Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Fisiopatogenia, vigilância epidemiológica e molecular da febre amarela em primatas não humanos

Pathophysiology, epidemiological and molecular surveillance of yellow fever in non- human primates

Fisiopatogenia, vigilancia epidemiológica y molecular de la fiebre amarilla en primates no humanos

Marinna Godinho Mineiro[1], Athos Santana Oliveira[1], Pedro Luiz Pontes da Silva[1], Ana Luiza Brito Acosta[1], Kaylanne Elize Sousa Silva Lima[1], Roberta Suely Pinto de Araujo[1], Alice Faial de Oliveira[2], Jéssica Barros de Moraes[2], Laura Gomes da Silva[1], Milene Silveira Ferreira[1].

RESUMO

Objetivo: Os primatas não humanos (PNHs) apresentam manifestações clínicas semelhantes às observadas em humanos infectados pelo vírus da febre amarela (VFA), tornando-se modelos relevantes para pesquisas. Essa Revisão Integrativa da Literatura (RIL) buscou sistematizar o conhecimento existente sobre o uso de PNHs em estudos da doença e fornecer subsídios para futuras pesquisas. **Métodos:** Foram analisados artigos publicados entre 2020 e 2024, disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Então foram classificados por níveis de evidência e avaliados no software IRAMuTeQ (versão 0.7 alpha 2), com uso de Classificação Hierárquica Descendente e Análise de Similitude. **Resultados:** Dos 89 trabalhos identificados, 11 preencheram os critérios de inclusão, publicados em inglês em seis países. A análise de similitude destacou a centralidade dos termos “vírus da febre amarela” e “primata não humano”, evidenciando sua relevância para vigilância e monitoramento. O agrupamento de “surto”, “Orthoflavivirus” e “Brasil” indicou o país como epicentro de pesquisas, favorecido pela alta biodiversidade e contato entre ambientes urbanos e silvestres. A baixa cobertura vacinal surge como fator de risco para novas cepas e reemergência do vírus.. **Considerações finais:** Os PNHs são essenciais para compreender a patogênese viral, fortalecer a vigilância epidemiológica e orientar estratégias de controle da febre amarela.

Palavras-chave: Primatas não humanos, Vírus da febre amarela, Orthoflavivirus.

ABSTRACT

Objective: Non-human primates (NHPs) present clinical manifestations similar to those observed in humans infected with the yellow fever virus (YFV), making them relevant models for research. This Integrative Literature Review (ILR) aimed to systematize existing knowledge on the use of NHPs in studies of the disease and to provide support for future research. **Methods:** Articles published between 2020 and 2024 and available in the Virtual Health Library (VHL) were analyzed. They were classified according to levels of evidence and evaluated using the IRAMuTeQ software (version 0.7 alpha 2), applying Descending Hierarchical Classification and Similarity Analysis. **Results:** Among the 89 studies identified, 11 met the inclusion criteria, all published in English across six countries. The similarity analysis highlighted the centrality of the terms “yellow fever virus”

[1] Universidade do Estado do Pará (UEPA), Marabá - PA.
[2] Universidade do Estado do Pará (UEPA), Cametá – PA.

SUBMETIDO EM: 8/2025 | **ACEITO EM: 9/2025** | **PUBLICADO EM: 10/2025**

and “non-human primate,” evidencing their relevance to surveillance and monitoring. The grouping of “outbreak,” “Orthoflavivirus,” and “Brazil” indicated the country as an epicenter of research, favored by its high biodiversity and the contact between urban and wild environments. Low vaccination coverage emerges as a risk factor for new strains and the reemergence of the virus. **Final considerations:** NHPs are essential to understanding viral pathogenesis, strengthening epidemiological surveillance, and guiding strategies to control yellow fever.

Keywords: Non-human primates, Yellow fever virus, Orthoflavivirus.

RESUMEN

Objetivo: Los primates no humanos (PNH) presentan manifestaciones clínicas semejantes a las observadas en humanos infectados por el virus de la fiebre amarilla (VFA), lo que los convierte en modelos relevantes para la investigación. Esta Revisión Integrativa de la Literatura (RIL) tuvo como objetivo sistematizar el conocimiento existente sobre el uso de PNH en estudios de la enfermedad y proporcionar bases para futuras investigaciones. **Métodos:** Se analizaron artículos publicados entre 2020 y 2024, disponibles en la Biblioteca Virtual en Salud (BVS). Fueron clasificados según niveles de evidencia y evaluados con el software IRAMuTeQ (versión 0.7 alpha 2), aplicando la Clasificación Jerárquica Descendente y el Análisis de Similitud. **Resultados:** De los 89 trabajos identificados, 11 cumplieron los criterios de inclusión, todos publicados en inglés en seis países. El análisis de similitud destacó la centralidad de los términos “virus de la fiebre amarilla” y “primate no humano”, evidenciando su relevancia para la vigilancia y el monitoreo. El agrupamiento de “brote”, “Orthoflavivirus” y “Brasil” señaló al país como epicentro de la investigación, favorecido por su alta biodiversidad y el contacto entre ambientes urbanos y silvestres. La baja cobertura de vacunación surge como factor de riesgo para nuevas cepas y la reemergencia del virus. **Consideraciones finales:** Los PNH son esenciales para comprender la patogénesis viral, fortalecer la vigilancia epidemiológica y orientar estrategias de control de la fiebre amarilla.

Palavras-chave: Primates no humanos, Virus de la fiebre amarilla, Ortoflavivirus.

