucleares	Proteínas totais	Cloretos mg por 100 ml	Glicose mg por 100 ml	Uréia mg	Bilirrub. por 100 ml	Pandy Nonne	Benjoim	Takata Ara	Aglutinação	Evolução	OBSERVAÇÕES
18°	14	Límpido, levemente xantocrômico	0.5	6	100%	20	690	32	33	0.09	Opalesc.	00000.12221.00000.0	Negativa		Cura	
5°	10	Límpido, levemente xantocrômico	0.5	0.5	100%	10					Negativa	00000.00000.00000.0	Negativa		Cura	
13°	12	Límpido, levemente xantocrômico	0.5	0.0		20					Positiva	00122.22210.00000.0	Positiva	Negativa	Cura	
16°	10	Límpido, levemente xantocrômico	0.5	0.0		10	700	85			Negativa	00000.00000.00000.0	Negativa	1:140	Cura	
14°	4	Límpido, levemente xantocrômico	0.5	0.0		10	680	64			Negativa	00000.02200.00000.0	Negativa		Cura	
25°	10	Límpido, levemente xantocrômico	0.5	0.0		20	730			0.01	Negativa	00000.22100.00000.0	Negativa	1:140	Cura	
9°	12	Límpido xantocrômico	2.0	28.0	91%	40	720	65		0.40	Positiva	0.1210.1221.00000.0	Positiva	1:360	Cura	
13°	12	Límpido xantocr.	1.0	38.3	92%	40	700	101		0.15	Positiva	00012.22222.100000.0	Positiva	1:180	Faleceu	Confirm. necrose.
38°	10	Límp. lev. xantocr.	0.5	19.8	97%	20	680	54		0.05	Positiva	00000.12210.00000.0	Negativa			
7°	12	Límp. xantocr.	2.0	48.0	98%	20	730			0.40	Positiva	12221.12221.000000.0	Fort. posit.	1:180	Cura	
23°	10	Límp. lev. xant.	0.5	19.3	100%	15	720	60		0.04	Opalesc.	00000.12210.000000.0	Negativa			
36°	4	Límp. incolor	0.0	5.0	100%	15	740	52		0.0	Opalesc.	00000.22000.000000.0	Negativa			
10°	12	Límp. lev. xant.	0.3	120.0	88%	20	700			0.0	Opalesc.	01210.12100.000000.0	Positiva	Negativa	Cura	
6°	2	Límp. xantocr.	2.0	18.6	98%	35	680			0.25	Positiva	00000.12221.000000.0	Positiva	Negativa	Faleceu	Aortite lúetica. Hemorragia focais nos vasos.
14°	8	Límp. xantocr.	3.0	2.0	100%	20	650	84	183	0.40	Opalesc.	01210.22222.100000.0	Positiva	Negativa	Faleceu	Edema e anemia do encéfalo Nada na leptomeninge.
13°	8	Límp. xantocr.	3.0	0.6	100%	40	730	113	252	0.20	Positiva	00000.12221.000000.0	Negativa	Negativa	Cura	
15°	6	Límp. xantocr.	1.7	0.3	100%	10	700	70	43	0.0	Negativa	00000.00000.000000.0	Negativa		Cura	
19°	6	Límp. lev. xant.	0.7	33.3	100%	15	690	75	27	0.0	Negativa	00000.02200.00000.0	Negativa			
6°	4	Límp. fortemente xantocr.	4.0	469.6	20%	40	730	92	336	0.20	Positiva	12222.22222.21000.0	Positiva		Faleceu	Conv. { congest. do encéfalo } meningite aguda.
18°	14	Límp. levemente xantocr.	0.8	0		10	700	83	53	0.10	Negativa	00000.00000.00000.0	Negativa		Cura	
30°	12	Límp. lev. xant.	0.6	2	100%	15	710	78	25	0.20	Negativa	00000.00000.00000.0	Negativa			
37°	8	Límp. e incolor	0.0	0.6	100%	10	680	72	22	0.0	Negativa	00000.00000.00000.0	Negativa		Cura	
7°	8	Límp. fort. xant.	3.0	8	100%	15	720	75	393	0.30	Negativa	00000.02200.00000.0	Negativa			
12°	6	Límp. xantocr.	1.0	3.6	100%	15	730	92	148	0.10	Negativa	00000.02200.00000.0	Negativa			
17°	6	Límp. lev. xant.	0.5	5.0	100%	10	720	80	63	0.10	Negativa	00000.00000.00000.0	Negativa	Negativa	Cura	
26°	8	Límp. lev. xant.	0.0	6.6	100%	10	700	68	30	0.0	Negativa	00000.00000.00000.0	Negativa			
11°	10	Límp. lev. xant.	0.6	0		20	700	80	52	0.0	Negativa	00000.00000.00000.0			Cura	
6°	6	Límp. fort. xant.	5.0	0		25	690	153	222	0.30	Positiva	00000.12222.10000.0	Positiva	Negativa	Cura	

