

HEPATITE DE LÁBREA

Leônidas Braga DIAS (1) e Mário A. P. MORAES (2)

RESUMO

Os aspectos microscópicos do fígado de 10 indivíduos falecidos de hepatite de Lábrea, todos procedentes do rio Purus, Estado do Amazonas, e de 8 indivíduos do Território Federal de Rondônia, falecidos de hepatite clinicamente semelhante à de Lábrea, são descritos e comparados com aqueles vistos em outras hepatopatias. Como resultado desse estudo, consideram os Autores haver, na hepatite de Lábrea, um quadro histopatológico típico, caracterizado principalmente pela existência de grande número de células volumosas e multivacuoladas, as chamadas células "em aranha" ou células "em mórula", evidentemente hepatócitos alterados. O quadro muito especial sugere que essa hepatite representa uma entidade clínico-patológica distinta, cujo agente causal, provavelmente um vírus, deve ser pesquisado. Com base na histopatologia, foi possível aos Autores demonstrar que dos oito casos procedentes do Território Federal de Rondônia apenas dois poderiam ser enquadrados na hepatite de Lábrea. O fato evidencia a importância dos achados microscópicos na confirmação do diagnóstico da doença.

INTRODUÇÃO

Febre de Lábrea, Febre negra de Lábrea e Hepatite de Lábrea são os nomes usados hoje para designar uma entidade grave, quase sempre mortal, que há cerca de 40 anos vem atacando, sob a forma de micro-epidemias, as populações ao longo dos rios Purus e Juruá, no Estado do Amazonas. As vítimas têm sido principalmente crianças e adultos jovens. É comum, quando a doença aparece em uma casa, morrerem todas as crianças, sem que os pais manifestem qualquer perturbação. Esta maior resistência dos adultos sugere que, apesar da alta mortalidade verificada nas epidemias, casos menos graves devem ocorrer, endemicamente, e que passam despercebidos pela semelhança clínica com outras doenças regionais.

Embora pouco estudada e muitas vezes confundida com a hepatite a vírus, sabe-se que a febre de Lábrea tem uma evolução rápida, de 2 a 6 dias, encerrando-se em geral com

a morte do doente em estado comatoso, precedido de uma fase de agitação psicomotora violenta. Como sintomas iniciais apresentam os doentes náuseas, anorexia, fotofobia, indisposição acentuada e vômitos. Nem sempre há febre. Quando esta aparece atinge valores de 38 a 39°C, no máximo. O período de incubação, através da observação de dois casos oriundos de Lábrea e falecidos em Manaus (onde não existe a doença), foi estimado em 60 dias¹⁰.

Nas formas rapidamente fatais, cujo desenlace se faz em menos de 48 horas, surgem vômitos hemorrágicos, negros (os habitantes do rio Purus dizem que os pacientes "vomitam o fígado"), muito impressionantes, a ponto de fazer com que a moléstia fosse divulgada pela imprensa, durante a epidemia verificada no ano de 1963, em torno de Lábrea, como "febre negra" e "vômito negro". Antes era

Universidade Federal do Pará — Centro de Ciências Biológicas. Belém, Pará, Brasil

(1) Professor Assistente

(2) Professor Adjunto

ela conhecida como hepatite do Juruá ou do Purus.

Quando o desenrolar do quadro é menos dramático, surgem icterícia, dores abdominais e diarreia. RODRIGUES Filho & col.¹⁵ referiram, na maioria dos casos que puderam acompanhar, a presença de adenomegalia submandibular ou cervical; observaram ainda elevação da bilirrubina, aumento das transaminases, hipergamaglobulinemia e leucopenia — ou normopenia — com linfocitose.

As primeiras referências sobre a natureza desta doença foram feitas pelo antigo Serviço Nacional de Febre Amarela, com base nas viscerotomias praticadas para confirmar-se a suspeita de febre amarela silvestre. Afastada a hipótese do vírus amarílico, concluiu-se por uma forma fulminante de hepatite a vírus. A conclusão se firmou nos diagnósticos histopatológicos de MADUREIRA PARÁ^{8,9} em fígados obtidos por viscerotomia na região amazônica. Os laudos de Madureira Pará excluíam a febre amarela e apontavam como causa uma necrose aguda genuína do fígado.

