

HEPATITE DE LÁBREA (FEBRE NEGRA DE LÁBREA) E OUTRAS HEPATITES FULMINANTES EM SENA MADUREIRA, ACRE E BOCA DO ACRE, AMAZONAS, BRASIL

Gilberta BENSABATH (1) e Leônidas B. DIAS (2)

R E S U M O

Foram observados, de 1976 a 1980, em Sena Madureira (Acre) e Boca do Acre (Amazonas), 13 casos de hepatites fulminantes, com sintomas comuns como vômitos, inicialmente alimentares ou aquosos, depois hemorrágicos, dor no hipocôndrio direito, graus variáveis de febre e icterícia, agitação psico-motora, coma e morte. Ao exame histopatológico do fígado, dois grupos foram estabelecidos: **Grupo A** (Hepatite de Lábrea), com 6 casos, que além de necrose, mostrou degeneração microvacuolar dos hepatócitos ("células em mórula"), infiltrado mononuclear portal, hiperplasia kupfferiana e sinais de regeneração hepatocitária e canalicular, todos de Boca do Acre, predominando o sexo masculino e de idades entre 3 a 20 anos; **Grupo B**, com 4 casos, apresentando as lesões habituais para as hepatites por vírus, com 2 pacientes de Sena Madureira e 2 de Boca do Acre, todos do sexo masculino e de idades de 13 a 20 anos. De um terceiro **Grupo (C)** não se obteve amostras de fígado. Um grupo controle (**D**) foi incluído para referência de alguns exames bioquímicos e imunológicos. O número de leucócitos foi normal ou moderadamente elevado tanto no **Grupo A** como no **B**, com neutrofilia e baixa ou ausência de eosinófilos em todos do **Grupo A**. A bilirrubina e as aminotransferases foram mais elevadas no **Grupo B**. A amônia mostrou-se elevada e a uréia normal nos três grupos, e a glicose, diminuída no **Grupo A** e em um paciente do **Grupo B**. Houve aumento de gamaglobulina em todos, com diminuição da alfa 1, alfa 2 e beta; também a IgG apresentou-se aumentada, superando os valores observados nos 8 do grupo controle, a IgA aumentada no **Grupo B** e a IgM, em 2 pacientes do **Grupo A**. A presença de AgHBs foi confirmada nos 6 casos do **Grupo A**, em 3 do **Grupo B** e em 2 do **Grupo C**. Tentativas de isolamento de arbovírus foram negativas em 10 amostras de sangue e em 6 de fígado. Com base nestes achados, dada a alta incidência de AgHBs na área estudada, é de se concluir que a Hepatite de Lábrea (Febre Negra) é uma hepatopatia com manifestações encefalopáticas associada ao vírus da Hepatite B e a fatores coadjuvantes que estão sendo estudados.

I N T R O D U Ç Ã O

A febre negra de Lábrea é, clinicamente, uma hepatopatia grave com manifestações encefalopáticas que, no estado atual de nossos conhecimentos, apresenta uma evolução aguda, conduzindo ao óbito, tendo como principal característica a presença de grande número de

"células em mórula" ou com aspecto de "aranha", ao exame histopatológico do fígado. Tem sido assinalada com mais frequência na área do rio Purus^{3,5,6,16,17} embora também tenha sido assinalada em outras áreas da Amazônia Brasileira com aspectos histopatológicos seme-

Para a execução deste trabalho foram recebidos auxílios financeiros da Fundação SESP, M.S. e do Polamazônia

(1) Chefe da Seção de Epidemiologia do Instituto Evandro Chagas, da Fundação SESP, M.S. Belém, Pará, Brasil

(2) Patologista do Núcleo de Patologia Regional e Higiene, da Universidade Federal do Pará

lhantes ou idênticos^{6,7}. A incidência sob a forma de micro-epidemias familiares observadas pelas primeiras investigações^{3,5,16} já não tem sido constatada ultimamente¹⁷. O quadro clínico tem sido descrito exaustivamente^{5,16,17} com ênfase nas alterações psico-motoras, e com relativa escassês de informações de laboratório^{3,5,17}. O presente trabalho, ao lado desses exames e suas correlações com a histopatologia do fígado, apresenta resultados de algumas tentativas de diagnóstico etiológico. Para que tais estudos fossem realizados, foi iniciada em 1976, em Sena Madureira, Acre, vigilância epidemiológica das síndromes ictericas e, posteriormente, a partir de 1979, em Boca do Acre, com o apoio de um laboratório de análises clínicas, recurso até então inexistente nas áreas onde a doença tem sido estudada.

ÁREA GEOGRÁFICA

A área de abrangência do presente estudo corresponde a de dois municípios contíguos, banhados pelo rio Purus e ainda alguns de seus afluentes: Sena Madureira (Estado do Acre) e Boca do Acre (Estado do Amazonas), com sede em cidades dos mesmos nomes, ambas com fácil acesso a Rio Branco, Capital do Acre, a qual dispõe de linhas aéreas com vôos diretos para Belém (Estado do Pará) sede do Instituto Evandro Chagas, da Fundação SESP (IEC), onde também foram realizados alguns exames da pesquisa (Fig. 1).

Quando do início dos trabalhos, Sena Madureira era um município com 24.770 habitantes para uma área geográfica de 45.750 km², portanto, com 0,54 hab/km², uma das mais baixas densidades demográficas do País¹⁰, porém logo após, foi desdobrado em 2 municípios ficando restrito a uma área de 23.051 km² e contando com 23.592 habitantes, passando a ter 1,02 hab/km² (Censo de 1980). A sede municipal fica "situada na margem esquerda do rio Iaco, cerca de dois quilômetros acima da foz do rio Caeté, que correndo paralelamente ao norte limita a cidade com a zona rural"¹. Possui um hospital de 34 leitos, com serviços de ambulatório, farmácia, dispensário, e, apenas um médico, sem recursos de laboratório. A população da cidade foi estimada em 4.570, 4.740 e 4.940 habitantes, respectivamente em 1976, 1977 e 1978¹.

Boca do Acre, município de 20.925 km², tinha, em 1980, 21.840 habitantes, o que representava uma densidade demográfica de 1,04 hab/km², e a sede municipal, situada na confluência dos rios Purus e Acre, contava com 6.920 habitantes¹¹. Não foram obtidos os dados demográficos de 1979. Conta a cidade com um hospital da Secretaria de Saúde do Estado, de 25 leitos, com 2 médicos, além de recursos elementares de laboratório, e uma Unidade Sanitária da Fundação SESP, que executa atividades ambulatoriais, de saneamento e, educação sanitária.

