Doença viscerotrópica aguda por vacina da febre amarela

Acute viscerotropic disease after yellow fever vaccine

Daniele Gehlen Klaus[1], Grazieli Sassi[1], Felipe André Marasca[2], Wagnes Borges Franceschi[3]

RESUMO

A febre amarela consiste em uma doença viral aguda que é uma condição endêmica na África e na América do Sul. A vacinação é a única maneira eficaz de proteção contra a doença, visto que confere imunidade por pelo menos dez anos, podendo se estender pela vida inteira. Um dos eventos adversos da vacinação para a febre amarela é a doença viscerotrópica aguda, que se caracteriza por uma síndrome íctero-hemorrágica. No presente trabalho são relatados dois casos desta doença.

UNITERMOS: Febre Amarela, Vacina, Complicações, Doença Viscerotrópica Aguda.

ABSTRACT

Yellow fever is an acute viral disease which is endemic in Africa and South America. Vaccination is the only effective way to protect against the disease, since it confers immunity for at least ten years and may extend for a lifetime. One of the adverse events of vaccination for yellow fever is acute viscerotropic disease, characterized by icterohemorrhagic syndrome. In this paper we report two cases of this disease.

KEYWORDS: *Yellow Fever, Vaccine, Complications, Acute Viscerotropic Disease.*

INTRODUÇÃO

A febre amarela (FA) é uma doença viral aguda transmitida pela picada de insetos, principalmente pertencentes ao gênero *Aedes* e representa uma condição endêmica na África e na América do Sul. A Organização Mundial de Saúde estima que ocorram 200 mil casos dessa doença anualmente, mas que apenas uma pequena porcentagem desses casos seja identificada por causa da subnotificação (1).

A última epidemia urbana de febre amarela no Rio de Janeiro ocorreu em 1929. Atualmente, estima-se que 95% da população residente em regiões endêmicas no Brasil tenha sido vacinada (2).

Suas manifestações clínicas variam desde um quadro febril leve até uma infecção grave, acarretando insuficiência renal e hepática, dano cardíaco, hemorragia e choque. Estima-se que apenas 10% sejam formas graves, associadas à elevada letalidade, variando de 20 a 50% dos casos (1, 2). Seu diagnóstico é feito pela detecção no hospedeiro de anticorpos contra o vírus da FA, sendo o ELISA o teste mais usado (3).

A vacinação é a única maneira eficaz de proteção contra a doença, visto que confere imunidade por pelo menos 10 anos, ou mesmo pode se estender pela vida inteira (1, 4). Dentro de 30 dias, mais de 90% dos vacinados desenvolvem anticorpos contra a febre amarela, sendo que aproximadamente 100% dos indivíduos tornam-se imunizados (1). A vacina contra a febre amarela (VFA) deve ser indicada a todos que se deslocam para áreas de transmissão da doença a fim de preveni-la. É, ainda, exigida em alguns países para viajantes procedentes de regiões endêmicas para impedir a introdução do vírus. No Brasil, é recomendada para viajantes que se dirigem às regiões rurais endêmicas e de transição do país (5).

Estima-se que o risco de eventos adversos à vacinação para FA variou de 0,017 a 12 desfechos letais por um milhão de doses aplicadas (2) e há relatos de que a incidência de efeitos sistêmicos graves após vacinação contra febre amarela é maior em indivíduos maiores de 60 anos (1).

Um dos efeitos adversos da vacina para febre amarela é a doença viscerotrópica aguda (DVA) e, levando-se em conta a ampliação da área endêmica dessa doença, bem como as

[1] Médica pela Universidade de Passo Fundo – UPF.
[2] Residente de Cirurgia Geral do Hospital São Vicente de Paulo.
[3] Mestre pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Coordenador da Residência Médica de Cirurgia Geral do Hospital São Vicente de Paulo – HSVP.

015-523_Doença Viscerotrópica.pmd 443 21/12/2010, 13:43

indicações para a vacinação e a detecção de casos de DVA, considera-se importante essa descrição. Assim, são a seguir relatados dois casos em que houve necessidade de investigação complementar para diagnóstico de doença viscerotrópica aguda.

APRESENTAÇÃO DOS CASOS CLÍNICOS

Caso 1

CDI, masculino, 64 anos, natural de Ibiraiaras, RS, residia em Guabiju, RS e trabalhava em empresa de produtos químicos.