A experiência por nós acumulada nestes últimos anos, a semelhança na evolução dos casos e, principalmente, a constância nos achados histopatológicos, permitem-nos distinguir a hepatite de Lábrea das outras hepatopatias observadas na Amazônica e alhures. Trata-se de uma nova entidade, cujo agente etiológico, certamente um vírus, resta ser identificado.

MATERIAL E MÉTODOS

O material utilizado neste estudo constou de dez amostras de fígado de indivíduos do rio Purus e seus afluentes, falecidos de hepatite de Lábrea durante surtos epidêmicos, e de oito amostras de indivíduos falecidos em Porto Velho, Território Federal de Rondônia, de hepatite considerada como semelhante à hepatite de Lábrea. O Quadro I mostra um resumo dos casos.

As amostras foram obtidas por viscerotomia, à exceção do caso 2, em que foi feita a necropsia, por ter a paciente vindo para Belém sem sintomas, adoeceu e faleceu nesta cidade.

O caso 3 é o mesmo caso A de De PAOLA & col.⁴.

Achados Histopatológicos

Nos dez casos procedentes do rio Purus, as variações encontradas no quadro histopatológico são mínimas, de modo que a descrição de um deles, a seguir, pode ser aplicada, quase sem distinção, para todos os demais.

Com fraco aumento, percebe-se logo que há uma redução do parênquima hepático, pela aproximação e maior número aparente dos lóbulos. Os espaços portais, em consequência, estão mais perto das veias centrolobulares. A disposição trabecular dos hepatócitos foi perdida, não se reconhecendo as traves de Remak. É impossível dizer-se, por outro lado, qual a zona do lóbulo mais atingida pelas alterações hepatocelulares; o dano parece ser igual do centro à periferia do mesmo. Na parte mais externa vêem-se estruturas de aparência acinosa ou canalicular, representativas da atividade regeneradora do fígado. Fenômenos congestivos, ocasionalmente, realçam o centro do lóbulo. Mais raramente aparecem sinais de infiltração hemorrágica intralobular. Os espaços portais, sem exceção, estão marcados por infiltração celular, com pequena variação de densidade de um para outro. Com aumento maior, vê-se que o dano parenquimatoso reduziu acentuadamente a população de hepatócitos, porém não existem sinais das células sacrificadas. As que não foram lisadas, em sua quase totalidade, exibem variações moderadas de tamanho, tendendo para o aumento de volume, com participação igual do citoplasma e do núcleo. Nesses hepatócitos alterados, há a presença característica de diversos vacúolos, que não modificam a posição do núcleo, o qual permanece central ou ligeiramente excêntrico, nunca achatado contra a membrana plasmática, como ocorre na chamada infiltração gordura. Tais células, quando numerosos os vacúolos, assumem um aspecto por nós denominado "em mórula", se se leva em conta a transformação vacuolar do citoplasma, ou de células "em aranha"⁶, se a atenção se fixa no núcleo e nos restos citoplasmáticos dispostos entre os vacúolos. Muito raramente, observa-se redução do volume das células e condensação hialina do citoplasma, sugerindo a formação de corpúsculos de Councilmann.

Os métodos para gordura evidenciaram que um grande número de vacúolos, mas não to-

QUADRO I

Caso	Sexo	Idade	Tempo de doença	Procedência
01	F	11	5 dias	Santa Cruz, rio Pacιά
02	F	09	4 dias	Idem. Óbito em Belém-Pará
03	F	12	4 dias	Gaivota, rio Ipixuna
04	M	06	5 dias	Tocantins, rio Pacιά
05	M	03	5 dias	Nova Santana, rio Tapauá
06	M	23	2 dias	Santa Clara, rio Purus. Óbito em Manaus-Amazonas
07	M	09	3 dias	S. Luís de Cassianã, rio Purus
08	M	01	5 dias	S. Luís de Cassianã, rio Purus
09	M	17	4 dias	S. Luís de Cassianã, rio Purus
10	M	15	4 dias	?, rio Purus
11	M	26	?	Território de Rondônia
12	M	33	15 dias	Rio Madeirinha, Território de Rondônia
13	M	03	3 dias	Seringal Boa Vista, T. Rondônia
14	M	42	?	Território de Rondônia
15	M	22	?	Porto-Velho, Território de Rondônia
16	M	13	?	Território de Rondônia
17	M	36	?	Território de Rondônia
18	M	(adulto)	?	Território de Rondônia

