

# Trabalhos originaes

---

## TRABALHO DO LABORATORIO BACTERIOLOGICO

*Higiene e Saude Publica do Estado*

---

### A doença de Nicolas-Favre

Sinfogranulomatose inguinal sub-aguda — Quarta doença venerea

por

Maya Faillace

Diretor

e

Helmuth Weinmann

Assistente

Já entrevista anteriormente por diversos observadores (Hunter, Chassaignac, Nelaton...), a “linfogranulomatose inguinal sub-aguda” só se tornou realmente conhecida como entidade nosologica bem caracterizada em 1913, graças aos notaveis trabalhos de Nicolas, Favre e Durand. E as recentes investigações experimentais de Helleström e Wassen, Levaditi, Ravaut e colaboradores, demonstrando a sua transmissibilidade ao *Macacus rhesus* e a outros simiões, assim como a presença constante de um virus filtravel no homem e nos animais infectados, firmaram definitivamente a individualização clinica da “doença de Nicolas—Favre”, trazendo-lhe a próva incontestavel da sua especificidade etiologica.

### ESBOÇO CLINICO

Na grande maioria dos casos o contagio é de origem sexual: é a “quarta doença venerea”. Entretanto, o acidente inicial frequentemente passa despercebido, pois o “cancro linfogranulomatoso” é quasi sempre representado por uma lesão minima e pouco duradoura, óra uma insignificante erosão do tamanho e aspéto de uma vesicula de herpes, óra uma papula ou pequeno nodulo superficialmente ulcerado.

Geralmente unico, o acidente primario localiza-se de preferencia na folha interna do prepucio ou na glande. Na mulher é a furecula a sua séde de eleição, pelo menos aparente. Por vezes, as manifestações adenopaticas são precedidas de leve balanite e, em alguns casos, de corrimento uretral, contendo germes banais, ao qual Favre empresta o valor de lesão primitiva.

Duas a tres semanas após o coito infectante, inicia-se a reacção

ganglionar, habitualmente localizada na região inguinal. As adenites pôdem ser uni ou bilaterais. Inicialmente, os ganglios são duros, isolados, quasi indolentes; conglomeram-se aos poucos em consequencia de um processo de periadenite, constituindo então um tumor lobulado e mais ou menos volumoso. A péle ao seu nivel mantem-se de coloração normal ou levemente rosea.

A tumefação ganglionar pôde regredir nessa fâse, existindo verdadeiras "fórmãs abortivas" ou "adenites criptogenicas", descritas por Chevalier e Ravaut, nas quais não ha supuração, sobrevivendo a cura em algumas semanas.

Nos casos typicos, porém, o processo evolue para a supuração e fistulização: a péle torna-se violacea, empastada e, após semanas ou mêses, aparecem em varios pontos depressões amolecidas, cupuliformes, com pequenos orificios rodeados de tegumento indemne, os quais resultam da abertura para o exterior dos abcessos formados dentro de cada ganglio (aspéto em "ralo de regador"). A secreção no começo é cremosa, amarelada, tornando-se depois sôro-purulenta. A supuração não raro prolonga-se durante mêses; ha por fim redução ganglionar e fibrose acentuada da região inguinal.

O estado geral é sempre mais ou menos comprometido: anorexia, prostração, artralguas, suores profusos, febre remitente que pôde atingir a 40°, são sintomas comuns, que aparecem por surtos irregulares, coincidindo com os periodos da recrudesencia do processo adenopatico, o qual, realmente, nada mais é do que a expressáo visivel de uma doença geral, de uma verdadeira septicemia, como bem acentúa Ravaut.

