

Febre amarela – a clássica febre hemorrágica

Filomena Vitor da Silva

Resumo

A febre amarela é uma febre hemorrágica clássica causada por um vírus de RNA, o Flavivírus. É encontrada sob duas formas de transmissão:

- Silvestre: é um ciclo complexo e ainda não completamente compreendido.

Alguns macacos e mosquito (*Haemagogus*) de hábitos silvestres, possuem o vírus. O mosquito é o vetor silvestre que ao se infectar permanece como transmissor para sempre. O macaco é hospedeiro, ao se infectar se imuniza ou morre.

Como os recursos estão cada vez mais escassos, o homem precisa penetrar ainda mais nas matas para retirar matéria-prima para o seu sustento. Sem a devida proteção proporcionado pela vacina, se picado pelo mosquito desenvolverá a doença e será um hospedeiro acidental, transmitindo a doença a outras pessoas.

- Urbana: na forma urbana o vetor da doença é o mosquito *Aedes aegypti*. Ao picar o hospedeiro acidental o mosquito se contamina, tornando-se o vetor urbano que ao picar outras pessoas transmitirá a doença se estas estiverem sem a devida imunização.

Embora a forma urbana já tenha sido erradicada, novos casos são registrados todos os anos, oriundos da forma silvestre.

Os sintomas da febre amarela são febre alta, dores no corpo, náuseas, vômitos, dentre outros.

O diagnóstico específico é demorado, por isso, na dúvida de contaminação, exames constantes devem ser realizados como também a administração de medicamentos.

Atendimento médico precoce e diagnóstico preciso são eficazes para o estadiamento da doença, assim como eliminar o risco de óbito.

As conseqüências da febre amarela são insuficiência hepática e renal que devem ser tratadas com urgência em unidades de terapia intensiva.

A prevenção é feita com a vacina D17, produzida a partir do vírus atenuado. Seu efeito perdura por 10 anos sendo necessário nova imunização após esse período.

O controle da doença se faz também com a eliminação do vetor urbano, o *Aedes aegypti*. Tal prevenção acabaria não só com o risco da febre amarela como também com a dengue, visto que o mosquito transmissor é o mesmo nas duas doenças.

Palavras-chave: Febre amarela, febre hemorrágica, *Aedes aegypti*, vacina.

Introdução

A descrição mais antiga da doença Febre Amarela se encontra documentada no “Popol-Vuh1”, livro sagrado dos Maias, onde relata-se a epidemia de uma doença chamada “Xekik” (vomito de sangue) ocorrida entre os anos de 1480 - 1485, doze anos antes da chegada dos espanhóis na América. Alguns autores sugerem que ovos de *Aedes aegypti* foram importados nas caravelas dos espanhóis, o que significou a introdução de um novo vetor ao ciclo da doença⁸.

A febre amarela constitui a febre hemorrágica viral original, a primeira descrita no mundo e a que mais temor provoca na sociedade moderna³. É uma zoonose que “ataca” os seres humanos somente pelo contato infeccioso com seus hospedeiros animais normais¹.

As febres hemorrágicas de origem viral ocorrem em praticamente todo o mundo e são causadas por vírus de RNA que fazem parte de diferentes famílias, como: *Flaviviridae*, *Bunyaviridae*, *Arenaviridae* e *Filoviridae*. São doenças graves e de alta letalidade que produzem distúrbios hemorrágicos, síndromes do extravasamento de fluidos, com ou sem

dano capilar e acometem comumente fígado, rins e sistema nervoso central.²

No Brasil, são observadas quatro febres hemorrágicas por vírus: a febre amarela, dengue hemorrágico /síndrome de choque do dengue (DHF/DSS), febre hemorrágica por arenavírus e a síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus (SPCVH)².

Esse artigo tem por objetivo apresentar alguns aspectos clínicos, laboratoriais e epidemiológicos de uma febre hemorrágica que ainda causa muitas vítimas tanto no Brasil como em outros países, a febre amarela.

Agente etiológico

O vírus da febre amarela está incluído entre os 70 agentes que compõem o gênero *Flavivirus* da família *Flaviviridae*. São vírus de formato esférico, com aproximadamente 50nm de diâmetro, envelopados e com projeções na superfície (espículas) que correspondem às proteínas do envelope e da membrana. O genoma dos *Flavivirus* é constituído por RNA de fita simples, linear, de polaridade positiva^{2,3}.

Para se manter na natureza sofre grande pressão seletiva e responde a esta com uma enorme capacidade de adaptação².