dos, contêm substâncias lipídicas. Os que não tomam os corantes parecem corresponder à degeneração hidrópica. É interessante que, apesar da degeneração, as células "em mó-rula" podem apresentar-se em mitose ou com duplo núcleo, o que demonstra sua capacidade regenerativa.

Entre as células presentes nos lóbulos, vêm-se ainda histiócitos ou macrófagos, além de células de Kupffer hipertrofiadas. Estas são, por vezes, de difícil identificação, parecendo células hepáticas degeneradas. Pode haver infiltração leucocitária intralobular, ou a simples presença de leucócitos nos sinusóides. Predominam entre eles os mononucleares, al-

guns de grande porte, com núcleo redondo e bem nítido. Os neutrófilos são raros e se dispõem mais frequentemente nas porções perilobulares. É constante, embora varie de densidade, a infiltração celular portal. Aí predominam os linfócitos e outras células mononucleadas. São raros os neutrófilos e excepcionais os eosinófilos. Na periferia do lóbulo, as estruturas de aspecto canicular ou acinoso, já mencionadas, aparecem formadas por células menores que os hepatócitos normais, de citoplasma denso, núcleo compacto e grande nucléolo. Exibem pequena variação de forma e tamanho. São raramente vacuolizadas, em contraste nítido com as demais células do

lóbulo, as células “morulares” ou “em aranha”. Os cortes impregnados para evidenciação da trama reticular revelaram que a mesma é frouxa, de malhas largas, as quais por vezes insulam os hepatócitos.

Não foram observados fenômenos de colestase.

Os oito casos procedentes do Território de Rondônia mostram variações na intensidade e no tipo das lesões, não havendo em nenhum deles uma configuração histopatológica superponível integralmente aos achados do rio Purus e seus afluentes. Os casos 11 e 13 são os que mais se aproximam da febre de Lábrea:

Caso 11 — A amostra não foi bem preservada. Apesar da autólise acentuada, podem-se distinguir células de aspecto morular. A lesão atinge os lóbulos por inteiro. Há discreta infiltração linfocitária nos espaços portais e ausência de colestase.

Caso 13 — A amostra, ao contrário da anterior, está bem conservada. Nos cortes, vê-se uma lesão difusa, pan-lobular, com desorganização do arranjo trabecular do parênquima. Existem células de aspecto morular, embora não dominantes, e células em degeneração hialina ocasionais. Os espaços de Kiernan exibem reação mesenquimatosa, com infiltrado denso, predominantemente linfocitário. Colestase ausente.

Nas amostras dos outros casos o aspecto é diferente. Nos casos 12, 14 e 16 observa-se uma predominância de lesões degenerativas, de tipo lítico, mais intensas nas porções centrolobulares. Eventualmente, há a presença de células multivacuoladas que imitam a degeneração morular. O colapso parenquimatoso nas áreas atingidas é evidente, encontrando-se mesmo áreas desprovidas de células ou exibindo apenas restos celulares. Há proliferação canicular, infiltração celular portal de intensidade variável e raros focos de hemorragia. A colestase está presente sob a forma de trombos biliares e impregnação das células degeneradas por pigmento castanho-claro.

O caso 18 mostra o mesmo quadro histopatológico dos três casos anteriores, porém com um grau de lesão bem maior. Em algumas áreas, a destruição lobular e o colapso parenquimatoso foram quase totais. Há numerosas células com degeneração pigmentar e outras de aspecto hidrópico, tipo células “em ba-

lão”. A colestase é nítida, e nos espaços portais vêem-se infiltrados linfocitários de intensidade média.

