

ENSAIO DE CLASSIFICAÇÃO DAS RICKETTSIOSES Á LUZ DOS NOSSOS ACTUAES CONHECIMENTOS

POR

AFRANIO DO AMARAL E J. LEMOS MONTEIRO

INTRODUCÇÃO

Na recapitulação que fez (1) dos seus diversos trabalhos experimentaes (2-6) sobre a modalidade clinica das "Febres exanthematicas" registada, desde 1929, entre nós, onde recebeu o nome de "Typho exanthematico de S. Paulo" (7), o auctor junior (J. L. M.) já havia mostrado a necessidade de se tornar pluralista o conceito desse importante grupo de infecções, justificando da seguinte maneira o seu pensamento a respeito: "O grupo de infecções representado pelas chamadas "febres typho-exanthematicas" ou "typhus" merece, no estado actual dos nossos conhecimentos, ser desligado do das infecções causadas pelos verdadeiros virus, para constituir um grupo autonomo. Isto se justifica pelo facto de o virus do "typhus" (de um modo geral), quando no sanguue ou nos organs (cerebro) dos doentes ou animaes infectados, não apresentar, como vimos, todos os caracteres essenciaes dos verdadeiros virus filtraveis, dos quaes sem duvida differem em muitos pontos os microorganismos do genero *Rickettsia*, cujas relações etiologicas com varias infecções daquelle grupo são geralmente admittidas hoje em dia. Portanto, não se trataria, naquelle caso, de "virus", porém da existencia, no meio circulante e nos organs, do agente infectuoso sob uma forma, talvez granular, como alguns acreditam, e que representaria uma phase da evolução das rickettsias, facilmente visiveis e encontradas em outras condições.

Por outro lado, o facto de não ter sido possivel cultivarem-se artificialmente as rickettsias de um modo pratico, a não ser em meio de tecidos, o que não permite, por enquanto, sua utilização, segundo os processos bacteriologicos communs, para o estudo da biologia, acção sobre hydrocarbonatos, etc., vem diffi-

cultando a diferenciação biologica destes microorganismos e sua classificação de acordo com a nomenclatura bacteriologica.

Enquanto isto não acontece, sua distincão systematica somente poderá ser tentada pelo estudo do comportamento em relação aos animaes sensiveis, a syndrome clinica que determinam no homem, os meios de sua transmissão e conservação na natureza ou, melhor, pelo estudo epidemiologico das formas de infecção pelas quaes são responsaveis.

Baseado nestes elementos, é já possivel fazer-se uma distincão entre as rickettsias responsaveis pelas varias infecções do grupo do "typhus", embora certas modalidades clinicas apresentem relações immunologicas e alguns caracteres communs, que indicam a mesma origem primitiva. E' o que acontece com o typho exanthematico classico, do velho mundo, e o typho endemico na America do Norte (Mexico e Estados Unidos), para os quaes a dualidade foi já admitida por alguns e parece justificar-se pelo que se conhece dos estudos classicos sobre o typho do velho mundo e pelos dos autores que trabalham na America do Norte (Mooser, Maxcy, Zinsser, Castaneda, etc.), sobre o typho endemico no continente septentrional, no que diz respeito principalmente ao comportamento experimental dos virus, localização e frequencia das rickettsias e epidemiologia das infecções.

Julgamos que, mesmo assim, o conceito dualista em relação ás infecções do grupo do "typhus" é ainda restricto. A este grupo pertencem, sem duvida, outras infecções que se devem distinguir, pelos elementos assinalados e por outros, das duas modalidades mencionadas. E' o que acontece com a febre maculosa das Montanhas Rochosas, com a febre marselhesa, com a febre botonosa de Tunis, com a tsutsugamushi e tambem com o typho exanthematico de São Paulo, para somente citar algumas que apresentam distinções mais evidentes quanto ao comportamento experimental, presença e localização de rickettsias e aspecto epidemiologico.

Como nenhuma concepção é definitiva em biologia, na justa expressão de Nicolle e Sparrow, parece-nos razoável que se torne *pluralista* o conceito sobre este grupo de infecções, que se convencionou chamar "typhus", mas que melhor se denominaria de "rickettsioses", pois que a presença de formas dos microorganismos primeiramente estudados por H. da Rocha Lima na infecção tipo, o typho exanthematico do velho mundo, constitue elemento de distinção já estabelecido em relação a algumas formas clinicas e que provavelmente ainda será assinalado em outras infecções do mesmo grupo".

Aspecto nomenclatural

Desde aquella data, sinão antes della, já se vinha fazendo sentir no espirito da maioria dos pesquisadores da materia a necessidade de um estudo de conjunto que encarasse as diversas formas de Febres exanthematicas em suas rela-

ções reciprocas e variações as mais curiosas por todo o mundo. Esse grupo de infecções é mais geralmente conhecido pelo nome de *Typho exanthematico*, denominação contra cuja impropriedade Burnet e Durand (8) e C. Nicolle ainda ha pouco se revoltavam, tendo-se o ultimo manifestado nestes termos tenuaes: (9)

"Je rappellerai, tout d'abord, que le terme *Fièvres exanthémiques* s'applique à l'ensemble des maladies dont le *Typhus exanthématique* du Vieux Monde est le type le plus anciennement connu et qui comprend, en dehors de lui, pour ne citer que des infections dont la signification est bien établie: le *Typhus endémique ou bénin*, mieux *Typhus murin*, la *Fièvre boutonneuse*, la *Fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses* et les *Fièvres fluviales du Japon et d'Indochine*. Le terme, *fièvre exanthémique*, ne doit donc jamais être employé, sous peine d'incohérence, pour désigner l'une de ces maladies en particulier".

Neste particular, o auctor junior já havia mostrado (1) que a enorme complexidade e confusão reinantes na nomenclatura das Febres exanthematicas ou do "Typho exanthematico" em geral, impunha uma revisão completa, de acordo com os preceitos internacionaes de nomenclatura e que "esse grupo de infecções melhor se designaria pelo nome generico de *Rickettsioses*, adoptando-se para o caso da modalidade observada em S. Paulo o nome de *Rickettsiose brasileira*, conforme Afranio do Amaral e Cesar Pinto propuseram por occasião da discussão deste assumpto numa das sessões da Sociedade de Medicina e Cirurgia de S Paulo (Semana de Laboratorio, janeiro de 1932)". Essa confusão de nomes ainda mais se agrava quando se tem em vista que, por um descuido linguistico, infelizmente commum nos meios medicos e scientificos, se costuma abreviar o nome original do *Typho exanthematico*, chamando-o simplesmente de *Typho*, que passa, assim, a não ser discriminado da propria *Febre typhoide*, a qual, por outro abuso semelhante de linguagem, frequentissimamente entre nós se appellida tambem de *Typho*. A proposito, não seria talvez inopportuno lembrarmos que, na nomenclatura latina dos estados morbidos, a palavra *Typhus*, usada, seja em sentido particular, acompanhada do específico *exanthematicus*, seja mesmo em sentido generico, se applica, restrictiva e exclusivamente, á *Febre exanthematica*, de transmissão pediculiana, e de carácter epidemico, conhecida no Velho Mundo pela designação específica de *Typho exanthematico*; ao contrario, á dothienenteria se deve reservar o nome de *Febre typhoide*, conforme expressão criada por Louis e Chomel, a qual corresponde a *Febris enterica* ou *Typhus abdominalis* da nomenclatura latina, *Abdominaltyphus* da alemã, *Enteric-fever* ou *Typhoid fever* da inglesa, *Fièvre typhoïde* da francesa, *Tifo enterico* da italiana, etc., designações estas que se applicam á infecção que tem por germe o bacillo de Eberth ou

Eberthella typhi. [Consulte-se a proposito desta questão terminologica: Encycl. Britannica Vol. XXVII, pp. 503 et 508, ed. XI, 1910-1911].

Delimitada, assim, a significação rigorosa dos termos *Typho exanthematico* e *Febre exanthematica*, não seria inopportuno que se tratasse desde logo de unificar a nomenclatura dessas febres por meio de uma expressão curta, clara e precisa nos moldes das recommendações feitas pelas diversas commissões e congressos nacionaes ou internacionaes que se têm ocupado da classificação das molestias. Sem duvida alguma, o numero de designações, já superior a 50, appensas ás diversas modalidades clinicas das Febres exanthematicas, está a reclamar uma unificação urgente que evite de vez a multiplicação de nomes pouco expressivos e que, por isso, só conseguem gerar maior confusão no dominio da pathologia.

Estudando-se os criterios adoptados nas tentativas de classificação nosologica, verifica-se que, mesmo no caso das Febres exanthematicas, elles se circunscrevem principalmente aos seguintes factores: 1.^o symptomatologia clinica, como *Febre tibialgica*, *Febre exanthematica*, etc.; 2.^o indicações onomasticas, em homenagem a clinicos ou investigadores, como *Molestia de Brill*, *Molestia de Megaw*, etc.; 3.^o indicações puramente geographicas, taes como: *Typho da Manchuria*, *Febre exanthematica marselhesa*, etc.; 4.^o relações topographicas, taes como: *Febre das trincheiras*, *Febre fluvial*, *Typho nautico*, etc.; 5.^o importancia epidemiologica, como *Typhus major* e *Typhus minor*; 6.^o lesões histologicas, como no caso de *Endangeite especifica infectuosa*; 7.^o correlação com o transmissor ou hospedeiro, conforme se dá com *Febre de carapato da Africa*, ou *do Colorado*, *Febre dos ratos da Australia*, etc.; 8.^o influencias sazonaes conforme acontece com o *Dermotypho estival*; 9.^o, finalmente, factores etiologicos, que serviram de justificativa na denominação de *Rickettsiose*, termo generico que, por ser curto, claro e preciso, é aqui adoptado.

A medida que, com os progressos da medicina experimental no dominio das molestias microbianas, se esclarece o papel dos *incitantes*, impropriamente chamados *agentes* (com exclusão de outros factores concorrentes na causação dessas molestias), mais e mais ganha terreno o criterio etiologico para a classificação nosologica, desapparecendo da circulação ou cahindo na synonymia as diversas denominações baseadas nos restantes criterios acima indicados. Para comprovar esta asserção bastaria lembrar a rapida generalização dos termos: *Pasteurellose*, *Salmonellose*, *Babesiose*, *Blastomycose*, *Balantidiose*, *Leishmaniose*, *Ancylostomose*, e tantos outros, empregados em substituição a designações vagas e complexas e frequentemente improprias ou inexpressivas. E' bem verdade de que, sob o ponto de vista philosophico, a classificação nosographica baseada apenas no materialismo etiologico, embora mais practica do que as demais, apresenta o grave inconveniente de excluir a interferencia dos factores ligados ao proprio "terreno morbigeno". Todavia, aceitas como estão, em virtude de sua pre-

sença constante em todas as modalidades de Febres exanthematicas, as Rickettsias como seu principal, sinão unico nexo ou elemento de ligação ou approximação, parece aconselhavel basear-se nellas, como seu "incitador" commun, a systematização taxonomica desse grupo, tanto mais quanto mesmo estabilidade o termo Rickettsia parece tel-a assegurada por conformidade com as regras fundamentaes de prioridade nomenclatural.

Adoptado o termo *Rickettsiose* no sentido generico, devemos distinguir-lhe as suas diversas modalidades clinicas, unidades especificas ou mesmo variedades de acordo com a evolução mais ou menos completa e a differenciação mais ou menos profunda das Rickettsias correspondentes.

Pluralidade versus unidade nosologica

O grande interesse que o problema das Rickettsioses vem despertando decorre, conforme já accentuou o auctor junior, do numero cada vez maior de infecções que se têm descripto ultimamente nos mais distantes países do mundo e que apresentam certos pontos de affinidade com o *Typho exanthematico*, do qual se apartam pelo aspecto clinico, pelo caracter epidemiologico, pela feição histo-pathologica, pelas reacções immunologicas ou pelos dados de natureza experimental. Consideradas englobadamente, apresentam affinidades tamanhas, que o criterio de sua differenciação deve ser naturalmente multiplo e baseado em provas variadas, porquanto nem um dado, tomado isoladamente, se tem mostrado sufficiente para estabelecer-lhes a distincção. Mesmo a proposito do valor das psovas de immunidade cruzada na separação dos typos de Febres exanthematicas, Nicolle e Laigret (10), ainda recentemente, indicavam a necessidade de serem elles realizadas sob um criterio quantitativo e fora do chamado "periodo de premunição" de Ed. Sergent, sob pena de se chegar a conclusões apressadas, capazes de complicar o estado de confusão, já reinante em pathologia, por todo este importante grupo de infecções.