INTRODUÇÃO

A Febre Amarela (FA) é uma infecção viral aguda que afeta primatas não humanos (PNH) e humanos e é causada pelo vírus da febre amarela (VFA), sendo uma patologia hepática grave com potencial para causar uma doença hemorrágica multissistêmica (BARRETT AD e MONATH TP, 2003).

O VFA pertence ao gênero *Flavivirus,* da família *Flaviviridae*, possuindo um genoma composto por RNA de fita simples de sentido positivo e apresentando uma taxa de evolução relativamente lenta em comparação a outros vírus de RNA. Essa baixa taxa de mutação está associada à estabilidade do ciclo de transmissão entre hospedeiros vertebrados e vetores artrópodes. O ciclo de transmissão envolve mosquitos, principalmente dos gêneros *Aedes* e *Haemagogus*. A FA é endêmica em regiões tropicais da América do Sul e da África (WHO, 2025).

A FA representa uma ameaça para a saúde pública devido à sua capacidade de causar epidemias letais. A vacinação é a principal medida preventiva; entretanto, desafios como cobertura vacinal insuficiente e mudanças ambientais favorecem a persistência do vírus. Além do impacto na saúde humana, a FA tem implicações ecológicas e epidemiológicas importantes, especialmente pela mortalidade em populações de PNH, que atuam como sentinelas ambientais (WHO, 2025).

Modelos animais são alternativas viáveis e, na maioria das vezes, economicamente mais acessíveis nas pesquisas biomédicas, permitindo estudos sobre patogênese, imunologia e desenvolvimento de estratégias terapêuticas para doenças infecciosas. Diversos animais são usados na pesquisa de viroses, incluindo camundongos, *hamsters* e PNH, cada um com vantagens e limitações específicas. A complexidade da infecção pelo VFA exige modelos experimentais que repliquem com precisão a fisiopatologia da doença

observada em humanos. O uso de modelos adequados é fundamental para o entendimento da resposta imunológica e o desenvolvimento de vacinas e antivirais eficazes (JULANDER, et al., 2016; MUKHERJEE P, et al., 2022). Sob essa perspectiva, o uso de PNH também contribui para investigações epidemiológicas, levando em conta o fato de que esses animais atuam como sentinela da circulação viral, sendo considerados como os principais organismos que hospedam, replicam o vírus e são suscetíveis à doença, auxiliando, dessa forma, no monitoramento da circulação viral (BRASIL, 2025; BRASIL, 2019).

Essa revisão integrativa da literatura justifica-se pela necessidade de reunir informações vigentes que descrevam a fisiopatogenia, vigilância epidemiológica e molecular da doença em PNH do Velho e Novo Mundo, para o melhor entendimento da doença (BRASIL, 2014; FERREIRA MS, et al., 2023). Os PNH compartilham características biológicas e comportamentais parecidas com as dos seres humanos e, por isso, acabam desenvolvendo manifestações clínicas e patológicas semelhantes às observadas em humanos infectados, incluindo alterações hematológicas, bioquímicas e imunológicas, tornando-os modelos relevantes para pesquisas sobre a FA (FERREIRA MS, et al., 2023). Portanto, essa Revisão Integrativa da Literatura (RIL) dedica-se a sistematizar o conhecimento existente sobre o uso de PNH em estudos da FA e fornecer subsídios para orientar futuras pesquisas.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura (RIL), e seguiu as seguintes etapas: i) identificação do tema e formulação da pergunta norteadora; ii) estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; iii) categorização dos estudos; iv) definição das informações a serem extraídas para análise; v) análise, interpretação e síntese dos resultados. Na primeira etapa, foi utilizada uma adaptação da estratégia PICo para formular a pergunta norteadora. Com a estratégia, foram definidas respostas as quais são: Pessoa/Problema (P) = primatas não humanos; Interesse (I) = modelo experimental; Contexto (Co) = febre amarela; A pergunta norteadora elaborada foi “Quais os principais aspectos fisiopáticos, epidemiológicos e moleculares da febre amarela em primatas não humanos publicados no período 2020 a 2024? “.

A pesquisa foi conduzida na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando artigos indexados com os termos do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Modelos Animais/Models, Animal; Febre Amarela/Yellow Fever; Primatas/Primates. Os estudos selecionados abordaram, principalmente, o emprego de PNH como modelos experimentais em pesquisas sobre a FA.

Na busca com os descritores, foi aplicado o Operador Booleano (OB) AND, garantindo uma combinação restritiva. A coleta de dados foi realizada com base em um instrumento adaptado validado por Ursi (2005), abrangendo informações como identificação, instituição onde os estudos foram conduzidos, tipo de publicação e características metodológicas. A adaptação definiu como tópicos a serem sintetizados: título, autor, ano e país do artigo, objetivo, nível de evidências e conclusão.

Para aplicação dos critérios de inclusão, foram considerados artigos com texto completo, disponíveis gratuitamente, publicados entre 2019 e 2024 nos idiomas português e inglês, que continham no título e/ou resumo indícios do uso de PNHs como modelos animais em pesquisa experimentais sobre o VFA. Foram excluídos os artigos que não se encaixaram nos critérios de inclusão, artigos duplicados, artigos que apenas tangenciam os objetivos da RIL, artigos que tratavam do VFA e das diferentes espécies de PNH utilizadas como modelos experimentais, além dos tipos editoriais, teses, dissertações, RIL, metodologias do tipo estudos caso-controle ou estudo de caso. A revisão dos estudos selecionados foi realizada na plataforma *on-line* Intelligent Systematic Review (Rayyan).