Ciclo de transmissão

Supõe-se que este vírus, após introduzido nas Américas a partir da África causando epidemias urbanas transmitidas por *Aedes aegypti*, adaptou-se a um novo ciclo, silvestre, envolvendo macacos americanos e mosquitos *Haemagogos* e se mantém hoje como uma zoonose de primatas².

Há dois padrões epidemiológicos de apresentação da febre amarela: o silvestre e o urbano. Entre eles não existem diferenças dos pontos de vista etiológico, clínico e fisiopatológico. As únicas diferenças referem-se aos elementos que formam o ciclo de manutenção, ou seja, o tipo de hospedeiro e espécies de vetores envolvidos na transmissão da arbovirose (vírus que é essencialmente transmitido por artrópodes, como os mosquitos)³.

No ciclo urbano, o vírus é transmitido de homem a homem pela picada da fêmea do mosquito *Aedes aegypti* infectada pelo vírus⁴. O próprio homem infectado e em fase virêmica atua como

amplificador e disseminador do vírus na população, é o hospedeiro responsável pela infecção dos mosquitos^{3,4}. É necessário apenas uma pessoa infectada para iniciar uma epidemia em uma zona com vetores domésticos⁸. Não há participação de animais domésticos na manutenção viral. Uma vez introduzido o vírus no ambiente urbano, o paciente infectado desenvolverá viremia, podendo expressar a doença e servir de fonte de infecção a novos mosquitos (*Aedes aegypti*), assim o ciclo se perpetua, até que se esgotem os suscetíveis ou se realize vacinação em massa da população para bloquear a transmissão.

A incidência de febre amarela é maior nos meses de chuvas e de temperaturas mais elevadas, quando as condições ambientais favorecem maior proliferação e atividade dos vetores¹¹.

O ciclo silvestre é mais complexo e persiste imperfeitamente compreendido, variando de acordo com a região onde ocorre³. A transmissão se processa entre primatas não-humanos (macacos) e mosquitos silvestres do gênero *Haemagogus janthinomys* que vivem habitualmente nas copas das árvores. Este possui hábitos estritamente silvestres e pica o

indivíduo que se expõe na mata (floresta), quando este penetra em seu nicho ecológico sem a devida proteção conferida pela vacina^{3,6,8,9}. É primatófila, ou seja, se alimenta preferencialmente em macacos e, secundariamente, no homem, e apresenta atividade diurna, período em que a maioria dos que adoecem da enfermidade realizam suas atividades ou incursões nas matas³. Os mosquitos além de serem transmissores são os reservatórios do vírus pois uma vez infectados assim permanecem por toda vida, ao contrário dos macacos que, como os homens, ao se infectarem morrem ou curam-se, ficando imunes para sempre, atuando apenas como hospedeiros amplificadores da virose^{3,4}.

No Brasil, a forma urbana da doença está erradicada desde 1942, no entanto, há ocorrência da forma silvestre, uma vez que o vírus nas matas circula, predominantemente, entre os mosquitos e algumas espécies de macacos. O homem, torna-se susceptível a contrair a doença ao penetrar na mata sem a devida proteção⁵.

Aspectos clínicos

A febre amarela pode se apresentar assintomática, o que ocorre na metade dos infectados, moderada com doença febril não específica ou mesmo acompanhada de icterícia, grave e maligna^{2,3}.

Após ser introduzido na circulação sanguínea do homem, pela picada do transmissor, o vírus em poucas horas atinge os linfonodos regionais e desaparece da circulação nas 24 horas seguintes.

Nos linfonodos, o vírus amarílico infecta preferencialmente células linfóides e macrófagos, realizando o ciclo replicativo. Posteriormente, com a liberação das partículas virais pelas células, elas são levadas pelos vasos linfáticos até a corrente sanguínea, iniciando o período de viremia, e daí pela via hemática atingindo o fígado. O período de viremia varia de acordo com a apresentação clínica, sendo de algumas horas até dois dias nas formas frustras e leves, respectivamente, e de até cinco a sete dias nas formas mais graves. Este período de viremia coincide com o início do período prodrômico da enfermidade e em particular com a febre e constitui a fase em que o sangue humano torna-se

infectante para os vetores não infectados³.

Hemorragias na febre amarela ocorrem por síntese hepática diminuída de fatores da coagulação vitamina K dependentes. A coagulação intravascular disseminada (CIVD) e a função plaquetária alterada contribuem nas hemorragias dos casos graves de febre amarela. Ocorre também a falência de múltiplos órgãos².