Dois dias após ser vacinado, apresentou febre, icterícia, colúria, hipocolia, prurido generalizado, dor epigástrica e mialgia. Usou medicação contendo dipirona sódica, prometazina e adifenina e apresentou melhora parcial da dor.

Na história mórbida pregressa realizou uma videocolecistectomia há dois meses, tinha *diabete mellitus*, hipertensão arterial sistêmica e esteatose hepática (confirmada por biópsia hepática). Estava em uso regular de metformina, 850mg com dose de um comprimido a cada 12 horas; metoprolol 50mg, com dose única diária de dois comprimidos e pantoprazol 20mg, tomando um comprimido por dia. Ingeria aproximadamente 14 gramas de etanol por dia, realizou laparotomia exploradora prévia motivada por uma obstrução intestinal. Relatou alergia a paracetamol e na sua história mórbida familiar o pai apresentava neoplasia de fígado e a mãe, *diabete mellitus*.

Ao exame físico apresentou mucosas ictéricas (++/4+) e úmidas, temperatura corpórea normal, pressão arterial dentro dos limites da normalidade e a ausculta cardiopulmonar estava sem alterações. No exame abdominal foi detectada cicatriz paramediana esquerda infraumbilical com hérnia incisional medindo cinco centímetros e cicatrizes de videocolecistectomia. O abdome estava flácido, indolor à palpação, sem visceromegalias e com ruídos hidroaéreos presentes.

Os resultados dos exames realizados pelo paciente encontram-se na Tabela 1.

Mesmo tendo-se revisado a colangiografia transoperatória e ela sendo normal, realizou-se colangiorressonância magnética para afastar a possibilidade de estenose biliar pós-operatória tardia devido à fuga de corrente elétrica na videocolecistectomia.

O paciente foi internado e foi realizada a investigação já descrita. Recebeu tratamento sintomático, hidratação parenteral e se procedeu à notificação; no entanto, o resultado de alguns exames (sorologias para febre amarela) foi recebido quando o paciente já havia apresentado melhora clínica e alta hospitalar.

Caso 2

JMZ, feminino, 56 anos, casada, natural de Pouso Novo, RS, residia em Garibaldi, RS e trabalhava com agricultura.

Apresentou febre (38,5ºC), vômitos, dor abdominal superior em faixa, colúria e icterícia após receber a vacina

TABELA 1 – Resultado dos exames do paciente 1

Exames	16 dias após vacina	23 dias após vacina	25 dias após vacina
Bilirrubinas totais	7,0 mg/dl	2 mg/dl	1,86 mg/dl
Bilirrubinas diretas	3,48 mg/dl	0,84 mg/dl	0,83 mg/dl
Bilirrubinas indiretas	3,52 mg/dl	1,16 mg/dl	1,03 mg/dl
Gamaglutamil transpeptidase	1120 U/L	889 U/L	777 U/L
Fosfatase alcalina	436 U/L	241 U/L	220 U/L
Aspartato transaminase	206 U/L	90 U/L	98 U/L
Alanino transaminase	373 U/L	165 U/L	173 U/L
Glicemia de jejum	249 mg/dl		92 mg/dl
Ureia	51 mg/dl		45 mg/dl
Creatinina	1,21 mg/dl	1,85 mg/dl	1,41 mg/dl
Amilase	79 U/L	111 U/L	129 U/L
Plaquetas	209000 mm^3		
Eletrólitos	Na^+: 135,2 mEq/L		Na^+: 136,9 mEq/L
	K^+: 3,0 mEq/L		K^+:3,5 mEq/L
	Cl^-: 94 mEq/L		Cl^-: 99,5 mEq/L
Coagulograma	Normal		
Hemograma	Normal		Normal
EQU	Normal		
Hepatite A, B, C	Não reagentes		
Dengue	Não reagentes		
Leptospirose	Não reagentes		
Febre amarela	Não reagentes		
Hantavírus	Não reagentes		
Mononucleose infecciosa	Não reagentes		
Citomegalovírus	Ig M e Ig G positivos		

015-523_Doença Viscerotrópica.pmd 444 21/12/2010, 13:43

para febre amarela, que foi aplicada no mesmo dia do início dos sintomas.

