

## ASPECTOS CLÍNICOS E FISIOPATOLÓGICOS DA FEBRE AMARELA.\*

*Joaquim Caetano de Almeida Netto\*\**

A Febre Amarela, como também ocorre com outras doenças infecciosas como a Malária por *Plasmodium falciparum* e a Meningococemia, é uma doença que muitas vezes apresenta evolução fulminante levando, em poucos dias, indivíduos anteriormente saudáveis a uma situação de doença crítica, com alto coeficiente de letalidade.

Por ser uma doença, que a nível de população cursa com amplas variedades de manifestações clínicas que vão desde às formas frustas até às graves, a Febre Amarela constitui-se em um problema médico de difícil diagnóstico fora dos surtos epidêmicos, sobretudo nos casos sem ocorrência de manifestações hemorrágicas e de insuficiência renal, uma vez que as formas mais conhecidas situam-se no pólo de gravidade da doença ou próximo a ele, cujo diagnóstico se embasa, fundamentalmente, na icterícia, associada a manifestações hemorrágicas e a graus variados de insuficiência renal.

Dessa forma, os casos não graves desta arbovirose, ou seja, os mais frequentes, quase sempre só são diagnosticados em fase de surtos epidêmicos já instalados, fato que, a par de aumentar artificialmente seu coeficiente de letalidade, faz com que os conhecimentos médicos sobre a sua evolução natural sejam ainda limitados.

Por outro lado, são também mal conhecidos os fatores que determinam maior ocorrência de formas graves em uma dada população, não imune, exposta à infecção pelo vírus amarelo.

Seu início é abrupto, com febre alta e vômitos, configurando, rapidamente, um quadro infeccioso agudo com participação digestiva alta. Quase sempre há declínio do quadro infeccioso entre o segundo e terceiro dia, podendo, a doença, evoluir para cura ou ocorrer recrudescência após um ou dois dias de relativa melhora clínica, acompanhada de manifestações tóxicas e icterícia.

\* Palestra proferida na 3a. Sessão do Simpósio Internacional sobre Febre Amarela e Dengue, maio, 15 a 19, 1988, Rio de Janeiro.

\*\* Prof. Adjunto do Depto. de Medicina Tropical do IPTSP/UFG.

Nesta fase, pode haver comprometimento dos mecanismos homeostáticos da coagulação sanguínea, do fornecimento e utilização de energia, do controle dos níveis sanguíneos de substâncias orgânicas ativas, levando a uma situação de instabilidade hemodinâmica que pode resultar em hipofluxo circulatório, com consequentes lesões em múltiplos órgãos e falência multifuncional, das quais a renal parece ser a mais importante. (Esquema 1).

Assim, com o surgimento das manifestações hemorrágicas após a agressão hepática pelo vírus amarelo, a doença pode tornar-se grave, de acordo com o grau das alterações hemodinâmicas e consequente hipofluxo circulatório com comprometimento de múltiplos órgãos, dentre os quais se destacam: fígado, rins, cérebro e coração, levando a sérias alterações metabólicas com insuficiências hepática, renal, pulmonar e cárdio-circulatória com encefalopatia metabólica terminal.

Nas formas leves e na fase inicial das formas severas, as principais manifestações clínicas, ao lado do quadro toxi-infeccioso, situam-se ao nível do aparelho digestivo, ocorrendo dor no andar superior do homem, anorexia, náusea e vômitos que podem levar à desidratação, que se manifesta muitas vezes, precocemente. Nestas condições, face à importante exoliação hidro-eletrolítica, mesmo os pacientes com perda sanguínea importante, podem apresentarem-se hemoconcentrados, havendo, contudo, rápida queda do hematócrito com a reposição hidro-eletrolítica.

