

HEMOCE - 14

H - 14

MARIA DA CONCEIÇÃO CALAND NORONHA

INCIDÊNCIA DE LEPTOSPIROSE EM DOADORES DE SANGUE

- Estudo realizado em dois bancos de sangue em Fortaleza - Ceará - Brasil

Trabalho apresentado como
requisito final ao Curso de
Especialização em Hematologia e Hemoterapia.
Convênio MEC/BIDIII/UFC.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

Fortaleza - Ceará

1986

Às minhas filhas :
Alessandra, Valesca
e Cláudia, razão da
minha vida.

A G R A D E C I M E N T O S

À DEUS, pela presença em todos nós.

Ao Professor José Murilo de Carvalho Martins, pela orientação deste trabalho, amizade e incentivo.

À Professora Maria da Silva Pitombeira, pela revisão final deste trabalho, amizade e confiança que sempre me dedicou.

Ao Professor Mário Rigatto, pelas valiosas sugestões na forma deste trabalho.

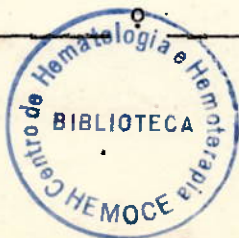
Ao Professor Roberto Cláudio Frota Bezerra, pela revisão da parte estatística.

À Professora Maria da Piedade Calmon Vergne, pelas sugestões e estímulo.

Ao Professor Bernardino Alves de Sousa Netto, pela prestímosa ajuda na tipagem das amostras de sangue.

Ao Professor Oswaldo de Oliveira Riedel, grande amigo, a quem devo a minha formação profissional.

Aos Drs. Ana Cesarina Oliveira Ponte, José Valmir Leal, Ormando Rodrigues Campos, Raimundo Apoliano de Albuquerque e Rosângela de Albuquerque Ribeiro, pela valiosa ajuda na obtenção das amostras de sangue.



Í N D I C E

RESUMO	01
INTRODUÇÃO	01
MATERIAL E MÉTODOS	02
RESULTADOS	03
DISCURSSÃO	08
CONCLUSÕES	10
SUMMARY	10
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	13

INCIDÊNCIA DE LEPTOSPIROSE EM DOADORES DE SANGUE

-Estudo realizado em dois Bancos de Sangue em
Fortaleza, Ceará, Brasil.*

Maria da Conceição Caland Noronha**

Dos 430 doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará, (HEMOCE) foi encontrado a positividade de 2,8% para aglutininas anti-leptospira. Além dos sorótipos autumnalis, bataviae, icterohemorrhagiae e javanica que já haviam sido detectados em pesquisa anterior, foi encontrado mais dois outros sorótipos: grippotyphosa e pyrogenes.

Estudo realizado anteriormente, dentre os 430 doadores do Banco de Sangue Universitário do Hospital das Clínicas Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, (HCWCUFC) atualmente desativado, a positividade daquelas aglutininas foi da ordem de 1.6%.

Comparamos a positividade das aglutininas anti-leptospira verificadas nos doadores, em ambos os bancos de sangue, correlacionando-a à alguns critérios epidemiológicos.

INTRODUÇÃO

Decorridos 100 anos desde quando, pela primeira vez, foi diagnosticada racionalmente a leptospirose humana ou doença de Weil, (15) o problema continua atual.

Desde então os pesquisadores estudaram exaustivamente o agente etiológico, assinalado em livros-textos pertinentes (6), (8), (20), (34), bem como em periódicos científicos especializados (7).

* Trabalho realizado no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará, (HEMOCE) Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas (DACT) do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal do Ceará (UFC) e no Departamento de Microbiologia e Parasitologia do Instituto Biomédico (DMPIB) da Universidade Federal Fluminense (UFF).

** Professor adjunto do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas do CCS da UFC.



A estrutura das leptospiiras foi esclarecida em microscopia eletrônica no Instituto Pasteur que, a respeito, publicou extenso e interessante trabalho (25).

