

IMUNIDADE ANTIDIFTÉRICA NA MÃE E NO RECÉM-NASCIDO SUAS RELAÇÕES COM O SCHICK TEST

POR

JANDYRA P. DO AMARAL & O. R. DE SOUZA E SILVA

(Do Laboratório de Bacteriologia do Instituto Butantan e Clínica Pediátrica,
Médica e Higiene Infantil da Escola Paulista de Medicina)

A primeira prova de imunidade antidiftérica natural data de 1894, quando ABEL (1), examinando os soros de 6 pessoas adultas, vê que eles podem proteger cabaias contra uma dose de culturas de bacilos diftéricos mortal para animais testemunhas. Pela primeira vez tinha sido revelado no sôro de indivíduos normais a presença de anticorpos diftéricos.

Nos anos seguintes (1895 e 1896) aparecem verificações semelhantes de WASSERMANN, ORLOWSKI, PISCHE e WUNSEHEIM. Logo depois RÖMER (2), estabelecendo sua nova técnica que permitia a dosagem de pequeninas quantidades de antitoxina no sôro, pela prova intracutânea em cobaias, e ainda o método de BELLA SCHICK (3), revelando no próprio homem o grau de imunidade apresentada, trouxeram enormes facilidades ao estudo da imunidade natural à difteria. Grande número de trabalhos se sucedem onde os pormenores já são focalizados. As comunicações de KARASAWA e SCHICK (1910), HALM (1912), R. OTTO (1910), PARK, ZINGHER e SERROTA (1914), VON DE GROER e KASSOWITZ (1917), etc., especificam que a antitoxina diftérica, que já existe no recém-nascido em título apreciável, diminui nos lactentes para passar a um mínimo nas crianças de 1 a 3 anos, aumentando depois para alcançar o grau máximo no adulto. O índice imunitário natural, que se estabelece no homem seguindo, de uma maneira geral, a curva estabelecida acima, sofre, porém, variações de acôrdo com as condições sociais do indivíduo e da coletividade, e ainda com relação às diferentes raças humanas.

Estatísticas realizadas no continente europeu e nos Estados Unidos têm provado que o índice imunitário é maior no homem da cidade que no do campo. Segundo ZINGHER, as crianças dos centros muito populosos de New York apresentar 83% de reações de Schick negativas em contraste com a porcentagem de 50% observada nos lugares menos habitados e de somente 23% para a criança da zona rural.

Com relação à raça, os trabalhos de KLEINE e KROO (4), GRASSET A. PARRET-GENTIL (5), J. CAUCHI e SMITH (6), referem um mais alto grau imunitário nos indivíduos de raça negra em detrimento dos brancos. KINNEARD (7) em estatísticas realizadas entre negros e brancos numa mesma região refere 90% de negros Schick negativos e somente 60% de brancos nas mesmas condições imunitárias.

NELLY e RAMON (8) em pretos do Congo Belga, constataram 95,7% de adultos e 78% de crianças com mais de 1/30 de unidade antitóxica, cifras estas bem mais elevadas que as existentes para pessoas da mesma idade constituintes das populações brancas.

Nossas estatísticas são bem resumidas com referência ao assunto.

DULL e FERREIRA (9) no Rio de Janeiro realizando a prova de Schick em 1217 pessoas de ambos os sexos e de diferentes idades, revelam 21,8% de Schick positivos, sendo que 12,4% são enquadrados nos adultos.

Em 1924, BORGES VIEIRA (11), resumindo estatísticas de CASTRO SIMÕES, CAVÂLCANTI, B. VIEIRA DE ALMEIDA e a do Posto Experimental, assinala a porcentagem de Schick positivos nas diferentes idades, encontrando entre 12 e 15 anos 21,5%; não faz referência, porém, ao test no adulto.

ULHOA CINTRA (12), em trabalho correlato com o assunto, ainda em São Paulo, refere 28,2% de adultos Schick positivos.