Sua história mórbida pregressa revelou hipertensão arterial sistêmica, esclerodermia e depressão leve. Estava em uso regular de omeprazol 20mg, enalapril 5mg, fluoxetina 20mg e amitriptilina 25mg, todos com dose única diária de um comprimido. Apresentou um episódio de pancreatite aguda há 2 anos após colangiopancreatografia endoscópica retrógrada, que foi realizada no período pós-operatório de videocolecistectomia para tratamento de colelitíase residual. Ainda, há cinco meses, apresentou um episódio de dor abdominal, para o qual foi realizada – visando a uma elucidação diagnóstica – colangiorressonância magnética, que mostrou árvore biliar íntegra. Foi também submetida a uma videocolecistectomia há três anos, apendicectomia e cirurgia ortopédica. Negava alergia a medicações.

Ao exame físico apresentou mucosas ictéricas (++/4+) e úmidas, temperatura axilar de 38,1ºC e pressão arterial dentro dos limites da normalidade. A ausculta cardiopulmonar estava sem alterações, o abdome estava flácido, doloroso à palpação de epigástrio, sem visceromegalias e com ruídos hidroaéreos presentes.

Os resultados dos exames realizados pela paciente encontram-se na Tabela 2.

A paciente foi internada um dia após a vacinação para febre amarela, sendo realizada a investigação já descrita. Recebeu tratamento sintomático, hidratação parenteral e procedeu-se à notificação; no entanto, o resultado de alguns exames (sorologias para febre amarela) foi recebido quando a paciente já havia apresentado melhora clínica e alta hospitalar.

DISCUSSÃO

Doença viscerotrópica aguda é relatada como complicação da vacina para FA, a qual se caracteriza por uma síndrome íctero-hemorrágica, que ocorre até o décimo dia após a vacinação (6). Seu diagnóstico diferencial deve ser feito com o desenvolvimento da própria febre amarela após vacinação, hepatites, leptospirose, mononucleose infecciosa, dengue, citomegalovírus e hantavírus. A febre amarela pode cursar com uma ampla variedade dos seguintes sinais e sintomas: febre, cefaleia, náusea, vômitos, sangramentos, icterícia, bradicardia, insuficiência hepática, renal ou cardíaca.

Pensando-se em hepatites, seu quadro clínico engloba: fadiga, náuseas, anorexia, dor em hipocôndrio direito, icterícia, colúria, hipocolia, prurido, perda ponderal, hepatoesplenomegalia, insuficiência hepática. Já a leptospirose é uma doença bacteriana aguda autolimitada, caracterizada por febre, icterícia, nefrite, hepatomegalia, cefaleia, mialgia, prostração, calafrios, tosse, dor torácica e abdominal, rigidez de nuca, insuficiência renal, disfunção neurológica, dentre outros sintomas. A bactéria responsável pela doença é transmitida através de urina contaminada de animais (roedores, cães, gado) ou água e solo contaminados pela urina destes.

Ainda, a mononucleose infecciosa é uma síndrome clínica que consiste em mal-estar, cefaleia, febre, faringite, hiperplasia linfática faríngea, linfadenopatia, linfocitose atípica e hepatite transitória leve. Outra doença a ser considerada, a dengue, caracteriza-se por um amplo espectro de sintomas: febre, hemorragias, choque, hepatite, encefalite, miocardite, síndrome de Reye, púrpura trombocitopênica,

TABELA 2 – Resultado dos exames do paciente 2

Exames	1 dia após vacina	3 dias após vacina	5 dias após vacina
Bilirrubinas totais	5,98 mg/dl	1,77 mg/dl	0,97 mg/dl
Bilirrubinas diretas	2,01 mg/dl	1,15 mg/dl	0,48 mg/dl
Bilirrubinas indiretas	3,97 mg/dl	0,62 mg/dl	0,49 mg/dl
Gamaglutamil transpeptidase	299 U/L	273 U/L	309 U/L
Fosfatase alcalina	254 U/L	271 U/L	392 U/L
Aspartato transaminase	280 U/L	57 U/L	39 U/L
Alanino transaminase	273 U/L	130 U/L	60 U/L
Glicemia de jejum	100 mg/dl		
Ureia	28 mg/dl		
Creatinina	1,11 mg/dl	0,83 mg/dl	0,77 mg/dl
Amilase	50 U/L		72 U/L
Plaquetas	162000 mm^3	105000 mm^3	135000 mm^3
Eletrólitos	Normais		
Coagulograma	TP: 15,2 segundos	TP: 12,6 segundos	TP: 10,2 segundos
	TAP: 64%	TAP: 84,5%	TAP: 115,4%
	KPTT: 110,8 segundos	KPTT: 33,2 segundos	KPTT: 29,4 segundos
Hemograma	Normal		Normal
EQU	Gardnerella		
Hepatite A, B, C	Não reagentes		
Dengue	Não reagentes		
Febre amarela	Não reagentes		
Hantavírus	Não reagentes		
Mononucleose infecciosa	Não reagentes		
Citomegalovírus	Ig M e Ig G positivos		

015-523_Doença Viscerotrópica.pmd 445 21/12/2010, 13:43

síndrome hemolítica urêmica, dentre outros (7). Do mesmo modo, diagnóstico diferencial deve ser feito com infecção por hantavírus, doença esta transmitida por roedores, cursando com febre, eventos hemorrágicos, náusea, vômitos, dor abdominal, choque, insuficiência renal, cardíaca e pulmonar (10).