O quadro típico da febre amarela ocorre após incubação de 3 a 6 dias, com sintomas de febre, calafrios, cefaléia intensa, dor lombossacral, mialgia generalizada, anorexia, náuseas, vômitos, bradicardia, hemorragia gengival e/ou epistaxe. Pode seguir para um período de remissão onde ocorre a melhora dos sintomas por aproximadamente 24 horas. Já nos quadros graves, a febre reaparece com vômitos mais freqüentes, epigastralgia, prostração e icterícia, caracterizando o período de intoxicação, fase em que a viremia já não é detectada e surgem os anticorpos neutralizantes. Acompanha o quadro a diátese hemorrágica com hematêmese (vômito negro), melena, metrorragia, petéquias, equimoses e sangramento de mucosas. A disfunção renal é marcada por albuminúria e

oligúria. Observa-se ainda, leucopenia, elevação da bilirrubina e transaminases séricas, trombocitopenia, tempos de protrombina e coagulação prolongados. Precedem o óbito a piora da icterícia, hemorragias, taquicardia, hipotensão, oligúria, azotemia, bem como hipotermia, agitação, delírios, soluços incoercíveis, hipoglicemia, estupor e coma.

Nos sobreviventes, a convalescença costuma ser prolongada, com profunda astenia que perdura por até 2 semanas com recuperação renal e hepática completa^{3,6}.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico específico da febre amarela é feito por isolamento viral resultante da inoculação de sangue do paciente em culturas celulares ou em camundongos recém-nascidos. Após a inoculação da amostra suspeita, obtêm-se evidências da replicação viral em torno do 5º ao 7º dias de cultura. Ao isolar-se a amostra identifica-se o vírus em testes de imunofluorescência indireta usando-se anticorpos monoclonais ou alternativamente mediante testes de fixação do complemento². Pode-se detectar, como método rápido, presença de genoma do

vírus por reação em cadeia da polimerase precedida por transcrição reversa do RNA viral (RT-PCR).

Em casos fatais, evidencia-se a presença de antígenos virais no fígado por imunohistoquímica.

Após 5 dias de doença, pode-se realizar diagnóstico sorológico por teste de inibição da hemaglutinação (HAI) ou neutralização. Porém, mais útil e rápida é a detecção de anticorpos IgM específicos pelo teste imunoenzimático ELISA¹⁰. A presença de IgM decorre de infecção recente (2-3 meses) ou corrente (atual), daí a necessidade de obter a história clínica completa para a boa interpretação do resultado laboratorial. A vacinação anti-amarílica também induz a formação de IgM e, por isso, importa conhecer os antecedentes vacinais do caso suspeito^{2,3}.

Nos casos fatais em que não se dispõe de sangue para sorologia e a pesquisa de vírus resultou negativa ou prejudicada deve-se procurar antígenos específicos pela técnica de imunohistoquímica em tecidos hepáticos ou evidenciar o genoma viral por RT-PCR do sangue (células e soro) e fígado. Raramente outros tecidos se mostram positivos³.

Outros exames

Alguns exames devem ser realizados durante a evolução do quadro de febre amarela.

No hemograma é característico encontrar leucopenia com eosinopenia e linfopenia absolutas, estas são observadas mais acentuadas nos casos graves⁸.

A série vermelha usualmente se encontra normal, salvo nos casos com sangramento grave em que há queda do hematócrito e da hemoglobina.

As plaquetas usualmente se encontram com valores em torno de 50.000/cm³ de sangue, mas podem apresentar valores ainda menores. Diversos fatores de coagulação são consumidos e quando dosados apresentam-se alterados. Os mais consumidos durante a infecção amarílica são a protrombina, o fator VIII e a tromboplastina. Portanto, os tempos de sangria e de coagulação prolongam-se.

No sumário de urina observa-se presença de bilirrubina e de hemácias, mas o que mais chama a atenção é a proteinúria^{3,8}. A densidade medida na urina pode apresentar-se alterada³.

As transaminases se elevam entre as 48 e 96 horas, durante o

período de intoxicação, com um predomínio da TGO que tem relação com a intensidade da doença⁸. As transaminases podem apresentar valores que atingem 5000U/cm³ no sangue e permanecer elevadas por até 2 meses^{6,3}.

