

## RELATO DE CASO

### ESTUDO DA COAGULAÇÃO EM UM CASO DE HEPATITE DE LÁBREA\*

**Mércia Cardoso de Paiva, Aluizio Prata, Rômulo César Saboia Moura,  
Aymoré Vaz Pinto e Fernando Santos**

*Um caso de hepatite de Lábrea nos possibilitou um estudo do comportamento dos fatores da coagulação nessa doença. O objetivo principal foi estudar a coagulação do sangue, visando: 1. conhecer os níveis dos fatores da coagulação na Febre Negra; 2. contribuir para o melhor conhecimento da doença, principalmente no que se refere às manifestações de hemorragia; 3. tentar correlacionar a gravidade do quadro clínico e prognóstico à intensidade das alterações dos fatores da coagulação.*

*Os resultados evidenciaram uma alteração acentuada da crase sangüínea, sugerindo que, além do quadro infeccioso, o paciente desenvolveu, igualmente, uma síndrome de coagulação intravascular disseminada.*

**Palavras-chaves:** Hepatite. Febre Negra. Coagulação. Coagulação Intravascular Disseminada.

Febre Negra, Febre de Lábrea ou Hepatite de Lábrea, é uma doença aguda, fatal que vem acometendo as populações em determinadas áreas da Amazônia<sup>21</sup>, em forma de microepidemias. Caracteriza-se por acometer crianças ou adultos jovens. Tem início insidioso, com cerca de 3 a 4 dias com anorexia, apatia, adinamia, febre geralmente baixa, dor epigástrica discreta, seguida de icterícia, colúria, agitação psicomotora, hematêmese, coma e óbito em média 5 dias após o início. A etiologia é desconhecida, embora hajam suspeitas da participação do vírus B da hepatite infecciosa na gênese da doença. O diagnóstico é confirmado pelo estudo histopatológico do fígado, que mostra degeneração e necrose hepática difusa, com formação de numerosos hepatócitos com núcleo central múltiplos vacúolos citoplasmáticos com aspecto de mórula<sup>8</sup>. O diagnóstico diferencial é feito com a hepatite fulminante, febre amarela, leptospirose e síndrome de Reye.

Como a doença é pouco conhecida sob o ponto de vista de sua fisiopatologia, bioquímica e etiologia – e porque pode se acompanhar de manifestações hemorrágicas – resolvemos, com o presente trabalho, estudar a hemostasia nesta doença.

#### RELATO DO CASO

J. R. O., sexo masculino, 2 anos de idade, cor parda, internou-se na Unidade Mista de Lábrea em 20/4/80. Sua doença teve início 4 dias antes da internação, com febre moderada noturna, anorexia, vômitos e sede, seguindo-se colúria, icterícia e sonolência com agitação durante o sono. Crises de hipertonia generalizada e dificuldade respiratória. Ao exame físico apresentava coma profundo, icterícia, mucosas secas e descoradas, hiperpnéia, sibilos, estertores crepitantes e subcrepitantes em ambos os pulmões, pulso com 160 b.p.m., abdome discretamente distendido, fígado endurecido e doloroso, a 3cm da reborda costal direita ao nível da linha hemiclavicular e a 5cm do apêndice xifóide. Ausência de sulfões hemorrágicas. O paciente evoluiu com aprofundamento progressivo do coma, temperatura de 41°C e crises de hipertonia muscular generalizada. Uma sonda nasogástrica, extraiu 500ml de secreção hemorrágica de cor negra. Parada cardiorespiratória, seguida de óbito 19 horas após a internação. Os exames de laboratório revelaram: hemoglobina de 9,5 g%, hematócrito de 29% e contagem de leucócitos de 18.350/mm<sup>3</sup> com 8% de bastões, 14% de segmentados e 78% de linfócitos. Mucoproteína 5,8mg%, potássio 6,1 mEq/l, bilirrubina total 11,7mg%, bilirrubina direta 5,7mg%, bilirrubina indireta 60mg%, transaminase glutâmico oxalacética 770UI/ml e transaminase glutâmico pirúvica 833UI/ml. O exame histopatológico feito pelo Prof. Mário Moraes revelou hepatócitos com degeneração gorda multivacuolar (células em mórula).

\* Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, com a ajuda financeira do CNPq.

Endereço para correspondência: Dra. Mércia Cardoso de Paiva, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, 70910 Brasília, DF, Brasil.

Recebido para publicação em 15/8/1983.

