

Febre amarela: avanços e retrocessos desde as primeiras referências da doença às epidemias atuais

Yellow fever: advances and regressions since the first references of this disease to current epidemics

Fiebre amarilla: los avances y regresiones desde las primeras referencias de la enfermedad a las epidemias actuales

Andréia Michelle Alves Cunha de Alcântara^{1*}, Ivan de Alcântara Barbosa Barros², Egídio Augusto Cunha Pereira de Alcântara², Ivan Barbosa Barros², Rosemary Batista de Moura¹, Maria De Mascena Diniz Maia¹, Paulo Roberto Eleutério de Souza¹.

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão de literatura com os principais teores referentes à infecção pelo vírus da febre amarela: registros históricos e epidemiológicos, virologia, transmissão, aspectos clínicos, diagnóstico, tratamento e profilaxia, associando-os aos avanços e retrocessos no combate à doença no Brasil. **Metodologia:** A revisão fundamentou-se em artigos das bases *on line National Center for Biotechnology*, (NCBI Pubmed) e *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO), entre 1928-2016 e nas plataformas governamentais BRASIL, *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e *World Health Organization* (WHO), entre 2010-2019. **Resultados:** os episódios de febre amarela (FA) em humanos no país, após 1942, sobretudo nos últimos anos 2017-2018, decorreram do ciclo silvestre e sugerem uma relação direta com degradação e tragédias ambientais. Também, episódios de FA silvestre em humanos, somados ao retorno do vetor urbano e falhas na cobertura vacinal nacional, inferem uma ameaça de reurbanização da doença. **Considerações finais:** Dada a importância da FA para a saúde pública no Brasil, faz-se necessário o implemento de ações imediatas e a longo prazo. Imediata, com a ampliação da cobertura vacinal gratuita nacional em quantidade suficiente para evitar surtos; e em longo prazo, a implementação de políticas públicas direcionadas a preservação ambiental e ao controle vetorial urbano.

Palavras-chave: *Aedes aegypti*, Arbovirose, *Flavivirus*, Febre amarela, Icterícia.

ABSTRACT

Objective: accomplish a literature review that cover the main contents about Yellow Fever Virus (YFV) infection, historical and epidemiological data, virology, transmission, clinical aspects, diagnosis, treatment and prophylaxis, as well as, associate these contents with advances and setbacks control of the disease in Brazil. **Methodology:** The study was based on original articles from National Center for Biotechnology (NCBI Pubmed) and Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), between 1928-2016 and, the government platforms BRAZIL, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and World Health Organization (WHO) between 2010-2019. **Results:** the human yellow fever (YF) episodes in Brazil, particularly after 1942, resulted from sylvatic cycle, they suggest a direct connection with degradation and tragedies in the environment. The YF episodes, associated with the return of the urban vector and failures in national immunization coverage, imply a threat of disease re-urbanization. **Final considerations:** Considering the yellow fever importance for public health in Brazil, the implementation of integrated actions, immediate and long term, is necessary. Immediate, by expanding national free vaccine coverage, in appropriate numbers to

¹ Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE) - Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal Tropical (PPGCAT) , Recife – Pernambuco. *E-mail: amacabama@hotmail.com

² Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife – Pernambuco.

prevent outbreaks; in long term, through public policies executions, directed to environmental preservation and urban vector control.

Keywords: *Aedes aegypti*, Arboviruses, *Flavivirus*, Yellow fever, Jaundice.

RESUMEN

Objetivo: realizar una revisión de la literatura con los principales niveles de infección por el virus de la fiebre amarilla, sus datos históricos y los epidemiológicos, la virología, transmisión, los aspectos clínicos, los diagnósticos, tratamiento y profilaxis, asociándolos a los avances y los retrocesos en la lucha contra la enfermedad en el Brasil. **Metodología:** El estudio se basó en artículos del Centro Nacional de Biotecnología (NCBI Pubmed) y la Biblioteca Electrónica Científica en línea (SCIELO), en línea, de 1928 a 2016, y en plataformas gubernamentales, BRASIL, *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), *World Health Organization* (WHO), en línea, de 2010-2019. **Resultados:** los episodios de fiebre amarilla (FA) en humanos en el país, especialmente después de 1942, resultaron del ciclo salvaje y sugieren una relación directa con la degradación y las tragedias ambientales. Los episodios de FA asociados con el retorno del vector urbano y las fallas en la cobertura nacional de inmunización sugieren una amenaza de reurbanización de la enfermedad. **Consideraciones finales:** Dada la importancia de la FA para la salud pública en Brasil, es necesario implementar acciones integradas, inmediatas ya largo plazo. Inmediatamente, con la expansión de la cobertura nacional de vacuna gratuita, en cantidades suficientes para prevenir brotes; y a largo plazo, la implementación de políticas públicas dirigidas a la preservación ambiental y el control de vectores urbanos.

Palabras clave: *Aedes aegypti*, Arbovirus, *Flavivirus*, Fiebre amarilla, Ictericia.

INTRODUÇÃO

A Febre Amarela (FA) é uma doença febril aguda, que foi responsável por 583 óbitos entre 2017 e 2018 no Brasil (BRASIL, 2019a). A doença é causada por um vírus, chamado vírus da febre amarela (*Yellow fever virus*, YFV), o qual pertence à família *Flaviviridae* e gênero *flavivirus*. YFV é esférico, envelopado, com genoma constituído de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples que codifica 10 proteínas: sete não estruturais, responsáveis pela regulação, replicação do genoma viral e evasão da resposta imune; e três proteínas estruturais, que participam da formação do capsídeo e do envelope viral, o último, componente fundamental para os processos iniciais de infecção (FOCACCIA R e VERONESI R, 2015).

A infecção pelo YFV, se dá através da picada do mosquito vetor à partir de três diferentes ciclos de transmissão: silvestre, naturalmente restrito a floresta, entre mosquitos silvestres e primatas não humanos (PNH); intermediário, que ocorre entre humanos que moram próximos a área de mata e mosquitos de hábitos semidomésticos e o ciclo urbano, o mais importante para a saúde pública devido a ampla disseminação do *Aedes aegypti* (*Ae. aegypti*) vetor urbano no país (CDC, 2019).

