

## HEPATITE FULMINANTE E FEBRE NEGRA DE LÁBREA: ESTUDO DE 5 CASOS PROCEDENTES DE CODAJÁS, AMAZONAS, BRASIL

José Carlos Ferraz da Fonseca, Luiz Carlos Lima Ferreira, Ana Luiza Pereira da Silva Guerra, Leni Mota Passos e José Pascoal Simonetti

*São descritas as manifestações clínicas, laboratoriais e aspectos evolutivos de cinco pacientes procedentes de Codajás-Amazonas, atendidos no Instituto de Medicina Tropical de Manaus devido ao quadro de hepatopatia grave, com período médio de doença de quatro dias. Quatro destes pacientes evoluíram para óbito, com uma média de cinco dias desde o início dos pródrômos. A sorologia para hepatite B mostrou que o Ag HBs estava presente em quatro e o Anti - HBc em todos. Dos pacientes que foram ao óbito, através da necropsia a histopatologia do fígado revelou quadro de hepatite fulminante em dois e de febre de Lábrea nos outros dois.*

Palavras chaves: Hepatite fulminante. Febre de Lábrea.

As hepatites por vírus em algumas áreas da região amazônica apresentam características endêmicas, sendo que a forma fulminante ganha ainda maior complexidade por apresentar padrões clínicos e histopatologia diferentes. Nessa diferença, uma entidade denominada febre negra de Lábrea, doença própria da região amazônica, ocorrendo sob a forma de micro-epidemias, tem sido descrita ao longo do Rio Purús, acometendo principalmente crianças e adultos jovens, e, na maioria das vezes, membros de uma mesma família, porém sem uma etiologia definida<sup>3-6 8 11-13</sup>. A relação entre hepatite B e antígeno Austrália está perfeitamente estabelecida<sup>2</sup>. Há por outro lado, uma possível relação entre antígeno Austrália e a febre negra de Lábrea<sup>1</sup>.

Neste trabalho estamos descrevendo o quadro clínico, aspectos evolutivos e o encontro do Ag HBs e Anti - HBc no soro de pacientes com hepatite fulminante e de febre negra de Lábrea.

### MATERIAL E MÉTODOS

Entre julho e agosto de 1981, cinco pacientes procedentes de Codajás, Amazonas, foram in-

ternados no Instituto de Medicina Tropical de Manaus, com quadro clínico de hepatopatia grave.

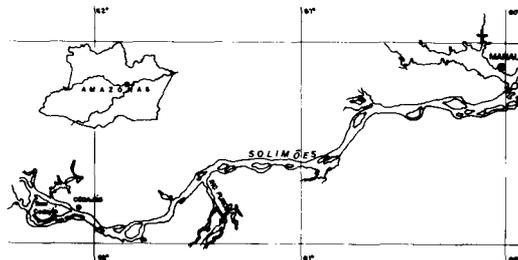


Figura 1 - Localização de Codajás no Estado do Amazonas, procedência dos casos de hepatite fulminante e febre negra de Lábrea.

Procedeu-se a uma avaliação clínica de cada caso e no momento da internação foram feitos os seguintes exames auxiliares do diagnóstico: hemograma completo, transaminase oxalacética e pirúvica (método de Reitman e Frankel), bilirrubinas (método Jendrassik e Grof modificado). De todos os pacientes foram colhidas duas alíquotas de soro e enviadas ao Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, para pesquisa sorológica do VHB, e a outra ao Instituto Evandro Chagas, Belém, PA, para realização de provas sorológicas para arbovírus. A sorologia para hepatite B, a pesquisa do Ag HBs e Anti - HBc, foi realizada por radioimunoensaio. Quanto à sorologia para arbovírus, não foi possível realizá-la, por dificuldades operacionais. Em relação a terapêutica, todos os pacientes receberam tratamento sintomático, através de reposição

Trabalho do Instituto de Medicina Tropical de Manaus, Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amazonas e Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

Recebido para publicação em 5/1/83.

calórica, vitamina K1, esterilização da flora bacteriana e reposição sangüínea.