A "doença de Nicolas—Favre" abrange, de fáto, um raio de ação muito maior do que inicialmente se julgára. Afóra a sua localização tipica nos ganglios inguinais, á qual aliás tambem devem ser identificados os "bubões climaticos" dos autores tropicalistas, as modernas observações de Favre, Nicolas, Massia e Lebeuf, Jersild, Bensaude, Barthels e Biberstein, Gregorio, Serrano, F. Le Cat, Sénèque e outros evidenciaram nitidamente o papel da "quarta doença venerea" na etiologia de varias syndromes e afecções genito-ano-rétais, atribuidas á sífilis, á tuberculose ou de origem mal definida: ulceras ano-vulvares, estreitamento ano-retal elephantiasico, estiomene vulvar, certas infiltrações e empastamentos difusos da pequena bacia, etc.

As manifestações inguinais são mesmo muito raras na mulher. O cancro de inoculação pôde ser intra-vaginal ou cervical e, nestes casos, que devem ser frequentes, os ganglios atingidos serão os iliacos externos ou os do meso-réto.

Observar-se-ia assim, no homem, sobretudo o **tipo inguinal classico** e, na mulher, o **tipo iliaco** (empastamento da pequena bacia) ou o **ano-réto** (estreitamento). Este ultimo não raro será tambem encontrado no homem em casos de pederastia passiva.

As manifestações extra-inguinaes, as fórmãs profundas e aberrantes da "doença de Nicolas—Favre", bem como suas multiplas complicações, constituem, sem duvida, um vasto capitulo de elevado interesse pratico, recentemente aberto ao estudo nos dominios da uro-ginecologia e da clinica geral.

## DIAGNOSTICO

### Intra-dermoreação de Frei — Exame histo-patologico

A “doença de Nicolas—Favre”, em sua localização habitual, pôde ser confundida com as adenites tuberculosas, sifilíticas, gonococicas, do cancro móle e outras adenopatias da região inguino-crural. Em seu inicio e no periodo de amolecimento faz-se mistér ainda praticar o diagnostico diferencial com certos tumores solidos ou liquidos da mesma região: epiplocele aderente, neoplasmas, abcessos ossifluentes, tumores vasculares, etc.

Nos casos tpicos, os sinais clinicos permitem quasi sempre um diagnostico preciso, si bem que por vezes tal seja possível sómente após prolongada observação da marcha do processo morbido. Mas, nas localizações aberrantes, nas adenopatias profundas, nas multiplas e mal conhecidas fórmias atípicas a que acima nos referimos, torna-se absolutamente indispensavel o auxilio das provas de laboratorio, que podem fornecer elementos decisivos para encaminhar o diagnostico oportuno e a terapeutica apropriada e eficaz.

Além das inoculações em simios, as quais estão ainda no terreno experimental, o contingente com que o laboratorio contribue para o diagnostico da “doença de Nicolas—Favre” é essencialmente representado pela **intra-dermoreação de Frei**, que se pôde e deve praticar em todos os casos suspeitos, e pelo **exame histo-patologico**, quando possível a biopsia do grupo ganglionar comprometido.

Em ambos esses sentidos orientaram-se principalmente os nossos ensaios e observações iniciais, que resumimos no presente trabalho.

O estudo dos indices hemo-leucocitarios, as pesquisas sorologicas, especialmente as próvas de desvio do complemento tentadas por alguns experimentadores, mostraram-se até agora sem valor pratico para o diagnostico da “linfogramulomatose”.

**Intra-dermoreação de Frei** — E’ a pesquisa da allergia cutanea ao virus da “doença de Nicolas—Favre”.

Descrita por Frei e Hoffmann em 1924, consiste em fazer uma injeção **intra-dermica** de 0,1 a 0,2 cc. de antígeno preparado, em determinadas condições, com o pús de bubão linfogramulomatoso. As reações positivas caracterizam-se por elevações papulosas avermelhadas, que aparecem nitidamente após 48 horas, não raro persistindo durante varios dias.

Na mesma ocasião tambem deve ser praticada uma inoculação intra-dermica de albumina animal ou vegetal (albumina de ovo, caldo de carne, vacina Dmeleos, etc.), para verificação da inexistencia de hiper-sensibilidade do paciente ás albuminas extranhas.

