

17

Febre amarela

• Pedro Fernando da Costa Vasconcelos • Amélia Paes de Andrade Travassos da Rosa
• Francisco de Paula Pinheiro • Nicolas Degalier
• Jorge Fernando Soares Travassos da Rosa

CONCEITO

A febre amarela é uma doença infecciosa aguda, cuja forma clássica se caracteriza por um quadro íctero-hemorrágico, sendo causada por um arbovírus, o vírus da febre amarela. É transmitida em natureza por dípteros hematófagos da família Culicidae, principalmente os pertencentes aos gêneros *Aedes*, *Haemagogus* e *Sabethes*. Ocorre basicamente nas bacias Amazônica e do Congo, localizadas respectivamente, na América do Sul e África intertropical.

O vírus amarílico determina no homem desde quadros inaparentes e oligossintomáticos (de difícil diferenciação com inúmeras outras doenças febris), até formas fulminantes. Basicamente, a lesão mais importante da febre amarela ocorre no fígado, ao nível dos hepatócitos. Há necrose hepatocitária com repercussões locais e sistêmicas responsáveis pelos quadros clínicos manifestos pelos pacientes acometidos pelo vírus amarílico (Pinheiro & Moraes, 1983; Monath, 1988).

ETIOLOGIA

O vírus da febre amarela (FA) é o pro-

tótipo da família Flaviviridae. Está incluído no gênero *Flavivirus*, no qual até o momento, foram identificados 68 membros que apresentam propriedades físico-químicas similares, sendo o vírus Zika que ocorre na África, o mais antigenicamente relacionado ao vírus amarílico (Karabatsos, 1985).

O vírus possui ácido ribonucleico (RNA), de fita simples, linear, não segmentado e apresenta coeficiente de sedimentação de 44S. O RNA genômico é infeccioso, possui 10.862 nucleotídeos e tem um peso molecular de 4×10^6 kd. Possui 5 proteínas estruturais e 7 proteínas não estruturais (Chambers *et al.*, 1990), das quais a mais importante é a NS1. Esta é uma proteína glicosilada e está presente na membrana das células infectadas, podendo induzir imunidade em camundongos e macacos sem estimular a produção de anticorpos para os demais componentes do virion. Ademais, anticorpos contra NS1 podem mediar a lise via complemento de células infectadas. Esses achados podem permitir o desenvolvimento de novas vacinas e possibilita o uso da cepa 17D como um vetor de outros genes de arbovírus.

O vírus amarílico contém uma hema-



Fonds Documentaire ORSTOM

Cote: Bx18358 Ex: 1

glutinina, capaz de aglutinar hemácias de várias espécies de animais, especialmente dos gansos (*Anser cinereus*), com atividade principalmente no pH 6.4, e está localizada no envelope, que é formado por uma membrana bilaminar de natureza lipoprotéica oriunda da célula hospedeira. É o vírus da FA, sensível ao desoxicolato de sódio (DCA), caindo o título em mais de 4 logs após o tratamento, em relação ao vírus não tratado (Westaway *et al.*, 1985).

O vírus é estável na faixa de pH 7-9. Sendo um vírus envelopado, é sensível aos solventes lipídicos, tais como álcool, acetona, clorofórmio, bem como aos detergentes iônicos e não iônicos e à tripsina. É rapidamente inativado pelos raios ultravioleta. A 56°C é inativado em 10 minutos. Já a 37°C a inativação é mais lenta.

A partícula íntegra, constituída do nucleocapsídeo e envelope, possui um diâmetro de 45 a 50 nm, em preparações negativas à microscopia eletrônica.

O vírus amarelo cresce em um grande número de células de vertebrados (principalmente nas células VERO) e invertebrados, em especial células originárias de mosquitos como é o caso do clone C6/36 do *Aedes albopictus* e AP61 *Aedes pseudoscutellaris*. É patogênico para diversos animais de laboratório, particularmente em camundongos recém-nascidos e primatas não humanos.

EPIDEMIOLOGIA

VETORES URBANOS

O vetor urbano da febre amarela é o mosquito *Aedes (Stegomyia) aegypti*, que apresenta hábitos domésticos e peri-domésticos, reproduzindo-se em coleções de água limpa, em ambientes no domicílio (vasos com plantas, potes, filtros) e peri-domicílio, especialmente em garrafas e latas abandonadas que acumulam água da chuva. Outros locais, como depósitos de pneus velhos em barracaras a céu aberto e recipientes (floreiras) em cemitérios, propiciam condições para que o mosquito prolifere rapidamente. É geral-

mente nestes ambientes que se encontram grandes criadouros e uma densidade elevada das formas adultas. Podemos dizer, sem nenhuma dúvida, que é o próprio homem o responsável em propiciar condições adequadas à procriação e manutenção do mosquito *Aedes aegypti*, em uma comunidade.

Outro vetor urbano potencial é o *Aedes albopictus*, cuja capacidade de transmitir o vírus amarelo já foi demonstrada em laboratório (Miller *et al.*, 1989). Devido ao fato deste vetor procriar tanto em ambiente urbano como rural, potencialmente poderá servir de ponte do vírus entre o ambiente silvestre e o meio urbano (Monath, 1987). Na África, diversas espécies do gênero *Aedes*, como *Aedes furcifer*, *Aedes taylori* e *Aedes luteocephalus*, são tão importantes vetores urbanos quanto o *Aedes aegypti* (Cornet *et al.*, 1979; Cordellier & Degallier, 1992; Degallier *et al.*, 1992).

VETORES SILVESTRES

Os principais gêneros de mosquitos capazes de se infectar e transmitir o vírus da FA e, por conseguinte, atuarem como vetores biológicos nas áreas florestais das Américas, são *Haemagogus* e *Sabethes*. No primeiro gênero, a maior diversidade de espécies vetorais em potencial e maior distribuição no território nacional, fazem dos mosquitos *Haemagogus*, os principais responsáveis pela transmissão da forma silvestre da doença (Whitman, 1951; Hervé & Travassos da Rosa, 1983). As espécies incriminadas neste gênero são as seguintes: *Haemagogus janthinomys*, *Haemagogus albomaculatus*, *Haemagogus spegazzinii*, *Haemagogus leucocelaenus* e *Haemagogus capricornii*. No segundo gênero, as espécies *Sabethes chloropterus* e *Sabethes sopari* são consideradas vetores potenciais da FA. Recentemente, isolamentos do vírus FA, a partir de lotes desses mosquitos, foram obtidos no Estado do Mato Grosso do Sul (Degallier *et al.*, 1992a). Esse achado confirma o papel na transmissão do vírus em determinadas áreas do Brasil das espécies supra-referidas.

Esses mosquitos vivem principalmente nas copas das árvores, nível em que habitam os hospedeiros e geralmente só descem ao nível do solo impelidos pela presença do homem, muitas vezes em atividade de derrubada de árvores para extração de madeira ou, ainda, quando o número de macacos é pequeno. Os mosquitos vetores da febre amarela apresentam atividade diurna, principalmente entre as 9 e 15 horas, quando a intensidade de luz solar é maior. O *Haemagogus albomaculatus*, apresenta maior autonomia de voo que os demais vetores da FA, podendo chegar ao domicílio e peri-domicílio para picar. Todos os outros mosquitos caracterizam-se por apresentarem hábitos predominantemente silvestres, razão pela qual as vítimas da infecção geralmente necessitam penetrar na mata para serem infectadas.

Os vetores da febre amarela no Brasil habitam primordialmente áreas de floresta densa e floresta de galeria e, secundariamente, zonas de capoeira e campos. Cerca de 90% dos casos de febre amarela silvestre são procedentes de áreas de floresta densa e floresta de galeria (Pinheiro *et al.*, 1978; Degallier *et al.*, 1992).

A capacidade vetorial dessas espécies e a sua distribuição no território brasileiro permitiram que se estabelecesse a frequência de infecção com o vírus amarílico e taxa de transmissão. Assim, pode-se afirmar, com segurança, que o mosquito *Haemagogus janthinomys* é o principal vetor da febre amarela silvestre no Brasil (figura 1.17). Este mosquito é amplamente distribuído nas áreas endêmicas. Sendo, entretanto, inseto de hábitos eminentemente silvestres, as pessoas para se infectarem necessitam estabelecer um contato íntimo com a floresta. Em outras palavras, precisam adentrar na floresta para que se tornem infectados.

Na África, a diversidade de vetores é a mesma, sendo que naquele continente, os vetores silvestres são principalmente mosquitos pertencentes ao gênero *Aedes*, em particular as espécies *Aedes africanus* e *Aedes simpsoni*. O primeiro é o responsável pela transmissão na copa das árvores, principal-



Figura 1.17 - *Haemagogus janthinomys*, principal transmissor da febre amarela silvestre no Brasil

mente entre macacos, enquanto o segundo, é responsável pela transmissão da doença dos macacos para o homem na África Oriental (Serié *et al.*, 1968; WHO, 1986). Outras espécies de *Aedes*, quais sejam *Aedes furcifer*, *Aedes taylori* e *Aedes luteocephalus* são importantes vetores da febre amarela nas áreas de savana na África Ocidental (WHO, 1986). Dessas espécies, se documentou inclusive, os primeiros casos em natureza, de transmissão transovariana do vírus amarílico (Cornet *et al.*, 1979).

