

HEPATITE DE LÁBREA. ESTUDO DE REVISÃO EM VISCEROTOMIAS HEPÁTICAS DOS ANOS DE 1934 A 1940

Leonidas Braga DIAS (1) e José Rodrigues COURA (2)

R E S U M O

Para verificar a possibilidade de uma anterior existência e diversificada distribuição da Hepatite de Lábrea, histopatologicamente descrita na década de 60, foram revistas amostras de viscerotomias hepáticas provenientes da Amazônia, acumuladas entre os anos de 1934 e 1940 e originalmente rotuladas como Atofias Hepáticas. De 28 amostras estudadas, 11 apresentaram as características microscópicas hoje atribuídas à Hepatite de Lábrea; 5 outras exibiram algumas, mas não todas as características desta hepatite; 5 amostras corresponderam e permaneceram como de hepatite por Tetracloreto de Carbono; e as 7 amostras restantes apresentaram os achados habituais das necroses maciças ou submaciças mais frequentemente devidas aos vírus das Hepatites A e B. Nesta pequena amostragem, foram identificados um caso de 1935, 3 de 1936, um de 1937, 5 de 1938 e um de 1940, não somente de áreas brasileiras, como também da Colômbia e do Perú. É de se concluir, portanto, que há mais longo tempo e em mais ampla abrangência, a Hepatite de Lábrea compromete as populações amazônicas. Estudos recentes indicam, nesta forma de hepatite, uma constante participação do antígeno de superfície do vírus da Hepatite B, bem como a associação deste ao antígeno Delta, pelo que se acredita à tal associação a gravidade e a alta letalidade da Hepatite de Lábrea, além de se pressupor uma longínqua presença dos dois antígenos na Amazônia.

I N T R O D U Ç Ã O

A partir da descrição das lesões hepáticas determinadas pelo vírus da Febre Amarela por ROCHA LIMA, demonstrado o seu caráter patognomônico e reconhecido, em sucessivos trabalhos, o seu valor diagnóstico **post mortem**, há mais de 50 anos tem sido acumulada, no Brasil, uma vasta amostragem de viscerotomias hepáticas, que tem servido para identificar novos casos, focos ou surtos ocasionais da doença, como também revelado outras condições mórbidas com expressões histopatológicas hepáticas peculiares, entre as quais as hepatites não amarílicas, como hepatites tóxicas e outras presumidamente virais.

De longa e indeterminada data, provavelmente desde o ano de 1927, segundo BOSHELL⁶, no Estado do Amazonas, tem ocorrido surtos de uma hepatopatia clinicamente confundível com a Febre Amarela, aparentemente circunscrita às áreas dos rios Juruá e Purus, em especial ao Município de Lábrea e conhecida como "FEBRE NEGRA".

Remontando a épocas simultâneas ou próximas às de ocorrência no Brasil, hepatites não amarílicas também foram descritas e investigadas na Colômbia^{2,3}.

Em ocasiões mais recentes, no Estado de Rondônia, surtos de hepatites de progressiva

(1) Pesquisador do Núcleo de Patologia Regional e Higiene da Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brasil
(2) Prof. Titular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Diretor do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

exacerbação da mortalidade foram observados, alguns com aspectos similares aos de ocorrência no Município de Lábrea¹³.

Também na Guiana, PELLETIER & col.¹⁸, diagnosticaram hepatites por eles indicadas como de características semelhantes às de Hepatite de Lábrea.

Tais circunstâncias criaram uma série de questionamentos até agora não esclarecidos, dentre os quais o mais significativo, sem dúvidas, o da etiologia dessas hepatites. Outros, como o tempo de existência do problema, a sua distribuição geográfica e eventuais peculiaridades clínicas também aguardam respostas, principalmente pela frequência com que elas se mostram graves e fatais.

Procurando atender a uma parcela de tantas as que poderão ser desdobradas e vir a ser estudadas, recorreremos ao acervo de viscerotomias do INSTITUTO OSWALDO CRUZ (Rio de Janeiro), repositório de amostras procedentes de todo o território brasileiro e, em limitadas épocas, também de outros países sulamericanos, com o propósito de rever os aspectos histopatológicos das Atrofias Hepáticas, sabidamente expressões das mais graves formas de hepatites, restringindo, contudo, o presente estudo a uma parte do material procedente da Amazônia.

