

Acompanhamento clínico

Suspeita de febre amarela de paciente internado no Hospital Santa Luzia em Brasília – DF com (forma maligna).

Régis Torres Silva

Academia de Ciências e Tecnologia – A.C.T São José do Rio Preto SP Curso de Pós-Graduação em Análises Clínicas. 4ª turma

Resumo:

A febre amarela é uma doença endêmica que atinge toda a região norte e centro-oeste do país e parte pré-amazônica do estado do Maranhão. No Brasil a febre amarela apareceu pela primeira vez em Pernambuco no ano de 1685. A realização de grandes campanhas de prevenção levou ao controle da epidemia.

Desde o final de 2007 os estados da região centro-oeste em especial Goiás estão sob alerta sanitário devido à morte de macacos, sendo que em 40 macacos encontrados mortos no estado de Goiás foi detectado o vírus causador da febre amarela, no Distrito Federal 03 macacos foram encontrados mortos no Parque Nacional de Brasília, mas não se tem ainda resultado confirmatório de infecção pelo vírus da Febre Amarela. Goiás encontra-se na região endêmica brasileira para febre amarela silvestre (FAS), pela manutenção do vírus amarílico entre os hospedeiros naturais.

Este trabalho tem o intuito de relatar um caso de morte por febre amarela na forma maligna com evolução fulminante ocorrido em Brasília em janeiro de 2008 de um paciente jovem não imunizado que esteve em zona de mata no estado de Goiás.

Introdução:

O primeiro registro de febre amarela, descrito por CARTER em 1931, está presente em um manuscrito Maia durante uma epidemia no Yucatan (México) em 1648. Isso sugere que o vírus e o mosquito vetor foram introduzidos na América através do comércio de escravos africanos. Até o início do século XX, acreditava-se que a febre amarela era causada por um miasma, e somente alguns poucos médicos sugeriram que o mosquito era o agente transmissor. Somente em 1927, a Fundação Rockefeller na Nigéria e o Instituto Pasteur em Dakar conseguiram isolar o vírus da febre amarela e identificar o *Aedes aegypti* como mosquito vetor, com o conseqüente desenvolvimento imediato da vacina na Inglaterra, Estados Unidos, África e Brasil (MONATH, 1999).

A febre amarela é uma doença infecciosa aguda de curta duração não contagiosa causada por um arbovírus do gênero Flavivírus, que se mantém endêmica ou enzoótica nas florestas tropicais da América e África causando periodicamente surtos isolados ou epidemias de maior ou menor impacto em saúde pública envolvendo hospedeiro natural, que são predominantemente macacos e insetos hematófagos da família *Culicidae*, em especial dos gêneros *Aedes* e *Haemagogus* (BRASIL-FUNASA, 1999).

Inserese o vírus da febre amarela no grupo dos arbovírus (do inglês arthropod borne vírus) e ele apresenta-se em sua forma clássica com febre hemorrágica de elevada letalidade. A febre amarela constitui a febre hemorrágica viral original, a primeira descrita no mundo, a que mais temor provoca na sociedade moderna.

As manifestações clínicas da febre amarela são grandes, indo de infecções subclínicas, doenças inespecíficas com quadro gripal até formas sistêmicas graves, com febre, icterícia, insuficiência renal e hepatite fulminante. Classicamente, a evolução clínica da febre amarela é dividida em três fases, que se iniciam após um período de incubação, porém essa evolução parece ocorrer em apenas 15% dos pacientes infectados, os demais apresentam doença leve, oligossintomática ou um quadro febril indiferenciado.

Ela pode ser definida como uma doença infecciosa viral aguda de curta duração cuja gravidade varia, podendo ocorrer sob formas oligossintomáticas, até formas fulminantes, em que os sintomas clássicos de icterícia, albuminúria e hemorragias estão presentes. Mas também causa infecções assintomáticas ou sub-clínicas que, junto com as formas leves da doença somente são surpreendidas pelos exames laboratoriais específicos (KERR; MONATH; VASCONCELOS). O período de incubação médio é de 3 a 6 dias mas pode ser de até 10 dias.