Fica claro, portanto, que os mosquitos vetores da febre amarela silvestre nas Américas não são encontrados na África. O inverso, também é verdadeiro, isto é, não existem no continente americano, os vetores silvestres da febre amarela na África.

HOSPEDEIROS VERTEBRADOS

Na febre amarela urbana o homem é o único hospedeiro com importância epidemiológica. Nos animais domésticos não tem sido reconhecida a doença e portanto, não parecem ser susceptíveis ao vírus amarílico. A infecção experimental desses animais mostra baixo nível de susceptibilidade, embora os cães desenvolvam resposta febril após inoculação periférica (Monath, 1988).

No ambiente silvestre, no entanto, vários animais podem atuar como hospedeiros para o vírus FA. Os primatas não-huma-

nos são, entretanto, os principais e mais sensíveis hospedeiros. Todas as espécies de primatas não-humanos do Novo Mundo, até hoje estudadas, têm-se mostrado susceptíveis ao vírus amarelóico; uns apresentando maior sensibilidade à infecção, como é o caso dos macacos guaribas (*Alouatta*), que com doses mínimas do vírus sucumbem à infecção, desenvolvendo um quadro sistêmico muito parecido às formas graves apresentadas por seres humanos. Outros respondem com menor sensibilidade ao vírus, como acontece com o macaco-prego (*Cebus*), que, inoculado com elevadas doses do vírus amarelóico, raramente morre, e nem sequer desenvolve sintomatologia grave. Na maioria das vezes, há desenvolvimento de viremia, por 3 a 5 dias, porém, sem sintomatologia ou, quando muito, com febre. Assim, podemos constatar que a grande maioria dos macacos americanos apresenta de modo geral grande susceptibilidade ao vírus FA, contrastando com os macacos africanos que, com raras exceções, apresentam maior resistência ao vírus.

Afora os primatas, outros grupos de animais têm sido encontrados com anticorpos naturais específicos para o vírus amarelóico, porém carecem de importância. No Instituto Evandro Chagas (IEC), anticorpos específicos para o vírus FA têm sido encontrados em marsupiais arbóreos de algumas espécies. Esses animais, vivendo na copa das árvores, nível em que geralmente ocorre a transmissão pelos vetores silvestres, raramente se infectam ou quando ocorre, deve-se o fato ao reduzido número de macacos (Hervé & Travassos da Rosa, 1983).

O HOMEM E O HOSPEDEIRO SILVESTRE

A febre amarela constitui importante causa de morbi-mortalidade não só na Amazônia brasileira, como também na região Centro-Oeste. Mais de 90% dos casos diagnosticados no Brasil ocorrem nas florestas dessas regiões, acometendo com maior severidade imigrantes, ainda que, na vigência de surtos, nativos não imunes possam também ser acometidos.

Os índios constituem, sem dúvida, um grupo importante a ser considerado. Com efeito, nos últimos 10 anos, casos confirmados por sorologia e isolamento viral foram diagnosticados nas tribos Oyampi, no Estado do Amapá em 1984 (Travassos da Rosa *et al.*, 1984) e Yanomâmi, no Estado de Roraima em 1991 (Travassos da Rosa *et al.*, 1992) e em 1993 (IEC, dados inéditos).

A despeito do uso extensivo e da eficácia da vacina anti-amarelóica, todos os anos são registrados casos fatais da doença. Isto ocorre porque pessoas não vacinadas, especialmente imigrantes, instalam-se em áreas de mata na zona enzoótica, para desenvolverem diversas atividades, especialmente aquelas relacionadas com derrubada de áreas florestais para extração de madeira, bem como para instalação de projetos agropecuários (Vasconcelos *et al.*, 1992).

FORMAS EPIDÊMICAS DA DOENÇA

Epidemiologicamente, o vírus da FA pode apresentar-se sob duas modalidades: urbana e silvestre. É importante lembrar que, clinicamente (ver adiante), essas formas epidemiológicas apresentam-se com a mesma sintomatologia. É verdade, no entanto, que o impacto determinado pelas epidemias urbanas são imensuráveis quando comparado ao da forma silvestre. Enquanto na primeira, milhares de pessoas de ambos os sexos e qualquer idade, em curto espaço de tempo se infectam, na segunda, dependente de um hospedeiro amplificador - no caso os macacos - e um vetor de hábitos primordialmente silvestres, apresentam evolução lenta acometendo pessoas de determinadas profissões, como é o caso de lenhadores, agricultores, garimpeiros, caçadores, seringueiros, que adentram a mata para realização de seus afazeres.

RISCO DE EPIDEMIAS NOS CENTROS URBANOS

Após a erradicação do mosquito *Aedes aegypti* no Brasil, verificado em 1958

(Franco, 1969), praticamente eliminou-se o risco da doença ocorrer em seu ciclo urbano, tão temido no passado.

Os últimos casos de febre amarela urbana no Brasil ocorreram em 1942 em Sena Madureira, no Acre (Franco, 1969). Nos anos seguintes, por várias vezes, o vetor foi reintroduzido em nosso país, a partir de países vizinhos que não haviam conseguido erradicá-lo em seus limites. Tais focos foram eliminados, até que em 1976 ocorreu a reinfestação no Estado da Bahia e, em 1977, no Rio de Janeiro. Nos meados dos anos 80, Boa Vista, capital de Roraima, foi infestada pelo *Aedes aegypti*, experimentando a primeira epidemia de dengue diagnosticada clinicamente e laboratorialmente no Brasil (ver capítulo sobre Dengue), (Travassos da Rosa *et al.*, 1982). A partir de 1985 diversos Estados do Nordeste e Sudeste brasileiros e, posteriormente do Centro-Oeste do país, tornaram-se infestados.

De acordo com o Ministério da Saúde, a área enzoótica da febre amarela corresponde a cerca de 75% do território nacional e compreende todos os Estados das regiões Norte e Centro-Oeste, bem como grande parte do Estado do Maranhão e o oeste de Minas Gerais. Acrescente-se áreas epizooticas que englobam os Estados da região Sul e mais o Estado de São Paulo. Por outro lado, as áreas infestadas pelo vetor urbano *Aedes aegypti*, estende-se pelo litoral compreendendo como limites ao sul, o Estado do Paraná e, ao norte, o Estado do Ceará. Ademais, encontram-se também infestados os Estados de Minas Gerais e os da região Centro-Oeste. Na Amazônia, os Estados de Tocantins e Rondônia são os que apresentam infestação em níveis preocupantes. Recentemente detectaram-se focos de infestação em Belém, Ananindeua e Benevides, no Estado do Pará. Portanto, temos superposição de grande parte das áreas enzoóticas e de risco (infestadas pelo vetor) correspondendo à região Centro-Oeste, envolvendo os Estados de Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Goiás, os dois primeiros com epidemias registradas de dengue, e os Estados do Pará, Tocantins e

Rondônia na Amazônia, sendo que em Tocantins (Araguaína e adjacências) em 1991, ocorreu uma grande epidemia de dengue causada pelo sorotipo 2 (Vasconcelos *et al.*, 1993).

Com este quadro, podemos afirmar que nunca tivemos, nas últimas 5 décadas, um risco tão elevado de vir a ocorrer epidemias de febre amarela urbana no Brasil. Esse quadro é, ainda, mais preocupante, se considerarmos que grande parte da população, vivendo nas áreas endêmicas, de cerca de 30 milhões de habitantes, e com risco de transmissão urbana (com o vetor), não está imunizada contra a doença e, portanto, encontra-se susceptível à infecção.

CICLOS DE TRANSMISSÃO

Urbano

Uma vez introduzido numa comunidade, o ciclo urbano é mantido através da picada de mosquitos *Aedes aegypti* infectados. O homem atua como principal hospedeiro e disseminador do vírus, não havendo necessidade de outros animais como hospedeiros amplificadores. Cada mosquito que se infecta a partir de caso virêmico leva em média 2 semanas para tornar-se vetor com capacidade de transmissão. Esse período de tempo, conhecido como período de incubação extrínseco, é o tempo necessário para que o vírus amarelado se reproduza no aparelho digestivo dos mosquitos e migre às suas glândulas salivares e daí, às probóscidas, onde será inoculado em um novo hospedeiro susceptível, quando do repasto sanguíneo efetuado pelo mosquito. Vale ressaltar que somente as fêmeas de *Aedes aegypti* são capazes de transmitir o vírus FA. Os machos, ainda que possam contaminar-se por transmissão transovariana, não transmitem o vírus, pois não são hematófagos.

Silvestre

O ciclo silvestre principal ocorre primordialmente ao nível das copas de árvores, envolvendo de um lado os vetores, principalmente, o *Haemagogus janthinomys* e, de outro, os macacos como hospedeiros verte-

brados. Tem sido proposto que, quando o número de macacos não imunes, reduz-se drasticamente, principalmente na vigência de uma epizootia, o vetor possa transmitir o vírus amarelíco para marsupiais. Neste estágio, a transmissão poderia ser mais intensa ao nível do solo (Hervé *et al.*, 1986).

