

FEBRE AMARELA: SÉRIE DE CASOS COM POSSÍVEL DOENÇA PROLONGADA

YELLOW FEVER: SERIES OF CASES WITH POSSIBLE LONG-TERM DISEASE

JAMAICA ARLENE DA SILVA¹, LUDMILLA GARCIA LACERDA DORNELLAS¹, LORENA APARECIDA MOREIRA BOLELLI TATAGIBA¹, JÉSSICA QUEIROZ ALVES DO VALE², GABRIELA SIMÃO PIRES³, TIAGO PIRES HERINGER^{4*}

1. Médica residente de Clínica Médica no Hospital César Leite – Manhuaçu, MG; 2. Médica residente de Pneumologia no Hospital Júlia Kubitschek – Belo Horizonte, MG; 3. Acadêmica do curso de graduação em medicina da Faculdade de Ciências Gerenciais de Manhuaçu (FACIG) – Manhuaçu, MG; 4. Médico infectologista preceptor da Residência de Clínica Médica no Hospital César Leite – Manhuaçu, MG.

*Rua Monsenhor Gonzales, 210, Centro, Manhuaçu, Minas Gerais, Brasil. CEP 36900-000. tiagoheringer@hotmail.com

Recebido em 02/11/2018. Aceito para publicação em 22/11/2018

RESUMO

Introdução: A febre amarela (FA) é a doença protótipo das febres hemorrágicas virais, sendo uma infecção zoonótica aguda não contagiosa e que gera importante injúria hepática. É caracterizada por três distintos ciclos biológicos: silvestre, urbano e, na África, o intermediário. Apresenta grande espectro de gravidade clínica, variando de doença assintomática à fatal, cursando geralmente com febre, aumento da permeabilidade capilar, coagulopatia, prostração, epigastralgia, podendo evoluir para hepatite com icterícia/insuficiência hepática, insuficiência renal aguda e miocárdica, choque e morte em 20 a 60% dos casos. Uma intensa resposta inflamatória acomete principalmente o fígado, desencadeando hepatite grave (necrose/apoptose mediolobular), mas também atinge o coração (miocardite), os rins (necrose tubular aguda), glândula adrenal (descontrole pressórico) e outros órgãos responsáveis pela gravidade da doença e pelas altas taxas de letalidade observadas na forma grave.

Descrição dos casos clínicos: Apresentamos nesse estudo uma série de quatro casos de pacientes com o diagnóstico de FA durante o surto ocorrido no interior do estado de Minas Gerais entre dezembro e janeiro de 2017 conduzidos no Hospital César Leite (HCL) em Manhuaçu/MG, e que reinternaram posteriormente com uma clínica hepática inflamatória semelhante à primeira internação, aventando uma hipótese de recidiva da doença. Foram feitas biópsias hepáticas de ambos pacientes no intuito de confirmar lesão hepática compatível com FA. **Comentário:** Entre dezembro de 2016 e fevereiro de 2017, de acordo com o Ministério da Saúde (MS), aconteceu o maior surto da doença na última década, com 1.345 casos suspeitos. A ausência de imunização somada a uma história de exposição em zona endêmica propicia um quadro de maior risco para apresentar tal febre hemorrágica. Não existe tratamento específico, sendo o manejo complicado e a terapia basicamente dependente das manifestações clínicas. Ressaltamos a importância de se atentar para o possível diagnóstico de FA prolongada ainda que o exame histológico não seja conciso para confirmar a hipótese, devendo ser realizados mais estudos com uma amostra maior de participantes para atestar a provável existência de um padrão prolongado de manifestações clínicas da FA.

PALAVRAS-CHAVE: Febre amarela, hepatite, febres hemorrágicas virais, *Aedes aegypti*.

ABSTRACT

Introduction: Yellow fever (YF) is the prototype disease of viral haemorrhagic fevers. It is an acute non-contagious zoonotic infection that causes significant hepatic injury. It is characterized by three distinct biological cycles: wild, urban and, in Africa, the intermediate. It presents a wide spectrum of clinical severity, ranging from asymptomatic to fatal disease, usually with fever, increased capillary permeability, coagulopathy, prostration, epigastralgia, and can progress to hepatitis with jaundice/hepatic insufficiency, acute and myocardial renal failure, shock and death in 20 to 60% of the cases. An intense inflammatory response primarily affects the liver, triggering severe hepatitis (mediolobular necrosis/apoptosis), but also affects the heart (myocarditis), kidneys (acute tubular necrosis), adrenal gland (pressure control) and other organs responsible for severity of the disease and the high lethality rates observed in the severe form description of the clinical cases: We present in this study a series of four cases of patients diagnosed with YF during the outbreak in the state of Minas Gerais between December and January 2017 conducted at Hospital César Leite (HCL) in Manhuaçu/MG, and who returned with an inflammatory hepatic clinic similar to the first hospitalization, suggesting an hypothesis of recurrence of the disease. Hepatic biopsies were performed in both patients in order to confirm liver damage compatible with YF. **Comment:** Between December 2016 and February 2017, according to the Ministry of Health of Brazil (MH), the biggest outbreak of the disease occurred in the last decade, with 1.345 suspected cases. The absence of immunization added to a history of exposure in an endemic zone provides a higher risk of developing such a hemorrhagic fever. There is no specific treatment, with complicated management and therapy basically dependent on clinical manifestations. We emphasize the importance of being attentive to the possible diagnosis of prolonged YF although the histological examination is not concise to confirm the hypothesis and further studies should be performed with a larger sample of participants to attest to the possible existence of a prolonged pattern of clinical manifestations of YF.

KEYWORDS: Yellow fever, hepatitis, viral haemorrhagic fevers, *Aedes aegypti*.

1. INTRODUÇÃO

FA é a doença protótipo das febres hemorrágicas virais, sendo uma infecção aguda não contagiosa^{1,2,3,4,5,6,7,8}.

^{9,10,11,12]} que cursa com importante e maior injúria hepática que as demais^{1,12,13}. É causada por vírus de cadeia simples do gênero *Flavivirus* (família *Flaviviridae*), patógenos intracelulares obrigatórios^{1,2,3,4,9,13,14,15}, que em sua maioria são transmitidos por artrópodes (mosquitos e carrapatos)^{1,2,7}.

Conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS), globalmente surgem 200.000 novos casos de FA ao ano, sendo 90% deles no continente africano e 30.000 casos evoluem para morte^{4,14,15}. A doença é endêmica nas regiões tropicais da América do Sul e da África^{1,2,4,5,12,16,17,18,19,20}. A taxa de transmissão do vírus amarello é menor na América do Sul quando comparada à taxa africana, provavelmente devido à alta cobertura vacinal realizada nos surtos da doença nas Américas¹⁴.

O maior surto da doença na última década aconteceu no Brasil entre dezembro de 2016 e fevereiro de 2017, com 1.345 casos suspeitos, dentre eles 295 casos confirmados e 215 mortes, sem casos de FA urbana, conforme o Ministério da Saúde (MS). A maior ocorrência foi em Minas Gerais, havendo expansão para outros estados como Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo e Bahia, notadamente em áreas que antes não eram tidas como endêmicas⁴.

A vacinação da FA continua sendo a chave do controle da doença^{4,5,7}. A vacina FA-17D é administrada por dois motivos: proteger os visitantes que vão à áreas com risco de transmissão e evitar a propagação internacional desta zoonose, minimizando o risco de importação e translocação do vírus por viajantes virêmicos^{3,7,19}.

Apesar de grandes esforços visando um tratamento eficaz, até o momento não há terapia antiviral ou imunomoduladora aprovada contra o vírus amarello^{12,17}. Se a mesma for desenvolvida, seria efetiva apenas se administrada no início da doença^{1,2,12,17}.

2.CASO CLÍNICO

Nesta série de casos, biópsias hepáticas de quatro pacientes que tiveram FA com sintomatologia prolongada foram colhidas no Hospital César Leite (HCL), em Manhuaçu, MG. Duas biópsias foram analisadas pela Unidade de Patologia e Medicina Laboratorial da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e as outras duas pelo Serviço de Patologia do Instituto Evandro Chagas (Belém/PA), nesse ainda foi feita a análise imunohistoquímica das amostras.