Pertencem estes municípios à microrregião do Alto Purus (Fig. 1), cujo principal transporte é o fluvial. As embarcações maiores, algumas das quais são chamadas "gaiolas" podem atingir durante todo o ano a cidade de Boca do Acre, porém apenas de dezembro a abril alcançam Sena Madureira, dada a pouca profundidade dos rios na época de poucas chuvas, quando então entre as 2 cidades são usadas pequenas embarcações. De maio a setembro, uma rodovia em regulares condições de tráfego atende o percurso Sena Madureira-Rio Branco, mas que se torna intransitável nas épocas chuvosas. Também Boca do Acre está ligada a Rio Branco por uma estrada não pavimentada e com as mesmas peculiaridades de uso. Alguns percursos são também cobertos por pequenos aviões. A população desta área, com exceção dos residentes nas sedes municipais, está voltada para as atividades extrativistas, com pouca agricultura de subsistência, habitualmente realizada nas "praias" (terras descobertas com a vazante e que marginam os rios). No Município de Boca do Acre, por influência de agricultores do sul do país, que lá estão se instalando, estão se implantando, rapidamente, a pecuária e a agricultura de "terra firme".

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a execução deste trabalho, em 1976, foi instalado um laboratório de análises clínicas em Sena Madureira, transferido, em março de 1979, para Boca do Acre, onde foram realizados os seguintes exames: hemograma, hemoscopia para plasmódio, dosagens de bilirrubina total e frações, aminotransferases, uréia, amônia, glicose, além de preparar amostras para outros exames a serem realizados no IEC, em Belém. Os médicos locais foram notificados de tais recursos que os permitiam auxiliá-los no escl-

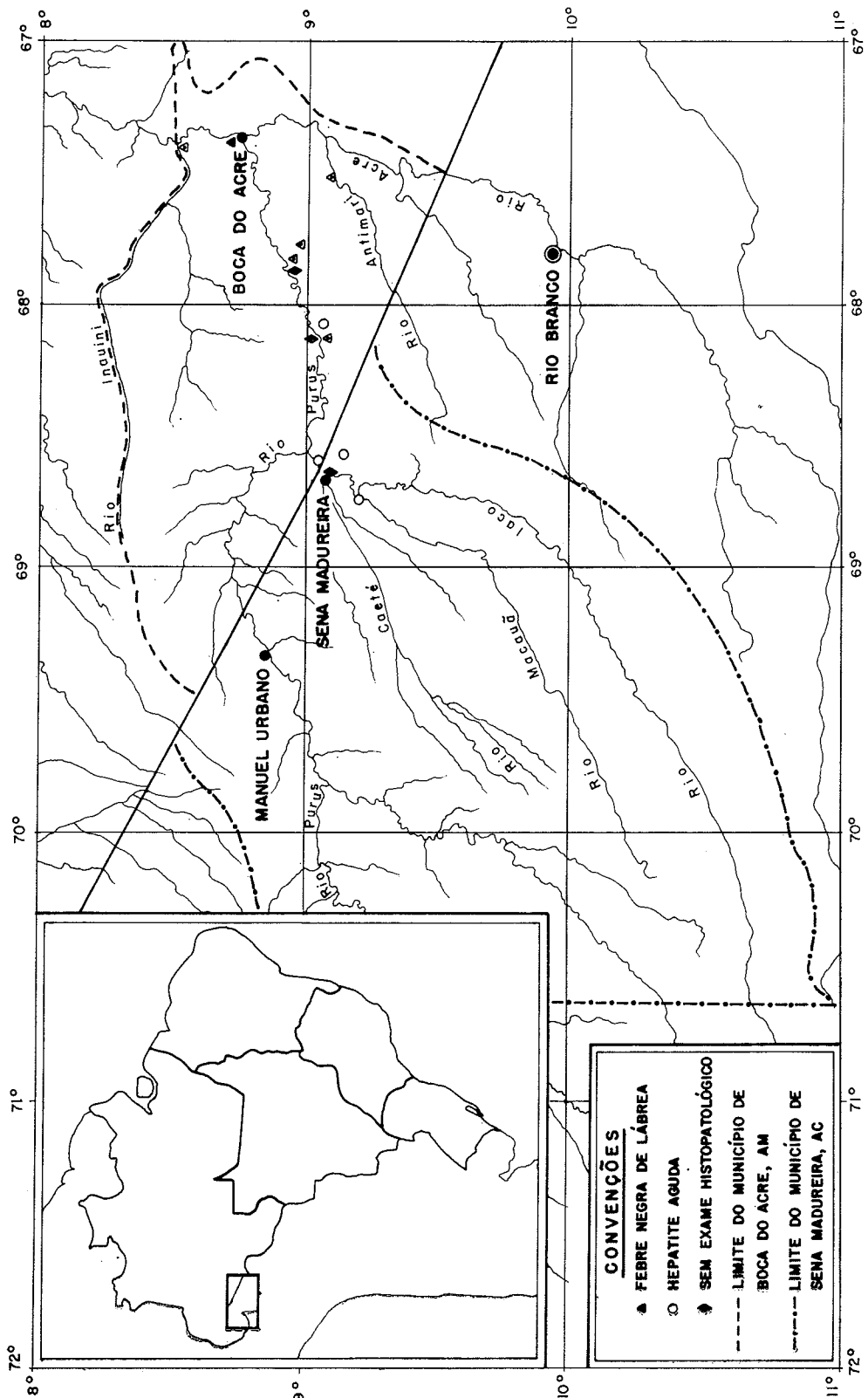


Fig. 1

TABELA I
Casos de hepatopatas fatais de evolução aguda — Sena Madureira e Boca do Acre, 1976 a 1980

