

ESTUDO DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA NA FEBRE AMARELA *

ANTONIO DE PÁDUA AFONSO BORGES ** GIOVANNI SETTIMI
CYSNEIROS DE OLIVEIRA *** JOAQUIM CAETANO DE ALMEIDA
NETTO ****

RESUMO

Os autores, estudando coagulação sanguínea em 6 casos de Febre Amarela com manifestações hemorrágicas sistêmicas cujo diagnóstico laboratorial foi feito mediante reações sorológicas, observaram plaquetopenia e retração deficiente do coágulo em todos; hipoprotrombinemia e hipofibrinogememia, além de tempo de coagulação prolongado em 5 pacientes; tempo de sangramento aumentado em 3 casos e deficiência do fator VIII em 2 e do fator IX em 3 pacientes.

Concluem que, no conjunto, os achados sugerem ocorrência de Coagulação Intravascular Disseminada na Febre Amarela Humana.

INTRODUÇÃO

A Febre Amarela Silvestre dada a sua característica Enzoótica com abundante reservatórios do vírus na natureza e possuindo um vetor de hábitos extra-domiciliares, embora contando com uma vacina de alta antigenicidade e de

manifestações colaterais raras, periodicamente constitui uma ameaça às populações rurais das regiões de clima tropical ainda com reserva florestal importante. Surtos esporádicos foram relatados nos últimos 20 anos, na África e nas Américas do Sul e Central (3, 4 e 9).

No Brasil, mesmo a partir da erradicação do *Aedes aegypti*, têm-se verificado vários casos, principalmente na região centro sul e na Bacia Amazônica (3, 4 e 9). Recentemente, um pequeno surto epidêmico foi assinalado no Estado de Goiás (1) sendo grande parte dos pacientes encaminhados ao Hospital de Isolamento Oswaldo Cruz de Goiânia onde foram estudados por um de nós, que teve sua atenção despertada para o fato de que as manifestações hemorrágicas, principalmente ao nível do tubo digestivo, precediam mui-

* Trabalhos do H. O. Cruz — OSEGO em convênio com o Departamento de Medicina Tropical do IPT-UFGo. e com a colaboração do Centro de Patologia Clínica de Goiânia.

** Médico Hematologista do Centro de Patologia Clínica.

*** Prof. Adjunto do Dept^o. de Med. Tropical do IPT - UFGo.

**** Prof. Adjunto do Dept^o. de Med. Tropical e Diretor do Hospital Oswaldo Cruz.

tas vezes à instalação da icterícia, bem como ao aparecimento de outros sinais de comprometimento hepático. Tal fato, a nosso ver, indicaria a possibilidade de que, na fisiopatologia da doença, a necrose hepática não fosse o fator desencadeante do sangramento. Assim pensando, procuramos desenvolver um estudo da coagulação sanguínea nesta doença com vistas à confirmação de uma possível coagulopatia de consumo, idéia já aventada por Dennis em 1969, mediante estudo experimental em macacos (6).

MATERIAL E MÉTODO

O material estudado constituiu-se de 6 pacientes observados na fase aguda da doença, na vigência de manifestações hemorrágicas sistêmicas. Todos os doentes apresentaram a forma grave da Febre Amarela caracterizada clinicamente por um quadro infeccioso agudo seguido de alterações digestivas de monta, manifestações hemorrágicas além de comprometimento renal. O diagnóstico laboratorial foi estabelecido em bases imunológicas, graças à colaboração do Instituto Evandro Chagas de Belém, pelas Reações de Fixação de Complemento, em 5 casos e Inibição de Hemaglutinação e Neutralização em 3 pacientes que evoluíram satisfatoriamente.

A rotina de exames estabelecida para o estudo da coagulação foi a seguinte:

1. Tempo de coagulação (Lee White)

2. Tempo de sangramento (Duke)
3. Fragilidade capilar (Rumpel Leeds)
4. Retração do coágulo (Rosenfeld)
5. Contagem de Plaquetas (Fonio)
6. Atividade de protrombina (Quick)
7. Consumo de protrombina (Quick)
8. Dosagem de Fibrinogeno (Ratnoff & Menzie)
9. Geração de tromboplastina (Biggs e MacFarland).

