



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DO MARAJÓ – BREVES
FACULDADE DE CIÊNCIAS NATURAIS

MARIA EMÍLIA DE OLIVEIRA HIGINO

**FEBRE AMARELA: ASPECTOS CLÁSSICOS E UMA VISÃO DO CENÁRIO
ATUAL – REVISÃO DE LITERATURA**

BREVES-PA
2018

MARIA EMÍLIA DE OLIVEIRA HIGINO

**FEBRE AMARELA: ASPECTOS CLÁSSICOS E UMA VISÃO DO
CENÁRIO ATUAL – REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Ciências Naturais da Universidade Federal do Pará, como requisito parcial para obtenção do grau de Licenciado em Ciências Naturais.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Nívia Magalhães da Silva Freitas.

**BREVES-PA
2018**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará**
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

H634f Higino, Maria Emília de Oliveira.
Febre amarela : aspectos clássicos e uma visão do cenário atual –
revisão de literatura / Maria Emília de Oliveira Higino. — 2018.
67 f. : il. color.

Orientador(a): Prof^a. Dra. Nívia Magalhães da Silva Freitas
Trabalho de Curso (Graduação) - Universidade Federal do Pará,
Campus Universitário de Breves, Faculdade de Ciências Naturais,
Breves, 2018.

1. Febre amarela. 2. Epidemiologia. 3. Revisão da literatura. I. Título.

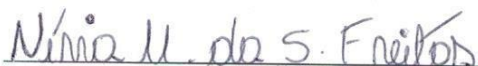
CDD 614.532

MARIA EMÍLIA DE OLIVEIRA HIGINO

FEBRE AMARELA: ASPECTOS CLÁSSICOS E UMA VISÃO DO
CENÁRIO ATUAL – REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Ciências Naturais da Universidade
Federal do Pará, como requisito parcial para
obtenção do grau de Licenciado em Ciências
Naturais, aprovado com o conceito Excelente.

Comissão examinadora:



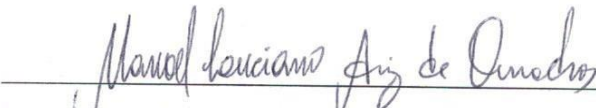
Prof.^a Dr.^a Nívia Magalhães da Silva Freitas (Orientadora)

FACIN – CUMB, UFPA



Prof.^a Dr.^a Lilian Cristina Macedo (Titular)

FACIN – CUMB, UFPA



Prof. Msc. Manoel Luciano Aviz de Quadros (Titular)

IFPA – CAMPUS BREVES

Breves (PA), 31 de agosto de 2018.

Aos meus pais, por estarem comigo em todos os momentos e pelo apoio incondicional.

Ao meu companheiro de vida, meu amor, Tardelly, por me conceder um novo modo de pensar, e ao invés de me aceitar como eu sou, me fez descobrir que poderia ser uma pessoa muito melhor.

AGRADECIMENTOS

Acima de tudo agradeço a Jeová Deus, por ter me concedido bondosamente a paz mental que necessitava para o desenvolvimento e conclusão deste trabalho.

À minha mãe Maria de Nazaré Oliveira, e ao meu pai José Maria Higino da Cruz, por sempre me apoiarem em todas as minhas escolhas. Sem a ajuda e o incentivo deles eu jamais atingiria essa conquista.

Agradeço ao meu namorado Tardelly Evangelista da Silva, que foi o meu maior apoiador durante todo este trabalho, por me inspirar e me incentivar a sempre buscar o meu melhor, pelo seu exemplo de perseverança e superação que é contagiante. Obrigada pelo terno companheirismo.

Agradeço a minha sobrinha Sophie Victoria, por me possibilitar muitos momentos de descontração quando estava sob tensão devido ao árduo trabalho que é escrever uma revisão de literatura. Aos meus irmãos, Rodney, Michelle, Hellen e Diana pela ajuda, pelo apoio. Sei que independente do que aconteça posso sempre contar com vocês.

Agradeço a minha querida orientadora, Nívia Magalhães da Silva Freitas, pela paciência durante a produção deste trabalho e por todos os ensinamentos. A professora Lilian Cristina Macedo que colaborou na produção desta tarefa por disponibilizar referencial teórico.

Agradeço aos meus colegas de turma Heibe, Yasmim, Carlos Eduardo que fizeram parte de vários grupos de trabalho e nunca mediram esforços para me ajudar no decorrer do curso. Também agradeço a outro colega, Alan Erick, que se disponibilizou a me ajudar na formatação das referências deste presente trabalho.

Muito obrigada a todos!

O amor é paciente e bondoso. O amor não é ciumento. Não se gaba, não é orgulhoso, não se comporta indecentemente, não procura os seus próprios interesses, não se irrita com facilidade. Não leva em conta o dano. Não se alegra com a injustiça, mas se alegra com a verdade. Suporta todas as coisas, acredita em todas as coisas, espera todas as coisas, persevera em todas as coisas. O amor nunca acaba.

1 carta aos coríntios 13: 4-8

RESUMO

Trata-se de uma revisão de literatura, com abordagem qualitativa, a respeito da febre amarela. O objetivo da pesquisa foi descrever os aspectos clássicos da doença, a saber: contexto histórico, etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, clínica, exames, achados laboratoriais de importância no diagnóstico, tratamento e prevenção. Dando destaque especificamente aos principais surtos que ocorreram no Brasil desde 2000 e que causaram as ampliações das áreas de risco de febre amarela, em virtude da transmissão da doença em regiões que não registravam casos há muitos anos, realizamos também a descrição da mais recente epidemia de febre amarela ocorrida no território Brasileiro, suas consequências e o eventual risco de reurbanização da doença no país. A pesquisa bibliográfica foi realizada por meio de consultas a artigos científicos, documentos oficiais brasileiros e documentos produzidos pela Sociedade Brasileira de Infectologia disponível na internet, além de livros impressos. Consideramos que existe um referencial bibliográfico considerável disponível para consulta na internet, apesar dos trágicos eventos ocorridos com os macacos, animais considerados sentinelas da doença.

Palavras-chaves: Febre amarela, Epidemiologia, Revisão da literatura.

ABSTRACT

This is a literature review, with a qualitative approach, regarding yellow fever. The objective of the study was to describe the classical aspects of the disease, namely: historical context, etiology, epidemiology, pathophysiology, clinical, laboratory findings and important findings in diagnosis, treatment and prevention. With particular emphasis on the major outbreaks that have occurred in Brazil since 2000 and which have caused the extensions of yellow fever risk areas, due to the transmission of the disease in regions that did not register cases for many years, we will also describe the most recent epidemic of yellow fever occurred in the Brazilian territory, its consequences and the eventual risk of reurbanization of the disease in the country. The bibliographic research was carried out through consultations to scientific articles, official brazilian documents and documents produced by the Brazilian Society of Infectology available on the Internet, as well as printed books. We consider that there is a considerable bibliographical reference available for consultation on the Internet, despite the tragic events that occurred with monkeys, animals considered sentinels of the disease.

Keywords: Yellow fever, Epidemiology, Literature review .

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Evolução das áreas de risco a febre amarela com o decorrer dos anos.....	29
Figura 2 -	Cobertura vacinal contra febre amarela de 2017.....	32
Figura 3 -	<i>Aedes aegypti</i> transmissor da febre amarela urbana.....	35
Figura 4 -	Ciclos de transmissão da febre amarela.....	36
Figura 5 -	<i>Haemagogus janthinomys</i> , um dos principais vetores da febre amarela silvestre no Brasil.....	37
Figura 6 -	Mosquito do gênero <i>Sabethes spp.</i> , vetor secundário da febre amarela silvestre no Brasil.....	38
Figura 7 -	Primatas não humanos neotropicais. A- Bugios ou guaribas (gênero <i>Alouatta</i>). B- Saguí (gênero <i>Callithrix</i>). C – Macaco-Prego (gênero <i>Cebus</i>).....	40
Figura 8 -	Padrão histopatológico de fígado na febre amarela. A- Microfotografia de fígado normal. B- Microfotografia do fígado de um paciente com febre amarela fatal. Os principais achados microscópicos são as extensas apoptoses dos hepatócitos (as principais células do órgão – seta azul) e uma reação inflamatória portal (seta verde). Em comparação com a imagem A, pode-se observar a completa desorganização do tecido hepático.....	47
Figura 9 -	Sintomatologia da febre amarela.....	51

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- SNFA – Sistema Nacional contra Febre Amarela
- DNERu – Departamento Nacional de Endemias Rurais
- PNH – Primatas não humanos
- SUS – Sistema Único de Saúde
- MS – Ministério da Saúde
- OPAS – Organização Pan-americana de Saúde
- OMS – Organização Mundial da Saúde
- FAU – Febre amarela urbana
- FAS – Febre amarela silvestre

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	13
2.1	OBJETIVO GERAL.....	13
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
3	BREVE HISTÓRICO DA FEBRE AMARELA NO BRASIL E DE SUAS DESCOBERTAS AO LONGO DOS ANOS	14
4	ETIOLOGIA	25
5	EPIDEMIOLOGIA	27
5.1	REGIÕES AFETADAS E ÁREAS DE RISCO.....	28
5.2	COBERTURA VACINAL.....	31
5.3	GRUPOS AFETADOS.....	33
5.4	CICLOS DE TRANSMISSÃO.....	34
5.4.1	Ciclo urbano	34
5.4.2	Ciclo silvestre	36
5.5	HOSPEDEIROS VERTEBRADOS.....	39
5.6	VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA.....	41
5.6.1	Sazonalidade da febre amarela	41
5.6.2	Vigilância de casos humanos	43
5.6.3	Vigilância de epizootias em primatas não humanos	43
5.6.4	Vigilância entomológica	44
6	PATOGENIA	45
7	QUADRO CLÍNICO	49
8	DIAGNÓSTICO	52
8.1	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	52
8.2	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	55
9	TRATAMENTO	55
10	PREVENÇÃO	57
11	CONCLUSÃO	59
	REFERÊNCIAS	61

1 INTRODUÇÃO

A febre amarela é uma doença hemorrágica viral causada por um arbovírus e transmitida por mosquitos infectados. Na América ela possui dois ciclos epidemiológicos distintos, um silvestre e urbano. No ciclo urbano o homem é o único hospedeiro com importância epidemiológica, sendo este infectado por vetores *Aedes aegypti*, Linnaeus, 1762; Já em seu ciclo silvestre, os primatas não humanos são os principais hospedeiros e amplificadores do vírus, a transmissão se dá por pernilongos do gênero *Haemagogus*, Dyar, 1921; e *Sabethes*, Theobald, 1903; O homem se torna hospedeiro acidental. É uma enfermidade que possui grande importância, por sua gravidade clínica e elevado potencial de disseminação em áreas urbanas (BRASIL, 2004 b; 2018 m).

A infecção amarílica constitui a febre hemorrágica viral original, a primeira descrita no planeta. Foi uma das doenças mais temidas pela humanidade, com capacidade para levar a devastação em quase todos os continentes. E ainda hoje é um agravo que causa grande receio na sociedade moderna (World Health Organization, 2007). Essa pestilência é um dos problemas que historicamente mais influenciou a política de saúde e saneamento em nosso país, devido sua gravidade e aos problemas econômicos que as epidemias causavam em importantes centros urbanos (TOMORI, 1999).

No início do século XX, essa doença era a principal endemia do Brasil, mas com as descobertas de sua etiologia, epidemiologia e prevenção, foram possíveis adotar medidas específicas de combate e assim a forma urbana foi erradicada em 1942. Sua transmissão ficou restrita apenas a ambientes silvestres, pois nessa modalidade não é possível erradicá-la. Porém, houve uma redução drástica de casos humanos registrados, principalmente devido ao desenvolvimento da vacina antiamarílica no Estados Unidos em 1936. Desde então, o sistema de vigilância epidemiológica vem sendo aprimorado com o objetivo de manter a doença sob controle reduzindo, portanto, o número de casos (JUNIOR, 2001; BRASIL, 2017 d).

Esta enfermidade ainda é tratada de forma diferenciada pelos organismos internacionais de saúde, o que impõe pronta notificação de qualquer evento suspeito que sinalize a circulação do vírus em uma área. E por apresentar grande potencial epidêmico, geralmente com altas taxas de letalidade durante os surtos, bem como por seus impactos adversos sobre o turismo e o comércio, reveste-se de grande relevância como problema de saúde pública (BRASIL, 2004 a).

Enquanto o vetor *A. aegypti* continuava erradicado havia uma eventual segurança quanto a não retomada de casos urbanos. Contudo, o território brasileiro voltou a ser infestado

por esse mosquito, principalmente em áreas com grande contingente populacional trazendo novamente à tona o risco de reurbanização da doença em nosso país. Sobretudo, devido ao fato de moradores das cidades adentrarem nas matas por motivos de trabalho, lazer, estudo dentre outros, onde existe o ciclo silvestre de febre amarela. Caso ocorra contaminação nesse ambiente, o indivíduo ao retornar para sua casa pode servir de fonte de infecção para o mosquito urbano e desse modo dar início a ciclos urbanos da infecção (BRASIL, 2002; 2017 c).

Mesmo não havendo mais ocorrências de casos urbanos, a forma silvestre continua sendo um importante problema de saúde pública que precisa ser estudado e discutido. O Brasil possui a maior área enzoótica de febre amarela do mundo, e desde o ano de 2000 essa área vem aumentando. Pois durante os últimos anos ocorreram surtos de infecção amarílica em regiões que não registravam casos há décadas e acreditavam que nesses locais não havia circulação do vírus, assim sendo, gradualmente a organização mundial da saúde foi expandindo as áreas de risco (BRASIL, 2018 b).

O Brasil têm sofrido o maior surto de febre amarela silvestre de sua história, os casos confirmados somam-se 1.266, todos registrados em grandes centros urbanos em que a população não recebia recomendação para vacinação e que se encontram infestados por mosquitos *A. aegypti*. Portanto, podemos notar que os riscos de reurbanização da doença são reais, e que precisam ser discutidos pela sociedade como um todo em busca de melhorias para saúde pública e conseqüentemente para a população (BRASIL, 2018 g).

Atrelado a isto, tem-se a marginalização das espécies de macacos, que por serem os primeiros a indicar um possível surto, ou seja, apresentando os sinais da doença antes de humanos, são atacados e mortos por eles. No surto atual da febre amarela houveram inúmeras mortes de macacos por mão humanas devido a desinformação. Desta forma, diante do cenário atual da febre amarela no Brasil, torna-se fundamental e necessário levar informações concretas a população sobre os aspectos da doença, bem como conscientizar, para que os indivíduos possam entender a gravidade dessa infecção, sua alta letalidade, e assim possam se prevenir por meio da vacinação (BRASIL, 2017 c; 2018 f).

Trata-se de uma revisão de literatura, com abordagem qualitativa, a respeito da febre amarela. A pesquisa bibliográfica foi realizada por meio de consultas a artigos científicos, documentos oficiais brasileiros e documentos produzidos pela Sociedade Brasileira de Infectologia disponível na internet, além de livros impressos. No próximo tópico abordaremos os objetivos gerais e específicos da pesquisa.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho teve como objetivo geral abordar os aspectos clássicos da febre amarela em seu ciclo urbano e silvestre, além de apresentar a situação atual da doença no território brasileiro.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Disponibilizar material completo para consulta de licenciandos e professores de Ciências que são profissionais que estarão/ estão nas escolas contribuindo para veiculação de informações corretas sobre a doença;
- Sumarizar o histórico da febre amarela no Brasil e o desenvolvimento da informação sobre esta patologia ao longo dos anos;
- Apresentar e descrever a etiologia da febre amarela;
- Abordar os principais aspectos epidemiológicos da infecção, principalmente no Brasil;
- Descrever o modo como o vírus causador da doença agride o organismo e causa lesões e disfunções das células e tecidos, produzindo assim os sintomas da enfermidade;
- Sinalizar os sintomas gerais da infecção amarílica, desde quadros leves a malignos, descrevendo os exames mais utilizados para diagnóstico e tratamento da doença;
- Apresentar os meios utilizados para a prevenção.

3 BREVE HISTÓRICO DA FEBRE AMARELA NO BRASIL E DE SUAS DESCOBERTAS AO LONGO DOS ANOS

O primeiro surto de febre amarela que se tem registro ocorreu em Yucatán no México em 1648, e está registrado em um manuscrito maia. Este é o primeiro relato detalhado e completo de sinais e sintomas no qual se pode concluir que provavelmente se tratava da febre amarela. Posteriormente, a moléstia se espalhou por várias regiões do globo, acometendo as populações das Antilhas, América Central, Golfo do México, litoral do Brasil e América do Norte (FRANCO, 1969; BRASIL, 2018 i).

Apesar de haver conhecimento de onde possivelmente figurou o primeiro caso da doença, não se podia afirmar exatamente sua origem, e diversas teorias errôneas se formaram com o decorrer dos anos. Dentre tantas ideias, houve uma indagação do que atualmente é um fato comprovado; o agente causador do mal amarílico poderia ter se originado na África, mas como a doença só foi identificada nesse continente em 1778 em São Luiz do Senegal, essa teoria na época não foi tão aceita (FRANCO, 1969).

A primeira epidemia de febre amarela que ocorreu no Brasil foi em 1685 no Recife, para onde o vírus teria sido levado por barcos procedentes de São Tomé (África), com escala em São Domingos nas Antilhas, onde a moléstia afetava a população. A enfermidade permaneceu na capital de Pernambuco por pelo menos dez anos. Logo depois, em 1686 irrompeu uma epidemia em Salvador, (Bahia) e a doença permaneceu ali até meados de 1692, deixando cerca de 25.000 doentes e 900 mortos (TEIXEIRA, 2001).

Naquela época acreditava-se que a doença era transmitida ao homem por meio do ar, através de odores fétidos provenientes de matéria orgânica em decomposição, a *teoria miasmática* como se chamava. Era também considerada uma doença contagiosa, assim, os indivíduos acometidos pela moléstia eram isolados da sociedade. Essas possíveis causas da doença foram objetos de estudo por longos anos. E com base nessas perspectivas, as práticas de saúde pública centralizavam-se fundamentalmente no controle do meio ambiente (COSTA- ANTUNES *et al.*, 2011).

Em 1691 foi dado início a primeira campanha profilática, com o objetivo de controlar a doença no Brasil. Essa campanha foi elaborada por João Ferreira da Rosa, médico português, e executada pelo Marquês de Monte Belo, governador da então capitania de Pernambuco. O foco era a desinfecção do ar, acendendo fogueiras e defumando as casas, cemitérios, ruas e praças, além de manter os doentes isolados (FRANCO, 1969). Apesar

dessas medidas serem equivocadas, a campanha obteve os resultados esperados e se tornou a base do modelo das estratégias de vigilância e controle que se seguiriam (COSTA-ANTUNES *et al.*, 2011).

A infecção amarílica desapareceu em sua forma epidêmica por mais de meio século. Foi então que em 1849, surgiu uma epidemia em Salvador, que foi atribuída à chegada de um navio americano que ao ancorar não cumpriu as exigências impostas pela “carta de saúde”, esta continha normas de higienização estabelecidas durante a campanha profilática de João Ferreira da Rosa. A partir daí a doença se propagou de norte a sul do Brasil, atingindo as principais capitais, apenas um ano mais tarde em 1850 o estado do Rio de Janeiro foi atingido levando a óbito cerca de 4.160 pessoas (BENCHIMOL, 2001).