Quanto ao diagnóstico laboratorial, várias tentativas foram realizadas no sentido de tornar prática sua execução (12). A reação macroscópica de aglutinação com antígeno de Leptospira biflexa foi tentada para despistamento de leptospiroses humanas (23). Também não faltou, em nosso País, exaustiva revisão de métodos laboratoriais de diagnóstico, como os de Santa Rosa (28) (30). Mas, indubitavelmente, Babudieri é autoridade nesse particular: seu trabalho, publicado no Boletim da Organização Mundial de Saúde, (OMS) (4) é tido como clássico.

O auxílio de exame laboratorial baseado em soro-aglutinação foi, sem dúvida, inestimável para a clínica (9) (29). Outros métodos mereceram a atenção dos estudiosos, como a dosagem de creatina fosfoquinase sérica (CPK dos autores anglo-saxônicos) e transaminases glutâmica - oxalacética (TGO-S) e pirúvica (TGP-S) para diagnóstico diferencial entre leptospirose e hepatite a vírus (21).

Realizamos inquérito sorológico de leptospirose em Fortaleza (27) estudando doadores de um banco de sangue.

No presente trabalho, utilizando as mesmas técnicas da pesquisa anterior (27) estendemos nosso inquérito aos doadores do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE) com a finalidade de verificarmos a incidência da leptospirose nesta outra população.

MATERIAL E METODOS

De 430 amostras de doadores do HEMOCE, colhidas em semanas subsequentes, de segunda a sexta feira para exames rotineiros de controle laboratorial, foram de cada uma separados 3 ml de sangue sem anticoagulante, destinados a esta pesquisa.

Obtida a retração do coágulo, retirava-se 0,5 ml do soro límpido com o qual eram embebidas tiras de papel de filtro 15 X 2 cm e, enxutas ao ar, ficavam separadas para ulterior remessa ao Laboratório de Leptospirose do Instituto Biomédico da Universidade Federal Fluminense, em Niterói.

Nesse Instituto o pesquisador dispõe de uma bateria de 18 cepas de leptospira procedente da OMS, cultivadas em meio de Stuart (27).

Estas cepas, adicionadas de 10% de um "pool" de soros de coelhos normais inativado a 56°C durante 60 minutos, são mantidas na temperatura de 28 a 30°C, e repicadas de 6 em 6 dias.

Antes de sua utilização, o exame microscópico revela o crescimento, ocorrência de aglutinação espontânea, pureza e densidade dessas culturas.

O método usado foi o da soro-aglutinação microscópica com antígeno vivo. Para realizá-lo as tiras de papel de filtro foram imersas em 49,5 ml de salina a 0,85% tamponada, obtendo-se a diluição de 1:100.

Adicionando-se 0,2 ml de cada um dos 18 antígenos para cada tubo contendo 0,2 ml do soro diluído a 1:100, era conseguida a diluição de 1:200.

Se as amostras examinadas denotavam positividade a este título, seriam submetidas a diluições ulteriores em progressão geométrica de razão igual a 2, até o limite provisório de 1:12.800.

Os tubos agitados delicadamente e colocados em estufa a 37°C durante 3 horas, podiam ter seu conteúdo examinado ao microscópio de campo escuro com ocular 10X e objetiva 20 ou 45X, de acordo com a necessidade.

O grau de aglutinação foi avaliado segundo o critério seguinte: para 25% de aglutinação o resultado foi expresso convencionalmente por uma cruz (+). Para as aglutinações de 50%, 75% e 75 a 100% foram usadas as convenções ++, +++ e ++++ respectivamente.

Como título final, era considerado o equivalente a ++ ou seja, 50%. Quando ocorria aglutinação representada por + ou seja, 25%, era repetido o exame.