Entre as formas de Febres exanthematicas, aquellas sobre cuja differenciação mais se tem escripto são justamente o *Typho exanthematico* (ou *Typho classico, epidemico*) e o chamado *Typho americano* (*Typho mexicano, endemico*), havendo Nicolle e Laigret, ainda ha alguns meses, mostrado que entre as provas experimentaes se deve incluir a da verificação da antiguidade e grau de immunidade dos animaes receptivos, porquanto só dessa maneira puderam verificar que os virus dessas duas infecções, embora sejam bastante affins entre si, não são absolutamente identicos. Mais recentemente, Ricardo Jorge (11) se exprimiu, ainda com maior emphase, a este respeito:

"Ce serait une grave erreur, soit d'ordre doctrinal, soit d'ordre pratique, d'assimiler ces diverses espèces étiopathogéniquement et de les rallier indissolublement aux avatars d'un virus unique — nom-

mément celui du typhus exanthématique. Ici, comme ailleurs pour d'autres groupements infectieux, on doit se méfier des tendances unistes, si séduisantes qu'elles puissent être pour l'esprit".

Tentativas de systematização Resenha bibliographica

Em virtude do estado de chaos reinante neste capitulo da pathologia, varios pesquisadores têm procurado systematizar o assumpto, á medida que surgem novas verificações experimentaes e se esclarecem e se definem as affinidades por ventura reinantes entre as diversas Febres exanthematicas.

1. Parece que os primeiros auctores que se ocuparam da materia, de uma maneira precisa, foram Burnet e Durand (8) que, em seu trabalho sobre as "Febres indeterminadas" mostraram que elles têm tendencia a agrupar-se em redor de dois polos ou duas entidades morbidas definidas: o Typho exanthematico, de um lado, e a Tsutsugamushi, de outro, indicando que ao 1.^o grupo se deviam desde logo juntar a chamada Molestia de Brill, o Typho americano e o Typho tropical em suas diversas modalidades geographicas e incluindo-se no 2.^o grupo o Typho tropical por *Trombicula*; finalmente, pensaram que a Febre exanthematica marselhesa constituiria um 3.^o polo ou entidade morbida definida, trazendo ao seu lado a Febre botonosa.

2. Jorge (12), versando sobre o apparecimento de uma Febre exanthematica em Portugal e de sua situação nosologica, propôs a criação de dois grupos provisorios, baseados nos caracteres do exanthema: forma maculosa e forma papulosa, a primeira das quaes se acompanharia de "rash" como unico symptom exterior, visivel, e reacção positiva de Weil-Felix, enquanto a segunda traria quasi sempre eschara e adenite e reacção negativa de Weil-Felix.

No 1.^o grupo collocou as seguintes modalidades: Typho exanthematico (por Pediculideos); Typhus minor ou Molestia de Brill (por Pediculideos?); Febre maculosa das Montanhas Rochosas (por Ixodideos — *Dermacentor andersoni*); Pseudo-typhus tropical (em parte).

No 2.^o grupo incluiu as seguintes modalidades: Febre exanthematica ou escharo-nodular (por Ixodideos?); a Tsutsugamushi (por Trombidiideos — *Trombicula akamushi* e outras spp.); "Tick-bite-fever" não recorrente (por Ixodideos — *Amblyomma hebraicum* e outros).

3. Jewel e Cormack (13), estudando a Febre exanthematica que ocorre em Kenya, adoptaram uma attitude mais unistica, achando que as varias modalidades clinicas desta infecção, até então descriptas em varios países, talvez não passassem de meras variações da infecção typo, o Typho exanthematico, e resultantes da influencia diversificadora de climas e modos de transmissão.

4. Felix e Rhodes (14), investigando cuidadosamente o aspecto sorológico da questão, especialmente à luz das provas de aglutinação, admittiram as seguintes modalidades clínicas do Typhus e infecções affins, que corresponderiam a diferentes distribuições geográficas e vectores: Typhos epidemico e endémico; Tobardillo ou Typho mexicano; Typho epidemico ou Molestia de Brill; Typho endémico australiano; Typho endémico italiano; Febre maculosa das Montanhas Rochosas; Typho tropical, tipo W; Typho tropical, tipo K; Tsutsugamushi malaia; Tsutsugamushi japonesa; Febre exanthematica da India e Febre exanthematica de Marselha.

5. Kraus (15) tratou da diferenciação biológica das "diversas variedades do Typho exanthematico" mostrando que, sob esse critério, se podiam considerar como affins ao Typho exanthematico classico a Molestia de Brill e o Tobardillo mexicano, bem como a Febre botônica da África, a Febre exanthematica da Australia, transmittida por *Trombicula* [sic], e o Typho tropical da Malásia com o camondongo por depositário. Considerou ainda affins as outras Rickettsioses, tais como a Febre wolhynica, a Febre maculosa e certas infecções de origem obscura, entre as quais a Febre mediterrânea [sic], a Tsutsugamushi e outras, lembrando, por fim, que o vírus, adaptando-se ao hospedeiro, apresentaria modificações em seu poder pathogénico e caracteres antigenicos.

6. O auctor junior (1), baseado principalmente no trabalho de Felix e Rhodes (14) e em estudos subsequentes, organizou e publicou um quadro de classificação das várias febres exanthemáticas de conformidade com o critério sorológico adoptado por esses autores.

7. Jorge (11), mais recentemente, mostrou que,

"Le critère de l'immunité croisée prouve que les deux virus [typhus majeur et mineur] sont de la même famille: l'un protège contre l'autre. Déduire de là leur identité de nature absolue, c'est bien risqué: le cowpox protège contre le smallpox et réciproquement, et pourtant les deux maladies ne se confondent pas. Or, les deux typhus s'écartent justement par la double réaction rat-cobaye: sensibilité du rat au virus majeur [sic] — électivité du virus mineur pour la vaginale du cobaye. Donc, des virus distincts".

Accentuou ainda que, em setembro do corrente anno, o 1.^o Congresso de Hygiene Mediterrânea reunido em Marselha, fez a seguinte recomendação:

"que les médecins méditerranéens et le médecins des autres pays portent leur attention sur tous les cas de *Fièvres exanthématisques*, de façon à arriver à une connaissance de plus en plus exacte de chacune de ces fièvres et de leurs rapports entre elles. Il engage les

laboratoires à poursuivre la même étude avec les virus et il demande aux cliniciens et aux médecins de laboratoire de rester en contact et d'entrer en relation avec les laboratoires compétents et les Services d'Hygiène.

Il estime que la dénomination de "Fièvre Boutonneuse", déjà employée, convient d'être retenue pour désigner la maladie décrite pour la première fois par Conor et Bruch, à Tunis, et retrouvée en divers points du littoral méditerranéen, en particulier à Marseille par Olmer, en Italie et dans d'autres pays. Le terme de "Fièvre exanthématique" doit être réservé à l'ensemble des maladies dont le *Typhus exanthématique* est le type et dont fait partie la Fièvre boutonneuse".

Finalmente, depois de mostrar as diferenças existentes entre o Typho epidemico e o Typho endemico, encarou a Familia typho-exanthematica á luz dos caracteres pathologicos, de um lado, e dos caracteres biologicos, de outro lado; entre os primeiros incluiu a forma do exanthema, que pode ser maculoso ou então papuloso, tambem chamado botonoso ou nodular e, neste caso, acompanhado ou não de eschara e adenite de caracter secundario; entre os caracteres biologicos juntou as reacções experimentaes, as especies vectoras e as especies parasitarias. A proposito, mostrou que a reacção de Weil-Felix, por si só, não serve de meio de differenciação, porquanto varia segundo a amostra empregada e segundo o periodo clinico da infecção; a experimentação se faz em animaes reactivos como os camondongos e a cobaia e pela cultura virulenta na camara anterior do olho (methodo de Nagayo); os transmissores são insectos (pulgas e piolhos) e Ixodideos [O auctor omitti os Trombidiideos]; as especies parasitarias ou "agentes pathogenicos" seriam protozoarios do genero *Rickettsia* [A maioria dos experimentadores consideram as Rickettsias como bacterias], das quaes assignalou as mais importantes. A' luz dos caracteres do exanthema, maculoso ou papuloso, distinguiu dois grupos de infecção: o exanthematico e o botonoso, subdivindo-os do seguinte modo:

1.^o grupo — Febre exanthematica de exanthema maculoso, sem papulas, nem eschara, nem adenite. Reacção de Weil-Felix geralmente positiva:

Typhus major (historico). Vector pediculideo: *Pediculus vestimenti*. Rato refractario, cobaia receptiva com lesões cerebraes.

Typhus minor (murino, Brill). Vector pulicideo: *Xenopsylla cheopis* e *Ceratophyllus fasciatus*. Enzootia murina, cobaia receptiva com lesões escrotaes.

Febre maculosa (spotted fever) das Montanhas Rochosas. Vector ixodideo: *Dermacentor andersoni*.

2.º grupo — Febre exanthematica de exantheme papuloso ou nodoso, de eschara e adenite mais ou menos frequentes. Reacção de Weil-Felix geralmente negativa ou pouco pronunciada e tardia:

Febre botonosa. Vector ixodideo: *Rhipicephalus sanguineus*.

Febre tsutsugamushi. Vector acariano [aliás, trombidiideo]: *Trombicula akamushi* e outros *Trombicula*.

Tick-bite fever não recorrente. Vector ixodideo: *Amblyomma hebraicum* e outros carapatos.

Phylogenia das febres exanthematicas

Antes de examinarmos as possíveis relações phylogeneticas das Rickettsias em suas actuações como factores pathogenicos, devemos encarar a significação do termo "causa" em pathologia e, depois, examinar a possibilidade das adaptações daquelles germes.

Rickettsias como "causadores" — E' verdadeiramente surprehendente a unanimidade de vidas que parece reinar entre os microbiologistas quando, em seus trabalhos sobre molestias infectuosas, se referem aos microbios, na accepção lata do termo, como "causa" das mesmas, fazendo exclusão systematica, sinão proposital, de todos os demais factores que interferem em sua etiopathogenia. Empolgados pelas doutrinas meramente morphologicas que servem de substratum á presente phase microbiana da pathologia, os investigadores modernos desprezam frequentemente a influencia que os phenomenos physiologicos ou physico-chimicos parecem exercer no processar das molestias sob a influencia, quer de factores internos, geneticos ou não, ou constitucionaes do proprio organismo, quer sob a acção de agentes externos ou ambientes. E' bem verdade que, de vez em quando, se ouve uma voz ou outra dissonante a levantar-se no meio desta verdadeira symphonia e a clamar pela necessidade de se deixarem de considerar os microbios como "causas" exclusivas daquellas molestias, mas sim como seus "incitantes" ou "excitantes". Guiados pelos modernos estudos biologicos, esses ultimos auctores e especialmente Rössle (16), Siemens (17), Bauer (18), Oertel (19), Lenz (20), Jennings (21) e Link (22) têm principalmente mostrado a influencia dos factores geneticos e não geneticos na etiologia dos estados morbidos. A simples interferencia dos microbios não pode explicar a razão de certos individuos ou especies ss mostrarem refractarios a determinadas infecções, nem o facto de, sob determinadas condições climaticas, desaparecerem rapidamente os symptomas de certas infecções parasitarias como, por exemplo, acontece com o impaludismo. Tampouco, em relação ás Febres exanthematicas se podem considerar as Rickettsias como suas causas exclusivas, pois isto deixaria inexplicavel, entre outros phenomenos, o da resistencia de certas especies de animaes á infecção experimental.

Adaptações das Rickettsias — Quando se compulsa a literatura sobre as Rickettsioses em geral e se encara a maneira pela qual os varios autores se exprimem, de um lado, a respeito da possivel evolução que sofreram as Rickettsias até se tornarem altamente pathogenicas e, de outro lado, se manifestam a cerca da provavel phylogenia das diversas modalidades clinicas destas infecções, não se pode deixar de estranhar a nitida influencia que as theorias lamarckianas parece terem exercido sobre o espirito dos investigadores deste capitulo. Na verdade, verifica-se frequentemente que, sem fazerem a minima resalva a proposito da significação philosophica de seus postulados, os investigadores falam desembarrachadamente de adaptações que as Rickettsias teriam apresentado, sob a influencia de condições de terreno no organismo dos varios transmissores e depositarios na natureza, e de outros phenomenos de igual caracter.

A este proposito convem lembrar que no estado actual dos nossos conhecimentos se devem distinguir dois grupos de seres de acordo com o caracter das transformações que soffrem no decorrer da sua evolução phylogenética, ficando num grupo as bacterias e as cyanophyceas e no outro a quasi totalidade das demais formas, actualmente conhecidas.

Encarando-se particularmente esse 2.^o grupo, reconhece-se que não ha especie baseado em um só caracter morphologico e que as chamadas "especies" divergentes por um só caracter physiologico não passam de meras variedades, conforme Jacot (23) mostrou recentemente. De acordo com esta doutrina, qualquer especie se distingue das demais mesmo congenericas, por uma serie de caracteres: morphologicos, physiologicos e ethologicos. Assim sendo, uma especie origina-se pela mudança, não de um só caracter, mas de varios ao mesmo tempo; essas mudanças correspondem a mutações ou alterações de origem germinal e não a somações ou alterações de natureza somatica.