O período de infecção corresponde ao período de viremia e dura cerca de três dias. O início é abrupto e caracteriza-se por febre, calafrios, cefaléia intensa, mialgia generalizada, náuseas, vômitos, dor lombossacral, mal-estar intenso e prostração. No período de remissão ocorre melhora significativa, com o paciente chegando mesmo a ficar afebril. Este período é curto, não mais do que 24 horas. No período de intoxicação onde o vírus deixa de circular no sangue e localiza-se principalmente no baço e fígado, além do coração, linfonodos e outros órgãos. Há o retorno da febre, uma piora progressiva e o surgimento de icterícia, albuminúria, oligúria, alterações no ritmo respiratório, soluços e tendência à bradicardia em presença de hipotensão, manifestações hemorrágicas (vômito negro), hemorragias do tegumento, das gengivas e do ouvido, no trato gastrointestinal observa-se melena, ocorrem ainda náuseas, delírio, estupor, coma e mesmo choque. A morte ocorre por falência múltipla de órgãos, geralmente entre o sétimo e o décimo dia após o início das manifestações clínicas. Quando há sobrevivida, não há seqüelas.

Nas formas leves ou moderadas que apresentam um quadro clínico benigno e autolimitado, não há alterações laboratoriais importantes. Já nas formas graves podem ser encontradas acompanhando ou antecedendo as hemorragias, há plaquetopenias, muitas vezes tão acentuada que pode chegar a menos de 20.000/cm³ de sangue alguns pacientes mesmo com níveis tão baixos não sangram enquanto que outros com taxas entre 50.000 a 100.000 plaquetas apresentam hemorragias exuberantes, por vezes incoercíveis e responsáveis pelo óbito. Parece que nem sempre a gravidade da hemorragia associa-se ao número de plaquetas, mas aos problemas ligados à ativação do complemento e ao consumo de fatores de coagulação, indicando que na febre amarela há coagulação intravascular disseminada(SANTOS).

Estudos realizados durante a epidemia em Goiás em 1973, demonstraram que em casos graves hospitalizados identificaram-se diversas alterações na crase sangüíneas. Os mais alterados foram os fatores II, V, VII, VIII, IX e X, bem como os tempos de sangramento e coagulação e da protrombina, com redução de fibrinogênio e presença dos produtos de degradação da fibrina que em conjunto sugerem que o sangramento decorre de múltiplas causas, e que predominam a plaquetopenia e a redução da síntese dos fatores da coagulação(SANTOS). Ou seja, a febre amarela evolui com coagulopatia de consumo e coagulação intravascular disseminada(MONATH, VASCONCELOS).

Acompanhando esse quadro surge icterícia do tipo verdínica que se deve sobretudo ao aumento da fração direta. Encontram-se valores de bilirrubina acima de 10 mg/dl. As aminotransferases elevam-se muito, com valores que podem chegar a 5.000 u/l sendo que a concentração de AST (aspartato aminotransferase) é frequentemente maior que a da ALT (alanino aminotransferase), devido ao efeito citopático o vírus no miocárdio e músculos esqueléticos³¹. Autores em estudos na África mostraram que os valores médios de AST e ALT de 2.766U e 660U respectivamente, foram observados em casos fatais, enquanto que nos casos não fatais os valores dessas enzimas foram de 929U e 351U respectivamente(LOUDART).

Entre o 5° e o 7° dia do período de estado, instala-se a insuficiência renal que se manifesta inicialmente pela diminuição do volume urinário (oligúria). Que rapidamente evolui a anúria devido à necrose tubular aguda generalizada que se instala. Os óbitos ocorrem com mais freqüência nesse período(JONES).

Na urina é comum encontrar proteinúria, hematúria e cilindúria, em casos graves, baixa densidade. No hemograma na fase inicial da doença observa-se discreta leucocitose com neutrofilia e intenso desvio à esquerda com eosinopenia. A partir do 3° ou 4° dia o quadro hematológico altera-se para leucopenia com linfocitose, permanecendo o desvio à esquerda e a eosinopenia.