A doença amarílica era um grave problema de saúde naquela época, e no esforço de tentar controlá-la em março de 1850 a Secretaria de Estado de Negócios do Império instituiu um “regulamento sanitário”. Assim com o êxito da campanha, o governo disseminou a profilaxia por todo país e no decorrer de alguns anos foi ficando cada vez mais especializada em cada região, as medidas utilizadas eram semelhantes à campanha de 159 anos atrás (BENCHIMOL, 2001).

O aparecimento súbito da doença geralmente se dava em épocas de verão e para explicar esse acontecimento muitos médicos publicaram artigos na primeira metade da década de 1870, estes apontavam diversos fatores topográficos e atmosféricos envolvidos nas ocorrências de febre amarela. Os médicos sempre buscavam relacionar o meio ambiente em suas teorias alegando que o calor, as chuvas corriqueiras e os níveis de ozônio na atmosfera contribuíam diretamente para ocorrência de quadros da moléstia (TEIXEIRA, 2001).

Não sendo ainda conhecida a forma de transmissão pelo mosquito, podemos concluir que a febre amarela era um grande mistério para os médicos e para a saúde pública. O modelo de vigilância da época consistia na observação sistemática e ativa de casos suspeitos ou confirmados da doença e de seus contatos, além disso, buscava vigiar e quarentenar o indivíduo, sem interferir no coletivo (COSTA-ANTUNES *et al.*, 2011). A crença de que a infecção amarílica era contagiosa só cessou com as descobertas de Pasteur que abriram novos campos para estudar a etiologia das doenças, assim, as especulações em torno da febre amarela passaram a orientar-se por microrganismos (TEIXEIRA, 2001).

As descobertas de Pasteur e seus trabalhos deram início ao campo de conhecimento da microbiologia. A importância de Pasteur do ponto de vista teórico é notável, pois ele respondeu a importantes indagações sobre o ciclo da vida e da morte na natureza ao considerar os fenômenos da fermentação e da putrefação. Assim, médicos no mundo todo

começaram a investigar e a formar teorias sobre a etiologia amarílica. Esses agentes da saúde acreditavam indubitavelmente que micro germes eram o agente etiológico da febre amarela. Muitos foram os pesquisadores que desenvolveram vários estudos que apontavam bactérias como possíveis causadoras da febre amarela, essa crença durou cerca de vinte anos (TEIXEIRA, 2001).

Foi então o Dr. Carlos Juan Finlay, residente do país de Cuba, em 1881 que apresentou a teoria da transmissão da febre amarela pelo mosquito. Ele observou as regiões que configuravam casos da doença e percebeu que nesses locais o mosquito também se encontrava disseminado em grande escala. Desse modo, ele estudou essa teoria e testou-a em cinco voluntários que deixaram ser picados por mosquitos propositalmente e acabaram por adoecer, e por fim Finlay obteve os resultados esperados. O pesquisador apresentou sua teoria na Conferência Sanitária Internacional em Washington, implicando o mosquito como transmissor da enfermidade (TEIXEIRA, 2001).

Porém, seu trabalho foi considerado irrelevante por seus colegas, pois para provar que o *Culex fasciatus*, hoje conhecido como *A. aegypti*, espécie do mosquito que ele afirmava ser o transmissor da febre amarela eram necessárias investigações mais profundas (Rezende, 2009). Durante vinte anos os trabalhos de Finlay não obtiveram impacto sobre a sociedade como um todo e foi somente a partir da comprovação dos estudos do médico britânico Ronald Ross em 1898, onde implicava o mosquito como hospedeiro intermediário do parasito da malária que foi possível supor que na transmissão da febre amarela também acontecia o mesmo (BENCHIMOL, 2001).

Nesse contexto, o médico Walter Reed recebeu a incumbência de estudar a etiologia e profilaxia da doença no ano de 1900 após a guerra hispano-americana onde vários soldados morreram vitimados pela febre amarela em Cuba, assim ele retomou a teoria de Finlay. Utilizando-se de experimentações com indivíduos que se propuseram a ficar de quarentena e posteriormente serem picados por mosquitos, assim estes ficaram doentes, outros tiveram contato direto com roupas sujas de vômito e fezes de pessoas enfermas e não contraíram a infecção. Reed então apresentou no Congresso Pan-Americano realizado em Havana (Cuba) em 1901 um relatório descrevendo as experimentações realizadas e os resultados obtidos e dessa forma, ele conseguiu provar que a febre amarela era transmitida através do mosquito *C. fasciatus* e que a mesma não era contagiosa (TEIXEIRA, 2001).

As descobertas de Reed não pararam por aí, alguns meses depois o pesquisador realizou uma nova experiência; injetou em três pessoas, subcutaneamente um soro diluído e

filtrado de sangue retirado de um paciente infectado experimentalmente por febre amarela, assim duas pessoas apresentaram sintomas, tal fato veio provar pela primeira vez na história que um microrganismo ultramicroscópico era causador de uma doença humana (Franco, 1969). Porém, na ocasião esta descoberta não trouxe surpresa, foi só mais tarde que tais observações a respeito do agente etiológico da febre amarela foram devidamente reconhecidas.

A partir dos trabalhos concluídos de Walter Reed, a transmissão da febre amarela também foi minuciosamente investigada no Brasil por Emílio Ribas e Adolfo Lutz, dois famosos médicos paulistas. Estes repetiram os experimentos realizados em Cuba e comprovaram a autenticidade da teoria de Reed. Com isso, Emílio Ribas organizou uma campanha profilática com o objetivo de combater o mosquito transmissor. As medidas tomadas por Ribas tiveram bons resultados e extinguiram as epidemias do estado de São Paulo em 1904 (JUNIOR, 2001).

O mosquito transmissor da febre amarela urbana recebeu muitos nomes com o decorrer dos anos, em 1901 foi retirado o gênero *Culex* e identificado como *Stegomyia fasciata*, e assim permaneceu durante muitos anos, só a partir de 1926 que passou a ser nomeado *Aedes aegypti*, como conhecemos atualmente (BRASIL, 2016 a).

Em meados do século XX, a febre amarela ocorria em grande escala no Rio de Janeiro, a extinção dessa infecção era o problema de maior importância sobre todos os aspectos, até mesmo econômico. Com isso, em 1903 foi nomeado como diretor geral de saúde pública o médico e pesquisador Oswaldo Cruz que travaria luta para eliminar a doença da capital do país (BENCHIMOL, 2001).

Com conhecimentos sólidos sobre a transmissibilidade da doença e que a mesma não era contagiosa, Oswaldo Cruz elaborou bases técnicas concretas para o novo serviço de profilaxia que tinha como principal foco a vigilância e a eliminação do mosquito transmissor. O trabalho foi organizado com equipes de vigilância rígidas que entravam nas casas a procura de focos do vetor. As equipes sanitárias davam orientações e esclarecimentos à população sobre como evitar a doença, contando com a participação de todos para eliminar os mosquitos (LOWY, 2006).

Dentre as medidas de monitoramento, estava à busca por casos suspeitos da doença e ao serem encontrados deveriam ser notificados imediatamente ao serviço de profilaxia para que estes dedetizassem a casa e os arredores, e para os doentes serem encaminhados para um hospital referência em atendimento a pessoas acometidas por infecção amarílica. Estes

também seriam isolados em leitos com telas de malha fina para impedir que fossem picados por mosquitos e assim disseminar a doença. Em seguida eram elaborados relatórios estatísticos de casos confirmados e da supervisão das residências (LOWY, 2006).

Portanto, essas ações enérgicas continuas chefiadas por Cruz, em apenas alguns anos os casos de febre amarela diminuíram, até que em 1909 a infecção foi eliminada da capital federal. O modelo profilático Oswaldiano se seguiu durante alguns anos, até que a febre amarela perdeu seu caráter epidêmico no Brasil. Com esses resultados o governo colocou em segundo plano as rigorosas fiscalizações do vetor, os recursos para tal finalidade diminuíram, e por consequência o serviço de profilaxia ficou descuidado. Pouco tempo depois os mosquitos voltaram a se reproduzir nas cidades, e novos surtos da infecção ocorreram principalmente nas capitais (BENCHIMOL, 2001).

Sendo uma enfermidade de etiologia desconhecida durante longo período e por não haver terapêutica eficaz para combatê-la, os pesquisadores buscavam a causa dos sintomas da doença e para isto realizavam necropsias nos cadáveres de indivíduos vítimas da febre amarela. A contribuição brasileira foi grande nesse sentido. Rocha da Lima publicou em 1912 sua pesquisa que discorria sobre a anatomia patológica do fígado na ocorrência de febre amarela, onde os resultados demonstravam que ocorria no órgão uma necrose lóbulo hepática específica, que só era observada na infecção amarílica. Em suma, o seu conceito de hepatite amarílica foi amplamente aceito por vários patologistas de renome da época, e ainda hoje os resultados dos seus estudos são aceitos como básicos para o diagnóstico da doença (FRANCO, 1969).

O governo brasileiro objetivou aumentar ainda mais seus conhecimentos sobre a febre amarela com o anseio de erradicá-la do Brasil e para isso contratou em 1923 a Divisão Sanitária Internacional da Fundação Rockefeller para estudar o problema da doença no Brasil (Lowy, 2006). A Fundação Rockefeller teve contribuição primordial em várias descobertas principalmente com relação à epidemiologia da enfermidade.

Ainda naquele ano o Dr. A. W. Walcott chegou em terras brasileiras para dirigir o serviço de combate ao *Aedes aegypti*, naquela época ainda se acreditava que eliminado o mosquito das cidades litorâneas os outros focos da moléstia se extinguiriam automaticamente. Desse modo, foi constatada febre amarela somente na Bahia e no Ceará e apenas nesses estados foram realizados o serviço de profilaxia, que eram semelhantes às campanhas Oswaldianas, assim, apenas algum tempo depois foram encerrados os trabalhos com resultados positivos (LOWY, 2006).

Porém, logo após a aparente vitória, novos casos da doença eclodiram em vários outros estados (1925), atribuídos ao movimento de tropas do exército não imunes, este surto levou a febre amarela novamente a capital do país, que foi palco de uma grande epidemia nos anos 1928 a 1929. Contudo, o governo reconheceu a necessidade de combate contínuo febre amarela e assim foi mantido o contrato com a Fundação Rockefeller e renovado até 1939 (BENCHIMOL, 2001).

Entre os anos de 1926 a 1927 membros da Fundação Rockefeller estudaram na Nigéria o agente etiológico da febre amarela, e buscavam um animal que fosse suscetível à moléstia e apresentasse sintomas semelhantes aos dos seres humanos. Durante as pesquisas inocularam diversos animais, como porquinhos da Índia, cães, gatos, cabras, dentre outros, mas nenhum desses trouxeram resultados satisfatórios. Entretanto, em 1928 a infecção foi transmitida com sucesso a *Macacus rhesus* e *Macacus sinicus* ambos originados da Índia. As investigações em seus tecidos e em seu sangue revelaram um vírus filtrável comprovando assim as observações feitas por Walter Reed anos atrás (BENCHIMOL, 2001).

A partir daí, a Fundação começou a utilizar símios como cobaias para descobrir se uma pessoa já tinha em algum momento de sua vida contraído a infecção. O experimento era realizado através da prova de neutralização que consistia em injetar o soro do sangue da pessoa em questão em um macaco, sendo 24 horas depois o mesmo animal inoculado com um sangue virulento. Se o animal resistisse a essa inoculação de vírus amarelo, significava que o soro nele injetado o protegia e, portanto, provinha de um paciente que tivera febre amarela e estava imune; se o macaco injetado morria, era porque o soro não tinha propriedades anti-amarelas e provinha de um indivíduo que não havia sido acometido pela moléstia (BENCHIMOL, 2001).

Algum tempo depois os primatas não humanos foram substituídos por camundongos para a realização da prova de proteção devido ao seu custo e por ser um animal difícil de manejar em laboratório. O fato de um indivíduo já ter contraído a infecção amarela sem saber para nós hoje é algo normal, pois a razão disso está que na maioria das vezes a população nativa contrai febre amarela na sua forma benigna, assim passa despercebida pelo doente e pelo médico que pode confundir-la com outras doenças (LOWY, 2006).

Trabalhos com a prova de neutralização foram concluídos em 1935. Entretanto, durante os anos de pesquisas, alguns resultados trouxeram surpresa para a saúde pública, pois foi constatado muitos casos da enfermidade em regiões que até então acreditavam não existir

a circulação do vírus. Com exceção de alguns estados do Sul, ficou comprovado que a epidemia era amplamente distribuída em quase todo o Brasil (FRANCO, 1969).

Os pesquisadores começaram a perceber que a epidemiologia da doença não obedecia a regras antigas, onde acreditava-se que era uma enfermidade propriamente de cidades grandes, pois mesmo eliminando os focos das metrópoles a infecção persistia. Era necessário então estudos mais profundos em cidades pequenas. Assim, a Fundação Rockefeller intensificou suas pesquisas para descobrir os pontos ainda enigmáticos da febre amarela (BENCHIMOL, 2001).

Após inúmeros casos da doença em regiões de mata, sob o comando do Dr. Fred L. Soper a equipe Rockefeller realizou várias análises epidemiológicas no vale de Canaã, estado do Espírito Santo, estas constataram em 1932 a existência de uma nova modalidade da doença, que o médico chamou de ciclo rural sem o *A. aegypti*, e mais tarde ficou conhecido como ciclo silvestre da infecção amarílica (FRANCO, 1969). Essas descobertas puseram fim à crença que a enfermidade só se manifestava em metrópoles, e deram novos rumos a profilaxia e epidemiologia da febre amarela.

Com a descoberta do ciclo silvestre a Fundação Rockefeller realizou várias pesquisas em busca de tentar encontrar o vetor da doença e seus hospedeiros, e assim compreender a área onde estes deveriam abranger e onde poderiam disseminar a nova modalidade da doença. As provas de neutralização passaram a ser utilizadas também com o intuito de avaliar a imunidade de animais silvestres, com esses exames foi possível descobrir o importante papel de primatas não humanos na cadeia epidemiológica. Além disso, a fundação realizou também pesquisas entomológicas com a finalidade de descobrir quais mosquitos estariam implicados na transmissão da febre amarela silvestre. Durante o surto no vale de Canaã as pesquisas entomológicas indicaram que o mosquito *Aedes scapularis* poderia estar envolvido na transmissão silvestre da enfermidade (FRANCO, 1969).

A partir do ano 1938 ficou comprovado que mosquitos *Haemagogus capricorni*, *Aedes leucocelaenus*, e o *Aedes fluviatilis* poderiam ser os transmissores silvestres naturais. Mais tarde, o *Haemagogus spegazzinii spegazzinii*, e *Haemagogus spegazzinii falco* foram também implicados. Anos depois foi verificada a espécie *Sabethes chthropterus* como transmissora da febre amarela. Em 1967 na Amazônia foi encontrado o *Aedes fulvus* naturalmente infectado pelo vírus (FRANCO, 1969). Descobertas como estas demonstraram que a febre amarela silvestre era de ocorrência comum e que a forma urbana é uma forma exótica da enfermidade, totalmente paradoxal ao que se acreditava.

Assim, fazia-se necessário achar uma forma de controlar a doença nas regiões onde o *A. aegypti* não entra no ciclo de transmissão, já que a forma silvestre da enfermidade era então a sua modalidade usual. Foi nesse cenário que os pesquisadores concentraram seus estudos em torno de uma possível vacina antiamarílica, pois essa seria a única medida profilática eficaz nas regiões de mata onde há uma variedade de espécies de mosquitos transmissores (BENCHIMOL, 2001), estes acreditavam também que por meio dessa medida poderiam até mesmo futuramente erradicar a doença do país.

As descobertas da suscetibilidade de macacos *Rhesus* e posteriormente de camundongos ao agente causador da febre amarela foram fatores decisivos para as primeiras tentativas bem-sucedidas em produzir uma vacina com vírus vivo atenuado. Nesse sentido, os médicos e os estudiosos da Fundação Rockefeller tiveram papel primordial nas descobertas que envolveram a vacina antiamarílica. Com os desdobramentos das pesquisas, Max Theiler e Hugh H. Smith membros da fundação Rockefeller de Nova York atenuaram o vírus da infecção em 1936, por meio de múltiplas passagens em macacos *Rhesus*, com períodos descontínuos ao *A. aegypti*. Em seguida o vírus foi propagado em tecido embrionário de camundongo e depois em cultura de embrião de galinha onde sofreu novas passagens que conservaram apenas suas propriedades imunizantes (BENCHIMOL, 2001).

Assim, o vírus da febre amarela foi atenuado pela primeira vez com eficácia e denominado 17D, o “vírus camarada”. Os estudos para empregá-lo na vacinação humana foram realizados por membros da Fundação Rockefeller em Nova York. Um ano mais tarde a vacina chegou ao Brasil (1937) para ser testada sua “infallibilidade” e após ser comprovada sua eficácia, passou a ser produzido no Instituto Oswaldo Cruz, e em seguida foi realizada a primeira vacinação em massa no município de Varginha em Minas Gerais. Outros municípios que tinham sido afetados pela forma silvestre da moléstia também receberam vacinação (Benchimol, 2001). Essa campanha foi um marco em termos de controle e técnicas de vacinação em grande escala (COSTA-ANTUNES *et al.*, 2011).

Durante aquela época a vacina foi considerada a única medida eficaz em áreas de florestas, pois, tentar erradicar os mosquitos envolvidos na modalidade silvestre da doença não seria possível visto que várias espécies de mosquitos são vetores naturais, e a enfermidade estava presente entre animais da selva. Já nas metrópoles, a profilaxia mais conveniente era o combate ao mosquito *A. aegypti* que transmite o ciclo urbano; essas campanhas foram consideradas mais baratas para o governo e conseqüentemente utilizadas durante vários anos (FRANCO, 1969).

A Fundação Rockefeller foi afastada das medidas profiláticas da febre amarela em 1940 e recebeu a função de trabalhar apenas com campanhas de combate ao *Anopheles gambiae*, mosquito vetor da malária que se disseminava pelos estados do Brasil naquela época. A referida fundação já vinha realizando trabalhos em relação ao seu controle desde 1938. Contudo, foi criado pelo Decreto Lei nº 1.975, o Serviço Nacional da Febre Amarela - SNFA, sob a responsabilidade exclusiva de sanitaristas brasileiros para cuidar estritamente de assuntos relacionados à infecção amarílica (COSTA-ANTUNES *et al.*, 2011).

O trabalho que a fundação realizava nos estados do nordeste brasileiro contra o *A. gambiae*, que consistia em vigilância periódica em todas as casas dos municípios infestados pelo pernilongo chamou a atenção dos sanitaristas, pois vinha trazendo excelentes resultados. Assim, eles desenvolveram medidas preventivas semelhantes no combate ao *A. aegypti* rumo a sua erradicação (COSTA-ANTUNES *et al.*, 2011).