Todos os autores acentuam o grande valor diagnostico da próva de Frei, simples, inocua, de elevado grau de especificidade, e já positiva de uma a tres semanas após o aparecimento das adenites. Convenientemente feita, usando antígeno (simples ou multiplo) **ativo e esteril**, é ela positiva em quasi todos os casos de “linfogramulomato-

se”, sendo negativa nos individuos sãos e nos acometidos de outras adenopatias ou doenças gerais.

Salomão Fiquene, por exemplo, para citar apenas um dentre os autores nacionais que melhor estudaram o assunto, refere que todos os seus doentes de “linfogranulomatose” (cerca de 60) reagiram de modo indiscutivelmente positivo á prova de Frei.

Daí o seu interesse pratico, desde logo verificado em nossos ensaios pessoais, iniciados em 5 de Abril do corrente ano, data em que nos foi enviado o paciente referido na observação abaixo, afim de praticarmos exames de laboratorio tendentes a elucidar a natureza da síndrome adenopatica de que o mesmo era portador.

**Obs. 1** — A. S. F., 29 anos, português, comerciante, residente em Porto Alegre ha um ano.

Os antecedentes familiares nada apresentam de interesse para o caso. Diz ter sido sempre sadio. Ha três anos teve blenorragia. Ha oito mēses teve novo corrimento uretral, que passou rapidamente com o uso do permanganato. Mēses depois nova crise aguda, que durou poucos dias.

Molestia atual: Informa que dois mēses após esse ultimo corrimento, isto é, em meados de Fevereiro passado, começaram a “inchar as virilhas”, applicando pomada de beladona durante alguns dias, sem resultado. Foi então consultar o Dr. Galdino Nunes Vieira.

Emagrecido, palido e febril (38°), o doente apresentava, em ambas as regiões inguinais, ganglios entumecidos, duros, quasi indolentes, com empastamento e vermelhidão da pele.

O exame geral nada de notavel revelou; ausencia de sinais de sífilis.

Durante 15 dias foi feito tratamento pela vacina anti-gonococica associada ao Protinjéto. Os ganglios continuaram a aumentar de volume, notando-se então flutuação nitida em varios pontos da massa do tumor adenopatico.

Nessas condições foi encaminhado ao Laboratorio Bacteriologico. \*)

Em face dos sintomas apresentados por esse paciente, na possibilidade de estarmos em presença de um caso de “doença de Nicolas—Favre”, o primeiro que se nos depararia, fizemos uma punção aseptica no bubão esquerdo, obtendo 5 cc. de pús fluido e amarelado, com o qual preparamos um antígeno tipo Frei, para futura utilização, si as pesquisas posteriores e a evolução do caso em apreço confirmassem a suspeita. Empregámos a tecnica original de Frei e Hoffmann, a qual, em resumo, consiste em tomar uma certa quantidade de pús linfogranulomatoso, retirado asepticamente de um **fóco maduro e fechado**,

\*) A observação detalhada desse caso é feita adiante em artigo original do medico assistente, Dr. Galdino Nunes Vieira.

diluí-la em 5 ou 10 vezes, aquecer a 60° durante duas horas no primeiro dia e uma no dia seguinte.

Usamos 3 cc. de pús para 30 cc. de agua fisiologica, distribuimos o material em ampoulas de 1 cc., que foram aquecidas segundo o processo acima e, após as próvas de esterilidade, guardadas em baixa temperatura (Frigido). Devemos referir ainda que o exame microscopico previo do pús utilizado revelou ausencia de germes, sendo tambem negativas as culturas em aereo-anaerobióse.

Para execução da prova cuti-alergica no nosso paciente necessitávamos, porém, de um antígeno heterologo, isto é, proveniente de um outro doente comprovadamente linfogranulomatoso, pois, como é sabido, póde-se obter intradermoreação positiva com auto-antígeno nos portadores das mais diversas adenites supuradas. Por intermedio do colega Dr. Mario Meneghetti, então no Rio de Janeiro, conseguimos a remessa de antígeno reconhecidamente linfogranulomatoso, preparado pelo ilustrado Dr. Salomão Fiquene, na Clinica Dermatologica e Sifiligrafica do Prof. Eduardo Rabello.