pura, anictérica, onde dominam os sintomas e sinais clínicos e os dados laboratoriais de uma meningite; uma forma meningo-subictérica, onde, ao lado da meningite, há subicterícia e sinais de comprometimento hepático que representa uma forma de transição entre a forma meningítica pura e a forma icterica e, finalmente, a forma meningo-renal, onde, ao lado das manifestações meningíticas, são encontrados os sintomas renais. Na leptospirrose canícola, a feição clínica mais importante é a forma meningítica pura, desacompanhada de icterícia, conforme relatam os autores europeus. Predomina, na febre canícola européia e asiática, a localização meníngea, sendo as alterações líquóricas mais importantes a hipercitose com aumento de células entre 12 e 2.500 por cm^3 , principalmente, observada na 2.^a semana da moléstia e, em sua maioria, constituída por linfócitos e aumento das proteínas, o que foi observado em todos os casos. Quando a hipercitose é elevada, o líquido torna-se opalescente e a fórmula citológica se altera para uma percentagem maior de polinucleares. Nos Estados Unidos, entretanto, a forma icterica tem sido a mais relatada.

O exame citológico dos líquidos cefalorraquidianos por nós examinados mostra número normal de células em 11 pacientes e hipercitose nos outros 9 (55%).

A maior hipercitose encontrada em nossos casos foi de 469,6 células por mm^3 (S. J. S.), justamente aquéle que apresentou convulsões. Podemos observar que, num mesmo paciente, o número de células decresce à medida que a moléstia evolui e que a percentagem de polinucleares aumenta em relação direta com o número total de células. Considerando-se, porém, todos os casos por nós examinados, não foi possível estabelecer relação entre a data da punção e o número de células, pois, em alguns casos, encontramos evidente hipercitose nos primeiros dias de moléstia e em outros após duas semanas ou mais de evolução. CARGYLL e BEESON (1947), em 97 casos coligidos, notaram referência a hipercitose em 84(87%), cujo número variava de 6 a 3.000 células — 100 em média. A elevação maior era encontrada do 5.^o ao 9.^o dia de moléstia e havia evidente relação entre o aumento do número de células e a modificação da fórmula citológica a favor dos polinucleares. Os mesmos fatos foram observados por CLAPPER e MYERS (1943). Nas formas meningíticas puras, a hipercitose é constante e sua intensidade está em função da evolução da moléstia. Discreta nos primeiros dias, aumenta progressiva e rapidamente, até atingir o acme do 5.^o ao 15.^o dia, para decrescer, depois, rapidamente. No seu nível mais alto, encontram-se de 200 a 300 células por mm^3 ; há evidente concordância entre a hipercitose e o grau de reação meníngea. No início, há predominância de polinucleares, sendo índice de evolução favorável o encontro de certa percentagem de linfócitos. Mais tarde, há inversão da fórmula citológica para a linfomonocitose.