As alterações urinárias existentes nas fases iniciais da doença, decorrem da insuficiência pré-renal, consequente ao aumento do catabolismo e da hipovolemia. Todavia, nas fases mais tardias da doença, decorrem de alterações glomerulares e tubulares devidas à hipovolemia prolongada com participação, possivelmente, de coagulação intravascular disseminada (CIVD) instalada a partir de uma certa fase da doença, ainda não determinada, com fibronólise secundária que, em alguns casos, pode levar a quadro hemorrágico sistêmico.

Outro aspecto da fisiopatogenia da Febre Amarela que, só ultimamente, vem merecendo atenção dos pesquisadores e que ainda não foi esclarecido é o papel da imunodepressão que o vírus amarelo exerce, principalmente, sobre macrófagos, linfócitos T Natural Killer (L.T.N.K.) e produção de interferon no determinismo da gravidade da doença.

**FORMAS CLÍNICAS:**

Com base nos dados clínicos e laboratoriais, observados em 40 casos da doença com diagnóstico etiológico confirmado (Tabela 1), é proposta uma classificação da Febre Amarela em 4 formas clínicas, levando-se em consideração, além do quadro infeccioso agudo inicial, a presença de icterícia, manifestações hemorrágicas e insuficiência renal aguda, (Tabela 2).