As análises estatísticas dos resultados foram realizadas ao nível de significância $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS

Nas 430 amostras examinadas foi detectada positividade para os sorótipos: autumnalis e grippotyphosa uma vez; bataviae quatro vezes e icterohemorrhagiae, javanica e pyrogenes duas vezes cada sorótipo. Portanto, 12 no total (Tabela 1)

Destes sorótipos somente um, autumnalis e um, javanica acusaram positividade na titulação 1:400 e os demais na de 1:200 (Tabela 1)

Com relação ao número de doadores as porcentagens dos so-



TABELA I

Sorótipos e respectivas diluições verificados em amostras provenientes de 430 doadores de sangue.

Amostra nº	Sorótipo	Diluição
26	bataviae	1 : 200
38	bataviae	1 : 200
82	bataviae	1 : 200
128	javanica	1 : 200
141	autumnalis	1 : 400
183	pyrogenes	1 : 200
226	pyrogenes	1 : 200
272	javanica	1 : 400
311	icterohemorrhagiae	1 : 200
352	icterohemorrhagiae	1 : 200
368	bataviae	1 : 200
411	grippotyphosa	1 : 200



TABELA II

Positividade dos sorótipos em relação ao número de doadores de sangue.

Sorótipos	Titulações		Total	% em relação ao número de doadores examinados (n= 430)
	1:200	1:400		
autumnalis	—	1	1	0,2
bataviae	4	—	4	0,9
grippotyphosa	1	—	1	0,2
icterohemorrhagiae	2	—	2	0,5
javanica	1	1	2	0,5
pyrogenes	2	—	2	0,5
Total	10	2	12	2,8

TABELA III

Dados gerais dos doadores de sangue com positividade para aglutininas anti-leptospira

Numero de ordem do exame	Doador	Id.	Sexo	Profissão	Antecedentes			Ccr	Sorótipos	Soro - aglutinação
					ict.	Mi	Me Hmr IRA			
26	M.C.S.	22a	m	Agricultor	-	-	-	+	bataviae	1:200
38	J.M.S.P.	22a	m	Agricultor	-	-	-	+	bataviae	1:200
82	F.S.N.	33a	m	Pintor	-	-	+	+	bataviae	1:200
128	F.C.S.	22a	m	Estudante	-	-	-	+	javanica	1:200
141	E.N.S.	23a	m	Operário	-	-	-	-	autumnalis	1:400
183	M.M.C.S.	36a	m	Func. Público	-	-	-	+	pyrogenes	1:200
226	J.C.A.C	27a	m	Comerciante	-	-	-	-	pyrogenes	1:200
272	G.D.C.	22a	m	Estudante	-	-	-	-	javanica	1:400
311	L.C.R.O.	23a	m	Estudante	-	-	-	+	icterohemorrhagiae	1:200
352	A.M.S.	34a	m	Servente	-	-	-	-	icterohemorrhagiae	1:200
368	R.M.S.	38a	m	Pintor	-	-	-	-	bataviae	1:200
411	M.J.P.S.	27a	f	Doméstica	-	-	-	-	grippotyphosa	1:200

Abreviações:

Id - idade

Sx - sexo

p - anos

m - masculino

f - feminino

ict - ictericia

Mi - mialgia

Me - meningismo

Hmr - hemorragia

IRA - Insuficiência Renal Aguda

Ccr - Contato com rato (s)

TABELA IV

Doadores de sangue com positividade para aglutininas anti-leptospira, em função do contato ou não com animais domésticos e/ou ratos.

TIPOS DE CONTACTOS	DOADORES EXAMINADOS		DOADORES POSITIVOS	Respostas dos sorótipos às aglutinações anti-leptospira	
	n	%		SORÓTIPOS	TÍTULOS
com animais domésticos	135	31,4	3	autumnalis	1:400
				bataviae	1:200
				pyrogenes	1:200
com ratos	81	18,8	2	bataviae	1:200
				bataviae	1:200
com animais domésticos e ratos	115	26,8	4	bataviae	1:200
				icterohemorrhagiae	1:200
				javanica	1:200
				pyrogenes	1:200
Negam contato com animais domésticos e/ou ratos	99	23,0	3	grippotyphosa	1:200
				icterohemorrhagiae	1:200
				javanica	1:400
TOTAL	430	100,0	12	—	—



sorótipos foram: para autumnalis e grippotyphosa 0,2%; para ictero-hemorrhagiae, javanica e pyrogenes 0,5% e para bataviae 0,9%, per fazendo assim o total de 2,8% (Tabela II).