## ESTUDO NA COAGULAÇÃO

Para a realização dos testes de coagulação, o sangue foi colhido através da técnica de duas seringas, utilizando-se agulhas de 25/8mm. Como anti-coagulante usou-se o citrato de sódio a 3,8% em todos os testes de coagulação, com exceção da contagem de plaquetas para a qual foi empregado o E.D.T.A.

Terminada a colheita, parte do sangue foi utilizada para a determinação do tempo de coagulação e contagem de plaquetas, e o restante imediatamente misturado com o anticoagulante na proporção de 1 volume de citrato para 9 volumes de sangue. O plasma foi obtido por centrifugação a 3.500 r.p.m. durante 20 minutos.

Os seguintes exames foram realizados:

Prova do laço, contagem de plaquetas pelo método de Brecher & Cronkite<sup>2</sup>, tempo de coagulação de Lee-White<sup>12</sup>, retração do coágulo, tempo de protrombina com um estágio segundo a técnica de Quick<sup>19</sup>, determinação da protrombina específica ou fator II, de acordo com a técnica de Alexander<sup>1</sup>,

dosagem do fator V, conforme a técnica de Stefanini<sup>20</sup>, determinação conjunta dos fatores VII e X, pela técnica de Denson<sup>6</sup>, usando veneno da cobra Russel (Stypven, Wellcome Burroughs), dosagem do fator VIII, em dois estágios segundo Biggs<sup>3</sup>, determinação qualitativa do fator XIII (fator estabilizador da fibrina) segundo o método de Loran e Dickerman<sup>13</sup>, pesquisa dos produtos de degradação do fibrinogênio/fibrina, segundo Merkey e cols<sup>14</sup>, dosagem quantitativa do fibrinogênio pelo método de Ellis e Stranksy<sup>9</sup> e pesquisa da fibrinólise.

## RESULTADOS

Análise dos resultados (Tabelas 1 e 2) revelou a diminuição acentuada da concentração plasmática do fibrinogênio e tempo de protrombina muito prolongados. Também os fatores II, V e X e complexo VII e X, apresentaram-se muito aquém dos valores normais. A dosagem do fator VIII revelou uma cifra de 57%. A observação do coágulo de sangue durante as primeiras 4 ou 5 horas não demonstrou qualquer evidência de fibrinólise anormal, embora tenham sido detectados produtos de degradação do fibrinogênio no soro do paciente.

Tabela 1 - Resultados do coagulograma de rotina em um paciente com hepatite de Lábrea.

Caso	Tempo de Coagulação (min)	Retração do Coágulo (em 2 h)	Plaquetas ( $\times 10^3$ )	Tempo de Protrombina (%)	Fibrinólise (Observação do coágulo)	Produtos de degradação do fibrinogênio
Valores Normais	4 - 12	+ + +	180-400	70 - 100	ausente	ausente
Paciente	7	+ + +	300	0	ausente	presente

Tabela 2 - Resultado da dosagem de alguns fatores da coagulação durante a internação do paciente.

Caso	Fibrinogênio (mg%)	Fator II (%)	Fator V (%)	Fatores VII & X (%)	Fator X (%)	Fator VIII (%)
Valores Normais	200-400	70-120	20-120	70-120	70-120	50-200
Paciente	60	0	0	10	16	57

## DISCUSSÃO

Os estudos do paciente aqui relatado, revelaram alterações graves da coagulação semelhantes àquelas descritas por Santos e col<sup>22 23 24</sup> na febre amarela, exceto por uma cifra normal de plaquetas. Mas a presença de produtos de degradação do fibrinogênio no soro do paciente é indicio seguro de que a hipótese de coagulação intravascular seja válida.

A concentração do fator VIII (57%), embora alterada, ainda assim se apresentava dentro dos limites inferiores da normalidade. Mas isto poderia ser explicado pela associação da necrose hepática à coagulação intravascular.

A hipótese de que haveria liberação de fator VIII pelas células hepáticas durante a necrose hepática<sup>16</sup> tem sido defendida por alguns autores. Tal ocorrência, se verdadeira, explicaria, então, porque a concentração plasmática de fator VIII não estava bem mais diminuída em nosso doente.