Os serviços da SNFA eram realizados primeiramente em medidas anti *A. aegypti* que consistia na inspeção de todas as casas e prédios utilizando-se de inseticidas para eliminar os focos encontrados; segundo na viscerotomia, que consistia na biopsia do fígado de pessoas mortas suspeitas de infecção amarílica para diagnóstico conclusivo; e terceiro na vacinação em larga escala. Essas ações tiveram resultados positivos para evitar epidemias e disseminações do vírus pelo país, assim a febre amarela urbana foi erradicada do Brasil em 1942 (COSTA-ANTUNES *et al.*, 2011).

A erradicação do vetor *Aedes aegypti* aconteceu oficialmente 1958 e foi formalizada na XV Conferência Sanitária Pan-Americana realizada em Porto Rico, sob o comando agora do Departamento Nacional de Endemias Rurais - DNERu, criado em 1956 pela Lei nº 2.743 (FRANCO, 1969; MAGALHÃES, 2016).

Em agosto de 1965 foi baixado um novo decreto referente à profilaxia da febre amarela no Brasil, pelo presidente Castelo Branco, as novas medidas conferiam mais rigor à vacinação antiamarílica, bem como a vigilância anti *A. aegypti*, porém não tinha como prioridade o ataque ao vetor urbano da doença, levando em conta que este tinha sido erradicado e não era mais encontrado no país (FRANCO, 1969; MAGALHÃES, 2016).

Entretanto, o território brasileiro ainda sofria ameaça de uma nova reintrodução do vetor urbano, pois a região norte mantinha relações marítimas e aéreas com diversos países das Américas que ainda se encontravam mosquitos *A. aegypti*. Foi assim que à cidade de Belém foi tomada novamente pelo mosquito em 1967 e que os sanitaristas acreditavam ser procedente da Guiana Francesa ou do Suriname, onde os pernilongos do gênero *A. aegypti*

eram resistentes a inseticidas clorados, além do fato destes países manterem tráfego contínuo com o estado do Pará. O serviço de saúde pública como um todo tentou controlar essa nova reinfestação, mas esta não foi possível devido à falta de verbas, conseqüentemente em 1968 a taxa de mosquitos se elevou em todo o estado (FRANCO, 1969).

Apenas dois anos depois o mosquito foi encontrado no Nordeste, no estado do Maranhão. Em 1973, foi eliminado um último foco do vetor que teria sido encontrado, e este mais uma vez foi considerado erradicado do país. Porém, em 1976 o pernilongo reapareceu em Salvador, cidade do estado da Bahia e devido a falhas em estudos entomológicos, mais uma vez infestou o país, propagando-se nos estados do Rio Grande do Norte e do Rio de Janeiro. Em virtude desta situação, o Ministério da Saúde (MS) tomou medidas para controlar o vetor urbano, porém não se tem confirmações nem relatos de uma nova erradicação nos anos que se seguiram (NOBRE; TAUIL, 1994; BRASIL, 2002).

Apesar de não ter havido mais casos da doença na sua modalidade urbana, não desapareceu os riscos de seu retorno, uma vez que o *A. aegypti* poderia ser encontrado em várias regiões do país. Descobertas importantes ocorreram nos anos 80, utilizando novas técnicas sorológicas que facilitaram não só a detecção da doença, mas também a vigilância epidemiológica. Este teste sorológico denominado MAC-ELISA, consiste no ensaio imunoenzimático para captura de anticorpos IgM, na maioria dos casos requer somente uma amostra de soro sendo possível realizar o diagnóstico presuntivo de infecção recente ou ativa no indivíduo em questão (SBI, 2017).

Nos anos 90 foi promulgada a Lei Orgânica de Saúde (Lei nº 8080), esta tinha como objetivo dar novos rumos a política de saúde do Brasil. O novo modelo de saúde tinha como objetivo facilitar e aperfeiçoar a construção do Sistema Único de Saúde (SUS), onde se esperava que os estados e seus municípios tomassem a dianteira das ações de vigilância e controle. Este foi um processo lento que só ocorreu em 1998, com a capacitação das secretarias estaduais e dos profissionais de saúde (COSTA-ANTUNES *et al.*, 2011). Assim, o sistema de vigilância da febre amarela foi reestruturado com as diretrizes básicas publicadas agora em manual para servidores da saúde pública (SBI, 2017).

Um dos pontos vitais para a melhoria da vigilância ocorreu a partir ano de 1999, onde até então o monitoramento da infecção amarílica segundo o manual de vigilância epidemiológica da febre amarela (1998) era feito apenas no achado de casos humanos suspeitos, porém neste mesmo ano foi observado elevado número de mortes de macacos por

epizootias¹ nos estados do Tocantins e Goiás estas antecederam casos humanos da doença, tais fatos passaram a sinalizar possíveis epidemias humanas, e primatas não humanos (PNH) passaram a ser utilizados como indicadores de surtos da febre amarela (SBI, 2017).

Desde o ano de 2000 vem ocorrendo eventuais surtos de infecção amarílica no Brasil, estes demonstram que o vírus vem se expandindo gradualmente no território brasileiro. Recentemente o país sofreu uma das maiores epidemias de febre amarela silvestre de sua história, considerada inclusive como a mais mortal desde 1980. A epidemia teve início em dezembro de 2016 no estado de Minas Gerais e confirmaram-se mortes de pessoas ligadas ao vírus em municípios de nove estados, principalmente dos quatro estados da Região Sudeste (BRASIL, 2017; BRASIL 2018).

A reemergência do vírus causou pânico nos moradores de vários municípios afetados pela epidemia e conseqüentemente uma corrida explosiva na busca da vacina aos postos de vacinação em todo o país. Foi registrado também o maior impacto da doença nas populações de primatas não humanos de que se tem notícia no país, afetando mais de sete mil macacos, com 1.412 epizootias confirmadas somente no primeiro período de monitoramento, de modo que não restam dúvidas sobre a importante contribuição desses animais na vigilância e diminuição da transmissão da doença na população humana, que ainda assim culminou em 777 casos humanos confirmados, com 261 óbitos até julho de 2017 (Brasil, 2017; Brasil 2018). Em 2018, seu alcance se estendeu mais ainda, o número de casos dobrou até o último período de monitoramento, que se estendeu até abril (LITVOC *et al.*, 2018).

É importante ressaltar que no ano de 2018, no Brasil, foi realizado o primeiro transplante de fígado com sucesso em uma paciente com febre amarela que chegou ao hospital com um quadro de difícil reversão até mesmo para os maiores especialistas no assunto, seu fígado encontrava-se comprometido. A maioria dos pacientes que chega a esse estágio da doença não sobrevive e a medicina, até então, não tinha uma opção viável para o tratamento. Nesse cenário os médicos optaram por realizar um transplante hepático, procedimento até então inédito no mundo que obteve bons resultados e atualmente a paciente está fora de risco e se recupera bem da doença. Este vem sendo desde então, um processo altamente cogitado nesses quadros da infecção amarílica fulminante (LITVOC *et al.*, 2018).

Ao analisar cuidadosamente a história da febre amarela, podemos concluir que as principais descobertas ocorreram nos séculos passados. Dos anos 90 até o século atual (XXI)

¹ Epizootia é o conceito utilizado em Veterinária e Ecologia das populações para qualificar uma enfermidade contagiosa que ataca um número inusitado de animais ao mesmo tempo e na mesma região e que se propaga com rapidez (Dicionário informal 2018).

apenas a vigilância epidemiológica vem sendo aprimorada visando diminuir o máximo possível de casos da doença por intermédio de profilaxias mais eficazes (SBI, 2017). Porém, veremos nos tópicos posteriores que a recente epidemia que o Brasil sofreu culminou em algumas pesquisas que já reportam novas descobertas que se forem concretizadas serão bastante significativas no estudo da febre amarela.

4 ETIOLOGIA

A origem do vírus da febre amarela causou muitas discussões e várias teorias se formaram nos séculos passados. Alguns estudiosos levantaram a hipótese de que o vírus poderia ter se originado na África, e que tinha sido introduzido na América por navegações marítimas durante o comércio de escravos. Porém, na época não existiam comprovações científicas para essas afirmações. Na realidade, até meados do século atual ainda não existia provas claras de onde o agente surgira. Foram apenas alguns anos atrás que pesquisas utilizando novas técnicas de biologia molecular² comprovaram a origem africana do então vírus (BRASIL, 2018 i).

O agente causador da infecção amarílica é um vírus RNA, um arbovírus que pertence ao gênero *Flavivirus* (Flavus: amarelo), da família *Flaviviridae* (BROOKS-GEO *et al.*, 1998; BRASIL, 2007). Este vírus partilha antígenos específicos do grupo com outros membros pertencentes ao mesmo gênero, que também são responsáveis por doenças no homem, entre as quais estão a Dengue, a Zika, o Nilo ocidental e a Encefalite Japonesa (World Health Organization, 1986; BROOKS-GEO *et al.*, 1998).

A infecção amarílica e outros flavivírus possuem um genoma constituído de RNA de polaridade positiva e de fita única não segmentada. Os corpúsculos virais têm 43 nm de tamanho, são constituídos por um núcleo de ribonucleoproteína e um envelope de lipoproteína, que possui uma única glicoproteína com antígenos específicos que são originários da célula hospedeira, onde o vírus se reproduz. A síntese e a maturação viral ocorrem predominantemente no retículo endoplasmático rugoso da célula hospedeira. Quando maduras as partículas se acumulam dentro das cisternas das organelas membranosas e são liberadas da célula por exocitose ou por ruptura da membrana plasmática (OLIVEIRA, 1994; BROOKS-GEO *et al.*, 1998).

O genoma de RNA tem 10.862 nucleotídeos de comprimento e tem uma massa molecular relativa de $3,75 \times 10^6$ dáltons, que codifica 3.411 aminoácidos. O RNA viral

expressa sete proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A E NS5) e três proteínas estruturais M, E e C. As proteínas estruturais codificam a formação da estrutura básica da partícula viral, o precursor da proteína da membrana, envelope e capsídeo, respectivamente, enquanto as proteínas não estruturais são responsáveis pelas atividades reguladoras e da expressão do vírus, incluindo replicação, virulência e patogenicidade (OLIVEIRA, 1994).

Estudos filogenéticos mostraram a existência de sete genótipos do vírus, estes são os representantes do oeste da África (2 genótipos), do central-Leste da África e Angola (3 genótipos) e da América do Sul (2 genótipos). Os estudos do genoma do vírus da febre amarela são importantes porque estabelecem as diferenças genéticas entre as cepas isoladas (World Health Organization, 1986).

Na última epidemia de febre amarela que o Brasil viveu, foram realizadas pesquisas de sequenciamento viral, as amostras para esse estudo foram obtidas de dois macacos do gênero *Alouatta* oriundos do estado do Espírito Santo que morreram vítimas da infecção no final de fevereiro de 2017. A pesquisa apontou que os microrganismos encontrados nos animais pertencem ao um genótipo da América do Sul, conhecido como linhagem Sul Americana 1E, predominante no país desde 2008. Porém, a partir da análise da sequência completa do genoma do vírus foi possível constatar achados importantes que poderiam estar influenciando na dinâmica de dispersão da doença (BRASIL, 2017 a).

Os resultados das amostras apontam três evidências principais, primeiro foram observados 100% de identidade entre as sequências genéticas dos vírus presentes nos animais, ou seja, os vírus tinham sequências genéticas idênticas. A segunda evidência encontrada foi a presença de modificações no código genético dos vírus. Essas mutações foram identificadas quando a sequência genética completa obtida foi comparada à sequência genética completa de vírus relacionados a surtos ocorridos desde a década de 1980 no Brasil e na Venezuela, país onde a linhagem Sul Americana 1E também é predominante. E a terceira e última evidência foi obtida na análise das proteínas virais, onde identificou-se que as mudanças no genoma estavam relacionadas a oito substituições de aminoácidos, sendo que, sete dessas substituições ocorreram nas duas proteínas mais importantes para a replicação viral, conhecidas como NS3 e NS5, estas garantem que o microrganismo provoque a doença (BRASIL, 2017 a).

² Biologia Molecular é o estudo da Biologia em nível molecular, com especial foco no estudo da estrutura e função do material genético e seus produtos de expressão, as proteínas. Investiga as interações entre os diversos sistemas celulares, incluindo a relação entre DNA, RNA e síntese proteica (Portal educação, 2018).

Além disso, também foi observada uma modificação na proteína C, que forma o capsídeo, que é o envoltório que protege o material genético no interior do vírus. Estas modificações são totalmente inéditas, não se encontrava na literatura até então algo semelhante (BRASIL, 2017 a).

Essas descobertas recentes demonstram modificações na composição de proteínas importantes para a replicação viral e podem ter ligação com a capacidade de infecção e com a disseminação do vírus na atual epidemia que o país vem sofrendo. Porém, é importante destacar que ainda não existe nenhum fato confirmado de quais seriam as implicações biológicas e epidemiológicas desse achado, portanto, os cientistas afirmam que ainda são necessárias várias pesquisas para descobrir o eventual papel dessas mudanças (BRASIL, 2018 a).

5 EPIDEMIOLOGIA

No passado ocorreram surtos de febre amarela na América do Norte e na Europa, estes causaram muitas mortes, no entanto, acabaram por serem extintos desses continentes (SBI, 2017). Nessas regiões do planeta não há suscetibilidade para circulação natural do vírus. Em séculos passados o desencadeamento da doença ocorreu devido a indivíduos que mantinham tráfego com países considerados endêmicos, dessa forma, se infectaram e levaram a enfermidade para esses locais ocasionando ciclos urbanos. Atualmente muitos países desses continentes exigem que viajantes passem por provas de vacinação contra a febre amarela, antes de concederem o visto, a fim de evitarem possíveis epidemias de infecção amarílica (BRASIL, 2016 c).

Na atualidade o vírus permanece endêmico em áreas tropicais da África, América Central e América do Sul, onde está localizado o Brasil. Apenas na África ocorrem ciclos urbanos de febre amarela e ela é responsabilizada pelo maior número de casos notificados anualmente da doença, pois segundo a Organização Pan-Americana da Saúde e a Organização Mundial da Saúde (OPAS E OMS) dos 47 países que se encontram em zona de risco 34 estão em sua região, e os outros 13 nas Américas. Um estudo modelo baseado em fontes de dados africanos revelou que em 2013 o mal amarílico causou 84.000 - 170.000 casos graves e foi responsável por cerca de 29.000 – 60.000 mortes. Com esses dados, podemos inferir que o continente africano ainda sofre severamente com a moléstia em relação à América (BRASIL, 2016 c).

5.1 REGIÕES AFETADAS E ÁREAS DE RISCO

No Brasil, depois do desaparecimento da forma urbana em 1942, só há ocorrências de casos na modalidade silvestre da enfermidade. Até 1999 os focos endêmicos estavam situados nos estados das regiões Norte, Centro-Oeste e área pré-amazônica do Maranhão e alguns registros esporádicos na parte oeste de Minas Gerais. Porém, novas epidemias da doença ocorreram a partir do ano de 2000 e estas revelaram uma expansão da circulação viral no país em várias outras regiões (BRASIL, 2007).

Assim, as áreas de risco foram sendo redefinidas gradualmente com o decorrer dos anos ao passo que novos surtos de infecção amarílica ocorriam. Até 2003 o Brasil era dividido em três áreas epidemiologicamente distintas, a endêmica ou enzoótica (compreendendo regiões Norte, Centro Oeste e estado do Maranhão), onde o vírus circula normalmente propiciando o risco de casos humanos; epizootica ou de transição (Centro-Sul do Piauí, Oeste da Bahia, Noroeste de Minas Gerais, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul), regiões que ocorrem ocasionalmente epizootias seguidas de casos humano; e área indene (Nordeste, Sudeste e Sul) onde nestes locais não havia evidências de circulação do vírus (BRASIL, 2004 b).

A partir de 2004 ocorreram modificações significativas da área de risco da febre amarela silvestre, além de ter sido ampliada a zona de transição no sentido Leste e Sul do país, foi estabelecida uma nova área denominada *indene de risco potencial*, onde haveria maior propensão para circulação do vírus, próxima a zona de transição e com ecossistemas semelhantes, compreendendo municípios do Sul de Minas Gerais, da Bahia e a região Centro-Norte do Espírito Santo (BRASIL, 2007).

Essas ampliações ocorreram porque foi observado que houve transmissão da enfermidade no ano de 2000 nas regiões do estado da Bahia e de São Paulo, e em 2001 – 2003 houve uma epidemia em Minas Gerais com 63 casos confirmados, é importante ressaltar que essas áreas não apresentavam casos da infecção a décadas até então (BRASIL, 2003; RIBEIRO; ANTUNES, 2009).

Outros registros de transmissão além da área considerada endêmica ocorreram durante os anos 2007-2009, no sentido Sul e Sudeste do país, mais uma vez foi observado que o agente se propagava em áreas classificadas como indenas a enfermidade, causando surtos principalmente nos estados de São Paulo e no Rio Grande do Sul. Foram diagnosticados aproximadamente 100 casos, todos na forma silvestre (BRASIL, 2015 a).

Após este surto foi reconhecido novamente uma expansão da circulação viral, assim novas modificações foram efetuadas, e a maioria dos municípios de São Paulo, Rio Grande do Sul e o estado todo de Minas Gerais deixaram de fazer parte da área indene, e passaram a compor regiões de risco³ (Figura 1). Veremos mais adiante que este surto causou significativas mudanças na vigilância epidemiológica (BRASIL, 2015 b).

Durante os anos de 2010 a 2015 foram notificados e diagnosticados apenas casos isolados, principalmente na área considerada endêmica onde o vírus circula normalmente (Boletim epidemiológico 2015 b). Portanto as autoridades de saúde não modificaram as áreas epidemiológicas durante todo esse período, pois não havia necessidade de tal mudança, visto que não se observou reemergência do vírus em áreas indenas.

Figura 1 – Evolução das áreas de risco a febre amarela com o decorrer dos anos.



Fonte: Brasil (2018l)

³ A partir de 2008 as áreas de risco a febre amarela passaram a ser denominadas como Áreas Com Recomendação de Vacina (ACRV), e as regiões onde não há circulação do vírus, ou seja, não há risco de transmissão, passaram a ser chamadas Áreas Sem Recomendação de Vacina (ASRV). Essa nova classificação visa facilitar a compreensão do interessado leigo, e auxiliar a vigilância epidemiológica na tomada de ações prioritárias (Romano-Martins *et al.*, 2011).

O mais recente surto de febre amarela começou em 2016 e se estende até o ano atual (2018). No período de julho de 2016 a abril de 2017 foram confirmados 777 casos e 261 óbitos, e no período⁴ mais recente de monitoramento entre 1º de julho de 2017 até precisamente 16 de maio deste ano, confirmaram-se 1.266 casos da doença e 415 mortes. Essa epidemia ocorreu em maioria nas regiões onde acreditavam não haver circulação do vírus, o Distrito Federal, Espírito Santo, Minas Gerais, São Paulo e Rio de Janeiro foram os estados afetados, todos com casos silvestres da doença. (BRASIL 2017; BRASIL, 2018 g).