Quanto ás bacterias e cyanophyceas constitutivas do 1.^o grupo, como organismos sem nucleo definido e ao contrario do que ocorre mesmo com os proprios cogumelos, cuja actuação para com o respectivo hospedador, poder de invasão e virulencia, podem ser condicionados, pelo menos em parte, por factores geneticos, segundo se deprehende dos estudos de Fischer e Gäumann (24), de Kniep (25) e de Goldschmidt (26), naquelle grupo os individuos se podem considerar como portadores de um certo numero de geneos de uma só ou de varias qualidades, distribuidos irregularmente na massa cytoplasmica. Outrosim, as suas hypotheticas unidades hereditarias não são de natureza chromosomica, de sorte que sua herança não é de typo mendeliano, conforme ainda recentemente Wright (27) accentuava.

Seja qual for desses grupos o em que se venham de futuro incluir as Rickettsias, parece-nos indiscutivel que sua presença, sob condições naturaes, em determinadas formas animaes, com exclusão de outras, é o sufficiente para justificar o reconhecimento de especies autoctonas, mesmo na falta de diferenças por ventura morphologicas que a technica microbiologica ainda não conseguiu trazer á luz.

Conforme Robson (28) deixou bem claro, o habitat ou qualquer habito de um grupo de individuos tem, em biologia geral, valor tão específico quanto um caracter estructural, porquanto se origina como unidade independente, coincide com peculiaridades de caracteres morphologicos — embora demasiado finas para se usarem como base de differenciação systematica — e, entre as formas nucleadas, obedece ás leis especiaes de transmissão e hereditariedade. A preferencia que se dá actualmente, na differenciação das especies, aos caracteres morphologicos é de natureza bastante precaria, porquanto é devida apenas á facilidade que os biologos (em sua maioria morphologos) sentem em ver, medir ou descrever tales caracteres, o que não seria possível com os habitos, que se perdem desde que o individuo morre e que são por assim dizer intangiveis mesmo no individuo vivo... Alem disso, dentro de um mesmo genero, a selecção natural parece operar-se muito mais por meio de habitos (factores ethologicos) e por preferencias de habitat (factores ecologicos) do que através de estructuras superficiaes, cujas diferenças apparentemente só superam o valor daquelles factores, como elementos selectivos, quando são tão accentuadas, que ultrapassam o limite mesmo das especies e adquirem a significação de caracteres genericos ou familiaes.

Nessas condições, as constantes variações que se notam no comportamento das Rickettsias e a relativa facilidade de sua adaptação, pelo menos apparente e provisoria (porque se trata de experimentações em decurso ainda muito limitado) se podem explicar á luz de qualquer das duas doutrinas, lamarckiana ou mendeliana: a) caso fossem anucleadas, como parece por estarem incluidas entre as bacterias, as Rickettsias, de acordo com a explicação lamarckiana, adaptar-se-iam facilmente e sofreriam modificações physiologicas importantes em seu comportamento consoante os transmissores ou depositarios por cujo organismo tivessem de transitar; b) si, porém, se viesse a demonstrar que são nucleadas, a simples presença de um agrupamento de individuos de habitos identicos em seu comportamento physiologico e dentro de um mesmo habitat pareceria sufficiente, dentro do mais puro mendelismo, para caracterizar uma especie diferenciada. Desse ou daquelle modo, quando um investigador se defronta com um individuo ou grupo de individuos que se apartam, por esses caracteres, de outros já conhecidos, sente elle para logo a necessidade de decidir si tem diante de si uma forma nova que é preciso denominar e descrever para mais facilmente a distinguir das demais, ou apenas uma variação de forma já denominada e descripta. Em qualquer dos casos corre elle risco: no 1.^o, porque pode vir a descrever um ser já conhecido; no 2.^o, porque pode deixar ignorado um ser ainda desconhecido, o que é, sem duvida, muito mais grave para o proprio progresso da sciencia. Assim sendo, é prudente ou pelo menos indicado que o investigador applique uma denominação distincta a cada ser differente que encontra dentro das condições acima referidas.

Devemos, entretanto, accentuar que, á luz do criterio adoptado em bacteriologia, a distincção especifica entre os germes frequentemente se baseia na simples

fermentação de glycidas ou em outras divergencias de ordem physiologica ou physico-chimica, conforme se dá dentro dos generos *Shigella* Castellani & Chalmers, 1919, *Salmonella* Lignières, 1900, *Eberthella* Buchanan, 1918, *Escherichia* C. & C., 1919 e tantos outros. A proposito é curioso notar que os estudos mais recentes sobre dissociação microbiana vêm revelando, dentro das especies, a existencia de variações culturales correspondentes ás "variações dissociativas" da nomenclatura de Winslow, (29) que, embora não sejam tão fixas quanto os caracteres específicos, parecem ás vezes mais importantes do que elles. Todos estes factos estão a demonstrar a necessidade de uma futura revisão, para poderem ser devidamente interpretados perante os postulados, felizmente mutaveis e, portanto, capazes de aperfeiçoamento, da philosophia biologica.

Feitas estas considerações que justificam a orientação que tomámos neste trabalho, registando como novas algumas formas de Rickettsias que se distinguem das já conhecidas por meio de caracteres de diversa significação, vejamos as varias explicações que se têm ultimamente aventado para as modificações assinaladas no comportamento das Rickettsias e sua acquisição de virulencia para o organismo dos arthropodos, dos roedores, de outros animaes de experimentação e do homem:

1. Segundo Jewell e Cormack (13), a primitiva forma de Rickettsia, entre as ocorrentes nas Febres exanthematicas seria a do piolho humano (*Rickettsia prowazekii*), causadora do typho exanthematico ou epidemico, o qual, a seu ver, seria a infecção original ou "mother infection".
2. Para Mooser (30) o tipo murino (*Rickettsia mooseri* Monteiro, 1931), "causador" da Rickettsiose endemica, constituiria a forma primitiva do germe, enquanto o tipo humano, insulado em casos epidemicos (Typho exanthematico), representaria a forma de adaptação secundaria ao ciclo piolho-homem.
3. No opinar de Nicolle (31), pelo contrario, o tipo mais antigo seria o virus historico (*R. prowazekii*) que teria, porém, uma origem commun com o virus murino.
4. De seu lado, Kodama (32) mostra-se inclinado a acreditar que a Rickettsia primitiva é a da Molestia de Brill ou Typho epidemico. Segundo este auctor, o typho teria sido a principio uma doença dos ratos, raramente transmittida ao homem pela pulga e o virus, assim, teria infectado o homem e o respectivo piolho e originado a forma epidemica da infecção. Esta, aliás, é a opinião de Mooser anteriormente emitida.
5. Finalmente, para Fletcher (33) as Rickettsias teriam sido originalmente parasitas de plantas que ainda hoje servem de alimento a mucuins (Trombiidiideos) adultos; as modalidades clinicas mais remotas da infecção teriam sido as transmittidas por estes Arthropodos ou por Ixodideos; o Typho exanthematico só teria aparecido quando o homem começou a vestir-se, de sorte que, automaticamente, aquelles germes se adaptaram aos Pediculideos.

História Natural das Rickettsioses

Admittindo-se a possibilidade dessas adaptações e transformações das Rickettsias, poder-se-ia pensar na seguinte evolução:

1.^a phase: Sendo originalmente phyto-parasitas, conforme sugeriu Fletcher, as Rickettsias teriam, de inicio, contaminado os Trombidiideos que ainda hoje, em sua phase nymphal e adulta, se alimentam de succos vegetaes; em seguida os Trombidiideos teriam accidentalmente transmittido as Rickettsias a certos roedores que, com a evolução, lhes passaram a servir de hospedadores naturaes e, depois, ao homem, conforme se dá com a *Rickettsiose oriental* ou *Tsutsugamushi* no Japão, na Formosa, na Sumatra e talvez na Cochinchina; este seria o grupo I das Rickettsioses.

2.^a phase: Chegando ao organismo dos roedores, as Rickettsias teriam talvez encontrado condições frequentes de facil disseminação e contaminado então, em primeiro logar, entre os ecto-parasitas desses depositarios roedores, os Ixodideos, por cujo intermedio teriam infectado mais tarde o homem, e determinando então a *Rickettsiose tropical* com as formas assinaladas na Malásia, na Índia, na Australia e na África: este seria o grupo II das Rickettsioses.

3.^a phase: Transformados os roedores em depositarios constantes e infectados os Ixodideos, teria sido facil, desse modo, ás Rickettsias disseminar-se gradativamente por diversas regiões do globo, acompanhando as migrações primitivas das raças humanas, seja para a bacia do Mediterraneo, onde surgiu a *Febre botonosa*, seja para a região norte-americana, onde apareceu a *Febre maculosa nearctica* em suas duas modalidades (tipo Oeste e tipo Leste) ou, então, para a propria região meridional, onde já está assinalada a *Febre maculosa neotropica* ("Typho exanthematico de São Paulo"), sendo provavel o registo de outras formas affins em regiões sul-americanas: este seria o grupo III das Rickettsioses.

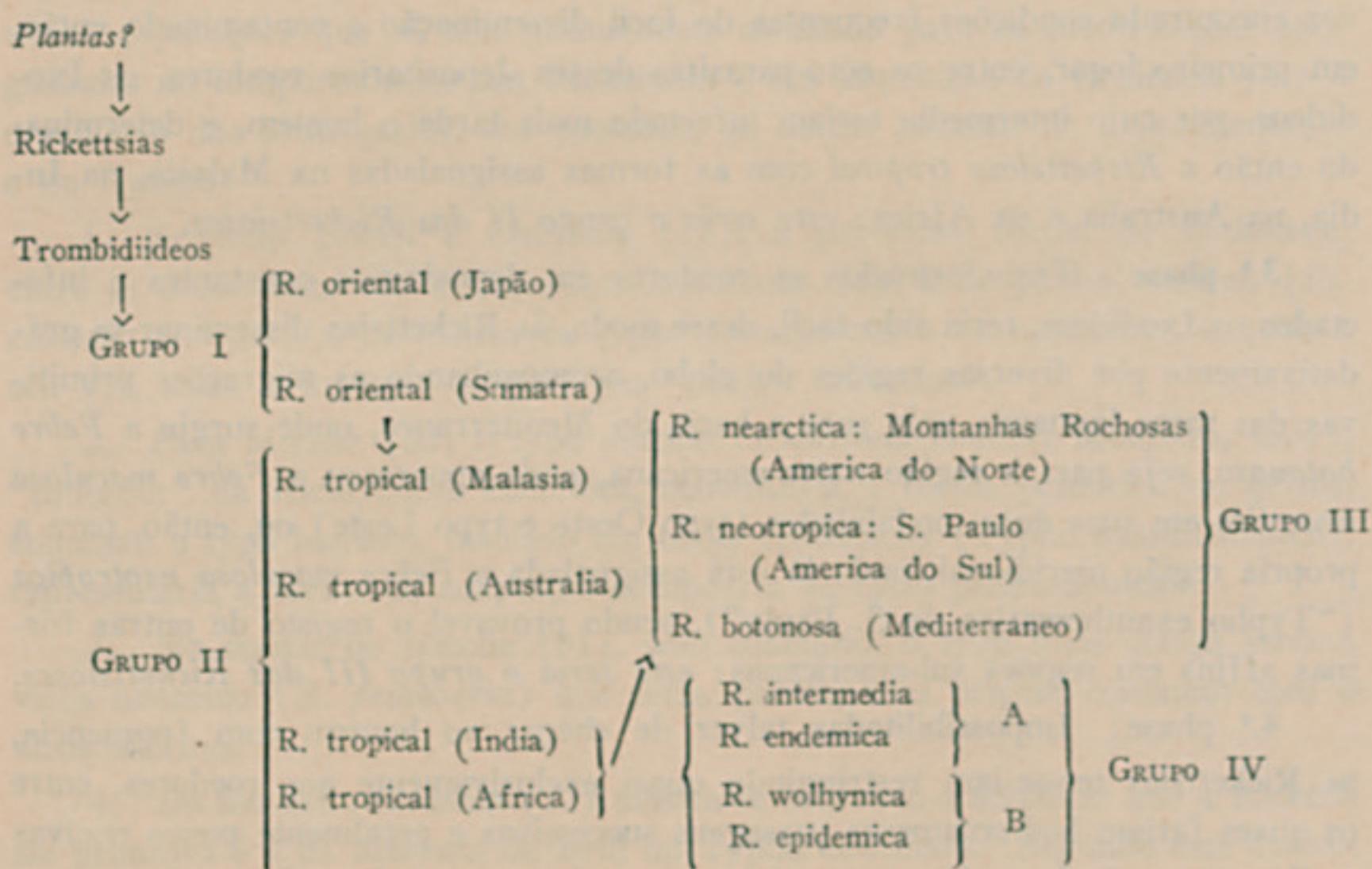
4.^a phase: Impossibilitadas talvez de chegar ao homem com frequencia, as Rickettsias ter-se-iam restringindo quasi exclusivamente aos roedores, entre os quaes fariam hodiernamente passagens successivas e geralmente pouco nocivas a elles, por meio das pulgas respectivas, que teriam começado então a actuar como vectores e por cuja picada os homens só ocasionalmente se poderiam contaminar, originando-se, assim e em 1.^o logar, a modalidade geralmente murina ou enzootica: *Rickettsiose intermedia ou minor*; teria por ventura sido igualmente possível ás Rickettsias, nesse estagio de sua phylogenia, fazer passagens mais frequentes pelo homem e pelos roedores e, nestas condições, determinar uma nova modalidade: *Rickettsiose endemica ou murina*, geralmente confundida com a forma *intermedia ou minor*; finalmente, havendo contaminado o homem e tendo este, ao chegar a climas mais frios, sentido a necessidade de usar vestimentas, criando, assim, um facil abrigo a Pediculideos, as Rickettsias teriam

contaminado estes ecto-parasitas, occasionando uma infecção, já agora de carácter epidemico, devido á facilidade da vehiculação do germe, podendo-se, dessa maneira, explicar o apparecimento, primeiro da *Rickettsiose wolhynica*, geralmente benigna, e, mais tarde, ou então ao mesmo tempo, da *Rickettsiose epidemica ou major* no homem, depositario definitivo e exclusivo do germe nesta phase: *este seria o grupo IV das Rickettsioses.*