A positividade para aglutininas anti-leptospira foi con relacionada a algumas variáveis clínicas dos doadores: idade, se-xo, profissão, antecedentes patológicos e contato com ratos. Es-tes resultados estão expressos na Tabela III.

A positividade de aglutininas anti-leptospira em função do contato ou não, com animais domésticos e/ou ratos, está rela-cionada na Tabela IV. Observamos que um dos doadores com antece-dentes hemorrágicos foi positivo para bataviae.

DISCUSSÃO

A leptospirose é, de maneira geral, doença pouco lembra-da quer pelos clínicos, quer pelas autoridades sanitárias. Talvez isto ocorra em virtude da multiplicidade de formas clínicas além da escassez sintomatológica em certos casos, principalmente nas formas anictéricas (14).

No Nordeste já haviam sido detectadas, em Recife, epide-mias dessa zoonose de repercussão humana, algumas delas aparente-mente agravadas em virtude de enchentes. Assim, durante os meses de junho e julho de 1966 foram verificados 181 casos nos quais foi predominante o sorótipo icterohemorrhagiae (3).

Outro surto epidêmico ocorreu nesta mesma cidade nove a-nos depois, coincidentemente na vigência de enchentes. Predominou ainda desta vez o sorótipo icterohemorrhagiae encontrado em 55 dentre 435 soro-aglutinações realizadas (24).

As copiosas chuvas caídas no Nordeste até meados de 1985, determinando enchentes em seus grandes centros populacionais, For-taleza inclusive, parece terem provocado (como ressaltava o noti-ciário da imprensa leiga) agravamento de surto epidêmico no vizi-nho estado do Rio Grande do Norte (Mossoró) e Pernambuco (Recife). Como estas chuvas diminuíram muito em virtude do fim da estação invernal, não tiveram maior repercussão estes surtos epidêmicos.

Nessa época a mesma imprensa leiga, em Fortaleza, chama-va a atenção para a existência nesta área, de casos de leptospiro-se antes das chuvas. Depois destas, acentuavam os noticiários, ha-viam sido confirmados 14 casos dessa doença, segundo informação do diretor de Ações Básicas de Saúde local (O Povo - Edição do

dia 17 de maio de 1985.

Contrastando com esta verificação, a leptospirose nas outras capitais do país não parece estar vinculada a enchentes. Assim em São Paulo (1) (13), no Rio de Janeiro (31) e em Belo Horizonte (11) vários pesquisadores nada relataram a respeito. Tampouco pesquisas realizadas em Goiás (19) Rio Grande do Norte (18) e Paraná (32).

De nosso conhecimento, foram publicados, no Ceará, dois trabalhos sobre a sorologia da leptospirose. O primeiro, em 1963, para relatar a confirmação da existência dessa entidade mórvida no Cariri (10). O segundo, em 1984, para mostrar a incidência de leptospirose nos soros de doadores de um banco de sangue na área geográfica de Fortaleza (27), e enfatizando também a importância epidemiológica da leptospirose, no Ceará.

Nos Estados Unidos, apesar de excelentes condições sanitárias e rígido controle, graças a medidas profiláticas, parece estar a leptospirose em crescente expansão. Na região leste, mais precisamente na Nova Inglaterra são citadas epidemias relacionadas com a qualidade da água (2).

Em análise de 483 casos e no período de 12 anos, Heath ¹ et alii puderam detectar 14 casos nos quais foram isoladas várias cepas de leptospira (16) (17). Também aqui não se fala no relacionamento de surtos epidêmicos sob a influência de fenômenos meteorológicos, como as precipitações pluviais.