O homem só se contamina ao penetrar na mata ou às suas proximidades onde existam vetores infectados. Apresentam particular risco as pessoas não imunes que vão realizar trabalhos tais como derrubada da mata para extração de madeira, caça, pesca, garimpagem etc., tornando-se atrativo aos vetores. Este modo tangencial de contaminação e o hábito eminentemente silvestre do vetor potencial, seguramente limitam o número de pessoas infectadas e podem, inclusive, servir de barreira à disseminação do vírus FA. Portanto, o homem só se infecta ao penetrar, ou modificar o nicho ecológico do vírus.

Afora *Haemagogus janthinomys*, desempenham importante papel na transmissão da doença os mosquitos *Haemagogus albomaculatus* na região do Baixo Amazonas (oeste do Estado do Pará), *Sa. chloropterus* e *Sa. soperi* no Estado do Mato Grosso do Sul. É possível, que outros vetores mais focais e portanto, com menor distribuição espacial que *Haemagogus janthinomys*, possam existir e venham a ser importantes na manutenção do vírus em natureza, em determinadas áreas, dentro da área enzoótica do vírus FA.

PATOGENIA

Os dados da patogênese da febre amarela são incompletamente conhecidos e decorrem principalmente de estudos experimentais em camundongos e macacos rhesus (*Macaca mulatta*).

Em camundongos recém-nascidos, o vírus amarelíco determina, uma vez inoculado por via intracerebral, encefalite fatal cerca de 5 a 7 dias pós-inoculação (pi). Todos os animais sucumbem à infecção, exibindo uma panencefalite, ou seja, praticamente todos os órgãos do SNC são gravemente acometidos.

Em macacos, o vírus FA causa uma

doença caracterizada por um tropismo semelhante àquele determinado no homem, isto é, o vírus apresenta viscerotropismo, especialmente para o fígado, onde determina necrose hepatocitária maciça.

Após o inóculo, o vírus desaparece da circulação, não sendo detectado nas primeiras 24 h pi. Após esse período, o vírus é encontrado nas células de Kupffer onde causa degeneração acidófila em zonas focais, durante seu período inicial de multiplicação. Em seguida, essas células sofrem degeneração baloniforme e, posteriormente, sofrem necrose do tipo hialina. Cerca de 48 h pi, o vírus já é encontrado no sangue e nos hepatócitos. A partir daí, o título viral no sangue cresce até cerca de 96 h pi, quando então ele decresce rapidamente até não ser mais detectado no sangue, o que ocorre por volta de 120 h (5 dias) pi., que é o período em que costumam ocorrer a maioria das mortes. Vale salientar que os macacos rhesus são os animais mais sensíveis ao vírus amarelíco. Doses mínimas do vírus são capazes de causar a morte desses animais, prolongando-se apenas o período de estado da doença. Doses elevadas determinam, nesses símios, morte fulminante (48-72 h pi.).

No fígado, além da degeneração inicial determinada nas células de Kupffer, à qual se segue necrose hialina, o vírus amarelíco causa necrose hepatocitária em grandes áreas do parênquima hepático, por volta de 72-96 h pi. De início, as lesões caracterizam-se por aumento de tamanho dos núcleos e marginação da cromatina. Simultaneamente, ocorre necrose hialina dos hepatócitos. As lesões hepatocitárias se caracterizam por localizarem-se nos lóbulos hepáticos, atingindo dentro de um lóbulo, determinadas áreas e preservando outras. Com efeito, a lesão no lóbulo individualizado é representada por uma área de necrose central (necrose médio-zonal). Nessa área há destruição das traves de Remack, perdendo o fígado sua estrutura característica. Em alguns casos em que a necrose é muito extensa, há dificuldade para o patologista emitir um diagnóstico. Paradoxalmente, as áreas em volta da necro-

se médio-zonal apresentam-se com suas arquiteturas preservadas, tanto na porção próxima ao espaço porta, como da veia centro-lobular. Dentro da área necrosada, observa-se além da necrose propriamente dita, um infiltrado inflamatório em que predominam as células mononucleares, debris celulares, e vários tipos e graus de degeneração. É frequente e muito característica da FA, ainda que não patognomônica (pois pode ser encontrada na hepatite viral, malária por *Plasmodium falciparum*, mononucleose infecciosa e febre hemorrágica de natureza viral), a degeneração hialina (corpúsculo de Councilman, que se caracteriza por degeneração acidófila ou hialina dos hepatócitos). Ocorrem ainda, a degeneração gordurosa (esteatose hepática, do tipo multi e micro vacuolar e que são observadas tanto nas células degeneradas, bem como nas preservadas), os corpúsculos de Torres (corpúsculos encontrados dentro do núcleo das células degeneradas e correspondem a inclusões de proteínas nucleares), e Villela (corpúsculos amarelos brilhantes, menores que os corpúsculos de Councilman encontrados nas fases avançadas da doença são detectados nos hepatócitos, células de Kupffer e macrófagos) (Pinheiro & Moraes, 1983).

Em seres humanos, os achados histopatológicos são muito semelhantes àqueles observados nos símios e decorrem, sobretudo, de exames de necropsia. Normalmente, a doença no homem arrasta-se por um período de tempo maior que no macaco rhesus e, ao contrário destes, que invariavelmente sucumbem à infecção, nos seres humanos apenas uma pequena parte desenvolve formas graves da doença e somente cerca de 50 % dos mesmos evoluem para o óbito. O período de viremia é maior prolongando-se de 5 a 7 dias. O título da viremia atinge o pico por volta de 96 h após o início dos sintomas (4 dias), quando então começa a decrescer rapidamente, até não ser mais detectado vírus circulante, o que ocorre após o 8º dia de doença, embora tenha sido descrito um caso, em que a viremia se prolongou excepcionalmente até o 12º dia de doença (Bensabath *et al.*, 1967).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Ainda que a maioria das pessoas acredite que a febre amarela sempre produz infecções graves e quase sempre fatais, na verdade, o número de casos com evolução benigna, com ou sem sintomas, é incomparavelmente maior e, corresponde a aproximadamente 90% de todos os casos da infecção (figura 2.17). Os quadros clínicos, com manifestações íctero-hemorrágicas acompanhadas ou não de insuficiência renal, responsáveis pela totalidade dos casos hospitalizados e fatais, bem como, por cerca de 10% do número total de infecções, são as formas clínicas mais diagnosticadas face ao exuberante e clássico quadro clínico da doença amarílica. A letalidade em tais casos pode chegar a 50%.

Estudos realizados em Gambia, no continente africano, (Monath *et al.*, 1980) relaciona a existência de infecções inaparentes e doença em função da natureza da resposta do hospedeiro. Se a resposta é do tipo primária, a proporção de casos frustros ou leves (benignos) em relação aos graves é de 2:1. Entretanto, se a resposta do hospedeiro é secundária (superinfecções), a proporção do número de casos assintomáticos aumenta para 22:1, ou seja, nas epidemias onde a população não teve contato prévio com outro *Flavivirus*, o número de casos sintomáticos tende a ser maior (cerca de 10 vezes) do que naquelas áreas onde a população exposta, já fora previamente infectada por outro *Flavivirus* (Dengue, St. Louis, Ilhéus). Apesar de não haver nenhum estudo específico no Brasil a respeito do assunto, e face à existência de oito outros *Flavivirus* no país, especialmente na área enzoótica, têm sido reportados surtos de febre amarela acompanhados tanto de resposta primária, como de resposta do tipo secundária. Tal fato já foi evidenciado, respectivamente, em epidemias estudadas no Brasil Central (Pinheiro *et al.*, 1978) e na Amazônia (Travassos da Rosa *et al.*, 1984).

Tipo de Infecção	Classificação clínica	Ocorrência
assintomática	infecções frustras	
sintomática	leve	90%
	moderada	
	grave	10%
	maligna	

Figura 2.17 - Formas evolutivas das infecções causadas pelo vírus da febre amarela

FORMAS CLÍNICAS

Agora as formas assintomáticas, as infecções amareladas que apresentam sintomatologia, podem ser divididas didaticamente em quatro tipos (figura 3.17).

Forma leve

Na forma leve ou abortiva da febre amarela os únicos sintomas usualmente presentes são febre e cefaléia. Ambos os sintomas, em geral, duram no máximo 2 dias e tendem a ser de pouca intensidade, e muitas vezes não impedem que os acometidos continuem com seus afazeres. É fácil depreender que, na ausência de epidemias, o encontro de tais casos é fortuito. Por tratar-se de quadro benigno autolimitado, esta forma clínica pode ser confundida com outras doenças febris, principalmente a gripe. Na Amazônia a ocorrência desses casos tem sido bem documentada em epidemias (Travassos da Rosa *et al.*, 1984; IEC dados inéditos, 1993) e acometem, principalmente crianças com imunidade passiva adquirida (IgG) durante a gestação (via transplacentária) e lactação (colostró e leite materno) através da mãe (Pinheiro & Moraes, 1983).

Forma moderada

A forma moderada caracteriza-se por apresentar outros sintomas além de febre e cefaléia. Os sintomas mais freqüentemente assinalados são mialgias, mal-estar, dor lombo-sacral, congestão conjuntival, rubor facial e do pescoço, artralgias, náuseas em geral sem vômitos, adinamia e astenia. Por vezes, um dos sintomas clássicos pode manifestar-se. Assim, epistaxe, subicterícia ou albuminúria leve, podem estar presentes, ainda que transitoriamente. Ademais, os sintomas tendem a ser mais intensos que na forma anterior e permanecem por mais dias. Com efeito, estes quadros evoluem, sempre satisfatoriamente entre 2 a 4 dias. Esta forma costuma ocorrer em pessoas que se infectaram previamente com outro *Flavivirus*, ou seja, aquelas que possuem imunidade parcial cruzada, ou devido a outros fatores ainda não conhecidos.