As taxas de proteínas totais que encontramos variam de 10 mg até 40 mg por 100 ml. Há evidente relação, se bem que não seja absolutamente constante, entre a hiperцитose e a hiperproteinorragia. A taxa de 30 a 40 mg é relatada como média por TRAISIER e BOUQUIEN (1933), que declaram ser a taxa proteica menos elevada do que o faria crer o número de células; todavia chegaram a encontrar uma taxa de 140 mg por 100 ml. CARGILL e BEESON (1947), nos 14 casos pessoais, encontraram como média 73 mg, tendo como limites 27 e 300 mg por 100 ml. Estes autores não relatam o local da punção e o método de dosagem — provavelmente usaram o do biureto, que dá taxas mais altas que o método de Niells. Nos casos desses autores em que há mais de uma punção, podemos constatar, como nos nossos, a relação hiperцитose-hiperproteinorragia e o decréscimo gradual da taxa proteica com a evolução da moléstia.

As taxas de cloretos evidenciados em nossos casos variam de 6,50 mg a 7,40 por 100 ml, com média de 7,00. A taxa de glicose varia de 32 mg a 153 mg por 100 ml, com uma média de 77. Não há relação entre as taxas de cloretos e glicose com a hiperцитose, a taxa de proteínas ou a gravidade do quadro clínico. Não podemos, pois, confirmar o fato relatado por alguns autores (TROISIER e BOUQUIEN, 1933) da discreta queda da taxa de cloretos e da elevação da taxa de glicose na leptospirose, elevação que se tornaria mais evidente nos casos mais graves.

Quanto à urorraquia, há relação direta entre as taxas líquóricas e sangüíneas.

As reações coloidais evidenciaram, em três casos, resultados do tipo meningítico; em seis casos, resultados de tipo parenquimatoso; em um, do tipo mixto e em dois, curva inespecífica nos tubos do meio. As reações coloidais de tipo parenquimatoso chamam a atenção para a possibilidade de lesões encefálticas na moléstia de Weil, o que deve ser, contudo, confirmado pela anátomo-patologia.

Nos líquidos cefalorraquidianos examinados, não foram encontrados pigmentos biliares; as reações específicas para lues e para cisticercose foram sempre negativas (em dois casos houve positividade da reação de Wassermann no soro sangüíneo), assim como o exame bacterioscópico. A inoculação em cobaia resultou sempre negativa e os títulos das aglutininas foram sempre muito baixos, mais baixos que os encontrados no soro sangüíneo. Os títulos diferentes de aglutininas mostram que elas são formadas fora do espaço subaracnóideo, malgrado a participação das meninges no processo infeccioso.

RESUMO E CONCLUSÕES

Os autores relatam os achados obtidos pelo exame do líquido cefalorraquidiano, em 20 casos de moléstia de Weil, observados no Pronto Socorro

e nas enfermarias de clínica médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo, chamando a atenção para a frequência das repercussões da moléstia de Weil no sistema nervoso e o valor do exame do líquido para evidenciá-las. Nesses 20 doentes, foram praticados 27 exames líquóricos, sempre por punção suboccipital, em decúbito lateral, sendo as punções realizadas entre o 4.º e o 37.º dia de enfermidade. Os pacientes eram todos do sexo masculino, entre 15 e 45 anos, com os sinais clínicos seguintes: icterícia (20), febre e dores musculares (17), cefaléia (18), fenômenos hemorrágicos (14), vômitos (13), oligúria (11), anúria (4). Nenhum deles mostrava sinais clínicos de irritação meníngea, sendo que um deles apresentou convulsões de tipo comicial.

Em todos estes casos, as provas serológicas mostraram tratar-se de infecção por *Leptospira ictero-hemorrhagiae*, exceto um, no qual foi positivada a infecção por *Leptospira canicola*, através da soro-aglutinação. O exame líquórico realizado consistiu em medida da pressão, verificação das propriedades físicas, índice icterico, exame citológico qualitativo e quantitativo, dosagens das proteínas totais, dos cloretos, da glicose, da uréia e da bilirrubina, reações coloidais de benjoim e Takata-Ara, pesquisas de pigmentos biliares, reações de Wasserman, Steinfeld, Weinberg, Eagle e Meinicke, exame bacterioscópico, inoculação em cobaias e titulação das aglutininas.