Na Inglaterra, durante o ano de 1982 foram assinalados ¹ 61 casos de leptospirose confirmados oficialmente (22) e 120 em ¹ 1983, dos quais 8 infecções foram contraídas em soldados estacionados fora das ilhas Britânicas (26). Também nestes trabalhos não há nenhuma referência à relação com precipitações pluviais.

O trabalho de Bermam et alii: em 150 soldados americanos examinados que serviram no Vietnã do Sul, dois tiveram icterícia posteriormente confirmada ser leptospirose (5).

A leptospirose é muitas vezes pobre em sintomas e o diagnóstico se torna mais difícil, como num caso de artrite reativa no qual havia concomitantemente abscesso pulmonar (33).

Na pesquisa bibliográfica nada pôde ser encontrado de autores estrangeiros quanto a leptospirose em doadores de sangue.

Em nosso País, três foram os trabalhos divulgados neste particular: os de Santa Rosa (30), de Sousa Netto (apud 27) e de Riedel et alii (27).



De 364 doadores estudados por Santa Rosa et alii, foi encontrada a positividade de 1%, em diluições iguais ou superiores a 1:200 referentes às espécies: Leptospira icterohemorrhagiae, Leptospira canicula e Leptospira grippotyphosa, valores relativamente inferiores aos obtidos em nosso meio (30).

Santa Rosa et alii, em 1970, estudou 1766 amostras de soro humano provenientes de diferentes comunidades, encontrando os seguintes resultados: trabalhadores de limpeza pública 9,7%, trabalhadores na rede de esgotos 0,5% e trabalhadores de campo 5,4% (29).

A comparação da positividade dos sorótipos, assinalada no trabalho de Riedel et alii (27), com os da presente pesquisa pode ser visualizada na figura 1. O cotejo dos resultados positivos da sorotipagem e respectivas titulações em ambos os trabalhos, está expresso na tabela V.

O tratamento estatístico, dos trabalhos referidos, apresentou as proporções de 7/430 e 12/430, sem diferença estatística significativa.

CONCLUSÕES

Dos 430 doadores examinados, 12 apresentaram positividade para aglutininas anti-leptospira representada de 2,8%.

Do exposto pode-se deduzir não ser desprezível a frequência de doadores de sangue com aglutininas anti-leptospira em Fortaleza. Impõe-se deste modo, maior vigilância na triagem do sangue de doadores, devendo-se acrescentar as demais verificações de rotina, a reação específica para aglutininas anti-leptospira.

Existe programação para pesquisa da incidência de leptopirose, em outras comunidades.

SUMMARY

According to former study shared by the Author, 430 donors of a local University blood bank, now closed (Hospital das Clínicas Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (HCWCUFC), positivity of leptospiral agglutinins was found to be as high as 1.6%.