Dos pacientes que foram ao óbito, foi realizada necropsia com o estudo da histopatologia do fígado, corando-se o tecido pela hematoxilina – eosina, prata e tricrômico de Gomori.

## RESULTADOS

Dos cinco pacientes, quatro eram do sexo masculino e um do sexo feminino. A faixa etária variou de 7 a 22 anos (média 13 anos). Nos casos

que evoluíram para o óbito, (casos 1, 2, 3 e 4) a duração média da doença foi de cinco dias desde o início dos pródromos, sendo que o caso 5 recebeu alta após 26 dias de internação. Quanto à sintomatologia observada no quadro inicial, verificamos febre em todos os cinco casos, icterícia discreta e dor epigástrica em quatro, náuseas e vômitos em três e hepatomegalia em dois. Apenas um paciente apresentava agitação psicomotora (Tabela 1). Em relação ao quadro evolutivo, em todos houve intensificação do quadro icterício, agitação psicomotora, hematêmese e coma hepático, tendo o caso 5 permanecido em coma hepático por 3 dias com evolução clínica favorável.

Tabela 1 – Dados clínicos gerais observados inicialmente nos pacientes com hepatite fulminante e febre negra de Lábrea em Codajás, Amazonas.

Casos	Iniciais	Sexo	Tempo de		Manifestações clínicas						
			Idade (anos)	doença (dias)	Febre	Icterícia	Dor. Epigt.	Náuseas	Vômitos	Hepatomegalia	Agit. psicomotora
1	JBO	M	22	7	+	+	+	+	+	–	+
2	LST	M	20	4	+	+	+	+	+	+	–
3	RJB	M	08	2	+	–	+	–	+	+	–
4	APS	F	07	2	+	+	+	–	–	–	–
5	JSG	M	08	3	+	+	–	+	–	–	–

+ presente  
– ausente

O leucograma revelou leucocitose em quatro casos e linfocitose absoluta em todos, a bilirrubina total foi acentuada em quatro (acima de 12,5mg%), havendo predominância de bilirrubina direta (média 11,66mg%). Com relação às transaminases, ob-

servamos uma variação da transaminase pirúvica de 1.400 a 3.600 UI (média 2.048 UI), com máxima elevação no caso 3. O anti-HBc foi positivo em todos e o Ag HBs em quatro casos (Tabela 2).

Tabela 2 – Resultados dos exames laboratoriais nos pacientes de hepatite fulminante e febre negra de Lábrea em Codajás, Amazonas.

Exames	Casos				
	1	2	3	4	5
Leucócitos/mm <sup>3</sup>	11.000	19.700	7.000	15.000	11.900
Bilirrubina total (mg%)	16,5	16,0	5,3	12,5	12,5
direta	14,0	14,0	4,0	9,5	9,25
indireta	2,5	2,0	1,3	3,0	3,25
Transaminases (UI):					
TGO	610	1.800	2.100	1.600	1.000
TGP	1.500	1.940	3.600	1.800	1.400
Ag HBs	+	+	–	+	+
Anti - HBc	+	+	+	+	+

Nos quatro pacientes necropsiados (casos 1, 2, 3 e 4), encontramos os seguintes achados histopatológicos: em dois casos (1 e 2), caracterizando a hepatite fulminante, os cortes mostram necrose extensa e difusa do parênquima hepático, com a presença de corpúsculos hialinos do tipo Councilman (Fig. 2) e substituição dos hepatócitos por um infiltrado denso, constituído por linfócitos, plasmócitos e histiócitos; houve ainda de permeio extensas áreas de sufusões hemorrágicas. Em um desses casos, observou-se regeneração dos hepatócitos, com formação pseudo-acinosas – contendo trombos biliares na porção central – e poliploidia nuclear. Os espaços porta estavam repletos de linfócitos, monócitos e polimorfonucleares neutrófilos, a par da proliferação ductular. Em algumas áreas ocorria colapso da trama de fibras reticulares que suporta as placas de hepatócitos.