Forma grave

Nos quadros amarelados graves um ou mais sintomas clássicos da doença estão presentes. Além dos sintomas presentes nas formas anteriores apresentarem-se com maior severidade, vômitos alimentares ou hemorrágicos (hematêmese) sobrevêm e costumam ser muito intensos. Conseqüentemente, dor epigástrica sobrevêm. A febre é elevada, com temperatura variando de 39 a 40°C. A cefaléia frontal, de grande intensidade, é queixa freqüente dos doentes. As mialgias são intensas, generalizadas e responsáveis pela prostração dos enfermos. É comum ocorrer congestão da face e pescoço. A icterícia é franca, (figura 4.17) com níveis plasmáticos de

Forma clínica	Principais sintomas	Grupos susceptíveis
LEVE	febre e cefaléia	crianças com anticorpos maternos (IgG) adquiridos.
MODERADA	sintomas anteriores e mialgias, artralgias, vômitos e adinamia.	pessoas previamente infectadas por outros <i>Flavivirus</i> - imunidade cruzada.
GRAVE	além dos anteriores, pelo menos um sintoma clássico.	lenhador, caçador, pescador, agricultor e outros susceptíveis sem imunidade
MALIGNA	todos os sintomas clássicos estão presentes.	pessoas sem imunidade cruzada por <i>Flavivirus</i> .

Figura 3.17 - Hipotético espectro das infecções amareladas humanas com principais manifestações clínicas dos possíveis grupos susceptíveis acometidos (Vasconcelos *et al.*, dados inéditos)

bilirrubina elevados, principalmente às custas da fração direta. As transaminases apresentam-se bastante alteradas, sendo que o aumento maior se faz às custas da TGP, refletindo a intensa necrose do tecido hepático causada pelo vírus amarelíco.

A oligúria, quando ocorre, é acentuada e costuma acompanhar-se de cilindrúria. Em tais casos, o volume urinário diário pode ser menor que 500 ml. Os níveis plasmáticos de uréia e creatinina elevam-se e servem como parâmetros para avaliação da insuficiência renal.

A hematêmese (com vômitos em borra de café) faz-se acompanhar de dor epigástrica intensa. Outras hemorragias podem estar presentes, principalmente melena e epistaxe, porém, costumam ser de pequena intensidade. Os pacientes, nestes casos, tendem a procurar hospitalização. A resolução ocorre após um período de estado que varia de 5 a 7 dias.

Forma maligna

A febre amarela maligna caracteriza-se por se tratar de quadro que merece cuidado intensivo, sendo considerada como emergência médica. Nesta forma, todos os sintomas clássicos estão presentes com grande intensidade. As hemorragias são freqüentes, profusas e acometem múltiplos órgãos. Além da hematêmese, outras manifestações hemorrágicas tais como melena, epistaxe, gengivorragia, otorragia, urorragia e metrorragia costumam ocorrer. São hemorragias francas muitas vezes com volume considerável de sangue. A coloração viva do sangue demonstra a intensidade e gravidade da hemorragia, refletindo mau prognóstico, em especial quando hematêmese, melena e urorragias estão presentes (figura 5.17).

Os níveis plasmáticos das aminotransferases e bilirrubina encontram-se elevados. As taxas das aminotransferases podem atingir 4000 U/ml, enquanto que as da bilirrubina podem alcançar 20 mg% ou mais. Tais níveis começam a subir no 2º dia e encontram-se muitas vezes acima dos valores normais em torno do 6º dia. Nos sobreviventes, a partir do 7º dia, começam a diminuir e geralmente voltam aos valores normais por volta do 14º



Figura 4.17 - Forma grave de febre amarela. Notar icterícia. O paciente recuperou-se sem seqüelas

dia de doença. Os leucócitos invariavelmente diminuem (leucopenia). Quando eventualmente ocorre leucocitose, se faz por conta de infecções secundárias. Além da leucopenia, verificam-se neutropenia e linfocitose.

A insuficiência renal instala-se repentinamente. De início, oligúria com aumento discreto de uréia e creatinina. Com a evolução da doença, a insuficiência renal pode agravar-se podendo sobrevir anúria. Os valores sanguíneos de uréia e creatinina estão muito elevados, podendo chegar até 5 a 6 vezes os valores normais, ou mesmo valores mais altos, caracterizando a azotemia que serve como parâmetro clínico-laboratorial de avaliação da insuficiência renal.



Figura 5.17 - Forma maligna de febre amarela. Paciente comatoso com hemorragia. Caso fatal

Coagulação intravascular disseminada, está comumente associada com reduções do fator VIII e fibrinogênio, acompanhados de trombocitopenia e presença de produtos de degradação da fibrina (Santos, 1973; Santos *et al.*, 1973).

Nesta forma, a letalidade pode ser superior a 50% dos casos (Monath *et al.*, 1980; Pinheiro & Moraes, 1983). A doença dura invariavelmente mais de uma semana, podendo chegar a duas semanas. Vale ressaltar que na maioria dos pacientes que evoluem para a morte o óbito costuma acontecer entre o 7º e 10º dia de evolução.

EVOLUÇÃO CLÍNICA

As formas leve e moderada geralmente não comprometem outros órgãos nobres da economia ou o fazem mui discretamente.

Por outro lado, os quadros graves e malignos agredem múltiplos órgãos tais como rins, coração, pulmões e cérebro. Ademais, invariavelmente, apresentam evolução em duas etapas, daí dizer-se que a febre amarela é doença de evolução bitásica com um período de remissão entre elas.

Período de infecção

Este período corresponde ao período de viremia e, portanto, coincide com a passagem do vírus no sangue e também, com as manifestações prodrômicas da doença tais como febre, cefaléia, mialgias etc.

Período de remissão

A remissão inicia-se com melhora geral do estado clínico. O paciente acusa diminuição das dores musculares e da cefaléia, sente-se mais disposto. A febre regride e há sensação de melhora, como se fosse o início da convalescença. Ocorre inclusive melhora dos sinais vitais. Esse período de remissão, quando existe, dura de algumas horas a dois dias.

Período de intoxicação

Seguindo-se à remissão, instala-se o período de intoxicação ou de localização, que se manifesta através dos sintomas clássicos da enfermidade. Os sintomas gerais como febre, cefaléia, mialgias e vômitos alimentares agravam-se. É nesta fase que se instala a insuficiência renal, agravada pela insuficiência hepática. A lesão do fígado é maciça, o que é demonstrado não só pelo aumento sérico de bilirrubina e transaminases, mas sobretudo, pela diminuição dos fatores sangüíneos de coagulação. Tal fato tende a agravar sobretudo os fenômenos hemorrágicos.

Algumas vezes formas atípicas, fulminantes, também ocorrem ocasionando morte precoce, por volta de 48 a 72 h no máximo após o início da doença. A apresentação clínica é bizarra, com início brutal dos sintomas, predominando os sintomas prodrômicos, com discreto ou mesmo ausente comprometimento hepato-renal. Tais quadros são raros e, quando sobrevêm, é possível que decorram de coagulação intravascular disseminada (Serié *et al.*, 1968a).

Esses autores, em uma série de publicações referentes à epidemia da Etiópia, estabeleceram três apresentações clínicas distintas para a febre amarela. Afora os casos assintomáticos, haveria uma forma caracterizada por um intenso comprometimento renal (forma renal) e moderadas alterações hepáticas e dos sintomas prodrômicos. A evolução média foi de sete dias para os casos fatais e nove dias para os não fatais. Em uma segunda forma, observou-se o inverso ou seja, extenso comprometimento hepático com mui discretas alterações renais e dos sintomas gerais. A evolução média desses quadros foi de quatro dias para os casos fatais e sete dias para os pacientes com recuperação. Um terceiro tipo clínico foi observado em Bolosso, e constituiu-se em quadro fulminante com evolução invariável para o óbito em dois dias de evolução. Clinicamente, estes pacientes apresentavam intenso comprometimento geral (sintomas prodrômicos), com discreto ou inexistente comprometimento hepatorenal (Serié *et al.*, 1968a).

A convalescença é ocasionalmente prolongada, e acompanha-se de severa astenia por uma a duas semanas. Raramente, mortes tardias sobrevêm durante o período de convalescença, até porque, quando ocorrem, já se passaram semanas da fase aguda. Esses óbitos tardios devem-se principalmente a complicações cardíacas, mas podem ocorrer em decorrência de sepse, necrose tubular aguda e pneumonia bacteriana (Monath, 1988). A recuperação é completa, entretanto, a icterícia pode permanecer visível por meses em alguns casos.

EVOLUÇÃO CLÍNICA DE CASOS DE FEBRE AMARELA DIAGNOSTICADOS PELO INSTITUTO EVANDRO CHAGAS

A ocorrência de casos de febre amarela tem sido observada na vigência de epidemias e nos períodos interepidêmicos. Em qualquer circunstância têm sido observadas formas graves, bem como quadros oligossintomáticos e de moderada intensidade.