A curva de imunidade natural, bem conhecida hoje, se inicia no recém-nascido pela transmissão passiva dos anticorpos da mãe ao filho através da placenta. Se até 1923 havia alguma dúvida sobre a transmissão da imunidade antidiftérica na espécie humana por esta via, o trabalho de KUTNER e RATNER (13) focalizando o assunto não deixa a menor dúvida sobre a questão, demonstrando claramente esta transferência de antitoxina em quantidades praticamente iguais. Interessante será registrar o recente trabalho de SORDELLI (14), que levanta dúvidas sobre a questão, anotando títulos bem diferentes.

Esta imunidade inicial na vida da criança, que se intensifica ainda pelo aleitamento ao seio materno e que se esgota no prazo, de mais ou menos um ano, é readquirida depois ativa e gradativamente até a idade adulta pelo contato sucessivo com os germes causadores de infecções subclínicas, mas vacinantes.

Apesar de estar fora de dúvida de que a infecção desempenha o principal papel no aparecimento da imunidade à difteria, devemos citar outros fatores ainda não especificados; assim é que HIRSZFELD (15) e outros crem na possibilidade de fatores hereditários na determinação do aparecimento dos chamados anticorpos "normais". No caso particular da imunidade antidiftérica HIRSZFELD pretendeu demonstrar a correlação existente entre a herança das hemaglutininas (tipos sanguíneos) e da antitoxina diftérica (reação de Schick).

Entre nós ULHOA CINTRA (12) em sua tese de doutoramento estuda este assunto e confirmando as ideias de HIRSZFELD conclui que o problema da constituição sorológica" é de suma importância no aparecimento da imunidade antidiftérica no adulto.

Em nossa presente comunicação referiremos o resultado de 250 Schick tests realizados em adultos do sexo feminino, puérperas, e em seus respectivos filhos. Se bem que em pequena escala, acreditamos poder tirar conclusões, naturalmente com reservas, sobre o índice imunitário das mães e dos recém-nascidos em nosso meio. — As verificações foram realizadas em puérperas e recém-nascidos da Maternidade do Hospital São Paulo, de acordo com a técnica abaixo discriminada.

MÉTODOS

Técnica do Schick test — A reação de Schick foi feita de acordo com a técnica usual, inoculando-se, com seringa graduada em centésimos e agulha adequada, na derme da face anterior do antebraço, 0,1 cm³ de uma diluição de toxina diftérica em solução tampão de borato, segundo Moloney, representando 1/50 de D.L.M.. A estabilidade da toxina foi continuamente verificada não só em relação ao seu poder tóxico, como também quanto ao seu poder de combinação com a antitoxina, visando os preceitos recomendados pela Comissão de estandarização biológica da Liga das Nações.

O Schick test está baseado na particularidade de que uma determinada quantidade de antitoxina circulante, usualmente estabelecida como 1/30 ou 1/25 de unidade por cm³ de soro, é suficiente para salvaguardar a pessoa contra o risco de uma infecção diftérica.

A técnica do Schick test consiste na injeção intracutânea, na fase anterior do antebraço, de uma quantidade de toxina correspondendo a 1/50 da D.M.L. num volume de 0.1 cm³. Sendo o Schick test uma reação em que prevalece o fator quantitativo, importante se torna o uso de uma toxina acuradamente diluída e aferida, para que a reação tenha algum valor. Assim é, que, tanto o diluente como a diluição devem obedecer a condições já estipuladas e tidas como imprescindíveis.