Diagnóstico diferencial

Durante os surtos da doença é relativamente fácil diagnosticar a febre amarela, pois, a existência prévia de casos aumenta a suspeita clínica, porém, fora das epidemias o diagnóstico representa problemas. Há enfermidades infecciosas que devem ser incluídas no diagnóstico diferencial, entre elas: malária, hepatites virais, febre tifóide, dengue hemorrágico e septicemias. Entre as não infecciosas, deve-se lembrar da púrpura trombocitopênica idiopática e algumas formas de envenenamento inclusive a picada de cobras peçonhentas que produzem hemorragias.

A história clínica do paciente, os antecedentes epidemiológicos e a realização precoce de alguns exames laboratoriais são dados muito importantes que devem ser levados em conta para um diagnóstico correto³.

Tratamento

Não existe droga antiviral para tratamento da febre amarela². Como os exames diagnósticos da febre amarela demoram em média até uma semana, o tratamento de apoio deve ser iniciado em caso de suspeita clínica³. O tratamento desta doença baseia-se nos cuidados de suporte em terapia intensiva (UTI), sendo necessário uma série de procedimentos que só se dispõem nessas unidades^{2,3}.

Não se sabe se a administração vigorosa de fluidos e a correção da hipotensão, bem como do distúrbio ácido-básico, reverteriam o curso da febre amarela grave. Nas formas leves ou moderadas faz-se apenas tratamento da febre, cefaléia, mialgias e artralguas evitando-se salicilatos, que podem causar hemorragias digestivas altas e acidose².

A medicação a ser prescrita depende das manifestações clínicas, mas é comum o uso de analgésicos e antitérmicos nas doses usualmente indicadas para o peso e a idade. Deve ser prescrito anti-emético para controlar os vômitos e também medicamentos para proteger a mucosa gástrica (bloqueadores H₂), prevenindo os

sangramentos gástricos, uma das complicações da febre amarela³.

No primeiro sinal de insuficiência renal evidenciada por oligúria, é importante o uso de diuréticos.

A avaliação do paciente deve ser contínua e inclui a verificação dos sinais vitais, da diurese e o acompanhamento diário de pelo menos os seguintes exames: hemograma, plaquetas, fatores de coagulação, sumário de urina e verificação das funções hepática (dosagem das aminotransferases, bilirrubina e gama GT) e renal (dosagem de uréia e creatinina, e monitoramento do balanço hídrico). Nos pacientes com insuficiência renal instalada e rebelde aos diuréticos comuns se indica o uso de diálise peritoneal ou hemodiálise³.

Prevenção

Para a prevenção da febre amarela se utiliza uma vacina, a D17, que foi concebida por Max Theiler em 1936, é uma vacina “viva” obtida a partir da atenuação da cepa selvagem Asibi, incubada em ovos de galinhas⁸.¹¹. A OMS recomenda que sejam vacinadas todas as pessoas híginas com mais de 6 meses de idade que residem

nas áreas de risco ou que se dirijam a elas. Uma única dose da vacina protege o indivíduo por pelo menos 10 anos, quando então é recomendada a aplicação de nova vacinação. Em alguns casos é encontrada proteção por mais de três décadas e com uma única dose da vacina antiamarílica^{3, 11}.

Pessoas com antecedentes de alergia à proteína do ovo também não devem ser vacinadas pelo risco acentuado de desenvolverem reação alérgica do tipo I (choque anafilático). Gestantes não devem ser vacinadas, considerando o risco de transmissão para o feto^{2,8}. Como a vacina é produzida com vírus vivo atenuado, não é recomendada a vacinação de pessoas com imunodeficiência, dado os riscos de reversão da virulência num hospedeiro com depressão do sistema imune².

A vacina D17 era considerada uma das vacinas mais seguras, porém, algumas pessoas apresentaram reações fatais após serem vacinadas. Há estudos em andamento para identificar as causas desse tipo de reação em casos ocorridos nos Estados Unidos, Austrália e Brasil, mas ainda não encontraram nenhuma explicação concreta do porque dessas reações⁸.

Além do uso da vacina, deve-se combater a infestação por *Aedes aegypti*, com eliminação de criadouros e uso de inseticidas².

Conclusão

No Brasil, todos os anos, a febre amarela tem sido diagnosticada, infectando e causando óbito em muitas pessoas. Embora a febre amarela urbana já tenha sido erradicada todos os casos decorreram de transmissão silvestre.