Na análise dos estudos selecionados foram classificados conforme os seguintes níveis de evidência: Nível 1: evidências resultantes da meta-análise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados; Nível 2: evidências obtidas em estudos individuais com delineamento experimental, de coorte; Nível 3: evidências de estudos quase-experimentais, caso-controle; Nível 4: evidências de estudos descritivos ou com abordagem qualitativa; Nível 5: evidências provenientes de relatos de caso ou de experiência; Nível 6: evidências baseadas em opiniões de especialistas. Em seguida, os itens “objetivos, resultados e conclusões” dos estudos

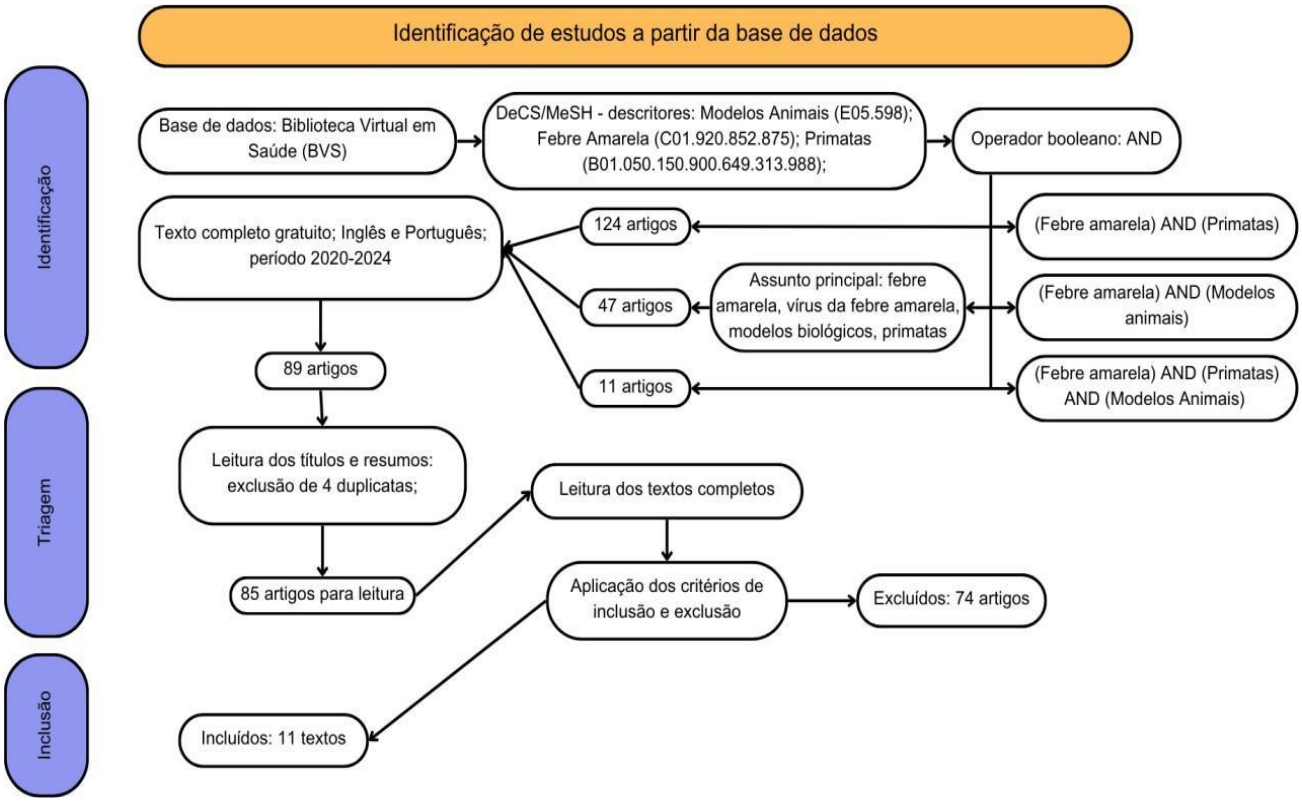
selecionados foram organizados em corpus textuais que foram submetidos para análise pelo software IRAMuTeQ (Interface de R pour les Analyses Multidimensionnelles de Textes et de Que stionnaires) da versão 0.7, alpha 2. O software IRAMuTeQ trata-se de um instrumento de análise textual que quantifica variáveis qualitativas com base em semelhanças discursivas, considerando diferentes contextos e organizando o conteúdo em categorias definidas por vocabulário e frequência.

Os métodos de análise empregados foram a Classificação Hierárquica Descendente (CHD) ou Método de Reinert e a Análise de Similitude. Dessa forma, ocorreu a discussão com base no resultado das análises do IRAMuTeQ em conjunto do estudo dos artigos selecionados, levando em consideração a pergunta norteadora da pesquisa, sintetizando o conhecimento no contexto do uso de PNHs como modelos experimentais em pesquisas com o VFA.

RESULTADOS

Na pesquisa inicial foram identificados 89 estudos. Destes, foram excluídos 2 estudos duplicados e 74 que não atenderam os demais critérios de inclusão. Ao final dessas etapas, foram analisados 11 estudos. Assim, foi organizado um fluxograma PRISMA para demonstração das etapas de identificação, triagem e inclusão dos artigos da base de dados (**Figura 1**).

Figura 1 - Fluxograma PRISMA com as etapas de identificação, triagem e seleção dos estudos.



Fonte: Mineiro MG, et al., 2025.