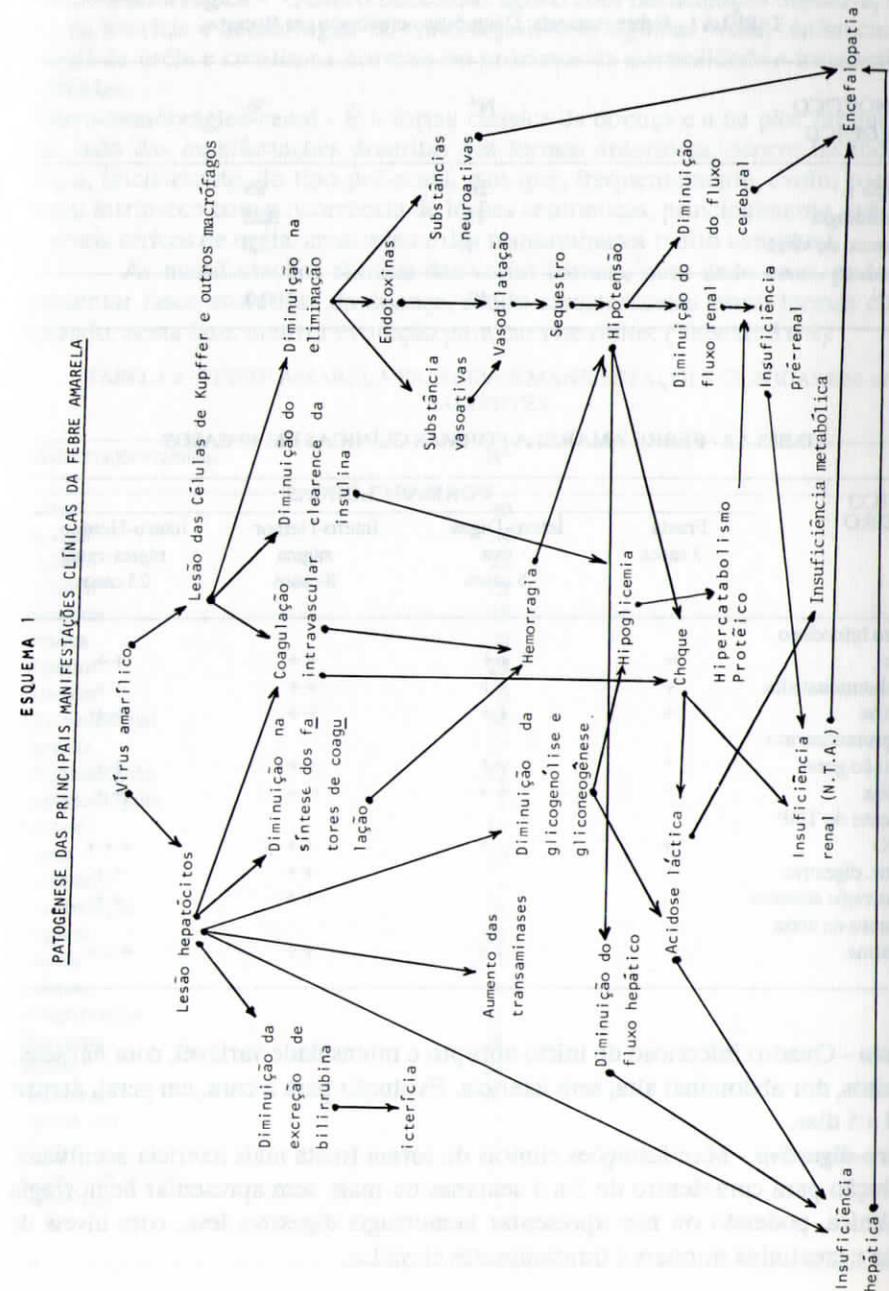


TABELA 1 - Febre Amarela: Diagnóstico etiológico em 40 casos.

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO	Nº	%
Sorologia	26	65
Histopatologia	13	32,5
Isolamento do vírus	1	2,5
Totais	40	100,0

TABELA 2 - FEBRE AMARELA FORMAS CLÍNICAS EM 40 CASOS

CLÍNICO QUADRO	FORMAS CLÍNICAS			
	Frusta 3 casos	Íctero-Digestiva 6 casos	Íctero-Hemorragica 8 casos	Íctero-Hemorragica-renal 23 casos
Quadro infeccioso agudo	+	++	++	++
Dor abdominal alta	+	++	++	++
Vômitos	+	++	++	++
Comprometimento do estado geral	-	++	++	++
Icterícia	-	++	++	++
Aumento de TGP e TGO	+	++	++	+++
Hemor. digestiva		+	++	++
Hemorragia sistêmica		-	++	++
Aumento de uréia e creatina		++	++	+++

**Frusta** - Quadro infeccioso de início abrupto e intensidade variável, com náuseas, vômitos, dor abdominal alta, sem icterícia. Evolução para a cura, em geral, dentro de 3 a 5 dias.

**Íctero-digestiva** - Manifestações clínicas de forma frusta mais icterícia acentuada, evolução para cura dentro de 3 a 4 semanas ou mais, sem apresentar hemorragia sistêmica, podendo ou não apresentar hemorragia digestiva leve, com níveis de uréia e creatinina normais e transaminases elevadas.

**Íctero-hemorragica** - Quadro infeccioso agudo com participação digestiva, seguida de icterícia e hemorragias do trato digestivo e, algumas vezes, sistêmicas, com níveis de uréia e creatinina normais ou próximos da normalidade e transaminases elevadas.

**Íctero-hemorragica-renal** - É a forma clássica da doença e a de pior prognóstico. Ao lado das manifestações descritas nas formas anteriores, ocorre insuficiência renal, inicialmente, do tipo pré-renal, mas que, frequentemente, evolui para tipo renal intrínseco com a ocorrência de lesões anatômicas, principalmente, tubulares e níveis séricos de uréia, creatinina e das transaminases muito elevados.

As manifestações clínicas das várias formas, num dado caso, podem representar fases evolutivas da doença, sendo caracterizadas como formas clínicas quando, nesta fase, ocorrer evolução para cura ou óbito. (Tabelas 3 e 4).