Nesta amostragem, todos os pacientes apresentaram sorologia positiva para FA (IgM por ELISA). Todos foram submetidos à pesquisa de outras causas de hepatites por meio de marcadores sorológicos para hepatites virais e autoimunes para realização de diagnóstico diferencial. Todos os pacientes apresentaram sorologias não reagentes para anti-músculo liso, anti-LKM, FAN, anti-HCV,

anti-HBc IgM, anti-HBsAg, HBsAg, exceto o caso 1 que apresentou FAN no padrão reagente aparelho mitótico.

O caso 1 se refere à paciente D.M.G.B., 60 anos, feminino, do lar, oriunda da zona rural de Simonésia, MG, história patológica pregressa de insuficiência cardíaca, não imunizada para FA. A paciente iniciou em 15/01/2017 quadro de febre, cefaleia, mialgia e icterícia, sendo internada no HCL em 18/01/2017, sorologia reagente para FA em 20/01/2017, dia seis da doença (D6). Recebeu alta hospitalar em 24/01/2017 (D10), permaneceu não imunizada artificialmente. Reinternou no HCL em 23/03/2017 (D68), com icterícia e prurido. Biópsia hepática realizada em 07/04/2017 (D83), analisada em 19/04/2017 pelo Instituto Evandro Chagas. Na microscopia é descrita hipertrofia e hiperplasia das células de Kupffer. Reação inflamatória mista nos espaços porta com presença de linfócitos, eosinófilos e neutrófilos que também são observados nos sinusoides. Parênquima com pequenos focos de hepatócitos com necrose lítica contornados por células inflamatórias, demais hepatócitos com tumefação turva, raros com esteatose macrovacuolar. Ausência de alterações morfológicas sugestivas de FA. Concluiu-se hepatite aguda de grau leve em atividade, com eosinófilos e sem granuloma. Ainda, foi realizado exame imunohistoquímico pela técnica Streptavidin Alkaline Phosphatase (SAAP) com anticorpo policlonal para FA na diluição de 1/100 com resultado negativo. Foi iniciado em 10/04/2017 (D86) tratamento medicamentoso empírico com Prednisona via oral (VO) na dose de 1mg/kg/dia por cinco dias no intuito de controlar a atividade inflamatória hepática em vigência. Posteriormente foi realizado desmame da medicação. Recebeu alta hospitalar em 11/04/2017 (D87) assintomática, com notável melhora clínica e laboratorial. Exames laboratoriais na Tabela 1; biópsia hepática na Figura 1.

Tabela 1. Exames Laboratoriais caso 1: D.M.G.B.

ANO: 2017	21/01 (D7)	24/03 (D69)	27/03 (D72)	30/03 (D75)	03/04 (D79)	07/04 (D83)	11/04 (D87)
Hematócrito (%)	36,4 0%	34,2 0%	36,2 0%	36,3 0%	38,2 0%	37,3 0%	37,0 0%
Hb (g/dL)	12	11	11	11,4	12,2	12	11,9
Leucócitos (/mm³)	3900	6020	5530	5550	6610	6180	13600
Segmentados (%)	31,0 0%	57,0 0%	52,0 0%	64,0 0%	49,0 0%	47,0 0%	73,0 0%
Linfócitos (%)	47,0 0%	35,0 0%	33,0 0%	32,0 0%	38,0 0%	39,0 0%	19,0 0%
Plaquetas (/mm³)	91200	31500	31900	39000	40400	34100	39100
Ureia (g/dL)		26	27	22	33	36	27
Cr (mg/dL)	0,77	0,58	0,64	0,92	0,64	0,79	0,8
ALT (U/L)	621	759	187	715	195	579	321

AST (U/L)	572	993	827	927	840	439	252
FA (U/L)	297	250	445	422	274	400	
GGT (U/L)	105	99	114	137	152	162	
Proteína T (g/dL)	6,97		7,5	7,92	7,72	8,06	
Albumina (g/dL)	3,24		3,28	3,62	3,42	3,73	
Globulina (g/dL)	3,73		4,22	4,3	4,3	4,33	
BT (mg/mL)	6,7	4,37	3,37	2,6	1,97	1,56	
BD (mg/mL)	4,28	2,87	2,28	1,69	1,3	1,02	
BI (mg/mL)	2,42	1,5	1,09	0,91	0,67	0,54	
TAP (%)	98,5 0%	108, 70%	114, 00%	100, 00%	100, 00%	100, 00%	
RNI	1,01	0,97	0,95	1	1	1	

*Hb: hemoglobina, Cr: creatinina, ALT: alanina aminotransferase, AST: aspartato aminotransferase, FA: fosfatase alcalina, GGT: gama glutamilttransferase, Proteína T: proteína total, BT: bilirrubina total, BD: bilirrubina direta, BI: bilirrubina indireta, TAP: tempo de atividade de protrombina, RNI: relação normalizada internacional.

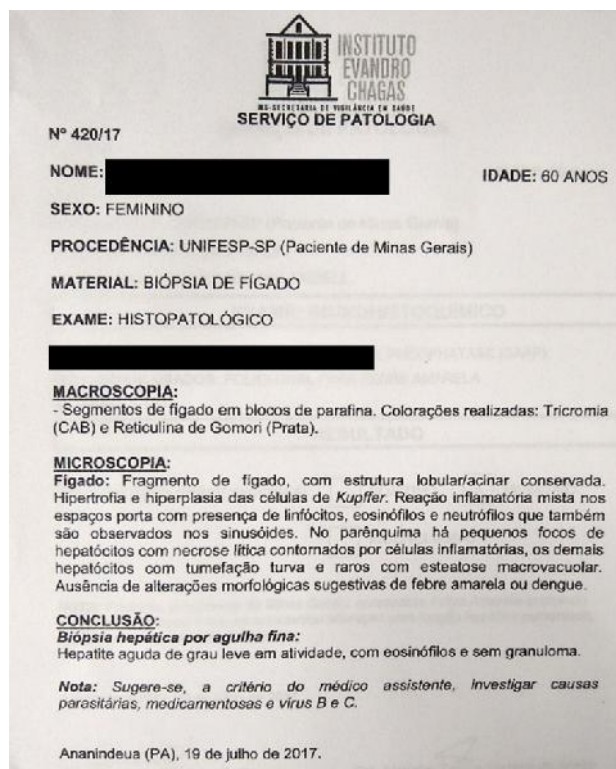


Figura 1. Biópsia hepática caso 1: D.M.G.B. **Fonte:** Serviço de Patologia Instituto Evandro Chagas.

O caso 2 é do paciente A.S., 53 anos, masculino, lavrador, oriundo da zona rural de Chalé, MG, sem imunização prévia para FA. Iniciou em 18/01/2017 quadro de febre, cefaleia, mialgia, lombalgia e hiperemia conjuntival, sendo internado no HCL em 21/01/2017 (D4). Sorologia reagente para FA em 30/01/2017 (D13). Alta

hospitalar em 03/02/2017 (D17), permanecendo sem realizar imunização artificial. Reinternou no HCL em 23/03/2017 (D65) com icterícia. Biópsia hepática realizada em 10/04/2017 (D83) e analisada no departamento de patologia da UFMG no dia 27/04/2017 (D100) revelando degeneração baloniforme de hepatócitos em múltiplos focos. Não foram observados sinais de degeneração microvacuolar, necrose, corpos de Councilman e esteatose macrovacuolar e microvacuolar hepatocitárias. Houve hipertrofia, hiperplasia e depósitos focais de pigmento nas células de Kupffer com consequente redução do volume dos sinusóides dessa área. Infiltrado inflamatório linfocitário nas zonas 2 e 3 do ácino hepático. A conclusão foi de hepatite em atividade compatível com FA, além de esquistossomose hepática. Iniciou-se em 12/04/17 (D85) tratamento medicamentoso empírico com Prednisona VO na dose de 1mg/kg/dia por 5 dias e, em sequência, desmame da medicação. Alta hospitalar em 15/04/2017 (D88), assintomático, com melhora clínica e laboratorial. Exames laboratoriais na Tabela 2; biópsia hepática na Figura 2.

Tabela2. Exames Laboratoriais caso 2: A.S.