Após a infecção, a apresentação clínica da doença pode ser leve, moderada e/ou tóxêmica. Nos estágios leve e moderado, os sintomas são geralmente inespecíficos e na manifestação tóxêmica, o paciente apresenta hemorragias, icterícia intensa e comprometimento de órgãos vitais, podendo ir a óbito, sendo de vital importância o diagnóstico imediato, que é realizado a partir de dados clínicos e epidemiológicos, com confirmação através de exames laboratoriais específicos que detectam a presença de RNA viral, antígeno viral e anticorpos (FOCACCIA R e VERONESI R, 2015).

Porém, não existe medicação específica disponível contra a infecção por YFV. O tratamento é sintomático, direcionado a amenizar o sofrimento do paciente. Nos estágios leve e moderado, o tratamento é ambulatorial e no estágio tóxico o paciente deve ser acompanhado em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Em virtude dos elevados índices de mortalidade, a Organização Mundial de Saúde preconiza a adesão à vacinação como medida profilática, em situações consideradas pertinentes (BRASIL, 2017).

A vacina administrada atualmente teve seu desenvolvimento iniciado em 1927, a partir da cepa de Asibe, homem adulto, nativo de Gana, África, que sobreviveu à infecção por FA. A cepa selvagem do YFV proveniente de Asibe, foi isolada em macaco Rhesus (macaca mulatta) e adaptada ao crescimento em tecido embrionário de camundongos, através do qual, após 17 passagens, recebeu o nome vírus 17D (BONALDO CM, et al., 2000; THEILER MRCS e SMITH HH, 1937), a mesma denominação utilizada na vacina mundialmente administrada nos dias atuais. A vacina 17D é produzida a partir do vírus atenuado e promove soroconversão em até 30 dias, conferindo proteção por, no mínimo, dez anos (WHO, 2019).

O desenvolvimento da vacina 17D, aliado à confirmação de que a doença urbana é transmitida pelo *Ae. aegypti*, bem como o conhecimento do ciclo silvestre da doença, viabilizaram ações de combate à FA, a ponto de não haver registro de epidemias urbanas no Brasil, desde 1942. Dentre as ações, em 1930, a FA passou a ser a primeira doença de notificação compulsória, no Brasil; em 1937, começou a ser disponibilizada maciçamente a vacina e foram criadas sucessivas campanhas de combate ao *Ae. aegypti*. Essas ações resultaram na erradicação do *Ae. aegypti* em 1950 e entre as décadas de 50 e 70 não houve registro de FA no país. No entanto, a volta do *Ae. aegypti* em 1976 e os constantes casos de FA de origem silvestre, sobretudo dos anos 2017 e 2018, podem apresentar uma ameaça de reurbanização da doença (VASCONCELOS PFC, et al., 2001; VASCONCELOS PFC, et al., 2002; BRASIL, 2019a).

Em virtude do que foi mencionado e considerando a gravidade da FA, o objetivo da revisão de literatura aqui apresentada foi abordar os principais teores referentes à infecção pelo YFV, registros históricos e epidemiológicos, virologia, transmissão, aspectos clínicos, diagnóstico, tratamento e profilaxia, desde 1495, quando a doença foi primeiro referenciada até o ano de 2019, associando-os aos avanços e retrocessos no combate à doença no Brasil.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Aspectos Históricos e Epidemiológicos

A Febre Amarela, anteriormente chamada de tifo icteróide, tifo amarelo, mal de São, vômito negro ou ainda febre das Antilhas, alcançou as Américas e Europa, junto com seu vetor urbano, *Ae. aegypti*, por intermédio de navios negreiros (FOCACCIA R e VERONESI R, 2015).

A doença foi primeiro referenciada pelo médico Béranger-Féraud, em 1495. A primeira descrição precisa da FA foi feita pelo jesuíta Raymond Bréton, em 1635. Bréton escreveu: “à medida que cortavam os bosques, a terra arrojava seu veneno”. O primeiro registro de epidemia por FA no Brasil ocorreu em 1685, na cidade do Recife (PE), e desde então, o país vem sendo seguido de intervalos, entre surtos e epidemias (FRANCO O, 1969).

A princípio, acreditava-se que a FA estava relacionada à carência de saneamento básico e falta de higiene ambiental. Apenas em 1854 surgiram os primeiros estudos apontando que mosquitos seriam os disseminadores da infecção e, em 1900, a equipe médica do exército norte-americano, chefiada por Walter Reed, confirmou que a transmissão do vírus da FA ocorria através do *Ae. aegypti* (BOLLET AJ, 2004).

Com a confirmação, Oswaldo Cruz, médico sanitário brasileiro, instituiu, em 1903, ações de saneamento básico no Rio de Janeiro, São Paulo e Minas Gerais. A FA passou a ser a primeira doença de notificação compulsória no Brasil e em seis anos, o número de óbitos por FA nesses estados foi reduzido de dois mil para zero. Porém, em 1917, o país voltou a ser acometido por grandes epidemias e o destaque foi o Estado do Rio de Janeiro, que nesse período foi cenário de um surto que durou 17 meses, com 478 óbitos (SOPER FL e WILSON D, 1942).

Seguindo a trajetória cronológica da FA no Brasil, torna-se válido citar alguns avanços ocorridos entre 1930 e 1950: a confirmação da existência do ciclo silvestre em 1936 através de estudos sobre a imunidade de humanos e animais silvestres, utilizando soro de pacientes suspeitos de infecção, camundongos e primatas não humanos (PNH); a disponibilização da vacina 17D (cepa de Asibe), a partir de 1937; a erradicação do mosquito vetor urbano, *Ae. aegypti* em 1950 (BRESS PLA, 1986).

No entanto, em 1976, o *Ae. aegypti* voltou a infestar o país, período em que a FA também voltou a acometer o Brasil, perfazendo um total de 849 casos confirmados entre 1976 e 2001 (FOCACCIA R e VERONESI R, 2015).

No Brasil, entre 2000 e 2012, foram confirmados 156 óbitos por FA em humanos, em regiões densamente povoadas, como Sul, Sudeste e Centro-Oeste, tendo alcançado o Norte do país nos anos 2014-2015 (CAVALCANTE KRLJ e TAUIL PL, 2016).

No entanto, os surtos de maior impacto das últimas décadas ocorreram entre os anos 2016 e 2018. No período entre 2016-2017, a FA afetou, principalmente, os estados de Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro e São Paulo, com registro de 262 óbitos, além de 1.659 epizootias (BRASIL, 2018).