TABELA 3 - FEBRE AMARELA PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EM 40 PACIENTES

Manifestações clínicas	Nº	%
Febre	40	100,0
Mialgia	34	85,0
Calafrio	22	55,0
Cefaléia	25	62,5
Anorexia	18	45,0
Náusea	32	80,0
Vômitos	29	72,5
Diarréia	3	7,5
Dor abdominal	34	85,0
Icterícia	37	92,5
Hepatomegalia	12	30,0
Esplenomegalia	1	2,5
Torpor	15	37,5
Coma	10	25,0
Convulsão	4	10,0
Desidratação	16	40,0
Oligúria	23	57,5
Anúria	7	17,5
Epistaxe	6	15,0
Gengivorragia	11	27,5
Equimose	14	35,0
Melena	20	50,0
Hematúria	22	55,0
Hipotensão	17	42,5
Choque	15	37,5
E. agudo de pulmão	5	12,5
Pneumonia	12	30,0
	3	7,5

ALMEIDA NETTO, J. C. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da febre amarela. Rev. Pat. Trop. 20(1):43-50, jan./jun. 1991.

Correlacionando-se os níveis séricos da uréia, creatinina e transaminases GP e GO com a evolução clínica dos pacientes, foi constatado que estes níveis servem para avaliação prognóstica da doença, (Tabelas 5, 6 e 7). Por outro lado, os níveis das Bilirrubinas Direta e Indireta, Colesterol e da Fosfatase Alcalina, embora constantemente elevados, não guardam correlação com a evolução clínica da doença, não se prestando, portanto, para indicação prognóstica, (Tabelas 8, 9 e 10).

**TABELA 4 - FEBRE AMARELA DISTRIBUIÇÃO DOS ÓBITOS, SEGUNDO TEMPO DE DOENÇA, EM 14 CASOS FATAIS**

TEMPO DE DOENÇA EM DIAS	Nº	%
04 a 07	4	28,6
> 07 a 10	6	42,8
> 10 a 13	4	28,6
Totais	14	100,0

**TABELA 5 - FEBRE AMARELA LETALIDADE RELACIONADA AOS NÍVEIS SÉRICOS DA URÉIA**

NÍVEIS DA URÉIA	Nº DE CASOS	Nº ÓBITOS	%
Até 45	14	1	7,1
46 a 100	6	1	16,6
101 a 150	15	8	53,3
mais de 150	5	4	80,0
Totais	40	14(35%)	-

**TABELA 6 - FEBRE AMARELA LETALIDADE RELACIONADA AOS NÍVEIS SÉRICOS DA URÉIA**

NÍVEIS DA CREATININA	DE CASOS	Nº ÓBITOS	%
Até 1,5	4	0	0
1,6 a 2,0	13	1	7,6
2,1 a 5,0	8	1	12,5
5,1 a 10	11	8	72,7
mais de 10	4	4	100,0
Totais	40	14(35%)	-

ALMEIDA NETTO, J. C. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da febre amarela. Rev. Pat. Trop. 20(1):43-50, jan./jun. 1991.

Desta forma, a evolução clínica da infecção pelo vírus amarelo depende do número e da magnitude das alterações homeostáticas que ocorrem, a partir do comprometimento hepático, podendo assumir caráter de doença crítica com as manifestações hemorrágicas e, principalmente, após a instalação de insuficiência renal com componente intrínseco importante. Os níveis séricos das Transaminases Glutâmicas-pirúvicas e Glutâmicas-oxalacéticas, juntamente com os da Uréia e Creatinina, são importantes indicadores laboratoriais da gravidade da doença.

**TABELA 7 - FEBRE AMARELA LETALIDADE RELACIONADA AOS NÍVEIS SÉRICOS DAS TRANSAMINASES G.P.E.G.O.**

NÍVEIS	T.G. OXALACÉTICA			T.G. PIRÚVICA		
	Nº CASOS	Nº ÓBITOS	%	Nº CASOS	Nº ÓBITOS	%
mais de 100	2	0	0	4	0	0
501 a 1000	7	1	14	6	1	17
1001 a 2000	24	8	33	15	6	40
mais de 200	7	5	71	15	7	47
TOTAIS	40	14	-	40	14	-