A infecção por citomegalovírus (CMV) pode-se manifestar em pacientes imunodeprimidos com sintomas de mal-estar, febre baixa e anorexia. Em pacientes transplantados, cursa com pneumonite, hepatite potencialmente fatal, doença ulcerativa gastrointestinal grave com perfuração e acometimento sistêmico. Já no caso de pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), os principais sistemas acometidos são o sistema nervoso central, pulmonar e gastrointestinal. Há descrições de que as formas mais graves de infecção por CMV ocorrem no período neonatal, tornando-se a doença mais rara a partir dos quatro anos de idade. Em adultos só ocasionalmente são descritos quadros clínicos etiologicamente relacionados com citomegalovírus (8). Em contraposição, Limaye et al. (9) mostram que há associação entre a reativação do citomegalovírus e a duração da hospitalização em pacientes imunocompetentes com doenças críticas.

As contraindicações ao uso da vacina para febre amarela são alergia à proteína do ovo; gestação; imunodepressão congênita, adquirida, transitória ou permanente; idade inferior a seis meses (1, 6) ou idade avançada (1) e amamentação (4). Dentre os casos de imunossupressão, incluem-se aqueles pacientes em uso de imunossupressores, pelos mais diversos motivos (1).

Mota et al. (1) mostram em estudo retrospectivo que 22,5% dos indivíduos imunocompetentes estudados apresentaram efeitos colaterais leves após administração da vacina contra a febre amarela. E mesmo entre pacientes usando drogas modificadoras da resposta biológica (devido a doenças reumáticas), as reações adversas foram raras, não havendo manifestações graves, internações ou óbitos.

García et al. (11), da mesma forma, citam efeitos colaterais em 20 a 25% dos casos de vacinação para FA; no entanto, tais efeitos constituem-se por sintomas leves, tais como febre, cefaleia, mal-estar e mialgia. Todavia, descrevem, em relato de caso, situação em que ocorre doença neurotrópica após VFA, que evoluiu com resolução espontânea.

Os efeitos adversos relatados podem ser locais (dor localizada, enduração, eritema, calor), neurológicos (mielite, alteração do estado mental, déficits focais, paresias, vertigem, cefaleia) ou sistêmicos (mialgia, artralgia, rabdomiólise, aumento de transaminases, náuseas, vômitos, diarreia). Podem, também, ser devido a reações de hipersensibilidade, como exantema, urticária, febre, anafilaxia, asma ou angioedema. Esses efeitos costumam ocorrer entre 5 e 7 dias da vacinação, período em que ocorre uma viremia transitória (1).

Doença viscerotrópica aguda é relatada como complicação da vacina para FA. Consiste em uma síndrome ícterohemorrágica, que ocorre até o décimo dia após a vacinação. Estima-se menos de um caso de DVA para cada 450 mil doses da vacina. Nesses casos, o Centro Estadual de Vigilância em Saúde do Rio Grande do Sul recomenda internação em Unidade de Terapia Intensiva, bem como a notificação e a investigação laboratorial para elucidar a etiologia; contraindicanda a revacinação (6).

Segundo dados da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul, sete casos de DVA após vacinação foram descritos no Brasil de 1999 a 2003, cinco dos quais evoluíram com óbito. A faixa etária dos pacientes variou de 4 a 67 anos de idade. As alterações clínicas e laboratoriais da doença ocorreram após 3 a 4 dias da administração da vacina, consistindo em febre superior a 39º Celsius e maior que 48 horas de duração, náusea, vômitos, astenia maior que 72 horas de duração, mialgia maior que 24 horas de duração, artralgia maior que 24 horas de duração, dispneia, icterícia com bilirrubinas superiores a 1,5 vezes o valor normal, disfunção hepática com transaminases maiores que 3 vezes em relação ao valor normal, disfunção renal com ureia e creatinina 1,5 vezes maiores que o normal e sem doença renal prévia, taqui ou bradicardia, rabdomiólise (CPK>5 vezes o limite superior), insuficiência respiratória, trombocitopenia, hipotensão, miocardite, coagulação intravascular disseminada, hemorragia. Deve-se suspeitar de doença viscerotrópica aguda quando houver no mínimo dois dos seguintes sintomas: febre, hipotensão/choque e icterícia/hemorragia (6).