ANO:	23/01 2017	28/01 (D6)	02/02 (D11)	27/03 (D16)	27/03 (D69)	03/04 (D76)	10/04 (D83)	13/04 (D86)
Hematócrito (%)	45,00 %	46,70 %	42,40 %	43,60 %	41,40 %	38,80 %	40,70 %	
Hb (g/dL)	15,3	16	14,4	13,9	13,5	12,8	12,8	
Leucócitos (/mm ³)	1880	4120	4950	4420	4820	4070	11600	
Segmentados (%)	37,00 %	32,00 %	38,00 %	55,00 %	33,00 %	44,00 %	85,00 %	
Linfócitos (%)	33,00 %	41,00 %	37,00 %	24,00 %	33,00 %	30,00 %	9,00% %	
Plaquetas (/mm ³)	6010 0	12600 0	19600 0	18100 0	28800 0	18000 0	22100 0	
Ureia (g/dL)	35,00	19,00	24,00	26,00	44,00	34,00	33,00	
Cr (mg/dL)	1,46	0,73	0,58	0,39	0,92	1,06	0,94	
ALT (U/L)	3076	631	269	1020	1008	914	822	
AST (U/L)	1367	367	171	1040	1235	1002	701	
FA (U/L)				206	181	226	202	
GGT (U/L)				952	682	665	696	
Proteína T (g/dL)				7,64	7,53	7,59	7,6	
Albumina (g/dL)				3,1	3,2	3,13	3,18	
Globulina (g/dL)				4,54	4,33	4,46	4,42	
BT (mg/mL)	1,72	5,02	5,87	12,92	13,57	8,28	6,5	
BD (mg/mL)	1,53	3,88	4,39	7,71	7,93	5,1	3,97	
BI (mg/mL)	0,19	1,14	1,48	5,21	5,64	3,18	2,53	
TAP (%)	57,90 %	90,40 %	83,50 %	62,50 %	79,40 %	64,10 %	61,10 %	
RNI	1,46	1,07	1,12	1,24	1,11	1,23	1,23	

*Hb: hemoglobina, Cr: creatinina, ALT: alanina aminotransferase, AST: aspartato aminotransferase, FA: fosfatase alcalina, GGT: gama glutamilttransferase, Proteína T: proteína total, BT: bilirrubina total, BD: bilirrubina direta, BI: bilirrubina indireta, TAP: tempo de atividade de protrombina, RNI: relação normalizada internacional.

27/04/2017 UNIDADE FUNCIONAL PATOLOGIA E MEDICINA LABORATORIAL PAG: 1
13:21 LABORATÓRIO DE ANATOMIA PATOLÓGICA
FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG
Av. Afonso Pena, 100 - 3º andar - Belo Horizonte - MG
Tel.: (31) 3409-9788

LAUDO DE EXAME

EXAME: BIÓPSIA DE PEÇA CIRÚRGICA AMBULATORIAL
DATA DA CIRURGIA: 18/04/2017
N.º PEÇA: 601
NATUREZA DO MATERIAL: Fígado, SDE

MACROSCÓPIA
Fígado filiforme, pálido, elástico, medindo 12 x 4 cm.

MICROSCÓPIA
Fígado filiforme, com cores por HE, triângulo de porta e ducto biliar mostraram fígado filiforme de fígado medindo 12 mm de comprimento, com 3 tratos portais de regeneração e arquitetura lobulillar e portal significativamente alterados. Os hepatócitos apresentam degeneração baloniforme em múltiplos focos. Não foram observados sinais de degeneração microvascular, necrose, corpos de inclusão e esteatose microvascular ou microvascular hepatocelular. As células de Kupffer estão hipertrofiadas, hiperplásicas e depositam focos de pigmento. Em decorrência, os sinusóides apresentam redução de volume. Não foram observadas áreas com dilatação e congestão sinusoidal, aumentadas áreas com fibrose e rigidez portal (triângulo de porta). O padrão regenerativo (regulatório) está preservado nos lobulillar e tratos portais. Nos lobulillar hepatocelulares, há moderado infiltrado inflamatório multifocal, predominantemente linfocitário e distribuído nas zonas 2 e 3 do eixo portal. Nos tratos portais, há infiltrado inflamatório acentuado em esteatose, e granuloma esquistossomíase substituído por macrófagos epitelioides em torno do eixo de S. mansoni. Há múltiplos focos com depósito de pigmento biliar e de bilirrubina (Perle).

Com as alterações histológicas subcitadas a presença amide histiocitose para pesquisa do vírus da Febre Amarela (FA) - Instituto Evandro Chagas/PA; demonstrar a presença de imunoreatividade hepatocelular em múltiplos focos, predominantemente nas zonas 2 e 3 do eixo portal.

CONCLUSÃO
Hepatite em atividade compatível com Febre Amarela.
Esquistossomose hepática.

Figura 2. Biópsia hepática caso 2: A.S.Fonte: Unidade Funcional Patologia e Medicina Laboratorial. Laboratório de Anatomia Patológica. Faculdade de Medicina da UFMG.

O caso 3 é S.M.N., 45 anos, masculino, lavrador, oriundo da zona rural de Lajinha, MG, não previamente imunizado para FA. Iniciou em 22/01/2017 quadro de febre, cefaleia, icterícia, lombalgia e hiperemia conjuntival, sendo internado no HCL em 01/02/2017 (D11), sorologia reagente para FA em 02/02/2017 (D12). Alta hospitalar em 08/02/2017 (D17), imunização artificial posterior não realizada. Reinternou no HCL em 23/03/2017 (D61) com icterícia e prurido. Biópsia hepática realizada em 10/04/2017 (D79) e analisada no departamento de patologia da UFMG em 27/04/2018 (D96) cujo laudo revelou degeneração baloniforme em múltiplos focos dos hepatócitos. Hipertrofia, hiperplasia e depósitos focais de pigmentos nas células de Kupffer. Redução do volume dos sinusóides. Moderado infiltrado inflamatório linfocitário predominando nas zonas 2 e 3 dos hepatócitos; sinais de necrose de interface nos tratos portais com conclusão de hepatite em atividade compatível com FA. Iniciou tratamento medicamentoso empírico com Prednisona VO em 12/04/2017 (D81) na dose de 1mg/kg/dia por 5 dias seguidos de desmame da medicação. Alta hospitalar em 16/04/2017 (D85) assintomático e com notável melhora clínica e laboratorial. Exames laboratoriais na Tabela 3; biópsia hepática na Figura 3.

Tabela 3. Exames Laboratoriais caso 3: S.M.N.

ANO: 2017	02/02 (D12)	07/02 (D17)	27/03 (D65)	03/04 (D72)	10/04 (D79)	13/04 (D82)	15/04 (D84)
Hematócrito (%)	45,60 %	41,20 %	44,30 %	43,50 %	43,50 %	38,50 %	39,60 %
Hb (g/dL)	15,2	13,7	14,5	13,7	13,5	12,2	13,2
Leucócitos (/mm ³)	6150	6010	6320	7290	7110	13700	14700
Segmentados (%)	33	53	53	52	69	76	77
Linfócitos (%)	44	33	30	33	19	13	14
Plaquetas (/mm ³)	99900	16000	19300	33800	29200	28800	33000
Ureia (g/dL)	64	28	27	24	40	38	0
Cr (mg/dL)	1,36	0,8	0,3	0,74	0,55	0,78	
ALT (U/L)	1119	393	1430	1349	1419	1333	851
AST (U/L)	635	155	1490	1577	1723	1124	313
FA (U/L)			212	197	281	261	157
GGT (U/L)			429	220	187	271	331
Proteína T (g/dL)			7,74	7,85	7,65	7,54	7,64
Albumina (g/dL)			3,48	3,63	3,54	3,4	3,52
Globulina (g/dL)			4,26	4,22	4,11	4,14	4,12
BT (mg/mL)	4,14	1,99	12,99	19,44	14,65	9,75	6,53
BD (mg/mL)	3,46	1,57	7,74	10,43	8,39	5,87	4,46
BI (mg/mL)	0,68	0,42	5,25	9,01	6,26	3,88	2,07
TAP (%)	97,70 %	91,70 %	68,50 %	100,0 0%	86,20 %	100,0 0%	100,0 0%
RNI	1,06	1,03	1,19	1	1,06	1	1

*Hb: hemoglobina, Cr: creatinina, ALT: alanina aminotransferase, AST: aspartato aminotransferase, FA: fosfatase alcalina, GGT: gama glutamiltransferase, Proteína T: proteína total, BT: bilirrubina total, BD: bilirrubina direta, BI: bilirrubina indireta, TAP: tempo de atividade de protrombina, RNI: relação normalizada internacional.