Entre 2017 e 2018, foram totalizadas 483 mortes por FA e, no corrente ano, 2019, entre janeiro e junho, além dos casos de epizootias, foram confirmados 82 casos em humanos, dos quais, 14 evoluíram para óbito (BRASIL, 2019a) (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Monitoramento da Situação Epidemiológica da Febre Amarela no Brasil.

Período de Monitoramento: 01/01/2019 a 30/06/2019	
Casos humanos	Epizootias em primatas não humanos
Notificados: 1.281	Notificados: 1.240
Confirmados: 82 (14 óbitos)	Confirmados: 48
Em investigação: 286	Em investigação: 321 (435 indeterminados)
Descartados: 913	Descartados: 436

Fonte: Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde/Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis (DEIDT/SVS/MS), 2019. Dados preliminares e sujeitos à alteração. Para a vigilância epidemiológica, a atualização é feita de forma sazonal: período de 01/07 do corrente ano a 30/06 do ano seguinte.

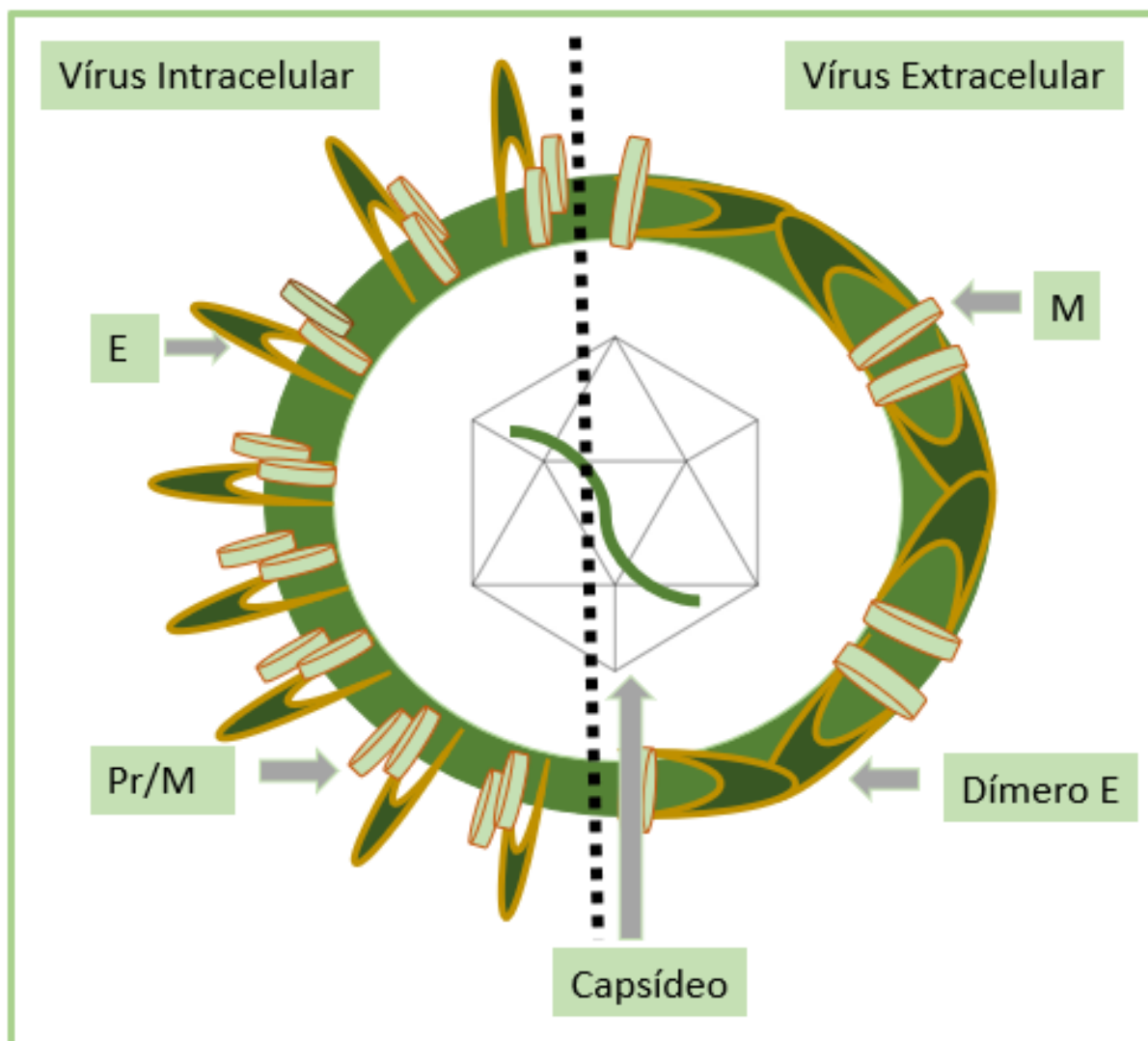
Nesse ínterim, para o contínuo combate à FA, a vigilância epidemiológica trabalha atualmente em duas principais linhas de investigação: epizootias em PNH e vigilância de casos em humanos. A vigilância de epizootias em PNH é responsável por captar e investigar adoecimento ou morte em macacos. A vigilância dos casos humanos promove estratégias para o controle vetorial urbano, para vacinação e controle de circulação de indivíduos, bem como preconiza o preenchimento da ficha de investigação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) dos casos suspeitos em até 24 horas (BRASIL, 2016).

Genoma Viral

O agente etiológico da FA é o vírus da febre amarela (YFV), pertencente à família *Flaviviridae* e gênero *flavivirus*. Filogeneticamente está associado ao vírus do Oeste do Nilo, vírus Roccio, vírus da encefalite de *Saint Louis* e vírus da Dengue. Os *flavivirus* são envelopados, medem entre 40-80nm (nanômetros) de diâmetro e têm capsídeo icosaédrico com 25-40nm (MONATH TP e BARRETT AD, 2003)

O genoma é constituído por um único RNA, com uma guanina modificada (estrutura CAP) na porção terminal 5', sem cadeia de nucleotídeos com adenina (cauda poli-A) na porção terminal 3', e de polaridade positiva. Possui aproximadamente 11kb (kilobases) e codifica uma poliproteína com 3.411 aminoácidos que é clivada em 10 proteínas, das quais, três são estruturais e sete não estruturais (*nonstructural*, NS). As proteínas estruturais são: capsídeo (C), que codifica a formação do capsídeo icosaédrico; membrana (M e sua precursora pr/M); envelope (E), com função de compor o envelope viral e desencadear os eventos iniciais de infecção (MACHADO TGC, 2007) (**Figura 1**).