Martin et al. (12) encontram associação entre efeitos adversos da vacina para febre amarela e idade avançada, mostrando, em um relato de caso, doença viscerotrópica aguda e óbito após a vacinação. Da mesma forma, defende-se que os efeitos colaterais da VFA são mais comuns em pacientes com mais de 60 anos de idade, faixa etária que pode ser confirmada pelos casos descritos no presente artigo, em que os pacientes contam com 64 e 56 anos de idade.

No primeiro caso suspeitou-se de colelitíase residual ou lesão iatrogênica do colédoco com estenose tardia, pelo fato de o paciente ter realizado colecistectomia há alguns meses. O quadro clínico é compatível com essas entidades clínicas, visto que houve colestase, porém a revisão da colangiografia transoperatória e da colangiorressonância magnética excluiu esses diagnósticos diferenciais.

Já no segundo caso, como a paciente já havia realizado uma colangiorressonância magnética devido à dor abdominal há 5 meses, optou-se por não repetir o exame. Além de que as bilirrubinas tiveram decréscimo durante a evolução da paciente, o que fez com que se afastasse o diagnóstico de colestase extra-hepática.

A hipótese de desenvolvimento de febre amarela pós-vacinação nos casos relatados foi eliminada devido aos pacientes apresentarem sorologia negativa para essa doença; no entanto, essa conclusão só foi possível após os pacientes terem recebido alta hospitalar, considerando o tempo necessário para que se recebesse o resultado das sorologias para FA. Da mesma forma, excluíram-se hepatites, mononucle-

015-523_Doença Viscerotrópica.pmd 446 21/12/2010, 13:43

ose, dengue e hantavírus devido às sorologias serem não reagentes.

Pela anamnese, não se observa história de exposição aos fatores de risco da leptospirose em nenhum dos dois casos relatados, o que, aliado à sorologia negativa no caso do paciente 1, exclui a possibilidade dessa infecção. Já no paciente 2, o exame sequer foi realizado devido à ausência de exposição ambiental para leptospirose, o que não englobou critérios para o preenchimento dos formulários da Vigilância Epidemiológica.

Portanto, apesar de as sorologias dos pacientes desse estudo serem positivas para CMV, devido à raridade da doença em adultos imunocompetentes e à incompatibilidade de quadros clínicos, excluiu-se essa possibilidade como causa do quadro clínico apresentado.

Ainda, as comorbidades apresentadas pelos pacientes podem ter contribuído para o desencadeamento do quadro clínico. Entretanto, como o diagnóstico de DVA é sindrômico, os pacientes em questão preencheram esse diagnóstico e tiveram excluídos os diagnósticos diferenciais.

O paciente 1 apresentou os seguintes critérios diagnósticos para doença viscerotrópica aguda: mialgia, febre, icterícia com bilirrubinas superiores a 1,5 vezes o valor normal e disfunção hepática com transaminases maiores que 3 vezes em relação ao valor normal. No paciente 2, por sua vez, o diagnóstico foi confirmado por febre, vômitos, icterícia com bilirrubinas superiores a 1,5 vezes o valor normal, disfunção hepática com transaminases maiores que 3 vezes em relação ao valor normal, trombocitopenia e alteração do coagulograma. Como nos dois casos foram excluídos os diagnósticos diferenciais cabíveis, infere-se que esses pacientes desenvolveram doença viscerotrópica aguda após a vacinação para febre amarela.

Sabe-se que o risco para o viajante não vacinado adquirir febre amarela ainda é imensurável, no entanto, como as complicações sistêmicas da vacina são incomuns, há mais benefícios com a vacinação, visto que a doença em áreas endêmicas apresenta alta morbi-mortalidade, o que pode ser prevenido (12), do que com a opção de não vacinar temendo a rara ocorrência de DVA ou outras complicações mais graves.

COMENTÁRIOS FINAIS

A vacina para FA é sabidamente segura e eficaz, representando um marco importante no controle da doença (12). Suas complicações são mais frequentes em imunodeprimidos, o que se confirma nos casos aqui relatados com doença viscerotrópica aguda, eis que um deles apresentava como patologia sistêmica *diabete mellitus* e o outro esclerodermia.