Esta possivel evolução, que se baseia em dados de natureza ethnologica e archeologica, associados ás provaveis migrações das raças humanas, e de natureza etiopathogenica, immunologica, epidemiologica e zoogeographica, ligados á biologia das proprias Rickettsias, pode ser representada no seguinte diagramma:

Evolução historica das Rickettsioses

DIAGRAMMA I

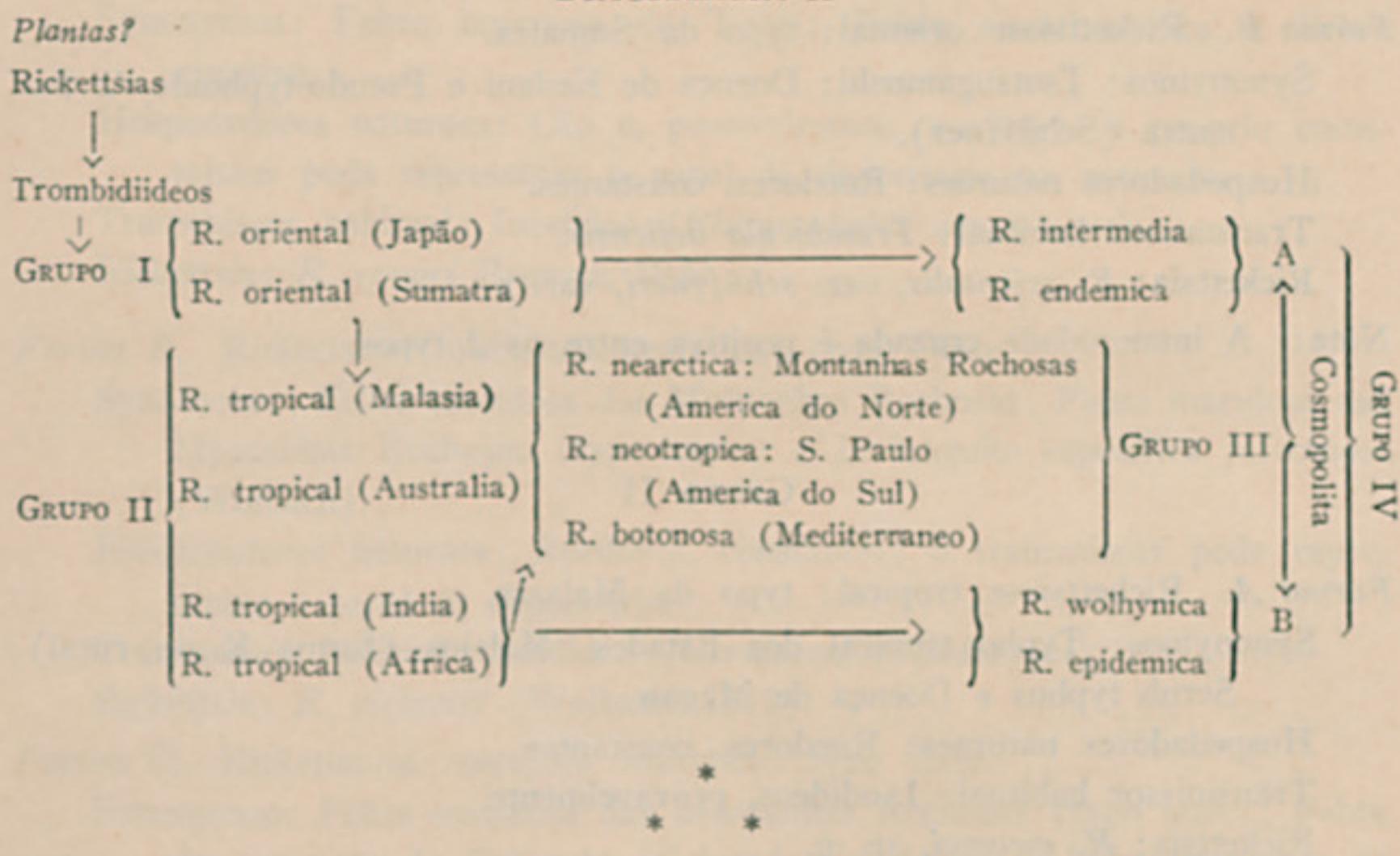


Embora baseada em mera hypothese, esta explicação da interferencia dos acarianos na iniciação da phylogenia das Rickettsioses, está em suas linhas geraes, conforme, não somente com os varios factos de natureza immunologica registrados sobretudo por Mooser, Nicole e Fletcher, sinão tambem com certos dados chronologicos ou historicos, taes como: 1.º o reconhecimento, entre os antigos chineses, da relação entre a sua Febre exanthematica e um acariano ou Trombidiideo; 2.º a provavel associação de effeito e causa, por parte dos Aztecas, entre a sua Febre exanthematica ou tobardillo (Matlalzahuatl) e um acariano (Tlalzahuatl) que, antigamente, lhe teria servido de transmissor. Estes dados histo-

ricos, tirados do trabalho de Sambon (34), estão discutidos pelo nosso collega, F. da Fonseca, em uma de suas "Notas de Acareologia", publicado em outra parte desta Revista (35).

No decorrer dessa evolução pode ter acontecido que, ao invés de se terem processado no inicio da 4.^a phase, a interferencia definitiva dos roedores na manutenção da pathogenicidade das Rickettsias na natureza e a passagens destas ás pulgas tenham ocorrido muito mais precocemente, isto é, logo após a aquisição de pathogenicidade por parte desses microorganismos como resultado mesmo de sua passagem pelo organismo dos Trombidiideos e, por intermedio destes, pelo dos roedores. Nestas condições o grupo correspondente a esta phase passaria a ser o 2.^o e o diagramma da phylogenese acima modificar-se-ia de algum modo, ficando assim organizado:

DIAGRAMMA II



Baseados agora nos dados precedentes e dando especial atenção ás provas de immunidade cruzada, conforme recommendaram Nicolle e Laigret (10) e á especificidade do transmissor habitual, segundo estudos recentes, resolvemos sugerir a distribuição das varias formas clinicas de Rickettsioses em grupos ou unidades centraes, separaveis em diversas formas. Os grupos ou unidades centraes seriam condicionados pelos respectivos tipos de depositarios naturaes e pelas provas de immunidade cruzada, positivas entre as varias formas que, por sua vez, obedeceriam á especificidade do transmissor habitual dentro da respectiva distribuição zoogeographica e outros caracteres. Essa associação dos

criterios etiopathogenico, immunoigico, epidemiologico e chorologico, parece sufficiente para justificar a criação dos seguintes grupos e respectivas modalidades clinicas, dentro da provavel phylogenia das Rickettsioses:

SYSTEMATIZAÇÃO DAS RICKETTSIOSES:

GRUPO I

Forma A. Rickettsiose oriental: typo do Japão (e Formosa e Cochinchina).

Synonyms: Febre fluvial do Japão; Shimamushi, Tsutsugamushi e Doença de Kedani.

Hospedadores naturaes: Roedores, constantes.

Transmissor habitual: *Trombicula akamushi*.

Rickettsia: *R. orientalis* Nagayo et al., 1930.

Forma B. Rickettsiose oriental: typo da Sumatra.

Synonyms: Tsutsugamushi; Doença de Kedani e Pseudo-typhoide da Sumatra (Schüffner).

Hospedadores naturaes: Roedores, constantes.

Transmissor habitual: *Trombicula deliensis*.

Rickettsia: *R. orientalis*, var. *schüffneri*, var. n.

Nota: A immunidade cruzada é positiva entre os 2 tipos.

GRUPO II

Forma A. Rickettsiose tropical: typo da Malasia.

Synonyms: Typho tropical dos Estados Malaios (forma K ou rural); Scrub typhus e Doença de Megaw.

Hospedadores naturaes: Roedores, constantes.

Transmissor habitual: Ixodideos, provavelmente.

Rickettsia: *R. megawi*, sp. n.

Forma B. Rickettsiose tropical: typo da India.

Synonyms: Typho esporadico da India (Sporadic typhus like-disease of India) e Doença de Megaw.

Hospedadores naturaes: Roedores, constantes.

Transmissor habitual: Ixodideos, provavelmente.

Rickettsia: *R. megawi*, var. *fletcheri*, var. n.

Forma C. Rickettsiose tropical: typo da Australia.

Synonyms: Typho australiano de Queensland e Febre do litoral.

Hospedadores naturaes: Roedores, constantes.

Transmissor habitual: Ixodideos, provavelmente.

Rickettsia: *R. megawi*, var. *breinli*, var. n.

Forma D. Rickettsiose tropical: tipo da África.

Synonyms: Febre de carapato da África (Tick-bite-fever) e Doença de Nuttall e Sant'Anna.

Hospedadores naturaes: Roedores, constantes.

Transmissor habitual: Ixodideos, provavelmente.

Rickettsia: *R. megawi*, var. *pipperi*, var. n.

Nota: A immunidade cruzada é apparentemente positiva entre os 4 tipos.

GRUPO III

Forma A. Rickettsiose botonosa: tipo Mediterraneo.

Synonyms: Febre botonosa de Tunis; Febre exanthematica e Febre eruptiva.

Hospedadores naturaes: Cão e, possivelmente, roedores; o proprio transmissor pode representar o papel de depositario na natureza.

Transmissor habitual: Ixodideo (*Rhipicephalus sanguineus*).

Rickettsia: *R. conori* Brumpt, 1932.

Forma B. Rickettsiose maculosa nearctica: tipo Oeste.

Synonyms: Febre maculosa das Montanhas Rochosas; Febre maculosa das Montanhas Rochosas (tipo oeste) e Endangeite especifica infectuosa (Wolbach).

Hospedadores naturaes: Roedores, constantes; o transmissor pode representar o papel de depositario.

Transmissor habitual: Ixodideo (*Dermacentor andersoni*).

Rickettsia: *R. rickettsi* (Wolbach, 1919).

Forma C. Rickettsiose maculosa nearctica: tipo Este.

Synonyms: Febre maculosa das Montanhas Rochosas (tipo leste); Febre de carapato do Colorado (Colorado tick-fever) e Febre maculosa de Minnesota, etc.

Hospedadores naturaes: Roedores, constantes; o proprio transmissor pode representar o papel de depositario.

Transmissor habitual: Ixodideo (*Dermacentor variabilis*).

Rickettsia: *R. typhi* (Wolbach et Todd, 1920)?

Forma D. Rickettsiose maculosa neotropica: tipo de S. Paulo.

Synonyms: Typho exanthematico de S. Paulo; Typho endemico de S. Paulo; Rickettsiose brasileira; Doença de Piza, Meyer e Gomes e Febre maculosa de S. Paulo.

Hospedadores naturaes; Roedores, constantes; o proprio transmissor pode representar o papel de depositario.

Transmissor habitual: Ixodideo (*Amblyomma cajennense*, provavelmente).

Rickettsia: *R. brasiliensis* Monteiro, 1931.

Nota: A immunidade cruzada é positiva entre os 4 typos.

GRUPO IV

Forma A. Rickettsiose intermedia ou minor.

Synonyms: Doença de Brill; Typho benigno; Febre exanthematica marsehesa; Typho nautico; Typho marinho; Typho dos navios de guerra; (Doença dos ratos de Toowoomba mouse disease); Febre eruptiva, de Carducci e Dermotypho estival não diffusivel, de Pecori.

Hospedadores naturaes: Roedores, constantes.

Transmissor habitual: Pulicideos.

Rickettsia: *R. muricola* Monteiro et Fonseca, 1932.

Forma B. Rickettsiose endemica ou murina.

Synonyms: Typho americano; Typho mexicano (tobardillo); Typho dos Estados do Sul dos E.E. U.U.; Typho exanthematico do Novo Mundo; Doença de Brill; Typho da Mandchuria; Typho endemico; Typho tropical (forma urbana ou W ou Shop-typhus) dos Estados Malayos; Typhus like-fever (Australia) etc. e Typho exanthematico guatemalteco.

Hospedadores naturaes: Roedores, frequente + Homens, frequentes.

Transmissor habitual: Pulicideos.

Rickettsia: *R. mooseri* Monteiro, 1931.