Os 11 estudos selecionados foram publicados no idioma inglês, realizados no Brasil (11/100%), Estados Unidos e Guiana Francesa (2/18,18%), Reino Unido, África do Sul e França (1/9%), no período de 2020 a 2023.

O delineamento experimental e quantitativo, bem como o Nível 2 de evidência, predominaram entre os artigos analisados. Ademais, os autores, ano, país, título, nível de evidência, objetivo, resultados e conclusão dos 11 artigos analisados nessa revisão integrativa da literatura foram compilados em um quadro a fim de apresentar uma síntese dos principais achados de cada artigo estudado (**Quadro 1**).

Quadro 1 - Instrumento de Ursi adaptado.

Autor / Ano / País / Evidência	Objetivo	Conclusão
Almeida PR, et al., 2023 – Brasil Estudo qualitativo; Nível 4	Discutir a ecologia, suscetibilidade e patogênese de três principais ortoflavivírus que afetam humanos e PNH e relacionar essas informações ao potencial de uso de PNH como modelos experimentais.	Os PNHs são modelos animais importantes para o entendimento da patogênese dos ortoflavivírus porque muitos deles desenvolvem doenças clínicas e achados patológicos semelhantes aos observados em humanos.
Guimarães A, et al., 2022 – Brasil Estudo quantitativo; Nível 2	Analisar o perfil epidemiológico e a distribuição geográfica das epizootias e descrever os achados histopatológicos mais frequentes em primatas neotropicais que morreram durante e após o surto de FA no estado do Espírito Santo, Brasil.	Vale ressaltar que o monitoramento dos PNH deve ser constante e associado a estudos ambientais, onde ocorrem ciclos de transmissão, e a relatos de casos em humanos, compreendendo uma abordagem multidisciplinar de Saúde Única.
Andrade MDS, et al., 2021 – Brasil Estudo quantitativo; Nível 2	Relatar a sequência completa dos genomas do VFA recuperados do PNH no estado do RS e estabelecer sua relação filogenética com as linhagens virais YFVMG/SP e YFVMG/ES/RJ recuperadas de surtos relatados em outras regiões do Brasil.	Este relatório destaca a importância da capacitação para a troca interinstitucional de dados e recursos humanos, a fim de fortalecer a vigilância epidêmica e a gestão de surtos durante pandemias. Além disso, nosso estudo representa um modelo para a resposta ao VFA que reforça a necessidade de reunir epidemiologia, vigilância, vacinação e rastreamento genômico.
Fernandes NCCA, et al., 2021 – Brasil, EUA Estudo quantitativo; Nível 2	Compreender aspectos patogênicos da FA para garantir que amostras de várias espécies de PNH do Novo Mundo sejam adequadamente usadas para fins de vigilância da doença, a fim de garantir diagnósticos apropriados e respostas subsequentes de saúde pública. Além disso, esclarecer o efeito da FA na ampla gama de PNH do novo mundo no Brasil.	Em conclusão, os PNH do Novo Mundo não são um grupo homogêneo e mostram diferenças em relação à susceptibilidade, carga viral e taxas proporcionais de mortalidade associadas à FA. A clarificação das diferenças dentro dos gêneros de PNH do Novo Mundo e entre PNH do Novo Mundo e humanos pode ajudar a melhorar e otimizar a vigilância estratégica direcionando os recursos laboratoriais para os gêneros mais suscetíveis e aplicando testes diagnósticos de forma mais racional.
Sacchetto L, et al., 2020 – Brasil, Guiana Francesa Estudo quantitativo; Nível 2	Investigação molecular do VFA em PNH de Minas Gerais, Brasil.	Esses dados reforçam que o VFA encontra condições ecológicas e climáticas adequadas para sua manutenção no sudeste do Brasil. Estudos adicionais para investigar a sensibilidade dos PNHs urbanos e a competência dos vetores do VFA encontrados em áreas urbanas e de transição urbano-rural devem ser conduzidos para entender melhor a dinâmica da FA e os riscos de sua ocorrência em centros urbanos.
Cunha MS, et al., 2020 – Brasil, EUA Estudo quantitativo; Nível 2	Descrever eventos epizoóticos positivos para VFA que provavelmente foram associados a *Aedes* spp.	Além disso, a vigilância do VFA baseada na análise de PNH falecidos desencadeou uma vacinação em massa rápida na cidade de São Paulo para prevenir a infecção humana, e nenhum caso urbano humano foi detectado.