A realização de colangiografia transoperatória durante videocolecistectomia e arquivamento das suas imagens mostra-se útil para diagnóstico diferencial dos pacientes que vierem a desenvolver icterícia.

Por terem apresentado DVA, esses pacientes não devem ser revacinados, até porque muitos autores advogam que os anticorpos protetores produzidos após vacinação para FA podem durar até 35 anos no organismo (12), e, como os pacientes têm mais de 55 anos, provavelmente não tenham longevidade para necessitar de segunda dose dessa vacina; e, caso tenham, não há trabalhos que mostrem a segurança da vacina em indivíduos que já apresentaram doença viscerotrópica aguda após a primeira vacinação.

A importância deste relato deve-se ao fato de terem sido descritos no Brasil somente sete casos de DVA até o momento, dos quais cinco foram a óbito, e que em curto período foram identificados 2 novos casos, questionando-se se a prevalência é realmente baixa ou se pode estar havendo subnotificação dos casos que não têm evolução letal.

Após revisão da literatura, verifica-se a necessidade de estudos mais elaborados para haver melhor notificação dos casos de doença viscerotrópica aguda e também melhor estudo da fisiopatogenia dos eventos desencadeantes da DVA. E assim, tendo essa fisiopatogenia elucidada, podem-se buscar tratamentos específicos para a doença, visto que no momento apenas a terapia de suporte é indicada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mota LMH, Oliveira ACV, Lima RAC, Santos-Neto LL, Tauil PL. Vacinação contra febre amarela em pacientes com diagnóstico de doenças reumáticas, em uso de imunossupressores. Rev Soc Bras Med Trop. 2009; 42(1):23-27.
2. Codeço CT, Luz PM, Coelho F, Galvani AP, Struchiner C. Vaccinating in disease-free regions: a vaccine model with application to yellow fever. J R Soc Inteface. 2007; 4: 1119-1125.
3. Houghton-Triviño N, Montaña D, Castelhanos JE. Dengue-yellow fever sera cross-reactivity challenges for diagnosis. Rev salud pública. 2008; 10(2):299-307.
4. Hildreth CJ, Burke AE, Glass RM. Yellow fever. JAMA. 2008; 300(8):986.
5. Lo SC, Mascheretti M, Chaves TSS, Lopes MH. Vacinação dos viajantes: experiência do Ambulatório dos Viajantes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Rev Soc Bras Med Trop. 2008; 41(5):474-478.
6. Mohrdieck R. Vacina contra febre amarela: Vigilância de efeitos adversos pós-vacina. Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul/ Centro de Vigilância Estadual em Saúde/Divisão de Vigilância Epidemiológica/Programa Estadual de Imunizações. Disponível em: http://www.saude.rs.gov.br/dados/1240508441468Vacina%20contra%20Febre%20Amarela%20-%20Dra%5B1%5D.%20Renate%20Mohrdieck.pdf. Data de acesso: 25/04/2009.
7. Mourão MPG, Lacerda MVG, Bastos MS, Albuquerque BC, Alecrim WD. Dengue hemorrhagic fever and acute hepatitis: a case report. BJID. 2004; 8(6):461-464.
8. Candeias JAN, Stewien KE, Barbosa V. Estudo sorológico de infecções ocasionadas por citomegalovírus. Rev Saúde Públ São Paulo. 1974; 8:257-263.
9. Limaye AP et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. JAMA. 2008; 300(4):413-422.

015-523_Doença Viscerotrópica.pmd 447 21/12/2010, 13:43

10. Chandy S, Abraham P, Sridharan G. Hantaviruses: an emerging public health threat in India? A review. J Biosci. 2008; 33:495-504.
11. García MJS, Beltrán MAC, Goméz MLN. Ataxia como reacción adversa de la vacuna de la fiebre amarilla. An Pediatr. 2006; 65(5):500-510.
12. Martin M et al. Advanced age a risk factor for illness temporally associated with yellow fever vaccination. Emerging Infectious Diseases. 2001; 7(6):945-951.

✉ Endereço para correspondência:
Daniele Gehlen Klaus
Rua Paissandú, 641/103
99010-100 – Passo Fundo, RS – Brasil
daniklaus@terra.com.br

Recebido: 22/10/2009 – Aprovado: 14/1/2010

015-523_Doença Viscerotrópica.pmd 448 21/12/2010, 13:43