27/04/2017 UNIDADE FUNCIONAL PATOLOGIA E MEDICINA LABORATORIAL PÁG: 1
 08:44 LABORATÓRIO DE ANATOMIA PATOLÓGICA
 FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG
 Av. Alfredo Balena, 189 - 3º andar - Belo Horizonte - MG
 Tel.: (031) 3400.7700

LAJDO DE EXAMES
 =====

NÚMERO: 1702580 DATA: 27/04/2017
 REGISTRO: 04052252 NOME: [REDACTED]
 IDADE: 45:05 SEXO: MASCULINO CNE: [REDACTED]
 CLÍNICA: ASANO BIAS FORTES LEITO: [REDACTED]
 VINCULO: SUS CONVENIO: [REDACTED]
 EXAME: BÍOPIA DE PEÇA CIRÚRGICA AMPLIATORIAL N. PRECIS: 001
 DATA DE RECEBIMENTO: 18/04/2017
 IDENTIFICAÇÃO DO MATERIAL: FIGADO, 80E

MACROSCÓPIA
 Fragmento filiforme, pouco, elástico, medido 10 x 1 cm.

MICROSCÓPIA
 Cortes histológicos corados com HE, Tricômico, Papanicolaou mostram fragmento filiforme de fígado medido 10 mm de comprimento, com 4 trechos portais bem representados a arquitetura lobular e portal discretamente alteradas. Os hepatócitos apresentam degeneração baloniforme em múltiplos focos. Não foram observados sinais de degeneração microvacuolar, necrose, células de Ito, células e melanócitos macrovacuolares ou microvacuolares. Hepatócitos, as células de Kupffer exibem hipostrofia, hiperplasia e deposição de pigmentos. Na porta, os sinusóides apresentam redução de volume, não foram observadas áreas com dilatação e congestão sinusoidal. Não foram observados focos de fibrose (tricômico) e o padrão variou de leve a moderado, preservado nos lobulões e trechos portais. Há nodosidade intrínseca inflamatória multifocal, predominantemente linfocitária e distribuída nas zonas 2 e 3 do eixo hepático. Nos trechos portais, não foram observados sinais de necrose de interface. Há múltiplos focos com depósitos de pigmento biliar. Entendendo, não foram observados depósitos de ferro (Berlioz).

Cortes histológicos submetidos a reação imunohistoquímica para pesquisa de vírus da Febre Amarela (IAT). Instituto Evandro Chagas/IA) demonstraram a presença de imunoreatividade hepatocitária em múltiplos focos, predominantemente nas zonas 2 e 3 do eixo hepático.

CONCLUSÃO
 Hepatite crônica compatível com Febre Amarela.

27/04/17
 RFO

Figura 3. Biópsia hepática caso 3: S.M.N. Fonte: Unidade Funcional Patologia e Medicina Laboratorial. Laboratório de Anatomia Patológica. Faculdade de Medicina da UFMG.

O caso 4 foi o paciente J.C.J., 37 anos, masculino, ajudante de marceneiro, oriundo da zona rural de Chalé, MG, não imunizado para FA. Iniciou febre, cefaleia, icterícia, mialgia e lombalgia em 20/01/2017, sendo internado no HCL em 24/01/2017 (D5), com sorologia reagente para FA em 26/01/2017 (D7). Teve alta hospitalar em 28/01/2017 (D9), e foi imunizado para FA em 30/01/2017 (D11). Retorna ao HCL em 31/03/2017 (D70) com dor abdominal, náuseas, vômitos, icterícia, hipereímia conjuntival, afebril. Biópsia hepática em 07/04/2017 (D78), analisada pelo Instituto Evandro Chagas em 19/07/2017 cuja microscopia refere fragmento de fígado com arquitetura lobular/acinar parcialmente preservada, apresentando em um dos espaços porta fibrose moderada com septos finos porta-porta incompletos. Em outro espaço porta foi notado processo inflamatório granulomatoso, com eosinófilos, linfócitos, plasmócitos e histiócitos em torno de estrutura sugestiva de parasita, além de fibrose e lesões periportais de interface nos hepatócitos dessa área. Parênquima com esteatose macrovacuolar multifocal de hepatócitos, balonização e rara colestase. Observaram-se ainda focos de necrose contornados por células inflamatórias e raros corpúsculos apoptóticos; sinusóides com neutrófilos e eosinófilos em fila indiana, acentuada hipertrofia e hiperplasia das células de Kupffer. Ausência de alterações morfológicas de FA. Concluiu-se hepatite crônica com granuloma evidente em dois espaços porta e esteatose focal. Realizado exame imunohistoquímico pela técnica SAAP com anticorpos policlonais

para FA na diluição de 1/100 com resultado negativo. Iniciou em 10/04/2017 (D81) tratamento medicamentoso empírico com Prednisona VO na dose de 1mg/kg/dia por cinco dias, seguidos de desmame da medicação. Alta hospitalar em 15/04/2017 (D86) assintomático e com notável melhora clínica e laboratorial. Exames laboratoriais na Tabela 4; biópsia hepática na Figura 4.

Tabela 4. Exames Laboratoriais caso 4: J.C.J.

ANO:	25/01	27/01	03/04	04/04	06/04	10/04	13/04
2017	(D6)	(D8)	(D74)	(D75)	(D77)	(D81)	(84)
Hematócrito (%)	47,70	47,50	49,40	45,40	51,70	55,40	50,70
	%	%	%	%	%	%	%
Hb (g/dL)	16,2	15,9	16,3	14,6	16,4	17,2	16,3
Leucócitos (/mm ³)	3440	3900	4940	4570	6100	7190	10100
Segmentados (%)	44	47	58	60	57	51	69
Linfócitos (%)	35	37	35	32	33	35	24
Plaquetas (/mm ³)	91400	96600	181000	145000	169000	187000	210000
			0	0	0	0	0
Ureia (g/dL)	25		22	24	32	32	35
Cr (mg/dL)	1,29		1,12	1,39	1,3	1,08	1,05
ALT (U/L)			1177		1040	1355	750
AST (U/L)			624		610	352	185
FA (U/L)			82			135	92
GGT (U/L)			328			589	451
Proteína T (g/dL)			7,64			8,27	7,58
Albumina (g/dL)			3,91			4,34	3,8
Globulina (g/dL)			3,73			3,93	3,78
BT (mg/mL)			1,08		0,94	1,39	0,87
BD (mg/mL)			0,46		0,12	0,57	0,41
BI (mg/mL)			0,62		0,82	0,82	0,46
TAP (%)			100,00	82,00	82,00	72,50	79,40
			%	%	%	%	%
RNI			1	1,09	1,09	1,15	1,11

*Hb: hemoglobina, Cr: creatinina, ALT: alanina aminotransferase, AST: aspartato aminotransferase, FA: fosfatase alcalina, GGT: gama glutamilttransferase, Proteína T: proteína total, BT: bilirrubina total, BD: bilirrubina direta, BI: bilirrubina indireta, TAP: tempo de atividade de protrombina, RNI: relação normalizada internacional.

INSTITUTO EVANDRO CHAGAS
SERVIÇO DE PATOLOGIA

Nº 421/17

NOME: [REDACTED]

SEXO: MASCULINO

IDADE: 37 ANOS

PROCEDÊNCIA: UNIFESP-SP (Paciente de Minas Gerais)

MATERIAL: BIÓPSIA DE FÍGADO

EXAME: HISTOPATOLÓGICO

MACROSCOPIA:
Segmentos de fígado em blocos de parafina. Colorações realizadas: Tricromia (CAB) e Reticulina de Gomori (Prata).

MICROSCOPIA:
Fígado: Fragmentos de fígado com arquitetura lobular/ecinar parcialmente preservada, apresentando no espaço porta fibrose moderada com septos finos porta-porta incompletos. Em um dos espaços porta observa-se processo inflamatório granulomatoso com várias células gigantes tipo corpo estranho, com eosinófilos, linfócitos, plasmócitos e histiócitos em torno de estrutura sugestiva de parasita. Nesta área há também fibrose e os hepatócitos per porta com lesões de interface. Há também em outro espaço porta granuloma epitelióide bem delimitado por fibrose, com linfócitos no tecido adjacente. No parênquima hepatocitos com esteatose macrovacuolar multifocal, outros com balonização, raros com colostase. Há também focos de necrose contornados por células inflamatórias em fila indiana e acentuada hiperplasia e hipertrofia das células de Kupfer. Ausência de alterações morfológicas de febre amarela. A fibrose portal e o depósito de colágeno nos sinusóides sugerem lesão crônica.