Os autores não verificaram um único caso com hipertensão do líquido cefalorraquidiano. Em todos os casos havia xantocromia do líquido, cuja intensidade não estava em relação com o índice icterico sangüíneo, pois a um sangue com índice icterico igual a 104 correspondia um líquido com índice icterico igual a 0,5, enquanto a outro sangue com índice icterico igual a 42 correspondia um líquido com índice icterico igual a 2.

Fato de grande importância é a constância do achado do líquido xantocrômico que, nos casos de moléstia de Weil, é intensa e precoce. Nas icterícias devidas a outras causas, encontra-se xantocromia no líquido somente depois de muito tempo de moléstia e quando o grau de icterícia é muito intenso. A tonalidade de xantocromia devida à moléstia de Weil aproxima-se do amarelo-canário, tendendo para o esverdeado, enquanto que a xantocromia encontrada nos líquidos após hemorragias meníngeas tem tonalidade levemente avermelhada. Ao espectrógrafo, observa-se, nestes últimos casos, absorção luminosa na raia de hemoglobina e substâncias oriundas de sua desintegração direta, enquanto que, na moléstia de Weil, a absorção luminosa se processa na raia de bilirrubina. Merecem atenção os casos anictéricos da moléstia de Weil, casos que os autores estrangeiros relatam atingir a 40% da totalidade e que, todavia, não foram ainda descritos entre nós; nesses casos, não há xantocromia líquórica, mas estão presentes as demais alterações do líquido cefalorraquidiano.

O exame citológico dos líquidos mostrou número normal de células em 11 pacientes e hiperцитose nos outros 9. A hiperцитose decresce à medida que a moléstia evolui e a percentagem de células polinucleadas aumenta em relação direta com o número total de células. As dosagens de cloretos e glicose não mostraram alterações; não podemos, pois, confirmar o fato relatado por outros autores, da presença constante de hiperglicorraquia nessa enfermidade. A taxa líquórica da uréia está em relação direta com a taxa sangüínea. As reações coloidais evidenciaram, em 3 casos, resultados do tipo meningítico; em 6 casos, resultados de tipo parenquimatoso; em um, de tipo mixto; em dois, curva inespecífica nos tubos do meio. As reações coloidais de tipo parenquimatoso chamam a atenção para a possibilidade de lesões encefalíticas na moléstia de Weil, o que deve ser, contudo, confirmado pela anátomo-patologia. Nos líquidos examinados, não foram encontrados pigmentos biliares; as reações específicas para lues e para cisticercose foram sempre negativas, assim como o exame bacterioscópico. A inoculação em cobaias resultou sempre negativa e os títulos das aglutininas foram sempre muito baixos, mais baixos que os encontrados no sôro sangüíneo.

Os autores concluem :

- 1) Há completa independência entre os sinais clínicos meníngeos, que sempre faltaram, e as alterações líquóricas presentes em 100% dos casos.
- 2) A freqüência das alterações líquóricas e a sua intensidade evidenciam a importância do exame do líquido cefalorraquidiano para o diagnóstico das alterações do sistema nervoso na moléstia de Weil.
- 3) O aparecimento de células polinucleadas, o seu número e percentagem estão em relação direta com o número total de células e não com a data da punção.
- 4) As alterações do líquido na moléstia de Weil sugerem a existência de lesões meníngeas e encefálicas que necessitam ser documentadas pela anátomo-patologia.
- 5) No diagnóstico da moléstia de Weil — forma icterica — tem grande importância o exame líquórico, que deve incluir, além das propriedades físicas (tonalidade e intensidade da xantocromia) e o índice icterico, a medida da pressão, o exame citológico qualitativo e quantitativo, as dosagens de cloretos, glicose, uréia, bilirrubina, as reações de Nonne, benjoim e Takata-Ara, a pesquisa dos pigmentos biliares e da leptospira, a inoculação em cobaia e a titulação das aglutininas.