MATERIAL E MÉTODOS

Orientados por relatório de MADUREIRA PARÁ¹⁷, não publicado, referente aos casos de Atrofias Hepáticas diagnosticados por viscerotomias e coletados no período de 1930 a 1940, foram levantados os dados atribuídos aos estados brasileiros do Amazonas, Mato Grosso e Acre, e aos vizinhos países Colômbia e Perú, e conseguidas 28 amostras para estudo.

As amostras corresponderam a lâminas histológicas originais e blocos de inclusão em parafina. Algumas lâminas originais foram desmontadas e recoradas, por se apresentarem desbotadas, e os blocos proporcionaram a preparação de novas lâminas. Foram utilizadas apenas as colorações de Hematoxilina de Harris-eosina e tricromica de Gomori.

A amostragem submetida à revisão microscópica compreendeu casos de 1934 a 1940.

Os critérios para a identificação histopatológica da Hepatite de Lábrea, como originalmente descritos por um de nós (L.B.D.)¹⁰ e consagrados por outros^{1,8,11,12,14,19,20}, estão representados por extenso envolvimento parenquimatoso hepático de distribuição uniforme em todos os lóbulos, sem distribuição zonal em que, após uma necrose lítica centrozonal, todos os hepatócitos remanescentes exibem degeneração multivacuolar, resultante de infiltração gordurosa em pequenas gotas e degeneração hidrópica provável, dando aos hepatócitos aspecto de "células em aranha", conforme chamaram MADUREIRA PARÁ¹⁷ e GAST-GALVIS¹⁵, ditas "células em mórula" pelos Autores contemporâneos, segundo a descrição original de DIAS¹⁰. Aliam-se a estes achados, sinais de regeneração hepatocitária, mesmo em células vacuoladas, regeneração canalicular, infiltração celular portal, predominantemente mononuclear, com algumas células monocitóides semelhantes aos chamados virocitos, com ocasional presença de neutrófilos e de alguns eosinófilos; também nos sinusóides os mesmos elementos celulares reacionais poderão ser encontrados, em menor densidade; há desorganização das trabéculas, porém não há colapso evidente da trama reticular; não há sinais de colestase ou esta é mínima e ocasional. Alguns casos, principalmente nos indivíduos de mais idade, apresentam hepatócitos retraídos, arredondados, imitando os corpúsculos de Councilman. As células de Kupffer mostram hiperplasia e hipertrofia.

RESULTADOS

MADUREIRA PARÁ¹⁷, no estudo das Atrofias Hepáticas, de acordo com critérios por ele ajuizados, as subdividiu em 4 grupos a saber: **Atrofia Aguda Genuína (AAG)**, **Atrofia Subaguda de regeneração parenquimatosa (ASP)**, **Atrofia Subaguda de regeneração intersticial (ASI)** e **Atrofia Aguda tipo tetracloreto (AAT)**. Dos 61 casos oriundos das áreas amazônicas por nós estudadas (Tabela I), apenas obtivemos 28 amostras, com exemplares dos quatro grupos e dos quais, os 5 de AAT foram revistos somente para conhecimento dos Autores e confronto com os demais tipos citados (Tabela II). Da amos-

T A B E L A I

Distribuição de 61 casos de atrofias hepáticas pela procedência e por grupos histopatológicos

Procedência	AAG	ASP	ASI	AAT	Totais
Amazonas	12	8	3	3	26
Acre	0	2	1	2	5
Mato Grosso	1	1	1	2	5
Colômbia	4	9	1	2	16
Perú	5	3	1	0	9
Totais	22	23	7	9	61

AAG — Atrofia Aguda Genuína

ASP — Atrofia Subaguda de regeneração parenquimatosa

ASI — Atrofia Subaguda de regeneração intersticial

AAT — Atrofia Aguda tipo tetracloreto

Obs.: Tabela composta com os dados de MADUREIRA PARÁ¹⁷

T A B E L A II

Distribuição de 11 casos de Hepatite de Lábrea pela procedência e em relação aos grupos histopatológicos originais d'entre os 28 casos revistos