CONCLUSÃO:
Biópsia hepática por agulha fina:
Hepatite crônica com granuloma evidente em dois espaços porta e esteatose focal.

Figura 4. Biópsia hepática caso 4: J.C.J. **Fonte:** Serviço de Patologia Instituto Evandro Chagas.

3. DISCUSSÃO

A FA é uma zoonose mantida na natureza através do denominado ciclo silvestre por primatas selvagens não-humanos (principalmente macacos dos gêneros *Alouatta*, *Cebus*, *Atelles* e *Callithrix* como hospedeiros, e como vetores os mosquitos silvestres de hábitos diurnos que se reproduzem em buracos de árvores no dossel da floresta (*Haemagogus spp* na América do Sul e *Aedes africanus* na África)^{1,2,3,4,5}. Pode ocorrer uma infecção acidental do homem não imunizado que invade esse território enzoótico por atividade ocupacional ou recreativa e é picado por esses mosquitos que habitualmente infectam macacos, sendo tal ciclo silvestre o observado no último surto brasileiro^{1,2,3,4}.

No Brasil, foi observada circulação intensa da FA a partir de 1997 e ao longo da primeira década deste século, circulação essa iniciada em áreas endêmicas e que se estendeu para fora da região endêmica, alcançando a costa do Oceano Atlântico, área mais populosa do país^{1,4}. Em 2003, o país apresentava três áreas de risco para a FA: área endêmica (incluindo as regiões Norte, Centro Oeste e o Estado do Maranhão), área de transição (incluindo parte ocidental de Minas Gerais, São Paulo, Paraná, Piauí, Bahia, Santa Catarina e Rio Grande do Sul) e área indene (incluindo as áreas da costa brasileira, desde o Piauí até o Rio Grande do Sul)⁹.

No Brasil, segundo Vasconcelos et al(2001), devido à mobilidade da população casos de FA silvestres adquiri-

dos na zona endêmica foram exportados para a zona costeira, incluindo Rio de Janeiro, São Paulo e Campinas. O risco da FA urbana tem sido então aumentado pela expansão da distribuição do *A. aegypti*. As epizootias fizeram aumentar o uso da vacinação e novas políticas de imunização⁶.

A transmissão da FA outrora mantida no ciclo silvestre, agora tem outro preocupante ciclo de transmissão entre humanos^{4,5,6,7}, o denominado ciclo urbano, quando o homem serve como hospedeiro virêmico numa transmissão inter-humana, cujo vetor é principalmente o mosquito doméstico *Aedes aegypti*, caracterizando neste ciclo uma antroponose^{1,2,3,4,6,7}. A ameaça de urbanização da FA nas Américas é real e uma intervenção urgente se faz necessária^{5,8}. Ainda, na África, a epidemiologia da FA é muitas vezes mista, envolvendo tanto espécies vetoriais silvestres quanto domésticas do gênero *Aedes* na transmissão inter-humana, caracterizando um terceiro ciclo denominado ciclo intermediário^{1,2,3}.

A FA geralmente ocorre de dezembro a maio, com picos durante os primeiros três meses do ano, quando a estação chuvosa faz aumentar a densidade populacional de vetores⁷. Os surtos se fazem notar a cada sete a dez anos e no período entre os mesmos se observa menor ocorrência de casos⁴.

Os indivíduos jovens, do sexo masculino, em atividades agropecuárias e de extração de madeira e turistas viajantes nas matas sem vacinação prévia são os pacientes mais acometidos pela FA^{2,9}.

A doença apresenta um risco significativo aos viajantes^{2,3}, o que a faz ser dentre as infecções virais transmitidas pelo *A. aegypti*, a que causa maior preocupação e a que rivaliza diretamente com o Ebola^{2,21} por causar 1000 vezes mais doença e morte que esse². A epidemiologia da FA reflete a distribuição geográfica de seus vetores⁷ e as fronteiras das zonas endêmicas de FA foram recentemente redefinidas¹, havendo uma preocupação futura sobre uma introdução do vírus da FA por um viajante virêmico em áreas infectadas por *A. aegypti* que não pertencem à zona endêmica, como na Índia e Sudeste Asiático^{1,2,3,5,21,22}.

O vírus amarelíco tem um único sorotipo com cinco genótipos distintos (três na África e dois na América do Sul)^{2,9,23} e uma das características mais marcantes da filogenia desse vírus é essa estruturação geográfica entre os continentes²³. Dentre os dois genótipos da América do Sul, o genótipo I é o mais encontrado no Brasil e análises filogeográficas apontam a população brasileira como a população mais provável de ser infectada por ambas as linhagens atualmente circulantes dentro das Américas²³. Deve-se ressaltar que existem poucas sequências genômicas descritas do vírus amarelíco e, em 2012, apenas 29 genomas eram completos⁷. Alguns estudos têm demonstrado que o genoma é semelhante nas diversas regiões,

concluindo-se que o vírus evolui significativamente mais devagar do que outros flavivírus, indicando estabilidade genética^{7,23}.

De acordo com Vasconcelos (2003), podemos dividir a FA clássica em cinco formas: 1) forma assintomática, que corresponde a 40 a 65% dos casos; 2) forma leve, que cursa com febrícula ou febre moderada de início súbito, cefaleia discreta, astenia ou indisposição passageira, podendo durar por algumas horas até dois dias, sendo que o paciente geralmente se recupera sem sequelas; 3) forma moderada, apresentando febre e cefaleia intensa de início súbito, náuseas com ou sem vômitos, mialgias e artralgias que não dificultam a locomoção, somando-se um dos sintomas clássicos da FA (hematêmese, icterícia, oligúria/anúria ou Sinal de Faget); 4) forma grave corresponde a 10 a 20% dos casos, apresentando febre elevada, cefaleia intensa de início súbito e icterícia, além do Sinal de Faget evidente^{4,9} e hemorragias (especialmente hematêmese e sangramento uterino). Quaisquer dessas quatro formas supracitadas evoluem para cura após os estágios de infecção/viremia e de remissão da FA. Porém a forma grave pode evoluir para a quinta forma, denominada forma maligna que compreende 5 a 10% dos casos e cursa com todos os sintomas clássicos, caracterizando a falência hepatorenal, podendo ser fatal^{2,4,9}.

Três estágios clínicos da doença foram descritos em humanos no quadro clássico (ou forma maligna) da FA, a saber:

Período de infecção ou período de viremia: 3 a 6 dias após a inoculação do vírus, a doença começa com início agudo de febre (aproximadamente 39 ° C), cefaleia^{2,4,9,10,11,12,13} holocraniana intensa⁹, mal-estar, fotofobia, lombalgia, mialgia, irritabilidade, inquietação, náuseas e vômitos^{2,4,9,10,11,13,14}. Esta sintomatologia dura 3 a 5 dias^{4,13} e nela o paciente é fonte de infecção para mosquitos [2,10]. Anormalidades laboratoriais incluem leucopenia ($1,5-2,5 \times 10^9/L$) com uma neutropenia relativa². Entre 48 e 72h após o início do quadro clínico descrito e antes do aparecimento da icterícia, os níveis séricos de transaminases podem aumentar^{2,14}. Esse estágio ocorre também nas formas leves, moderadas e graves da FA⁴.

O período de infecção é seguido de um período de remissão, que dura aproximadamente 12 horas a 2 dias^{2,4,9,10,13,14}. Durante o período de remissão, o vírus é removido por anticorpos e pela resposta celular imune. O sangue pode conter complexos imunes não infecciosos detectáveis por imunoenaios ou PCR². Nesta fase, o paciente apresenta uma sensação de melhora^{2,10,13,14}, sendo que alguns casos das formas leve, moderada e grave podem evoluir para cura^{4,9}.

Um terceiro período que segue o período de remissão pode ocorrer na forma grave ou na maligna com piora súbita do quadro clínico, o chamado período de intoxicação ou período de localização, com duração de três a oito dias⁴. Nesta fase, o vírus deixa a circulação e fica

localizado nos órgãos como fígado, baço, linfonodos, coração e rins com consequentes disfunções graves^{2,4}. O paciente evolui com febre, vômitos, dor epigástrica, icterícia, insuficiência renal e uma diátese hemorrágica^{2, 4, 9, 10, 13,14}. A maioria dos pacientes que evoluem para a forma maligna morrem devido à falência hepatorenal ou hemorragias incontroláveis entre o 7º e 10º dia de doença. Pode haver sobreviventes que se recuperam completamente e sem sequelas^{4,9}.