CONVENÇÕES

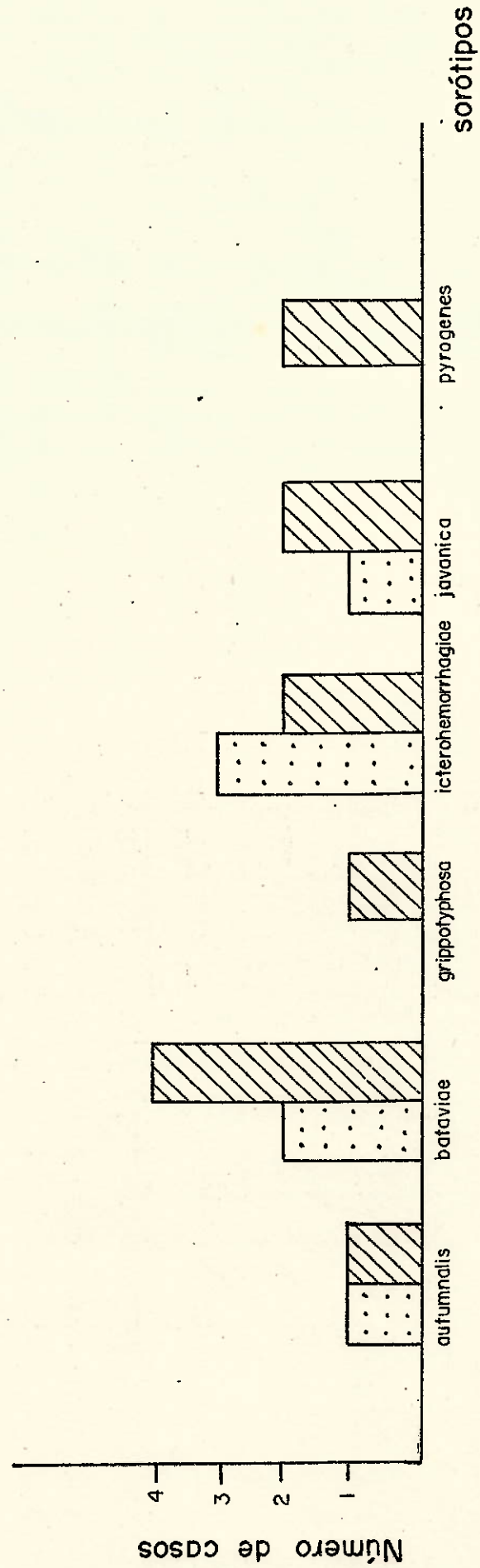
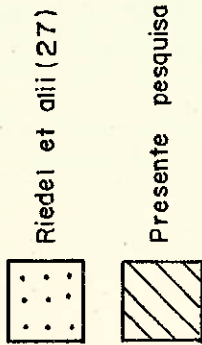


FIGURA I - Estudo comparativo da positividade de sorótipos assinalada no trabalho de Riedel et alii, (27) e o da presente pesquisa.



TABELA V

Comparação dos resultados positivos de sorotipagem e respectivas titulações de Riedel et alii (27) com os da presente pesquisa.

Sorótipos	Número de sorótipos* Riedel et alii (27)	Presente pesquisa	T i t u l a ç õ e s		Percentagem em relação ao número de doadores	
			Riedel et alii (27)	Presente pesquisa	Riedel et alii (27)	Presente pesquisa
autumnalis	1	1	1:200	1:400	0,2	0,2
bataviae	2	4	1:200	1:200	0,5	0,9
grippotyphosa	—	1	—	1:200	—	0,2
icterohemorragiae	3	2	1:200(2) 1:400(1)	1:200	0,7	0,5
javanica	1	2	1:200	1:200(1) 1:200(1)	0,2	0,5
pyrogenes	—	2	—	1:200	—	0,5
T o t a l	7	12	—	—	1,6	2,8

* Num total de 430 doadores

In this research, performed at other local blood bank (Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HENOCE)), the same number of donors, submitted to a similar examination, showed incidence of 2.8% positivity concerning those agglutinins. Furthermore, in addition to serovars autumnalis, bataviae, icterohemorrhagiae and javanica, detected previously in the former research, the Author was able to discover grippotyphosa and pyrogenes as well.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - AMATO NETO, V.; ÁVILA, CaA; KAWARABAYASHI, M. Meningite por Leptospira: casuística derivada, na cidade de São Paulo de surto epidêmico de doença meningocócica. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 24 (5):322-5, 1982.
- 2 - ANDREW, E.D. & MARROCCO, G.R. Leptospirosis in New England. JA MA, 238(19):2027-8, 1977.
- 3 - AZEVEDO, R. & CORRÊA, M.O.A. Considerações em torno de epidemia de leptospira na cidade de Recife em 1966. Aspectos epidemiológicos, laboratoriais e clínicos. Rev. Inst. Adolfo Lutz, 28:85-111, 1968.
- 4 - BABUDIERI, B. Laboratory Diagnosis of Leptospirosis. Bull WHO, 24:45-8, 1961.
- 5 - BERMAN, S. J.; TSAI, C.C; HOLMES, K.; FRESH, J. W.; WATTEN, R. H. Sporadic anicteric leptospirosis in South Vietnam. A Study in 150 patients. Ann. Int. Med., 79:167-73, 1973
- 6 - BIER, O. Espiroquetas e espiroquetoses. In: —. Microbiologia e imunologia. 23. ed rev. ampl. São Paulo, Melhoramentos, 1984. 1234 p. cap. 36. p. 742-7.
- 7 - BLACKMORE, D. K. & SCHOLLUM, L. M. Risks of contracting leptospirosis on the dairy farm. NZ Med. J.; 95(716):649-52, 1982.