Procedência	HL/AAG	HL/ASP	HL/ASI	AAT(§)	Totais HL/outras
Amazonas	3/7	2/5	0/1	1	4/14
Acre	—	1/1	0/1	2	1/4
Mato Grosso	0/1	0/1	—	2	0/4
Colômbia	0/1	3/3	—	—	3/4
Perú	2/2	—	—	—	2/2
Totais	5/11	6/10	0/2	5	11/28

(§) Casos de AAT revistos para reconhecimento histopatológico, não confrontados com HL (Hepatite de Lábrea). Demais legendas como na Tabela I

tragem recolhida para revisão, 11 casos foram reconhecidos como de Hepatite de Lábrea (HL), tal como hoje está estabelecido e correspondentes a 5 de AAG e 6 de ASP. Em conjunto, os 11 casos apresentaram fisionomia histopatológica pouco variável, perfeitamente reconhecível dentro dos critérios diagnósticos da HL, com a participação constante e difusa das "células em mórula" (Figs. 1 a 4), ainda que, no **Caso 4**, uma estreita faixa perilobular tenha mostrado alguns hepatócitos pouco comprometidos ou mesmo livres de vacuolização, e, o **Caso 8**, alguns raros e esparsos focos de infiltração gordurosa dos hepatócitos nos moldes da esteatose hepática nutricional mesclados com a degeneração microvacuolar preponderante.

Como elementos adicionais aos típicos da HL, alguns hepatócitos bastante retraídos, arredondados e moderadamente eosinófilos, lembrando corpúsculos de Councilman (Fig. 3, seta), foram ocasionalmente observados em alguns casos. Os **Casos 1 e 11** apresentaram o

maior grau de destruição hepatocitária, com indícios de colápo parenquimatoso. No **Caso 6**, os espaços porta se apresentaram discretamente ampliados por proliferação fibroblástica, contando ainda com a presença de histiócitos fagocitando pigmento malárico. O mesmo pigmento parasitário foi também encontrado, em células de Kupffer, neste último caso e nos **Casos 1 e 4**. No **Caso 2** foi possível observar colestase em grau mínimo, representada por microtrombos biliares.

Nas 12 amostras restantes os achados histopatológicos corresponderam àqueles vistos nas Hepatites A e B, embora em 5 delas, dos grupos AAG e ASP, uma população variável e discreta de hepatócitos com microvacuolização tenha aparecido, desacompanhada das demais características da HL.

Escassos dados complementares ficaram registrados, estando reunidos na Tabela III, de onde se conclui que 6 casos pertenciam ao sexo feminino e 5 ao masculino. Apenas dois pacientes ultrapassavam a idade de 20 anos, com os extremos de 2 e 35 anos, não havendo indicação de idade para o **Caso 2**, para o qual, também, não houve indicação do tempo de doença. Excluídos o **Caso 2** (desconhecido) e o **Caso 6** (43 dias), este motivo de discussão posterior, o tempo médio de doença foi de 5 dias para os 9 casos restantes.

Das amostras brasileiras, 4 tiveram procedência de localidades do rio Juruá (Carauari, Cruzeiro do Sul e João Pessoa, esta atualmente denominada Eirunepé) e as outras 2 de Boca do Acre, no rio Purus.

Um caso nacional e dois colombianos apresentaram associação à malária, sem haver indícios de que a morte dos pacientes ou a grave lesão hepática possam ser atribuídas aos plasmódios.

DISCUSSÃO

Com esta revisão histopatológica, quase conseguimos superpor à tradição oral das populações ribeirinhas dos rios Juruá e Purus àquelas informações registradas por BOSHELL⁶, no rio Purus, para o reconhecimento de uma época mais remota para a presença da FEBRE NEGRA ou HL em áreas brasileiras da Amazônia. Este Autor indicou 1927 como o ano da ocorrência dos primeiros casos de HL na bacia do Purus. SANTOS¹⁹, ao historiar o seu **Caso 4**,