A amostra do caso 15 revela lise completa do parênquima hepático, o órgão sendo reconhecido apenas pelos espaços portais com seus elementos típicos. Não se percebe feição lobular pelo colapso total dos lóbulos. Presença de congestão e hemorragia. As hemácias mostram o fenômeno da falcemia.

O caso 17 compreende uma discreta hepatite focal, de caráter benigno, provavelmente não relacionada com etiologia viral. O êxito letal ocorreu, com certeza, na vigência de outra entidade mórbida.

COMENTARIOS

A hepatite de Lábrea, pela sua histopatologia, difere completamente das hepatites tóxicas e virais conhecidas. Embora rotulada frequentemente de hepatite a vírus, — com a qual apresenta, do ponto de vista clínico, muita semelhança, exceto a alta mortalidade, — difere da mesma pelo aspecto visto nos cortes do fígado dos pacientes. Na hepatite infecciosa clássica, é ocasional o achado de infiltração ou degeneração gorda, referida até agora somente em crianças. A quase totalidade dos Autores descreve como características principais desse tipo de hepatite a degeneração hidrópica e a degeneração hialina, aquela levando à formação de células “em balão”, e esta, à formação de corpúsculos de Councilmann. Não se vêem elementos “em mórula”. Deve-se destacar a preferência da hepatite infecciosa pelo centro do lóbulo. Por outro lado, é freqüente a colestase, devida, nas fases mais iniciais, ao edema intracelular.

Os caracteres de uma outra virose, a febre amarela silvestre, principalmente a necrose médio-zonal e a presença de corpúsculos de Councilmann, afastam-na completamente da febre de Lábrea.

As hepatites causadas por agentes químicos estão perfeitamente definidas em seus aspectos microscópicos, os quais não têm semelhança maior com as da hepatite de Lábrea. Aqueles agentes como o clorofórmio, o tetracloreto de carbono, o álcool e o trinitrotolueno determinam necrose central, precedida de degeneração gorda das células desta zona do