LOCAL DE VIGILÂNCIA	PACIENTE Nº	LOCAL DE RESIDÊNCIA	SEXO	IDADE	DATA DO ÓBITO	TEMPO DE EVOLUÇÃO	DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO
SENA MADUREIRA	1	Ser.S.Miguel P.dos Paus - R.Purus Boca do Acre, Am	M	15 a	27.07.76	8 dias	-
	2	Ser.Redenção P.Paus - R.Purus Boca do Acre, Am	F	6 a	21.08.76	8 dias	Febre Negra de Lábrea
	3	Ser.Redenção P.Paus - R.Purus Boca do Acre, Am	M	14 a	13.09.76	5 dias	Hepatite aguda
	4	Ser. Boca do Macauã Rio Iaco-R.Macauã Sena Madureira	M	13 a	04.02.77	6 dias	Hepatite aguda
	5	Ser. Paris-R.Iaco Boca do Acre, Am	M	15 a	14.04.77	12 dias	Hepatite aguda
	6	Centro da cidade de Sena Madureira	F	11 a	26.11.77	5 dias	-
BOCA DO ACRE	7	Km 13-Br.304 Sena Madureira- Rio Branco-S.Madureira	M	20 a	30.08.78	6 dias	Hepatite aguda
	8	Ser.Maracaju-R.Purus Boca do Acre, Am	F	13 a	13.07.79	6 dias	-
	9	Ser. Maracaju-R.Purus Boca do Acre, Am	M	20 a	07.09.79	8 dias	Febre Negra de Lábrea
	10	Ser.Maquinê-R.Purus Boca do Acre, Am	M	3 a	14.09.79	3 dias	Febre Negra de Lábrea
	11	Ser.Natal R.Antimari Boca do Acre, Am	F	16 a	12.08.80	6 dias	Febre Negra de Lábrea
	12	Praia do gado B.do Acre-B.do Acre	M	9 a	15.11.80	2 dias	Febre Negra de Lábrea
	13	Ser.Inauni-R.Inauni a partir dia 22.10.80 B.do Acre-B.do Acre	M	4 a	22.11.80	5 dias	Febre Negra de Lábrea

recimento das síndromes icterícias de ocorrência na região, inclusive a chamada "Febre Negra".

Para os exames bioquímicos citados anteriormente, foram usados conjuntos de reagentes industrializados do Laboratório Wiener, sal-

vo para a dosagem de amônia, para a qual foi utilizado o do Laboratório Bio Merieux, todos com leitura em um "Spectronic 20" da Bausch & Lomb e com valores expressos segundo as recomendações dos fabricantes. Os exames realizados no IEC foram os seguintes: dosagens das proteínas séricas totais pelo método do biureto do Laboratório Merck, utilizando como padrão o Versatol; eletroforese das proteínas séricas, realizada em agarose Corning e a densitometria lida em aparelho Atago; Imunoglobulinas A, G e M, realizadas por imunodifusão radial, em placas do Laboratório Hyland (para a dosagem das imunoglobulinas foi incluído o **Grupo D**, como controle, constituído de 8 contatos de menos de 10 anos, assintomáticos e com provas de função hepática normal).

Isolamento de arbovírus foi tentado em 10 amostras de sangue e em 6 de fragmentos de fígado, segundo técnica usada no Laboratório do IEC, utilizando-se camundongos suíços recém-nascidos⁴. A pesquisa de anticorpos para 18 arbovírus que, na Amazônia, têm possibilidade de produzir infecções humanas, foi feita pela técnica de CLARK & CASALS, modificada para o método de microtitulação¹⁹, visando os seguintes arbovírus: Mayaro, Encefalite Equina Este, Encefalite Equina Oeste, Mucambo, Febre Amarela, Bussuquara, Ilhéus, Encefalite São Luiz Rocio, Caraparu, Catu, Guaroa, Oropouche, Utinga, Icoaracy, Xingu e Iaco.

Também no IEC, foram feitas pesquisas para detecção do AgHBs, Anti HBs, AgHBe e Anti-HBe. Para o AgHBs foram utilizadas provas de imunodifusão, com anti-soro Bio-Merieux segundo técnica já publicada², hemaglutinação passiva reversa (Hepanostikon e Bio-Manguinhos) e enzima imunoensaio (Hepanostika). Os resultados positivos foram submetidos a provas confirmatórias. Para a detecção do Anti-HBs foram utilizadas as técnicas de imunodifusão² e hemaglutinação passiva (Bio-Manguinhos), para detecção do AgHBe e Anti-HBe foi utilizada somente a técnica de imunodifusão tendo sido usados reagentes fornecidos pelo Center for Disease Control¹³.

Para exame histopatológico, amostras de fígado foram obtidas após o óbito, fixadas em formol a 10% e posteriormente incluídas em parafina pelas técnicas usuais, cortadas e coradas pela hematoxilina e eosina.

As amostras de fígado e sangue utilizadas para o isolamento de vírus foram conservadas em nitrogênio líquido. E os soros, previamente conservados a -20°C, foram conduzidos para Belém acondicionados em gelo em vasilhame térmico, sendo recolocados a -20°C logo após a chegada ao laboratório.

RESULTADOS

No período de 1976 a 1980 foram observados 13 casos fatais de insuficiência hepática de evolução aguda, com febre, icterícia, vômitos algumas vezes hemorrágicos e comprometimento do sistema nervoso, dos quais foram obtidas, após o óbito, amostras de fígado de 5 casos atendidos em Sena Madureira e 5 em Boca do Acre.

Aspectos histopatológicos — Pelos estudos do tecido hepático, dois grupos foram constituídos. Os casos 9, 10, 11, 12 e 13 atendidos em Boca do Acre e que com o caso 2, constituem o **Grupo A**, apresentam sem exceção e apenas com graus pouco variáveis de intensidade da necrose dos hepatócitos ou das respostas inflamatórias e regenerativas, as características do que já está estabelecido para o diagnóstico histopatológico da Hepatite de Lábrea, com a participação das "células em mórula" em todo o parênquima remanescente⁶. Apenas o caso 9, de um adulto jovem, ao lado de alterações regenerativas mais desenvolvidas que nos demais, fenômenos colestáticos foram encontrados, principalmente em imagens acinosas de reestruturação do parênquima hepático, centradas por trombos biliares. Nos casos 3, 4, 5 e 7, todos atendidos em Sena Madureira, o aspecto histopatológico correspondeu ao habitualmente descrito para as hepatites por vírus A ou B e constituem o **Grupo B**, com intensas reações necróticas nos casos 3, 5 e 7, tal como os descritos nas formas de atrofia amarela aguda, com colapso parenquimatoso evidente. No caso 4, foram encontrados alguns fenômenos regenerativos, bem como colestase, havendo ainda alguns hepatócitos com microvacúolos citoplasmáticos, porém sem chegar a configurar o aspecto de "células em mórula". O caso 2, também atendido em Sena Madureira, diferente dos já mencionados, correspondia ao quadro histopatológico da Hepatite de Lábrea; embora fenômenos necróticos intensos centrolobulares, com extensão ao médio lóbulo fossem evidentes, associados às alterações de autólise, as células perilobulares

remanescentes se mostravam microvacuoladas, com aspecto típico de "células em mórula", além de infiltração portal predominantemente mononuclear, proliferação dos canaliculos biliares e hiperplasia das células de Kupffer.