A persistência de casos de febre amarela silvestre não causaria preocupações às autoridades sanitárias, se não houvesse um vetor urbano que trouxesse essa doença novamente às áreas urbanas. O *Aedes aegypti* está presente em vários estados brasileiros e em dezenas de cidades juntamente com a ocorrência de casos silvestres fazendo com que tenhamos de conviver com o risco de uma epidemia.

Ações simples de combate ao mosquito *Aedes aegypti* devem ser realizadas com mais ênfase, visto que diminuir os índices de infestação desse vetor nos grandes núcleos urbanos de todo o país diminuirá também a ocorrência de dengue, uma vez que o mesmo é transmissor das duas doenças.

A conscientização popular é um outro fator importante. A vacina está disponível durante todo o ano, porém, a população só se dá conta de sua importância quando são detectados novos casos. A vacinação é o único meio de prevenir o aparecimento de novos casos urbanos e todas as pessoas tem o direito e o dever de se imunizar, protegendo assim a si próprio como aos outros.

O diagnóstico também necessita ser rápido e correto, muitos médicos precisam de atualização, treinar e reciclar os clínicos no reconhecimento da doença, elevará o índice de suspeita da febre amarela e, conseqüentemente, dos casos diagnosticados.

Novos casos de febre amarela poderão ser diagnosticados futuramente, porém se medidas para combater essa doença forem tomadas o quanto antes, será possível evitar o retorno dessa doença que já mostrou o seu poder destruidor na história médica do Brasil.

Bibliografia

1. Tortora, Gerard J. Microbiologia / Gerarg J. Tortora, Berdell R. Funke e Christine L. Case; Agnes Kiesling Casali...[et al.] – 6.ed – Porto Alegre: Artmed, 2000.
2. FIGUEIREDO, Luiz Tadeu Moraes. Febres hemorrágicas por vírus no Brasil. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. , Uberaba, v. 39, n. 2, 2006 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822006000200014&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 10 Jan 2008. doi: 10.1590/S0037-86822006000200014
3. VASCONCELOS, Pedro Fernando da Costa. Febre amarela. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. , Uberaba, v. 36, n. 2, 2003 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822003000200012&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 10 Jan 2008. doi: 10.1590/S0037-86822003000200012
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de vigilância de epizootias em primatas não-humanos / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2005.56 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)
5. LIMA, José T. Fiusa. Risco de urbanização da febre amarela no Brasil. Cad. Saúde Pública , Rio de Janeiro, v. 1, n. 3, 1985 . Disponível em: <http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1985000300010&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 10 Jan 2008. doi: 10.1590/S0102-311X1985000300010
6. RESTREPO, Berta Nelly. Fiebre Amarilla. Revista CES Medicina. Instituto de Ciencias de la Salud, Medellín, v.18, n.01, 2004. Disponível em: http://www.ces.edu.co/Publ_RevistaMedicina.aspx. Acessado em: 10 Dez 2007
7. WIKIPEDIA. Enciclopédia livre. Disponível:http://pt.wikipedia.org/wiki/P%C3%A1gina_principal . Acessado em 12 Dez 2007.
8. YGLESIAS-ROSALES, Marvin, RODRIGUEZ-GONZALEZ, Andrea y ROJAS-MONTERO, Manuel. Fiebre

amarilla: un peligro latente. *Acta méd. costarric.* [online]. jul. 2005, vol.47, no.3 [citado 10 Enero 2008], p.118-125. Disponible en la World Wide Web: <http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022005000300004&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0001-6002.

9. ARAUJO, Tais Pinheiro de et al . Diagnóstico sorológico de infecções por dengue e febre amarela em casos suspeitos no Estado do Pará, Brasil, 1999. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* , Uberaba, v. 35, n. 6, 2002 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822002000600006&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 10 Jan 2008. doi: 10.1590/S0037-86822002000600006

10 SANTOS-TORRES, Sandro et al . Estado imune contra o vírus vacinal (17D) da febre amarela em duas populações do Estado da Bahia. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* , Uberaba, v. 33, n. 1, 2000 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822000000100006&lng=pt&nrm=iso>.

>. Acesso em: 10 Jan 2008. doi: 10.1590/S0037-86822000000100006

11. ROCCO,Iray M., KATZ,Gizelda, TUBAKI,Rosa M. Febre amarela silvestre no estado de São Paulo, Brasil: casos humanos autóctones. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, São Paulo, 62(3): 201 - 206, 2003. Disponível em: <http://www.ial.sp.gov.br/publicacao/revista/capamenu.html>. Acesso em: 05 de Jan 2008