Epidemia que é considerada como a maior da história recente do Brasil, podemos concluir isso observando os últimos surtos, que ocorreram de 2001-2003 e 2007-2009 estes somados não alcançam sequer um terço dos casos confirmados na epidemia atual.

Pode-se observar então que desde 2000 o Brasil teve pelo menos três surtos de infecção amarílica silvestre, em que a doença alcançou áreas que não registravam casos a décadas. Muitas dessas regiões como vimos, acreditava-se ser livre do fluxo do vírus e de possíveis casos da doença, sendo assim, muitos municípios do Sul e do Sudeste não recebiam recomendação para vacinação antiamarílica, conseqüentemente muitos vieram a adoecer porque não estavam imunes (BRASIL, 2018 m).

Atualmente as regiões consideradas de risco a febre amarela são ainda as que contêm matas e rios, onde o vírus, seus hospedeiros e vetores ocorrem naturalmente, na Região Amazônica e estados circunvizinhos. Na região extra-amazônica períodos epidêmicos são registrados ocasionalmente quando o vírus encontra condições favoráveis para a transmissão podendo se dispersar e atingir estados das regiões centrais como foi observado nas últimas epidemias relatadas aqui (BRASIL, 2018 h).

Porém, diante da atual epidemia de febre amarela e da proporção que esta tem tomado, hoje já é admitido que o vírus está circulando em regiões metropolitanas do país que contêm maior contingente populacional, atingindo assim milhões de pessoas que moram inclusive em área sem recomendação vacinal (BRASIL, 2018 h).

⁴ Esses períodos estão relacionados a vigilância epidemiológica aplicada atualmente, onde é observado a sazonalidade da febre amarela, ou seja, existe um período do ano em que o monitoramento da doença é intensificado, pois este apresenta maior incidência de casos (Romano *et al.*, 2011).

5.2 COBERTURA VACINAL

No Brasil até 2008 estavam definidas quatro áreas epidemiologicamente distintas, estas eram: *zona endêmica*, *zona de transição*, *zona indene* e *área indene de risco potencial* (BRASIL, 2004 b).

Essas definições de áreas epidemiológicas estavam diretamente ligadas a cobertura vacinal aplicada durante os últimos anos. Até o ano de 2003 apenas a zona endêmica e zona de transição (zonas de risco) recebiam recomendação de vacinação permanente em toda a população. Depois do surto que ocorreu neste ano (2018), com a admissão de uma nova área de circulação do vírus (indene de risco potencial) a vacinação antiamarílica ficou então estendida para essa região e para todas as pessoas que se deslocavam para essas localidades (BRASIL, 2004 b).

A cobertura vacinal permaneceu assim durante alguns anos, sendo recomendada apenas nos estados e municípios que faziam parte dessas três áreas de risco (endêmica, transição e indene de risco de potencial). Com o surto de 2007-2009, foi observado um aumento da área de recorrência do vírus, então diante da necessidade de conter a expansão da transmissão, a vacinação se estendeu para muitos municípios do Rio Grande do Sul, São Paulo, Santa Catarina e Paraná que não faziam parte das áreas de recomendação a vacina até então (BRASIL, 2009).

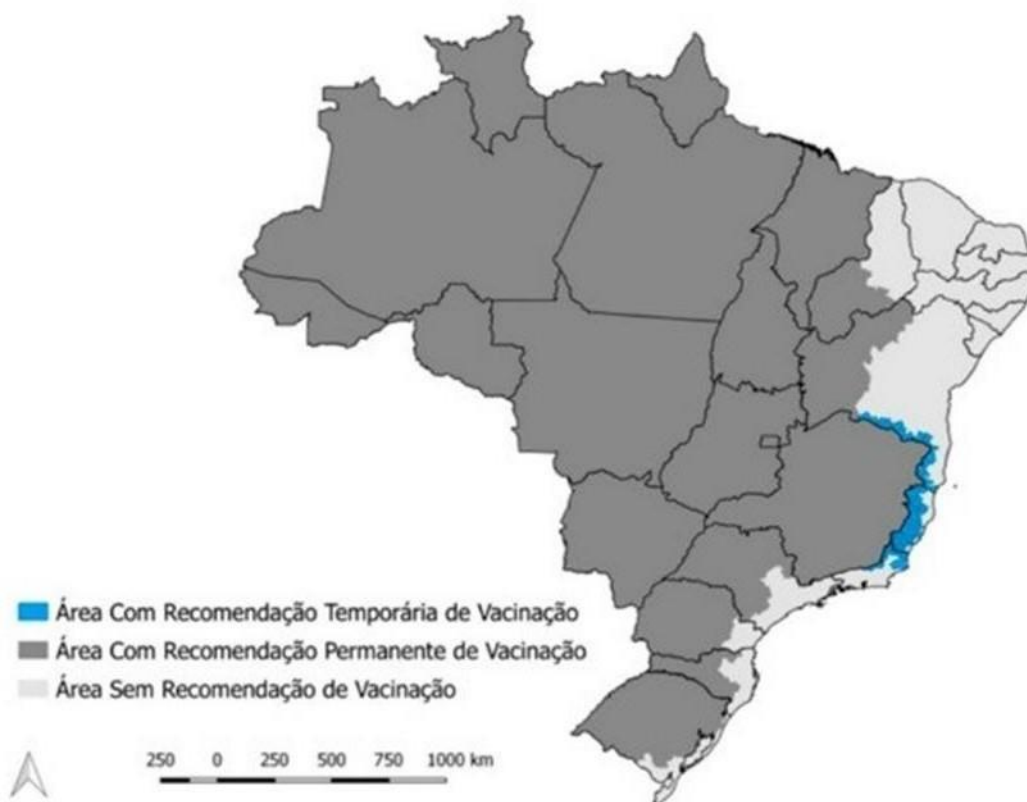
Segundo o Boletim epidemiológico de 2017 do MS, o surto de febre amarela que começou em 2016 encontrava-se com a cobertura vacinal baixa em vários municípios do estado de São Paulo e Minas Gerais que tinham recomendação a vacinação, tal fato contribuiu diretamente para a expansão da doença, disseminando-a também em áreas sem recomendação a vacina, como municípios do estado do Espírito Santo e Rio de Janeiro.

Com a alta proporção de casos de febre amarela, o Brasil começou a adotar o fracionamento da vacina desde janeiro de 2018 nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Bahia como parte do enfrentamento a doença. A medida foi tomada emergencialmente, com o objetivo de vacinar o maior número de indivíduos possíveis e assim prevenir novos casos nessas áreas. O fracionamento é a aplicação de uma dose menor do que a prescrita tradicionalmente. Dessa forma, um frasco com cinco doses da vacina padrão pode imunizar até 25 pessoas com esse método. Tal iniciativa teve como base um estudo clínico desenvolvido pelo Instituto de Tecnologia de Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/ FIOCRUZ)

que demonstrou que a dose reduzida da vacina gera uma proteção equivalente à da dose padrão por, pelo menos, oito anos (BRASIL, 2018 d; MARTINS-MENEZES *et al.*, 2018).

Com as ações de intensificação da vacinação contra a febre amarela e até março de 2017 a proporção de municípios com baixa cobertura vacinal diminuiu significativamente. Foi desencadeado também medidas para ocorrer vacinação temporária em cidades localizadas na região sem recomendação a vacina que também foram vítimas do surto (Figura 2).

Figura 2 – Cobertura vacinal contra febre amarela de 2017



Fonte: Boletim epidemiológico MS (2017)

Essas áreas mais recentemente atingidas trouxeram grande preocupação, tendo em vista a baixa cobertura vacinal que apresentavam, tornando a população assim suscetível à enfermidade. Além disso, grandes centros urbanos foram atingidos, e encontram-se infestados por mosquitos *A. aegypti* trazendo à tona o risco de uma possível retomada do ciclo urbano da febre amarela. Uma vez que é necessário apenas um enfermo no estado de viremia⁵ para infectar um mosquito *A. aegypti* e assim este disseminar a doença a outras pessoas, perpetuando assim o ciclo (BRASIL, 2018 l).

Foi convicto dessas apreensões que em março deste ano (2018) o ministro da saúde Ricardo Barros anunciou a ampliação da vacinação antiamarílica em todo o território brasileiro, com o objetivo de prevenir possíveis infecções e propagações em regiões que atualmente não se encontram circulação do vírus, como alguns municípios Sul, Sudeste e Nordeste. A medida será feita de forma gradual e até abril de 2019 todo o território brasileiro deverá estar vacinado contra esta febre hemorrágica (BRASIL, 2018 l).

5.3 GRUPOS AFETADOS

Podemos considerar que todo indivíduo, independente de idade ou sexo, não vacinado que adentre em áreas florestais na região endêmica, e se submeta a picadas de mosquitos infectados pode vir a adoecer com febre amarela (BRASIL, 2018 h).

Nos últimos surtos de infecção amarílica que ocorreram foi observado que a doença ocorre principalmente em pessoas do sexo masculino com idade variante, eles são afetados com uma frequência quatro vezes maior do que as mulheres. Essa preferência se deve não a uma maior susceptibilidade ao vírus, e sim pela maior exposição em áreas de risco, uma vez que estes eram lenhadores, seringueiros, vaqueiros, garimpeiros e caçadores, ou seja, para realizarem seus ofícios era necessário adentrar as matas (BRASIL, 2007; 2017 d).

Essa maior proporção de infecção observada nos homens também pode ser explicada pela maior resistência para se vacinar, não obtendo assim imunidade; as mulheres por terem o hábito de levar as crianças às salas de vacinação tem maior acesso à informação e à vacina (BRASIL, 2007).

Um estudo de surto realizado nos municípios de Minas Gerais durante a epidemia de 2001-2003, mostrou a predominância de pessoas do sexo masculino acometidos por febre amarela numa frequência dez vezes maior que as mulheres. Foi possível constatar também uma alta proporção de homens que não souberam nem mesmo informar sua situação vacinal, isto é um fator que reforça

a hipótese de que eles têm maior resistência, menos acesso e pouca informação em relação à vacinação (Ribeiro & Antunes, 2009).

5.4 CICLOS DE TRANSMISSÃO

A febre amarela no Brasil possui dois diferentes ciclos epidemiológicos de transmissão, um ciclo urbano simples (FAU) onde o homem é o hospedeiro principal, e um ciclo silvestre complexo (FAS), onde o homem é o hospedeiro acidental (Brasil, 2016 b). Uma das diferenças centrais entre os dois ciclos da infecção está no mosquito envolvido na transmissão do vírus em cada ambiente. Em ambos, a doença é a mesma em aspectos clínicos, imunológicos e fisiopatológicos (TAIUL, 2010).

No continente africano é observado exclusivamente um terceiro ciclo, chamado de ciclo intermediário, essa espécie de transmissão é caracterizada por mosquitos que tem habitats tanto silvestres como urbanos, chamados de mosquitos semi-domésticos, estes se alimentam do sangue tanto de macacos quanto de pessoas. Assim o aumento do contato entre indivíduos e mosquitos infectados leva ao crescimento da transmissão e muitos locais isolados em uma área podem desenvolver surtos ao mesmo tempo (BRASIL, 2018 b).

5.4.1 Ciclo urbano

No ciclo urbano o mosquito do gênero *Aedes aegypti* (Figura 3) é o responsável pela disseminação da doença, este transmite diretamente o vírus ao homem sem necessitar de hospedeiros amplificadores. Assim, um indivíduo uma vez infectado, pode desenvolver a doença e servir como fonte de infecção para novos mosquitos do mesmo gênero, dessa forma, o ciclo se perpetua possivelmente atingindo todos os não imunizados (Brasil, 2016 a).

⁵ Viremia é a presença de vírus no sangue circulante no corpo de um ser vivo (Dicionário informal 2018).

Figura 3 – *Aedes aegypti* transmissor da febre amarela urbana.



Fonte: Rio Grande do Sul (2018)

O *Aedes aegypti* possui hábitos diurnos, ou seja, se alimenta no começo da manhã e no final da tarde preferencialmente do sangue do ser humano. Esta espécie costuma passar toda a vida adulta perto dos locais onde nasceram. Algumas pesquisas relatam que em ambientes com alta densidade, com casas muito próximas, esses mosquitos voam usualmente num raio de 40 a 50 metros. Já em regiões sem barreiras, como montanhas, praias ou grandes avenidas, eles atingem até 800 metros. Estes pernilongos também possuem uma alta vantagem reprodutiva, seus ovos podem permanecer viáveis no ambiente mesmo em períodos de seca até que a chuva abasteça novamente os criadouros com água, contribuindo para o nascimento de larvas. A resistência para dessecação de ovos desse mosquito pode chegar até um ano (CONSOLI ; OLIVEIRA, 1994; BRASIL, 2018 c). Portanto o *A. aegypti* é um vetor que possui um alto potencial para a transmissão do vírus da febre amarela.

Apesar de não ocorrerem mais ciclos urbanos de febre amarela no Brasil desde 1942, o mosquito *A. aegypti* ainda se encontra altamente disseminado em várias regiões do país. Pesquisadores ressaltam a importância de medidas preventivas para evitar a reurbanização da doença, pois durante testes em laboratório recentemente foi comprovada a capacidade de mosquitos do gênero *Aedes* dos municípios do Rio de Janeiro, Manaus e Goiânia de transmitir linhagens do vírus que circulam no Brasil e na África (BRASIL, 2018 c).

É importante ressaltar que para ocorrer uma epidemia de febre amarela urbana é necessário haver indivíduos sensíveis ao vírus, ou seja, uma localidade que a população não se encontre vacinada; também é preciso haver grande quantidade de mosquitos do gênero *A. aegypti* (HERVÉ-PIERRE *et al.*, 1986). Caso ocorra essa propagação o único meio de

interrompê-la é a vacinação em massa (BRASIL, 2016 b).

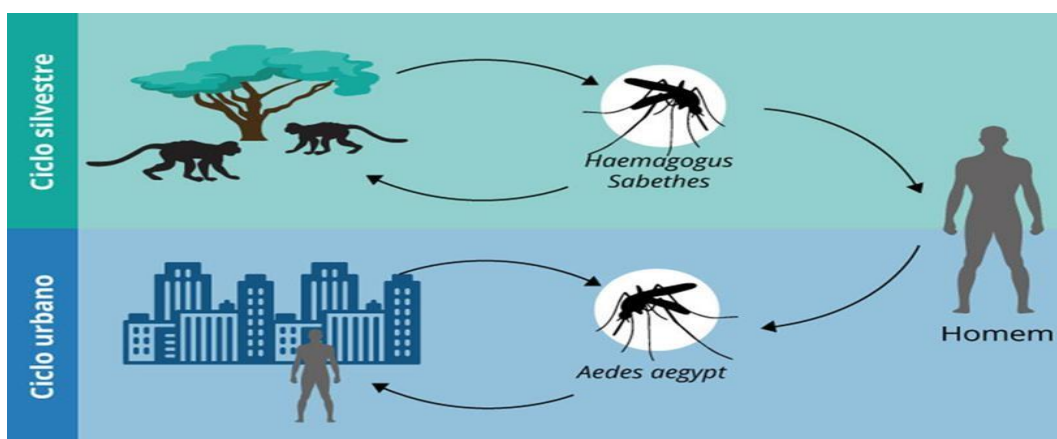
5.4.2 Ciclo silvestre

O ciclo silvestre da febre amarela é mais complexo e este não é passível de eliminação, pois envolve vários mosquitos de diferentes espécies. No nosso continente os responsáveis pela transmissão são os mosquitos do gênero *Haemagogus spp.* e *Sabethes spp.* (BRASIL, 2016 b).

Neste ciclo os hospedeiros naturais são os primatas não humanos, estes também se tornam amplificadores do vírus quando são picados pelo mosquito infectado e adoecem. O homem se infecta acidentalmente uma vez que adentra na floresta em seu habitat natural. Portanto, apenas os mosquitos são transmissores e reservatório do vírus, uma vez infectados assim permanecem por toda a vida, ao contrário dos macacos que ao se infectarem, como os seres humanos, morrem ou se curam, e ficam imunes para sempre (HERVÉ-PIERRE *et al.*, 1983). Para maiores esclarecimentos analisar (Figura 4) que ilustra como ocorrem os ciclos de transmissão.

Os mosquitos do gênero *Haemagogus* e *Sabethes* são diurnos, assim, apresentam maior atividade durante as horas mais claras do dia. Que coincidem com o horário de atividade humana na mata, tanto para trabalho, quanto para lazer. Nesses mosquitos a circulação do vírus da febre amarela pode ser favorecida pelo fato das fêmeas infectadas serem capazes de transmitir o vírus para a prole, fazendo com que um percentual variável de filhas fêmeas já nasçam contaminadas, este processo é chamado de transmissão *transovariana* (GOMES-CASTRO *et al.*, 2010).

Figura 4 - Ciclos de transmissão da febre amarela.



Fonte: BRASIL (2018 h)

No Brasil os principais vetores são o *Haemagogus janthinomys* (Figura 5) e *Haemagogus leucocelaenus*. Estes insetos são considerados como vetores primários da forma silvestre da doença, pois possuem as melhores condições para transmitir o vírus, porque apresentam características genéticas, biológicas e comportamentais extremamente favoráveis. Além disso, apresentam uma ampla distribuição geográfica podendo ser encontrados em florestas de Norte a Sul do país, bem como uma elevada longevidade. As fêmeas da espécie *H. janthinomys* podem sobreviver por mais de três meses e podem percorrer mais de onze quilômetros. Porém, ambos são mosquitos estritamente silvestres e se alimentam preferencialmente do sangue dos macacos e secundariamente do homem (HERVÉ-PIERRE *et al.*, 1983).

As espécies do gênero *Sabethes spp.* (figura 6) mais comumente encontradas no Brasil são *Sabethes chloropterus* e *Sabethes albiprivus*; estes mosquitos são considerados vetores secundários, pois são altamente seletivos na sua dispersão, eles se concentram nos locais de mata fechada onde a vegetação se encontra preservada. Portanto, não são capazes de sustentar a circulação viral isoladamente, mas podem contribuir para a sua manutenção. (GOMES-CASTRO *et al.*, 2010; BRASIL, 2016 b; 2018 c).

Figura 5 – *Haemagogus janthinomys*, um dos principais vetores da febre amarela silvestre no Brasil.



Fonte: Vasconcelos (2002)

Figura 6 – Mosquito do gênero *Sabethes spp.*, vetor secundário da febre amarela silvestre no Brasil.



Fonte: Paraná (2018)

Em 2017 durante pesquisas entomológicas, o Instituto Evandro Chagas coletou mosquitos em áreas rurais do estado de Minas Gerais, e durante a realização de estudos envolvendo técnicas moleculares foi possível detectar pela primeira vez no Brasil o vírus da infecção amarílica na espécie de mosquitos *Aedes albopictus*, Skuse, 1894; Os resultados indicam que esta espécie se encontra suscetível ao agente em ambiente silvestre ou rural (BRASIL, 2017 b).