## SUMMARY

*A case of Labrea's hepatitis has allowed us to study the behavior of some coagulation factors in that disease. The main objectives were:*

- 1. To measure the plasmatic concentration of the blood coagulation factors;*
- 2. To further our understanding of that disease, including the hemorrhagic manifestations;*
- 3. To correlate the severity of the clinical picture and prognosis with the intensity of change of the blood coagulation factors.*

*The results showed great alterations of blood coagulation, suggesting that besides the infectious picture the patient had also developed a disseminated intravascular coagulation syndrome.*

**Key words:** Hepatitis. Black fever. Coagulation. Disseminated intravascular coagulation.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alexander B. One stage method for specific prothrombin determination. In: Tocantins. 1. Coagulation of Blood, Grune and Stratton Inc. p. 94, 1955.
- Brecher G, Cronkite EP. Morphology and enumeration of human blood platelets. Journal of Applied Physiology 3: 365-377, 1950.
- Biggs R, Eveling J, Richards C. The assay of antihemophilic globulin activity. British Journal of Haematology 1: 20-34, 1955.
- Bensabath G, Pinheiro RP, Moraes MP. Patologia Tropical na Amazônia. In: Veronesi R. (ed.) Doenças infecciosas e parasitárias, 6ª ed., Guanabara, p. 1053, 1976.
- Gongdele RP, Wagner RD, Brinkous KM. Estimation of antihemophilic activity by the partial thromboplastin time technic. In: Tocantins. 1. Coagulation of Blood, Methods of Study 1 ed., New York, Grune and Stratton Inc. p. 72, 1955.
- Denson KWE. The specific assay of power Stuart factor and factor III. Acta Haematologica 25: 105-120, 1961.
- Dennis LH, Reisberg BE, Crosbie J, Crozier D, Conrad ME. The hemorrhagic fever. Journal of Haematology 17: 455-462, 1969.
- Dias LB, Moraes MP. Hepatite de Lábrea. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 15: 86-93, 1973.
- Ellis BC, Stransky A. A quick and accurate method for determination of fibrinogen in plasma. Journal of Laboratory Clinical Medicine 58: 477-488, 1961.
- Ferreira JC, Murat LG. An immunological method for demonstrating fibrin degradation products in serum and its use in the diagnosis of fibrinolytic states. British Journal of Haematology 9: 299-310, 1963.
- Fletcher AP, Alkjoersig N, Fisher S, Sherry S. The proteolysis of fibrinogen by plasmin. The identification of thrombin. Clottable fibrinogen derivatives which polymerize abnormally. Journal of Laboratory Clinical Medicine 60: 780-802, 1966.
- Lee RI, White PD. A clinical study of the coagulation time of blood. American Journal of Medical Sciences 145: 495-503, 1913.
- Lorand L, Dickerman RC. Assay method of the "Fibrin stabilizing factor" 21711. Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine 89: 45, 1955.
- Merskey C, Klein CJ, Johnson AS. Quantitative estimation of split products of fibrinogen in human serum. Relation to diagnosis and treatment. Blood 28: 7-18, 1966.
- Margolis J. Initiation of blood coagulation by glass and related surfaces. Journal of Physiology 137: 95-109, 1957.
- Menaché D, Ruff B, Sicot C. Acute comatose hepatitis symptomatology and natural course. Minnesota Medicine 54: 91, 16, 1971.

17. Nossel HL. In: Biggs R, MacFarlane RC. Human Blood Coagulation and its Disorders. 3<sup>rd</sup> ed., Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1962.
18. Proctor RR, Rappaport SI. The partial thromboplastin time with kaolin. American Journal of Clinical Pathology 36: 212-219, 1961.
19. Quick AJ. The prothrombin in haemophilia and in obstructive jaundice. Journal of Biological Chemistry 109: 73-74, 1935.
20. Stefanini M. New one - stage procedures for the quantitative determination of prothrombin and labile factor. American Journal of Clinical Pathology 20: 233-240, 1950.
21. Santos JB. Febre negra na região de Lábrea (AM). Estudo clínico, epidemiológico e histopatológico. Tese de mestrado, Universidade de Brasília, Brasília, 1978.
22. Santos F. Dosagem dos fatores da coagulação na febre amarela. Tese de docência, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1973.
23. Santos F. A síndrome hemorrágica da febre amarela: coagulação intravascular disseminada aguda? Revista Brasileira de Medicina 30: 296-298, 1973.
24. Santos F. Coagulação intravascular aguda na febre amarela: dosagem dos fatores da coagulação. Brasília Médica 17: 89-93, 1979.
25. Von Kaulla KN, Shultz R. Method for the evaluation of human fibrinolysis. American Journal of Clinical Pathology 29: 104-112, 1958.
26. Wals WD, Losowsky MS. Plasma fibrin stabilizing factor (F.S.F.). Activity in normal subjects and patients with chronic liver disease. Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica 21: 134-143, 1960.