Forma C. Rickettsiose wolhynica ou quintana.

Synonyms: Febre dos 5 dias; Febre quintana; Febre tibialgica; Febre wolhynica e Febre das trincheiras.

Hospedador natural: Homem, constante.

Transmissor habitual: Pediculideo (*Pediculus humanus*).

Rickettsia: *R. pediculi* Rocha Lima, 1916.

Forma D. Rickettsiose epidemica ou major.

Synonyms: Typho exanthematico; Typho exanthematico epidemico; Typho exanthematico classico; Typho exanthematico do Velho Mundo; Typho historico (Nicolle); Typho epidemico e Typhus major (Trousier e Cattan).

Hospedador natural: Homem, constante.

Transmissor habitual: Pediculideo (*Pediculus humanus*).

Rickettsia: *R. prowazekii* Rocha Lima, 1916.

Nota: A immunidade cruzada é positiva entre os 4 typos.

Esperamos que esta classificação preliminar, baseada, em parte, em estudos comparativos da Rickettsiose maculosa neotropica com os outros typos e, em parte, na analyse dos trabalhos de muitos autores citados na "Bibliographia geral", a seguir, mereça a critica dos estudiosos, como uma pequena contribuição que é, de nossa parte, ao esclarecimento das relações reciprocas e da validez das innumerias febres exanthematicas descriptas ultimamente. Enquanto não for adoptada com as modificações que a experiência ditar e dada a possibilidade de vir tambem a ser rejeitada á luz de novas contribuições, continuaremos a usar a antiga nomenclatura.

RESUMO

Todos os investigadores de questões ligadas ás Febres exanthematicas sentem crescente necessidade de uma classificação que unifique a nomenclatura destas molestias á luz de um criterio invariavel, embora multiplo, tornando, assim, possível a systematização da materia, de sorte a facilitar sua comprehensão.

Do ponto de vista puramente nomenclatural, seria preferivel que, encarando-se primeiramente, de acordo com as modernas tendencias nosographicas, o "incitante" generico ou "factor etiologico" das Febres exanthematicas, se desse ás mesmas a denominação de *Rickettsioses*. A distinção de suas modalidades clinicas ou unidades específicas ou mesmo de suas variedades deveria basear-se no reconhecimento dos diversos typos de depositarios naturaes e vectores habituas, nas provas de immunidade cruzada e nos caracteres demielogicos e chorologicos respectivos, reacções sorológicas e comportamento experimental.

A systematização do assumpto deveria, de seu lado, fundar-se nos dados fornecidos pela provável evolução histórica e phylogenia das Febres exanthematicas, encarando, portanto, a possibilidade de haverem as Rickettsias, talvez originalmente phyto-parasitas, contaminado primeiro certos Trombidiideos que as teriam transmittido a roedores e, depois, ao homem, causando, assim, nessa provável 1.^a fase, a Rickettsiose oriental ou Tsutsugamushi, do Japão, Formosa, Sumatra e mesmo da Indo-China; a possibilidade de, espalhando-se por intermedio dos roedores e contaminando depois outros Acaros, terem as Rickettsias, em

uma 2.^a phase, contribuido para o apparecimento da Rickettsiose tropical, as-signalada na Malásia, na India, na Australia e na Africa; a possibilidade de, limitando-se mais tarde á transmissão por alguns Ixodideos e tendo os roedores já como seus depositarios constantes, haverem-se as Rickettsias, numa 3.^a phase, disseminado por outras regiões do globo, acompanhando as primitivas migrações das raças humanas, e formado, na bacia do Mediterraneo a Rickettsiose botonosa, na America do Norte a Rickettsiose maculosa nearctica representada pelos 2 typos conhecidos e, na America do Sul a Rickettsiose maculosa neotropica correspondente ao "Typho exanthematico de S. Paulo"; finalmente, a possibilidade de, tendo-se talvez, em sua phase actual, limitado quasi exclusivamente ao organismo dos roedores, terem as Rickettsias sua transmissão facilitada pelas pulgas que só ocasionalmente incitariam, como infecção humana, a Rickettsiose intermedia, ou a Rickettsiose endemica quando suas passagens pelo homem fossem mais frequentes ou, então, quando essas passagens se tivessem tornado exclusivamente inter-humanas, o apparecimento posterior da Rickettsiose wolhynica e tambem da Rickettsiose epidemica.

A cada phase destas corresponderia actualmente um grupo de modalidades clinicas de Rickettsioses, possuidoras de caracteres communs, mas distinguiveis entre si pela especificidade de seu transmissor habitual e por certos outros caracteres. Nestas condições, nós teríamos 4 grupos de Rickettsioses, a saber:

Grupo I. Rickettsiose oriental

1. Typo do Japão — *Rickettsia orientalis* Nagayo et al. 1931.
- 1 A. Typo da Sumatra — *Rickettsia orientalis*, var. *Schüffneri*, var. n..

Grupo II. Rickettsiose tropical

1. Typo malaio — *Rickettsia megawi*, sp. n..
- 1 A. Typo australiano — *Rickettsia megawi*, var. *Breinli*, var. n..
- 1 B. Typo indiano — *Rickettsia megawi*, var. *Fletcheri*, var. n..
- 1 C. Typo africano — *Rickettsia megawi*, var. *Pijperi*, var. n..

Grupo III

1. Rickettsiose botonosa, typo mediterraneo — *Rickettsia conori* Brumpt, 1932.
2. Rickettsiose maculosa nearctica, typo oeste — *Rickettsia rickettsi* (Wolbach, 1919).
3. Rickettsiose maculosa nearctica, typo leste — *Rickettsia typhi* (Wolbach et Todd, 1920).
4. Rickettsiose maculosa neotropica, typo de S. Paulo — *Rickettsia brasiliensis* Monteiro, 1931.

Grupo IV

1. Rickettsiose intermedia ou minor — *Rickettsia muricola* Monteiro et Fonseca, 1932.
2. Rickettsiose endemica ou murina — *Rickettsia mooseri* Monteiro, 1931.
3. Rickettsiose wolhynica — *Rickettsia pediculi* Rocha Lima, 1916.
4. Rickettsiose epidemica ou major — *Rickettsia prowazekii* Rocha Lima, 1916.

ABSTRACT

Everyone who investigates any question concerning Exanthematic fevers recognizes more and more the lack of a classification that might unify the nomenclature of this group of diseases in the light of an invariable although multiplex criterion thus rendering possible the systematization of the matter and easy its comprehension.

On the one hand, from a purely nomenclatural standpoint it should be preferable in the light of the modern nosographic tendencies that the Exanthematic fevers were all named *Rickettsioses* to emphasize their generic "incitant" or "etiological factor". On the other hand, the distinction of their specific clinic forms or even of their varieties should be based on the specificity of the different types of natural hosts to and usual vectors of their respective viruses as well as on cross immunity tests, experimental demicologic and zoogeographic features and serologic reactions.

Moreover, the systematization of this chapter should be based on data supplied by the probable natural history and phylogeny of the Exanthematic fevers; therefore, it should not overlook the following possibilities:

1. for the *Rickettsiae*, perhaps originally plant parasites, to have at first infected certain mites which might have carried them to rodents and afterwards to human thus causing, in this probable 1st stage, *Oriental rickettsiosis* or *Tsutsugamushi* as found in Japan, Formosa, Sumatra and probably in Indo-China;
2. for the *Rickettsiae*, upon having been spread by rodents and having parasited certain ticks, to have contributed, in a 2nd stage, towards the appearance of *Tropical rickettsiosis* as found in Malasia, India, Australia and Africa;
3. for the *Rickettsiae*, upon having become confined to certain Ixodids as their usual carriers and to certain rodents as their natural hosts, to have spread, in a 3rd stage, to farther regions of the world following the primitive migrations of the human races, so as to have appeared in North America as *Nearctic spotted fever* under its two well known types, and in South America as *Neotropic spotted fever* represented at present by the so-called "S. Paulo exanthematic typhus";
4. finally, for the *Rickettsiae*, having perhaps become confined almost exclusively to rodents, to have, in their latest stage, been transmitted by fleas from rodents to humans.

thus inciting either the *Intermediate rickettsiosis* (when human infection was but occasional) or the *Endemic rickettsiosis* (when human infection was more frequent) or else the *Wolhynic rickettsiosis* as well as the *Epidemic rickettsiosis* (depending on the exclusiveness of the inter-human transmission).

To every one of these stages there would correspond at present a definite group of clinic forms of Rickettsioses all bearing certain features in common but being distinguishable by the specificity of their natural carrier and by certain other characters as well. Should this assumption prove correct, we would have the following groups and clinic forms of Rickettsioses:

Group I. Oriental rickettsiosis

1. Type of Japan — *Rickettsia orientalis* Nagayo et al. 1931.
- 1 A. Type of Sumatra — *Rickettsia orientalis*, var. *Schüffneri*, var. n..

Group II. Tropical rickettsiosis

1. Type of Malay — *Rickettsia megawi*, sp. n..
- 1 A. Type of Australia — *Rickettsia megawi*, var. *Breinli*, var. n..
- 1 B. Type of India — *Rickettsia megawi*, var. *Fletcheri*, var. n..
- 1 C. Type of Africa — *Rickettsia megawi*, var. *Pijperi*, var. n..

Group III.

1. "Boutonneuse" rickettsiosis, type of the Mediterranean — *Rickettsia conori* Brumpt, 1932.
2. Nearctic spotted rickettsiosis, type West — *Rickettsia rickettsi* (Wolbach 1919).
3. Nearctic spotted rickettsiosis, type East — *Rickettsia typhi* (Wolbach et Todd, 1920).
4. Neotropic spotted rickettsiosis, type of S. Paulo — *Rickettsia brasiliensis* Monteiro, 1931.

Group IV.

1. Intermediate or minor rickettsiosis — *Rickettsia muricola* Monteiro et Fonseca, 1932.
2. Endemic or murin rickettsiosis — *Rickettsia mooseri* Monteiro, 1931.
3. Wolhynic rickettsiosis — *Rickettsia pediculi* Rocha Lima, 1916.
4. Epidemic or major rickettsiosis — *Rickettsia prowazeki* Rocha Lima, 1916.

BIBLIOGRAPHIA ESPECIAL

1. Monteiro, J. Lemos — Mem. Inst. Butantan VI:3-135. 1931 (julho 1932).
2. Monteiro, J. Lemos — C. R. Soc. Biologie CVII(23):1161. 1931; Brasil-Medico XLV(21):468. 1931.
3. Monteiro, J. Lemos — C. R. Soc. Biologie CVIII(30):521. 1931; Brasil-Medico XLV(35):805. 1931.
4. Monteiro, J. Lemos — Brasil-Medico XLV(47):1096. 1931; XLV(48):1109. 1931; XLV(49):1140. 1931.
5. Monteiro, J. Lemos — Brasil-Medico XLV(50):1163. 1931.
6. Monteiro, J. Lemos — Brasil-Medico XLV(51):1188. 1931.
7. Piza, J. T.; Meyer, J. R. & Gomes, L. S. — Typho exanthematico de S. Paulo. Soc. Impressora Paulista, S. Paulo, 1932.
8. Burnet, E. & Durand, P. — Bull. Soc. Path. Exotique XXII(2):85-94. 1929.
9. Nicolle, Ch. — Arch. Inst. Pasteur de Tunis XXI(1):20-24. 1932.
10. Nicolle, Ch. & Laigret, J. — Arch. Inst. Pasteur de Tunis XXI(2):251-270. 1932.
11. Jorge, Ricardo — Bull. Mensuel Off. Internat. Hyg. Publique XXV(2):289-304. out. 1932 (1933).
12. Jorge, Ricardo — Bull. Mensuel Off. Internat. Hyg. Publique XXII(5):908-926. 1930.
13. Jewel, N. P. & Cormack, R. P. — J. Trop. Med. & Hyg. XXXIII(20):301-305. 1930 in Trop. Dis. Bulletin XXVIII(8):634-635. 1931.
14. Felix, A. & Rhodes, M. — J. of Hygiene XXXI(2):225-246. 1931.
15. Kraus, R. — Zeitschr. f. Immunitätsf. LXXIV:353. 1932 in Bull. Inst. Pasteur XXXI(16):773-774. 1933.
16. Rössle — in Aschoff, F. — Pathologische Anat. 6. ed. I:805. G. Fischer, Jena. 1923.
17. Siemens, H. W. — Einführung in die allgemeine Konstitutions- u. Vererbungspathologie. 2. ed. Berlim, 1923.
18. Bauer, J. — Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. 3. ed. Berlim, 1924.
19. Oertel, H. — Outlines of Pathology :479. Renouf, Montreal. 1927.
20. Lenz, F. — in Bauer, Fischer u. Lenz — Menschliche Erblichkeitslehre: 600. Lehmann Verlag, Mónaco. 1927.
21. Jennings, H. S. — The biological basis of human nature: 384. Norton & Co., Nova York. 1930.
22. Link, G. K. K. — Quarterly Review of Biology VII(2):143. 1932.
23. Jacot, A. P. — Amer. Naturalist LXVI(705):346-364. 1932.
24. Fischer, E. & Gäumann — Biologie der pflanzenbewohrenden parasitischen Pilze:428. Jena. 1929.
25. Kniep, H. — Zeitschr. f. Pilzkunde. N. F. V:214-247. 1926.
26. Goldschmidt, V. — Zeitschr. f. Botanik. XXI:1-90. 1928.
27. Wright, S. — J. Amer. Statist. Assn. :201-208. Suppl. III. 1931.
28. Robson, G. C. — The species problem — Londres, cit. Jacot. loc. cit. :351.
29. Winslow, C. E. A. — J. Bacteriology XXIII(1):26. 1932.
30. Mooser, H. — Arch. Inst. Pasteur de Tunis XXI(1):1-19. 1932.
31. Nicolle, Ch. — Arch. Inst. Pasteur de Tunis XXI(1):32-42. 1932.
32. Kodama, M. — Kitasato Arch. Exper. Med. IX(4):357-361. 1932.
33. Fletcher, W. — Brit. Med. J. (3755):1140-1141. 1932.
34. Sampon, L. — Ann. Trop. Med. & Parasit. XXII(1):67. 1928.
35. Fonseca, F. da — Mem. Inst. Butantan VII:135. 1932.