- 8 - BURNETT, G.W.; SCHERP, H.W.; SCHUSTER, G.S. Espiroquetas e espiroquetoses, In:-. Microbiologia oral & doenças infecciosas. 4 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1978 756p.cap. 35. p. 569-67

- 9 - CAMARGO, M.C.C.; FIGUEIREDO, G.M.VENEZIANI, P.; OKI, S. Leptospirose. Rev. Paul. Méd. 101(2):74-6, 1983.

- 10 - CASTRO, R.M. & CORRÊA, M.A.O. Inquérito sobre leptospiroses realizado no vale do Cariri, Estado do Ceará, pela III Bandeira Científica do Centro Acadêmico Oswaldo Cruz da Universidade de São Paulo. Rev. Méd. São Paulo. 47:190-2, 1963.

- 11 - CORDEIRO, F. & SULZER, C.R. Leptospira interrogans, serovar Copenhageni, isolated from a dog in Belo Horizonte, Brazil. Rev. Microbiol. São Paulo 14(1):38-41, 1983:

- 12 - CORRÊA, M.O.A; NATALE, V.; SADATSUNE, T.; FLEURY, G.C. Valor prático do uso da Leptospira semaranga PATOC I no diagnóstico, das leptospiroses humanas. Rev. Inst. Med. São Paulo. 12 (4): 284 -7, 1970.

- 13 - FOCACCIA, R; BAZONE, J.R.C.; HYAKUTAKE S.; MAZZA, C.C.; FELDMAN, C.; VERONESI, R. Leptospiroses. Estudo sorológico entre habitantes de ilhas do litoral sul do Estado de São Paulo, Rev. Inst. Adolfo Lutz, 39 (1): 7-23, 1979.

- 14 - GONCALVES, A.J.R.; LAZERA, M.; PINTO, A.M.M.; ANDRADE, J. Leptospiroses: visão das formas graves. Estudo de 38 casos numa série de 124 no Hospital Estadual São Sebastião. Arq. Bras. Med. 57 (5): 214-6, 1983.

- 15 - GSELL, OTTO. The history of leptospirosis: 100 Years. Zbl. Bakt. Hyg. A 257: 473-8, 1984.

- 16 - HEATH JR, C.W.; ALEXANDER A.D.; GALTON, M.M. Leptospirosis in the United States- Analysis of 483 cases in man, 1949 - 1961. N. Engl.J.Med., 273(16) 857-63, 1965.
- 17 - HEATH JR, C.W.; ALEXANDER, A.D.; GALTON, M.M. Leptospiroses in the United States (Concluded)- Analysis of 483 cases in man, 1949-1961. N. Engl.J.Med. 273 (17): 915-22, 1965.
- 18 - HYAKUTAKE, S.; SANT'ANNA, I.V.A.B.; LIMA, D.P.C. Investigação sorológica sobre leptospiroses em um grupo populacional do Rio Grande do Norte, Brasil. Rev.Inst.Adolfo Lutz 38 (1): 3-8,1978.
- 19 - HYAKUTAKE, S. & BARBOSA, W. Inquérito sorológico para leptospirose em Goiânia-Goiás (1972). Contribuição para o estudo epidemiológico das leptospiroses em Goiás. Rev.Pat.Trop. 3 (4): 347- 54, 1974.
- 20 - JAWETZ, E.; MELNICK, J.L.; ADELBERG, E.A. Espiroquetas e outros microrganismos espiralados. In:- Microbiologia Médica. 15. ed- Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1984. 568 p.cap. 20. p. 269- 71
- 21 - JOHNSON JR, W.D.; SILVA, I.C.; ROCHA, H. Serum creatine phosphokinase in leptospirosis. JAMA 233 (9) 981-2, 1975.
- 22 - LEPTOSPIROSIS, Reference Laboratory and communicable Disease Surveillance Centre (PHLS). Leptospirosis in man, British Isles; 1982. Br Med.J. 287: 1365-6,1983.
- 23 - NICOLESCU, M.; PO, A.; ANDRARSCU, N.; MARINCA, F. The macroscopic agglutination reaction With Leptospira biflexa, antigens used as a screening test for the human leptospirosis. Arch. Roum. Pathol. Exp. Microbiol. 41 (1): 5-10, 1982