A toxina usada foi por nós diluída em solução tampão de borato segundo a técnica de Moloney. Cuidados especiais foram tomados com o poder tóxico e sua estabilidade e ainda com o poder de combinação da toxina com a antitoxina padrão, visando a técnica de estandarização da Comissão Biológica da Liga das Nações. Assim é, que, pelo preparo da solução de toxina em meio adequado, e pela observação das dosagens exigidas, pudemos observar a estabilidade pelo espaço

de mais ou menos 6 meses da toxina padronizada, e ainda a porcentagem boa de reações que coincidiram com as dosagens diretas dos soros dos pacientes. Com o fito de distinguir a verdadeira reação produzida pela toxina de possíveis pseudo-reações, resultantes da irritação da pele por constituintes não tóxicos da cultura, foi injetada por via subcutânea, no braço oposto ao da prova, igual quantidade (0.1 cm³) da mesma toxina, mas inativada a 70° por 5 minutos. A leitura das reações foi feita durante o espaço de 4 dias, obedecendo ao seguinte critério:

1° — *Reação positiva* — No braço em que foi inoculada a toxina, aparece, 24 a 36 horas após, uma área circunscrita de eritema no local da injeção, área essa que aumenta de intensidade em coloração, e de tamanho até o 4° e 5° dia para, a seguir, ir desaparecendo gradativamente.

2° — *Reação negativa* — Neste caso há ausência de qualquer área vermelha ou de qualquer outra reação em ambos os braços.

3° — *Pseudo-reação* — Desenvolve-se igualmente em ambos os braços e nas primeiras 24 horas, uma zona vermelha circunscrita e mais azulada que desaparece com rapidez, tornando-se a pele normal no 3° ou 4° dia.

4° — *Reação combinada* — Esta reação é uma combinação da precoce pseudo-reação com o subsequente desenvolvimento da verdadeira reação à toxina; esta última pode ser lida sem dificuldades no 4° ou 5° dia.

5° — *Reação duvidosa* — Foi considerada reação duvidosa aquela que, não apresentando em 3, 4, ou, eventualmente, 5 dias os característicos de uma reação positiva não era totalmente inexistente, parecendo assim uma reação positiva dissimulada.

A falta de antitoxina foi indicada somente pelas reações positivas e combinadas.

Dosagem da antitoxina — As dosagens de antitoxina foram realizadas segundo a técnica usada para o Kellog test, misturando-se as partes iguais de diferentes diluições (1/1, 1/2, 1/5, 1/10, 1/100 e 1/150) do soro com uma diluição de toxina contendo 1/30 de L+ por cm³. As diluições referidas de soro correspondem respectivamente a 1/30, 1/15, 1/6, 1/3, 3 e 5 U. A. per cm³. De cada mistura, após contato de 1/2 hora à temperatura ambiente, injetaram-se 0,2 de cm³ na derme de cobaias de pêlo branco, pesando, em média, 350 g.

Os resultados das reações foram acompanhados até o 4° dia. Cada cobaia recebeu no máximo 5 inoculações da mistura soro + toxina, e uma inoculação de 0.1 cm³ de 1/30 do L+ da toxina que serviu como testemunha da reação, indicando a potência necrosante da toxina, de um lado, e de outro o índice reacional da cobaia.

Reação negativa — É aquela em que no local da inoculação nada de anormal se verifica ou apenas se nota uma área vermelha nas primeiras 24 horas, desaparecendo porém logo depois.

Reação positiva — A reação é positiva quando nas 24 e mais acentuadamente nas 48 ou 72 horas seguintes se nota, além da área vermelha inflamatória, uma zona de necrose no ponto de inoculação.

Sempre que a reação testemunha apresentou-se nítida, os resultados foram computados, pois as cobaias não são passíveis de apresentar falsas reações.

Quanto à colheita de sangue foi feita, no caso da mãe, por punção venosa nas veias mediana ou basílica do antebraço e no recém-nascido, da veia do cordão umbilical.

As amostras de sangue foram recolhidas em tubo estéril e os soros separados quer após a retração natural do coágulo, quer por centrifugação.