Com esse antígeno fizemos em 5 de Maio a prova de Frei no doente em observação, obtendo **resultado positivo**: papula eritematosa nitida em 48 horas, testemunho francamente negativo.

---

Dizem Frei e Hermans que se póde afirmar o diagnostico da "doença de Nicolas—Favre" quando:

1.º — o doente reage positivamente a um antígeno heterogeneo indiscutivelmente linfogranulomatoso;

2.º — o antígeno desse doente provoca intra-dermoreação positiva em um caso certo de linfogranulomatose.

A primeira dessas duas condições foi, como vimos, preenchida nos ensaios acima descritos. E a observação seguinte, de evolução bem caracterizada e nitida contra-próva terapeutica, atende cabalmente á segunda:

**Obs. 2** — R. F., 28 anos, solteiro, empregado no comercio, residente em Porto Alegre. Clinica do Dr. Henrique Heredia.

Antecedentes pessoais: Teve blenorragia já ha algum tempo. Nada mais refére digno de registo.

Molestia atual: Começou ha cerca de dois menses com aumento gradual e lento dos ganglios inguinais direitos. Teve então anorexia, mau estado geral e febre irregular. Tomou algumas injeções de 914 sem efeito apreciavel e algumas de Triod, sentindo-se melhor com estas.

Atualmente apresenta na região inguinal direita um tumor endurecido, de superficie anfractuosa, pouco doloroso. A péle é de côr violacea, aderente e empastada. Ha dias houve abertura espontanea por um pequeno orificio, na região infero-interna da massa ganglionar, do qual sae constantemente pequena porção de serosidade. O tumor apresenta varios pontos de

primidos, com flutuação pouco sensível. Ao nível de um deles o medico assistente praticou uma punção retirando tambem uma pequena quantidade de pús fluido.

O paciente apresenta, no dorso do penis, um nódulo endurecido, do tamanho de uma ervilha, o qual, segundo informa, apareceu dias antes do inicio da tumefação ganglionar.

Tratar-se-á de uma forma pouco comum de acidente primitivo? E' bem provavel, pois Ravaut, Scherkevitch e Herause relatam casos excepcionais de lesão inicial do tipo nodular.

**Intra-dermoreação de Frei em 27 de Junho de 1932, com resultado fortemente positivo:**

Braço E — Antigeno do Lab. Bacteriologico  
 Ante-braço E — Antigeno da Cl. Dermat. do Rio  
 Ante-braço D — Testemunho (albumina de ovo).

Leitura em 48 horas:

Braço E — Grande papula avermelhada, com halo eritematoso.  
 Ante-braço E — Reação identica, porém menos acentuada.  
 Testemunho — Negativo.

Em vista desses resultados, o Dr. Henrique Heredia intensificou o tratamento pelas injeções de Triod e Io-pyronal.

As melhoras acentuaram-se, as fistulas cicatrizaram e, em Agosto, o doente teve alta curado, havendo aumentado 4 ks. de pêso.