O conceito de que a febre amarela constitui doença invariavelmente fatal não se justifica. Estima-se que pelo menos 90% dos casos de febre amarela com expressão clínica sejam das formas classificadas como leve e

oligossintomática, raramente diagnosticadas e que somente 10% sejam das formas graves associadas com elevada letalidade (VASCONCELOS).

Essas formas frequentemente ocorrem em crianças de baixa idade, cujas mães foram vacinadas e que transmitiram (via transplacentária durante a gestação) anticorpos maternos do tipo IgG. Os índios, ao adquirirem imunidade materna e ao longo de sua vida, constituem outro grupo em que a doença apresenta formas leves ou assintomáticas da enfermidade. Por vezes, numa mesma família, alguns adoecem de formas brandas, enquanto outros sucumbem com as formas graves da doença (KERR, VASCONCELOS).

A transmissão para humanos ocorre em três diferentes situações (FONSECA e FIGUEIREDO, 1999):

1. Forma silvestre, na qual ocorre a infecção acidentalmente pela penetração do homem no ciclo natural (macaco – mosquito – homem).
2. Forma urbana, na qual o vírus é introduzido no ciclo pelo homem em período de viremia, que é picado pelo vetor (*Aedes aegypti*), o qual irá transmitir a outras pessoas susceptíveis (homem – *Aedes aegypti* - homem).
3. Forma intermediária, que combina as duas situações prévias.

A manutenção do ciclo silvestre de transmissão é a responsável, no Brasil por casos em humanos. A primeira epidemia de febre amarela ocorreu em Recife, no ano de 1685. Até o final do século XIX ocorreram epidemias isoladas nas cidades litorâneas com taxas de mortalidade acima de 30%, as quais se propagaram para todas as províncias do império, seguindo as rotas de navegação marítima e fluvial. No início do século XX, campanhas adotando ações específicas contra o *Aedes aegypti* e de melhoria das condições sanitárias urbanas, diminuíram significativamente o número de casos da doença. A forma silvestre da febre amarela vem ocorrendo no país desde 1934, nas regiões Norte e Centro-Oeste. O último caso de febre amarela urbana ocorreu em 1942 no Acre (BRASIL-CVE, 2003b).

A maior frequência da doença ocorre nos meses de janeiro a abril, período com maior índice pluviométrico, quando a densidade vetorial é elevada, coincidindo com a época de maior atividade agrícola. Nos anos de

1998 e 1999 foram detectados vários casos atingindo a região Norte e Centro-Oeste, tendo um deslocamento para o sul, com registro de casos no sul do Pará, sul de Tocantins e norte de Goiás. Paralelamente observa-se no período grande dispersão do *Aedes aegypti* no País, atingindo inclusive áreas enzoóticas (BRASIL-FUNASA, 1999).

A vacina em uso no Brasil é produzida desde março de 1937 pelo Instituto Oswaldo Cruz (RJ) e utiliza a cepa atenuada 17DD, procedente da amostra africana Asibi. Diversos estudos puderam demonstrar a grande eficácia (acima de 95%) desta vacina com vírus vivo atenuado, tanto em prevenir como em controlar epidemias (ARYA, 1999; LANG et al., 1999; POST et al., 2001). Os eventos adversos são, via de regra, leves e transitórios. Em torno de 2% a 5% dos vacinados apresentam reações locais e sistêmicas leves, cerca de 5 a 10 dias após a aplicação da vacina. Os efeitos colaterais mais graves são as reações de hipersensibilidade imediata, que ocorrem raramente (incidência de < 1/1.000.000 doses aplicadas), e a encefalite e encefalopatia induzidas pela vacina, que ocorrem quase exclusivamente em crianças de baixa idade (FORATTINI, 1999; MONATH, 1999). Até recentemente, reações adversas graves eram tidas como incomuns, havendo alguns raros casos de encefalites registrados na literatura internacional. Desde 1996, no entanto, seis casos de óbito secundário à vacinação foram notificados e comprovados, parecendo ser uma resposta não usual do vacinado, ocorrendo a visceralização do vírus vacinal e levando a um quadro de febre amarela vacinal. Esses casos ocorreram na Austrália (um caso), Estados Unidos (três casos) e no Brasil (dois casos), cujas cepas utilizadas para a fabricação de vacinas são diferentes (17DD no Brasil e 17D-204 nos EUA e Austrália), apesar de serem originárias da mesma cepa ancestral.(CHAN et al., 2001; MARTIN et al., 2001).