RESULTADOS E COMENTÁRIOS

Pela inspeção do quadro I verifica-se que em 121 mães, 94 apresentam imunidade à difteria (Schick negativas); 20 são sensíveis à toxina, não tendo, portanto, imunidade suficiente, e 7 apresentam-se com reações duvidosas. Nos recém-nascidos nota-se que o número de Schick negativos é maior (105), 15 apresentando reação positiva típica e aparecendo ainda 3 reações duvidosas.

QUADRO I

Relação entre as provas de Schick na mãe e no recém-nascido

	Reações Schick positivas	Reações Schick negativas	Reações duvidosas (atípicas)	Total
Mãe	20	94	6	121
Recém-nascido	15	105	3	123

Ainda com relação às reações, queremos referir, em destaque, reações atípicas do tipo bolhoso, que se apresentaram em 4 puérperas. Esta reação foi surpreendida pela primeira vez no 16º caso observado; no dia seguinte à prova, ao examinarmos a puérpera, notamos que no braço em que fôra praticado o test havia a zona avermelhada característica da reação positiva, e, no centro, uma pequena bolha simulando queimadura. Nos 2 dias subseqüentes, a bolha em questão aumentou de volume, para em seguida desaparecer em 2 ou 3 dias.

O controle foi negativo, e no recém-nascido a reação foi positiva com os característicos normais. Suspeitamos inicialmente que a reação estivesse ligada a qualquer infecção secundária da pele, não obstante o caráter aquoso do líquido da bolha, e a escrupulosa assepsia com que praticávamos todas as reações. A seguir, porém, novos casos surgiram (No. 26, 59 e 100) sempre com os mesmos característicos. Foi, então, que revendo a literatura em questão, encontramos referência a tal fato no trabalho de FISHER, RUBIN & GREENWALD (16) no qual os autores atribuem o aparecimento de tal reação a um fenômeno semelhante ao de Shwartzman, surgindo, porém, no curso de certas moléstias infecciosas agudas e podendo ou não, corresponder a reações positivas.

Fazendo referências unicamente a reações praticadas em crianças, afirmam que a dosagem do teor imunitário no soro revela pequenas quantidades de antitoxina circulante, suficiente, não obstante para conceder certo grau de imunidade. Devemos assinalar aqui, que nos casos por nós observados a dosagem de antitoxina no soro de 3 pacientes revelou um índice imunitário abaixo de 0.03, em um caso o nível se elevando entre 0.03 e 0.06. Em 3 dos pacientes a reação bolhosa corresponderia, portanto, a um grau insuficiente de imunidade, e, no quarto caso, estaria relacionada a um índice imunitário pequeno. Os exames clínicos não revelaram moléstia infecciosa aguda nas 4 pacientes, causa que os referidos autores apontam como provável na reação de tipo bolhoso. É bem verdade que a puerpera experimenta em seu organismo consideráveis alterações gerais e de vários órgãos em particular. Os exames clínicos, porém, de nada referiam de anormal nestas pacientes que as pudesse separar do grupo das 120 puerperas consideradas normais.

Preferimos, assim, registrar esta reação, sem tentar esclarecer por ora sua etiologia.

Queremos também fazer referência às reações observadas no antebraço controle, que enunciam a sensibilidade às proteínas do bacilo diftérico. Como era de esperar, nas mães (adultos) esta reação apareceu em número relativamente elevado, sendo em 14 mais ou menos intensa e observando-se em 7 reação ligeira. Nos recém-nascidos somente em 6 casos encontramos ligeira reação.

A relação entre a prova de Schick e o teor de antitoxina do soro foi estudada em 106 mães e 123 recém-nascidos, tendo os títulos antitóxicos de seus soros variado entre 0.033 a 5 unidades.

Pela comparação inicial entre as reações típicas e o teor de antitoxina circulante foram encontradas na puerpera 94 reações que se relacionavam de maneira perfeita com o título antitóxico do soro, sendo 14 positivas para soros de dosagens inferiores a 0.03, e 80 negativas correspondendo a índice imunitário acima deste limite.