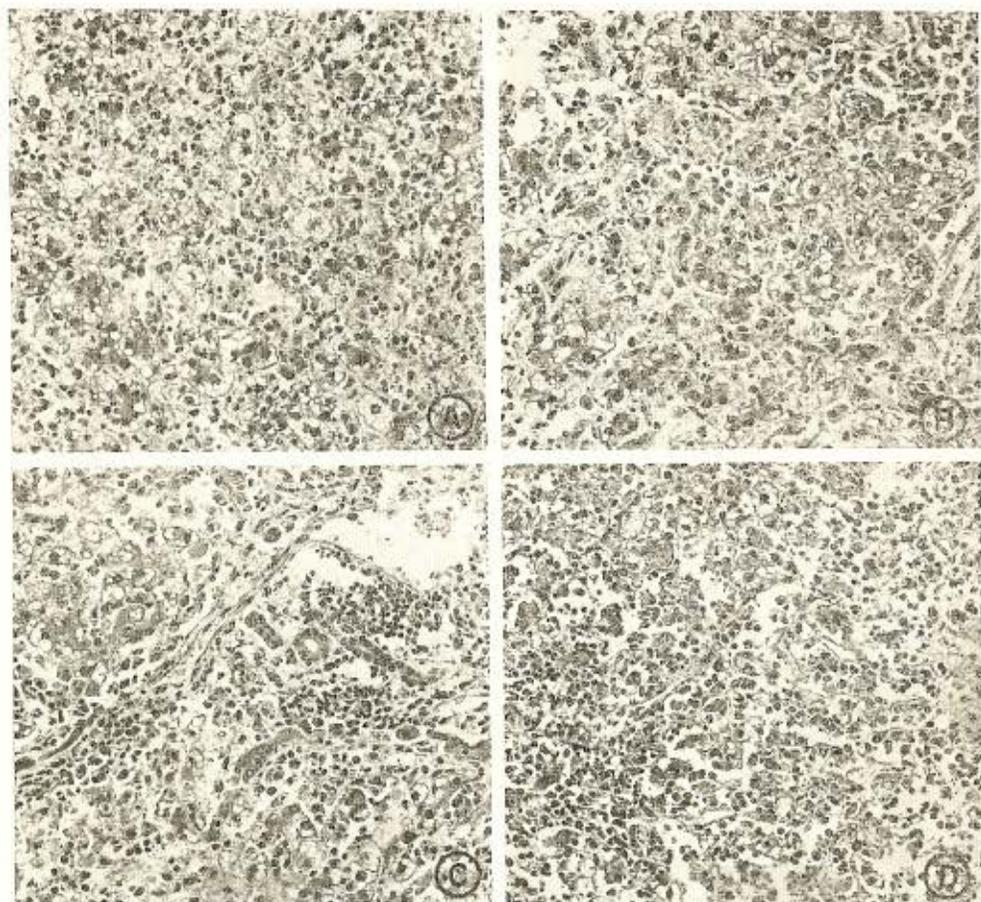


Fig. 1 — Caso 1 — Porção centrolobular do fígado (A), e porção perilobular (B), demonstrativas da lesão hepatocelular extensa e intensa, com destruição do arranjo trabecular e multivacuolização das células parenquimatosas. Em (C), espaço portal com moderada infiltração mononuclear e regeneração canalicular. Em (D), área de acentuada infiltração mononuclear intratubular. Infiltrados semelhantes, mais discretos, também estão presentes em (A) e (B). Hematoxilina-eosina, 200 X.

lóbulo hepático. É verdade que, nas formas graves, todo o lóbulo hepático pode entrar em necrose. Já a intoxicação por um outro agente, o fósforo, produz degeneração gorda e necrose das células da zona periférica do lóbulo.

As hepatites medicamentosas ou iatrogênicas, que parecem ter como mecanismo a hipersensibilidade individual, mostram fisionomia diversa. O metotrexato, a isoniazida, as sulfamidas, o propiltiouracil, a clorpromazina, as tetraciclina e os hormônios esteróides podem produzir desde necrose celular individual ou focal, até necrose maciça do parênquima. Tumefação das células hepáticas, colestase e

degeneração gorda, como na intoxicação pelo tetracloreto de carbono, são as alterações descritas embora não características. Pode haver infiltração celular portal, e o quadro se torna então muito semelhante ao da hepatite infecciosa.

Com relação às micotoxinas, os dados são quase todos experimentais e não permitem uma análise comparativa. A *Amanita phalloides* determina em primatas quadros graves de hepatite, e embora esteja presente a vacuolização em alguns hepatócitos, como nas ilustrações de CAZAL³, este Autor chama a atenção para o fato dos núcleos das células

lesadas mostrarem alterações degenerativas concomitantes. Na hepatite de Lábrea, as células de aspecto morular exibem, ao contrário, sinais de ação regenerativa, como a duplicação nuclear.

Outras micotoxinas, a aflatoxina e a esterigmatocistina, produzidas por fungos do gênero *Aspergillus*, quando administradas a animais recém-nascidos, principalmente patos, perus e ratos, causam degeneração gorda extensa e necrose periportal ou centrolobular. Uma dose única, maciça, de aflatoxina pode

produzir necrose hemorrágica do fígado^{12, 15}. Embora a aflatoxina e a esterigmatocistina estejam provavelmente implicadas na etiologia do hepatoma entre tribos africanas, por sua atividade hepatocarcinogênica, não se conhecem casos de intoxicação aguda pelas mesmas na espécie humana.