Segundo o Instituto Evandro Chagas, este achado é importante porque o *A. albopictus* pode vir a estabelecer um ciclo intermediário da febre amarela nas Américas, semelhante ao que ocorre na África. E caso haja transporte dessa espécie de mosquito para áreas urbanas, ele pode vir a servir de vetor de ligação entre os dois ciclos (urbano e silvestre), num ciclo rural. Tendo em vista que o *A. albopictus* é um mosquito de transição que se adapta bem tanto a áreas de florestas como em áreas periurbanas (BRASIL, 2017 b).

É importante destacar que mais pesquisas são necessárias para confirmar a capacidade vetorial do *A. albopictus*, pois o simples encontro do vírus no mosquito não significa necessariamente que ele está desempenhando o papel de vetor da enfermidade, para isso, é necessário que o vírus consiga se replicar intensamente nos tecidos do mosquito para que ele possa servir de transmissor (BRASIL, 2017 b).

5.5 HOSPEDEIROS VERTEBRADOS

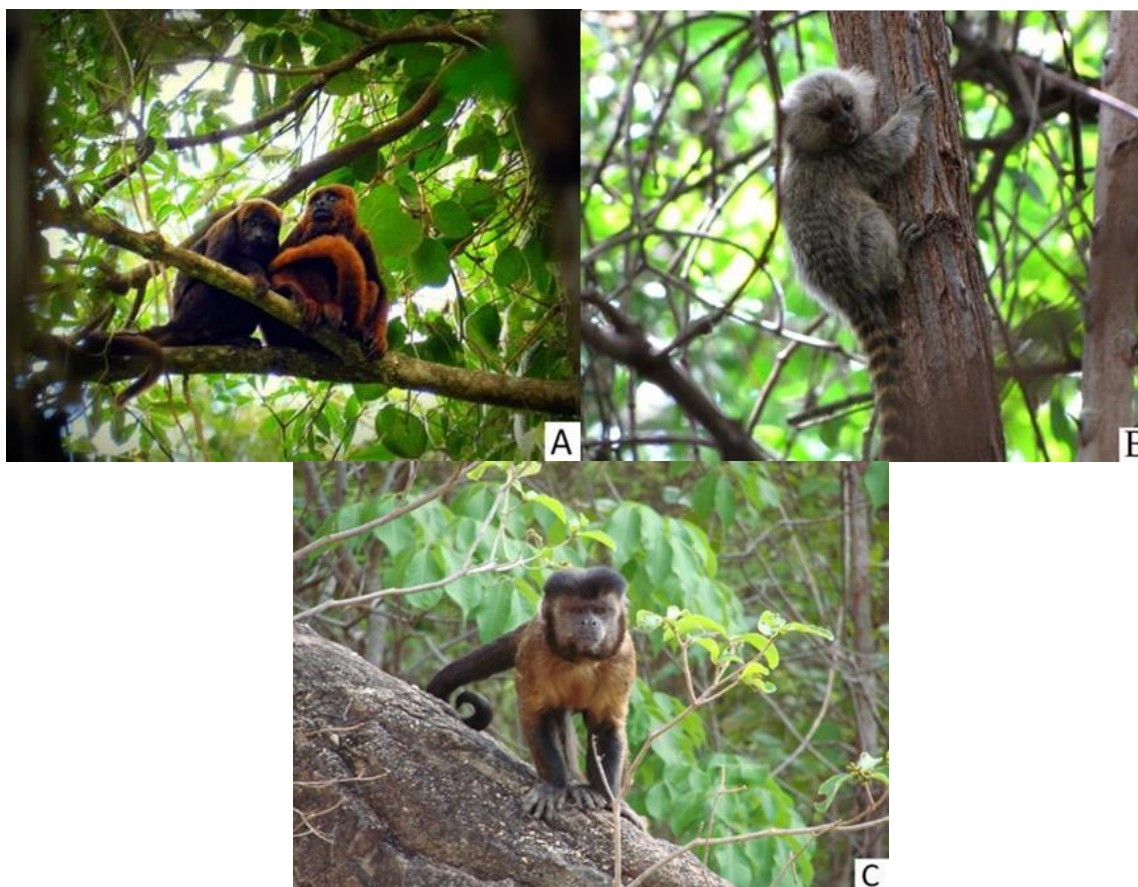
Na febre amarela urbana o homem é o único hospedeiro com importância epidemiológica. Mas, no ambiente silvestre os primatas não humanos são os principais hospedeiros e amplificadores da doença tanto no continente africano quanto na América (SBI, 2017).

Todos os símios neotropicais são suscetíveis ao vírus amarílico, as espécies mais frequentemente implicadas na transmissão estão entre o gênero *Alouatta*, *Callithrix* e *Cebus*. Entretanto, alguns gêneros são mais sensíveis do que outros, como no caso dos macacos bugios ou guaribas (gênero *Alouatta*) e os saguis e micos (gênero *Callithrix*) que quando são infectados com doses mínimas do vírus desenvolvem infecção fulminante e comportamento igual ao de casos humanos letais. Enquanto outros parecem ter maior resistência, e raramente desenvolvem doença grave, como os macacos-prego (gênero *Cebus*) (Figura 7), estes apresentam infecção com quadro febril fugaz e viremia, porém, rapidamente se curam e adquirem imunidade para a vida toda (BRASIL, 2018 f).

Durante o atual surto de febre amarela que ocorreu a população de símios morreu não só pela infecção amarílica, mas também vitimada pela falta de informação de muitos indivíduos que residem em locais afetados pelas recentes epidemias. Os moradores destas regiões acabaram incriminando os macacos erroneamente em relação à transmissão da doença, e acabaram por matá-los de formas cruéis (BRASIL, 2018 f; HENRIQUES, 2018).

O que as pessoas não sabem, é que ao contrário de evitar a propagação da febre amarela, matar esses animais expõem mais ainda os seres humanos ao risco de contrair essa infecção grave. As espécies de mosquitos que transmitem a forma silvestre da enfermidade como já dito, tem predileção por primatas não humanos, porém, estes desaparecendo, os pernilongos irão atrás de um animal que se assemelhe geneticamente ao macaco, no caso o homem. Portanto se os símios começarem a morrer a tendência é aumentar a contaminação dos humanos (BRASIL, 2018 a; HENRIQUES, 2018).

Figura 7 – Primatas não humanos neotropicais. A- Bugios ou guaribas (gênero *Alouatta*). B- Sagui (gênero *Callithrix*). C – Macaco-Prego (gênero *Cebus*).



Fonte: Brasil (2018 f)

Assim faz-se importante destacar que o macaco apenas desempenha a função de amplificador da febre amarela, este adoece e desenvolve viremia cuja a duração é de dois a seis dias, assim como o homem no ciclo urbano. Ele não transmite a doença como muitos imaginam, pelo contrário, eles são vítimas. E ao serem contaminados podem ajudar na prevenção de casos humanos, fazendo o papel de sentinela, alertando para o surgimento da doença no homem, além de servirem de isca para mosquitos, evitando assim que mais seres humanos sejam picados, o vilão é tão somente o mosquito transmissor (BRASIL, 2018 a).

Existem também suspeitas de que outros mamíferos podem ser reservatórios do vírus, como marsupiais, roedores e bichos-preguiças, especialmente em áreas florestais que a população de símios esteja ausente ou já imune ao vírus (SBI, 2017; LEITE; ERRANTE, 2017).

5.6 VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

A febre amarela é objeto de vigilância pela OMS, de acordo com o Regulamento Sanitário Internacional. A enfermidade compõe o grupo de doenças graves de notificação compulsória com mais duas outras enfermidades, a peste negra e o cólera. Sendo assim, ao serem observados casos suspeitos dessa infecção em qualquer um dos países membros da OMS, deve ser realizada a notificação aos seus respectivos escritórios regionais imediatamente (BRASIL, 2004 a).

No Brasil a notificação deve ser feita primeiramente a Secretaria Municipal de Saúde, esta repassará as informações aos departamentos superiores até chegar em via internacional. A vigilância contra febre amarela no Brasil tem dois objetivos principais, primeiramente reduzir a incidência de casos da infecção amarílica silvestre, que por ser uma zoonose não é possível erradicá-la, e segundo manter a forma urbana erradicada, isto é evitar a reurbanização da doença (BRASIL, 2004 a; 2016 c).

A partir do ano de 2000 foi observado a tendência do aumento das áreas de risco a febre amarela silvestre em nosso país, dessa forma, viu-se a necessidade de especializar e adotar novas estratégias de vigilância com o tempo. Nesse sentido, algumas definições foram revisadas, bem como uma série de atividades dos diferentes campos de vigilância. Casos humanos, epizootias, entomologia, laboratório, imunização e comunicação, foram objetos de estudos visando aprimorar e atender melhor aos objetivos propostos pelo sistema de monitoramento (ROMANO-MARTINS *et al.*, 2011).

5.6.1 Sazonalidade da febre amarela

No ano de 2009 houve uma mudança significativa na vigilância de casos de febre amarela, porque foi confirmado neste ano que a doença apresenta uma sazonalidade⁶ em áreas silvestres. Esta confirmação se deu por meio de uma investigação de casos notificados no Sistema Nacional de Vigilância entre 1999 a 2009, o estudo demonstrou uma tendência elevada de casos no período de novembro a maio em intervalos de cinco a dez anos, tendência esta que foi observada tanto na região amazônica quanto nas demais localidades que apresentam epidemias ou quadros isolados (COSTA-ANTUNES *et al.*, 2011).

Acredita-se que este fato se deve em parte a fatores climáticos, como a elevação da temperatura ambiente e o aumento da pluviosidade, que influenciam o ciclo reprodutivo dos mosquitos vetores, aumentando sua densidade e, conseqüentemente, o potencial de transmissão. Mas, também está diretamente ligada a população de primatas não humanos, pois para que a doença seja disseminada é preciso haver vírus em circulação e macacos suscetíveis que possam ser infectados, sendo assim, epizootias de altas magnitudes são observadas em intervalos de cinco a dez anos. Isto ocorre porque, após um surto, grande parte dos animais infectados morre e aqueles que sobrevivem adquirem imunidade para o resto da vida. Assim, o fluxo do vírus se torna limitado pela falta de indivíduos e só volta a crescer conforme aumenta o número de macacos que não tiveram contato com a enfermidade (BRASIL, 2018 c).

Desse modo, a observação de sazonalidade da doença permitiu ao Sistema de Vigilância planejar medidas preventivas no período anterior àquele de maior circulação viral e ocorrência de casos com o objetivo de diminuir a incidência da enfermidade ou até mesmo anulá-la em certas regiões (BRASIL, 2007).

As medidas preventivas anteriores ao período de novembro a maio buscam alertar os serviços de saúde estaduais para a importância de intensificar o monitoramento de possíveis quadros da moléstia e incentivam a criação de campanhas regionais de comunicação à população, visando divulgar a importância da vacina para viajantes de áreas de risco, trabalhadores rurais, imigrantes de áreas sem recomendação de vacina, e principalmente turistas. E durante o período sazonal a vigilância é intensificada, e espera-se que nesse período os profissionais da saúde estejam devidamente sensibilizados e preparados para qualquer confirmação de casos de infecção amarelada (ROMANO-MARTINS *et al.*, 2011).

⁶ Sazonal é uma característica de um evento que ocorre sempre em uma determinada época do ano (Dicionário informal 2018), ou seja, durante sua sazonalidade a doença apresenta maior propensão para ocorrer, e assim demonstra nesse período um número maior de casos.

5.6.2 Vigilância de casos humanos

Ao serem observados casos suspeitos de febre amarela devem ser relatados imediatamente a Secretaria Municipal de Saúde da localidade. É importante frisar que não é necessário esperar os resultados laboratoriais para realizar o comunicado, o profissional de saúde ou qualquer pessoa pode fazê-lo por via celular, e-mail, rádio ou fax, se possível no máximo dentro de 24 horas (BRASIL, 2004 a). O objetivo da rápida notificação é o início da investigação que também devem ser realizada num prazo de no máximo 24 horas, e a conclusão deve ser feita o mais breve possível não extrapolando o máximo de 60 dias (COSTA- ANTUNES *et al.*, 2011).

As ações frente a casos humanos suspeitos consistem basicamente em: 1) detectar o maior número possível de casos suspeitos (sintomáticos e assintomáticos) e notificá-los para ampliar a avaliação da população sob risco; 2) identificar ocorrências de epizootias na região, a fim de identificar a área de risco; 3) orientar as ações de controle (vacinação e combate ao vetor urbano); 4) informar os resultados (COSTA-ANTUNES *et al.*, 2011).

Portanto, quando o sistema detecta oportunamente a circulação viral em determinada região é possível desencadear uma série de estratégias de controle e prevenção para evitar novos casos e proteger, isto é imunizar população envolvida (BRASIL, 2004 a).

5.6.3 Vigilância de epizootias em primatas não humanos

O sistema de vigilância centrado em epizootia de primatas não humano iniciou-se, como já dito, em 1999 após um período de intensa transmissão na região Centro-Oeste brasileira, onde a ocorrência de doenças nos símios precedeu casos humanos de infecção amarílica silvestre, a partir daí, o Ministério da Saúde passou a incentivar os estados a tomarem iniciativas para detectar o vírus ainda em seu ciclo enzoótico (BRASIL, 2017).

O sistema de vigilância em PNH consiste especialmente em captar informações sobre adoecimento ou mortes de macacos e investigar minuciosamente esses eventos, com o objetivo de subsidiar a tomada de decisão para adoção de medidas e de controle e para reduzir a mortalidade da população brasileira (BRASIL, 2017). Nas últimas epidemias que ocorreram de febre amarela foi evidenciado o impacto que a moléstia tem sobre a população de símios e como esta pode servir de evento sentinela para possíveis casos humanos da infecção (BRASIL, 2018 f).

No surto que ocorreu no Rio Grande do Sul entre 2008 e 2009, a doença afetou tanto as populações de macacos que matou milhares destes, como bugio-preto (*Alouatta caraya*) e bugio-ruivo (*Alouatta guariba clamitans*) e estes acabaram por entrar para estatística de extinções locais, inclusive em áreas de conservação (BRASIL, 2018 f). Apesar de todos esses fatos, foi possível segundo o Ministério da Saúde evitar inúmeros casos da doença em seres humanos nesta época, por meio do alerta desses achados e da aplicação de medidas de prevenção e controle oportunos tomados.

A epidemia mais recente de febre amarela reafirmou a importância da vigilância de epizootias como uma estratégia preditora do risco de transmissão do vírus amarílico aos seres humanos. Uma vez que este foi o maior surto da história recente do Brasil, é necessário segundo o boletim epidemiológico do M. S. (2017) especializar ainda mais o sistema de monitoramento e assim prevenir a ocorrência de casos humanos e óbitos. Nesse sentido, a busca da melhoria de notificação e investigação para a confirmação de epizootias em PNH, vinculados a casos humanos confirmados da moléstia, destacou no atual surto a baixa sensibilidade de alguns estados para a detecção precoce da circulação viral a partir de símios, demonstrando, portanto, a necessidade de capacitar melhor os profissionais e ampliar as ações de vigilância potencialmente preditoras do risco de transmissão.

5.6.4 Vigilância entomológica

A vigilância entomológica é uma ação estratégica que possui várias aplicações no monitoramento da febre amarela, dependendo da abordagem aplicada e dos objetivos da ação. As atividades realizadas estão voltadas para a captura de vetores silvestres, o que requer profissionais bem capacitados para manejo e identificação das espécies de mosquitos, e assim posteriormente envia-los de forma adequada para laboratórios onde serão realizadas pesquisas virais (COSTA-ANTUNES *et al.*, 2011).

Dentre suas funções, podemos destacar duas atividades principais da vigilância entomológica: primeiro o monitoramento entomológico, que consiste em ações sistemáticas com o objetivo de definir áreas sensíveis à infecção amarílica e detectar a circulação viral ainda em seu princípio. Tal atividade deve ser desenvolvida por meio do monitoramento da população de vetores silvestres, buscando constatar possíveis alterações ecológicas que possam indicar risco de transmissão (ROMANO-MARTINS *et al.*, 2011).

E segundo a investigação entomológica, que compreende a realização da investigação de campo com o objetivo de identificar possíveis vetores para estudo, estando subordinada a relatos de casos humanos ou epizootias suspeitas da doença, sobretudo apoiando a investigação no local de ocorrência e contribuindo para pesquisas virais que permitam atribuir causa por vínculo epidemiológico. Assim, esta é uma vigilância tanto para a detecção precoce da circulação viral quanto para ser aplicada visando contribuir com o sistema de vigilância epidemiológica (ROMANO-MARTINS *et al.*, 2011).

6 PATOGENIA

Os aspectos patogênicos da febre amarela ainda não são completamente conhecidos e decorrem principalmente de estudos experimentais realizados em primatas não humanos, camundongos e hamsters, e mais recentemente de estudos envolvendo dados histopatológicos⁷ de casos humanos fatais (HUDSON, 1928; XIAO *et al.*, 2001; QUARESMA-JUAREZ *et al.*, 2005; 2006a; 2007).

Nos seres humanos os achados histopatológicos são muito semelhantes àqueles observados nos símios e decorrem principalmente de exames de necropsia. Entretanto, no homem além do período de viremia ser maior, prolongando-se de 5 a 7 dias, este também possui maior resistência ao vírus em relação aos macacos-rhesus que normalmente sucumbem à infecção e morrem. Já nos seres humanos, apenas uma pequena parte apresenta forma grave e 50% destas podem evoluir para óbito (FRANCIS *et al.*, 1972; VASCONCELOS, 2003).

A inoculação do vírus amarílico em camundongos recém-nascidos por via intracerebral desencadeia encefalite⁸ fatal cerca de 5 a 7 dias após a inoculação. Esses animais sucumbem à infecção, apresentando uma panencefalite, ou seja, quase todos os órgãos do sistema nervoso central são gravemente afetados. Em hamsters se observa viremia e alguns animais adoecem apresentando quadro viscerotrópico⁹ de hepatite fulminante. Já os macacos quando infectados com o vírus da infecção amarílica demonstram doença caracterizada por um tropismo semelhante ao do homem, isto é, o viscerotropismo, afetando primordialmente o fígado (HUDSON, 1928; XIAO *et al.*, 2001; LEÃO-QUEIROZ *et al.*, 2013).

Os macacos *Rhesus* (*Macaca mulata*) são os animais mais sensíveis ao vírus da febre amarela. Pequenas doses do vírus são capazes de causar sua morte, prolongando-se apenas o período de estado da doença. E altas doses causam a morte fulminante cerca de 48 a 72 horas. Depois de ser infectado, o vírus desaparece na circulação sanguínea por cerca de 24 horas.

Posteriormente o vírus é encontrado nas células de Kupffer¹⁰, onde causa degeneração acidófila em zonas focais, durante o período inicial de multiplicação. Em seguida, essas células sofrem degeneração baloniforme¹¹ e na sequência necrose do tipo hialina¹². Com aproximadamente 48 horas o vírus é então encontrado no sangue e nos hepatócitos. A partir de então, o título viral no sangue cresce até cerca de 96 horas, quando então começa a decrescer rapidamente até não ser mais encontrado no sangue, completando então cerca de 120 horas, período que acontece a maioria dos óbitos (HUDSON, 1928).