Figura 1 - Vírus da Febre Amarela.



Legenda: Vírus esférico nos estágios: intracelular (imaturo) e extracelular (infectioso). Capsídeo icosaédrico e proteínas: da membrana (M); precursora da membrana (pr/M); do envelope (E); e representando a mudança conformacional da proteína E (Dímero E).

Fonte: Alcântara AMAC, Barros IAB, Alcântara EACP, et al., 2019. Adaptado de Health and Human Service (HHS), 2010.

As proteínas NS têm sua denominação determinada pela sequência numérica dos eventos da síntese viral, de 1 a 5, combinada, ou não, com as letras A e B: NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5. As que foram denominadas apenas por numeração, 1, 3 e 5, são consideradas grandes proteínas altamente conservadas, enquanto as NS identificadas por numeração e letras, 2A, 2B, 4A e 4B, são consideradas pequenas proteínas, pouco conservadas em suas sequências de aminoácidos (BONALDO CM, et al., 2000; FOCACCIA R e VERONESI R, 2015).

De acordo com a sequência de síntese viral, a proteína NS1 se liga à membrana da célula do hospedeiro e tem a NS2A como necessária para o seu processamento adequado. A NS2B associa-se à NS3 para constituir o complexo de protease viral, enquanto as proteínas NS4A e NS4B atuam como possíveis componentes do sistema replicase. Por fim, a proteína NS5, apresenta atividade da RNA polimerase e formação de complexos para replicação do RNA (LINDENBACH BD, et al., 2007) (**Quadro 1**).

Quadro 1 - Proteínas virais, características e funções.

Proteína	Características	Função
C	Pequena proteína, 12-14kDa (quilodaltons) e carregada positivamente.	Codificar a formação do nucleocapsídeo viral; provocar no hospedeiro a produção de anticorpos inibidores de hemaglutinação (IH) contra as glicoproteínas do envelope e anticorpos neutralizantes contra a proteína C.
Pr/M	Associada a célula de origem, sendo precursora da proteína M.	Sugestão de que seja responsável pela morfogênese e transporte viral.
M	Não glicosilada e resultante da clivagem da pr/M glicosilada, faz parte do capsídeo viral.	Associada à ligação e introdução do vírus na célula.
E	Glicosilada, constitui o maior componente do envelope viral; Principal alvo da resposta imune do hospedeiro através da ligação de anticorpos neutralizantes a proteína E viral.	Possibilitar a ligação e entrada dos vírions nas células hospedeiras; dar origem ao envelope viral que é responsável pelos eventos iniciais de infecção.
NS1	Grande proteína, altamente conservada.	Se ligar à membrana da célula do hospedeiro; atividade de maturação viral; estimular mecanismos relacionados a destruição da célula.
NS2A	Pequena proteína, encontrada em associação às membranas.	Processar e maturar a proteína NS1, de montagem dos virions; replicação do RNA e interação com a 3' NCR (região não codificante).
NS2B	Pequena proteína.	Formar componentes do capsídeo durante a replicação viral.
NS3	Segunda maior proteína viral, com massa molecular entre 68-70 kDa e alto grau de conservação genômica e baixo nível mutagênico.	Envolvimento nos processos de replicação viral, nas clivagens da poliproteína e nas atividades de formação para proteases e trifosfatase/helicase de nucleotídeo; Formar complexo de replicação viral com funções enzimáticas: de RNA polimerase dependente, metil transferase e helicase.
NS4A	Possíveis componentes da replicase.	Associação com à membrana celular.
NS4B	Pequena proteína.	Possível componente da replicase encontrando-se associadas à membrana celular.
NS5	Maior proteína viral com massa molecular de 103-104 kDa e altamente conservada.	Formar complexo de replicação viral com funções enzimáticas de: RNA polimerase dependente e metiltransferase e helicase.

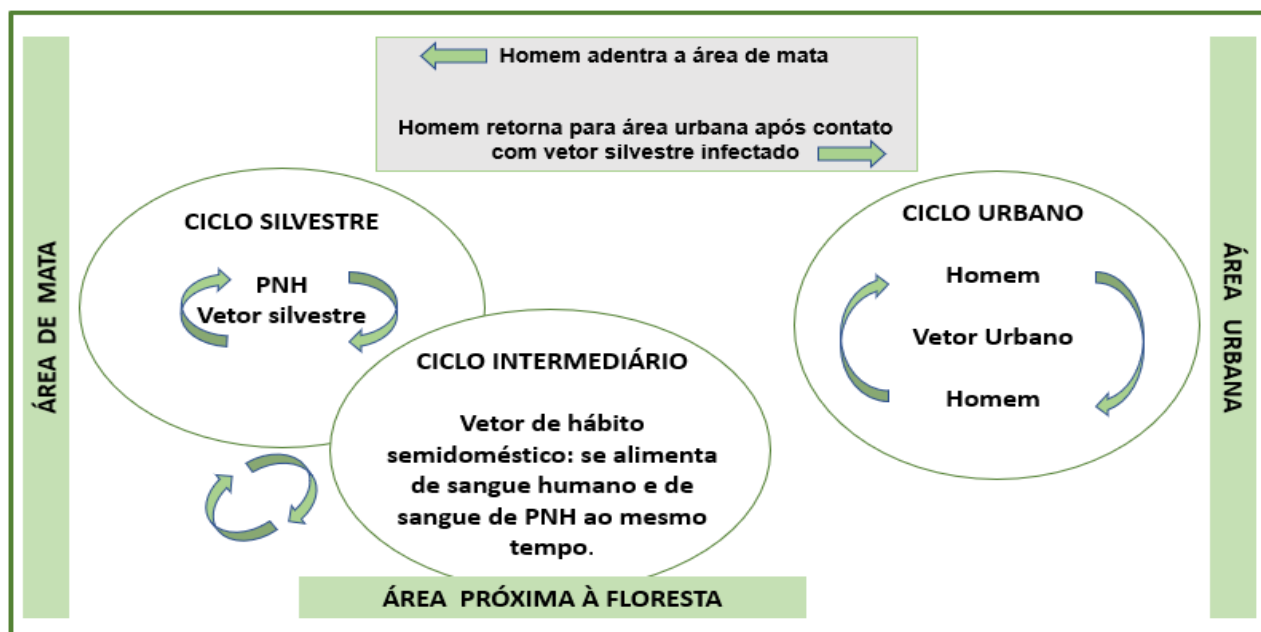
Fonte: Alcântara AMAC, Barros IAB, Alcântara EACP, et al., 2019. Adaptado de Chambers TJ, et al., 1990.

