

**ALBERTO ANDRADE LEITE**

*Departamento de Farmacologia, Universidade  
Federal de São Paulo - UNIFESP.*

**PAOLO RUGGERO ERRANTE**

*Departamento de Imunologia - USP.  
Departamento de Farmacologia - UNIFESP.  
Mestre, Doutor em Imunologia - ICB - USP.  
Pós-doutorado, Farmacologia - UNIFESP.*

*Recebido em fevereiro de 2017.*

*Aprovado em maio de 2017.*

## ASPECTOS CLÍNICOS, PREVENÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DA FEBRE AMARELA NO BRASIL

### RESUMO

**Introdução:** A febre amarela é uma doença viral infecciosa não contagiosa febril aguda, com ciclo de transmissão urbano e silvestre. O ciclo urbano tem o homem como hospedeiro e o *Aedes aegypti* como vetor. No ciclo silvestre o macaco é o principal hospedeiro e mosquitos dos gêneros *Haemagogus spp.* e *Sabethes spp.* são os vetores. O vírus da febre amarela pode causar febre, comprometimento renal, hepático e hemorrágica com até 10% de letalidade. **Método:** A revisão foi realizada por levantamento bibliográfico de banco de dados obtidos através de pesquisa no LILACS, MEDLINE e PUBMED. **Resultados:** A revisão literária demonstra a importância do diagnóstico precoce e prevenção da febre amarela através da imunização. **Conclusão:** Atualmente existe uma grande preocupação no surgimento de novos surtos de febre amarela no Brasil, especialmente associados a transmissão pelo *Aedes aegypti*, transmissor do vírus da Dengue, Zika e Chikungunya.

**Palavras-Chave:** Febre Amarela. Doença Infecciosa. Arbovírus. Icterícia. *Aedes aegypti*.

## CLINICAL ASPECTS, PREVENTION AND EPIDEMIOLOGY OF YELLOW FEVER IN BRAZIL

### ABSTRACT

**Introduction:** Yellow fever is an infectious non-contagious acute febrile viral disease with urban and wild cycle transmission. The urban cycle has man as host and *Aedes aegypti* as vector. In the wild cycle the monkey is the main host and mosquitoes of the genre *Haemagogus spp.* and *Sabethes spp.* are the vectors. The yellow fever virus can cause fever, renal, hepatic and hemorrhagic impairment with up to 10% lethality. **Method:** The review was performed by bibliographic databases obtained through research in LILACS, MEDLINE and PUBMED. **Results:** The literature review demonstrates the importance of early diagnosis and prevention of yellow fever through immunization. **Conclusion:** There is currently great concern about the outbreaks of new outbreaks of yellow fever in Brazil, especially associated with transmission by *Aedes aegypti*, transmitter of Dengue, Zika and Chikungunya virus.

**Keywords:** Yellow Fever. Jaundice. Infectious Disease. Arbovírus. *Aedes aegypti*.

## INTRODUÇÃO

A febre amarela é uma doença viral infecciosa não contagiosa causada por arbovírus, sendo transmitida por insetos hematófagos da família Culicidae, gêneros *Aedes*, *Hemagogus* e *Sabethes*. A febre amarela possui caráter endêmico nas áreas tropicais do continente Africano e Americano, onde são verificados surtos isolados ou epidemias que acometem os seres humanos. As epidemias mesmo sendo limitadas a pequenos surtos de febre amarela silvestre apresentam grande repercussão na população [1].

A febre amarela epidemiologicamente pode ser dividida na forma urbana e rural, com diferenças no vetor transmissor e local de ocorrência. O vírus da febre amarela causa uma febre hemorrágica, que em 50% dos casos pode levar ao comprometimento renal, hepático e hemorrágico, com uma taxa de letalidade de 5 a 10% [2].

O diagnóstico definitivo da febre amarela pode ser realizado por técnicas virológicas, identificação de antígenos virais e RNA viral, e por metodologia sorológica pela utilização de ensaios imunoenzimáticos e por inibição da hemaglutinação [3].

A prevenção da febre amarela é realizada através de imunização utilizando a vacina 17D que contém o vírus vivo atenuado, onde a imunização confere imunidade protetora por toda a vida, embora seja indicada a re-imunização a cada 10 anos, especialmente em pessoas que vivem em áreas endêmicas [2, 3].