BIBLIOGRAPHIA GERAL

Nesta lista estão registados apenas os trabalhos mais recentes sobre a matéria e, dentre os mais antigos, as revisões fundamentaes. Suas omissões podem ser supridas pelas referencias encontradas in Zbl. f. Bakt. Referate; Trop. Dis. Bull.; Bull. Inst. Pasteur; Biol. Abstracts; Bull. Mens. Off. Internat. Hyg. Publique; Quarterly Cumulative Index Medicus; etc.

1. Alessandrini, A. — Policlin. Sez Prat. XXXVI:151.1929.
- 2-3. Allan, W. — South. Med. & Surg. LXXXV:65.1923. — Am. J. Path. IV(6):653.1928.
- 4-6. Anigstein, L. & Amzel, R. — C. R. Soc. Biol. XCVI(18):1500,1502.1927. — Zbl. f. Bakt. Orig. CXV(3/4):149.1930.
7. Aranibar, E. P. — Rev. Sanidad Militar V(49):4324.1931.
8. Arkwright, J. A. & Felix, A. — in P. C. Med. Res. Council — "A System of Bacteriology in Relation to Medicine" VII:393.1930.
9. Armstrong, Ch. — U. S. Publ. Health Rep. XXXVII:685.1922.
10. Audibert, & Murat — Marseille Méd. LXVI(36):799.1929.
11. Babalian, T. — Bull. Acad. Méd. CVII(20):672.1932.
- 12-13. Badger, L. F., Dyer, R. E. & Rumreich, A. S. — U. S. Publ. Health Rep. XLVI:463,1403.1931.
14. Balteanu, I. & Alexa, I. — Zbl. f. die ges. Hyg. XXIII(16):850.1931.
- 15-16. Barikin, W., Kompanejez, A., Zacharoff, A. & Barikina, O. — Zbl. of. Bakt. Orig. CII(6/7):329.1927.; CXII(1/2):25.1929.
17. Barikin, W., Minervine, S. & Kompanejez, A. — Arch. Inst. Pasteur Tunis XIX(4):422.1930.
- 18-19. Becker, F. E. — J. Inf. Dis. XXXIX(1):811.1926.—Colo. Med. J. XXVII:87.1930.
20. Belii, C. M. — Rinasc. Med. (6):401.1929.
21. Bergsma, S. — Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. XXIV(3):355.1930.
- 22-23. Beros, C. & Balozet, L. — Bull. Soc. Path. Exot. XXII(8):712.1929. — Maroc Méd. (92):43.1930.
- 24-30. Blanc, C. & Caminopetros, J. — Bull. Acad. Méd. CV(14,21):620,884.1931. — C. R. Acad. Sc. CXCII(21,23):1504,1682.1931. — Arch. Inst. Pasteur Hellénique II(34):459.1931. — C. R. Acad. Sc. CXCIII(4,8):258,374.1931.
31. Blatteis, S. R. — Med. Clin. North America XI:1099.1928.
32. Boinet, Piéri, J. & Dunan, J. — Bull. Acad. Méd. C(33):948.1928.
33. Boinet, & Piéri, J. — Marseille Méd. LVII(17):798.1930.
34. Boyd, Hugh — J. Med. Assn. St. Alabama I:387.1932.
- 35-36. Breinl, F. — Ztschr. f. Immunitaetsf. XLVI(2):123.1926. — J. Inf. Dis. XLII(1):48.1928.
- 37-45. Brumpt, E. — C. R. Acad. Sc. CXCI(19,22):889,1085.1930. — Bull. Acad. Méd. CVII(10,12):356,416.1932. — Presse Méd. XL(28,94):533,1767.1932. — C. R. Soc. Biol. CX(28):1197,1199,1202.1932.
46. Budakov, L., Romanenke, N. & Tokarewitsch, K. — J. Microbiol. (Russo) XIII(2/3):213.1931.
47. Burnet, E. & Olmer, D. — C. R. Acad. Sc. CLXXXVII(10):470.1928.

- 48-49. Burnet, Et., Durand, P. & Olmer, D. — C. R. Acad. Sc. CLXXXVII(23,24):1084.
1170.1928.
50. Burnet, Et. & Durand, P. — Bull. Soc. Path. Exot. XXII(2):85.1929.
51. Caminopetros, J. & Contos, B. — C. R. Acad. Sc. CXCV(12):546.1932.
52. Caminopetros, J. — C. R. Soc. Biol. CX(20):344.1932.
53. Cantacuzène, J. & Combiesco, D. — Bull. Off. Int. Hyg. Publ. XXIII(11):1979.
1930.
54. Casco, R. S. — Tesis-Fac. Med. Univ. Nac. Auton. Mexico, 1932.
55. Castaneda, M. R. & Zinsser, H. — J. Exp. Med. LII(5):661.1930.
- 56-57. Castaneda, M. R. — J. Exp. Med. LII(2):195.1930. — J. Inf. Dis. XLVII(5):416.
1930.
58. Ceder, E. T., Dyer, R. E., Rumreich, A. S. & Badger, L. F. — U. S. Publ.
Health Rep. XLVI:3103.1931.
59. Chabal, L. — Bull. Soc. Path. Exot. XXIV(2):76.1931.
- 60-62. Chassevant, A. — Rev. Prat. Pays Chauds VIII:456,459,470.1928.
63. Claude, H. & Coste, F. — Bull. & Mém. Soc. Méd. Hop. Paris XLVII(4):188.
1931.
64. Cogliettina, B. — Wien. klin. Wschr. XLII:900.1929.
65. Cogawell, W. F. — 7th Biennial Rep. Monta. St. Bd. Entom. :69.1929.
66. Combiesco, D. & Zotta, G. — C. R. Soc. Biol. CVIII(38):1279.1931.
- 67-70. Combiesco, D. — C. R. Soc. Biol. CVIII(38):1281,1282.1931; CIX(9):793.1932,
— Arch. Roum. Path. Exp. & Microbiol. V(2):311.1932.
- 71-72. Combiesco, D. & Zotta, G. — C. R. Soc. Biol. CX(28):1222, 1223.1932.
- 73-75. Connor, C. L. — J. Inf. Dis. XXXV(6):587.1924. — J. Med. Res. XLIV(3):
317.1924. — J. Immunology IX(3):269.1924.
- 76-79. Conseil, E. — Bull. Acad. Méd. CI(2):74.1929. — Arch. Inst. Pasteur Tunis
XVIII(1):86.1929.; XIX(3):376.1930.—Presse Méd. XXXVIII (34):571.1930
80. Corinaldesi, S. — Polyclin. Sez. Prat. XXXVIII(34):1229.1931.
81. Coudray, B. — Arch. Inst. Pasteur Algérie X(2):159.1932.
- 82-83. Cowdry, E. V. — J. Exp. Med. XXXVII(4):431.1923. — Arch. Path. & Lab.
Med. II:59.1926.
84. De, S. C. — Ind. Med. Gaz. LXV(4):206.1930.
- 85-86. Decourt, P. — Paris Méd. XIX(15/17):357,400.1929.
87. Decourt, P. & Sallard, — Presse Méd. XXXVIII(64):1079.1930.
- 88-89. Dove, W. E. & Shelmire, B. — J. Am. Med. Assn. XCVII(21):1506.1931. — J
Parasit. XVIII(3):159.1932.
90. Driels, B. M. van — Arch. f. Schiffs. — u. Trop. Hyg. XXXII(7):363.1928.
- 91-93. Dubab, J. — Rev. Med. France & Colonies VI(1,2,3):3,65,117.1929.
- 94-95. Durand, P. & Conseil, E. — C. R. Acad. Sc. CXC(21):1244.1930. — Arch. Inst.
Pasteur Tunis XX(1):54.1931.
- 96-97. Durand, P. & Laigret, J. — Bull. Soc. Path. Exot. XXV(2):106.1932. — C. R.
Acad. Sc. CXCIV(9):798.1932.
- 98-104. Durand, P. — Arch. Inst. Pasteur Tunis XX(1):56.1931; XXI(2):239.1932. — C.
R. Acad. Sc. CXII(14):857.1931; CXCIV(6,10,20):569,918,1764.1932. —
Presse Méd. XL(19):358.1932.
- 105-106. Dyer, R. E., Rumreich, A. S. & Badger, L. F. — J. Am. Med. Assn. XCVII(9):
589.1931. — U. S. Publ. Health Rep. XLVI(7):334.1931.
107. Dyer, R. E., Badger, L. F. & Rumreich, A. S. — U. S. Publ. Health Rep. XLVI
(24):1403.1931.

- 108-109. Dyer, R. E., Ceder, E. T., Rumreich, A. S. & Badger, L. F. — U. S. Publ. Health Rep. XLVI(32,41) :1869,2415.1931.
110. Dyer, R. E., Ceder, E. T., Lillie, R. D., Rumreich, A. S. & Badger, L. F. — U. S. Pub. Health Rep. XLVI(42) :2481.1931.
111. Dyer, R. E., Ceder, E. T., Rumreich, A. S. & Badger, L. F. — J. Inf. Dis. LI (1) :137.1932.
112. Dyer, R. E., Ceder, E. T., Workman, W. G., Rumreich, A. S. & Badger, L. F. — U. S. Publ. Health Rep. XLVII(3) :131.1932.
113. Dyer, R. E., Dadger, L. F., Ceder, E. T., & Workman, W. G. — J. Am. Med. Assn. XCIX(10) :795.1932.
114. Dyer, R. E., Workman, W. G., Ceder, E. T., Badger, L. F. & Rumreich, A. S. — U. S. Publ. Health Rep. XLVII(18) :987.1932.
115. Favero, E. Del — Arch. Ital. Sci. Med. Col. X(12) :590.1929.
116. Felix, A. & Rhodes, M. — J. Hyg. XXXI(2) :225.1931.
117. Felix, A. — J. Hyg. XXXI(3) :382.1931.
118. Fialho, A. — Rev. Med. Cir. Brasil XL(7) :183.1932.
119. Fisher, L. C. — Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. XXIX(5) :633.1932.
- 120-121. Fletcher, W. & Lesslar, J. E. — Bull. Inst. Med. Res. Fed. Malay States (2). 1925.; (1,2).1926.
122. Fletcher, W. & Field, J. W. — Bull. Inst. Med. Res. Fed. Malay States (1).1927.
- 123-124. Fletcher, W., Lesslar, J. E. & Lewthwaite, R. — Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. XXII(2) :161.1928; XXIII(1) :57.1929.
- 125-126. Fletcher, W. — Proc. Roy. Soc. Med. XXIII(7) :1021.1930. — Brit. Med. J. (3755) :1140.1932.
- 127-128. Fukuda, Y. — Zbl. f. Bakt. Orig. CXI(6/8) :408.1929.; CXV(1/2) :83.1930.
129. Gajdesen, C. S. — Colo. Med. XXV :46.1929.
130. Gakh, I. — Hyg. & Epid. Moscou (11) :31.1929. (Anal. in Bull. Off. Int. Hyg. Publ. XXIII(4) :710.1931).
131. Garnandier, & Frèze — Rev. Méd. France & Colonies VI(10) :511.1929.
132. Gater, B. A. R. — Trans. Far Eastern Assn. Trop. Med. 1930.
133. George, P. — Presse Méd. XXXIX(7) :123.1931.
134. Gheorkhiu, I. — C. R. Soc. Biol. CIV(16) :223.1930.
135. Ghose, G. — Ind. Med. Gaz. LXIII(11) :634.1928.
136. Glaser, R. W. — St. Rockef. Inst. Med. Res. LXXIII :465.1931.
137. Gomes, L. Salles — Soc. Biol. S. Paulo (8.III.1932) in Brasil Medico XLVI(16) :383.1932.
138. Gray, F. C. — J. Med. Assn. S. Africa V(24) :814.1931.
139. Greeley, H. P. — J. Am. Med. Assn. LXXXIII(19) :1506.1924.
- 140-142. Gulino, M. — Riv. Sanit. Siciliana XVIII(23) :1627, 1633, 1639.1930.
143. Hach, I. — Ztschr. f. Hyg. & Infektionskr. CVI(2) :221.1927.
144. Hach, I. & Lebedinski, P. — J. Microbiol. IX(3) :422.1929.
145. Hach, I., Basilevskaja, L., Krol, M. & Leitman, S. — J. Microbiol. X(2-3) : 160.1930.
146. Hasle, — Bull. Soc. Méd. Chirurg. Indochine (2) :95.1931.
- 147-148. Hayashi, N. — J. Parasit. VII(1) :53.1920. — Aichi J. Exp. Med. I:1.1923.
149. Hertig, H. & Wolbach, S. B. — J. Med. Res. XLIV :329.1924.
150. Hindle, E. — Parasitology XIII(2).1921.
151. Hinskaja, E. — Zbl. f. Bakt. Ref. XCVII(1-2) :26.1930.
- 152-155. Hoshizaki, S. — J. Oriental Med. XIII :24.1930. — Kitasato Arch. Exp. Med. IX (2,4) :155,2,4.1932.