Transmissão

A transmissão do YFV ocorre em três ciclos e dois períodos (CDC, 2019). Os ciclos são classificados em silvestre, intermediário e urbano (FOCACCIA R e VERONESI R, 2015). O ciclo silvestre, compreendido em PNH-mosquito-PNH, ocorre predominantemente em florestas tropicais e tem como principais vetores os mosquitos *Haemagogus* e *Sabethes*. É importante ressaltar que o ciclo silvestre ainda pode ser mantido por marsupiais e pelo bicho preguiça em locais onde os macacos estão ausentes ou imunes ao vírus (VASCONCELOS PFC, 1997).

O ciclo intermediário tem como característica a transmissão da FA em comunidades vizinhas à floresta e o vetor intermediário é o mosquito de hábitos semidomésticos, que se alimenta de sangue de PNH e humano ao mesmo tempo (BRES PLA,1986). O ciclo urbano é o mais importante para a saúde pública. Nele, a transmissão homem-mosquito-homem, ocorre em larga escala, através da fêmea infectada do *Ae. aegypti* (MONATH TP, 1999) (**Figura 2**).

Figura 2 – Três Ciclos de transmissão da febre amarela: silvestre, intermediário e urbano.



Fonte: Alcântara AMAC, Barros IAB, Alcântara EACP, et al., 2019. Adaptado de *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), 2019.

O vírus da febre amarela é transmitido entre primatas humanos e primatas não humanos (PHN) por mosquitos em três ciclos: o ciclo silvestre que ocorre em área de mata, no qual mosquitos da copa das árvores transmitem vírus para os macacos e secundariamente para os humanos que entram na selva; o ciclo intermediário, em que o vírus entra nas cidades e aldeias rurais, através de mosquitos de hábitos semidomésticos, que se alimentam de sangue humano e de PNH ao mesmo tempo; e o ciclo urbano em que os seres humanos servem como hospedeiro virêmico e o vírus é transmitido de humano para humano pelo mosquito *Ae. aegypti* (CDC, 2019).

Com relação aos dois períodos de infecção, esses, são classificados em intrínseco e extrínseco. O período intrínseco ocorre no homem, tem início entre 24 a 48 horas antes do aparecimento dos sintomas e duração máxima de sete dias. Durante esses período, o homem é considerado virêmico, o que significa que, se for picado pelo mosquito transmissor, o vírus poderá infectar o mosquito e conseqüentemente outro ser humano. O período extrínseco ocorre no mosquito após repasto de sangue humano infectado. O vírus migra para as glândulas salivares do vetor, onde se multiplica depois de 8 a 12 dias de incubação e, a partir desse momento, a fêmea do mosquito é capaz de transmitir o YFV até o final de sua vida, entre 6 e 8 semanas (BRASIL, 2016).

Quadro Clínico

Clinicamente, a FA pode apresentar-se com quadros que variam entre leve e gravíssimo, seguido de óbito. Para melhor entendimento, a revisão elenca as manifestações clínicas da doença em três estágios: leve, moderado e toxêmico. Os primeiros estágios, leve e moderado, podem evoluir para um agravamento da doença ou regredir para remissão. No estágio toxêmico, o paciente pode ter a saúde restabelecida ou num outro extremo, ir a óbito (QUARESMA JAS, et al., 2013).

O estágio leve é caracterizado por sintomas inespecíficos. Nesse estágio, o paciente apresenta febre baixa, cefaleia, tontura, fraqueza, artralgia, mialgia e náuseas. Se houver evolução para o estágio moderado da doença, o paciente pode também apresentar pequenos sangramentos de mucosa, icterícia e sinal de Faget (febre alta com pulso lento) (FOCACCIA R e VERONESI R, 2015). Os sintomas dos estágios leve e moderado geralmente têm duração de até três dias e antecedem o período de remissão. O período de remissão é caracterizado pela melhora clínica do indivíduo, perdura por até 48 horas e pode ser seguido de cura ou anteceder o estágio toxêmico da doença (QUARESMA JAS et al., 2013). O estágio toxêmico é caracterizado pelo retorno da febre após o período de remissão, podendo ainda haver reestabelecimento ou óbito. Não havendo reestabelecimento, o indivíduo apresenta febre acima de 39°C acompanhada de desidratação e manifestações hemorrágicas. O quadro agrava-se com taquicardia, hipotensão, oligúria, azotemia, hipotermia, agitação, delírios, soluços incoercíveis, hipoglicemia, estupor e coma (BONNEY JHK, et al., 2013) (**Quadro 2**).

Os motivos pelos quais alguns indivíduos desenvolvem sintomas leves, enquanto outros apresentam a forma toxêmica da doença podem estar relacionados à transferência de anticorpos maternos e ao contato prévio com outros *Flavivirus* (VASCONCELOS PFC, 2002). A apresentação clínica leve da doença é comumente encontrada na infância e sugere a transferência de anticorpos, imunoglobulina G (IgG), via transplacentária da mãe para o feto. De modo semelhante, a apresentação moderada da doença, que tem predomínio em adultos indígenas/habitantes de área endêmica, sugere que nesses indivíduos, além de ter havido a transferência de anticorpos maternos, pode ter ocorrido também infecção prévia por outros *flavivirus*. A imunização ativa ou passiva protege o indivíduo de infecções graves e, em situação contrária, indivíduos sem contato prévio com outros *flavivirus* e sem vacinação apresentam com maior frequência a forma toxêmica da doença (CHAMBERS TJ, et al., 1990) (**Quadro 2**).

Quadro 2 - Resumo da apresentação clínica da FA em hospedeiro humano.