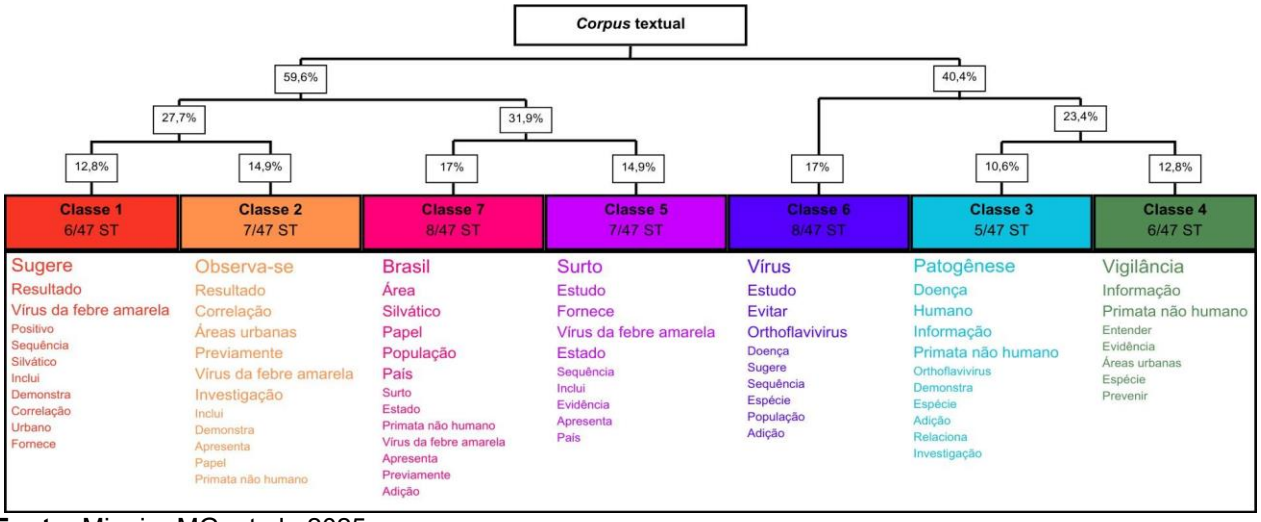
Autor / Ano / País / Evidência	Objetivo	Conclusão
	mosquitos em vez dos vetores primários e secundários *Haemagogus* spp ou *Sabethes* spp.	Esse padrão epidemiológico em uma área de transição entre áreas verdes e urbanas, com alta densidade populacional, indica a necessidade de estudos adicionais para subsidiar a vigilância e evitar a reurbanização da doença no Brasil.
Goes JJ, et al., 2020 – Brasil, Reino Unido, África do Sul Estudo quantitativo; Nível 2	Investigar a epidemiologia molecular do VFA no PNH da Bahia e discutir quais fatores podem estar atuando na prevenção da transmissão do vírus para humanos.	Em conjunto, nossos achados apoiam a hipótese de duas introduções independentes do VFA SA-I e destacam a possível contribuição das ações realizadas pela equipe de vigilância epidemiológica do estado da Bahia na prevenção de casos humanos.
Abreu FVSD, et al., 2020 – Brasil, França Estudo quantitativo; Nível 2	Explorar a circulação espaço-temporal dos vírus Zika (ZIKV) e VFA e testar a hipótese da sua repercussão/repercussão entre os ciclos urbano e silvestre.	Não há evidências de que o ZIKV estabeleceu um ciclo silvestre independente no RJ e forneceu novas evidências de que não houve transmissão urbana do VFA no sudeste do Brasil durante o surto.
Mares-Guia MAMD, et al., 2020 – Brasil Estudo quantitativo; Nível 2	Monitorar o FAV por RT-PCR em tempo real e os achados epidemiológicos relacionados às mortes de PNH nos estados do sudeste e no estado da Bahia, no nordeste, durante o surto de FA no Brasil durante 2017 e 2018.	A abordagem sugere que o papel do gênero *Callithrix* no ciclo silvestre do VFA é uma descoberta importante. Esse gênero de PNH está presente em áreas urbanas densamente povoadas. Assim, os resultados indicam que é necessário prestar atenção especial para entender e prevenir a transmissão urbana e periurbana do VFA no Brasil.
Silva NIO, et al., 2020 – Brasil, Guiana Francesa Estudo qualitativo; Nível 4	Revisar os principais aspectos epidemiológicos, novos achados clínicos em humanos e questões relacionadas à infecção pelo VFA em vetores e PNH no Brasil.	Estudos de vigilância genômica e evolutivos demonstraram a circulação sustentada de VFA antes de dezembro de 2016 até 2019, atingindo extensas áreas livres de FA com um número significativo de hospedeiros ingênuos (humanos e PNHs) e vetores competentes. [...] Mais estudos para entender o papel do PNH na circulação do VFA em diferentes ambientes são necessários, bem como uma maior compreensão do impacto da FA nas populações do PNH.
Amanna IJ, et al., 2024 – EUA Estudo quantitativo; Nível 2	Demonstrar que a imunização com uma vacina contra a FA inativada por H_2O_2 provoca anticorpos neutralizantes protetores que se correlacionam com a redução da viremia/disseminação viral.	Nossos resultados demonstram que títulos de anticorpos neutralizantes específicos para VFA preexistentes se correlacionam com viremia reduzida de FA após teste de RMs com YFV-DakH1279. [...] A imunização com uma vacina inativada de FA protegeu contra alterações químicas sanguíneas associadas a YFV-DakH1279 indicativas de doença viscerotrópica, e isso foi confirmado por análise morfológica e histológica de espécimes de fígado de animais vacinados vs. não vacinados após teste de YFV-DakH1279.

Fonte: Mineiro MG, et al., 2025.

O corpus inserido no IRAMuTeQ foi submetido a dois tipos de análises textuais, sendo elas a Classificação Hierárquica Descendente (CHD) e a Análise de Similitude. No programa, os 11 textos do corpus foram divididos em recortes para análise pela CHD, totalizando 52 segmentos de textos (ST) com 47 ST de aproveitamento e 1844 ocorrências, tendo uma alta apresentação da retenção, que equivale a 90,38% do material. Os manuais de instrução e utilização do software indicam que a porcentagem de retenção deve ser de, no mínimo, 75% para se ter um resultado produtivo. Dessa forma, considerando o valor mínimo para apresentação de um resultado válido pelo programa, o corpus analisado é muito representativo.