O risco teórico da vacinação contra a febre amarela em crianças de baixa idade (menores de 06 meses de vida) é baseado na observação de que a cepa 17DD tem como característica algum grau de neurotropismo nessa faixa etária, podendo causar encefalite.

OBJETIVO:

Acompanhamento laboratorial de caso recente de paciente jovem não imunizado residente em Brasília que contraiu o vírus da febre amarela desenvolvendo a forma maligna da doença com evolução a óbito no 7º dia.

Casuística e Métodos:

Estudo prospectivo de caso de paciente com febre amarela internado no Hospital Santa Luzia em Brasília.

Paciente G. C. A. 38 anos,

Foram realizados exames laboratoriais, no laboratório do Hospital Santa Luzia e no LACEN (laboratório central da secretaria estadual de saúde).

O paciente alvo deste relato de caso não era imunizado, esteve por motivos de festas de fim de ano na cidade goiana de Pirenópolis em regiões de cachoeira e relatou quando da entrada no hospital de ter sido picado por mosquitos, o mesmo deu entrada no Hospital com sintomas clínicos de febre alta, dores generalizadas, vômitos e diarreia, sendo que estava consciente, vindo a falecer 04 dias após sua internação com sintomas clínico-laboratoriais da forma mais grave da febre amarela (forma maligna).

O foco inicial das suspeitas de febre amarela no estado de Goiás foi na cidade de Jataí sudoeste do estado em seguida foram encontrados animais mortos próximo a Goiânia e a cidade vizinha de Aparecida de Goiânia, seguindo a rota foram ainda encontrados animais mortos na cidade histórica de Pirenópolis próxima a 120 km de Brasília e animais mortos no Parque Nacional de Brasília.

No intuito de prevenir um possível e provável surto de Febre Amarela as secretarias de saúde de Goiás e DF iniciaram uma campanha de vacinação na população, inicialmente a vacinação ocorreu nas áreas onde foram encontrados macacos mortos.

Com o surgimento de casos humanos suspeitos de contaminação por febre amarela a campanha de vacinação se intensificou nas cidades da rota do mosquito, sendo que no dia 06/01/2008 foi registrada a primeira morte suspeita de febre amarela desse ano na cidade de Goiânia; no dia 08/01/2008 registrou-se a primeira morte de paciente suspeito de febre amarela em Brasília , paciente este cujo caso é relatado neste trabalho.

Resultado:

Os achados laboratoriais condizem com o que é descrito em literatura especializada; a evolução abrupta da doença levou o paciente a óbito no 07º dia dos sintomas clínicos, ou seja, 5º dia de internação. Os exames sorológicos para detecção de febre amarela deram resultado negativo para a amostra do 6º dia de sintomas, sendo que a amostra do 7º dia confirmou a positividade para febre amarela, confirmando o que cita a literatura quanto à positividade sorológica a partir do 7º dia.

Como sintomas clínicos confirmaram-se a forma aguda da doença com a sintomatologia iniciando-se por danos hepáticos, consumo de fatores da coagulação, hemorragias conjuntival e oral, Insuficiência renal e respiratória, culminando em óbito do paciente por falência múltipla de órgãos.