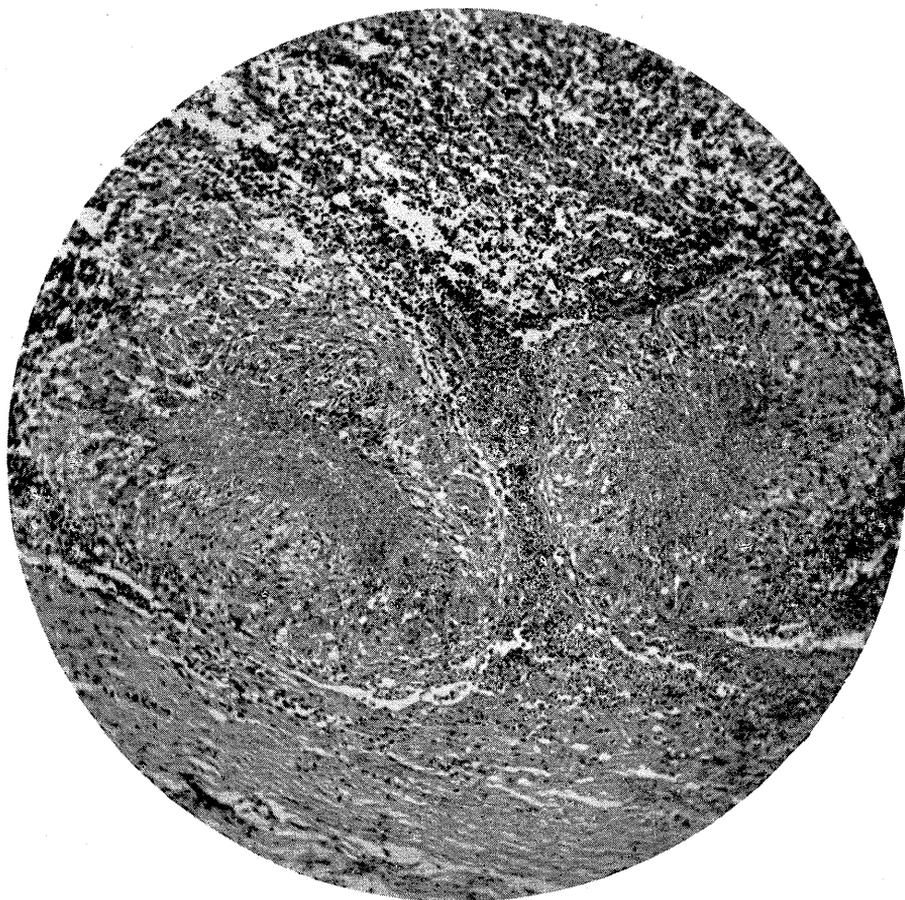
Confirmado definitivamente o diagnostico de "linfogranulomatose inguinal" para o nosso primeiro paciente e, simultaneamente, a sensibilidade do antigeno que preparáramos, praticamos com este varias outras provas em individuos sãos e em portadores de adenites cancerosas e tuberculosas, com resultados sempre negativos.

Para não nos alongarmos excessivamente, no tocante a este ponto, resumiremos apenas uma das nossas observações mais ilustrativas, que diz respeito a um caso de "**doença de Nicolas—Favre**" associada a **sifilis em evolução**. A reação de Frei, revelando a intercorrença das duas infecções, esclareceu uma sintomatologia até então obscura e conduziu ao tratamento conveniente, de resultados rapidamente favoraveis.

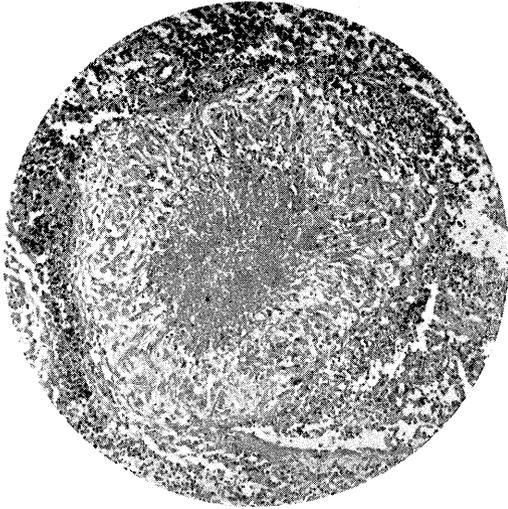
**Obs. 3** — A. L., 21 anos, misto, atualmente em tratamento com o Dr. Clemente Argollo, no "Centro de Saude" da 5.<sup>a</sup> zona sanitaria de Porto Alegre.

O paciente informa estar doente ha cerca de 6 meses, quando lhe apareceram varias ulcerações no penis, seguidas do entumecimento dos ganglios da virilha direita.