Na patogênese da FA, o vírus provoca dois padrões distintos e separados de lesões: viscerotropismo e neurotropismo. Em estudos com animais o vírus amarelado é neurotrópico em camundongos, causando encefalite. Já em primatas, o vírus é viscerotrópico, causando lesões em múltiplos órgãos, como o fígado, baço, coração e rins^{4,10,13}.

A infecção viral leva a uma supressão da imunidade inata, o que permite a replicação do vírus ao mesmo tempo em que desencadeia uma resposta inflamatória exacerbada com produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias responsáveis pelos sintomas de gravidade da afecção¹³.

Após a inoculação, o vírus amarelado é inicialmente reconhecido pelas células dendríticas, que atuam como células apresentadoras de antígenos e transportam o vírus para gânglios linfáticos¹⁰. Nos gânglios linfáticos, o vírus é apresentado aos linfócitos T CD4+, que desencadeiam a resposta imune predominantemente do tipo Th1 em que a citocina IL-6 tem maior expressão^{2,10}. O infiltrado inflamatório é constituído principalmente por linfócitos CD4+ helper CD8+ citotóxicos, Natural Killer (NK) e raros neutrófilos e plasmócitos², resultando em linfopenia pronunciada¹³. Esta resposta visa principalmente o fígado, que será atingido por hepatite grave (necrose/apoptose mediolobular), mas também atinge o coração (miocardite), os rins (necrose tubular aguda), glândula adrenal (descontrole pressórico) e outros órgãos responsáveis pela gravidade da doença e pelas altas taxas de letalidade observadas na FA grave^{1,10,13}.

A hemorragia é uma manifestação clínica comum e ocorre devido aos danos nas células endoteliais dos capilares sanguíneos resultantes da intensa resposta inflamatória à presença do vírus da FA^{4,9,10}.

O fígado é o órgão alvo principal para o vírus amarelado, onde a lesão hepatocelular é caracterizada por necrose eosinofílica e apoptose de hepatócitos e células de Kupffer¹³, macroesteatose e microesteatose. Também é encontrado um pequeno infiltrado inflamatório portal^{10,12}. A gravidade da doença é refletida pelos níveis séricos de transaminases^{2,14}. Observa-se que os níveis de Aspartato Aminotransferase (AST) tendem curiosamente a ser superiores aos de Alanina Aminotransferase (ALT), possivelmente refletindo o efeito citopático do vírus com um grau de miocardiopatia ou lesão de músculo esquelético^{1,2,9}.

O dano hepático também gera redução da síntese de fatores de coagulação², sendo que no período de intoxicação ou período de localização, são observadas trombocitopenia, aumento do tempo de atividade de protrombina e do tempo de coagulação, com níveis baixos dos fatores de coagulação, principalmente os fatores II, V, VII, VIII, IX e X e de fibrinogênio^{2,9,10}. As concentrações de bilirrubina atingem 171-257mmol/L². A icterícia é basicamente do tipo verdínica e se deve, principalmente, ao aumento da fração direta da bilirrubina^{4,9}.

Aproximadamente no 5º dia do período de intoxicação, inicia-se a insuficiência renal, tendo como manifestação a diminuição do volume urinário⁹. Se a insuficiência renal não for vigorosamente tratada, a oligúria pode evoluir para anúria devido à necrose tubular aguda generalizada^{1,9}. Níveis de ureia acima de 100mg/mL são associadas a risco de morte¹. A patologia renal é caracterizada por degeneração eosinofílica e alteração gordurosa do epitélio tubular, sem infiltrado inflamatório^{2,13}. A oligúria demonstrou ser causada por insuficiência pré-renal associada à hipotensão e a necrose tubular aguda foi um evento terminal².

Uma porcentagem de 20-50% dos pacientes com doença hepatorenal morrem tipicamente 7-10 dias após seu início. Eventos que precederam a morte incluem hipotensão, delírio, estupor, coma, respiração do tipo Cheyne-Stokes, acidose metabólica, hipercalemia, hipoglicemia e hipotermia. O líquido cefalorraquidiano tem sua pressão aumentada e alterações patológicas no cérebro incluem hemorragias perivasculares microscópicas e edema;² Baço e linfonodos são os sítios primários de replicação do vírus e sofrem danos¹. A injúria miocárdica se apresenta com anormalidades eletrocardiográficas de ST e T e aumento da área cardíaca².

A média de internação é de 14 dias e a média da duração da doença é de 17,8 dias². Mortes após a recuperação da doença foram descritas e provavelmente ocorreram por arritmias cardíacas, mas isso não foi bem documentado. A duração da icterícia é desconhecida, mas testes de função hepática foram encontrados com anormalidades mais de 2 meses após o início da recuperação do paciente. A cicatrização do fígado e dos rins é completa, sem cicatrizes pós-necróticas. A hepatite B crônica é amplamente prevalente na zona endêmica de FA e não parece modificar a doença ou a recuperação². A faixa etária está relacionada ao aumento da gravidade e letalidade da doença, sendo predominante nos extremos da vida¹⁴.

O quadro que melhor descreve o risco do paciente apresentar a FA é a ausência de imunização somada a uma história de exposição em zona endêmica². Como os exames diagnósticos necessitam de prazos longos (em média 7 dias), o tratamento de suporte deve ser iniciado em caso de suspeita clínica da doença, sendo que os pa-

cientes com a forma grave devem ser internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI)⁹.

A alta sensibilidade e especificidade da reação de transcriptase reversa, seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) para FA constitui a base atual para o diagnóstico de FA¹. A carga de vírus da FA detectada no sangue está associada à letalidade e à gravidade da doença hepática e o RT-PCR tem ajudado a quantificar o título do vírus da FA¹.

Contudo, o diagnóstico mais difundido é a detecção de anticorpos IgM por ELISA, realizado em poucas horas e que fornece um diagnóstico presuntivo da FA^{1,2}. Geralmente aparecem na primeira semana com pico na segunda semana e declínio em alguns meses². Porém, há reatividade cruzada com outros flavivírus^{1,2}. Em casos de infecções seguidas da FA, o IgM pode persistir por longos períodos, até um ano ou mais, não sendo confiável em caso de reinfecção¹.

A biópsia de fígado revela necrose da zona média típica e antígeno viral por imunohistoquímica². Dentre os achados da biópsia, encontramos apoptose que é o principal mecanismo de morte celular no fígado dos pacientes com FA grave e acontece principalmente por indução do fator de crescimento transformador beta (TGF- β) e gera a conhecida característica histopatológica da FA, os Corpúsculos de Councilman. Uma característica única da FA é que a lesão hepática tem distribuição da zona média, poupando as células em torno da veia central e da veia porta^{2,10}. O padrão de envolvimento hepático na FA é intenso, principalmente na zona 2 (mediolobular), quando comparado com as zonas 1 e 3 do ácino.

Em 1972, Francis *et al* publicaram um trabalho que versou sobre um surto de FA no Nordeste e no estado de Benue Plateau na Nigéria ocorrido de agosto a novembro de 1969 e que objetivou correlacionar os achados histológicos em biópsias de fígado de 9 pacientes coletadas com agulha de Menghini com as descobertas virológicas, clínicas, bioquímicas e a duração da doença. Não houve morte atribuível ao procedimento¹¹.

Segundo Francis *et al* (1972), a FA somente pôde ser diagnosticada com confiança nas biópsias de fígado realizadas no terceiro e sétimo dia da doença no trabalho por eles realizado¹¹.