Foram observadas, por outro lado, 4 reações positivas em relação com títulos antitóxicos baixos (> 0.03 e < 0.06), e 3 reações negativas com teor imunitário < 0.03 .

Devemos assinalar ainda 5 reações atípicas ou duvidosas que se relacionavam os títulos limítrofes (> 0.03 < 0.06).

Com referência aos recém-nascidos, em 123 reações realizadas, 120 se mostraram típicas, sendo que destas, 114 estão de acordo com as dosagens, sendo 101 negativas para soros de teor imunitário acima de 0.03, e 13 positivas para índices inferiores.

Devemos referir ainda 2 reações SCHICK positivas relacionadas com índices imunitários baixos (> 0.03 < 0.06) e 3 negativas para dosagens inferiores a 0.03.

A observação evidenciou ainda 3 reações atípicas ou duvidosas das quais 2 estão relacionadas em índices antitóxicos baixos (> 0.03 < 0.06) e uma com dosagem inferior a 0.03.

Os dados que acabam de ser referidos, vêm sumarizados no quadro II.

QUADRO II

Relação entre a prova de Schick e o teor imunitário do soro

	Reação Schick + com teor imunitário < 0.03	Reação Schick + com teor imunitário > 0.03 < 0.06	Reação Schick — com teor imunitário > 0.03	Reação Schick — com teor imunitário < 0.03	Reações duvidosas ou atípicas com teor imunitário > 0.03 < 0.06	Reações duvidosas ou atípicas com teor imunitário < 0.03	Total
puérperas	14	4	80	3	5		106
recém-nascidos	13	2	101	4	2	1	123

Considerando apenas as reações típicas, encontramos nas puérperas, em 101 reações, 94 relacionadas com a dosagem de antitoxina do soro e nos recém-nascidos em 120, 114 concordantes.

No recém-nascido, pois, em 120 reações típicas, só 6 se apresentaram em divergência com o título imunitário, isto é, 4 reações que deveriam teoricamente ser positivas não se comportaram como tal e em 2 casos com reação positiva, o soro revelou título > 0.03 < 0.06 .

Os resultados apresentados estão em contradição com os de vários autores que também estudaram a prova de Schick no recém-nascido (KELLOGG (19)

FRIEDBERGER e HEIM (20), OKELL (21), COOKE e SHARMA (22), entre outros) e que se referem à falta de sensibilidade da pele do recém-nascido à toxina diftérica, mesmo quando a antitoxina circulante está abaixo do mínimo determinado. SORDELLI (14) em recente trabalho confirma igualmente esta tese num grupo de 13 recém-nascidos sem antitoxina circulante, acometidos de coriza diftérico, em 11 dos quais observou reação de Schick negativa.

Não pretendemos infirmar teorias já provadas e aceitas; limitar-nos-emos unicamente a ressaltar que, em nossas verificações as disparidades não se mostraram tão intensas quanto se poderia calcular em face dos dados anteriormente apresentados. Assim é, que, em 17 recém-nascidos que deveriam apresentar reação positiva dada a ausência de antitoxina no soro, 13 se comportaram de maneira regular e 4 entraram no número dos insensíveis à toxina.

Assinalaremos ainda os vários resultados obtidos em relação à cor e à nacionalidade.

De 110 puérperas cujos soros foram examinados,

89	eram	brancas,
15	"	pretas,
14	"	pardas e
2	"	amarelas.

No que se refere à nacionalidade a grande maioria é de brasileiras (96) aparecendo 6 portuguesas, 4 talianas, 3 espanholas, 2 lituanas, 2 húngaras, 2 japonesas, 2 jugoslavas, 1 polonesa e 1 alemã.

Embora o número de dados seja insuficiente para um julgamento estatístico, é interessante discriminar as 17 reações de Schick positivas em relação à cor e à nacionalidade.