A síndrome de Reye merece destaque especial pela semelhança clínica existente entre ela e a hepatite de Lábrea, embora falem nesta os sintomas do trato respiratório superior — tosse, coriza, dor de garganta ou de

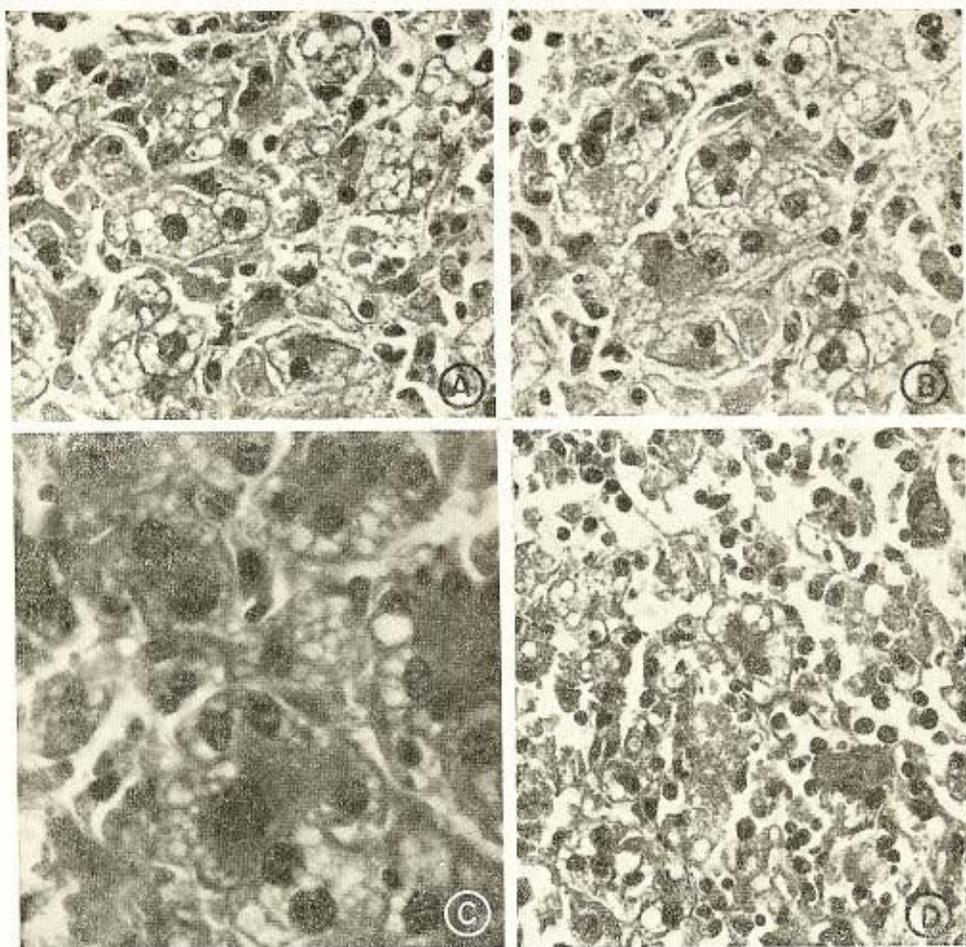


Fig. 2 — Caso 9 — Em (A) e (B), aspectos típicos dos hepatócitos multivacuolados — as células “em aranha” ou “em mórula”. Vê-se ainda reação hipertrófica e hiperplástica das células de Kupffer. Hematoxilina-eosina, 500 ×. Em (C), atividade regenerativa hepatocitária, com uma célula em mitose. Hematoxilina-eosina, 700 ×. Em (D), elementos mononucleares na porção intralobular. Hematoxilina-eosina, 500 ×.

ouvido — descritos por REYE¹⁴, em 14 dos 21 casos por ele referidos. O principal característico histopatológico observado nos fígados dos pacientes foi uma extensa degeneração gorda, sem necrose quer individual ou zonal. Em apenas dois casos havia necrose periportal e infiltração leucocitária nos espaços de Kiernan.

Os casos de RANDOLPH¹³, ocorridos nos Estados Unidos e considerados como da síndrome de Reye, apresentavam no fígado “necrose focal, degeneração gorda, corpúsculos eosinofílicos e infiltração portal”. Não há na síndrome de Reye qualquer referência a células com o aspecto das células morulares.