A biópsia realizada no terceiro dia da doença mostrou alterações gordurosas na zona 2. Houve necrose eosinofílica maciça dos hepatócitos (Corpúsculos de Councilman), muitos dos quais vacuolados. O resto do parênquima mostrou uma degeneração balonizada (ballooning) e em forma de pluma (feathering). Os nucléolos eram aumentados e eosinofílicos e ocasionalmente presentes. Foi difícil estabelecer se esses corpos eram inclusões ou resultado de degenerações ou regenerações celulares. Embora a distribuição de necrose eosinofílica tenha sido maior na zona 2, algumas células foram acometidas

também na zona central e periportal. O trato portal estava normal, porém com alguma infiltração de mononucleares. Houve uma resposta celular variável em torno dos hepatócitos que sofreram necrose eosinofílica principalmente de núcleos tipo cicatriz (strap like nuclei) (células endoteliais) e ocasionais células mononucleares. As células de Kupffer eram hipertróficas e pareciam englobar o material eosinofílico, o que fez com que os corpos eosinofílicos fossem mais proeminentes nos sinusóides. Uma mancha de reticulina (reticulin stain) não revelou áreas de colapso apesar da necrose eosinofílica generalizada. Nenhum pigmento biliar foi detectado. Havia muito pigmento de ferro nas células de Kupffer, e os traços de lipofusina estavam presentes nas células parenquimatosas e nas de Kupffer¹¹.

Na biópsia no sétimo dia da doença, os achados histopatológicos foram semelhantes aos descritos acima, mas a ausência de pigmento de ferro e infiltração gordurosa foram características notáveis. A infiltração de células tipo cinta (strap like cells) em torno da lesão de Councilman e a presença de corpos eosinofílicos nos sinusóides foram mais proeminentes. O glicogênio foi mostrado pela coloração ácido periódico-Schiff em apenas alguns hepatócitos dispersos; lipofusina estava presente em vestígios¹¹.

Na biópsia realizada no 12º dia da doença o diagnóstico definitivo de FA não pôde ser feito embora tenha sido considerado possível¹¹.

As biópsias posteriores mostraram inchaço (ballooning) dos hepatócitos e um aumento grosseiro na quantidade de lipofusina, que geralmente estava presente nas células de Kupffer, além de pigmento de ferro. Corpos eosinofílicos, embora escassos, foram notados nos sinusóides e foram bem demonstrados pela mancha de tartrazina de filoxina. Aumento e infiltração celular portal ocorreu em todas as biópsias posteriores¹¹.

Os achados histológicos clássicos do fígado na FA são presentes apenas nas fases aguda ou aguda tardia da doença, quando os testes de fixação do complemento podem ser negativos. À medida que a doença avança em direção à convalescença e títulos elevados de anticorpos de fixação de complemento estão presentes no sangue, as características histológicas começam a se assemelhar aos de uma hepatite inespecífica. Características histopatológicas de danos contínuos das células do fígado às vezes associadas à doença hepática crônica foram encontrado até 2 meses após a infecção inicial. É óbvio que a imagem histológica do fígado variará de acordo com o estágio da doença, e uma indicação histológica de hepatite inespecífica em uma área endêmica não descarta a FA a menos que tenham sido realizados testes sorológicos também. Além disso, o estudo mostra que o dano persistente das células do fígado pode ser visto até 2 meses após a infecção e que a cura pode não ser tão rápida como se pensava anteriormente¹¹.

Não existe tratamento específico para a FA^{1,2,3,4,9}, sendo o manejo complicado^{1,2,3} e a terapia basicamente depende das manifestações clínicas, sendo geralmente usados analgésicos, antitérmicos (medicamentos que contêm ácido acetilsalicílico são contraindicados), antieméticos e medicamentos protetores da mucosa gástrica⁹. Há alguns anos especialistas indicaram as seguintes medidas que ainda não foram avaliadas em nenhum estudo clínico: manutenção da nutrição e prevenção da hipoglicemia; aspiração nasogástrica para evitar distensão gástrica e aspiração; cimetidina intravenosa para prevenir o sangramento gástrico; tratamento de hipotensão por substituição de fluidos e drogas vasoativas (dopamina); administração de oxigênio; correção da acidose metabólica; tratamento de sangramento com plasma fresco congelado e tratamento de infecções secundárias com antibióticos².

No primeiro sinal de insuficiência renal (oligúria), deve-se prescrever diuréticos, furosemida ou manitol⁹. Nos pacientes com insuficiência renal instalada que não respondem bem ao uso de diuréticos, se indica o uso de diálise peritoneal ou hemodiálise^{2,9}.

A avaliação do paciente inclui a verificação dos sinais vitais, da diurese e o acompanhamento diário de hemograma, plaquetas, fatores de coagulação, EAS, aminotransferases, bilirrubina, gamaglutamiltransferase, ureia, creatinina e monitoramento do balanço hídrico⁹.

O suporte intensivo pode não recuperar o paciente do curso inexorável de sua doença e ao contrário da dengue, o paciente costuma não responder a reposição de fluidos de forma dramática, indicando a natureza irreversível das perturbações fisiopatológicas^{2,12}.

Pesquisas adicionais são necessárias para identificar potenciais usos de antivirais e imunomoduladores no tratamento da FA e outras doenças virais agudas¹⁷.

No século 19, foi demonstrado após a inoculação de sangue isolado de um humano infectado pela FA em macacos *Rhesus*, que estes macacos eram suscetíveis à doença. Este foi o ponto de partida para o desenvolvimento da vacina viva atenuada da FA, FA-17D^{7,12,24}. Embora a imunidade da vacinação provavelmente dure durante toda a vida, um intervalo de 10 anos entre as vacinas é estipulado no Regulamento Sanitário Internacional para indivíduos que viajam para países que exigem vacinação para FA^{2,3,14,15}.

A vacina 17D foi desenvolvida inoculando o vírus 176 vezes em cultura de tecido cerebral de embrião de rato e, em seguida, em cultura de embriões de frango. Este trabalho culminou com o artigo do Journal of Experimental Medicine de 1975²⁴.

A vacina contra a FA é administrada por dois motivos: proteger os visitantes que vão a áreas com risco de transmissão e para evitar a propagação internacional minimizando o risco de importação e translocação do vírus por viajantes virêmicos^{3,7,19}.

Em 1945, a OMS concedeu o uso de dois lotes desta vacina em seres humanos: 17DD, que é usado na América do Sul e 17D-204, que é usado na maioria do resto do mundo. Ambos são atualmente fabricados em ovos de galinha embrionados²⁴. As vacinas da FA aprovadas pela OMS são fabricadas no Brasil, EUA, Inglaterra, França, Rússia e Senegal. O Brasil usa o substrato 17DD, enquanto outros os fabricantes usam 17D^{1,2}.

Em casos de emergências, ensaios clínicos mostraram que um décimo da dose da vacina é tão útil quanto a vacina de dose total na estimulação de imunidade rápida, devendo ser considerada a possibilidade de se usar um quinto da dose para se ampliar a oferta^{16,22}. A vacinação fracionada é semelhante em segurança e imunogenicidade, contudo a eficácia não foi testada. A elucidação das condições em que o fracionamento da dose reduziria a transmissão necessitam urgentemente serem esclarecidas, fornecendo garantia de sucesso²⁵.

A vacinação com FA-17D induz respostas imunes adaptativas polivalentes, incluindo: a produção de células T citotóxicas; um perfil misto de células T1 auxiliares (TH1) e TH2; e anticorpos neutralizantes robustos que podem persistir por até 40 anos após a vacinação^{23,26}. As células dendríticas (CDs) são fundamentais para detectar estímulos microbianos e iniciar a resposta imune adaptativa. As CDs detectam estímulos microbianos através de receptores de reconhecimento de patógenos (RRPs) tais como os receptores Toll-like (TIRs)^{24,26}.

Os níveis protetores de anticorpos neutralizantes são encontrados em 90% dos vacinados dentro de 10 dias e em 99% dentro de 30 dias^{2,14,17}. Três a sete dias após a vacinação os anticorpos IgM podem ser detectados, tendo seu pico em duas semanas e depois redução ao longo dos meses^{15,26}.

A vacina contra a FA não é recomendada em crianças menores de 9 meses e é contraindicada até os 6 meses, pois o vírus da febre amarela apresenta neurotropismo em lactentes, com risco de desenvolver infecção de sistema nervoso central relacionado a vacina^{15,19}. Não se recomenda também a vacinação em imunodeficientes, haja visto que a vacina é feita com vírus atenuado. Além disso, não se deve vacinar alérgicos a proteína do ovo devido ao alto risco de choque anafilático. Por fim, gestantes não devem ser vacinadas devido ao risco de transmissão para o feto^{2,9,14}.