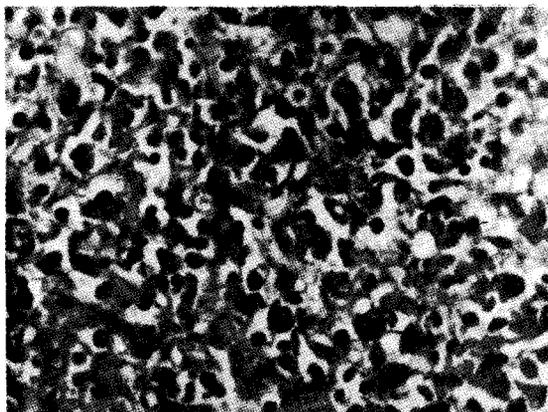


Figura 2 – Fígado com fenômenos regressivos dos hepatócitos e inúmeros corpúsculos tipo Councilman (hematoxilina-eosina x 400).

Caracterizando a febre negra de Lábrea, nos outros dois casos, (3 e 4), observou-se degeneração intensa dos hepatócitos, sem distribuição preferencial no interior dos lóbulos. Tais hepatócitos, tumefeitos, freqüentemente exibem multivacuolização citoplasmática proeminente, mantendo o núcleo na sua posição central; são as conhecidas células em “mórula” ou “aranha”, da hepatite de Lábrea (Fig. 3). Ao lado destas células, que se coram positivamente para gordura, viam-se hepatócitos em necrose de coagulação e necrose lítica. Infiltração de linfócitos, macrófagos e raros neutrófilos estavam presentes em espaços porta e dentro dos lóbulos (Fig. 3). Não foram evidenciados, em ambos os casos, fenômenos regenerativos dos hepatócitos ou colapso da trama reticular.

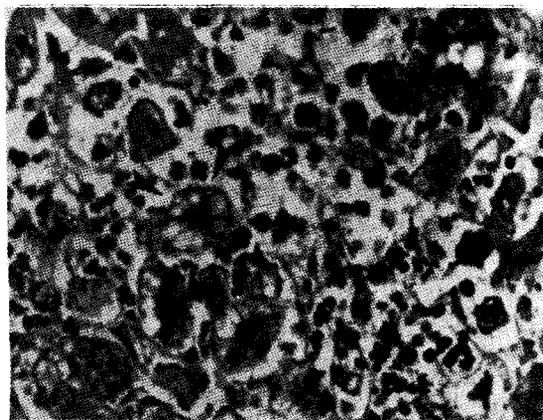


Figura 3 – Fígado com degeneração morular com múltiplos vacúolos intra-citoplasmáticos (hematoxilina-eosina X 400).

## DISCUSSÃO

A ocorrência da febre negra de Lábrea em outras áreas da Amazônia, evidenciada neste trabalho (Codajás – Amazonas) (Fig. 1) torna patente que a referida entidade não estaria restrita ao Rio Purús e, em especial, ao Município de Lábrea. São bem conhecidas as lesões anatômicas que ocorrem no tecido hepático caracterizadas pela presença de células em “mórula” ou “aranha”, e que se diferenciam dos quadros clássicos de hepatite fulminante pelo vírus das hepatites. Hipóteses surgiram tentando diferenciar a febre negra de Lábrea das outras hepatopatias comuns na região amazônica, como a hepatite infecciosa, leptospirose, febre amarela e arboviroses<sup>6 7 10 11</sup>.

A possibilidade de tóxicos como agentes etiológicos tem sido discutida, incriminando-se as aflatoxinas como contaminantes dos alimentos<sup>4</sup> e o “timbó” (*Derris negrensis*), utilizado para pesca por habitantes da região (HV Dourado: comunicação pessoal, 1981). A ação do *Derris negrensis* em animais de sangue quente provocaria inibição da cadeia respiratória, pela capacidade de deprimir o consumo de oxigênio, além de alterações mitocondriais<sup>14</sup>.

Em um surto de febre negra ocorrido no Município de Lábrea<sup>1</sup>, o antígeno Austrália foi encontrado na fase aguda e verificou-se sua negatividade na fase de convalescença, sugerindo que o vírus da hepatite B teria significativa importância na etiologia da febre negra.