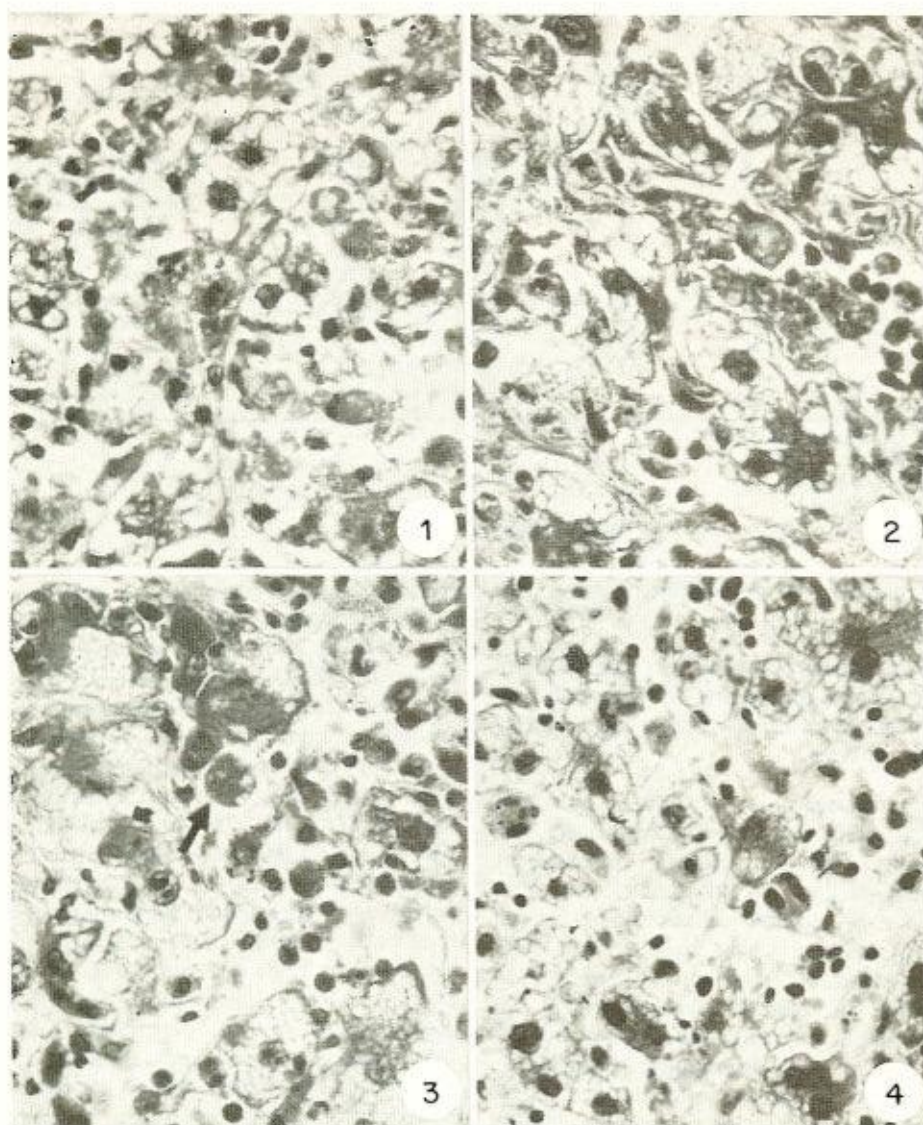


Fig. 1 — Caso 1, de 1935, Carauari, rio Jurua, Amazonas

Fig. 2 — Caso 11, de 1940, Boca do Acre, rio Purus, Amazonas

Fig. 3 — Caso 4, de 1936, Villavicencio, Colômbia

Fig. 4 — Caso 5, de 1937, Iquitos, Perú.

Nas quatro figuras observam-se aspectos da degeneração multivacuolar dos hepatócitos, constituindo as "células em mórula", tendo ainda, a Fig. 3 (seta), um hepatócito retraído, de aparência corpuscular e imitando um corpúsculo de Councilman. A presença de alguns mononucleares pode ser observada nos sinusóides. Hematoxilina-eosina. Aumento aproximado, 560 X

nos deu indicações de um provável caso anterior, ao dizer que um tio desse paciente, em 1926, "havia falecido aos 32 anos, com icterícia, vômito negro e agitação", manifestações em parte coincidentes com aquelas observadas na HL. O espaço aproximado de uma década ainda se interpõe entre as informações de ambos os in-

vestigadores citados e o que agora documentamos. Dificilmente este período será reduzido na constatação dos fatos. Acreditamos, também, ser impossível encontrar elementos semelhantes e perfeitamente resguardados, pois somente a partir de 1932 e 1933, amostras de viscerotomias passaram a ser regularmente reco-