SUMMARY

The authors relate the findings in the cerebrospinal fluid in 20 cases of Weil's disease observed in the wards of the "Hospital das Clínicas da Fa-

culdade de Medicina de São Paulo", calling attention to the frequency of the repercussions of Weil's disease in the nervous system and the value of the cerebrospinal fluid examination to demonstrate them. Twenty seven tests were made in the cerebrospinal fluid, always by sub-occipital puncture, the puncture being performed between the 4th. and the 37th. day of illness. All patients were male, aged 15 to 45 years with : jaundice (20), fever and muscular pains (17), headache (18), bleedings (14), vomits(13), oliguria (11), anuria (4). None of them showed clinical signs of meningitis, only one showed convulsions (of the comitial type).

In all cases evidence of leptospirôsis was obtained by means of serological agglutination, 19 positive with *L. ictero-hemorrhagix* and 1 with *L. canicola*. The tests performed in the cerebrospinal fluid were: pressure measurement ; physical properties ; icterus index ; qualitative and quantitative cell counts ; amount of proteins, chlorides, glyucose, urea and bilirubin ; benjoin and Takata-Ara colloidal reactions ; bile's pigments ; Wassermann, Steinfeld, Winberg, Eagle and Meinicke reactions ; bacterioscopic examination ; guinea-pig inoculation and agglutination test.

The authors did not find one single case of increased tention of cerebrospinal fluid. In all cases, the cerebrospinal fluid was xanthochromic whose intensity did not agree with the blood icterus index. To a spinal fluid with icterus index 0,5 the corresponding blood index was 104, while another fluid with icterus index 2, the corresponding blood index was 42.

The intensity and precocity of xanthochromic colour in the spinal fluid is a signal of utmost importance in the diagnosis of Weil's disease. Xanthochromia of the spinal fluid in jaundices of other etiologies is found only after a long time of illness and with very intense jaundice. The spinal fluid's in Weil's disease approached to yellow canarian with tendency to greenish, while the colour of hemorrhagic spinal fluids has slightly reddish tonality. At the spectrophotometer, in these cases, luminous absorption has been observed in the ray of the hemoglobin and substances proveninents of its direct desintegration, while, in Weil's disease, the luminous absorption takes place in the ray of the bilirubin. The foreign authors pointed that in all cases of Weil's disease about 40% are anicteric, without xanthochromia of the spinal fluid. These cases dont have been described among us.

The cell counting of the spinal fluid showed a normal number in 11 patients and increased number in the other 9, which decreases in proportion to the evolution of the disease, while the percentage of segmented neutrophils increases in direct proportion to the total number of cells. The dosage of chlorides and glyucose did not show any alteration ; we cannot, therefore, confirm the fact, related by other authors, of the constant increased amount of glyucose in this disease. The amount of urea is in direct

proportion with the blood amount. The colloidal reactions showed, in 3 cases, results of the meningitis type; in 6 cases, results of the parenchymatous type, in one of the mixed type; in two, inespecific curve in the middle tubes. The colloidal reactions of the parenchymatous type call the attention to the possibility of encephalics damages in Weil's disease, which has to be confirmed by histopathologic studies. No bile's pigments were found in the spinal fluids which had been tested; the characteristic reactions of lues and cysticercosis were always negative, as well as the bacterioscopic test. The guinea-pigs inoculation gave always a negative result and the titles of agglutinines were always very low, lower than those found in the blood.

The authors conclude :

1 — There is no agreement between the clinical meningeal symptoms always missing and the spinal fluid alterations present in 100% of cases.

2 — The frequency of the spinal fluids alterations and its intensity showed the utmost importance of its examination in the diagnosis of the nervous system's alterations in Weil's disease.

3 — There is a direct connection between the occurrence of segmented neutrophils — his number and percentage — with the total number of cells and no connection with the date of the puncture.

4 — The alterations of spinal fluid in Weil's disease hint the existence of meningeal and encephalic damages wich need to be proved by histopathologic studies.