A CHD foi empregada no agrupamento de segmentos de texto e na criação de um sistema hierárquico de classes, tendo a função de inferir o conteúdo e grupos de discursos ou ideias semelhantes no texto. O processamento gerou as 7 classes descritas a seguir: Classe 1 com 12,77% ST; Classe 2 com 14,98% ST; Classe 3 com 10,64% ST; Classe 4 com 12,77%; Classe 5 com 14,89% ST; Classe 6 com 17,02% ST; e Classe 7 com 17,02% ST. Tal distribuição pode ser visualizada no dendograma gerado no próprio software, mas que foi adaptada para simplificar a compreensão (**Figura 2**).

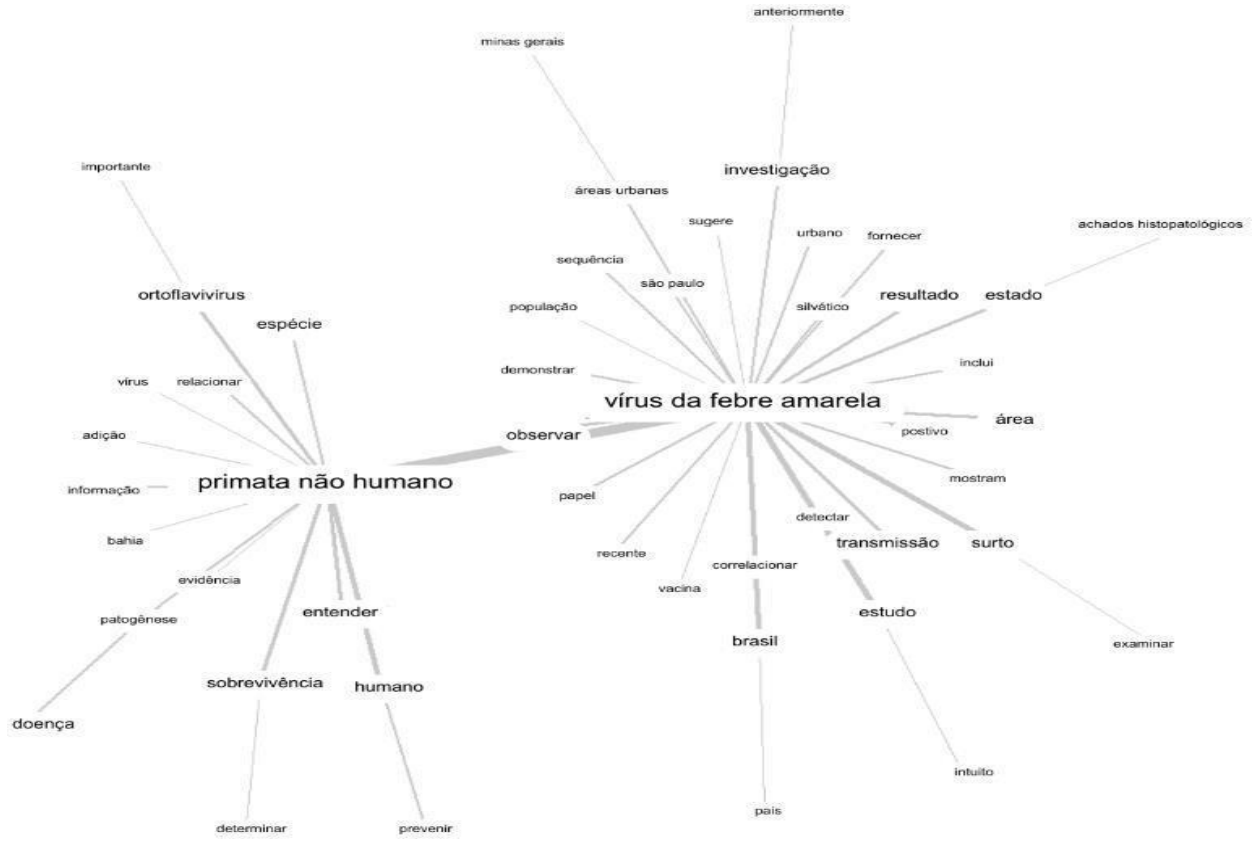
Figura 2 - Dendograma com 7 Classes.



Fonte: Mineiro MG, et al., 2025.

A Análise de Similitude faz a classificação de acordo com a co-ocorrência da palavra, gerando uma árvore que possui tamanhos equivalentes a frequência de cada uma das palavras. Essa análise possibilita a comparação de palavras e expressões semelhantes que mais se repetem de forma visualmente simplificada. Para a criação da árvore de similitude, as palavras de maior co-ocorrência foram 1) vírus da febre amarela = 58 vezes; 2) primata não humano = 37 vezes; 3) estudo = 14 vezes; 4) surto = 12 vezes; 5) Orthoflavivirus e Brasil = 11 vezes. A imagem (**Figura 3**) gerada pelo software passou por adaptação para tradução do resultado.

Figura 3 - Árvore de Similitude.



Fonte: Mineiro MG, et al., 2025.

Na figura é possível ter a representação visual da quantidade de repetições dos termos dentro dos artigos incluídos na revisão, sendo os termos “primata não humano” e “vírus da febre amarela” os grupos centrais dos artigos, e as palavras ao redor dos mesmos fazendo a ligação dos termos mais relacionados a cada grupo.