Assim, em 89 puérperas brancas a reação de Schick foi positiva em 10, registrando-se 2 reações positivas em pretas, num total de 15, 1 em amarela, num total de 2 e 2 em pardas, num total de 14.

Quanto à nacionalidade houve 14 reações positivas brasileiras, num total de 96, 1 em húngara, num total de 2, 1 em japonesa, num total de 2 e 1 em italiana, num total de 4.

Pelo exposto conclúe-se que foi impossível verificar qualquer correlação entre a positividade da reação de Schick e a raça ou a nacionalidade.

Com relação à prova de Schick no adulto, em 121 reações praticadas, 20 foram positivas e 7 duvidosas, sendo que destas, 5 como já foi anotado, correspondiam a mulheres com títulos antitóxicos baixos.

Podemos referir, pois, em nosso meio, uma porcentagem de 16,6 de Schick positivos para adultas, índice um pouco maior que o obtido por Dull e colaboradores no Rio de Janeiro.

Consideremos, finalmente, a relação entre os títulos antitóxicos verificados na mãe e no recém-nascido, que vêm resumidos no quadro III.

O estudo comparativo foi realizado em 110 soros, tendo as dosagens variado entre 0.033 e 5 unidades, pois, infelizmente, o material disponível não permitiu dosagens mais acuradas.

QUADRO III

Relação entre os títulos antitóxicos na mãe e no recém-nascido

Unidades	< 0.03	> 0.3 < 0.06	> 0.06 < 0.17	> 0.17 < 0.3	> 0.03 < 3	> 3 < 5	Total
mães e recém-nascidos	17	21	3	2	54	2	99

Dêstes 110 soros, 99 apresentaram títulos antitóxicos praticamente iguais na mãe e no recém-nascido.

Nos 11 soros restantes, em 9 o título do soro da veia do cordão (recém-nascido) é maior que o da mãe, em 2 aparecendo o caso inverso. Como, porém, o método empregado não permite uma aproximação maior dos resultados, não tendo eles variado além dos limites de uma diluição para a imediata, é possível que as discordâncias assinaladas sejam muito pequenas.

Se computarmos o total das 110 dosagens, verificamos que 17 soros de recém-nascidos e os soros de suas respectivas mães apresentam-se com título antitóxico abaixo de 0.03; ao que parece podemos julgar que a toda a mãe não imune corresponde um recém-nascido susceptível à difteria.

Nesta ordem de ideias é que SORRENTINO (23) propõe e estuda a vacinação antidiftérica em gestantes Schick positivas.

A análise do quadro III evidencia ainda que o maior número de títulos de soros se encontra na escala de dosagem entre 0.3 e 3 u.

Para economia de espaço, omitimos a observação minuciosa de cada caso em particular, com a descrição da reação observada e dos resultados de dosagem da antitoxina no soro sanguíneo da puérpera e do recém-nascido, protocolos êstes que se encontram arquivados, à disposição dos interessados, na Biblioteca do Instituto Butantan.

RESUMO E CONCLUSÕES

Foram realizadas provas de Schick em 123 puérperas e em seus filhos.

Simultaneamente foi feita a dosagem da antitoxina circulante no sangue mãe e no sangue do cordão umbelical.

Nos recém-nascidos foram encontradas 15 reações Schick positivas, 105 reações Schick negativas e 3 reações duvidosas.

Em 4 casos, nas mães, apareceram reações do tipo bolhoso, não apresentando as pacientes caráter de anormalidade orgânica que pudesse ser ligada à sua etiologia.

Nos filhos das citadas puérperas, a reação de Schick foi positiva, com os característicos normais.

Foram encontradas em 21 adultos reações evidenciando sensibilidade à proteína, sendo 6 de caráter ligeiro. Nos recém-nascidos só em 6 casos foram verificadas ligeiras reações no controle.