O fígado é o principal órgão acometido pela infecção. Além da degeneração inicial determinada pelas células de Kupffer, à qual se segue necrose hialina, o vírus da febre amarela causa necrose e apoptose hepatocitária¹³ em grandes áreas do parênquima hepático (Figura 7), por volta de 72 horas a 96 horas. Inicialmente as lesões se caracterizam por aumento do tamanho dos núcleos e marginação da cromatina. Simultaneamente, ocorre necrose hialina dos hepatócitos. Essa necrose vem sendo caracterizada em parte como consequente ao fenômeno de apoptose, que é considerado o causador da morte do fígado durante a infecção (TESH-ROBERT *et al.*, 2001; XIAO *et al.*, 2001; LEÃO-QUEIROZ *et al.*, 2013).

⁷ A histopatologia é a análise microscópica de tecidos que são removidos de pacientes quando é realizada uma biópsia (Portal educação 2018).

⁸ A encefalite é definida como inflamação do cérebro (OPAS 2018).

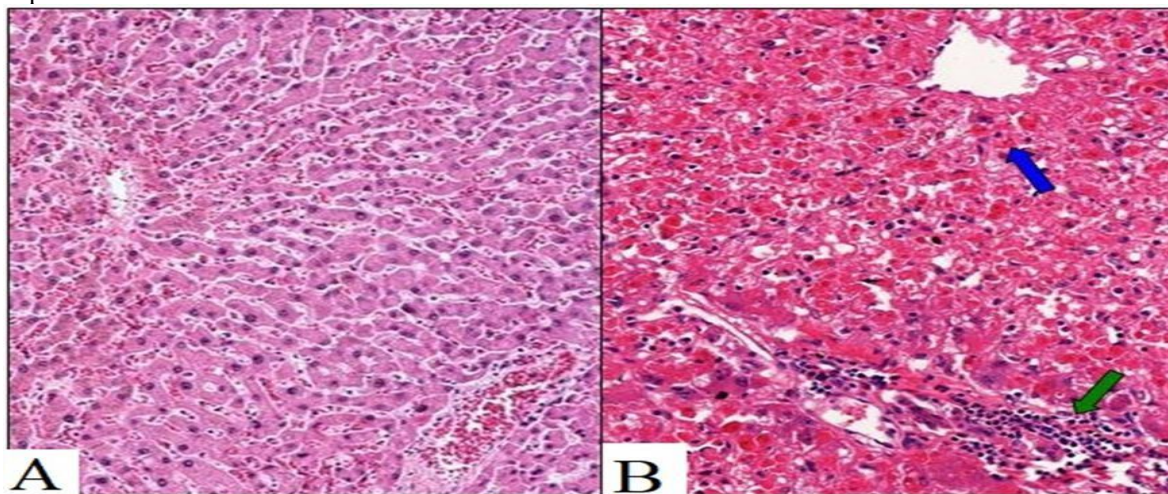
⁹ A doença viscerotrópica é a disseminação do vírus para diversos órgãos, com choque, falência múltipla de órgãos (Francis *et al.*, 1972).

¹⁰ Células de Kupfer são macrófagos (células que fagocitam restos de células, vírus e todo elemento estranho das células) encontrados na luz dos capilares hepáticos (Portal educação 2018).

¹¹ Degenerações caracterizadas por acúmulo de água (Xiao *et al.*, 2001)

¹² Nesse estágio a célula ou tecido morre por causa das lesões e passa a ter um aspecto translúcido (Quaresma-Juarez *et al.*, 2006 b)

Figura 8 - Padrão histopatológico de fígado na febre amarela. A- Microfotografia de fígado normal. B- Microfotografia do fígado de um paciente com febre amarela fatal. Os principais achados microscópicos são as extensas apoptoses dos hepatócitos (as principais células do órgão – seta azul) e uma reação inflamatória portal (seta verde). Em comparação com a imagem A, pode-se observar a completa desorganização do tecido hepático.



Fonte: Espírito Santo (2018)

Caracteristicamente, as lesões hepatocitárias localizam-se nos lóbulos hepáticos e atingem dentro de um lóbulo determinadas áreas, preservando outras. Nas estruturas mais afetadas é possível observar uma área de necrose, conhecida como necrose mediozonal. Dentro da região necrosada pode ser observado um infiltrado inflamatório em que predominam as células mononucleares¹⁴, debris celulares, e vários tipos de graus de degeneração. Também ocorre destruição das traves de Remack¹⁵, e o fígado perde sua estrutura característica. Em alguns casos a necrose se torna tão extensa que o diagnóstico histopatológico se torna muito difícil. Entretanto, nas áreas em volta onde ocorre a necrose mediozonal podem-se ver estruturas preservadas, na porção próxima ao espaço-porta, bem como da veia centrolobular (Leão-Queiroz *et al.*, 2013).

A necrose mediozonal pode ser observada em várias outras doenças, como o dengue, hepatite viral, malária, mononucleoses infecciosas e em outras febres hemorrágicas virais. Entretanto, de acordo com Quaresma-Juarez *et al.* (2005) este é um fenômeno muito mais associado com febre amarela, onde ocorre degeneração hialina, em que corpúsculos de Councilman se caracterizam por degeneração acidófila ou hialina dos hepatócitos e que apresenta corpos apoptóticos. Existem várias hipóteses para explicar este padrão de lesão, como por exemplo a ativação da resposta imune e o baixo fluxo sanguíneo induzido por hipóxia (Xiao *et al.*, 2001; Quaresma-Juarez *et al.*, 2006 b).

¹³ Ou seja, morte celular programada da células do fígado, um processo ordenado (Quaresma-Juarez *et al.*, 2006 b).

É comum a ocorrência de degeneração gordurosa, denominada de esteatose hepática, do tipo multi e micro vacuolar, podendo ser observada tanto nas células degeneradas como nas preservadas. Podem ser encontrados também corpúsculos de Torres dentro do núcleo das células degeneradas e correspondem a inclusões de proteínas nucleares, bem como corpúsculos de Villela encontrados nas fases avançadas da enfermidade, estes são detectados nos hepatócitos, células de Kupffer e macrófagos (HUDSON, 1928; FRANCIS *et al.*, 1972).

Alguns estudos propõem uma diversidade de fatores que podem ser responsáveis pelas lesões causadas na região médio zonal do fígado, a saber: efeito citopático viral dos hepatócitos e o efeito celular dos linfócitos CD4+ e CD8+. Além disso, consideram respostas imunes provenientes da ação das citocinas¹⁶, especialmente, TGF-Beta, TNF-alfa e IFN-gama, adicionadas as alterações vasculares intensas. É também importante levar em consideração a lesão cardíaca secundária ao baixo fluxo sanguíneo (QUARESMA-JUAREZ *et al.*, 2005, 2006a, 2007).

Quaresma *et al.* (2005) afirmam que fenômenos apoptóticos são os causadores da morte do fígado, sugerindo que intervenções terapêuticas na febre amarela devem ser direcionadas a proteger o fígado, na tentativa de bloquear os mecanismos que disparam esses fenômenos. Dentre esses mecanismos está a inibição da expressão do gene da caspase 3 no fígado, com o intuito de determinar e quantificar a influência da necrose e da apoptose, uma falha detectada no transcorrer da infecção.

¹⁴ Células que apresentam um único núcleo (Leão-Queiroz *et al.*, 2013)

¹⁵ Esse título é dado as células hepáticas se agrupam em fileiras de cinco a oito (Portal educação 2018)

¹⁶ Citocinas são polipeptídeos ou glicoproteínas produzidas por diversos tipos celulares e capazes de modular a resposta celular de diversas células (Portal educação 2018)

7 QUADRO CLÍNICO

A febre amarela é uma doença hemorrágica viral com duração considerada curta, de no máximo doze dias e possui gravidade variável. Os fatores que influenciam na gravidade clínica dessa doença não estão totalmente esclarecidos, porém existem alguns pontos que devemos levar em consideração, como por exemplo: as diferenças entre as cepas do vírus, a quantidade do vírus infectante, a exposição anterior a outros *flavivírus* e possíveis disposições genéticas de cada indivíduo que regulam a relação vírus e hospedeiro (BRASIL, 2004 a; 2018 m).

Possuindo aspectos clínicos amplos, esta enfermidade pode apresentar desde infecções assintomáticas e oligossintomáticas (com poucos sintomas), até quadros superabundantes com evolução para morte. É importante destacar que a expressão da doença não depende do ciclo de transmissão envolvido, os sintomas são os mesmos tanto na modalidade urbana quanto na silvestre (BRASIL, 2017 c).

Estima-se que aproximadamente 90% dos casos, com expressões clínicas, sejam leves e oligossintomáticos, e 10% representam as formas mais graves que são responsáveis pela quase totalidade dos casos hospitalizados e fatais. Dependendo da quantidade de sintomas a febre amarela pode ser considerada assintomática, leve, moderada, grave e maligna. Devemos pontuar que essa moléstia possui um grau de letalidade alto entre 5% a 10%, podendo atingir até 50% dos casos graves (VASCONCELOS, 2002; MINAS GERAIS, 2017).

Os quadros assintomáticos e leves de infecção amarílica, costumam ocorrer em crianças pequenas, onde as mães foram vacinadas e acabaram transmitindo por via transplacentária durante a gestação anticorpos maternos do tipo IgG. Outro grupo que é muito comum apresentar formas benignas são os indígenas, estes também adquirem normalmente imunidade materna e ao longo de sua vida. De forma geral, os sintomas na forma leve são autolimitados com febre moderada e calafrios de início súbito, surge também a cefaleia acompanhada de indisposição e mal-estar com duração de dois dias. Posteriormente, o indivíduo acometido se recupera sem sequelas (VASCONCELOS, 2002).

Podemos perceber que esta forma branda não possui uma sintomatologia diferenciada, assim o médico pode confundir-la com outras doenças facilmente. Nas áreas endêmicas as manifestações são em sua maioria desse caráter, e normalmente o diagnóstico se confunde com leptospirose, malária, hepatites virais, febre tifoide, mononucleose infecciosa, septicemias, púrpura trombocitopênica e acidentes por animais peçonhentos (SBI, 2018).

A forma moderada tem início de maneira repentina, com febre alta e cefaleia intensa, acompanhada de congestão conjuntival, podendo apresentar náuseas sem vômitos, como também dores musculares, fadiga e fraqueza física. Junto a esse quadro pelo menos um dos sintomas clássicos são observados, como hematêmese (vômito negro), icterícia (pele amarelada) ou oligúria. A febre acentuada só diminuiu mediante o uso de medicamentos antitérmicos, esses sintomas têm duração de dois a quatro dias e a recuperação é completa (BRASIL, 2017 d).

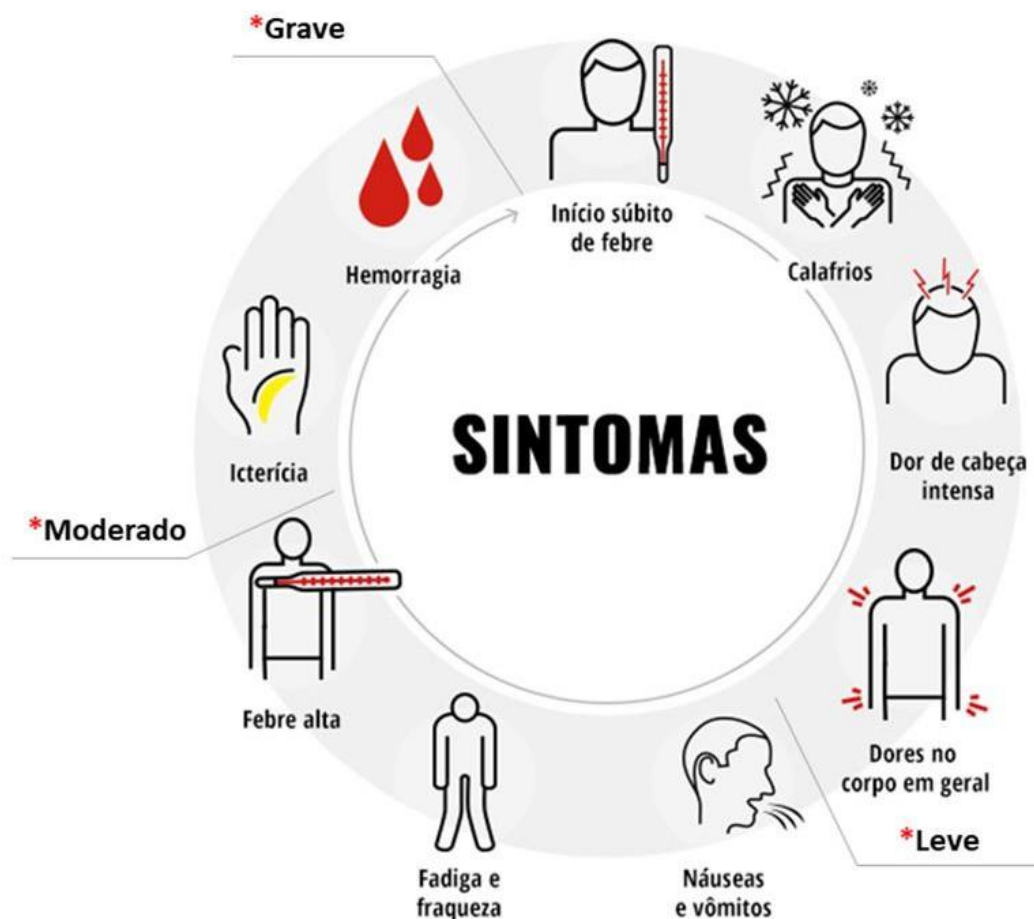
Nas formas graves o quadro evolui em duas fases, com período curto de remissão entre elas, porém existem pacientes que apresentam as fases sequenciadas. O início dos sintomas começa de forma abrupta após um período de incubação médio de cinco a seis dias. Primeiramente, surge febre elevadíssima que não acompanha aumento da pulsação, na realidade é comum observar esse sintoma acompanhado de baixa pulsação, denominado como Sinal de Faget. Depois de um tempo, surge a cefaleia muito intensa que só cede com uso de analgésicos, bem como dores musculares intensas especialmente nas costas que costumam dificultar até mesmo a locomoção do paciente. Fraqueza física, astenia e náuseas completam os males sintomáticos que configuram este quadro, e caracterizam o período prodrômico ou fase infecciosa da moléstia que dura de dois a três dias (VASCONCELOS, 2002).

Na maioria dos indivíduos acometidos por essa forma, após o período infeccioso há uma fase de remissão, onde o paciente apresenta uma aparente melhora e se sente curado, pois a maioria dos sintomas descritos anteriormente desaparece. Este período dura cerca de 12 a 48 horas, porém após este tempo os sintomas retornam e começam a surgir outros mais graves; este é o início do período de intoxicação ou de localização, que dura em torno de três a oito dias, neste período o vírus migra da corrente sanguínea para localizar-se apenas no fígado, baço, linfonodos e outros órgãos (LEÃO-QUEIROZ *et al.*, 2013; BRASIL, 2017 d).

Portanto as náuseas aumentam e surgem também diarreias e vômitos, que primeiramente são alimentares e depois hemorrágicos, de coloração negra com aspecto de “borra de café”. Outras hemorragias que ocorrem são das vias aéreas, no tegumento da gengiva, ouvido e nos locais de punção venosa e de injeções intramusculares e pela urina. A icterícia se apresenta também junto a esses sintomas, que se caracteriza por amarelar a pele e as escleróticas dos olhos, por esta razão que a doença recebe o nome de febre amarela (Figura 8). Por volta do quinto ao sétimo dia a insuficiência renal instala-se, e inicialmente é marcada pela diminuição do volume urinário, e se não ocorrer o tratamento adequado evolui para um quadro de anúria (supressão da excreção renal) e conseqüentemente uma necrose tubular

generalizada. A maioria dos acometidos costumam falecer neste período (Brasil, 1999; 2004 b).

Figura 9 – Sintomatologia da febre amarela.



Fonte: Brasil (2018 j)

Ao realizar o exame físico dos doentes, pode ser observado de forma exuberante a fraqueza muscular, sinais de desidratação, dor epigástrica intensa com percepção do aumento do fígado (hepatomegalia). São observadas também problemas cardíacos, que ficam visíveis em eletrocardiogramas. Uma das condições que precedem a morte é a alteração do ritmo respiratório (respiração de Cheyne-Stokes), soluços intratáveis, acidose metabólica, hipercalemia, hipoglicemia e hipotermia, é possível que haja comprometimento de uma parte do sistema nervoso e posteriormente a isso o quadro evolui para o coma (Minas Gerais, 2017; SBI, 2018).

A partir desses sintomas graves, normalmente o óbito ocorre entre o sexto e sétimo dia, e os que conseguem sobreviver após esse tempo se recuperam de forma lenta, mas completa. Durante o estado de convalescência é comum a observação de astenia, dores musculares e fraqueza física, que dura em média duas semanas. Ocasionalmente durante a recuperação pode ocorrer complicações, como pneumonia bacteriana e sepse em decorrência da recuperação da necrose tubular aguda (BRASIL, 1999; Minas Gerais, 2017).

Na África tem sido observado formas atípicas de febre amarela, que constitui quadros fulminantes da infecção, causando assim à morte precoce entre 24 a 72 horas após o início dos sintomas. Nestes casos a insuficiência renal é predominante e esta configura a causa da morte. Praticamente não ocorre icterícia e problemas hepáticos. Mesmo com terapia medicamentosa intensiva para controlar os sintomas essa forma é considerada gravíssima e possui alta taxa de letalidade. Por outro lado, mais rara ainda ocorrem às mortes de caráter tardio envolvendo o vírus amarílico, que podem ser desencadeadas devido a lesões cardíacas (World Health Organization, 1986).

8 DIAGNÓSTICO

Durante surtos epidêmicos é relativamente fácil diagnosticar a febre amarela apenas observando os aspectos clínicos, pois a existência prévia de casos aumenta as suspeitas e mantém os profissionais da saúde em alerta. Porém, quando ocorre esporadicamente é mais difícil diagnosticar clinicamente, pois os sintomas da infecção se assemelham com outras doenças. Desse modo, é necessário recorrer a exames laboratoriais conclusivos, para ter assim um diagnóstico seguro. Desde o ano de 2000, tem se desenvolvido e aprimorado diversas técnicas laboratoriais que tornam o diagnóstico da febre amarela mais rápido e de mais simples execução, técnicas estas que tem se mostrado de total confiabilidade (BRASIL, 2004 a; 2017 c).

8.1 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Em suma, tratando-se de suspeita de febre amarela os fatores que devem ser investigados são inicialmente a bilirrubina no sangue, pois a elevação desses níveis com predomínio do aumento da bilirrubina direta sugere lesão mais intensa dos hepatócitos, e demonstram evidência importante de icterícia nas mucosas e na pele, característica altamente

sugestiva de infecção amarílica. Posteriormente, deve ser analisado no hemograma se há presença exacerbada de aminotransferases que indicam doença associada com lesão extensa do tecido hepático, como o que normalmente ocorre nos casos graves de febre amarela. E finalmente deve ser observado no exame de sangue e urina os níveis de ureia e creatinina, destinado para verificar o funcionamento dos rins, visto que quando há disfunções nestes órgãos, há alterações nos índices das substâncias em questão. Porém, as variáveis sexo, idade e peso do paciente devem ser consideradas na interpretação desses resultados (BRASIL, 1999; 2004 a; 2017 c).