Os 3 pacientes dos quais não foi possível colheita de fragmento do fígado constituem o **Grupo C**. Um grupo adicional, o **D**, também sem exame histopatológico, foi incluído como grupo de referência para os exames de eletroforese das proteínas séricas e nível das imunoglobulinas A, G e M.

Aspectos epidemiológicos — Dos 13 casos em estudo, 10 procederam do Município de Boca do Acre, inclusive todos os 6 que compõem o **Grupo A**, residindo em localidades situadas no rio Purus ou em seus afluentes, rios Acre, Inauni e Antimari (Fig. 1). O caso 12 embora domiciliado na sede do município, residia em um subúrbio localizado às margens do rio Acre. O caso 13, ainda que procedente do rio Inauni, estava residindo na cidade de Boca do Acre há

25 dias antes de adoecer. O caso 2, como foi assinalado anteriormente, embora atendido em Sena Madureira, procedia do Município de Boca do Acre. Não foi observada a forma de microepidemias familiares. Apenas na família do paciente 9, originalmente com 11 irmãos, havia ocorrido o óbito de uma irmã, dois meses antes, com sintomatologia semelhante, (paciente n.º 8) mas da qual não foram realizados alguns exames entre os quais o histopatológico. Em duas outras famílias, com 7 filhos cada, houve apenas um óbito por família. Quanto à idade, todos os casos ocorreram em pessoas de 3 a 20 anos, sendo que 2/3 do **Grupo A** ocorreram em crianças com menos de 10 anos e, no **Grupo B**, a incidência foi acima desta idade. O sexo masculino foi o mais atingido (Tabela I).

Aspectos clínicos — Quanto aos aspectos clínicos, foi observada uma evolução de em média 5,3 dias para o **Grupo A** e 5,7 para o **Grupo B**. A frequência dos principais sintomas estão na Tabela II, distribuídos em duas fases, embora

T A B E L A II

Principais sintomas em 13 pacientes com hepatopatia agudas fatais, de acordo com os grupos histopatológicos e fases da doença

Fases e sintomas	Grupos histopatológicos		
	A (n.º de pacientes)	B (n.º de pacientes)	C (n.º de pacientes)
Fase inicial (1 a 4 dias)			
Ausência ou febre baixa (até 37.5º)	6	3	3
Vômitos alimentares ou aquosos	5	2	2
Colúria	5	3	1
Dores agudas no hipocôndrio direito	4	3	2
Icterícia	3	1	1
Cefaléia frontal	2	3	0
Sede intensa	2	3	1
Febre elevada	0	1	0
Fase encefalopática e hemorrágica (1 a 3 dias)			
Agitação psicomotora	6	3	3
Coma	6	4	3
Vômitos hemorrágicos escuros	5	3	2
Sonolência	4	0	1
Febre elevada	3	1	0
Retenção urinária	2	1	0
Convulsões	2	0	1
Exantemas	1	0	0
Totais de pacientes do grupo	6	4	3

alguns dos sintomas observados na fase inicial prolonguem-se também em uma fase posterior. As manifestações iniciais constituídas de febre baixa, vômitos alimentares ou aquosos, dores

agudas no hipocôndrio direito etc. eram seguidas por um súbito comprometimento do sistema nervoso central, com perda de visão e intensa agitação psico-motora com períodos de

acalmia e algumas vezes, convulsões. Em 4 casos dos quais 3 do **Grupo A**, em que houve possibilidade de fazer a observação, nas 24 horas que precederam a morte, a febre chegou a mais de 39°C. Dos 6 casos do **Grupo A**, em apenas um não foi observado vômitos hemorrágicos. A agitação psico-motora (agressividade, delírio, gritos e intensa agitação) parece ser o conjunto de sintomas mais impressionante não tendo sido constatada apenas em um de todos os 13 casos. Fígado e baço estavam impalpáveis em todos os pacientes e à hospitalização todos já se encontravam na fase encefalopática.

Aspectos laboratoriais — Hemograma — Embora levando em consideração que os pacientes devido aos vômitos, encontravam-se desidratados ao serem examinados, não há dúvida de que o número de leucócitos estava ou dentro dos limites normais ou moderadamente aumentado em todos os pacientes em que o exame foi efetuado. Neutrofilia e baixa ou ausência de eosinófilos foram observados em todos os pacientes do **Grupo A** e três do **Grupo B**. Em um dos pacientes desse último grupo, o hemograma realizado 34 horas antes do óbito não mostrava as alterações constatadas no exame realizado 22 horas depois (Tabela III).

Provas de função hepática — Em cinco pacientes do **Grupo A**, a bilirrubina variou de 4,6 a 14,7 mg/dl de soro, espécimes esses coletados 72 e 1,30 horas antes do óbito dos pacientes n.ºs 9 e 10. No mesmo doente, em que foi possível repetir a dosagem de bilirrubina com uma diferença de 27 horas foi verificado significativa elevação da mesma à medida em que o sangue foi coletado mais próximo ao óbito. As aminotransferases foram encontradas acima dos padrões normais mesmo em sangue coletado 15 dias antes do óbito (paciente n.º 2) que naquela ocasião estava assintomático, e com valores muito mais elevados naqueles indivíduos examinados mais próximo do óbito. No **Grupo B**, com exceção do paciente n.º 3, a bilirrubina variou de 17,4 a 30,1 mg/dl de soro e com aminotransferases também acima dos valores normais. O caso 3 contudo, constituiu-se uma exceção com os valores da bilirrubina mais baixos e das aminotransferases mais altos do que os observados nos outros 3 casos do mesmo grupo (Tabela IV).