5 — In diagnosis of icteric form of Weil's disease it is of utmost importance the spinal fluid examination including physical properties (tonality and intensity of the xanthochromia), icterus index, pressure mesuration, qualitative and quantitative citological counts, dosage of chlorides, glycose, urea, bilirrubin, ractions of Nonne, benjoin and Takata-Ara, research of bile's pigments and of leptospira, guinea-pig inoculation and agglutinine's titration.

BIBLIOGRAFIA

- BEESON, P. B., D. D. HANKEY e C. F. COOPER — 1951 — Leptospiral iridocyclitis : evidence of human infection with leptospira pomond in U. S. A. *J. A. M. A.* 145 (4) : 229-230.
- BEESON, P. B. e D. D. HANKEY — 1952 — Leptospiral meningitis. *A. M. A. Arch. Int. Med.* 89 : 575-583.
- BUZZARD, E. M. e J. A. H. WYLLIE — 1947 — Meningitis leptospirosa. *Lancet* 252 : 417-420.
- GARGILL, W. H., Jr. e P. B. BEESON — 1947 — Value of spinal fluid examination as diagnostic procedure in Weil's disease. *Ann. Int. Med.* 27 : 396-400.
- CLAPPER, M. e G. B. MYERS — 1943 — Clinical manifestations of Weil's disease with particular reference to meningitis. *Arch. Int. Med.* 72 : 16-30.

- CORRÊA, M. O. A. e J. A. MEIRA — 1949 — Sobre um caso de febre canícola no homem. *Rev. Med. Cir. S. Paulo* 4 : 47-64.
- COSTA, S. e J. TROISIER — 1916 — Un cas de spirochétose icterohémorragique. *Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris* 40 : 1635-1639.
- COSTA, S. e J. TROISIER — 1917 — Réactions cytologiques et chimiques du liquide céphalo-rachidien dans la spirochétose icterohémorragique. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 80 : 29-31.
- COSTA, S. e J. TROISIER — 1918 — Virulence comparée du liquide céphalo-rachidien et du sang dans la spirochétose icterohémorragique. *Comp. Rend. Soc. Biol.* 81 : 1267-1268.
- COSTA, S. e J. TROISIER — 1918a — Les réactions cytologiques du liquide céphalo-rachidien dans leurs rapports avec sa virulence au cours de la spirochétose icterohémorragique. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 81 : 1269-1270.
- COWDEN, F. E., F. D. OWNBY e R. L. ISHAM — 1952 — Weil's disease ; report of four cases emphasizing two adjuncts to early diagnosis. *Amer. Practitioner* 3(5) : 353-364.
- DRAGERT, E. — 1934 — Beitrag zur Pathologischen Anatomie der Weilschen Erkrankung. *Virchows Arch. Path. Anat.* 292 : 452-464.
- GUILLAIN, G. e C. RICHET — 1910 — Etude sur une maladie infectueuse caractérisée par de l'ictère et un syndrome méningé. *Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris* 30 : 289-299.
- HAUNZ, E. A. e J. D. CARY — 1952 — Canicola fever : report of nine cases of one family, with abstract of the world literature. *A. M. A. Arch. Int. Med.* 89 (6) : 978-993.
- XANEKO, R. e K. OKUDA — 1917 — The distribution in the human body of spirochaeta icterohaemorrhagiae. *J. Exp. Med.* 26 : 325-339.
- LAUBRY, C. e M. PARVU — 1910 — Syndrome méningé avec lymphocytose rachidienne d'origine indéterminée. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris* 30 : 236-244.
- MOLLARET, P. e B. ERBER — 1935 — Contribution à l'étude physiopathologique de la spirochétose méningée pure. *Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris* 51 : 1638-1643.
- MURGATROYD, F. — 1937 — Chronic meningitis in Weil's disease. *Brit. Med. J.* 1 : 7-11.
- THIEL, P. H. van — The leptospiroses. Universitaire pers Leiden, Leiden, 1948.
- TROISIER, J. e Y. BOQUIEN — La spirochétose méningée. Masson, Paris, 1933.
- WALCH-SORGDRAGER, B. — 1939 — Leptospiroses. *Bull. Health Organ. League Nations* 8 : 143-386.