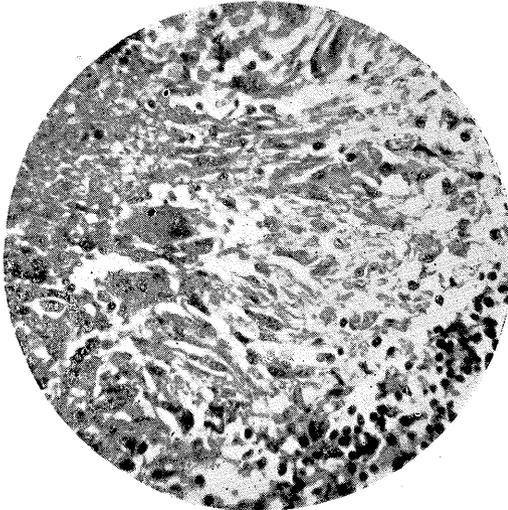
Depois de um mês, estes supuraram, formando-se fistulas pequenas, algumas das quais não cicatrizaram até a data atual.



Córte de ganglio inguinal.  
Dois micro-abcessos nitidamente individualizados.



Micro-abscesso com zona necrosada ao centro.



A parede que constitue o micro-abscesso com grande aumento. Nota-se principalmente a camada de celulas epitelioides e uma celula gigante do tipo plasmoidal.

Emagreceu muito e tem tido febre moderada e irregular. Ha 4 meses fez Wassermann no sangue com resultado positivo forte -|-|-|. Tomou então regular numero de injeções de mercurio e de 914, sem resultado satisfatorio para a afecção local, si bem que os sintomas gerajs se tenham atenuado. Presentemente nota-se na região inguinal direita um tumor com as dimensões de um ovo de galinha, anfractuoso, quasi indolente, apresentando duas fistulas por onde continuamente escore pequena quantidade de pús cremoso. A péle levemente espessada e violacea, deixa-se deprimir em pontos bem circunscritos.

Ostealgia, micro-adenopatias generalizadas.

Temperatura: 37,8.º, anorexia, acentuada astenia.

Repetidas as reações de Wassermann e Meinicke o resultado foi identico: positivo forte -|-|-|-|.

Prova de Frei em 20—Maio—932. Resultado positivo nitido em 48 horas. Testemunho negativo.

Iniciado o tratamento com injeções intravenosas de iodureto de sodio, 3 vêses por semana (10 cc. de solução a 10%), as lesões que corriam por conta da “linfogranulomatose inguinal” retrocederam com sensível rapidez. Após 17 injeções as fistulas estavam cicatrizadas, o tumor ganglionar em regressão quasi completa e o estado geral muito melhorado.

---

O estado alergico, determinado pela “doença de Nicolas—Favre”, persiste habitualmente durante um prazo muito longo, permitindo assim o **diagnostico retrospectivo dessa infecção** com o auxilio da próva intra-dermica de Frei. Este autor, Hellerström e, no Rio de Janeiro, Salomão Fiquene refêrem varios casos de permanencia cuti-alergica após 2, 5 e mesmo 24 anos.

Em nossos ensaios tambem já tivemos oportunidade de verificar dois casos, cujas observações resumidas se seguem:

**Obs. 4** — J. C., branco, atualmente com 22 anos, auxiliar do Laboratorio Bacteriologico.

Em principios de 1929, após coito suspeito, apresentou uma adenite inguinal esquerda, de marcha lenta, febre moderada e supuração. Foi atendido por um de nós, tendo sido aberto o tumor ganglionar com saída de regular quantidade de pús. Formaram-se pequenas fistulas que cicatrizaram com dificuldade. Não foi notada lesão inicial. Ausencia de blenorragia e de sinais clinicos e sôrologicos de sífilis.

Apesar disso o paciente tomou algumas injeções de neosalvarsan, sem resultados praticos. Localmente, curativos comuns, e tratamento geral reconstituente, sempre indicado em tais casos, emquanto age a “vis medicatrix naturae”... E a cura sobreveiu, evoluindo a molestia durante cerca de 4 meses.