RESULTADOS

Nas tabelas I, II e III, apresentamos os dados numéricos dos exames efetuados em 6 pacientes na fase aguda da doença. Na tabela IV, observamos que o tempo de coagulação apresentou-se aumentado em 5 pacientes e o tempo de sangramento, em 3; que plaquetopenia ocorreu em todos os casos, bem como deficiente retração do coágulo; hipoprotrombinemia e hipofibrinogenemia foram constatadas em 5, enquanto que o consumo de protrombina se mostrou alterado também em 5 pacientes; o fator VIII mostrou-se deficiente em 2 e o IX, em 3 casos.

DISCUSSÃO

A coagulopatia de consumo tem sido amplamente estudada nos últimos 10 anos. Sua importância em relação à fisiopatologia

TABELA I

ESTUDO DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA EM 6 PACIENTES COM
FEBRE AMARELA, FORMA HEMORRÁGICA FASE AGUDA

	T. Coagulação	T. Sangramento	Plaquetas	R. Coágulo	A. Protrombina	C. Protrombina	Fibrinogenio
J.C.	8'00"	6'45"	132.000	25%	8%	0%	175mg
J.J.A.	16'00"	9'00"	63.900	17%	36%	89%	176mg
M.J.S.	21'30"	2'15"	51.300	24%	51%	0%	72mg
A.V.S.	19'30"	6'00"	65.000	35%	56%	32%	69mg
J.H.J.	26'45"	12'00"	105.000	17%	50%	0%	14mg
J.P.	11'45"	4'00"	40.000	31%	100%	0%	307mg

TABELA II

ESTUDO DA GERAÇÃO DA TROMBOPLASTINA EM PACIENTES COM FEBRE AMARELA
E COM DEFICIÊNCIA DO FATOR IX

Pacientes	J.H.						J.J.A.						J.P.					
Tempo em minutos	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Plasma normal Sôro normal Plaquetas	65"	71"	38"	18"	12"	11"	58"	56"	45"	27"	16"	13"	100"	80"	85"	45"	30"	17"
Plasma paciente Sôro paciente Plaquetas	40"	40"	35"	23"	23"	22"	60"	55"	34"	25"	22"	22"	50"	29"	20"	19"	18"	15"
Plasma paciente Sôro normal Plaquetas	37"	26"	14"	10"	10"	10"	55"	45"	34"	16"	16"	16"	60"	46"	27"	20"	14"	12"
Plasma normal Sôro paciente Plaquetas	24"	26"	25"	25"	25"	26"	47"	52"	52"	47"	45"	42"	50"	47"	35"	30"	35"	30"

TABELA III

ESTUDO DA GERAÇÃO TROMBOPLASTINA EM PACIENTES COM FEBRE AMARELA E
COM DEFICIÊNCIA DO FATOR VIII

Pacientes	M.J.S.						J.C.					
	1'	2'	3'	4'	5'	6'	1'	2'	3'	4'	5'	6'
Tempo em minutos												
Plasma normal Soro normal Cefalina	87"	80"	65"	41"	27"	20"	86"	65"	49"	37"	20"	14"
Plasma paciente Soro paciente Cefalina	60"	53"	34"	26"	27"	30"	45"	43"	40"	30"	24"	20"
Plasma paciente Soro normal Cefalina	72"	82"	79"	64"	56"	47"	69"	53"	43"	28"	23"	19"
Plasma normal Soro paciente Cefalina	120"	120"	97"	45"	25"	24"	40"	43"	27"	23"	23"	25"

TABELA IV
ALTERAÇÕES DA COAGULAÇÃO SANGÜINEA EM 6 CASOS DE
FEBRE AMARELA NA FASE AGUDA (H.O. CRUZ-OSEGO)