Dosagem da uréia, amônia e glicose no sangue — A uréia de nenhum paciente dos 3 grupos es-

teve acima do limite superior da normalidade (40 mg/dl) embora aumentasse com a proximidade do óbito. A amônia estava também elevada nos 4 pacientes do **Grupo A** e em 2 do **Grupo B** em que o exame foi efetuado. A glicemia estava abaixo dos níveis considerados normais antes da administração de glicose por via parenteral, em todos os pacientes do **Grupo A** e em um do **Grupo B** (Tabela IV).

Eletroforese das proteínas séricas — Nos **Grupos A e B** houve discreta diminuição da Albumina, mais acentuada no **Grupo A**, e discreto aumento da gamaglobulina, em todos os 3 grupos. As outras globulinas (alfa 1, alfa 2 e beta) estavam diminuídas, reduzidas mesmo a metade dos valores observados no grupo controle.

Níveis das imunoglobulinas séricas — Os resultados dos valores individuais das IgA, IgG e IgM dos **Grupos A, B** e controle são mostrados na Fig. 2. Foi observada que a IgA apresentava uma variação de 65 a 236 mg/100 ml no grupo de pacientes com febre negra de Lábrea (**Grupo A**), valores estes aproximados aos encontrados no grupo constituído de pessoas sem sintomas clínicos e bioquímicos de hepatites (**Grupo D**), enquanto que no grupo de pacientes com a histopatologia compatível com a forma clássica (**Grupo B**) foram encontrados valores mais altos (240 mg a 410 mg/100 ml) tendo que levar em consideração que todos os pacientes deste grupo tinham mais de 10 anos. Os valores da IgG foram mais elevados em todos os 3 grupos de pacientes do que os do grupo controle. Quanto à IgM os valores estavam mais elevados em apenas 2 pacientes do **Grupo A** e, valores mais próximos dos do grupo controle, no **Grupo B**.

Arbovírus — Não houve isolamento de nenhum agente viral das 10 amostras de sangue e 5 de fígado, inoculadas. Quanto a pesquisa de anticorpos para arbovírus, no soro de 11 pacientes, 5 foram positivos para os vírus Mayaro, 17D, Febre Amarela, Ilhéus, Guaroa e Itaporanga, sendo que em um paciente a reação era do tipo secundário aos flavivírus com os quais o soro foi examinado. Desses cinco apenas um pertencia ao grupo com células em mórula ao exame histopatológico do fígado.

Marcadores da Hepatite B — Todos os 6 pacientes do **Grupo A** apresentaram AgHBs no soro, sendo que o paciente n.º 12 já era portador 18 meses antes de ser acometido pelo qua-

T A B E L A III
Aspectos hematológicos das hepatopatias fatais de evolução aguda por grupo de pacientes reunidos segundo o exame histopatológico do fígado

GRUPO DE PACIENTES	PACIENTE Nº	Nº DE HORAS ANTES DO ÓBITO	Hgb-g/ 100 ml	Nº HEMÁCIAS/ml	L E U C Ó C I T O S							
					TOTAL /ml	P o r c e n t a g e m					MON	
					BAS	EOS	BAST	SEG	LINF			
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
A	9	72,00	12,5	4.200.000	9.000	0	1	1	78	19	1	
	10	1,30	10,0	3.500.000	14.000	0	1	2	79	16	1	
	11	5,30	11,0	4.200.000	8.100	0	0	1	72	27	0	
	12	12,00	12,0	4.600.000	11.000	0	0	1	76	23	0	
			8,00	12,0	4.500.000	11.200	0	0	1	78	21	0
	13	43,00	12,0	4.300.000	12.100	0	0	1	76	23	0	
		11,00	11,5	4.600.000	16.900	0	0	0	81	19	0	
B	3	10,00	11,0	3.900.000	9.500	0	1	6	76	17	0	
	4	21,00	13,0	4.200.000	9.000	0	4	1	72	23	0	
	5	34,00	12,0	4.300.000	9.800	0	10	3	41	45	1	
			12,00	-	-	14.800	0	0	10	68	21	0
	7	22,00	14,5	4.900.000	12.300	0	1	5	79	14	0	
C	1	10,00	12,0	3.800.000	11.000	0	1	0	46	51	2	
	6	3,00	10,0	3.900.000	14.600	0	0	1	79	20	0	
	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

T A B E L A IV

Provas de função hepática e dosagens da uréia, glicose e amônia no soro de pacientes com hepatopatias fatais agudas agrupados segundo o exame histopatológico do fígado

GRUPO DE PACIENTES	PACIENTE Nº	Nº DE HORAS ANTES DO ÓBITO	BILIRRUBINA *			AST** (TGO)	ALT** (TGP)	URÉIA mg /dl	GLICOSE mg /dl	AMONIA ug/ml
			T	D	I					
A	2	± 360,00	0.3	0.1	0.1	215	350	-	-	-
	9	72,00	4.6	2.2	2.4	1.300	1.550	28,8	34	1,65
	10	1,30	14.7	10.5	4.2	2.740	2.500	36,7	10	15,6 ***
	11	5,30	7.6	4.0	3.6	2.800	3.700	33,5	52	-
	12	12,00	10.9	7.2	3.7	2.500	3.400	28,7	44	-
		8,00	10.9	7.2	3.7	2.960	4.560	37,9	164 ^x	2,2
	13	45,00	9.4	8.0	1.4	2.700	3.560	20,0	43	-
		18,00	12.7	10.9	1.8	2.180	2.300	35,0	50	1,8
		11,00	-	-	-	-	-	-	130 ^x	2,3
B	3	10,00	5.0	3.0	2.0	2.900	3.400	32,0	19	-
	4	21,00	17.4	10.0	7.0	1.820	2.140	15,8	66	7,0
	5	34,00	23.8	9.5	14.3	1.000	1.700	10,9	122	2,1
	7	22,00	30.1	11.1	19.0	750	1.280	14,4	76	-
C	1	10,00	3.6	2.7	1.9	500	780	-	16	-
	6	3,00	18.0	9.5	8.5	3.200	3.280	-	40	-
	8	4,00	5.4	4.4	1.0	1.120	1.400	26	30	-

* mg /dl de soro

** Unidades Karmem por ml de soro

*** Teve convulsões

x Durante a aplicação de glicose por via endovenosa.