156. *Jacot, A. P.* — *Am. Naturalist* LXVI(705) :346. 1932.
 157. *Jewel, N. P. & Cormack, R. P.* — *J. Trop. Med. & Hyg.* XXXIII(20) :301. 1930.
 158. *Jewel, N. P.* — *Lancet* CCXXI(5649) :1269. 1931.
 159. *Jorge, R.* — *Bull. Mens. Off. Int. Hyg. Publ.* XXII(5) :908. 1930.
 160-162. *Joyeux, Ch. & Piéri, J.* — *C. R. Acad. Sc.* CXCII(11) :705. 1931. — *Presse Méd.* XL(94) :1768. 1932. — *C. R. Acad. Sc.* CXCIV(26) :2342. 1932.
 163. *Kawamura, R. & Imagawa, Y.* — *Zbl. f. Bakt. Orig.* CXXII(4-5) :253. 1931.
 164. *Keane, F.* — *Irish J. Med. Sc.* Sept. :515. 1930.
 165. *Kelley, F. L.* — *J. Inf. Dis.* XXXII :223. 1923.
 166. *Kemp, H. A. & Grigsby, C. M.* — *Texas J. Med.* XXVII :395. 1931.
 167-168. *Kemp, H. A.* — *J. Am. Med. Assn.* XCVII(11) :775. 1931. — *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* XXIX(4) :353. 1932.
 169. *Kerlee, A. L. & Spencer, R. R.* — *U. S. Publ. Health Rep.* XLIV :179. 1929.
 170. *King, A. G.* — *J. Inf. Dis.* XLVI(4) :279. 1930.
 171. *Kingsbury, A. N.* — *Ann. Rep. Inst. Med. Res. Fed. Malay States* :3. 1930.
 172. *Kirschner, L. & Knijer, A.* — *Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Ind.* LXXII(3) :153. 1932.
 173. *Kligler, I. J. & Olitzki, L.* — *Brit. J. Exp. Path.* XII(1) :69. 1931.
 174-175. *Kodama, M. & Takahashi, K.* — *J. Oriental Med.* (13) :64. 1930. — *Zbl. f. Bakt. Orig.* CXIX(5/6) :311. 1931.
 176. *Kodama, M., Takahashi, K., Kono, M. & Futaki, Y.* — *Kitasato Arch. Exp. Med.* IX(1) :84. 1932.
 177. *Kodama, M., Kono, M. & Takahashi, K.* — *Kitasato Arch. Exp. Med.* IX(2) :91. 1932.
 178. *Kodama, M., Takahashi, K. & Kono, M.* — *Kitasato Arch. Exp. Med.* IX(2) :97. 1932.
 179. *Kodama, M.* — *Kitasato Arch. Exp. Med.* IX(4) :357. 1932.
 180. *Kohls, G. M.* — *8th Biennial Rep. Monta. St. Bd. Entom.* :26. 1931.
 181. *Koltypin, A. A.* — *Jahrb. f. Kinderheilk.* CXXIII :27. 1929.
 182. *Kraus, R. & Castillo, J.* — *Rev. Inst. Bact. Chile* I(4) :59. 1930.
 183. *Kraus, R., Avilés, L. & Castillo, R.* — *Rev. Inst. Bact. Chile* II(1) :37. 1931.
 184-185. *Kraus, R.* — *Rev. Inst. Bact. Chile* II(4) :57. 1931. — *Ztschr. f. Immunitaetsf.* LXXIV :353. 1932.
 186. *Kritschewski, I. L. & Rubinstein, P. L.* — *Ztschr. f. Immunitaetsf.* LXVI(5/6) :420. 1929.
 187. *Kritschewski, I. L. & Heronimus, E. S.* — *Ztschr. f. Immunitaetsf.* LXVII(5/6) :507. 1930.
 188-189. *Kuczynski, M. H. & Brandt, E.* — *Krankheitsforschung* II :70. 1925.; III(1). 1926.
 190. *Kuczynski, M. H.* — *Biol. & Path. Studies*, J. Springer, Berlin. 1927.
 191. *Kundu, M. L.* — *Ind. Med. Gaz.* LXVII(7) :390. 1932.
 192. *Kuyer, A.* — *Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië* LXXI(2) :182. 1931.
 193. *Labernadie, V.* — *Bull. Soc. Path. Exot.* XXV(1) :7. 1932.
 194. *Leitman, S.* — *J. Microbiol.* X :253. 1930.
 195. *Lemaire, G.* — *Presse Méd.* XXXVIII(105) :1801. 1930.
 196. *Lépine, P. & Caminopetros, J.* — *C. R. Acad. Sc.* CXCIV(15) :1277. 1932.
 197. *Lépine, P., Caminopetros, J. & Pangalos, G.* — *C. R. Soc. Biol.* CIX(9) :710. 1932.
 198-203. *Lépine, P.* — *Bull. Acad. Méd.* CVII(14) :495. 1932. — *C. R. Acad. Sc.* CXCIV(4) :401. 1932. — *C. R. Soc. Biol.* CIX(12,14) :1072, 1244. 1932.; CXI(40) :1931. 1932.

204. Lewthwaite, R. — Bull. Inst. Med. Res. Fed. Malay States (1) :42.1930.
205. Lillie, R. D. — U. S. Publ. Health Rep. XLVI(48) :2840.1931.
206. Lim, C. E. & Kurotchkin, T. J. — Nat. Med. J. China XV:6.1929.
207. Lima, H. da Rocha — in Kolle, Kraus & Uhlenhuth — Handb. d. pathog. Mikroorganismen VIII:1347. G. Fischer, Jena. 1930.
208. Lindberg, K. — Rev. Méd. & Hyg. Trop. (3) :137.1931.
209. Longo, D. — Reform. Med. XLV(26) :889.1929.
210. Lupu, N. G. & Petrescu, M. — Bull. Soc. Méd. Hop. Bucarest IX:220.1929.
211. Lutrario, A. — Bull. Mens. Off. Int. Hyg. Publ. XXIII(8) :1403.1931.
212. Marcandier, M. & Bideau — Rev. Hyg. LII(5) :353.1930.
- 213-214. Marcandier, M. & Pirot, R. — C. R. Acad. Sc. CXCIV(4,19) :399,1693.1932.
215. Marçon, L. & Marçon, M. — Bull. Soc. Path. Exot. XXIII(9) :889.1930.
216. Marçon, L. & Audaye — Bull. Soc. Path. Exot. XXV(5) :390.1932.
217. Maxcy, K. F. & Havens, L. C. — Am. J. Trop. Med. III :495.1923.
- 218-221. Maxcy, K. F. — U. S. Publ. Health Rep. XLI :1213,2967.1926.; XLIII :3084.1928.; XLIV :1935.1929.
222. Mazet, M. — Marseille Méd. LXVII(24) :287.1930.
223. Medulla, C. — Riforma Med. XLVI(19) :721.1930.
224. Megaw, J. W. D. & Rao, S. S. — Ind. Med. Gaz. LXIII(6) :306.1928.
225. Megaw, J. W. D. — Bull. Mens. Off. Int. Hyg. Publ. XXXIII(8) :1527.1930.
226. Melnotte, P. & Grimaud, L. — Bull. Soc. Path. Exot. XXI(4) :305.1928.
- 227-228. Mesnard, J. — C. R. Soc. Biol. XCVI(14) :1135.1928. — Arch. Inst. Pasteur Indochine (7) :3.1928.
- 229-241. Monteiro, J. Lemos — Brasil Medico XLV(21) :468.1931. — Com. Soc. Biol. S. Paulo (8.VIII.1931) in Brasil Medico XLV(35) :805.1931. — C. R. Soc. Biol. CVII(23) :1161.1931.; CVIII(30) :521.1931. — Brasil Medico XLV(47,48,49,50,51) :1096, 1109, 1140, 1163, 1188. 1931. — Mem. Inst. Butantan, VI :3.1931 (1932). — Brasil Medico XLVI(16,17) :361,385.1932. — C. R. Soc. Biol. CX(24) :858.1932.
- 242-245. Monteiro, J. Lemos, Fonseca, F. da & Prado, A. — Brasil Medico XLVI(3,8,9) :49,169,193.1932; Mem. Inst. Butantan VI :137.1931 (1932).
- 246-249. Monteiro, J. Lemos & Fonseca, F. da — Brasil Medico XLVI(48,50) :993,1029. 1932; — Mem. Inst. Butantan VII :35,41.1932.
- 250-254. Mooser, H. — J. Inf. Dis. XLIII(3) :241,261.1928.; XLIV(3) :186.1929. — Rev. Mexicana Biol. IX :57.1929. — J. Exp. Med. LI(2) :189.1930.
255. Mooser, H. & Dummer, C. — J. Inf. Dis. XLVI(2) :170.1930.
- 256-257. Mooser, H., Castaneda, M. R. & Zinsser, H. — J. Exp. Med. LIV(4) :567.1931. — J. Am. Med. Assn. XCVII(4) :231.1931.
- 258-260. Mooser, H. — Arch. f. Schiffs-u. Trop. - Hyg. XXXII(5) :805.1931. — Gac. Med. Mexico LXIII(4) :185.1932. — Arch. Inst. Pasteur Tunis XXI(1) :1.1932.
261. Mooser, H. & Castaneda, M. R. — J. Exp. Med. LV(2) :307.1932.
262. Moritwaki, G. — China Med. J. XLII :816.1928.
263. Moroskin, N. — Vratchebnaia Gazeta (2).1929 in Zbl. f. Bakt. Ref. XCVII(1-2) :26.1930.
264. Mukerji, D. M. — Ind. Med. Gaz. LXVII(2) :86.1932.
- 265-267. Nagayo, M., Tamiya, T., Mitamura, T. & Sato, K. — C. R. Soc. Biol. CIV(21) :637.1930. — Jap. J. Exp. Med. VIII(4) :319.1930. — Bull. Mens. Off. Int. Hyg. Publ. XXIII(8) :1411.1931.