Quanto aos casos que estamos descrevendo,

os achados clínicos iniciais dos pacientes com diagnóstico de febre negra de Lábrea confirmados pela necropsia em nada diferem do relato de outros autores<sup>12 13</sup>. Com relação aos aspectos evolutivos, seja a hepatite fulminante ou febre negra de Lábrea, não encontramos diferenças que, clinicamente, pudéssemos distinguir em entidades separadas e sim somente através dos estudos histopatológicos realizados nestes pacientes.

Nos achados sorológicos, verificamos que existia replicação viral (Anti-HBc) em todos, quer fossem hepatite fulminante ou febre negra de Lábrea, e o Ag HBs positivo em quatro, inclusive em um onde a histopatologia foi de febre negra. Esses achados estreitam a relação entre a febre negra e VHB como etiologia, merecendo uma análise longitudinal para explicar se a febre negra de Lábrea constitui um quadro nosológico isolado ou apenas uma fase evolutiva da hepatite a vírus, já que a presença do Ag HBs e do Anti - HBc com reatividade sorológica indicaria HVB aguda ou estado de portador crônico<sup>9</sup>. A presença do Anti - HBc sugere indicador do vírus da hepatite B em duplicação e constitui um indicador mais sensível da presença do VHB do que a detecção do Ag HBs<sup>11</sup>.

#### SUMMARY

*We have described the clinical and laboratory manifestations and evolutionary aspects of five patients from Codajás, state of Amazonas, Brasil. These patients were treated at the Instituto de Medicina Tropical de Manaus with a picture of acute liver failure with an average period of evolution of 4 days. Of these patients, four died, within an average time of five days since the prodromal phase. Serology for hepatitis B showed that HBsAg was present in four, and the HBc antigen in all patients.*

*An autopsy was performed on the four patients who died, and the liver histopathology revealed a picture of fulminant hepatitis in two, and Lábrea fever (febre negra), in the other two.*

Key words: Fulminant viral hepatitis. Lábrea fever.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bensabath G, Boshell J. Presença do antígeno Austrália (AU) em população do interior do Estado do

Amazonas, Brasil. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 15: 284-288, 1983.

2. Blumberg BS. Australia antigen and hepatitis. New England Journal of Medicine 283-349, 1970.
3. Boshell JM. Report on the Labrea region epidemic. September-November 1965. In: Belem Virus Laboratory Annual Report, Belém-Pará, FSESP, 1965.
4. Boshell JM. Studies on the Amazonian fever (febre de Lábrea: febre negra etc). In: Belem Virus Laboratory Annual Report, Belém-Pará, FSESP, 1966.
5. Boshell JM. Labrea fever (febre negra) studies. In: Belem Virus Laboratory Annual Report, Belém-Pará, FSESP, 1967.
6. Costa EA. Febre negra do Rio Purús. Gazeta Médica da Bahia 3: 148-175, 1970.
7. De Paola D, Pinheiro AF, Dias LB, Lacerda PRS. A febre negra da Amazônia. O Hospital 71: 1303-1311, 1967.
8. Dias LB, Moraes M. Hepatite de Lábrea. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 15: 86-93, 1973.
9. Hoofnagle JH. Serologic markers of hepatitis B virus infection. Anais da Revista Médica 32: 1-11, 1981.
10. Hoofnagle JH, Gerety RJ, Ni LY. Antibody to hepatitis B core antigen. A sensitive indicator of hepatitis B virus replication. New England Journal of Medicine 290: 1336-1340, 1974.
11. Prata A, Bina JC, Dourado HV, Andrade Z. Apresentação de um caso de febre negra no Rio Purús. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 6: 438, 1972.
12. Rodrigues F<sup>o</sup> A, Salles JM, Vianna CN, Leitão EG. Febre negra: considerações sobre aspectos clínicos. Revista da Universidade Federal do Pará 1: 321-342, 1971.
13. Santos JB. Febre negra na região de Lábrea, AM. Estudo clínico, epidemiológico e histopatológico. Tese de Mestrado, Universidade de Brasília, Brasília, 1978.
14. Vianna CHM, Odebrecht S, Campello AP, Dourado HV. Ação tóxica de extratos de *Derris negrensis* (timbó) "in vivo" e "in vitro". Arquivos de Biologia e Tecnologia 22: 95-109, 1979.