Nos períodos interepidêmicos

A doença amarílica acomete tanto nativos da área endêmica quanto imigrantes de áreas indenes de febre amarela. A maior gravidade da doença é observada entre os imigrantes. Em sete casos revistos, cinco desenvolveram formas graves (íctero-hemorrágica) e dois apresentaram manifestações clínicas moderadas. Por outro lado, entre os nativos residentes na área endêmica, 8 apresentaram evolução benigna (formas leve e moderada), 3 evoluíram com quadro íctero-hemorrágico (forma maligna) e de 3, ignora-se a evolução. Assim, em 21 casos ocorreram apenas 3 óbitos (13,1%). Foram observados 2 casos (9%) em mulheres e 4 (18%) em menores de 15 anos. Os demais acometidos eram adultos do sexo masculino.

Nos períodos epidêmicos

Estado de Goiás (1972-1973)

Durante o biênio 1972-1973, 71 casos de febre amarela silvestre foram confirmados laboratorialmente (isolamento, sorologia e histopatologia), envolvendo 36 municípios do Estado de Goiás. Dos 71 casos, 26 (36,6%) eram do sexo masculino com menos de 20 anos de idade. Foram também diagnosticados 7 (9,8%) casos em mulheres. Os outros 38 (53,6%) indivíduos eram adultos do sexo masculino, sendo que a letalidade entre os casos hospitalizados com confirmação laboratorial foi de 62%.

Um inquérito soro epidemiológico foi realizado em residentes de vários municípios acometidos, tendo os resultados desses estudos, sido publicados (Pinheiro *et al.*, 1978; Pinheiro *et al.*, 1981). Resumidamente, o inquérito estimou em mais de 21.000 casos da infecção.

Estado do Pará

Belterra (1978) - Em 1978, um surto de febre amarela silvestre se superpôs a uma epidemia de Mayaro (*Alphavirus*, Togaviridae), no distrito de Belterra, município de Santarém, Estado do Pará. Dezesesseis casos humanos de infecção amarílica foram comprovados laboratorialmente. A letalidade foi de 31,25%. A infecção foi assintomática em 8 (50%) indivíduos. Ocorreram 2 (12,5%) casos em menores de 20 anos. Todos os indi-

víduos infectados pertenciam ao sexo masculino (Pinheiro *et al.*, 1978a).

Tomé-Açu (1978) – Ainda em 1978, um total de 17 casos de febre amarela silvestre foi registrado em Tomé-Açu, cidade distante cerca de 120 km de Belém. Todos os casos ocorreram em indivíduos adultos do sexo masculino, sendo que ocorreram 13 óbitos. O surto ocorreu entre os meses de junho e novembro, o que é incomum, pois nesse período, as chuvas são escassas (estação seca) (Pinheiro *et al.*, 1978).

Faro e Monte Alegre (1984) – Em 1984, observou-se um surto epidêmico de febre amarela silvestre que afetou vários municípios (região Oeste) do Estado do Pará. A maioria dos casos, entretanto, ocorreu nos municípios de Faro e Monte Alegre (Travassos da Rosa *et al.*, 1984). Foram diagnosticados 31 casos, sendo 12 fatais (letalidade de 38,7%). A faixa etária acometida variou de 2 a 69 anos. Ocorreram 7 casos (22,6%) em mulheres e 5 casos (16,1%) em menores de 15 anos. Nessa oportunidade, identificou-se um novo vetor da febre amarela silvestre no Brasil, *Haemagogus albomaculatus*. Duas amostras do vírus amarelo foram inclusive obtidas de lotes desses mosquitos capturados em Monte Alegre.

Estado do Maranhão

A partir do mês de abril de 1993, uma epidemia de febre amarela silvestre foi registrada em várias localidades dos municípios de Mirador, Esperantinópolis e Barra do Corda, situados no sudeste do Maranhão. Inquéritos soroepidemiológico (Mirador e Barra do Corda) e entomológico (Mirador) foram realizados. Foram capturados mosquitos, inclusive vetores potenciais da FA silvestre (5 espécies). Dentre estes, 602 (64,3% dos vetores potenciais) eram mosquitos *Haemagogus janthinomys*, principal vetor da FA silvestre no Brasil. Uma amostra do vírus da febre amarela foi isolada de um lote com 25 mosquitos *Hg. janthinomys* capturados na localidade de Araponga (Mirador). A taxa mínima de infecção (TMI) calculada foi de 4,1%. Foram obtidas 940 amostras de soros nos municípios afetados. 47 casos da infec-

ção foram diagnosticados, sendo 13 (27,7%) fatais e 34 (72,3%) não fatais. Do total diagnosticado, 29 (61,7%) indivíduos pertenciam ao sexo masculino e 18 (38,3%) ao feminino. A distribuição dos casos mostra que foram acometidos tanto menores de 15 anos (N=16), como adultos (N=31), com valores percentuais de 34% e 66%, respectivamente. Dos 47 casos, isolaram-se 6 (12,8%) amostras do vírus amarelo, todas a partir do sangue; 32 (68,1%) foram diagnosticados por sorologia através dos testes de IH e MAC ELISA, 5 (10,6%) por histopatologia e 4 (8,5%) através dos dados clínicos e epidemiológicos (Travassos da Rosa *et al.*, 1993).

EXAMES COMPLEMENTARES

Constituem importante passo na confirmação dos casos clinicamente suspeitos e servem de referência para a notificação da doença. A febre amarela é doença de notificação compulsória e todos os casos suspeitos devem ser confirmados laboratorialmente.

PROVAS ESPECÍFICAS

São diversos os métodos empregados para confirmar um caso de febre amarela, através das técnicas laboratoriais. Alguns métodos utilizam as técnicas sorológicas, outras detectam o vírus ou seus antígenos, finalmente há aqueles que detectam lesões específicas determinadas pelo ação viral nos tecidos infectados. Portanto, podemos fazer o diagnóstico específico da febre amarela por sorologia, por isolamento viral, detecção de antígenos e por histopatologia. Recentemente, as técnicas de biologia molecular especialmente o teste conhecido como PCR (Polimerase Chain Reaction) ou reação em cadeia de polimerase, parece ter um futuro promissor no que tange ao diagnóstico precoce da FA. Estudos neste sentido devem ter prioridade. No PCR, o ácido nucléico viral sofre amplificação permitindo assim que porções infinitesimais do RNA viral sejam transcritas e posteriormente detectadas.

Isolamento

O material de escolha para a tentativa de isolamento viral é o sangue, que deve ser colhido assepticamente. Aproximadamente, 1 ml de sangue total deve ser obtido para esse fim e imediatamente preservado sob refrigeração, utilizando preferencialmente o nitrogênio líquido, gelo seco ou *freezer*. Na ausência, a geladeira pode ser utilizada, desde que se providencie o envio das amostras o mais rapidamente possível ao laboratório (24 a 48 horas).

Em caso de óbito, além do sangue, fragmentos do fígado devem ser obtidos e mantidos também sob refrigeração, especialmente em caixas de isopor contendo gelo seco, ou em botijões criobiológicos contendo nitrogênio líquido, para viabilizar a tentativa de isolamento de vírus. O acondicionamento, deve ser o melhor possível para garantir a preservação dos espécimes até o laboratório.

Os sistemas mais usados para a tentativa de isolamento do vírus incluem camundongos recém-nascidos e a cultura de células. Os primeiros são muito sensíveis ao vírus amarelíco e adoececem cerca de 7 dias após a inoculação, vindo a morrer em poucos dias ou horas com encefalite.

Os cultivos celulares, recentemente, têm sido utilizados com mais intensidade por ocuparem pequeno espaço no laboratório. Apresentam boa sensibilidade. Atualmente, as linhagens celulares procedentes de células de artrópodes têm mostrado sensibilidade semelhante aos camundongos. As células mais usadas para esse fim têm sido o clone C6/36 originário de *Aedes albopictus* e AP 61 de *Ae. pseudoscutellaris*, bem como, células VERO originárias de rim de macaco. O vírus determina cerca de 3-5 dias após a inoculação, efeito citopatogênico caracterizado por alterações morfológicas das mesmas.

Uma vez isolado, o vírus é identificado através dos testes de fixação do complemento e de imunofluorescência indireta.

Sorologia

São diversas as provas sorológicas que podem confirmar a infecção amarelíca. Entre

os chamados testes convencionais, os de inibição da hemaglutinação (IH) e fixação de complemento (FC) são os mais usados. A limitação no uso dessas técnicas deve-se à necessidade de obter duas amostras de soro, uma na fase aguda e outra na convalescença, coletadas com um intervalo de pelo menos duas semanas (Shope & Sather, 1979). Obtidas as duas amostras, procede-se o exame que é positivo quando se obtém a conversão sorológica ou viragem no título sorológico de anticorpos. Considera-se como conversão sorológica, o aumento do título de anticorpos no soro convalescente de pelo menos 4 vezes em relação ao título apresentado no soro agudo ou a positividade daquele em um soro previamente negativo.