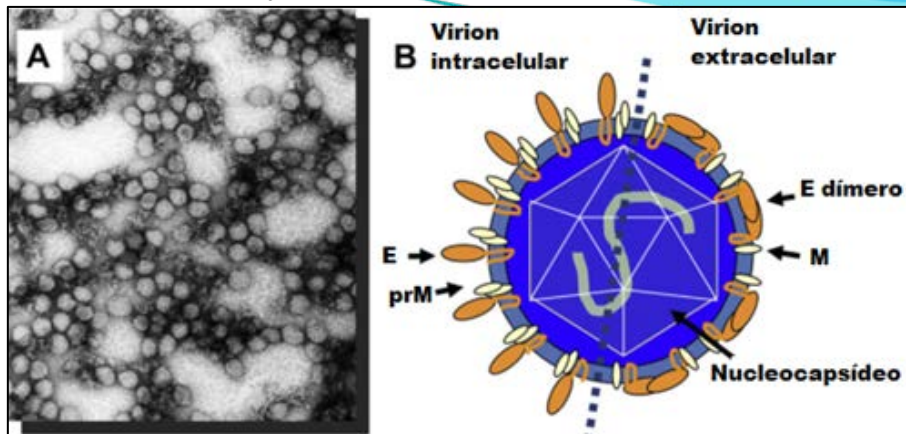
## AGENTE ETIOLÓGICO

O vírus da febre amarela é um arbovírus que faz parte da família *Flaviviridae*, gênero *Flavivírus*, filogeneticamente associado ao vírus do Oeste do Nilo, vírus Rocio, vírus da encefalite de Saint Louis e vírus da Dengue, sendo ele um RNA vírus de fita simples não segmentado. Existem dois genótipos do vírus da febre amarela no continente americano e cinco, no continente africano [4].

O genoma possui 11 kilobases de comprimento e 10.862 nucleotídeos, codificando 3.411 aminoácidos. Possui uma única região codificadora (ORF) com 10.233 nucleotídeos, responsáveis pela formação das proteínas virais, flanqueada por duas regiões não codificantes (NCR), uma 3'NCR com 511 nucleotídeos e uma 5' com 118 nucleotídeos, importantes para a regulação gênica e expressão viral. A região ORF é responsável pela síntese de proteínas estruturais (prM, E, C) e não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5). A proteína prM é responsável pela síntese do precursor da proteína de membrana (M), a proteína E pelo envelope e montagem viral e a proteína C pela formação do nucleocapsídeo viral [5].

As proteínas não estruturais participam da replicação, virulência e patogenicidade, onde, a proteína não estrutural NS1 participa da maturação da partícula viral; a proteína NS2A pela maturação de NS1; NS2B pelas protease/replicase e componentes do capsídeo durante a replicação viral; NS3 com a replicação do RNA; NS4A e NS4B estão associados a enzima replicase; e NS5 com a polimerase viral. O genoma é recoberto por um nucleocapsídeo com 25 - 40 nm de diâmetro, envolvido por uma bicamada lipoproteica (envelope) oriunda da célula hospedeira que foi infectada [6, 7].

Figura 1 - Vírus da febre amarela.



A. Fotomicrografia com múltiplos vírus (234.000 x ampliação). Imagem da Public Health Image Library, Centro de Controle de Doenças. B. Vírus infeccioso imaturo (intracelular) e maduro (extracelular). O genoma de RNA de cadeia simples é envolvido por capsídeo icosaédrico, envelope de lípido e proteínas de espículas virais, prM/M e E [7].

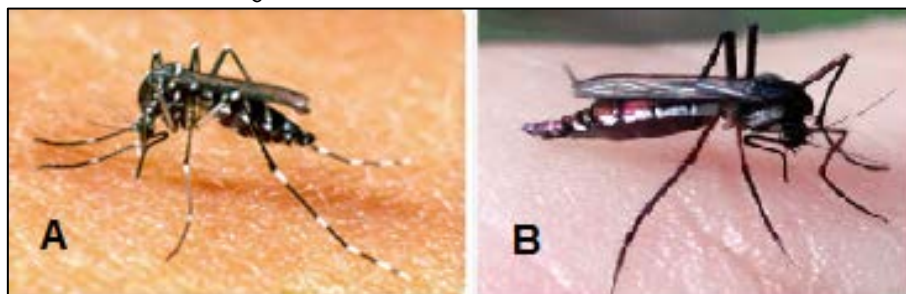
O vírus da febre amarela possui origem no continente Africano, onde o vírus na América não possui parte da sequência repetitiva do genoma na região 3' não codificante, diferindo neste aspecto do vírus do continente Africano e da amostra Asibi, na qual foi derivada a amostra vacinal [7, 8].

#### CICLO DE TRANSMISSÃO

O vírus da febre amarela possui dois ciclos, o urbano e o silvestre, sendo transmitido por insetos hematófagos da família Culicidae, gêneros *Aedes*, *Hemagogus* e *Sabethes* [1].