Evolução	Período	Principais manifestações	Grupos mais acometidos
Estágio Leve	Duração de até três dias	Sintomas inespecíficos: febre baixa, cefaleia, tontura, fraqueza, artralgia, mialgia e náuseas acompanhadas de vômitos.	Crianças com anticorpos maternos IgG adquiridos via transplacentária.
Estágio Moderado	Duração de até três dias	Sintomas anteriores acrescidos de sangramentos no nariz e na boca com ou sem icterícia e sinal de Faget.	Adultos com imunidade para outros flavivírus e/ou anticorpos maternos.
Remissão	Entre o 4° e o 5° dia após início dos sintomas. Tem duração de até dois dias	Melhora clínica seguida de cura ou aparente melhora clínica seguida de febre repentina e evolução da doença para o estágio toxêmico.	_____
Estágio toxêmico	Entre o 5° e o 7° dia após o início dos sintomas	Sintomas anteriores acrescidos de desidratação, hematêmese, melena, petéquias, esquimoses e sangramento difuso de mucosas, taquicardia, hipotensão, oligúria, azotemia, hipotermia, agitação, delírios, soluços incoercíveis, hipoglicemia, estupor e coma; Podendo haver recuperação ou óbito até o 10º dia da doença.	Laborais, turistas e adultos suscetíveis sem vacinação prévia e sem imunidade cruzada para outros flavivírus.

Fonte: Alcântara AMAC, Barros IAB, Alcântara EACP, et al., 2019. Adaptado de Vasconcelos PFC, 2000.

Diagnóstico

O diagnóstico é realizado a partir de dados clínicos e epidemiológicos, no entanto a confirmação é obtida apenas através de exames laboratoriais, esses divididos em duas categorias, específicos e não específicos (CDC, 2015). Os exames específicos detectam RNA viral, antígeno e anticorpo a partir de soro ou fluidos do paciente. Dentre os exames específicos, tem-se a Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real (RT-PCR), histopatologia/imuno-histoquímica (IHQ) e sorologia. O diagnóstico por RT-PCR detecta o genoma viral em amostras clínicas ou em isolados virais; os exames (IHQ) são indicados para detecção de antígeno viral; a sorologia tem por princípios a captura de anticorpos como imunoglobulina M (IgM), a inibição de hemaglutinação (HI), soro-neutralização (SN) e Fixação de Complemento (FC) (BRASIL, 2018a).

Os exames inespecíficos determinam o grau de lesão hepática, de outros órgãos acometidos, bem como do estado geral do paciente. Entre os exames comumente solicitados estão: taxas de bilirrubinas, concentração de alanino amino transferase (ALT), concentração de aspartato amino transferase (AST), ureia e creatina (CDC, 2015).

Tratamento

Não existe medicação específica disponível contra a infecção pelo YFV. O tratamento é sintomático, com objetivo de reduzir os sintomas e amenizar o sofrimento do paciente. Para os estágios leves e moderados, a recomendação é de reposição de líquidos, analgésicos e antitérmicos não salicílicos. No estágio toxêmico da doença, o tratamento deve ser em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), com observação dos sinais vitais a cada 24 horas, sendo necessária a realização de exames e correção imediata das alterações encontradas (BARRETT ADT e HIGGS S, 2007). Todavia, entre os avanços no combate à FA, torna-se vale ressaltar, a possibilidade da administração de interferon ou globulina e as perspectivas para o desenvolvimento e disponibilização de medicação específica.

O interferon-alfa ou globulina contendo anticorpos contra YFV têm sua administração sugerida em até 24 horas após exposição ao YFV, em acidentes de laboratório ou hospitalar. *In vivo*, experimentos com modulador interferon-alfa, administrado em ratos de laboratório, conferiram proteção contra infecções viscerais e em PNH promoveram atraso na viremia (JULANDER JG, et al., 2011). O antiviral ribavirina, *in vitro*, mostrou grande capacidade de inibir a replicação viral, e *in vivo* (em ratos) favoreceu as funções renais; o antiviral sofosbuvir promoveu a inibição da replicação viral em hepatócitos humanos e de PNH e apresentou 25% menos toxicidade que o ribavirina (FREITAS CS, et al., 2019). *In vitro* e *in vivo*, moduladores imunológicos e antivirais demonstraram resultados promissores na busca do tratamento específico e cura para a doença (MONATH TP, 2008).

Profilaxia

O desenvolvimento da vacina contra o YFV teve seu início em 1927. Porém, apenas a partir de 1937 foram disponibilizadas duas vacinas, a cepa da vacina neurotrópica francesa (*French Neurotropic Vaccine*, FNV) e a cepa da vacina de Asibe (Vacina 17D). A vacina FNV, produzida a partir do vírus viscerotrópico francês do tipo selvalgem, mostrou-se eficaz reduzindo significativamente o número de infecções por YFV nos países de língua francesa da África Ocidental entre 1940 e 1950 (MONATH TP, 2005). No entanto, nesse mesmo período, dois eventos adversos graves pós-vacinação foram associados a FNV: doença neurotrópica relacionada à vacinação, também conhecida como encefalite vacinal e doença viscerotrópica relacionada à vacinação, conhecida por seu viscerotropismo (CDC, 2002). A primeira é caracterizada pelo acometimento do Sistema Nervoso Central (SNC) em especial em menores de seis meses de idade, enquanto a segunda doença caracteriza-se pela disseminação viral com altos títulos em múltiplos órgãos acometendo principalmente o fígado. Historicamente, essas doenças foram fatores determinantes para a contra-indicação da FNV, em 1980, momento em que sua administração foi suspensa (MONATH TP, 2005).

A vacina 17D é considerada uma das mais seguras e eficazes vacinas produzidas a partir do vírus atenuado. Os casos raros de doenças associados a 17D sugerem uma relação com fatores genéticos e imunológicos particulares do indivíduo acometido (HAYES EB, 2007).

De acordo com Brasil (2018a), a incidência de doença vicerotrópica pode alcançar até 0,21 casos por 100 000 doses de vacina em regiões endêmicas para a FA e, 0,4 casos por 100.000 doses nas demais populações. A doença neurotrópica é estimada em uma frequência de 0,8 casos por 100 000 doses de vacina administradas (FERGUSON M et al, 2010).

Atualmente, são utilizadas principalmente duas subcepas da vacina 17D: a subcepa 17D-204 (com 237 passagens, produzida nos Estados Unidos e com 235 passagens produzida na França, no Senegal e Reino Unido) e a subcepa 17DD com 286 passagens, produzida pelo Instituto Bio-Manguinhos/Fiocruz, no Brasil, ambas cultivadas em ovos embrionados de galinha (BARRETT ADT, 2017). De acordo com os padrões de referência internacional, a dose da vacina deverá comportar 4–5 log₁₀ PFU (Unidade Formadora de Placas de vírus), que em única aplicação subcutânea de 0,5 mL é suficiente para a proteção de um indivíduo por um período mínimo de 10 anos. No entanto, devido aos surtos recorrentes dos dois últimos anos, o Brasil passou a adotar a dose fracionada da vacina, 0,1mL, de forma intradérmica como medida emergencial, a fim de evitar surtos urbanos (BRASIL, 2019). Para a vacinação fracionada ou não fracionada, os indivíduos imunizados desenvolvem anticorpos neutralizantes contra a doença em até um mês, porém, o período de eficácia de proteção vacinal, varia de pessoa para pessoa, podendo perdurar até por toda a vida (BRASIL, 2018b).