Mais recentemente, os ensaios imunoenzimáticos (ELISA) têm sido usados para o diagnóstico de inúmeras doenças infecciosas, entre as quais a FA. A pesquisa de anticorpos da classe IgM pelo método enzimático de captura desse anticorpo (MAC ELISA), é a prova de escolha para a confirmação da infecção (Kuno *et al.*, 1987). Esse teste pode fornecer um resultado presuntivo utilizando apenas uma amostra de soro. Esta deve ser colhida a partir do 7º dia de doença, quando o organismo já começa a responder com a produção de anticorpos. O fator limitante desse teste é o custo das placas (que são descartáveis), da anti-IgM humana, conjugado e substrato que são importados e caros. Quanto à detecção de antígeno, pode-se demonstrar a presença do mesmo em amostras formolizadas de fígado humano em cortes parafinizados por meio de método imunohistoquímico (Hall *et al.*, 1991.) O PCR (*polymerase chain reaction*) parece promissor quanto à rapidez, sensibilidade e especificidade. Porém, além de precisar ser estandardizado e avaliado, também é um método caro. A busca de técnicas de diagnóstico rápido torna-se importante para a introdução precoce da terapêutica e medidas de suporte.

Histopatologia

A lesão característica da febre amarela ocorre no fígado ao nível dos hepatócitos. É a necrose médio-zonal. Esta lesão se caracte-

riza por ocorrer no lóbulo hepático e, neste, preserva os hepatócitos próximos da veia centro-lobular e do espaço porta, e acomete por necrose difusa os hepatócitos localizados na porção média do lóbulo. Apesar de não ser patognomônica da doença, desde que pode ser encontrada em outras patologias, tais como hepatites virais, malária etc., a necrose médio-zonal está sempre presente nos casos de febre amarela, com maior ou menor intensidade em função do tempo da doença e gravidade do quadro. Nesta necrose médio-zonal, observam-se hepatócitos difusamente necrosados, em fases evolutivas diferentes, uns com necrólise total e perda da arquitetura celular e outros em necrose hialina (corpúsculos de Councilman). Há ainda hepatócitos com esteatose ou degeneração lipídica.

Acompanhando este quadro, encontra-se um infiltrado inflamatório em que predominam, nas formas fulminantes, os polimorfonucleares e, nas formas com evolução mais lenta ou clássica, os mononucleares. Há alterações das células de Kupffer, que se encontram hipertrofiadas e com hiperplasia. Há inclusive, picnose dos núcleos das células de Kupffer. Nos espaços porta hepático e em torno da veia centro-lobular, é comum o encontro de infiltrado inflamatório com as mesmas características anteriormente descritas (Pinheiro & Moraes, 1983).

PROVAS INESPECÍFICAS

Os exames inespecíficos são importantes para avaliar a intensidade da lesão hepática e para prognosticar sobre a gravidade e evolução do quadro. Os mais importantes são o leucograma, coagulograma e as provas de função hepática e renal.

O leucograma quase sempre evolui com leucopenia e linfocitose. É comum o encontro de contagem total de leucócitos abaixo de 4.000 células por mm^3 de sangue. A queda mais intensa se observa por volta do quinto dia, quando é comum encontrar contagens de 1.500 a 2.000 leucócitos. A contagem específica em geral demonstrando linfocitose, pode em alguns casos, principalmente na fase final da doença, mostrar leucocitose.

Nas formas grave e maligna, é comum o achado de trombocitopenia. As plaquetas apresentam contagens bem reduzidas podendo ser menor que 30.000 por mm^3 de sangue. Alterações dos fatores de coagulação, principalmente dos fatores II, V, VII, IX, X, XI e fibrinogênio costumam ocorrer. Outras alterações que podem estar presentes são o tempo de coagulação e tempo de protrombina que se encontram prolongados. A retração do coágulo é deficiente na maioria dos casos graves (Santos, 1973; Santos *et al.*, 1973).

Alterações das aminotransferases são observadas em quase todos os pacientes amarelícos. A elevação dos níveis das aminotransferases está em função da extensão da necrose médio-zonal. É comum observarem-se taxas acima de 500 e mesmo de 2.000 unidades por mm^3 . Geralmente, a TGP encontra-se mais alterada que a TGO. Os níveis plasmáticos de bilirrubina, encontram-se também bastante alterados nos casos com evolução grave, o aumento deve-se principalmente à fração direta refletindo a dificuldade de excreção da bilirrubina já conjugada. Taxas acima de 10 mg/mm^3 costumam ser observadas em pacientes que desenvolvem as formas graves da doença. A fosfatase alcalina encontra-se comumente alterada com taxas cerca de 2 a 4 vezes os valores normais.

A nível renal, as principais alterações são decorrentes da necrose tubular aguda e, como consequência, são observadas elevações dos níveis plasmáticos de uréia e creatinina, e na urina, albuminúria. A uréia pode atingir taxas acima de 200 mg/mm^3 . A creatinina pode chegar a 5 mg por mm^3 ou taxas mais elevadas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Nas formas leves é praticamente impossível diferenciar com base nas manifestações clínicas, essas formas de outros casos febris de natureza infecciosa.

Nas formas graves, outras febres hemorrágicas de etiologia viral tais como as

causadas pelos *Arenavirus* (Machupo, Junin, Guanarito e Sabiá) e *Filovirus* (Marburg, Ebola, Crimean-Congo), devem ser consideradas. As manifestações clínicas são indistinguíveis do quadro amarelo.

A febre hemorrágica do dengue (FHD) acomete principalmente crianças, ainda que, no Rio de Janeiro, tenham sido notificados muitos casos em adultos. Por outro lado, a FHD é doença eminentemente urbana (ver capítulo sobre dengue). Não há icterícia nem comprometimento renal e o aumento de TGO e TGP é moderado.

A malária, em alguns casos, cursando com icterícia e manifestações hemorrágicas, pode dificultar o diagnóstico clínico. Entretanto, os exames de gota espessa e esfregaço, podem facilmente elucidar o diagnóstico etiológico.

A leptospirose apresenta alguma dificuldade quando o paciente é egresso de áreas rurais. No entanto, as intensas dores musculares ao nível das panturrilhas é um achado clínico que pode valorizar o diagnóstico. Por outro lado, a icterícia na leptospirose é mais rubínica enquanto na febre amarela é mais verdínica. A presença de congestão intensa dos vasos conjuntivais é outro dado importante na leptospirose que, via de regra, está ausente na febre amarela. A história de contato com roedores é dado epidemiológico importante. Quanto aos exames inespecíficos, o dado mais importante na diferenciação são as taxas de transaminases que, na leptospirose, estão ligeiramente alteradas (2 a 3 vezes os valores normais), enquanto na febre amarela esses valores estão muito elevados. O encontro de leucopenia e linfocitose é outro dado importante. Muito comum na febre amarela, está ausente na leptospirose. No entanto, o diagnóstico definitivo é dado na leptospirose pela aglutinação microscópica e ELISA.

As hepatites virais constituem sem dúvida, principalmente a hepatite B e hepatite de Lábrea (associação hepatite B e hepatite D), os quadros que apresentam maior dificuldade de diferenciar clinicamente da febre amarela. O quadro clínico das formas

fulminantes das hepatites pode ser indistinguível da doença amarela e só os exames específicos dos marcadores das hepatites virais, especialmente o encontro do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) é capaz de diferenciá-los.

TRATAMENTO

ESPECÍFICO

Não há tratamento específico para a febre amarela. Estudos experimentais têm sido realizados com várias drogas, e algumas têm mostrado *in vitro*, atividade contra o vírus amarelo. As mais promissoras têm sido a ribavirina (1-B-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-thiazole-3-carboxamida), o derivado tiazofurin (2-B-D-ribofuranosil triazole-4-carboxamida) e o interferon. A ribavirina tem-se mostrado eficaz *in vitro*, mas, quando administrada em macacos, não alterou os níveis de viremia nem o curso da doença. O tiazofurin, um derivado da ribavirina, protegeu um macaco inoculado com o vírus da febre amarela na dose de 825 mg/m² de área corporal por 10 dias (Monath, 1987). Estudos mais detalhados se fazem necessários para verificar a eficácia do tiazofurin. Igualmente promissor tem sido o uso de interferon tipos alfa e gama (Monath, 1987).

Recentes estudos têm demonstrado o importante papel de hormônios polipeptídicos tais como insulina, glucagon, fatores de crescimento da pele e plaquetas e alguns neuropeptídeos, na regulação da regeneração hepática. Esses hormônios atuam sinergicamente, facilitando a síntese de DNA *in vitro* e estimulando a divisão da célula hepática *in vivo* (Monath, 1987). Seria pois de interesse realizar estudos experimentais com essas substâncias no tratamento da FA.

INESPECÍFICO

É o tratamento suportivo o único disponível para os casos graves de febre amarela. Este é fundamentado na sintomatologia apresentada. Entretanto, deve visar à correção das alterações freqüentemente encontra-

das em pacientes graves, que apresentam disfunções hepática, renal, da coagulação e hemodinâmica. Neste sentido, o tratamento inespecífico procura tratar a insuficiência hepática, insuficiência renal, hemorragias e alterações metabólicas, bem como os sintomas gerais mais exuberantes, quais sejam febre, cefaléia, náuseas, vômitos e agitação.