**TABELA 8 - FEBRE AMARELA LETALIDADE RELACIONADA AOS NÍVEIS SÉRICOS DE B. DIRETA E INDIRETA**

NÍVEIS SÉRICOS	BILIRRUBINA DIRETA			BILIRRUBINA INDIRETA		
	Nº CASOS	Nº ÓBITOS	%	Nº CASOS	Nº ÓBITOS	%
Até 0,5	3	0	0	3	0	0
0,6 a 5	3	1	33	25	10	40
6 a 10	17	7	41	8	3	37
11 a 20	11	4	36	4	1	25
mais de 20	6	2	33	0	0	0

**TABELA 9 - FEBRE AMARELA LETALIDADE RELACIONADA AOS NÍVEIS SÉRICOS DA COLESTEROL**

NÍVEIS DA URÉIA DO COLESTEROL	Nº DE CASOS	Nº ÓBITOS	%
Até 250	05	02	40,0
> 250 a 350	18	06	33,3
> 350 a 450	15	05	33,5
> 450	02	01	50,0
Totais	40	14	-

ALMEIDA NETTO, J. C. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da febre amarela. *Rev. Pat. Trop.* 20(1):43-50, jan./jun. 1991.

**TABELA 10 - FEBRE AMARELA NÍVEIS SÉRICOS DA FOSFATASE ALCALINA, EM 16 CASOS**

NÍVEIS SÉRICOS	Nº DE CASOS	%
Até 1 U	05	31,3
> 15 a 25 U	06	37,4
> 25 U	05	31,3
Totais	16	100,0

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01 - ALMEIDA NETTO, J.C. & LEITE, M.S.B. Febre Amarela. In: VERONESI, Doenças Infecciosas e Parasitárias. 7a. ed. Cap. 20:162-171. Guanabara Koogan, 1982.
- 02 - BORGES, A.F.; OLIVEIRA, G.J.C.; ALMEIDA NETTO, J.C. Estudo da coagulação sanguínea na Febre Amarela. *Rev. Pat. Trop.*, 2(1):143-149, 1983.
- 03 - CHATURVEDI, U.C. Togavirus-Induced Immunosuppression. In: SPECTER, S.; BENDINELLI, M. & FRIEDMAN, H. Virus induced immunosuppression. 253-283. Plenum Press, New York, 1988.
- 04 - DENNIS, L.H.; RUSBERG, B.E.; CROSBRE, J.; CROZIER, R. & CONRAD, M.E. The original haemorrhagic fever: yellow fever. *Brit. J. Haemat.*, 17:455-462, 1969.
- 05 - MONATH, T.P.; BRONKER, K.R.; CHANDLER, F.W.; KEMP, C.B. Pathophysiologic correlations in a rhesus monkey model of yellow fever with special observations on the acute necrosis of B cell areas of lymphoid tissues. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 30:431-443, 1981.
- 06 - MONTH, T.P. Yellow Fever. In: HOEPRICH, P.D. Infections diseases. Third edition, Harrer & Row, Publishers, Inc. Cap. 73:733-736, 1983.
- 07 - PINHEIRO, F.P.; TRAVASSOS DA ROSA, A.P.; MORAES, M.A.P.; ALMEIDA NETTO, J.C.; CAMARGO, S. & FILGUEIRAS, J.P. An epidemic of Yellow Fever in Central Brazil, 1972-1973. I. Epidemiological studies. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 27:125-132, 1978.
- 08 - PINHEIRO, F.P. Medical treatment in Prevention and Control of Yellow Fever in Africa. *Daktar*, junho de 1983.
- 09 - SANTOS, F. Dosagem dos fatores de coagulação na Febre Amarela. Tese apresentada à Faculdade de Medicina da UFRJ, 1973.
- 10 - ZUCKERMAN, A.J. Yellow Fever. In: *Virus Disease of the liver*. Cap. 9:110-119, Butter Worths, London, 1970.
- 11 - WHO. Report Seminar on Treatment and Laboratory Diagnosis of Yellow Fever, Brasília, abril, 1989.