Degradação ambiental e o risco de reurbanização da FA

Tabela 2 - Distribuição dos casos de FA em humanos no Brasil, de julho/2017 a junho/2018.

Região	UF	Notificados	Total	Confirmados Cura	Óbitos
Norte	Acre	1			
	Amapá	7			
	Amazonas	8			
	Pará	52			
	Rondônia	11			
	Roraima	4			
	Tocantins	29			
Nordeste	Alagoas	8			
	Bahia	84			
	Ceará	6			
	Maranhão	10			
	Paraíba	7			
	Pernambuco	9			
	Piauí	11			
	Rio Grande do Norte	8			
Sergipe	3				
Centro-Oeste	Distrito Federal	170	1		1
	Goiás	101			
	Mato Grosso	13			
	Mato Grosso do Sul	17			
Sudeste	Espírito Santo	148	6	5	1
	Minas Gerais	1706	532	351	181
	Rio de Janeiro	1402	282	185	97
	São Paulo	3459	555	352	203
Sul	Paraná	134			
	Rio Grande do Sul	58			
	Santa Catarina	52			
Total		7518	1376	893	483

Fonte: Alcântara AMAC, Barros IAB, Alcântara EACP, et al., 2019. Adaptado de Brasil, 2018. Dados preliminares sujeitos à revisão. Para a vigilância epidemiológica, a atualização é feita de forma sazonal: período de 01/07 do corrente ano a 30/06 do ano seguinte.

Os expressivos números de infecção pelo YFV em humanos no país, sobretudo nos anos 2017 e 2018, decorreram do ciclo silvestre (BRASIL, 2019b) e sugerem uma relação direta da doença com a degradação ambiental, bem como, com o risco iminente de reurbanização da doença.

Para exemplificar, em 2015, ocasião em que houve um deslizamento de rejeitos da mineradora Samarco, o município de Mariana-MG sofreu uma degradação equivalente a 663 quilômetros de extensão de área natural (FREITAS CM, et al., 2019; BRASIL, 2019c) e, por conseguinte, entre 2017-2018 foram registrados 483 óbitos por FA em humanos no Brasil, esses dispostos: (1) Distrito Federal, (1) Espírito Santo, (181) Minas Gerais, (97) Rio de Janeiro e (203) em São Paulo (BRASIL, 2019a) (**Tabela 2**).

Fazendo um paralelo entre 1695, ocasião em que Bréton já estabelecia uma relação entre a derrubada de árvores e a FA (FRANCO O, 1969), com os últimos anos, mais especificamente 2017 e 2018, é possível observar que a maioria dos óbitos, 482, ocorreram na região Sudeste, região do município de Mariana – MG, inferindo uma associação entre os surtos de FA e a degradação ambiental.

A FA de origem silvestre, em humanos, pode representar um risco de reurbanização da doença, principalmente em países tropicais e subtropicais (MONATH TP, 1999). O indivíduo, uma vez acometido pela infecção de origem do ciclo silvestre, ao retornar à área urbana, poderá tornar-se um agente amplificador da doença através do contato com o *Ae. aegypti* (FOCACCIA R e VERONESI R, 2015). No entanto, mesmo havendo pertinência entre a associação da degradação ambiental e o aumento expressivo no números de casos de FA, torna-se válido ressaltar que uma cobertura vacinal adequada, continua sendo o fator determinante para o controle da doença (BRASIL, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dada a importância da FA para a saúde pública no Brasil, faz-se necessário o implemento de ações imediatas e a longo prazo. Imediata, com a ampliação da cobertura vacinal gratuita nacional em quantidade suficiente para evitar surtos; a longo prazo, a implementação de políticas públicas direcionadas a preservação ambiental e ao controle vetorial urbano.

AGRADECIMENTOS

À coordenação do departamento de Pós-graduação em Ciência Animal Tropical (PPGCAT) da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE) e, à coordenação do departamento de especialização da Faculdade Frassinetti do Recife (FAFIRE).

REFERÊNCIAS

1. BARRETT ADT, HIGGS S. Yellow Fever: a disease that has yet to be conquered. *Annual Review of Entomology*, 2007; 52(1): 209-229.
2. BARRETT ADT. Yellow fever live attenuated vaccine: A very successful live attenuated vaccine but still we have problems controlling the disease. *Vaccine*, 2017; 35(44): 5951-5955.
3. BOLLET AJ. *Plagues and Poxes: The Impact of Human History on Epidemic Disease*. 2nd ed. New York: Demos Medical Publishing, 2004; 14-40p.
4. BONALDO CM, et al. The Yellow Fever 17D Vaccine Virus as a Vector for the Expression of Foreign Proteins: Development of New Live Flavivirus Vaccines. *Mem. inst. Oswaldo Cruz*, 2000; 95(1): 215-223.
5. BONNEY JHK, et al. Hospital-based surveillance for viral hemorrhagic fevers and hepatitis in Ghana. *PLoS Negl Dis*, 2013; 7(9):24-35.
6. BRASIL. 2016. Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Brasília: Guia de Vigilância em Saúde. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_1ed_atual.pdf. Acesso em: 03 jul. 2018.
7. BRASIL. 2018a. Secretaria de Atenção à Saúde. Brasília: Guia para profissionais de saúde. Disponível em: <http://portalquivos2.saude.gov.br/imagens/pdf2018/janeiro/18/guia-febre-amarela-2018.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2019.