	J.C.	J.J.A.	M.I.S.	A.S.	J.H.J.	J.P.
Tempo de coagulação	N	A	A	A	A	A
Tempo de sangramento	A	A	N	L	A	N
Contagem de Plaquetas	D	D	D	D	D	D
Retração do coágulo	Df	Df	Df	Df	Df	Df
Atividade de protrombina	D	D	D	D	D	N
Consumo de protrombina	Df	N	Df	Df	Df	Df
Dosagem do fibrinogenio	D	D	D	D	D	N
Geração da tromboplastina	Df	Df	Df	—	Df	Df
	VIII	IX	VIII		IX	IX

N = Normal; A = Aumentado; D = Diminuído; Df = Deficiente;
L = Limiar

de várias doenças infecciosas, particularmente à malária por *falciparum*, à meningococcemia e outras septicemias principalmente por bactérias Gram (—) foi bem estabelecida, como mostram extensos trabalhos de revisão publicados sobre o assunto nos últimos 4 anos. (2, 5, 7 e 8). A maioria desses autores são acordes que, do ponto de vista prático, os dados laboratoriais mais importantes para o diagnóstico da coagulação intravascular disseminada na fase hemorrágica, são representados pela plaquetopenia, retração deficiente do coágulo, hipoprotrombinemia, hipofibrinogenemia acentuada além de defi-

ciência do complexo tromboplástico representado pelos fatores V, VIII e IX.

Em todos os nossos casos, observamos plaquetopenia e retração deficiente do coágulo, e em 5, atividade de protrombina diminuída e hipofibrinogenemia, ao lado de deficiência do fator VIII em 2 casos e do IX, em 3, dados denunciadores do processo de fibrinólise secundária que ocorre na fase hemorrágica da coagulação intravascular disseminada.

Assim sendo, concluímos que os nossos achados em seu conjunto, sugerem que as manifestações hemorrágicas da Febre Amarela Humana decorrem mais de uma

coagulopatia de consumo do que da incapacidade hepática no sentido de suprir o organismo com os fatores plasmáticos da coagulação, conforme já foi demonstrado experimentalmente em macacos por Dennis em 1969 (6).

SUMMARY

BLOOD COAGULATION STUDIES IN YELLOW FEVER

Hemostatic tests were performed in 6 cases of yellow fever with systemic hemorrhagic manifestations. Diagnosis of yellow fever was made by means of serologic reactions. All patients showed thrombocytopenia and impaired clot retraction; 5 patients presented prolonged coagulation time, hypoprothrombinemia and hypofibrinogenemia; prolonged bleeding time was observed in 3 cases and deficiency of Factor VIII in 2 patients and of Factor IX in 3 patients.

These findings suggest the occurrence of disseminated intravascular clotting in human yellow fever.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA NETTO, J.C.; VIEIRA FILHO, J.; LEITE, M.B. — Surto de Febre Amarela Silvestre em Goiás. Trabalho apresentado no IX Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical em Fortaleza, fevereiro de 1973.
2. BRODSKY, J.; SIEGEL, N.H. — Diagnóstico e Tratamento da Coagulação Intravascular Disseminada. Clin. Med. Amer. Nor., 54:551, 1970.
3. CAUSEY, O.R.; MAROJA, O. — Isolation of yellow fever virus from man mosquitoes in the Amazon Region of Brazil. Amer. J. Trop. Med. Hyg. — 8:368, 1959.
4. Cronica de La OMS. Fiebre Amarilla — 26-27, 1972
5. CYR, D.P.; MELITA, V.B. — Coagulação Intravascular Disseminada. Clin. Med. Amer. Not. 53-269, 1969.
6. DENNIS, L.H.; REISBERG, B.E.; CROSBIE, J.; CROZIER, D. and CONRAD, M.E. — The original haemorrhagic fever: yellow fever. Br. J. — Haemat., 17-455, 1959.
7. HISS, R.G.; PENNER, J.A. — Antes e depois da Coagulação sanguínea — Clin. Med. Amer. Nor. 53-199, 1969.
8. KWAAN, H.C. — Coagulação Intravascular Disseminada. Clin. Med. Amer. Nor. 56-177, 1972.

AGRADECIMENTO

Os Autores agradecem a colaboração do Dr. Francisco Pinheiro pela realização dos exames sorológicos no Instituto Evandro Chagas de Belém.