A comparação com os achados de GAST-GALVIS⁶ já foi feita em trabalho anterior dos Autores⁷. Os casos por ele descritos na Colômbia parecem ser de hepatite a vírus ou, então, de uma hepatite tóxica, como foi sugerido pelo próprio Gast-Galvis. Há uma certa semelhança entre esses casos e alguns daqueles oriundos de Rondônia, o que indica a possível existência de mais de um tipo de hepatite a vírus na região amazônica. Gast-Galvis ressaltou que nos surtos de hepatite em Concordia e Bananera não houve paralelismo entre o aparecimento dos casos e as vacinações anti-amarílicas. Também em Lábrea não se vê esse paralelismo. Alguns surtos, pelo contrário, têm levado as autoridades sanitárias da região a campanhas de vacinação, sem que depois ocorram novos surtos de hepatite, dentro dos limites de tempo habituais para a hepatite de soro homólogo.

No material proveniente de Rondônia, como um de nós observou com PINHEIRO⁵, dois aspectos se destacam: a maior variação etária e a procedência diversa dos casos, permitindo admitir-se mais de uma etiologia para as hepatites que lá ocorrem. Os casos que se assemelham aos de Lábrea, independentemente da idade, procediam de zonas silvestres, enquanto que os demais pertenciam a moradores urbanos, estes muito semelhantes aos de hepatite infecciosa e hepatite por soro homólogo.

Entre os patologistas consultados a respeito da hepatite de Lábrea, alguns indicaram uma possível causa tóxica^{1, 2, 11}, enquanto outros, na dúvida, não se permitiram sugerir qualquer agente causal. Compreende-se a suspeita de um tóxico como causa da hepatite de Lábrea, pelo fato de se ter estabelecido,

através do tempo e da experiência adquirida, que, nas hepatites tóxicas, os fenômenos de degeneração gorda predominam, tal como acontece no envenenamento pelo tetracloreto de carbono e pelo fósforo. Ocorre que, do mesmo modo, os agentes tóxicos não estimulam, ou o fazem discretamente, a reação mesenquimal, a qual é tão exuberante nos casos de hepatite de Lábrea.

CONCLUSÃO

As amostras mais representativas dos casos de hepatite de Lábrea permitem-nos estabelecer um quadro microscópico para essa doença, que se repete fielmente nos casos procedentes do rio Purus e seus afluentes, o mesmo não sendo verdadeiro para as amostras coletadas no Território de Rondônia.

São evidentes e constantes, na hepatite de Lábrea, os seguintes aspectos:

- 1) *Extensão das lesões* — Há um dano uniforme parenquimatoso, envolvendo todos os lóbulos;
- 2) *Distribuição zonal* — É impossível estabelecer-se uma preferência zonal das lesões, embora, em alguns casos, as porções periportais estejam menos comprometidas;
- 3) *Lesões celulares* — As células encontradas no parênquima exibem, em sua maioria, vacúolos citoplasmáticos numerosos, que lhes dão a fisionomia de células “em aranha” ou de células morulares. Os vacúolos correspondem a gotas de gordura ou a degeneração hidrópica;
- 4) *Regeneração* — Como sinais de regeneração encontram-se células binucleadas e, raramente, células com mais de dois núcleos; há ainda a presença de estruturas acinosas ou canaliculares, por vezes numerosas, na região periportal. Mitoses das células morulares também são observadas;
- 5) *Reação mesenquimal* — Os espaços portais mostram, em sua totalidade, infiltrados de mononucleares e neutrófilos, estes em número escasso. A reação mesenquimal intralobular é menos freqüente e de menor intensidade; está representada por infiltrados de mononucleares e neutrófilos nos sinusóides;
- 6) *Trama reticular* — Não se encontram os septos formados pelo colapso do retículo. As fibras reticulares mostram-se acentuadamente sinuosas mas não justapostas;
- 7) *Colestase* — Não se vêem sinais de retenção biliar intracelular, ou formação de

trombos biliares. Os macrófagos podem conter finos grânulos de pigmento pardo-amarelado, lembrando a lipofuscina; 8) *Fibrose* — Não há evidência de proliferação fibrosa portal, interlobular ou intralobular, em qualquer das amostras procedentes do rio Purus.