DISCUSSÃO

A aplicação da Classificação Hierárquica Descendente (CHD) demonstrou a existência de sete classes distintas, resultantes do agrupamento de segmentos textuais que, em conjunto, formam um sistema hierárquico de significados. A Análise de Similitude complementa os achados da CHD ao revelar uma rede de relações co-ocorrência, na qual os termos “vírus da febre amarela” e “primata não humano” assumem posição central. Essa inter-relação sugere que a literatura investigada enfatiza a reciprocidade entre a presença viral e a importância dos PNHS como elementos-chave na transmissão e no monitoramento da doença. Essa correlação é evidenciada nos estudos de Cunha MS, et al. (2020), que reforçam a relevância dos vírus e de seus respectivos hospedeiros na dinâmica dos surtos de FA. Por exemplo, em 2016, um surto silvestre de FA foi detectado no estado de Minas Gerais, expandindo-se posteriormente para outros estados, como São Paulo. A vigilância contínua nessa região evidenciou casos positivos tanto em humanos quanto em PNHs, indicando a persistência do vírus e a manutenção de seu ciclo de transmissão.

Ao se observar o agrupamento das palavras “surto”, “estudo”, “Orthoflavivirus” e “Brasil” na Análise de Similitude, fica evidente que o país se configura como um epicentro na vigilância e na pesquisa sobre *Ortoflavivírus*, especialmente por sua alta biodiversidade e extensas zonas de interface entre ambientes silvestres e urbanos. O artigo de Almeida PR, et al. (2024) evidencia essa contextualização com base em análises filogenéticas e moleculares, mostrando que diversos *Ortoflavivírus* – como VFA, *vírus dengue* (VDEN) e *Zika vírus* (ZIKV) – surgiram e se mantêm em ciclos silvestres com potencial constante de transbordamento (*spillover*). No Brasil, particularmente, os surtos recentes de FA entre 2016 e 2019 foram

precedidos por epizootias maciças em primatas neotropicais, especialmente do gênero *Alouatta*, e foram seguidos por epidemias humanas devido à baixa cobertura vacinal nessas regiões, em especial na região Sudeste. Os autores ressaltam também que essa baixa cobertura vacinal pode resultar no surgimento de novas cepas do VFA e na reemergência do vírus em ambientes urbanos.

Ainda com base nos estudos de Almeida PR, et al. (2024), ressalta-se que, após um surto ocorrido na região Sudeste do Brasil, entre os anos de 2020 e 2021, a detecção do VFA em três de 30 pulmões de PNHs, com amostras de *Alouatta* sp., inclusive em pulmões preservados quando o fígado estava em autólise, reforça a importância dos PNHs como sentinelas viáveis para a vigilância ambiental e epidemiológica em áreas de risco. Outro ponto relevante destacado pelos autores é que, devido à proximidade filogenética entre humanos e PNHs, eleva-se o risco de eventos de *spillover* entre esses dois táxons.

Embora os saguis (*Callithrix* spp.) não sejam considerados hospedeiros amplificadores tão eficientes quanto os macacos do gênero *Alouatta*, que são altamente suscetíveis à infecção pelo vírus, a possibilidade da ocorrência de casos de FA áreas urbanas, onde esses animais residem, evidencia uma alteração no padrão clássico dos ciclos de transmissão brasileiros. Os estudos de Fernandes NCCA, et al. (2021) apontam que, no Brasil, há uma diversidade ampla e heterogênea de PNH do Novo Mundo (New World Primate, NWP), com cinco famílias, 21 gêneros e 176 espécies. Apesar dessa riqueza, o conhecimento sobre a FA em PNH do Novo Mundo permanece limitado, concentrando-se principalmente em poucos grupos, como os macacos bugios (*Alouatta spp*.), reconhecidos por sua alta suscetibilidade à doença e por seu papel como sentinelas confiáveis na detecção da circulação viral.

Nesse contexto, além de sua função como sentinelas, os PNHs constituem também modelos experimentais essenciais para a compreensão da patogênese viral e o desenvolvimento de estratégias de controle da infecção, visto que muitos deles desenvolvem doença clínica e apresentam achados patológicos semelhantes aos observados na espécie humana. A proximidade filogenética entre humanos e PNHs — principalmente em relação aos mecanismos de infecção viral, resposta imune e manifestações clínicas — é um fator determinante para a escolha desses animais em estudos experimentais (ALMEIDA PR, et al., 2023).

Para Fernandes NCCA, et al. (2021), a diversidade entre as espécies de PNHs, com diferentes níveis de suscetibilidade à infecção e carga viral, fornece um espectro biológico para a investigação dos fatores que determinam a gravidade da infecção pelo vírus. Assim, levando em consideração as dificuldades éticas e práticas de conduzir estudos controlados em humanos, os modelos de infecção experimental em PNHs possibilitam não apenas a caracterização da resposta imunológica e dos danos histopatológicos, mas também a análise de novas estratégias vacinais, como indicado por Amanna IJ, et al. (2024) em sua pesquisa acerca das vacinas inativadas. Portanto, a pesquisa experimental com PNHs permanece um componente essencial para manter o equilíbrio dos ecossistemas, além de ser a melhor alternativa para compreender as relações entre humanos e patógenos compartilhados. Dessa forma, modelos experimentais com PNHs têm possibilitado elucidações precisas para o entendimento da FA sob diferentes perspectivas.