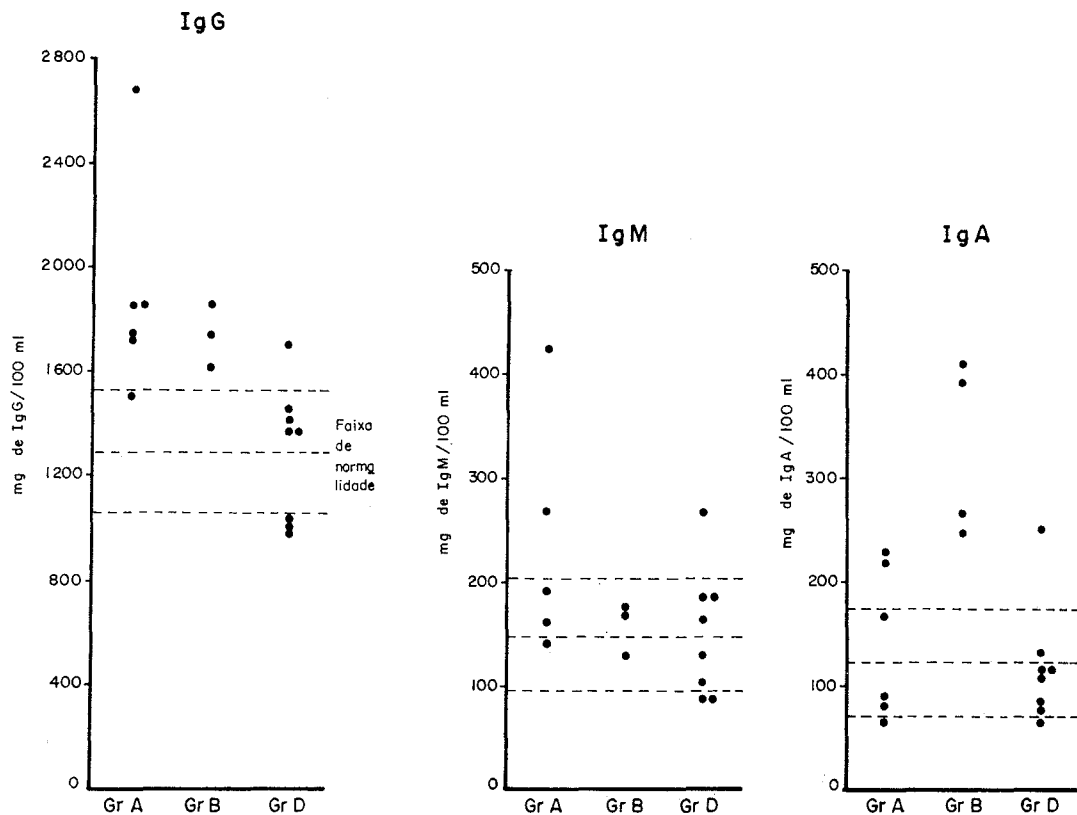


Fig. 2 — Níveis das imunoglobulinas A, G e M em mg/ml de soro dos pacientes com hepatopatias fulminantes e de assintomáticos

dro clínico atual da febre negra, que o levou ao óbito. O soro que não foi examinado por **ELISA**, o foi por HAPR e ID sendo positivo

nestes 2 testes. No **Grupo B e C** apenas o soro de um paciente em cada grupo foi negativo por **ELISA** (Tabela V).

T A B E L A V

Prevalência do AgHBs e anti HBs no soro de pacientes com hepatite fulminante, segundo o método de detecção e a presença de células em mórrula no fígado

Grupo de pacientes	Métodos	AgHBs						Anti-HBs	
		ID		HAPR		ELISA		HAP	
		N.º Examin.	N.º Positivo	N.º Examin.	N.º Positivo	N.º Examin.	N.º Positivo	N.º Examin.	N.º Positivo
A		6	4	6	5	5	5	5	0
B		4	2	4	2	4	3	4	0
C		3	0	3	1	3	2	3	0

ID = Imunodifusão

HAPR = Hemaglutinação passiva reversa

ELISA = Enzima imunensaio

HAP = Hemaglutinação passiva

DISCUSSÃO

O quadro histopatológico do fígado, com características próprias, descrito por DIAS &

MORAES⁶ para a hepatite de Lábrea, foi o critério por nós escolhido para analisar os achados de laboratório clínico e os sintomas observados nos 13 casos de hepatopatia fulminan-

te ocorridos nos Municípios de Sena Madureira e Boca do Acre. Embora alguns sintomas como sonolência, convulsões, exantemas, maior exuberância, rapidez da instalação das alterações da personalidade e da agitação psico-motora fossem mais observados no **Grupo A**, a história clínica não foi suficiente para distinguir a hepatite fulminante clássica, da Hepatite de Lábrea na maioria dos casos. Mesmo a pequena diferença do tempo médio de evolução entre os dois grupos está afetado pelo tempo de evolução (12 dias) do caso n.º 5 sem o que não haveria diferença entre os mesmos. As diferenças encontradas nos exames de patologia clínica quer pelo número pequeno de casos, quer pelas exceções encontradas, não são suficientes para caracterizar um ou outro grupo. Contudo foi observado que no **Grupo A**, a instalação da aneosinofilia parece ser mais precoce, pois, em pacientes com 72 e 43 horas antes do óbito já é constatada enquanto que o paciente de n.º 5 do **Grupo B** observado 34 horas antes do óbito ainda apresentava eosinofilia que é frequentemente encontrada em residentes da área do Purus¹⁷ e que não foi mais observada no hemograma coletado 12 horas antes do óbito, do mesmo paciente. O caso n.º 12 (Grupo A), examinado um ano antes de adoecer tinha, àquela altura, uma eosinofilia de 13%. As provas de função hepática também não são suficientes para caracterizar nenhum dos grupos se consideradas isoladamente, embora no **Grupo B** as dosagens de bilirrubina fossem mais elevadas e as aminotransferases mais baixas do que as encontradas no **Grupo A**, com exceção do paciente n.º 3.