Rememorando o quadro morbido que então se nos apresentára, lembramo-nos da possibilidade de se ter tratado de um caso de "linfrogranulomatose inguinal", como tantos outros não diagnosticados, em consequencia do pouco conhecimento dessa doença entre nós, naquela epoca.

Com o assentimento do paciente, nêle praticamos a **próva cuti-alérgica de Frei** em Maio ultimo, (portanto 3 anos após a síndrome adenopática que o acometeu em 1929) com **resultado nitidamente positivo**: papula em 48 horas cercada de um halo eritematoso. A infiltração persistiu durante 5 dias. Testemunho: em 48 horas, mal se nota o ponto de entrada da agulha.

**Obs 5** — J. D., branco, 23 anos, doutorando de medicina, residente em Porto Alegre.

Em dia de meados de Março do corrente ano, despertou pela manhã sentindo-se febril, com cefalalgia e abatimento geral. Esse estado perdurou durante 4 ou 5 dias, quando acidentalmente notou, na região inguinal esquerda, uma pequena adenite dura e indolor.

A febre continuou a subir atingindo a 39,5°, a inflamação ganglionar também progrediu durante 20 dias, mas não houve supuração, os sintomas gerais e locais entrando em rápida regressão após esse prazo. Ausencia de acidente primitivo.

Atendido pelos Drs. Octavio de Souza e José Ricaldone, foram praticados varios exames em laboratorio particular (hemocultura geral etc.).

Diante do quadro clinico e dos resultados negativos dessas pesquisas, os medicos assistentes suspeitaram da "doença de Nicolas—Favre", iniciando desde logo o tratamento pelas injeções de emetina, e, depois, pelo Lugol, 5 a 6 colheres das de sopa por dia.

Com o uso deste ultimo medicamento o paciente melhorou rapidamente, havendo cura completa com uma evolução total de 35 a 40 dias.

Em 5 de Agosto, cerca de 3 meses depois da cura, praticamos a intra-dermoreação de Frei, próva biológica que não fôra tentada durante o decurso da molestia. Resultado:

Braço D: Positivo em 48 horas  
(antigeno do Lab. Bacteriologico)  
Ante-braço D: Positivo em 48 horas  
(antigeno da Cl. Demat. do Rio)  
Ante-braço E: Negativo  
(Testemunho — vac. Dmelcos).

A pesquisa da permanencia cuti-alérgica nesse paciente, forneceu assim mais um elemento para escudar o diagnostico de "doença de Nicolas—Favre", aliás já plenamente confirmado pelos resultados favoraveis da medicação adequada oportunamente feita.

Releva ainda notar que, apesar de nitida, a reação cutanea foi neste caso relativamente fraca, naturalmente pelo fato do processo ganglionar ter regredido com rapidez, não chegando á supuração. No tocante a este ponto, Frei e outros investigadores dizem mesmo que a próva intra-dermica pôde ser negativa, enquanto a pele que recobre a adenite se conserva intáta.

**Exame histo-patologico** — As alterações anatomicas ocupam, sem duvida, um dos primeiros planos no diagnostico da doença erigida em entidade por Nicolas, Favre e Durand. Efetivamente, quando possível a biopsia ou a extirpação cirurgica dos ganglios, os respétivos córtes fornecem resultados típicos. O aspéto histo-patologico não é especifico, sendo comtudo característico em seu conjunto.

Uma lamina examinada com fraco aumento, mostra pequenas zonas concentricas, individualizando micro-abcessos com algumas variantes quanto ao tamanho e á fórma. E' o aspéto poucas vezes confluyente das lesões focais que se impõe á observação.

O microscopio, a forte aumento, revela detalhes interessantes. As alterações enquadram-se perfeitamente no aspéto tuberculoides. Com efeito, o estudo histologico mostra pequenas gomas constituidas na parte central por tecido necrosado. Esta zona, rica em leucocitos em diferentes periodos de desorganisação, é envolvida por uma camada continua de celulas epitelioides. A regularidade da disposiçáo destas celulas contribue valiosamente para o diagnostico diferencial com outras adenopatias inguinais.