Para diagnóstico definitivo de febre amarela é necessário utilizar exames específicos. Inicialmente são destacados os exames virológicos que são considerados testes laboratoriais exclusivos. Nestes exames pode ser feito o isolamento do vírus da febre amarela e detecção de antígenos virais ou do RNA viral. O isolamento é realizado por meio da inoculação do material do paciente, que pode ser sangue ou tecidos, em diferentes sistemas, como camundongos recém-nascidos ou culturas celulares (BRASIL, 2004 a; 2018 e).

Os camundongos recém-nascidos são inoculados intracerebralmente e observados diariamente num prazo de duas a três semanas. Em torno do sexto dia, os animais começam a demonstrar sinais da doença, a partir daí retira-se material para novas passagens ou para identificação viral por meio de testes sorológicos. Uma vez isolado o vírus, a amostra é identificada em testes de imunofluorescência indireta, usando anticorpos monoclonais ou mediante testes de fixação do complemento. Já o sistema de culturas celulares é muito utilizado porque apresenta boa sensibilidade, apenas três a cinco dias após a inoculação do material, o vírus causa efeito citopatogênico que é demonstrado por alterações morfológicas das células. As células mais utilizadas são VERO (Rim de macaco africano) e clone C6/36 (World Health Organization, 1986; BRASIL, 2004 a).

Outro exame laboratorial específico para diagnóstico de infecção amarílica são os testes sorológicos (BRASIL, 2004 b). Existem várias categorias que podem ser implicadas nesses testes, porém aqui é destacado apenas a principal.

O MAC-ELISA é um método sorológico muito útil para detecção de infecção recente e para diagnóstico de casos onde existe reações cruzadas para *Flavivírus*. Este detecta IgM específica de febre amarela, e pode fornecer um resultado presuntivo utilizando apenas uma única amostra de soro se a mesma for obtida do paciente a partir do quinto dia de doença, quando o mesmo já começa a responder com produção de anticorpos. A presença de IgM pode ser decorrente de infecção recente (2-3 meses) ou corrente (atual), por isso é importante conhecer a história clínica e epidemiológica completa do paciente para interpretação do

resultado laboratorial. Faz-se importante destacar que a vacinação anti-amarílica também induz à formação de IgM, por esta razão também é necessário saber os antecedentes vacinais do indivíduo em questão (World Health Organization, 1986; BRASIL, 1999).

Quando o enfermo sobrevive é habitual comparar os resultados sorológicos das amostras agudas e convalescentes. Títulos de anticorpos aumentados quatro vezes ou mais na amostra convalescente em comparação com os títulos da amostra da fase aguda, são conclusivos para infecção recente pelo vírus amarílico (BRASIL, 2017 c; 2018 e).

Nos casos fatais geralmente são utilizados métodos histopatológicos que também são classificados como exames específicos para diagnóstico de infecção amarílica. Quando não se dispõem de sangue para sorologia ou quando a pesquisa de vírus foi negativa ou prejudicada. O diagnóstico histopatológico é realizado utilizando espécime obtido por meio de biópsia após a morte do paciente é terminantemente proibida a realização de biópsias enquanto o paciente estiver vivo, pois esse método causa riscos de sangramento devido às alterações de coagulação próprias da doença (BRASIL, 2017 d).

Os tecidos que contém lesões anatomopatológicas e que podem ser analisados são o fígado, rins, baço, coração e linfonodos. Entretanto, os tecidos do fígado são os mais utilizados, porque apresentam maiores traumas. Nesse teste é possível detectar antígenos virais específicos por imuno-histoquímica nos tecidos hepáticos conservados em formalina tamponada. Também é concebível observar no fígado lesões sugestivas de febre amarela no exame histopatológico, como necrose médio-lobular ou médio-zonal e a presença de corpúsculos acidófilos de *Councilman*, que concluem o diagnóstico definitivo de infecção amarílica (World Health Organization, 1986; FRANCIS *et al.*, 1972).

Alguns exames complementares inespecíficos são realizados durante a evolução de um quadro de febre amarela, estes são conhecidos como provas de função hepática e renal. Tais exames buscam avaliar e manejar os pacientes com problemas hepáticos e renais, visando detectar a presença de doença hepática ou renal ou fazer diagnóstico diferencial com outras doenças, bem como avaliar a extensão da lesão nos tecidos e orientar na condução do tratamento (BRASIL, 2017 d).

8.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A sintomatologia da febre amarela se assemelha com de outras doenças infecciosas que atingem o sistema respiratório, digestivo e urinário. As enfermidades que devem ser incluídas no diagnóstico diferencial da febre amarela incluem necessariamente a malária, hepatites virais, leptospirose, febre tifoide, dengue hemorrágica e septicemias. Entre as não infecciosas, é preciso considerar a púrpura trombocitopênica idiopática e algumas formas de envenenamento, como por exemplo, a picada de serpentes peçonhentas que geralmente causam hemorragias (VASCONCELOS, 2003).

É importante destacar que a história clínica, os antecedentes epidemiológicos, os antecedentes vacinais e a realização precoce de alguns exames laboratoriais podem diminuir as dúvidas na maioria dos casos e consequentemente chegar um diagnóstico confiável (VASCONCELOS, 2003; BRASIL, 2008).

9 TRATAMENTO

Ainda inexistente um medicamento antiviral específico para o tratamento de febre amarela e como os exames que diagnosticam com certeza a doença demoram em média uma semana, o tratamento medicamentoso de suporte deve ser iniciado imediatamente, buscando então aliviar os sinais e sintomas da infecção (BRASIL, 1999; 2017d).

A internação é feita mediante a piora clínica dos sintomas, e quando hospitalizado o paciente deve receber cuidadosa assistência, permanecendo sempre em repouso, com reposição de líquidos e de perdas sanguíneas quando necessário. É recomendado que pacientes com formas graves e malignas da enfermidade sejam internados em hospitais que apresentem boa infraestrutura, e que disponham de uma unidade de tratamento intensivo (UTI), isto não só facilitará o trabalho da equipe médica, mas também evitará maiores complicações e diminuirá também a letalidade. Baseando-se na sintomatologia apresentada, o tratamento em casos graves deve ser centrado em combater as alterações mais frequentemente encontradas, como disfunções hepáticas, renais, de coagulação e hemodinâmicas, como também sintomas gerais mais abundantes, como cefaleia, dores musculares, náuseas e vômitos (Minas Gerais, 2017).

Dessa forma a medicação prescrita para um indivíduo dependerá das manifestações clínicas apresentadas. Entretanto, de forma geral é mais utilizado analgésicos e antitérmicos

em doses indicadas segundo o peso e a idade. Porém, é contraindicado o uso de medicamentos que contém o ácido acetilsalicílico ou seus derivados em sua fórmula e antiinflamatórios não esteroidais pela propensão em agravar os quadros hemorrágicos. Para combater a febre e a cefaleia o paracetamol é a droga mais usualmente indicada. Já no tratamento de náuseas e vômitos devem ser utilizados antieméticos, normalmente a metoclopramida é o medicamento mais largamente utilizado (LEITE; ERRANTE, 2017).

Se tratando especialmente de casos graves, existem uma série de terapêuticas que devem ser realizadas para tratar as complicações de infecção amarelíca. Na primeira evidência de insuficiência hepática, quando é observado alterações no tempo de protrombina, o tratamento específico deve ser realizado imediatamente. Faz-se necessário adaptar uma dieta adequada para o paciente, e prevenir a hipoglicemia, utilizando por exemplo, soluções hipertônicas de glicose. Porém, quando há sinais de insuficiência renal ou cardíaca estas soluções devem ser administradas com relativo cuidado (SBI, 2018).

Outra complicação que poderá ocorrer é a insuficiência cardíaca e choque, que pode ser observada analisando os sinais vitais do indivíduo e os exames que apresentam dados referentes as dosagens dos gases arteriais e eletrólitos. Estes devem ser obtidos numa frequência que irá de acordo com a gravidade do caso. Assim os indivíduos com insuficiência cardíaca devem ser tratados com reposição de fluídos e drogas que apresentem efeitos vasoativos. Deve ser utilizado o oxigênio na vigência de hipoxemia arterial e quando a diferença na relação de oxigenação entre sangue arterial e venoso é muito grande (Minas Gerais, 2017; São Paulo, 2018).

Pode ser evidenciado também a insuficiência renal, e o tratamento será descrito segundo a causa do problema, que pode ser devido um fluxo sanguíneo baixo, chamado de azotemia pré-renal, ou decorrente de necrose tubular aguda. Quando se trata de azotemia pré-renal é importante utilizar diuréticos, como a furosemida ou manitol nas doses usais. No caso de insuficiência por necrose tubular aguda deve ser realizada a diálise peritoneal ou hemodiálise para tentar controlar a falência do órgão. Procedimentos como esses devem ser iniciados dependendo da evolução do quadro do paciente, onde o médico terá como base os exames de rotina, observando os valores de ureia e creatinina na urina (VASCONCELOS, 2002).

Devem ser utilizados também remédios para evitar o sangramento gástrico, outra complicação que normalmente ocorre na vigência de um quadro grave de febre amarela. Cimetidina e ranitidina são drogas rotineiramente prescritas, que protegem a mucosa do estômago contra a acidez. Entretanto, quando houver sangramentos severos deve ser indicado

o uso de plasma fresco ou sangue total para manter o tempo da protrombina em 25-30 segundos (BRASIL, 2004 a; Minas Gerais, 2017).

Por ser uma febre hemorrágica grave, o paciente deve ser avaliado continuamente, e diariamente devem ser realizados exames de rotina inespecíficos, a exemplo, o hemograma e o exame de urina. Pois estes podem revelar alterações significativas no quadro e poderão dar o impulso para a tomada de decisão do médico em que tratamento o indivíduo deverá receber e assim possivelmente diminuir a letalidade (LEITE; ERRANTE, 2017).

A literatura reporta o uso do interferon-gama no prolongamento da sobrevivência e retardo da viremia em primatas não humanos, sem alterar a taxa de mortalidade. Ele possui efeito poucas horas após a infecção, sendo utilizado na profilaxia individual em acidentes de laboratório durante estudos. Foi verificado um efeito sinérgico *in vitro* da ribavirina e a tiazofurina, porém carecendo de estudos *in vivo* que comprovem a sua eficácia (GARDNER; RYMAN, 2010).

10 PREVENÇÃO

A febre amarela é uma infecção grave que possui alta porcentagem de letalidade, por esta razão ao serem observados casos suspeitos de febre amarela imediatamente devem ser relatados aos órgãos competentes de saúde. Isto deve sempre ser feito para agilizar as medidas preventivas (BRASIL, 2018 m).

O método mais eficaz para se prevenir desse agravo é a vacinação. A vacina contra febre amarela é constituída de vírus vivo atenuado, atualmente derivados da linhagem 17D, cultivados em ovos embrionados de galinha. No Brasil a vacina é largamente produzida no Instituto Oswaldo Cruz – Bio Manguinhos, sua composição inclui vírus vivos atenuados da subcepa 17DD, sacarose, glutamato, sorbitol, gelatina bovina, eritromicina e Canamicina. Esta vacina é altamente imunogênica, conferindo imunidade em cerca de 95% a 99% dos vacinados. Cerca de 5% das pessoas vacinadas poderão apresentar manifestações locais, como dor e eritema local, e de 2–10% poderão apresentar febre, cefaleia e mialgia a partir do 3–4º dia pós-vacinação, entretanto, no geral, a vacina é bem tolerada e raramente associada a eventos adversos graves (CAMACHO-BASTOS *et al.*, 2004; BRASIL, 2008).

A vacina confere proteção duradoura com apenas uma única dose. O Brasil, no entanto, optava por recomendar a revacinação como dose de reforço após os 10 anos da primeira. Porém, desde abril de 2017 o país tem procurado utilizar o esquema vacinal

recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) de apenas uma dose durante toda a vida (BRASIL, 2014; 2018 m).

A recomendação é que sejam vacinadas todas as pessoas saudáveis a partir dos 9 meses de idade até os 59 anos que vivem ou visitam as áreas de risco. Entretanto, em pessoas que apresentem doenças febris agudas com quadros moderados ou grave, a vacinação deve ser adiada até a resolução do caso, com o objetivo de não atribuir à vacina as manifestações da doença. Como a vacina é feita de vírus vivo atenuado, não é recomendada para pessoas que apresentam imunodepressão de qualquer natureza devido aos riscos de reversão da virulência em um hospedeiro com deficiência do sistema imune. Os pacientes infectados com HIV, câncer e em uso de medicamentos que deprimam o sistema de defesa não devem ser vacinados, em exceção àqueles que passarem por rigorosa avaliação dos riscos (BRASIL, 2008; 2014).

A vacinação também deve ser evitada em grávidas e lactantes que alimentam indivíduos abaixo de 6 meses de idade, pois existem grandes chances de transmitir o vírus vacinal por via transplacentária durante a gestação ou pelo aleitamento materno, que pode ser prejudicial a criança nesta faixa etária. Além disso, as contraindicações envolvem pessoas que apresentam reação anafilática relacionada a substâncias presentes na vacina, como o ovo de galinha e seus derivados, gelatina bovina e etc. Pacientes com histórias progressivas de doenças do timo e aqueles submetidos a transplante de órgãos também não são indicados para receber vacinação anti-amarela (BRASIL, 2008; 2014).

A prevenção contra a febre amarela também pode se dar pelo combate ao vetor e o uso de proteção individual. Como já discutido em seções anteriores, o combate ao vetor silvestre é totalmente inviável, devido seu habitat e a diversidade de mosquitos que transmitem o vírus nesse ambiente. Restando apenas o combate ao único vetor urbano atualmente recensado, o *A. aegypti*. Nos últimos anos, com o auxílio da tecnologia tem se desenvolvido diversas estratégias inovadoras para combate ao *A. aegypti*. Utilizando-se diferentes mecanismos de ação - como monitoramento seletivo da infestação, medidas sociais, dispersão de inseticidas, novos agentes de controle biológico e técnicas moleculares para controle populacional dos mosquitos, considerando-se também a combinação entre elas. As tecnologias em desenvolvimento demandam avaliação da eficácia, viabilidade e custos para implementação como estratégias complementares às ações já preconizadas pelo Programa Nacional de Controle da Dengue (ZARA-AMÂNCIO *et al.*, 2016).

Estas demonstram ser viáveis para a redução da infestação dos mosquitos e conseqüentemente de incidência de febre amarela e de outras arboviroses transmitidas por eles, levando em conta que inexistente uma solução única para o controle desse pernilongo no Brasil (CONSOLI; OLIVEIRA, 1998; BRASIL, 2013).

Em suma, a proteção individual é nada mais do que se prevenir da picada de mosquitos, o que envolve o uso de repelentes, roupas protetoras e mosquiteiros, porém medidas como essa ainda necessitam de importância na saúde pública. É preciso frisar que devido às dificuldades na cobertura de toda a superfície corporal com repelentes e a necessidade de reaplicá-lo nos intervalos frequentes, a vacina ainda é o meio mais eficaz para prevenir a infecção, pois mesmo que o indivíduo receba a picada, este estará imunizado. Portanto, a utilização da vacina e o combate ao vetor urbano ainda são as únicas medidas capazes de prevenir a reurbanização da doença (VASCONCELOS, 2002; BRASIL, 2013).

11 CONCLUSÃO

A febre amarela foi a primeira febre hemorrágica descrita no mundo, uma doença grave que dizimou habitantes de vários continentes durante longos anos e que causava temor e pânico nas civilizações antigas. As descobertas que envolveram sua etiologia e epidemiologia demoraram relativamente muitos anos, e foi uma época em que o ser humano foi utilizado como cobaia em muitas experimentações. No Brasil esta doença influenciou diretamente a história sanitária do país, porque causou diversas epidemias nos centros urbanos com elevadas taxas de mortalidade, sendo considerado um problema de maior importância sobre todos os aspectos, até mesmo econômico.

Com conhecimentos concretos sobre a enfermidade, o combate ao vetor e o desenvolvimento de uma vacina eficaz, foi possível erradicar a forma urbana de nosso país a mais de 70 anos atrás, desde então tem ocorrido apenas casos na modalidade silvestre.

No Brasil a febre amarela possui dois ciclos distintos de transmissão, urbano e silvestre. No ciclo urbano o *A. aegypti* é o transmissor da doença. Como existem campanhas nacionais para controle desse mosquito devido a outras doenças como o dengue, zika e chikungunya é mais fácil manter controlada também a febre amarela. O ciclo silvestre por sua vez, tem como principal transmissor o *Haemagogus janthinomys*, os mosquitos do gênero *Sabethes spp.* são vetores secundários. Por viverem em ambientes de mata é impossível erradicar tais mosquitos.

No ciclo urbano apenas o homem é hospedeiro e amplificador do vírus, já no ciclo

silvestre os primatas não humanos tem esse papel. Assim como o ser humano esses animais são picados por mosquitos hematófagos desenvolvem viremia e adoecem. Os símios são tão vítimas quanto nós, os humanos. Eles desempenham um importante papel na prevenção de casos, pois quando começam a adoecer e morrem pela infecção amarílica, servem de alerta para o surgimento dessa doença em pessoas, possibilitando que os órgãos competentes de saúde tomem iniciativas para prevenção da infecção.

A maioria das manifestações clínicas dessa doença são de caráter leve, e podem passar despercebidas pelo médico porque seus sintomas se assemelham com o de muitas outras doenças. Entretanto, em casos moderados e graves se não for diagnosticada e tratada com real cuidado desde o início do aparecimento dos sintomas, pode levar o paciente a óbito em poucos dias. Por esta razão é necessário que a sociedade como um todo se previna contra este agravo, procurando as salas de vacinação. Para isso é necessário enfatizar as informações sobre a febre amarela, para que os indivíduos conheçam a infecção e sejam conscientes dos riscos.

Na última epidemia foi evidenciado o risco de reurbanização da doença, uma vez que o número de casos confirmados é alarmante e basta apenas uma pessoa em estado de viremia ser picada por um mosquito *A. aegypti* para este se infectar e assim estar sujeito a disseminar a doença em outros humanos. Este surto levou a óbito mais de 400 pessoas, fato tal que poderia ter sido evitado, pois desde 2000, já era nítido que a circulação do vírus vinha se expandindo de leste a sul do país e as campanhas de vacinação já deveriam ter sido estendidas para todo o território brasileiro anteriormente, mantendo, por conseguinte a população toda imunizada evitando então casos.

Por essa razão é necessário que os estados e municípios intensifiquem as campanhas de vacinação antiamarílica, utilizando os diversos meios de comunicação para alertar a população sobre a gravidade da doença, principalmente em locais próximos a florestas e locais onde tem a presença de macacos soltos na natureza. Acreditamos também que assim, como existem campanhas nacionais sobre o combate à dengue, inclusive na televisão, rádios, escolas, etc. deveriam existir também campanhas de alerta e prevenção contra a febre amarela pelos meios midiáticos, entretanto também é importante que professores de Ciências obtenham informações concisas para instrumentalizar seus alunos. Para que todo o território brasileiro possa ser alcançado e imunizado contra a doença até abril de 2019. E dessa forma, possamos evitar que mais surtos de alta magnitude como este que está vinculando ocorra novamente e, portanto, que mais vidas não sejam ceifadas por essa infecção grave.