- 268-270. Nagayo, M., Tamiya, T., Mitamura, T. & Hazato, H. — Jap. J. Exp. Med. VIII(4):319. 1930. — C. R. Soc. Biol. CIV:641. 1930. — Bull. Mens. Off. Int. Hyg. Publ. XXIII(8):1415. 1931.
271. Nagayo, M., Miyagawa, Y., Mitamura, T., Tamiya, T., Sato, K. & Hazato, H. & Inamura, A. — Jap. J. Exp. Med. IX(2):87. 1931.
- 272-278. Netter, A. — Bull. Acad. Méd. XCVIII(29):71. 1927.; CV(25):1017. 1931. — Presse Méd. XL(9,14,28):161,263,533. 1932. — Bull. Acad. Méd. CVII(6,12):156,408. 1932.
- 279-283. Nicolle, Ch. — Arch. Inst. Pasteur Afr. du Nord I(4):433. 1921; Arch. Inst. Pasteur Tunis XVIII(3-4):255. 1929; XX(3):324. 1931; XXI(1):32. 1932; Bull. Acad. Méd. CVII(9):292. 1932.
- 284-285. Nicolle, Ch. & Conseil, E. — C. R. Acad. Sc. CLXXXI(5):201. 1925. — Arch. Inst. Pasteur Tunis XIV(4):355. 1925.
286. Nicolle, Ch., Sparrow, H. & Conseil, E. — Arch. Inst. Pasteur Tunis XVI(1):1. 1927.
- 287-288. Nicolle, Ch. & Sparrow, H. — Bull. Inst. Pasteur XXIX(20):945. 1931. — Presse Méd. XL(8):137. 1932.
289. Nicolle, Ch., Laigret, J., Marcandier, M. & Pirot, R. — Presse Méd. XL(48):957. 1932.
- 290-291. Nicolle, Ch. & Laigret, J. — Arch. Inst. Pasteur Tunis XXI(2):251,271. 1932.
- 292-293. Nigg, C. & Landsteiner, K. — J. Exp. Med. LV(4):363. 1932. — Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. XXIX(9):1291. 1932.
- 294-297. O'Donnell, F. J. — Biennial Rep. Monta. St. Bd. Entom. 6th, 7th, 8th, 9th:4,70, 40,7. 1926,1928, 1930, 1932.
298. Ogata, N. — Zbl. f. Bakt. Orig. CXXII(4-5):249. 1931.
- 299-301. Olmer, D. — Bull. Acad. Méd. C(34):996. 1928. — Bull. Mens. Off. Int. Hyg. Publ. XXII(8):1494. 1930. — Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris XLVII(4):167. 1931.
302. Olmer, D. & Olmer, J. — Bull. Acad. Méd. CVI(36):348. 1931.
303. Otto, R. — Zbl. f. Bakt. Orig. CXVI(4/5):265. 1930.
- 304-305. Pai, M. N. — Ind. Med. Gaz. LXIII(12):704. 1928.; LXVI(4):200. 1931.
306. Palacios, R. & Armijo, E. — Rev. Inst. Bact. Chile II(3):33. 1931.
307. Palacios, R. — Rev. Inst. Bact. Chile II(3):51. 1931.
- 308-309. Panayotatou, A. — C. R. Soc. Biol. CXI(33,34):430,496. 1932.
310. Parker, R. R. — Am. J. Trop. Med. III(1):39. 1923.
- 311-312. Parker, R. R. & Spencer, R. R. — U. S. Publ. Health Rep. XLI(11):461. 1926.— 6th Biennial Rep. Monta. St. Bd. Entom. :19. 1927.
- 313-316. Parker, R. R. — Bull. Nevada St. Bd. Health (9):3. 1929. — 7th Biennial Rep. Monta. St. Bd. Entom. :39,63,68. 1929.
317. Parker, R. R. & Spencer, R. R. — U. S. Publ. Health Serv. Hyg. Lab. Bull. (154):72. 1930.
318. Parker, R. R. — 8th Biennial Rep. Monta. St. Bd. Entom.:35. 1931.
319. Pecori, G. — Ann. d'Igiene XXXIX:1. 1929.
320. Fedaros, D., Garagianopoulos, G. & Valsamaki, A. — Arch. Inst. Pasteur Hellénique II(3-4):460. 1931.
321. Penfold, W. J. & Corkill, A. B. — Med. J. Australia II(10):304. 1928.
322. Petzetakis — Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris XLVIII(9):356. 1932.
- 323-324. Peverelli, P. — Zbl. f. die ges. Hyg. XXIII(6,9-10):339. 1930.
325. Piéri, J. — Mosinger, M. — Presse Méd. XL(94):1768. 1932.

- 326-328. *Pijper, A. & Dau, H.* — J. Trop. Med. & Hyg. XXXIII(7):93.1930; Brit. J. Exp. Path. XI(5):287.1930.; XII(3):123.1931.
329. *Pijper, A.* — J. Med. Assn. S. Africa V(16):519.1931.
330. *Pijper, A. & Dau, H.* — Brit. J. Exp. Path. XIII(1):33.1932.
- 331-332. *Pinkerton, H.* — J. Exp. Med. LIV(2):181,187.1931.
333. *Pinkerton, H., & Marcy, K. F.* — Am. J. Path. VII(2):95.1931.
- 334-337. *Pinkerton, H. & Hass, G. M.* — J. Exp. Med. LIV(3):307.1931.; LVI(1):131,145, 151.1932.
338. *Pirgialis, A.* — Arch. Inst. Pasteur Hellénique II(3-4):461.1931.
339. *Pisa, J., Gomes, F. Salles, Gomes, L. Salles, Meyer, J., Fleury, J. P., Castro, O., Rodrigues, C. & Lima, H. da Rocha* — C. R. Soc. Biol. CVI:1020.1931.
340. *Pisa, J. T., Meyer, J. R. & Gomes, L. Salles* — Typho exanthematico de S. Paulo — Soc. Impressora Paulista, S. Paulo, 1932.
341. *Pisa, J. T.* — Bol. Soc. Med. & Cir. S. Paulo XV(12):530.1932.
342. *Plazy, L., Marcandier, A. & Marçon, L.* — Bull. Acad. Méd. C(44):1450.1928.
343. *Plazy, L. & Marcandier, A.* — Bull. Soc. Path. Exot. XXIII(6):560.1930.
344. *Plazy, M., Marcandier, A., Germain & Pirot, R.* — Bull. Acad. Méd. CVI(27):51. 1931.
345. *Plazy, L., Germain & Plazy, M.* — Bull. Acad. Méd. CVII(6):205.1932. — Presse Méd. XL(14):263.1932.
- 346-348. *Plazy, L. & Germain* — Bull. Acad. Méd. CVII(5):152.1932. — Presse Méd. XL(12,94):723,1768.1932.
- 349-350. *Plotz, H.* — C. R. Soc. Biol. XCIX:1319.1928.; CIII(14):1204.1930.
351. *Quérangal, J. E. & Prade, J.* — Bull. Soc. Path. Exot. XXV(2):109.1932.
352. *Querangal, J. E.* — Bull. Soc. Path. Exot. XXV(4):283.1932.
353. *Radford, M. & Rolleston, J. D.* — Lancet CCXIX(II):18.1930.
354. *Ramsine, S.* — Arch. Inst. Pasteur Tunis XVIII(3-4):247.1929.
355. *Rao, S. S.* — Ind. Med. Gaz. XLIV(2):76.1929.
- 356-357. *Raybaud, A.* — Marseille Méd. LXVI(36):792.1929.; LXVII(16):732.1930.
358. *Raynal, J.* — Bull. Soc. Path. Exot. XXV(1):49.1932.
359. *Reimann, H. A. & Sia, R. H. P.* — Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. XXVI(4): 267.1929.
360. *Reimann, H. A.* — J. Immunology XVIII(2):153.1930.
361. *Reimann, H. A., Ulrich, H. L. & Fisher, L. C.* — J. Am. Med. Assn. XCVIII(22): 1875.1932.
362. *Reitano, U. & Boncinelli, U.* — Boll. Sez. Ital. IV(10):261.1932.
363. *Remlinger, P.* — Bull. Soc. Path. Exot. XXI(4):302.1928.
364. *Risquez, F. A.* — Cronica Med. - Quir. Habana LV(4):196.1929.
365. *Rochain, A., Sedallian, P. & Couture, E.* — C. R. Soc. Biol. CXI(38):817.1932.
366. *Ross, G. K.* — S. African Med. J. VI(14):453.1932.
- 367-368. *Rontchkowsky* — Hyg. & Epidem. Moscou, (2,4-5):29,45.1930.
369. *Rumreich, A., Dyer, R. E. & Badger, L. F.* — U. S. Public. Health. Rep. XLVI (9):470.1931.
370. *Salvioli, G.* — Boll. Inst. Sieroterap. Milanese III(1):43.1923.
371. *Sampietro, G.* — Annali d'Igiene XL(12):898.1930.
- 372-373. *Sato, K.* — Trans. Jap. Path. Soc. XXI:466.1931. — Dtsch. med. Wschr. LVII (21):892.1931.
374. *Schneider, L.* — Ann. Int. Med. (3):1263.1930.
375. *Scott, H.* — Bull. Mens. Off. Int. Hyg. Publ. XXII(8):1522.1930.

376. Scroggie, F. H. — J. Med. Assn. S. Africa V(24):809.1931.
377. Ségal, J. — Presse Méd. XL(47):926.1932.
378. Selivanoff, E. — C. R. Soc. Biol. XCIII(27):664.1925.
379. Sellards, A. W. — Am. J. Trop. Med. III:529.1923.
380. Sergent, Ed., Foley, H. & Vialette, Ch. — Arch. Inst. Pasteur Afr. du Nord I(3):218.1921.
381. Shelmire, B. & Dove, W. E. — J. Am. Med. Assn. XCVI(8):579.1931.
382. Sinclair, C. G. & Maxcy, K. F. — U. S. Publ. Health Rep. XL:241.1925.
383. Sonnenschein, C. — Ztschr. f. Immunitaetsf. LXIX(5/6):449.1931.
384. Souchard, L., Marneffe, H. & Lieuou — Bull. Soc. Path. Exot. XXIV(8):678. 1931.
- 385-386. Sparrow, H. — Arch. Inst. Pasteur Tunis XVI(1):33.1927; XVIII(1):1.1929.
387. Spencer, R. R. — Monta. St. Bd. Health Spec. Bull. (26):40.1923.
- 388-391. Spencer, R. R. & Parker, R. R. — U. S. Publ. Health Rep. XXXVIII(8):333.1923.; XXXIX(52):3251.1924.; XL(41):2159.1925.; XLI(35):1817. 1926.
- 392-393. Spencer, R. R. — J. Bact. XIII:42.1927. — J. Inf. Dis. XLIV(4):257.1929.
394. Spencer, R. R. & Maxcy, K. F. — U. S. Publ. Health Rep. XLV:440.1930.
- 395-397. Spencer, R. R. & Parker, R. R. — U. S. Publ. Health Serv. Hyg. Lab. Bull. (154):49, 60, 63.1930.
398. Steenis, P. B. van — Geneesk. — Tijdschr. v. Nederl. Indië LXIX(6):572.1929.
399. Storey, H. H. — 2e Congr. Path. Comparée (Paris) II:470.1931.
400. Strickland, C. — Far East. Assn. Trop. Med. Trans. 7th. Congr. II:517.1927.
- 401-402. Strong, R. P. — Int. J. Publ. Health I:7.188.1920.
403. Syssine, A. — Bull. Mens. Off. Int. Hyg. Publ. XXII:1306.1930.
404. Takahashi, K. & Hoschisaki, S. — J. Oriental Med. XIII.1930.
405. Takahashi, K. & Nagata, S. — J. Oriental Med. XIV:28.1931.
406. Tanaka, K., Kaiva, J., Teramura, S. & Kagaya, J. — Zbl. f. Bakt. Orig. CXVI (6/8):353.1930.
407. Tapelson, S. L. — Hyg. & Epidem., Moscou, (4-5):32.1930.
408. Toomey, N. — Ann. Int. Med. (5):1296.1932.
409. Toullec, F. — Bull. Soc. Path. Exot. XXIII(2):152.1930.
410. Trabaud, J. — Bull. Acad. Méd. CL(15):528.1929.
411. Tricoire, R. — C. R. Soc. Biol. CIV(24):983.1930.
412. Troisier, J. & Cattan, R. — C. R. Acad. Sc. CXCIII(1):91.1931.
413. Trout, J. McDonald & Pijper, A. — Lancet CCXXI(5648):1183-1931.
414. Trowell, H. C. — Kenya & East African Med. J. (5):142.1931.
415. Turner Jr., W. H. — China Med. J. XLV(2):148.1931.
416. Varela, G. — Gac. Med. Mexico LXIII(2):82.1932.
417. Védrenne, M. — Bull. & Mém. Soc. Méd. Hop. Paris XLVI(33):1747.1930.
418. Vielle, E. & Souchard, L. — Bull. Soc. Path. Exot. XXIV(4):302.1931.
419. Walker, E. L. & Sweeney, M. A. — Am. J. Trop. Med. XII(3):217.1932.
- 420-421. Weigl, R. — Bull. Acad. Polon. Sc. & Lettres :1-24.1930. in Bull. Inst. Pasteur XXX(13):651.1932. — C. R. Soc. Biol. CIII(10):823.1930.
422. Williams, E. G. — Virginia Med. Month. LVII:183.1930.
423. Wilson, C. J. — Ann. Rep. Med. Dept. Fed. Malay States :13.1930.
424. Winteler, L. — Schweiz. med. Wschr. LX(13):1172.1930.
425. Wolbach, S. B. & Todd, J. L. — Ann. Inst. Pasteur XXXIV(3):153.1920.
426. Wolbach, S. B. — J. Am. Med. Assn. LXXXIV(10):723.1925.

427. Wolff, J. W. — *J. Hygiene* XXXI(3) :352.1925.
428. Zinsser, H. & Batchelder, A. P. — *J. Exp. Med.* LI(6) :847.1930.
- 429-430. Zinsser, H. & Castaneda, M. R. — *J. Exp. Med.* LII(5,6) :649,865.1930.
- 431-432. Zinsser, H., Castaneda, M. R. & Seastone, C. V. Jr. — *J. Exp. Med.* LIII(3) : 325,333.1931.
- 433-436. Zinsser, H. & Castaneda, M. R. — *J. Exp. Med.* LIII(4) :493.1931.; LIV(1) :11. 1931. — *J. Immunology* XXI(5) :403.1931. — *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* XXIX(7) :840.1932.
437. Zozaya, J. — *J. Inf. Dis.* XLVI(1) :18.1930.
- 438-443. Edit. — Rapp. Épid. Mens. Soc. Nations VIII(12) :475.1929.; IX(12) :481.1930.; X(12) :469.1931.; XI(11-12) :271.1932. — *J. Amer. Med.* XCVI(14) : 1146.1931. — *Science* LXXIII(1886) :10.1931.

(Trabalho das secções de Virus e de Zoologia Médica
do Instituto Butantan, dezembro de 1932).