Para o combate à febre e cefaléia, o paracetamol é a droga mais indicada. Preconiza-se o uso de 500 mg a cada intervalo de 6 horas. O tratamento das náuseas e vômitos deve ser feito com antieméticos, sendo a metoclopramida a droga de eleição. Nos casos graves, a via endovenosa é a mais indicada. Nos casos moderados, podem ser usados supositórios via retal. A dose varia de acordo com o caso, mas em média 80 mg com o intervalo de 8 horas entre as aplicações geralmente é suficiente. Para tratar a agitação é preferível administrar o diazepam, na dose inicial de 10 mg via endovenosa e, de acordo com a resposta, ajustam-se a dose e horário de aplicação. Esta droga seda o paciente sem alterar o nível de consciência.

As outras medidas terapêuticas preconizadas estão voltadas para tratar as seguintes complicações:

Insuficiência hepática

É crucial o tratamento nas primeiras manifestações de descompensação hepática, como alteração do tempo de protrombina e tempo da tromboplastina parcial. Considera-se como melhor marcador de disfunção hepática, quando o tempo de protrombina está duas vezes maior que o valor normal. A manutenção de uma dieta adequada e a prevenção de hipoglicemia com o uso de soluções hipertônicas de glicose estão recomendadas. Especial cuidado deve ser tomado na administração do volume do soluto glicosado, especialmente na iminência de insuficiências renal ou cardíaca. Atenção especial deve ser dada à hipoperfusão e oxigenação, pois podem agravar a lesão hepatocitária.

Insuficiência cardíaca e choque

Todos os pacientes que se encontram na fase de intoxicação devem ter seu balanço hídrico rigorosamente sob controle. A

monitoração constante desses pacientes justifica a transferência dos mesmos para unidades de tratamento intensivo. A hipotensão que é devida ao seqüestro de fluidos ou perdas excessivas, requer um tratamento cuidadoso, para evitar posteriormente uma hipervolemia que pode ter repercussões danosas, principalmente na vigência de insuficiência cardíaca. O uso do cateter de Swan-Ganz e monitoramento da pressão arterial permitem conhecer o volume de sangue circulante, fluxo cardíaco e as diferenças de oxigênio entre o sangue arterial e venoso, durante o tratamento com fluidos ou com drogas vasoativas. A medida da pressão venosa central também auxilia na orientação das medidas terapêuticas. São muito importantes os dados relativos aos sinais vitais. Estes devem ser tomados de 2 em 2 horas ou menos, de acordo com a gravidade do caso.

Outros dados que são de grande ajuda são as dosagens dos gases arteriais e eletrólitos. A frequência dos exames está em função da gravidade do caso. O uso de oxigênio está indicado na vigência de hipoxemia arterial e quando a diferença na relação de oxigenação entre sangue arterial e venoso é muito grande.

Insuficiência renal

O tratamento depende se a insuficiência renal é devida a um fluxo sanguíneo baixo (azotemia pré-renal) ou decorrente de necrose tubular aguda. No caso de azotemia pré-renal conseqüente a um fluxo sanguíneo renal diminuído, está indicado o uso de diuréticos como a furosemida. Caso a insuficiência seja devida à necrose tubular aguda, a indicação de diálise peritoneal ou hemodiálise é o melhor caminho para se tentar fazer o controle da falência renal.

Hemorragias

Ainda que o estômago se constitua no sítio de maior sangramento na febre amarela, pouca atenção foi dada para prevenir hemorragia gastrointestinal. Monath (1987) preconiza o uso de infusão venosa de cimetidina associada à aspiração do conteúdo estomacal por sonda nasogástrica, como medida simples para diminuir os riscos de sangramentos.

Quanto ao tratamento da coagulopatia na febre amarela, ainda é matéria bastante controversa. Há consenso apenas na origem, já que todos concordam dever-se à queda dos níveis dos fatores de coagulação. Nos casos de sangramento, está indicado o uso de plasma fresco, para repor as perdas. Na vigência de sangramentos severos o uso de plasma fresco ou sangue total deve ser imediatamente indicado.

O uso de heparina e vitamina K tem sido defendido por uns autores mas combatido por outros. Ademais parecem não ter ação nos casos de necrose hepática fulminante (Monath, 1987).

Tratamento das complicações bacterianas

A pneumonia bacteriana constitui uma das mais freqüentes complicações que se seguem à infecção amarílica severa. O uso de antibióticos para o tratamento dessa e de outras complicações de natureza bacteriana, deve ser priorizado.

PROFILAXIA

A falta de recursos permanece como principal obstáculo para a prevenção da febre amarela. Este fato é agravado por coordenação insuficiente ou falha das facilidades nacionais e inadequada programação de atividades necessárias. Ademais, as comunidades não têm sido envolvidas no controle da doença e assim não compartilham tal responsabilidade.

Como a febre amarela sob o ponto de vista epidemiológico apresenta duas formas distintas, as medidas profiláticas a serem adotadas serão específicas para as formas silvestre ou urbana.

Na forma silvestre, a população a se proteger encontra-se dispersa e os vetores inacessíveis ao combate. A vacinação e/ou a adoção de medidas individuais vão ser fundamentais para o controle ou prevenção da doença. Na febre amarela urbana, as populações humanas e do vetor são densas e de fácil acesso.

A amostra amarílica usada como vaci-

nal é a cepa 17D que é produzida em ovos embrionados, sendo recomendado seu uso a partir de 6 meses de idade. É uma vacina segura, praticamente destituída de efeitos colaterais. No Brasil, a vacina 17D é produzida em frascos liofilizados contendo 50 doses após reidratação. A vacina é aplicada por via subcutânea na dose de 0,5 ml. Recomenda-se a reaplicação da vacina, decorridos 10 anos de sua primeira dose, ainda que estudos realizados há alguns anos tenham demonstrado a persistência de anticorpos neutralizantes em 82% (89 em 109) dos vacinados há mais de 30 anos com uma única dose, em área indene do vírus amarílico, sugerindo que a imunidade provocada pela vacina 17D é muito boa (PAHO, 1980).

FEBRE AMARELA URBANA

Como o vetor urbano, *Aedes aegypti* é criado pelo próprio homem, dentro e fora dos seus lares, a profilaxia deve ser voltada para a educação e portanto, ao menos em teoria, muito simples. O que se observa no entanto, é a dificuldade em aplicar medidas simples e eficazes de educação sanitária. A falta de conhecimento dos hábitos do mosquito, sobretudo acerca dos mecanismos de reprodução, são aspectos importantes e que devem ser lembrados constantemente nas campanhas educativas. O acúmulo do lixo, a falta de esgotos sanitários, a pobreza, uso de plantas aquáticas em casa, constituem importantes co-fatores que favorecem a reprodução do *Aedes aegypti*. Campanhas educativas devem ser veiculadas em todos os meios de comunicação de massa, bem como nas escolas. Somente assim será possível se pensar em controle e erradicação do *Aedes aegypti*.

Inseticidas têm sido usados há décadas como estratégia de controle do *Aedes aegypti*, sem, no entanto, conseguir êxito, a não ser temporariamente ou como medida paliativa com o objetivo de interromper epidemias. Comumente, as densidades dos mosquitos são mantidas em níveis abaixo de certo limiar pela ação de inseticidas. Atualmente, tem sido usado o inseticida Malathion, sob a

forma de dispersão usando ultrabaixo volume (UBV). Esse tipo de estratégia torna-se a longo prazo oneroso e não pode sofrer interrupções, senão a densidade volta aos níveis iniciais (WHO, 1987). Essa ação deveria, portanto, ser particularmente eficaz e sustentada em cidades situadas dentro ou próximas das zonas onde existe a febre amarela enzootica. Nessas regiões, a cobertura vacinal deve ser mais abrangente, face a constante renovação dos susceptíveis, advindos por correntes migratórias ou nascimento.

FEBRE AMARELA SILVESTRE

A delimitação precisa e atualizada das zonas de risco de transmissão de FA silvestre deve estar sempre disponível em conjunto com um mapeamento das taxas de cobertura vacinal das populações humanas. Até agora não existe nenhum sistema que eficazmente possa prever a ocorrência das epizootias. Tal modelo permanece por ser elaborado. Portanto, estudos sorológicos periódicos podem e devem ser realizados, para avaliar o risco de epidemia em função dos episódios de transmissão passados, em cada região fitogeográfica.

A proteção individual através da vacinação é o único meio eficaz conhecido, capaz de prevenir a doença. Outras medidas de caráter estritamente individual como o uso de produtos repelentes – especialmente nos membros inferiores – durante o trabalho em zonas florestais (de mata), pode ter uma importância na ausência de vacinação, haja vista que o vetor *Hg. janthinomys*, pica preferentemente essas partes do corpo (Degallier *et al.*, 1991).