Do ponto de vista histopatológico, Guimarães A, et al. (2022) descreveram alterações específicas em PNHs infectados, como necrose de hepatócitos, presença de corpúsculos de Councilman e hemorragias hepáticas, que são padrões semelhantes às alterações observadas em humanos infectados pela FA. No âmbito imunológico e no desenvolvimento vacinal, Amanna IJ, et al. (2024) demonstraram que a vacinação de *Rhesus macaques* com uma formulação de vírus inativado por peróxido de hidrogênio levou a elevados títulos de anticorpos neutralizantes, correlacionando-se com a redução significativa da viremia e a prevenção da falência múltipla de órgãos induzida pelo vírus, sendo esses parâmetros fundamentais para avaliar a eficácia de imunógenos em estudos pré-clínicos. Fernandes NCCA, et al. (2021) complementam essa perspectiva ao pontuar que a resposta dos PNHs varia amplamente entre as espécies, com *Alouatta* spp. apresentando alta suscetibilidade e taxa de mortalidade, enquanto outros gêneros, como *Callithrix*, demonstram quadros de infecção mais discretos, cujas informações são essenciais para a interpretação dos dados epidemiológicos e experimentais. Assim, o uso de PNHs na pesquisa experimental é um facilitador tanto para o aprofundamento da compreensão patogênica da FA quanto para a validação de estratégias profiláticas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os PNHs desempenham um papel fundamental na compreensão da patogênese viral, na vigilância epidemiológica e no desenvolvimento de estratégias para o controle da infecção do VFA. A diversidade de espécies entre os PNHs, que apresentam diferentes níveis de suscetibilidade à infecção viral, possibilita a análise dos fatores determinantes para a gravidade da doença em ambiente controlado. Portanto, os PNHs são considerados o "padrão-ouro" para a caracterização da resposta imunológica e dos danos histopatológicos, assim como para a produção de novas estratégias vacinais. O uso de PNHs em pesquisas apresenta algumas desvantagens, como os custos elevados, a necessidade de manejo especializado e as regulamentações éticas rigorosas, que podem limitar e influenciar os resultados experimentais.

REFERÊNCIAS

1. ABREU FVSD, et al. Survey on non-human primates and mosquitoes does not provide evidences of spillover/spillback between the urban and sylvatic cycles of yellow fever and Zika viruses following severe outbreaks in southeast Brazil. Viruses, 2020; 12(4), 364.
2. ALMEIDA PR, et al. Aedes-borne orthoflavivirus infections in neotropical primates–Ecology, susceptibility, and pathogenesis. Experimental Biology and Medicine, 2023; 248(22), p. 2030-2038.
3. AMANNA IJ, et al. Development of a hydrogen peroxide-inactivated vaccine that protects against viscerotropic yellow fever in a non-human primate model. Cell Reports Medicine, 2024; 5(7).
4. ANDRADE MDS, et al. Real-time genomic surveillance during the 2021 re-emergence of the yellow fever virus in Rio Grande do Sul State, Brazil. Viruses, 2021; 13(10), 1976.
5. BARRETT AD, MONATH TP. Epidemiology and ecology of yellow fever virus. Adv. Virus Res., 2003; 61, 291–315.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Febre Amarela. Brasília: Ministério da Saúde, 2025. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/f/febre-amarela#:~:text=No%20ciclo%20silvestre%2C%20os%20primatas,apresenta%2Dse%20como%20hospedeiro%20acidental. Acesso em: 19 mar. 2025.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia de vigilância de epizootias em primatas não humanos e entomologia aplicada à vigilância da febre amarela. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_epizootias_primatas_entomologia.pdf. Acesso em: 11 mar. 2025.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único [recurso eletrônico]. 3ª. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf. Acesso em: 11 mar. 2025.
9. CANUTO LT, OLIVEIRA AAS. Métodos de revisão bibliográfica nos estudos científicos. Psicol. rev., 2020; 26(1), 83-102.
10. CUNHA MS, et al. Possible non-sylvatic transmission of yellow fever between non-human primates in São Paulo city, Brazil, 2017-2018. Scientific Reports, 2020; 10(1), 15751.
11. FERNANDES NCCA, et al. Differential yellow fever susceptibility in new world nonhuman primates, comparison with humans, and implications for surveillance. Emerging Infectious Diseases, 2021; 27(1), 47.
12. FERREIRA MS, et al. Experimental yellow fever in the squirrel monkey (Saimiri spp.): hematological, biochemical, and immunological findings. Viruses, 2023; 15(3), 613.
13. GOES JJ, et al. Yellow fever transmission in non-human primates, Bahia, Northeastern Brazil. PLoS Neglected Tropical Diseases, 2020; 14(8): e0008405.
14. GUIMARÃES A, et al. Epidemiologic profile and histopathological findings in Neotropical Primates during and after the yellow fever outbreak in Espírito Santo, Brazil. Anais da Academia Brasileira de Ciências, 2022; 94: e20211229.

15. MARES-GUIA MAMD, et al. Yellow fever epizootics in non-human primates, Southeast and Northeast Brazil (2017 and 2018). Parasites & Vectors, 2020; 13, 1-8.
16. MENDES KDS, et al. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto & Contexto-Enfermagem, 2008; 17, 758-764.
17. MUKHERJEE P, et al. Role of Animal Models in Biomedical Research: A Review. Laboratory Animal Research, 2022; 38(1), 18.
18. ROMAN AR, et al. Revisão Integrativa de Pesquisa Aplicada à Enfermagem. Cogitare Enfermagem, 1998; 3(2), 109-12.
19. SACCHETTO L, et al. Neighbor danger: Yellow fever virus epizootics in urban and urban-rural transition areas of Minas Gerais state, during 2017-2018 yellow fever outbreaks in Brazil. PLoS Neglected Tropical Diseases, 2020; 14(10): e0008658.
20. SILVA NIO, et al. Recent sylvatic yellow fever virus transmission in Brazil: the news from an old disease. Virology Journal, 2020; 17, 1-12.