T A B E L A III
 Alguns dados sobre os 11 casos identificados como Hepatite de Lábrea

Caso	Sexo	Idade /anos	Dias de doença	Ano	Diagnóstico original	Procedência
1	M	8	4	1935	AAG(*)	Carauari, Amz. ¹
2	M	?	?	1936	ASP	? (Mal. Fruit Co.) Colômbia
3	M	17	7	1936	ASP	Cruzeiro do Sul, Acre ¹
4	M	35	8	1936	ASP(*)	Villavicencio, Colômbia
5	F	2	2	1937	AAG	Iquitos, Perú
6	F	7	43	1938	ASP(*)	Arataca, Colômbia
7	F	9	4	1938	ASP	Boca do Acre, Amz. ²
8	F	7	4	1938	AAG	Contamana, Perú
9	F	20	4	1938	AAG	João Pessoa, Amz. ¹
10	F	23	7	1938	AAG	João Pessoa, Amz. ¹
11	M	17	10	1940	ASP	Boca do Acre, Amz. ²

(*) Presença de pigmento malárico

1. Localidade do rio Juruá

2. Localidade do rio Purus

Legendas como na Tabela I

Obs.: Tabela composta com os dados de MADUREIRA PARÁ¹⁷

lhidas nos estados do Amazonas e Acre, respectivamente.

Para a casuística nacional, ao que tudo indica, pela primeira vez foram comprovados casos de HL originários do rio Juruá, com 4 amostras representativas.

Também, conseguimos constatar, para outras áreas da Amazônia, fora dos limites do Brasil, o mesmo problema, situação pressuposta mas até então carente de um estudo comprobatório. DE PAOLA & col.⁷, dispendo de "uma pequena amostra" de viscerotomias para revisão, não chegaram a confirmar a existência de HL entre casos de hepatites procedentes da Colômbia, embora suspeitas pudessem ser formuladas baseadas no que assinalaram BAUER & KERR² em seus estudos de uma doença febril de etiologia desconhecida de ocorrência em algumas localidades colombianas. Agora, conseguimos destacar 3 casos de HL entre as atrofias hepáticas de procedência colombiana, como outros 2 de procedência do Perú, com datas contemporâneas às dos casos brasileiros.

Clínica e laboratorialmente, em muitos casos, a HL se apresenta indistinguível de outras hepatites fulminantes (BENSABATH & DIAS⁵), havendo, contudo, algumas peculiaridades que, nesta forma particular de hepatite, ressaltam e indicam o seu diagnóstico, presentes nos 11 casos aqui revelados, apesar de serem extremamente limitadas as informações contidas no relatório de MADUREIRA PARÁ¹⁷. O maior envolvimento de crianças e adultos jovens e a curta

sobrevida após a instalação de seus mais significativos sintomas, são duas destas peculiaridades. DIAS & MORAES¹², nos 10 casos procedentes do rio Purus, diagnosticados como HL, apenas encontraram um ultrapassando a idade de 20 anos e, entre os 2 casos de Rondônia com a mesma configuração histológica, uma era de uma criança de 3 anos, com a média de 11 anos para os 12 casos, a sobrevida média desses casos foi estimada em 4 dias. Nos 7 casos de ANDRADE & col.¹, as médias de idade e de tempo de doença foram de 8 anos e 4 dias. Nos 6 casos de BENSABATH & DIAS⁵, o mais velho contava com 20 anos, com a média de 9 anos, e a sobrevida média 5 dias. Em 2 casos comprovados de HL procedentes de Codajás (Amazonas), relatados por FONSECA & col.¹⁴, as idades encontradas foram de 8 e 7 anos e ambas as crianças morreram no segundo dia de doença. Para os 11 casos de idades conhecidas na amostragem que agora apresentamos, a média é de 13 anos, superior às até aqui apresentadas, fato em parte dependente de um dos pacientes contar com 35 anos. Quanto ao nosso Caso 6, distoante dos demais quanto à sobrevida (43 dias), é provável que grande parte das queixas iniciais de sua doença tenham tido origem na infecção malárica de que era portador, anatomicamente comprovada, confundindo-se aos sintomas da posterior intercorrência de hepatite, esta responsável pelo êxito letal. Excluídos este caso e o Caso 2, para o qual não há indicação do tempo de doença, a sobrevida média ficou em 5 dias. Pelo que registra a literatura nacional, os nossos 11 casos, mesmo ocor-

ridos há quase 50 anos atrás, mantém uma estrita concordância com os casos mais recentes.