A vacina da FA é bem tolerada, sendo na maioria das vezes causadora apenas de efeitos adversos leves, como mialgia, febre baixa, cefaleia, dor no local que ocorrem geralmente entre 5 a 10 dias após a vacinação. Os efeitos adversos graves são raros, sendo eles, reações de hipersensibilidade imediata, doenças neurotrópicas e viscerotrópicas^{14,15,26}. Em casos raros, o vírus pode invadir o sistema nervoso central e causar meningoencefalite, geralmente autolimitado; idade jovem (<6 meses), idade

avançada e deficiência de imunidade são fatores de risco para a vacina contra a febre amarela associada doença neurotrópica^{12,15}.

Apesar da redução do número de casos de FA com a introdução da vacina, a FA é uma doença epizootica, e a vacinação não pode eliminar o vírus dos primatas, esse fato permite a perpetuação do ciclo do vírus e contaminações ocasionais/ocupacionais de humanos quando em áreas endêmicas e não devidamente vacinados⁷.

As evidências sugerem que infecção prévia por dengue, mas também alguns flavivírus africanos (por exemplo, Zika e Wesselsbron), podem parcialmente proteger contra a FA².

O pilar para o controle da FA continua sendo uma cobertura vacinal adequada^{2,3,5,21} e a vacinação é exigida para se visitar áreas endêmicas^{2,16}. Para tanto, um novo esforço é liderado pela OMS (Eliminate Yellow fever Epidemics (EYE): a global strategy, 2017–2026)^{5,21} que recomenda que todas as pessoas hígidas acima de 6 meses de idade que vivam em áreas de risco ou que se dirijam a elas, devem ser vacinadas⁹.

A prevenção e controle de surtos em meados do século 20 é atribuível principalmente à campanhas de vacinação em massa^{5,7}. A vacina de FA foi introduzida na vacinação de rotina em crianças em países endêmicos e campanhas de vacinação preventiva foram realizadas em áreas de risco⁵. Foi criado um estoque global de vacinas para emergências. Essas ações resultaram numa redução constante dos surtos, porém em 2016 houve um surto em Angola e no Congo, o que trouxe uma revisão de estratégias para 2012-2020^{5,16}.

A urbanização e a mobilidade populacional, o ressurgimento do vetor, a expansão das áreas endêmicas devido a mudanças climáticas levou a OMS a rever e alterar a estratégia de FA em longo prazo para um período de 10 anos (2017-2026). O surto da doença no Brasil no início de 2017⁴, incluindo em áreas que anteriormente não eram consideradas endêmicas, confirmou a necessidade dessa estratégia que visa eliminar as epidemias globais até 2026, protegendo as populações de risco, prevenindo a disseminação internacional da doença e através da contenção rápida dos surtos⁵.

4. CONCLUSÃO

O curso clínico da FA é variável, e não podemos afirmar o caráter prolongado, crônico ou recidivante da doença uma vez que ainda faltam estudos concisos que atestem uma doença prolongada. Mesmo o Brasil sendo um país com áreas endêmicas de FA, poucos estudos são realizados no intuito de verificar alterações no curso da doença e manejo de complicações, fato esse comprovado pelo grande número de mortes ocorridas durante o surto na região sudeste, notadamente no estado de Minas Ge-

rais, entre dezembro de 2016 e janeiro de 2017.

A série de casos trata de quatro pacientes com sorologia reagente para FA que reinternaram com sinais clínicos e laboratoriais de envolvimento hepático cerca de dois meses após a resolução da FA. As biópsias colhidas na reinternação concluíram atividade hepática inflamatória compatível com FA nos dois casos analisados na Unidade de Patologia e Medicina Laboratorial da Faculdade de Medicina da UFMG e ausência de alterações morfológicas sugestivas de FA nos outros dois casos analisados pelo Instituto Evandro Chagas.

Na literatura há descrição de alterações hepáticas compatíveis com doença em atividade por mais de dois meses após remissão dos sintomas da FA, não sendo, portanto, o achado histológico dos casos 2 e 3 uma novidade no curso da doença. Contudo, a negação nos casos 1 e 4 de alterações morfológicas compatíveis com FA refuta tal hipótese.

Apesar da carente evidência devemos atentar para o possível diagnóstico de FA de curso prolongado nos casos descritos, orientados pela observação do recrudescimento dos sintomas ainda que o exame histológico não seja conciso para confirmar tal hipótese nos casos apresentados. A FA é uma das febres hemorrágicas de curso mais desastroso quando evoluiu para sua forma maligna. O envolvimento hepático é comum e também grave, levando muitas vezes a um prognóstico sombrio.

REFERÊNCIAS

- [1] Monath TP, Vasconcelos PFC. Yellow Fever. *J Clin Virol* 2015; 64: 160-73.
- [2] Monath TP. Yellow Fever: an update. *Lancet Infect Dis* 2001;1: 11–20.
- [3] Jentes ES, Poulmerol G, Gershman MD, *et al.* The revised global yellow fever risk map and recommendations for vaccination, 2010: consensus of the Informal WHO Working Group on Geographic Risk for Yellow Fever. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 622–32.
- [4] Do Vale JQA, Oliveira LS, Lima Filho MP. Surto de febre amarela na microrregião de Manhuaçu, Minas Gerais. *Braz J Surg Clin Res* 2017; 20: 7-13.
- [5] World Health Organization. Eliminate Yellow fever Epidemics (EYE): a global strategy, 2017–2026. *WHO Wkly Epidemiol Rec* 2017; 92: 193-2014.
- [6] Vasconcelos PFC, Luna EJ, Galler R, *et al.* Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet* 2001; 358: 91–7.
- [7] Barrett ADT, Higgs S. Yellow fever: a disease that has yet to be conquered. *Annu Rev Entomol* 2007; 52: 209-29.
- [8] Van der Stuyft P, Gianella A, Pirard M, *et al.* Urbanisation of yellow fever in Santa Cruz, Bolivia. *Lancet* 1999; 353:1558-62.
- [9] Vasconcelos PFC. Febre amarela. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36: 275-93.
- [10] Quaresma JAS, Pagliarelli C, Medeiros DBA, *et al.* Immunity and immune response, pathology and pathologic changes: progress and challenges in the immunopathology of yellow fever. *Rev Med Virol* 2013; 23: 305-18.
- [11] Francis TI, Moore DL, Edington GM, *et al.* A clinico-pathological study of human yellow fever. *Bull Wld Hlth Org* 1972; 46: 659-67.
- [12] Monath TP. Treatment of yellow fever. *Antivir Res* 2008; 78:116-24.
- [13] Messaoudi I, Basler CF. Immunological features underlying viral hemorrhagic fevers. *Curr Opin Immunol* 2015; 36: 38-46.
- [14] Barnett ED. Yellow fever: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 850-6.
- [15] Monath TP. Yellow fever vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2005; 4: 553-74.
- [16] Vasconcelos PFC, Monath TP. Yellow fever remains a potential threat to public health. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2016; 16:566-7.
- [17] Julander JG. Experimental therapies for yellow fever. *Antiviral Res* 2013; 97: 169-79.
- [18] Julander JG. Animal models of yellow fever and their application in clinical research. *Curr Opin Immunol* 2016; 18:64-9.
- [19] Martin M, Tsai TF, Cropp B, *et al.* Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of four cases. *Lancet* 2001; 358: 98-104.
- [20] Gubler DJ. The changing epidemiology of yellow fever and dengue, 1900 to 2003: full circle? *Comp Immun Microbiol Infect Dis* 2004; 27: 319 -30.
- [21] Monath TP, Wilder-Smith A. Responding to the threat of urban yellow fever outbreaks. *Lancet Infect Dis* 2016; Published online Dec 22, 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30588-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30588-6).
- [22] Cleary JF, Husain A, Maurer M. Yellow fever vaccine supply: a possible solution. *Lancet* 2016; 387: 1599-1600.
- [23] Carrington CVF, Auguste AJ. Evolutionary and ecological factors underlying the tempo and distribution of yellow fever virus activity. *Infect Gen Evol* 2013; 13: 198-210.
- [24] Pulendran B. Learning immunology from the yellow fever vaccine: innate immunity to systems vaccinology. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 741-7.
- [25] Wu JT, Peak CM, Leung GM, *et al.* Fractional dosing of yellow fever vaccine to extend supply: a modelling study. *Lancet* 2016; 388: 2904-11.
- [26] Barrett AD, Teuwen DE. Yellow fever vaccine - how does it work and why do rare cases of serious adverse events take place? *Curr Opin Immunol* 2009; 21: 308-13.