As dosagens da uréia e amônia também não mostraram diferença entre os 2 grupos, porém a glicose foi encontrada com valores mais baixos no **Grupo A**. Com a administração de glicose endovenosa houve subida da glicemia, sem uma correspondente melhora no estado geral. O padrão eletroforético das proteínas séricas também, comuns aos 2 grupos, era compatível com a forma fulminante das hepatites; as alfas globulinas estavam reduzidas à metade dos valores do grupo controle em concordância com o trabalho de SUNDERMAN, no qual a diminuição das globulinas alfa 1 e alfa 2 estavam relacionadas ao dano hépato-celular agudo²⁰. A gamaglobulina aumentada em todos os 3 grupos expressava a elevação de algumas das frações específicas das imunoglobulinas, pois a

IgG encontrava-se mais elevada que no grupo controle em todos os 13 pacientes, associada ora ao aumento da IgA em todos os 4 do **Grupo B** e aumento acentuado da IgM em apenas um e discreto de outro, do **Grupo A**. Quanto aos valores da IgG e IgM encontrados, estão mais de acordo com o padrão proposto por vários Autores para a Hepatite B^{9,12,14} cujo marcador, o AgHBs foi encontrado no soro de todos os pacientes do **Grupo A** e em quase todos do **Grupo B**. Quanto a IgA, motivo de controvérsias entre os Autores pois GUTIERREZ & col.⁹ encontraram-na elevada na Hepatite B enquanto que para PETERS & JOHNSON¹⁴ e IWARSON & HOLMGREN¹², os valores dessa imunoglobulina foram normais nos 2 tipos de Hepatite por vírus, em nosso estudo também houve discordância, mesmo entre os **Grupos A** e **B**, embora quase todos os pacientes dos 2 grupos tivessem AgHBs no soro; nos pacientes do **Grupo A** foram observados que os valores eram mais próximos dos encontrados no grupo controle, enquanto que nos pacientes do **Grupo B**, conforme já citado anteriormente, eles se encontravam elevados, o que talvez seja devido a outros fatores e que não somente a presença do citado antígeno no soro.

Os resultados clínicos e laboratoriais encontrados são, portanto, de uma insuficiência hepática fulminante, com algumas diferenças nos indivíduos que apresentam grande número de células hepáticas degeneradas com aspecto em mórula e os que não as possuem, diferenças insuficientes para distinguir os 2 tipos histológicos ambas atingindo exclusivamente pessoas com menos de 21 anos. Nos países desenvolvidos a insuficiência hepática fulminante é considerada rara em lactentes e na infância de acordo com algumas séries hospitalares⁸. No Brasil não havendo estatísticas sobre o assunto, pois as referências a que tivemos acesso, não fazem menção sobre esse aspecto das hepatites na infância, os únicos dados disponíveis são os dos casos observados na região do Purus, onde parecem já ter sido mais frequentes quando apresentavam o aspecto de micro-epidemias familiares^{3,5,16}. Contudo já foi assinalada na região do Madeira por DIAS & MORAES⁶, porém com incidência maior acima dos 20 anos e com diferenças histopatológicas. Mais recentemente, em 1981, foi assinalada no Rio Solimões em Codajás, as duas formas de hepatite fulminante (febre negra e a clássica) ocorrendo concomi-

tantemente⁷ o que tem sido observado por vários Autores inclusive na presente série em que os casos 1, 2 e 3 ocorreram na mesma localidade (Praia dos Paus) e os óbitos com menos de 30 dias de diferença um do outro.

Como na síndrome de Reye com a qual a Hepatite de Lábrea apresenta algumas semelhanças (incidência no mesmo grupo etário, aspectos clínicos, inclusive a encefalopatia, leucocitose com neutrofilia, hipoglicemia, aminotransferases elevadas, degeneração vacuolar do fígado e rins), mas também algumas diferenças (aspecto histopatológico, dosagem da uréia e o tamanho do fígado à necrópsia), várias teorias têm sido propostas para explicar a etiologia, que seria tóxica para uns ou infecciosa para outros, principalmente por um vírus. Devido a alta incidência de anticorpos para os arbovírus em geral, principalmente para alguns representantes da família *Togaviridae* na Região Norte, o primeiro agente viral a ser pesquisado foram os vírus dessa família entre os quais está incluída o da febre amarela. Tentativas de isolamento foram realizadas ainda, em 1965 com insucesso¹⁵, confirmado no presente trabalho. Como as hepatites por vírus são as causas mais frequentes de insuficiência hepática fulminante^{8,18} a existência concomitante das hepatopatias fatais de evolução aguda com outras de evolução prolongada, o agente etiológico a ser pesquisado a seguir foi o vírus da Hepatite B, cujo antígeno de superfície foi encontrado nos soros de pacientes do surto de Sta. Cruz do Pacia². Estudos mais recentes também têm mostrado esta associação⁷. No presente trabalho os soros de todos os componentes do Grupo A e 3 do Grupo B e 2 do C, foram positivos para o AgHBs o que vem reforçar a hipótese da participação do vírus da Hepatite B na etiologia das hepatites fulminantes da área do Rio Purus, inclusive da chamada febre negra de Lábrea, cujo aspecto histopatológico diferenciado, seria devido a associação desse vírus a outros fatores quer ligados ao próprio vírus ou ao paciente ou ao ambiente. Dentre estes fatores, embora não seja o único, estão os epidemiológicos como a alta prevalência de Hepatite B ou mesmo de portadores assintomáticos do AgHBs em grupos etários de menos de 15 anos na região do Purus, o que não ocorre em Altamira e em Belém cidades da Região Norte onde a incidência da Hepatite B também tem sido estudada. A essas infecções

pelos vírus da Hepatite B nos grupos etários mais baixos, em qualquer período de sua evolução, seriam acrescidas outras infecções quer por vírus ou quer por bactérias favorecidas pelas precárias condições sanitárias existentes. A infecção viral mista também já foi apontada como possível causa da síndrome de REYE²¹.

SUMMARY

Labrea Hepatitis (Labrea black fever) and some other fulminant hepatitis in Sena Madureira, Acre and Boca do Acre, Amazonas, Brazil.