BIBLIOGRAFIA

- BENSABATH, G. *et al.* Excepcional achado em um caso humano de febre amarela: isolamento do vírus a partir do sangue no 12º dia de doença. *Revista do Serviço Especial de Saúde Pública*. Rio de Janeiro, v.13, n.1, p.95 - 104, Jul., 1967.
- CHAMBERS, T. J. *et al.* Flavivirus genomes organization, expression and replication. *Annual Reviews of Microbiology*. Palo Alto, v.44, p.647 - 688, 1990.
- CORDELLIER, R., DEGALLIER, N. Environment, arbovirus transmission and control of epidemics. *Cadernos de Saúde Pública*. v.8, n.3, p.249 - 253, 1992.
- CORNET, M. *et al.* Une poussée épidémiologique de Fièvre jaune sévère au Sénégal Oriental. Isolement du virus de lots de moustiques adultes mâles et femelles. *Médecine et Maladies Infectieuses*. v.9, p.63 - 66, 1979.
- DEGALLIER, N. *et al.* A comparative study of Yellow fever in Africa and South America. *Ciência e Cultura*. v. 44, n. 2/3, p. 143 - 151, 1992.
- . New entomological and virological data on the vectors of sylvatic Yellow fever in Brazil. *Ciência e Cultura*. v.44, n. 2-3, p.136 - 142, 1992a.
- . Comportamento de pouso sobre partes do corpo humano, em mosquitos da floresta amazônica (Diptera: Culicidae). *Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi. Série Zoologia*, v.6, n.2, p.97 - 108, 1991.
- FRANCO, O. *A história da Febre amarela no Brasil*. Rio de Janeiro: Superintendência de Campanhas de Saúde Pública. Ministério da Saúde, 1969. 208p.
- HALL, W. C. *et al.* Demonstration of Yellow fever and dengue antigens in formalin-fixed paraffin-embedded human liver by immunohistochemical analysis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. Lawrence, v.45, n.4, p.408 - 417, 1991.
- HERVÉ, J. P., TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A. A ecologia da febre amarela silvestre no Brasil. *Revista da Fundação SESP*. Rio de Janeiro, v.28, p.11-19, 1983.
- HERVÉ, J. P. *et al.* Arboviroses: aspectos entomológicos. In: Instituto Evandro Chagas, 50 anos de contribuição às ciências biológicas e à medicina tropical. Belém: Fundação SESP, v.1, p.409 - 437, 1986.
- KARABATSOS, N. (Ed.) *International Catalogue of Arboviruses including certain other viruses of vertebrates*. 3.ed., San Antonio: The American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1985. 1105 p.
- KUNO, G., GOMES, I., GUBLER, D. J. Detecting artificial anti-dengue IgM immune complexes using an enzyme linked immunosorbent assay. *The American Journal of Tropical Medicine*



- and Hygiene*. Lawrence, v.36, n.1, p.153 - 159, Jan. 1987.
- MILLER, B. R., MITCHELL, C. J., BALLINGER, M. E. Replication, tissue tropisms and transmission of Yellow fever virus in *Aedes albopictus*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. London, v.83, n.2, p.252 - 255, Mar./Apr. 1989.
- MONATH. Yellow fever: A medically neglected disease. Report on a seminar. *Reviews of Infectious Disease*. v.9, n.1, p.165-175, Jan./Feb. 1987.
- . Yellow fever. In: MONATH, T. P. *The arboviruses: Epidemiology and ecology*. Boca Raton (Florida): CRC Press, 1988. v.5, p.139-231.
- MONATH, T. P. *et al.* Yellow fever in the Gambia, 1978-1979. Epidemiologic aspects with observations on the occurrence of Orungo virus infections. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. Lawrence, v.29, n.5, p.912 - 928, 1980.
- PAHO. *A symposium on Yellow fever, Belem, Brazil*. 18-22 April, 1980. Washington, DC: Pan American Health Organization, 1980. 58p. Multigrafado.
- PINHEIRO, F. P., MORAES, M. A. P. Febre amarela. In: NEVES, J. (Ed.), *Diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias*. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1983. p.303 - 314.
- PINHEIRO, F. P., TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A., MORAES, M. A. P. An epidemic of Yellow fever in Central Brazil, 1972-1973; II. Ecological studies. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. Lawrence, v.30, n.1, p.204 - 211, 1981.
- PINHEIRO, F. P. *et al.* An epidemic of Yellow fever in Central Brazil, 1972-1973, I. Epidemiologic studies. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. Lawrence, v.27, n.1, p.125 - 132, 1978.
- . Epidemias simultâneas de Mayaro e febre amarela em Belterra, Pará. *Boletim Epidemiológico (MS)*. v.10, n.16, p.146 - 152, 1978a.
- SANTOS, F. *Dosagem dos fatores de coagulação na febre amarela*. Tese (Doutorado) Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina. Rio de Janeiro, 1973. 85 p.
- SANTOS, F. *et al.* A síndrome hemorrágica da febre amarela: coagulação intravascular disseminada aguda? *Revista Brasileira de Medicina*. v.30, n.5, p.296 - 298, 1973.
- SERIÉ, C. *et al.* Etudes sur la Fièvre jaune en Ethiopie. 6. Etude épidémiologique. *Bulletin of the World Health Organization*. Geneve, v.38, n.6, p.879 - 884, 1968.
- . Etudes sur la Fièvre jaune en Ethiopie. I. Introduction - Symptomatology clinique amarile. *Bulletin of the World Health Organization*. Geneve, v.38, n.6, p.835-841, 1968a.
- SHOPE, R. E., SATHER, G. Arboviruses. In: LENNETTE, E. H., SCHMIDT, N. J. (Ed.) *Diagnostic procedures for Viral, Rickettsial and Chlamydial infections*. 5.ed. Baltimore: American Public Health Association, 1979, p.767-814.
- TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A. *et al.* Surto de dengue em Boa Vista, Território de Roraima, Brasil. *Boletim Epidemiológico (MS)*. v.14, n.9, p.93 - 100, 1982.
- . Febre amarela silvestre no Estado do Pará, 1984. *Boletim Epidemiológico (MS)*. v.16, n.15, p.97 - 104, 1984.
- . Yellow fever in the Yanomami indian population, Roraima State, Brazil. Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 29, Fortaleza. *Anais*. 7-11/3/93. p.91. 1992.
- . Epidemia de febre amarela nos municípios de Mirador e Barra do Corda, Maranhão. Resultados preliminares. Encontro Regional Sul de Virologia/Virológica 93, Porto Alegre, *Anais*. SBV, Porto Alegre, 29/9 a 2/10/93. p.304. 1993.
- VASCONCELOS, P. F. C. *et al.* Clinical and eco-epidemiological situation of human arboviruses in Brazilian Amazonia. *Ciência e Cultura*. v.44, n.2-3, p.117 - 124, 1992.
- . Epidemia de febre clássica de dengue causada pelo sorotipo 2 em Araguaína, Tocantins, Brasil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. São Paulo, v.35, n.2, p.141 - 148, mar./abr. 1993.
- WESTAWAY, E. G. *et al.* Flaviviridae. *Intervirology*. Basel, v.24, n.4, p.183 - 192, 1985.
- WHITMAN, L. The arthropod vectors of Yellow fever. In: STRODE (Ed.), *Yellow fever*. New York (USA): McGraw-Hill Book Company, Inc., 1951, p.231-298.
- WHO. *Prevention and control of yellow fever in Africa*. Geneva: World Health Organization, 1986. 94p.

———. Present status of yellow fever: Memorandum from a PAHO meeting. *Bulletin of the World Health Organization*. v.64, n.4, p.511 - 524, 1986.

———. *Dengue hemorrágico: diagnóstico, tratamiento y lucha*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1987. 64p.

6989

RAIMUNDO NONATO QUEIROZ DE LEÃO
Coordenador

CLÉA NAZARÉ CARNEIRO BICHARA
ESTHER CASTELLO BRANCO MELLO MIRANDA
IRNA CARLA DO ROSÁRIO DE SOUZA CARNEIRO
MARIA REGINA FERNANDES DE OLIVEIRA
NAGIB PONTEIRA ABDON
PEDRO FERNANDO DA COSTA VASCONCELOS
BIBIANE MONTEIRO DA SILVA
ANDRÉA LUZIA VAZ PAES
LOURIVAL RODRIGUES MARSOLA
Subcoordenadores

Doenças Infecciosas e Parasitárias

Enfoque Amazônico

Editora CEJUP
Universidade do Estado do Pará
Instituto Evandro Chagas



Editores: Gengis Freire e Ana Rosa Cal Freire
Capa: Ethevaldo Cavalcante
Revisão: Luiz Branco
Editoração Eletrônica: Andréa Pinheiro
Índice elaborado por: Maria Lucia Almeida - CRB-2/4
Direitos reservados

Composto e impresso na Graficentro, Gráfica e Editora Ltda.
— Rua Tiradentes, 392 —
para a Editora Cejup Ltda.

Pará

Trav. Rui Barbosa, 726
66053-260 – Belém - PA
Fone: (091) 225-0355/Fax: 241-3184

São Paulo

Alameda Campinas, 20
01404-000 – São Paulo - SP
Fone/fax: (011) 228-2794/284-4263

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Doenças Infecciosas e Parasitárias: Enfoque Amazônico / Raimundo
Nonato Queiroz de Leão (coordenador). – Belém: Cejup: UEPA:
Instituto Evandro Chagas, 1997.

.....886 p.

Vários autores.
ISBN 85-338-0373-7

1. Doenças Parasitárias 2. Doenças Transmissíveis I Leão,
Raimundo Nonato Queiroz de.

95-5193

CDD-616.96
NLM-WC 695

Índices para catálogo sistemático:

1. Doenças Infecciosas e Parasitárias: Medicina 616-96

-
/
I
C
T
II

SÍ
8
9
10
11
12

DC
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24