Existe, assim, um quadro histopatológico característico, que afasta a hepatite de Lábrea de todas as outras hepatopatias até agora conhecidas.

SUMMARY

Labrea Hepatitis

A description is given of the microscopical aspect of liver from 10 fatal cases of Labrea hepatitis, all from the Purus River, Amazonas State. Also from 8 cases of fatal hepatitis from the Rondonia Territory. The histopathology is compared with the microscopical lesions found in other liver diseases. The Authors consider that there is a typical histopathological picture in the Labrea hepatitis, characterized mainly by the existence of a great number of enlarged multivacuolated cells, the so-called "spider" cells or "morula" cells. It is suggested that Labrea hepatitis represents a distinct clinical-pathological entity, which etiological agent, probably a virus, should be investigated. Only two of the eight cases from Rondonia Territory could be considered, by histopathology, as cases of Labrea hepatitis. This finding emphasizes the importance of histopathology in the diagnosis of the disease.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOSHELL, J. M. — Studies on the Amazonian Fever (Febre de Lábrea; Febre Negra etc.). *In Belem Virus Laboratory Annual Report*. Belém-Pará, FSESP, 1966.
2. BOSHELL, J. M. — Labrea Fever (Febre Negra) Studies *in Belem Virus Laboratory Annual Report*. Belém-Pará, FSESP, 1967.
3. CAZAL, P. — *Histopathologie du Foi*. Paris, Masson, 1955.
4. De PAOLA, D.; STRANO, A. J. & HOPPS, H. C. — Labrea Hepatitis (Black Fever);

A Problem in Geographic Pathology. *Inter. Path.* 9:43-49, 1968.

5. DIAS, L. B. & PINHEIRO, F. — Hepatite no Território de Rondônia. *Boletim Epidemiológico* (FSESP) 4:69-71, 1969.
6. GAST-GALVIS, A. — Viscerotomia en Colombia (Resultado del examen histopatológico de 22.000 muestras de hígado humano). *Rev. Méd.* (Bogotá) 553-5:1-34, 1945.
7. LEITE, J. M.; MORAES, M.; ARAÚJO, R.; DIAS, L. B.; LACERDA, P. R. S. & De PAOLA, D. — Doença de Lábrea. *Bol. Cent. Est. Hosp. Serv. Est.* 18:170-172, 1966.
8. MADUREIRA PARÁ, J. F. — In Serviço de Estudos e Pesquisas a Febre Amarela. *Annual Report*. Rio de Janeiro, 1945.
9. MADUREIRA PARÁ, J. F. — *In Resumo das Atividades do Serviço Nacional de Febre Amarela*. Rio de Janeiro, 1949.
10. OLIVEIRA, ARNALDO RAMOS — Informação pessoal. Manaus.
11. PELLETIER, L.; LACANTE, A.; DESTOMBES, P. & SÉRIÉ, Ch. — La fièvre noir amazonienne en Guyane Française?. *Arch. Inst. Pasteur de la Guyane Française et de l'Inini* 21 (Pub. no. 518):79-82, 1968.
12. PURCHASE, I. F. H. & THERON, J. J. — Research on Mycotoxins in South Africa. *Inter. Path.* 8:3-7, 1967.
13. RANDOLPH, M.; KRANWINKEL, R.; JOHNSON, R. & GELFMAN, N. A. — Encephalopathy, hepatitis and fat accumulation in viscera. *Amer. J. Dis. Child* 110:95-99, 1965.
14. REYE, R. D. K.; MORGAN, G. & BARAL, J. — Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera; A disease entity in childhood. *Lancet* 2:749-752, 1963.
15. RODRIGUES Filho, A.; SALLES, J. M.; VIANA, C. M. & LEITÃO, E. G. — Febre Negra; Considerações sobre aspectos clínicos. *Rev. Univ. Fed. Pará* 1:321-342, 1972.
16. SVOBODA, B.; GRADY, H. J. & HIGGINSON, J. — Aflatoxin B₁ injury in rat and monkey liver. *Amer. J. Path.* 49:1023-1051, 1966.

Recebido para publicação em 10/7/1972.