Quanto ao sexo, os nossos 11 casos apresentaram uma distribuição equilibrada, embora com predomínio do sexo feminino. Reunidos os dados de DIAS & MORAES¹², ANDRADE & col.¹, BENSABATH & DIAS⁵, FONSECA & col.¹⁴, observa-se o predomínio do sexo masculino, com 19 dos 27 casos por eles apresentados.

Para justificar os efeitos patogênicos capazes de induzir o hepatócito à morfologia de "células em mórula", com aspectos reconhecidos e destacados entre as hepatopatias graves clinicamente confundíveis com a Febre Amarela²⁰, causas tóxicas foram aventadas^{6,7,8}, como também há muito persistia a idéia de um agente viral indeterminado ou mesmo já conhecido, porém de patogenicidade modificada por circunstâncias associadas^{5,12}. Uma estreita relação vem sendo repetidamente encontrada entre as hepatites na Amazônia, principalmente a FEBRE NEGRA, e o AgHBs^{3,4,5}, permitindo "concluir que a Hepatite de Lábrea (Febre Negra) é uma hepatopatia com manifestações encefalopáticas associada ao vírus da Hepatite B e a fatores coadjuvantes que estão sendo estudados"⁵.

Entre os pressupostos fatores associados, vem surgindo informações sobre o antígeno Delta, presente em "uma epidemia grave de hepatite com a ocorrência de alta letalidade entre uma população indígena no ocidente da Venezuela"⁹, para a qual HADLER¹⁶ relatou a presença de células multivacuoladas, para um de nós (L.B.D.) semelhantes às "células em mórula" da HL. BENSABATH³ já constatou a presença do antígeno Delta em portadores do AgHBs entre residentes de Boca do Acre, localidade do rio Purus de onde procederam 2 casos de HL aqui apresentados. Nos diz BENSABATH³ que "O antígeno, pesquisado em soros não concentrados, foi detectado em um caso de hepatite aguda e em um caso de febre negra de Lábrea" e que "Anticorpos anti-delta foram encontrados em 3 soros dos 13 portadores assintomáticos, em 3 dos 8 pacientes com hepatite aguda e em todos os soros dos pacientes com hepatite crônica".

Estas últimas informações nos levam a acreditar no agente Delta como elemento modificador da fisionomia clínica e presumivelmente também da morfologia do que só recentemente se convencionou chamar Hepatite de

Lábrea, certamente um problema bem mais antigo e bem mais difundido na Amazônia, como agora estamos comprovando.

SUMMARY

Labrea hepatitis. A revision of hepatic viscerotomy studies in specimens collected during the years from 1934 to 1940

Hepatic viscerotomy specimens collected in the Amazon during the years from 1934 to 1940 with the diagnosis of hepatic atrophy were re-examined to investigate the occurrence and distribution of Labrea hepatitis, a condition first described histopathologically in the 1960s decade. Of 28 samples examined, 11 showed microscopic features presently considered as characteristic of Labrea hepatitis. Of the remaining samples, 5 showed some but not all characteristic features of this disease, 5 showed massive or submassive hepatic necrosis usually associated with viral aetiology.

We conclude that the occurrence of Labrea hepatitis precedes its original description and extends beyond Amazonian regions of Brazil, to Colombia and Peru, being within the small number of samples studied in 1935 (1 case), 1936 (3 cases), 1937 (1 case), 1938 (5 cases) and 1940 (1 case).

Some recent studies suggest a constant participation of HBs and Delta antigens associated with the morbidity and mortality of Labrea hepatitis.