Thirteen patients with fulminant hepatic failure were detected in 1976 throughout 1980, during a Jaundice surveillance performed at first in Sena Madureira and shortly afterwards in Boca do Acre. By liver microscopic pathology besides of hepatocytes necroses, the most conspicuous finding in 6 patients were the "morula-like" cells in the remaining parenchima (Labrea black fever group). The fulminant acute viral hepatitis pattern was seen in four patients and in 3, out of the 13, liver biopsies were not available. Epidemiological, clinical findings and laboratory features were analysed according to the existence of "morula-like" cells. In individual cases it was not feasible to make reliable clinical distinction between fulminant hepatic failure patients with or without morula-like cells, although in the former the blood bilirubin estimation as in average 12.1 mg/dl and in the latter was 19.1 mg/dl. Glucose was lowered in Labrea black fever group and in one patient from the classic histopathologic pattern group; urea was within normal levels in both groups. There was no difference between the 2 groups on serum electrophoretic pattern and serum IgG levels which was increased. Arbovirus isolation attempts from blood and liver failed. All the patients with morula like cells and three out of the four patients without these features were positive for HBsAg by ELISA method. As the hepatitis B is common finding in that region for youngsters below fifteen years of age, we assume that Labrea black fever is associated with the Hepatite B virus and other coadjuvant factors.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos os esforços de nossos auxiliares Guilherme Brígido Nunes, Lindomar de Sou-

za Vasconcelos, Carlos Alberto Tenório da Silva e Bernardo Farias da Conceição pelo serviço de campo, as Sras. Elisabete Maria de Figueiredo Brito e Olgaize do Socorro Gomes da Costa pela assistência técnica; aos Drs. José Oliveira Costa e Sandra Maria Morais Simões Pires da Secretaria de Saúde do Amazonas pela colaboração na coleta dos fragmentos de fígado. Aos Drs. Jorge e Amélia Travassos da Rosa pelas tentativas de isolamento e provas sorológicas para arbovírus; a Sra. Ruth Luiza Ramos Barros pela assistência na organização das tabelas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANUARIO ESTATÍSTICO DO ACRE. 14, 1975.
2. BENSABATH, G. & BOSHELL, J. M. — Presença do Antígeno Austrália (Au) em populações do interior do Estado do Amazonas, Brasil. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 15: 284-288, 1973.
3. BOSHELL, J. M. — Estudos sobre a "febre negra" ou hepatoencefalopatia amazônica. Relatório interno apresentado ao Instituto Evandro Chagas da Fundação SESP. 1970. Não publicado.
4. CAUSEY, O. R.; CAUSEY, C. E.; MAROJA, O. M. & MACEDO, D. G. — The isolation of arthropod born viruses including members of two hitherto undescribed serological groups in the Amazon region of Brazil. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 10: 227-248, 1961.
5. COSTA, E. A. — Febre Negra do Rio Purus; algumas observações acerca de um surto na "Praia do Inferno" Boca do Acre — Amazonas. *Gaz. Méd. Bahia* 70: 148-175, 1970.
6. DIAS, L. B. & MORAES, M. A. P. — Hepatite de Lábrea. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 15: 86-93, 1973.
7. FONSECA, J. C. F.; FERREIRA, L. C.; GUERRA, A. L.; PASSOS, L. M. & SIMONETTI, J. P. — Hepatite fulminante em Codajás — Amazonas. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 18. Riberão Preto, S.P., 1982. Programa e resumos. Riberão Preto, Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 1982, p. 48.
8. FULMINANT hepatic failure in childhood (editorial). *Brit. Med. J.* 281 (6244): 823-824, 1980.
9. GUTIERREZ-DIERMISSEN, A.; VISONA, K. A.; ARGUEDES-GAMBOA, J. A. & VILLAREJOS, V. M. — Immunoglobulinas séricas en los tipos A y B de hepatitis viral. *Rev. Lat. americ. Microbiol.* 19: 159-163, 1977.
10. I.B.G.E. — Sinopse preliminar do Censo demográfico: Acre/Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Rio de Janeiro, IBGE, 1981 p. XXII, 8 (Recenseamento Geral do Brasil, 1980, 9: v. 1, C. 1, n. 3).
11. I.B.G.E. — Sinopse preliminar do Censo demográfico: Amazonas, Fundação Instituto de Geografia e Estatística. Rio de Janeiro, IBGE, 1981, p. 14 (Recenseamento Geral do Brasil, 1980, 9: v. 1, C. 1, n. 4).
12. IWARSON, S. & HOLMGREN, J. — Patterns of Immunoglobulins in Acute Viral Hepatitis: Relation to Hepatitis — associated Antigen. *J. Infect. Dis.* 125: 178-182, 1972.
13. LABORATORY Techniques for the Detection of Hepatitis B Surface Antigen, Atlanta, Department of Health, Education, and Welfare Center for Disease Control, 1977, p. 89-91 (Immunology series n.º 9. Procedure Guide).
14. PETERS, C. J. & JOHNSON, K. M. — Serum immunoglobulins levels in Australia antigen positive and Australia antigen negative Hepatitis. *Clin. & Exper. Immunol.* 11: 381-391, 1972.
15. PINHEIRO, F. P.; LINS, Z. C. & BENSABATH, G. — Febre Negra de Lábrea. Aspectos bacteriológicos e virológicos. Trabalho apresentado no II Congresso Médico Amazônico e I Congresso Médico da cidade de Belém, janeiro de 1966.
16. RODRIGUES FILHO, A.; SALLES, J. M.; VIANNA, C. M. & LEITÃO, E. G. — Febre Negra; considerações sobre aspectos clínicos. *Rev. Univ. Fed. Pará Série II*, 1: 321-342, 1971.
17. SANTOS, J. B. — Febre Negra na região de Lábrea — Amazonas. Estudo clínico, epidemiológico e histopatológico. Brasília, Universidade de Brasília, 1978, 191 p. [Tese de Mestrado para o Curso de Pós-graduação em Medicina Tropical].
18. SHERLOCK, S. — Acute (fulminant) Hepatic Failure. In: *Diseases of the liver and biliary system*. 5th. ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1975, Cap. 7, p. 107.
19. SHOPE, R. E. — The use of a micro-hemagglutination inhibition test to follow antibody — response after arthropod — borne virus infection in a community at forest animals. *Anais de Microbiologia II (Parte A)*: 167-171, 1963.
20. SUNDERMAN Jr., F. W. — Studies of the serum proteins. VI — Recent advances in clinical interpretation of electrophoretic fractionations. *Am. J. Clin. Pathl.* 42: 1-21, 1964.
21. TANG, T. T.; SIEGESMUND, K. A.; SEDMAK, G. V.; CASPER, J. T.; VARMA, R. R. & MCCREADIE, S. R. — Reye Syndrome; a correlated Electron-Microscopic Viral, and Biochemical Observation. *JAMA* 232: 1339-1346, 1975.

Recebido para publicação em 5/8/1982.