Pela dosagem direta da antitoxina em 106 soros de puérperas e em 123 de recém-nascidos ficou verificado que 17 mães e 18 recém-nascidos possuíam menos de 0.03 de unidade de antitoxina circulante.

No que se refere à prova de Schick no adulto com relação ao teor imunitário, ficou demonstrado mais uma vez que ela é de importância desde que praticada com técnica perfeita.

Quanto à prova no recém-nascido, não tivemos dados que pudessem afirmar a insensibilidade da pele à toxina diftérica, pois em 13 soros sem poder antitóxico, seus pacientes reagiram bem à toxina e apenas em 4 com título antitóxico inferior a 0.03 a reação foi negativa.

No recém-nascido, pois, uma reação de Schick positiva traduz, de uma maneira geral, falta de imunidade à difteria.

A recíproca também foi observada.

Parece-nos que as reações duvidosas ou atípicas estão geralmente em relação com os títulos imunitários limítrofes.

Pela comparação entre o teor imunitário das mães e dos recém-nascidos pudemos observar títulos antitóxicos praticamente iguais.

De um modo geral encontramos 16,6 de adultos susceptíveis à difteria em nosso meios, independentemente da raça ou da nacionalidade das pacientes.

A existência de 11% de recém-nascidos com teor de antitoxina circulante abaixo de 0.03, isto é, susceptíveis à difteria justifica a inclusão desta afecção nas preocupações de diagnóstico diferencial nessa idade.

BIBLIOGRAFIA

1. Abel, R. (1894). *Deutsche Med. Woschr.*, 20, 692.
2. Romer, P. H. (1909). *Zeitscher. f. Immunitätsf.*, 3, 208.
3. Schick, B. (1913). *Münch. Med. Woschr.*, 60, 2608.
4. Keine, F. K. & Kroó, H. (1930). *Deutsche Med. Woschr.* 56, 46.
5. Grasset, E. & Perret-Gentil, A. (1935). *C. R. Soc. Biol.*, 113, 1457.
6. Cauchi, J. & Smith, E. C. (1934). *The Lancet*, 227, 1393.
7. Kinneard, G. (1935). *Brit. Med. J.*, 1, 201.
8. Ramon, G. & Nélis, P. (1935). *Revue d'Immunologie*, 1, 431.
9. Dull, J. A.; Ferreira, M. J. & Parreiras, D. (1927). *J. Prev. Med.*, 1, 513.
10. Bayma, T. (1916). *Anais Paul. de Med. e Cir.*, 6, (4) :73.
11. Borges Vieira, F. (1924). *Bol. Inst. Hig. S. Paulo*, (21).
12. Barros U. Cintra, A. (1931). *Tese de doutoramento Fac. Med. S. Paulo*.
13. Kuttner, A. & Ratner, B. (1923). *Amer. J. Dis. Children*, 25, 413.
14. Sordelli, A. (1940). *Arqus. Inst. Biológico (S. Paulo)*, 11, 551.
15. Korszfeld, L. (1926). *Ergebn. Hyg. Bakt.*, 8, 367.
16. Fischer, A. E.; Rubin, B. & Greenwald, Ch. K. (1940). *Amer. J. Dis. Children*, 60, 304.
17. Taylor, E. M. & Moloney, P. J. (1937). *J. Immunol.*, 33, 901.
18. Fitzgerald, J. G.; Fraser, D. T. & McKinnon, N. E. (1938). *The Lancet*, 1, 391.
19. Kellog, W. H. (1926/27). *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, 24, 41.
20. Friedberger, E. & Heim, Fr. (1929). *Deutsche Med. Woschr.*, 55, 132.
21. Odell, C. C. (1932). *Lancet*, 1, 761, 815, 867.
22. Cooke, J. V. & Sharma, B. M. (1932). *Amer. J. Dis. Children*, 44, 40.
23. Sorrentino, G. (1931). *Pediatrics*, 39, 849.

(Recebido para publicação em dezembro de 1944).