Quadro evolutivo dos dados Laboratoriais:

EXAME	06/01/2008(8:57)	06/01/2008(15:12)	06/01/2008(22:30)	07/01/2008	08/01/2008
Bilirrubina total	6.55 mg/dl	7.70 mg/dl	8.55 mg/dl	9.86 mg/dl	8.38 mg/dl
Bilirrubina direta	5.19 mg/dl	6.02 mg/dl	6.30 mg/dl	6.42 mg/dl	6.03 mg/dl
Creatinina	6.0 mg/dl	5.0 mg/dl	6.3 mg/dl	4.9 mg/dl	6.5 mg/dl
Uréia	98 mg/dl	85 mg/dl	112 mg/dl	77 mg/dl	90 mg/dl
DHL	11.810 U/l	6.062 U/l	2.667 U/l	13.010 U/l	13.240 U/l
Lactato	14.3 mmol/l	6.3 mmol/l	3.2 mmol/l	6.7 mmol/l	5.6 mmol/l
AST	18.530 U/l	21.880 U/l	22.420 U/l	23.450 U/l	19.360 U/l
ALT	7.605 U/l	8.000 U/l	7.090 U/l	6.910 U/l	5.310 U/l
GGT	-	-	-	537 U/l	687 U/l
CPK	-	-	302 U/l	633 U/l	1015 U/l
Fibrinogênio	-	-	99.50 mg/dl	132.00 mg/dl	129.70 mg/dl
TAP (atividade)	31.1%	18.0%	16.0%	5.5%	10.6%
TAP (INR)	1.83	2.50	2.68	4.91	3.39
Plaquetas	29 mil/mm ³	43 mil/mm ³	32 mil/mm ³	37 mil/mm ³	38 mil/mm ³
Leucócitos	3.600	3.900	3.100	5.700	9.100

Bibliografia:

ACTIS, D.S.; AS FLEITAS, M.J. Replaciones entre viremia y sero-anticuerpos secundarios a la vacunacion antiamarilica de personas vacunadas com "cepa 17 D-EP". Rev San Mil Argent, 69:51-6,1970.

FONSECA, B.A.L. FIGUEIREDO, L.T.M. Febre amarela. In: VERONESI, R. FOCACCIA, R. Tratado de infectologia . 2ª ed., São Paulo: Atheneu; 1999. p.251-7

ARYA, S.C. Yellow fever vaccine. Emerg Infect Dis. 5:487-9,1999.

BRASIL CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA (CVE) - Informe técnico sobre febre amarela - <http://www.cve.saude.sp.gov.br>, 05/01/2008 15:30

BRASIL. FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (FUNASA) - Manual de vigilância Epidemiológica de Febre Amarela - Brasília: Ministério da Saúde, 199,60p

BRASIL.FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (FUNASA) - Guia de Vigilância Epidemiológica - Febre Amarela (CID – 10 A95), capítulo 5. In: www.funasa.gov.br/pub/ 05/01/2008 20:01

FORATTINI, O. P. Yellow fever. Rev Saúde Públ, 33: 534-7, 1999.

UNITED STATES OF AMERICA – Centers for Disease Control and Prevention. Yellow fever, MMWR 2002; 51 (Nº RR-17):20p.

JONES EMM, WILSON DC Clinical features of yellow fever cases at Vom Christian Hospital during the 1969 epidemic on the Jos Plateau, Nigeria. Bulletin of the World Health Organization 46:653-657,1972

KERR J. A. The clinical aspects and diagnosis of yellow fever, In: Strode GK (ed) Yellow fever, McGraw-Hill, New York, p. 385-425,1951

MONATH TP. Yellow fever: An update. Lancet Infectious Diseases 1:11-20, 2001.

LOUDART JL, REY M. Proteinurie, protéinémie et transaminasémies dans 23 cas de fièvre jaune confirmée. Bulletin of the World Health Organization 42:95-101, 1970.

SANTOS F. Dosagem dos fatores da coagulação na febre amarela. Tese de Doutorado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1973.

VASCONCELOS PFC. Febre amarela. Sociedade Brasileira de Pediatria, Rio de Janeiro, 2000.