Na propria camada epitelioides ou fóra dela vêm-se celulas gigantes, quér do tipo plasmodial com os nucleos espalhados uniformemente, quér do tipo Langhans ou seja com os nucleos distribuidos em forma de coróa.

Afóra esses micro-abcessos, ainda pódem ser observados pequenos focos epitelioides perfeitamente isolados e, não raro, celulas gigantes participam deste processo. Aliás, toda massa ganglionar apresenta reação linfocitaria, sem entretanto perder por completo a estrutura histologica.

São essas, em linhas gerais, as alterações histo-patologicas observadas na "linfogranulomatose inguinal sub-aguda", nitidamente perceptíveis nas micro-fotografias originais que acompanham este trabalho. Como dissemos acima, essas lesões não são especificas, porém, ao lado de uma intra-dermoreação de Frei positiva, impõem sem vacillação o diagnostico de "doença de Nicolas—Favre."

### Principais referencias

**C. Levaditi**, Neue Untersuchung über die Lymphogranulomatosis inguinalis, ref. Deut. Med. Woch., n.º 14 p. 2128, 9 Oct. 1931

**C. Levaditi, P. Ravaut, P. Lépine et Mlle. Schoen**, Étude étiologique et pathogenique de la maladie de Nicolas et Favre, Annales de l'Institut Pasteur, t. XLVIII, n.º 1 p. 27, Jan. 1932.

**Erwin Wolffenbüttel**, Lymphogranulomatose inguinal, Revista Therapeutica, n.º 7, p. 161, Julho 1931.

**Erwin Wolffenbüttel**, Lymphogranulomatose inguinal, Revista Therapeutica, n.º 8, p. 191, Agosto 1931.

**F. Le Cat**, L'intra-dermoréaction dans la lymphogranulomatose inguinale et ses localisations aberrantes, Th. de Lyon, ref. Rev. Franc. Derm. et Vén., n.º 12, p. 614, Déc. 1931.

**Franklin Reiss**, Ueber Komplikationen durch Sekundärinfektion und unspezifische Seroreaktion bei Lymphogranuloma inguinale, Deut. Med. Woch., n.º 37, p. 1577, 11 Sept. 1931.

**Helmuth Weinmann**, Doença de Nicolas—Favre, Arqu. Rio Grandenses de Medicina, n.º 2, p. 113, Junho 1932.

**J. M. Gomes**, Bubão Climatico, São Paulo Medico, vol. II, n.º 2, Dez. 1929.

**Jersild**, Étiologie du soi-dissant syphilome rectal éclairée par les intra-dermoréactions, Ann. de Derm., p. 590, 1930.

**J. Sénèque**, Maladie de Nicolas—Favre et rétrécissements du rectum, La Presse Médicale, n.º 6, p. 22, 6 Jan. 1932.

**Maurice Letulle**, Anatomie Pathologique, vol. II, p. 1040, 1931.

**P. Masson**, Diagnostics de laboratoire, Col. Sergent, vol. II, p. 20, 1923.

**P. Ravaut et René Cachera**, Acquisitions récentes sur la maladie de Nicolas—Favre, Paris Médical, n.º 23, p. 494, 4 Juin 1932.

**Paul Chevallier et J. Bernard**, La Maladie de Nicolas—Favre, Rev. Méd. Univ., n.º 2 p. 2, Mai 1930.

**R. Bensaude et A. Lambling**, Maladie de Nicolas—Favre et lésions ano-rectales: stenose, ano-rectites simples, fistules isolées, Paris Médical, n.º 18 p. 361, 30 Avril 1932.

**Salcmão Fiquene**, Doença de Nicolas—Favre, These de doutoramento, Fac. Med. Univ. Rio de Janeiro, Agosto 1931.