- 24 - OLIVEIRA, V.J.C.; ROCHA, J.M.B.; SILVA, G.B.; CABRAL, C.L.N. Considerações sobre novo surto epidêmico de leptospirose humana na Grande Recife, Brasil, em 1975. Rev.Ind.Adolfo Lutz, 37: 33-6, 1977
- 25 - PILLOT, J.& RYTER, A. Structure de spirochètes 1. Etu de des genres Treponema, Borrelia et leptospira au microscope électionique. Ann Inst. Pasteur, 108(6): 791-804, 1965.
- 26 - PUBLIC Health Laboratory Service Leptospira Reference Unit. & The Public Health Laboratory Service Comuicable Disease Surveillance Centre Leptospirosis IN MAN, British Isles, 1983. Br.Med.J., 288:1984-5, 1984
- 27 - RIEDEL, O.O.; SOUSA NETTO, B.A.; NORONHA, M.C.C.; SILVA, V.F.P. Inquérito sorológico de leptospirose em Fortaleza, Ceará, Brasil. I- Incidência em doadores de sangue. Rev.Med.Univ.Fed. Ceará, 24 (1): 51-7, 1984.
- 28 - SANTA ROSA, C.A. Diagnóstico laboratorial das leptospiroses. Rev. Microbiol. 1 (2): 97-109, 1970
- 29 - SANTA ROSA, C.A.; COSCINA, A.L.; CASTRO, A.F.P.; SILVA, A.S.; QUEIROZ, J.C. Pesquisa de aglutininas anti-leptospira em soros de trabalhadores de diversas profissões. Rev.Microbiol. 1 (1): 19-24, 1970.
- 30 - SANTA ROSA, C.A.; KIPNIS, J.; OSELKA, G.W.; TCHERNIACOVSKI.; AMATO NETO, V. Verificação de reações de sorro-aglutinação para o diagnóstico da leptospirose positiva, entre doadores do banco de sangue de São Paulo, Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 3 (1): 31, 1969.



- 31 - SILVA, J.P.; PAIVA, L.M.; SOUSA NETTO, B.A.; SILVA, J.B.G.; COURA, J.R. Estudo preliminar das leptospiroses no Estado do Rio de Janeiro. Rev. Soc. Bras. Trop. 2 (6): 317-37, 1968.
- 32 - VASCONCELOS, L.M. Contribuição à soroepidemiologia da leptospirose - Infecção no Município de Londrina, Paraná. Belo Horizonte, 1981. Tese (Mestrado) Instituto de Ciências Biológicas.
- 33 - WINTER, R.J.D.; RICHARDSON, A.; LEHNER, M.J.; HOFFBRAND, B.I. Lund abscess and reative arthritis: rare complications of leptospirosis. Br. Med. J., 288:448-9, 1984
- 34 - WISTREICH, G.A. & LECHTMAN, M.D. Doenças bacterianas do trato gastrointestinal. In:-. Microbiologia das doenças humanas. 2. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1980. 661 p. cap. 35 p.511-7.