AGRADECIMENTOS

Somos gratos ao Dr. Hélio Geli Pereira, virologista do Instituto Oswaldo Cruz, pela revisão crítica do trabalho e pela versão do RESUMO para o inglês.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDRADE, Z. A.; SANTOS, J. B.; PRATA, A. & DOURADO, H. — Histopatologia da hepatite de Lábrea. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 16: 31-40, 1983.
2. BAUER, J. H. & KEER, J. A. — Una enfermedad pirética confundida con la fiebre amarilla en la costa del Atlántico de Colombia. *Bol. Of. San. Panamer.* 12: 693-715, 1935.
3. BENSABATH, G. — Presença do Agente Delta associado-VHB em residentes do Município de Boca do

- Acre, micro região do Purus, Amazonas. Nota Prévia. PROGRAMA E RESUMOS, XIX Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Rio de Janeiro, 1983, pp. 150-151.
4. BENSABATH, G. & BOSHELL, J. — Presença do antígeno "Austrália" (Au) em populações do interior do Estado do Amazonas, Brasil. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 15: 284-288, 1973.
 5. BENSABATH, G. & DIAS, L. B. — Hepatite de Lábrea (Febre Negra de Lábrea) e outras hepatites fulminantes em Sena Madureira, Acre e Boca do Acre, Amazonas, Brasil. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 25: 182-194, 1983.
 6. BOSHELL, J. M. — Estudos sobre a "febre negra" ou hepatoencefalopatia amazônica. Relatório interno apresentado ao Instituto Evandro Chagas da Fundação SESP, Belém, 1970. Não publicado.
 7. DE PAOLA, D.; PINHEIRO, A. F.; DIAS, L. B. & LACERDA, P. R. S. — A "febre negra" da Amazônia. Sua possível significação. *Hospital* (Rio) 17: 123-131, 1967.
 8. DE PAOLA, D.; STRANO, A. J. & HOPPS, H. C. — Labrea Hepatitis (Black Fever). A problem in Geographic Pathology. *Int. Pathol. (IAP Bull.)* 9: 43-49, 1968.
 9. DEINHARDT, F. & GUST, I. D. — On behalf of the participants in informal WHO meeting on Viral Hepatitis. *Bol. Epidemiol.* XIV 25: 1-5, 1982. (Tradução).
 10. DIAS, L. B. — Labrea hepatitis. In Belém Virus Laboratory Annual Report. Belém, Pará, Fundação SESP, pp. 78-79, 1966.
 11. DIAS, L. B. — Hepatites na Amazônia. *Rev. Pa. Med.* 3: 7-21, 1981.
 12. DIAS, L. B. & MORAES, M. A. P. — Hepatite de Lábrea. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 15: 86-93, 1973.
 13. DIAS, L. B. & PINHEIRO, F. — Hepatite no Território de Rondônia. *Bol. Epidemiol.* 4: 69-71, 1969.
 14. FONSECA, J. C. F.; FERREIRA, L. C.; GUERRA, A. L. P. S.; PASSOS, L. M. & SIMONETTI, J. P. — Hepatite fulminante e Febre Negra de Lábrea. Estudo de 5 casos procedentes de Codajás, Amazonas, Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 16: 144-147, 1983.
 15. GAST-GALVIS, A. — Viscerotomia en Colombia (Resultado del examen histopatológico de 22 000 muestras de higado humano). *Rev. Méd. (Bogotá)* 553-554: 1-44, 1945.
 16. HADLER, S. C. — Informação pessoal.
 17. MADUREIRA-PARÁ, J. F. — Relatório de Estudos sobre todos os casos de atrofia hepática existentes na coleção de amostras de tecidos do Laboratório de Histopatologia do SEFFA para o período de 1930 a 1940. Rio de Janeiro, 1941. Não publicado.
 18. PELLETIER, L.; LECANTE, A.; DESTOMBES, P. & SÉRIÉ, Ch. — La fièvre noire amazonienne en Guyane Française? *Arch. Inst. Pasteur Guyane Française et l'Inini* 21 (Pub. n.º 518): 79-82, 1982.
 19. SANTOS, J. B. — Febre Negra na região de Lábrea, Amazonas. Estudo clínico, epidemiológico e histopatológico. [Tese de Mestrado]. Universidade de Brasília, DF, 1978.
 20. STRANO, A. F.; DOOLEY, J. R. & ISHAK, K. G. — Manual sobre la Fiebre amarilla y su diagnóstico diferencial histopatológico. Washington, Publicación Científica de la OPS, N.º 299, 1975.

Recebido para publicação em 5/4/1984.