REFERÊNCIAS

BENCHIMOL, J. L. **Febre amarela: a doença e a vacina, uma história inacabada.** Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2001. 470p.

BRASIL. **Boletim de atualização:** emergências em saúde pública de importância nacional (ESPIN) de febre amarela silvestre em São Paulo e no Rio Grande do Sul e a situação epidemiológica atual no Brasil (2008 - 2009). 2009. Disponível em: <http://www.saude.campinas.sp.gov.br/doencas/febre_amarela/boletim_febre_amarela_09_12_09.pdf>. Acesso em: 27 de abril de 2018.

BRASIL. **Boletins epidemiológicos:** emergência epidemiológica de febre amarela no Brasil, no período de dezembro de 2002 a março de 2003. Secretária de vigilância em saúde – Ministério da Saúde. Brasil, n. 6. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/>> Acesso em: 12 abril 2018.

BRASIL. **Boletim epidemiológico:** emergência epidemiológica de febre amarela no Brasil, no período de dezembro de 2016 a julho de 2017. Secretária de vigilância em saúde – Ministério da Saúde. Brasil, n. 28 Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/>>. Acesso em: 28 de abril 2018

BRASIL. **Boletins epidemiológicos:** reemergência da febre amarela silvestre no Brasil, 2014/2015: situação epidemiológica e a importância da vacinação preventiva e da vigilância intensificada no período sazonal. 2015 a. Secretária de vigilância em saúde – Ministério da Saúde. Brasil, n. 29. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/>> Acesso em: 12 abril 2018.

BRASIL. **Boletins epidemiológicos:** vigilância epidemiológica da febre amarela e a importância do monitoramento no período sazonal, Brasil, 2014-2015. 2015 b. Secretária de vigilância em saúde – Ministério da Saúde. Brasil, n. 23. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/>>. Acesso em: 12 abril 2018.

BRASIL. **Agência Fiocruz de notícias.** Especialistas orientam sobre prevenção contra febre amarela. Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/especialistas-orientam-sobre-prevencao-contra-febre-amarela>>. Acesso em: 16 abril 2018.

BRASIL, 2018 a. **BBC Brasil.** 'Se matarem macacos, mosquitos vão atrás de sangue humano': como massacre de primatas é tiro no pé contra febre amarela. Brasília, 2018. Disponível em: <<https://www.bbc.com/portuguese/brasil-42886676>>. Acesso em 20 maio 2018.

BRASIL, 2018 b. Febre amarela. **Portal da Saúde.** 2018, Brasília. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/>>. Acesso em 19 mar. 2018.

BRASIL. 2016 a, Fundação Oswaldo Cruz. **Aedes aegypti, um velho inimigo.** Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://www.coc.fiocruz.br/index.php/todas-as-noticias/1071-aedes-aegypti-um-velho-inimigo#.Wt8z2YjwbIV>>. Acesso em: 12 de Abril 2018.

BRASIL. 2018 c, Fundação Oswaldo Cruz. **Conheça semelhanças e diferenças entre mosquitos transmissores da febre amarela.** Rio de Janeiro. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/conheca-semelhancas-e-diferencas-entre-mosquitos-transmissores-da-febre-amarela>>. Acesso em: 12 junho 2018.

BRASIL. 2018 d, Fundação Oswaldo Cruz. **Dose fracionada da vacina para febre amarela garante imunidade prolongada.** Rio de Janeiro. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/dose-fracionada-da-vacina-para-febre-amarela-garante-imunidade-prolongada>.> Acesso em: 23 junho 2018.

BRASIL. 2018 e, Fundação Oswaldo Cruz. **Febre amarela: IOC atua no diagnóstico laboratorial de casos.** Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/febre-amarela-ioc-atua-no-diagnostico-laboratorial-de-casos>>. Acesso 27 de junho 2018.

BRASIL. 2017 a, Fundação Oswaldo Cruz. **Febre amarela: pesquisa identifica mutações na sequência genética do vírus.** Rio de Janeiro. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/febre-amarela-pesquisa-identifica-mutacoes-na-sequencia-genetica-do-virus>.>. Acesso em 25 maio 2018.

BRASIL. 2018 f, Instituto Chico Mendes de conservação da biodiversidade. **O papel dos macacos no ciclo da febre amarela.** Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://www.icmbio.gov.br/>> Acesso em 20 maio 2018.

BRASIL. 2017 b, Instituto Evandro Chagas. **Instituto Evandro Chagas detecta vírus da Febre Amarela em mosquito Aedes albopictus no Brasil, Pará.** Disponível em: <<http://www.iec.gov.br/portal/descoberta/>>. Acesso em 03 maio 2018.

BRASIL, 2018 g. **Ministério da Saúde atualiza casos de febre amarela no país.** Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/>> Acesso em: 21 de abril de 2018.

BRASIL. 2018 h, Ministério da saúde. **Febre amarela.** Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/febre-amarela-sintomas-transmissao-e-prevencao>> Acesso em 19 mar. 2018.

BRASIL. 2018 i, Ministério da saúde. **Febre Amarela: Histórico.** Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/febreamarela/historico.php>>. Acesso em: 18 abril 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Plano de intensificação das ações de controle da dengue (PNCD). Brasília: Ministério da Saúde, 2002, 32p.

BRASIL. 2018 j, Ministério da Saúde. **Linha do tempo da febre amarela.** Brasília. 1 fot., color. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/>>. Acesso em: 12 de abril de 2018.

BRASIL. 2017 c, Ministério da saúde. Secretária de atenção a saúde. **Febre amarela: Guia para profissionais de saúde.** Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 67p.

BRASIL. 2017 d, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 705 p.

BRASIL. 2016 b, Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Plano de Contingência para Respostas às Emergências em Saúde Pública Febre Amarela**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 48p.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretária de vigilância em saúde. Departamento de vigilância epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica**. 6º ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. 817p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**, 2008. 184p.

BRASIL. 2004 a, Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em saúde. **Manual de vigilância epidemiológica de febre amarela**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. 63p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**. 3. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 250 p.

BRASIL. 2004 b, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. 236p.

BRASIL. 2018 l, Ministério da saúde. **Vacina de febre amarela será ampliada para todo o Brasil**. 1 fot., color. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/42849-vacina-de-febre-amarela-sera-ampliada-para-todo-o-brasil>>. Acesso em: 12 de abril de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Vigilância Epidemiológica. **Manual de Vigilância Epidemiológica da Febre Amarela**. Brasília: Ministério da Saúde, 1999,. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manu_feam.pdf> Acesso em: 28 maio 2018.

BRASIL. 2018 m, Organização Pan-Americana de Saúde. Organização Mundial de Saúde (OMS/OPAS). **Folha informativa: Febre amarela**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5578:folha-informativa-febre-amarela&Itemid=875>. Acesso em: 12 Abril 2018.

BRASIL. 2016 c, World Health Organization. **Febre amarela**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016 . Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs100/pt/>>. Acesso em: 12 abril 2018.

BROOKS-GEO F.; BUTEL-JANER S. & ORNSTON-NICHOLAS L.; **Microbiologia médica**. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 1998. 398p.

CAMACHO-BASTOS L. A.; FREIRE-SILVA M.; LEAL-FERNANDES M. L., AGUIAR-GOMES S.; NASCIMENTO-PERREIRA J. et al. Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17DD yellow fever vaccines: a randomized trial. **Revista saúde pública**, 38(5): 671-678. 2004.

COSTA-ANTUNES, G. Z; ROMANO-MARTINS, P. A.; ELKHOORY-MAIA, N. A. & FLANNERY, B. Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de saúde**, 2: 11-21. 2011.

CONSOLI R. A. G. B. & OLIVEIRA R. L. **Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil**. Rio de Janeiro. Ed. Fiocruz, 1994. 228p.

DICIONÁRIO INFORMAL: **EPIZOOTIA**: Significados, Definições, Sinônimos, Antônimos, Relacionadas, Exemplos. 2018, Brasil. Disponível em: <<https://www.dicionarioinformal.com.br/Epizootia/>>. Acesso em 14 maio 2018.

DICIONÁRIO INFORMAL: **SAZONAL**: Significados, Definições, Sinônimos, Antônimos, Relacionadas, Exemplos. 2018, Brasil. Disponível em: <<https://www.dicionarioinformal.com.br/sazonal/>>. Acesso em 23 maio 2018.

DICIONÁRIO INFORMAL: **VIREMIA**:. Significados, Definições, Sinônimos, antônimos, Relacionadas, Exemplos. 2018, Brasil. Disponível em: <<https://www.dicionarioinformal.com.br/viremia/>>. Acesso em 23 maio 2018.

ESPÍRITO SANTO, Cremasco laboratório. **Padrão histopatológico de fígado na febre amarela**. 1 fot., color. 560 cm x 392 cm. Espírito Santo, 2018. Disponível em: <http://laboratoriocremasco.com.br/febre-amarela-4/> Acesso em: 10 junho 2018.

FRANCIS, T. I.; MOORE, D. L.; EDINGTON, G. M. & SMITH, J. A. A clinicopathological study of human yellow fever. Bull. Org. mond. Sante Bull. **Wld Hlth Org.**, 46: 659-667. 1972.

FRANCO, O. **A história da febre amarela no Brasil**. Rio de Janeiro: Ministério da saúde, 1969. 207p.

GARDNER C. L. & RYMAN K-D. Yellow fever: a reemerging threat. **Clin Lab Med**, 30(1): 237-260. 2010.

GOMES-CASTRO, A.; TORRES-NASCIMENTO, A. M.; PAULA-BICUDO, M.; FERNANDES, A.; MARASSÁ-MARIA, A.; CONSALES-ASCHENBRENNER, C.; & FONSECA-FERNANDES D. Ecologia de Haemagogus e Sabethes (Diptera: Culicidae) em áreas epizoóticas do vírus da febre amarela, Rio Grande do Sul, Brasil. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v.19, n.2, 2010.

HENRIQUES, P. M. C. A dupla epidemia: febre amarela e desinformação. **Revista eletrônica de comunicação, informação e inovação a saúde**, 12(1):9-13. 2018.

HERVÉ-PIERRE, J.; DÉGALIER-NICOLAS; FILHO-SÁ, C. G.; ROSA; TRAVASSOS, A. P. A. Ecologia da febre amarela silvestre no Brasil. **Revista da Fundação SESP**, 31(21): 131-134. 1986.

- HUDSON, N. P. The Pathology of experimental yellow fever in the *Macacus rhesus*. II. Comparison Wrth The Pathology Of Yellow Fever In Man. **Am. J. Path.**, 4: 419 - 429. 1928.
- JUNIOR, R. T. **Epidemias no Brasil: uma abordagem biológica e social**. São Paulo: Ed. Moderna, 2001. 144p.
- LEÃO-QUEIROZ, R. N.; BICHARA-CARNEIRO C. N.; FRAIHA-HABIB, N. & VASCONCELOS- COSTA, P. F. **Medicina tropical e infectologia na Amazônia**. Pará: Samauma Editorial, 2013. 789 p.
- LEITE, A. A. & ERRANTE, P-R. Aspectos clínicos, prevenção e epidemiologia da febre amarela no Brasil. **Revista UNILUS ensino e pesquisa**, 34: 169-184. 2017.
- LOWY, I. **Vírus, mosquitos e modernidade: a febre amarela no Brasil entre ciência e política**. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2006.427p.
- MAGALHÃES, R. S. C. **A Erradicação do Aedes aegypti: febre amarela, Fred Soper e saúde pública nas Américas (1918-1968)**. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2016. 317p.
- MARTINS-MENEZES R.; MAIA-LOURDES M.; LIMA-BARBOSA S. M.; NORONHA-GUIMARÃES T.; XAVIER-REIS J. et al. Duration of post-vaccination immunity to yellow fever in volunteers eight years after a dose-response study. **Vaccine**, 36: 4112-4117. 2018.
- MINAS GERAIS. Secretaria de estado de saúde de Minas Gerais. Manejo clínico febre amarela. Belo Horizonte, 2017. Disponível em: <[http://saude.es.gov.br/Media/sesa/Febre%20Amarela/Manejo%20Clinico%20Febre%20Amar ela%20SES-MG%20v%2027-01-17%20REV1-3-23%20\(2\).pdf](http://saude.es.gov.br/Media/sesa/Febre%20Amarela/Manejo%20Clinico%20Febre%20Amar ela%20SES-MG%20v%2027-01-17%20REV1-3-23%20(2).pdf)>. Acesso em: 30 de jun 2018.
- NOBRE, A. &. ; TAUIL, P-L. Febre amarela e dengue no Brasil: epidemiologia e controle. **Revista da sociedade brasileira de medicina tropical**, 27: 59-66. 1994.
- OLIVEIRA, L. H. S. **Virologia humana**. Rio de Janeiro: Cultura médica, 1994. 368p.
- OPAS: **O que é encefalite: tipos, tratamento, prevenção, tem cura?**.Disponível em: <www.opas.org.br >. Acesso em: 28 de junho de 2018.
- PARANÁ (Estado). Fundação do asseio e conservação do estado do Paraná. **Febre amarela: quem é o vilão?**. 1 fot., color 540 cm x 380 cm. Paraná. 2018. Disponível em: <http://www.facop.org.br/febre-amarela-quem-e-o-vilao/> Acesso em: 18 de junho 2018.
- PORTAL EDUCAÇÃO: Patologia. São Paulo. 2018. Disponível em: <www.portaleducacao.com.br> . Acesso em: 28 junho 2018.
- PINHO, M. S. L. Pesquisa em Biologia Molecular: Como Fazer?., **Genética e Biologia Molecular**, 26 (3): 331-336. 2006.

QUARESMA-JUAREZ, A. S.; BARROS-VERO, L. R. S.; PAGLIARI, C.; FERNANDES-ELAINE, R.; JUNIOR-HEITOR, F. A.; VASCONCELOS-PEDRO F. C. & DUARTE-MARIA I. S. Hepatocyte lesions and cellular immune response in yellow fever infection. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, 101: 161-168. 2007.

QUARESMA-JUAREZ, A. S.; BARROS-VERA L. R. S; FERNANDES-RAINERO E.; PAGLIARI, C.; TAKAKURA C.; VASCONCELOS P. F. C; JUNIOR-HEITOR F. A & DUARTE-MARIA, I. S. Reconsideration of histopathology and ultrastructural aspects of the human liver in yellow fever. **Acta Tropical**, 94: 116-127. 2005.

QUARESMA-JUAREZ, A. S.; BARROS-VERA, L. R. S.; PAGLIARI, C.; FERNANDES-ELAINE, R.; GUEDES, R.; TAKAKURA-CLEUSA, F. H.; JUNIOR- HEITOR F. A.; VASCONCELOS P. F. C. & DUARTE-MARIA I. S. 2006 a. Revisiting the liver in human yellow fever: Virus-induced apoptosis in hepatocytes associated with TGF-h, TNF-a and NK cells activity. **Virology**, 345: 22-30. 2006.

QUARESMA-JUAREZ, A. S.; DUARTE-MARIA I. S. & VASCONCELOS-PEDRO F.C. 2006 b. Midzonal lesions in yellow fever: A specific pattern of liver injury caused by direct virus action and in situ inflammatory response. **Medical Hypotheses**, 67: 618–621. 2006.

REZENDE, J.M. de. **O desafio da febre amarela. À sombra do plátano: crônicas de história da medicina.** São Paulo: Fap-unifest, 2009.

RIBEIRO, M. & ANTUNES, C. M. F. Febre amarela: estudo de um surto. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 42(5): 523-531. 2009.

RIO GRANDE DO SUL (Estado). Secretaria de Saúde. **Aedes aegypti, dengue, zika e Chikungunya.** Porto Alegre, 2018. 1 fot., color. 608 cm x 446 cm. Disponível em: <<http://www.saude.rs.gov.br/aedes>>. Acesso em: 19 julho 2018.

ROMANO-MARTINS A.P.; RAMOS-GARKAUSKAS D.; ARAÚJO-ALVES F. A.; SIQUEIRA-MOREIRA G. A.; RIBEIRO-DIAS M. P.; LEAL-GOMES S. et al. Febre amarela no Brasil: recomendações para a vigilância, prevenção e controle. **Epidemiol Serv Saude**, 20(1):101-6. 2011.

SÃO PAULO (Estado). Sociedade Brasileira de Infectologia. **Febre amarela em pacientes adultos manejo imediato das formas clínicas.** São Paulo, 2018. Disponível em: <https://img.medscapestatic.com/pt/thumbnail_library/ManejoFASociedadeBrasileiraInfectologia.pdf>. Acesso em: 30 junho 2018.

SÃO PAULO (Estado). Sociedade brasileira de infectologia. **Febre amarela: informativo para profissionais de saúde.** São Paulo. 2017. Disponível em: <https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/125/2017/02/FA_-_Profissionais_13fev.pdf> Acesso em: 18 mar 2018.

TAIUL, P. L. Aspectos críticos do controle da febre amarela no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, 44 (3): 555-8. 2010.

TEIXEIRA, A. L. Da transmissão hídrica a culicidiana: a febre amarela na sociedade de medicina e cirurgia de São Paulo., **Revista Brasileira de história**, 21: 218-232. 2001.

TESH-ROBERT, B.; GUZMAN, H.; ROSA-TRAVASSOS, A. P. A.; VASCONCELOS-COSTA, P. F.; DIAS-LEONIDAS, B.; BUNNELL-JOSEPH E.; ZHANG, H. & XIAO, SHU-YUAN. Experimental Yellow Fever Virus Infection in the Golden Hamster (*Mesocricetus auratus*). I. Virologic, Biochemical, and Immunologic Studies. **The Journal of Infectious Diseases**, 183:1431–6. 2001.

TOMORI, O. Impact of yellow fever on the developing world. *Adv. Vírus Res*, 53: 5-34. 1999.

VASCONCELOS, P. F. C. Febre Amarela: reflexões sobre a doença, as perspectivas para o século XXI e o risco da reurbanização. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, 5: 244-258. 2002.

VASCONCELOS, P. F. C. Febre Amarela. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 36 (2):275-293. 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Prevention and control of yellow fever in Africa**; Geneva; 1986. 60p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Global Alert And Response (GAR). **The yellow fever initiative: an introduction**. 2007. Disponível em: <<http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/introduction/en/index.html>> Acesso em: 20 junho 2018.

XIAO, SHU-YUAN.; ZHANG, H.; GUZMAN H. & TESH-ROBERT B. Experimental yellow fever vírus infection in the Golden hamster (*Mesocricetus auratus*) II. Pathology. **The Journal of Infectious Diseases**, 183: 1437-1444. 2001.

ZARA-AMÂNCIO A. L. S.; SANTOS-MARIA S.; OLIVEIRA-FERNANDES E. S.; CARVALHO-GOMES S.; COELHO-EVELIM G. Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. **Epidemiologia serviço saúde**, 25(2): 391-404. 2016.