8. BRASIL. 2018b. Secretaria de vigilância em Saúde. Brasília: Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Disponível em: https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/125/2018/01/42b172f7b18f2ddb1424cb17e1e6cb24f6fa03023d459d48116f95db7edf21ef.pdf?fbclid=IwAR3wXPf4-suZ_B8xbZmrKcLtLIM4N-VPQXeG-sgBXrcyVWiyYLxwJ4Wvxrk. Acesso em: 22 set. 2019.
9. BRASIL. 2019a. Monitoramento do Período Sazonal da Febre Amarela, 2018/2019. Brasília: Secretaria de Saúde. Disponível em: <http://www.saudedoviajante.pr.gov.br/2019/05/89/Brasil-Monitoramento-do-Periodo-Sazonal-da-Febre-Amarela-2018-2019.html>. Acesso em 08 jul. 2019.
10. BRASIL. 2019b. Protocolo e orientações aos Profissionais de Saúde na Abordagem aos Atingidos pelo Rompimento das Barragens da Mina Córrego do Feijão, em Brumadinho-Minas Gerais/Brasil. Minas Gerais: secretaria de Saúde. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4546753/mod_resource/content/1/Informa%C3%A7%C3%B5es%20do%20site%20da%20SES-MG%20-%20Orienta%C3%A7%C3%B5es%20C%20popula%C3%A7%C3%A3o%20e%20servi%C3%A7os%20de%20sa%C3%BAde%20de%20Brumadinho.pdf. Acesso em: 20 jul. 2019.
11. BRASIL. 2019c. Nota de Alerta Conjunta/001/2019/DIVE/SUV/SES. Santa Catarina: Governo de Santa Catarina. Disponível em: <http://dive.sc.gov.br/conteudos/notaDeAlerta2018/NotadeAlertaFA0012019.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2019.
12. BREDENBEEK PJ, et al. A stable full-length yellow fever virus cDNA clone and the role of conserved RNA elements in flavivirus replication. *Journal of General Virology*, 2003; 84(5):1261-1268.
13. BRES PLA. A century of progress in combating yellow fever. *Bull World Health Organ*, 1986; 64(6): 775-786.
14. CAVALCANTE KRLJ, TAUIL PL. Características Epidemiológicas da Febre Amarela no Brasil, 2000-2012. *Epidemiol Serv Saúde*, 2016; 25(2):11-20.
15. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). 2002. Adverse events associated with 17D-derived yellow fever vaccination. United States: *MMWR Morb Mortal Wkly*. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12455906>. Acesso em: 03 maio. 2019.
16. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). 2015. United States: Diagnostics Testing. Disponível em: <https://www.cdc.gov/yellowfever/healthcareproviders/healthcareproviders-diagnostic.html>. Acesso em: 03 fev. 2019.
17. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). 2019. United States: Transmission of Yellow Fever Virus. Disponível em: <http://www.cdc.gov/yellowfever/index.html>. Acesso em: 01 fev. 2019.
18. CHAMBERS TJ, et al. Production of yellow fever virus proteins in infected cells: identification of discrete polyprotein species and analysis of cleavage kinetics using region-specific polyclonal antisera. *Virology*, 1990; 177(1):159-174.
19. FERGUSON M, et al. WHO Working Group on technical specifications for manufacture and evaluation of yellow fever vaccines, Geneva, Switzerland, 13-14 may, 2009. *NCBI*, 2010; 28(52):8236-8245.
20. FOCACCIA R, VERONESI R. *Tratado de Infectologia*. 5nd ed. São Paulo: Atheneu, 2015; 427-465p.
21. FRANCO O. A história da febre amarela no Brasil: Ministério da Saúde, Departamento Nacional de Endemias Rurais. Rio de Janeiro: GB-BRASIL, 1969; 5-156p
22. FREITAS CS, et al. Yellow fever virus is susceptible to sofosbuvir both in vitro and in vivo. *Plos Negl Trop Dis*, 2019; 13(1): 7072.
23. FREITAS CM, et al. Mineração e Desastres Ambientais da Samarco em Mariana à Vale em Brumadinho: desastres em barragens de mineração e Saúde Coletiva. *Cad. Saúde Pública*, 2019; 3(5): 1-5.
24. HAYES EB. Acute viscerotropic disease following vaccination against yellow fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2007; 101(10): 967-971.
25. JULANDER JG, et al. Treatment of yellow fever virus with an adenovirus-vectored interferon DEF 201, in a hamster model. *Antimicrobials Agents Chemother*, 2011; 55(5): 2067-2073.
26. LINDENBACH BD, et al. *Flaviviridae: The viruses and their replication*. In: D. M. Knipe and P. M. Howley, Eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2007; 33(5): 1101-1152.
27. MACHADO TGC. Expressão da proteína do envelope do vírus da febre amarela em células de inseto. *Dissertação (mestrado em Patologia Molecular) - Instituto de Ciências Biológicas. Universidade de Brasília, Distrito Federal*, 2007; 20-40p.
28. MONATH TP. Facing up to re-emergence of urban yellow fever. *Lancet*, 1999; 353(164): 1541.
29. MONATH TP, BARRET AD. Pathogenesis and pathophysiology of yellow fever. *Adv Virus Ver*, 2003; 60(5): 343-395.
30. MONATH TP. Yellow fever vaccine. *Expert Rev Vaccines*, 2005; 4(4): 553-574.
31. MONATH TP. Treatment of yellow fever. *Antiviral Res*, 2008; 78(1): 116-124.

32. QUARESMA JAS, et al. Immunity and immune response, pathology and pathologic changes. Progresses and challenges in the immune pathology of yellow fever. *Rev Med Virol*, 2013; 4(23): 305-331.
33. SOPER FL, WILSON D. Species eradication: a practical goal of species reduction in the control of mosquito borne disease. *J Natl Malar Soc*, 1942; 1: 5-24.
34. STOKES A, et al. Experimental transmission of yellow fever to laboratory animals. *Am J Trop Med Hyg*, 1928; 8(2):103-164.
35. THEILER MRCS, SMITH HH. The use of yellow fever virus modified by in vitro cultivation for human immunization. *The Journal of experimental medicine*, 1937; 65(6): 787-800.
36. VASCONCELOS PFC, et al. An epidemic of sylvatic yellow fever in the southeast region of Maranhão State, Brazil: epidemiologic and entomologic findings. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997; 57(2): 132-137.
37. VASCONCELOS PFC, et al. Yellow fever in Pará State, Amazon region of Brazil, 1998-1999. Entomological and epidemiological findings. *Emerg Infect Dis*, 2001; 7(3): 565-569.
38. VASCONCELOS PFC. Febre amarela: reflexões sobre a doença, as perspectivas para o século XXI e o risco da reurbanização. *Rev. Bras. Epidemiologia*, 2002; 5(2): 244-257.
39. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2019. International travel and health. Estados Unidos da América: Geneva. Disponível em: <https://www.who.int/ith/vaccines/yf/en/>. Acesso em: 07 mar. 2019.