O *A. aegypti* foi visto no Brasil pela primeira vez em 1898, e através de programas de erradicação do mosquito, foi erradicado do país 1955, com o último foco extinto em abril, na zona rural do município de Santa Terezinha, Bahia. Desde 1967, quando o *A. aegypti* foi reintroduzido no Brasil, surgiu o risco de urbanização da febre amarela. Esta possibilidade aumenta conforme a infestação pelo *A. aegypti* se alastra, principalmente para áreas onde existe a febre amarela silvestre. Além da febre amarela, outras viroses também podem ser transmitidas pelo vetor, como o vírus da Dengue, Zika e Chikungunya.

Figura 2 - Vetores da febre amarela.

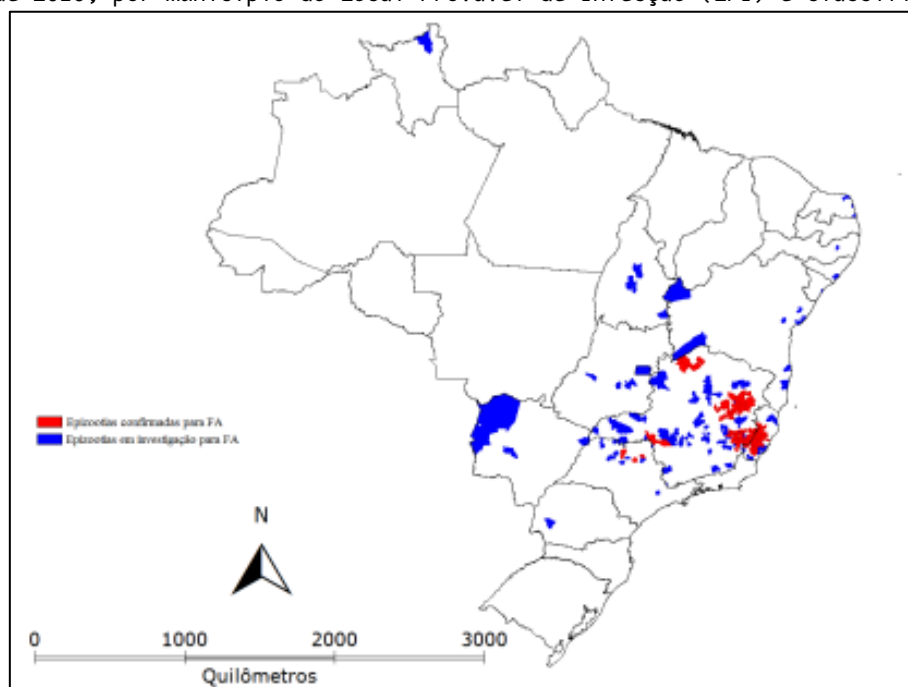
A. *Aedes aegypti*. B. *Haemagogus janthinomys* [9].

No ciclo urbano o *Aedes aegypti* (Figura 2A) é o transmissor do vírus da febre amarela para os seres humanos; o humano infectado na fase de viremia atua como amplificador e disseminador do vírus na população, servindo de fonte de infecção para os mosquitos *Aedes aegypti* que não foram contaminados [2].

Os hospedeiros do vírus silvestre da febre amarela no Brasil e na África são os primatas não humanos de diversas espécies, sendo os do continente Africano mais resistentes a infecção. No continente Americano os macacos são susceptíveis, desenvolvendo infecção e morte fulminante, como o macaco guariba e o bugio [1]. Isto não ocorre com o macaco prego, que desenvolve infecção subclínica e produz anticorpos neutralizantes [10]. Os marsupiais e bicho-preguiça são capazes de manter o ciclo viral em áreas onde os macacos estão ausentes ou imunes ao vírus da febre amarela [1].

Até 7 de fevereiro de 2017 foram notificadas ao Ministério da Saúde 458 epizootias em Primatas Não Humanos (PNH), envolvendo a morte de 1.288 animais, das quais 276 foram confirmadas para febre amarela por critério laboratorial ou vínculo epidemiológico com epizootias em PNH, ou casos humanos confirmados em áreas afetadas (municípios com evidência de circulação viral) e ampliadas (municípios limítrofes àqueles afetados) [11] (Figura 3).

Figura 3 - Distribuição geográfica das epizootias em primatas não humanos suspeitas de febre amarela notificadas à SVS/MS até 07 de fevereiro de 2017, com data de ocorrência a partir de 01 dezembro de 2016, por município do Local Provável de Infecção (LPI) e classificação [11].



No ciclo silvestre os mosquitos do gênero *Aedes* (África) e *Haemagogus* e *Sabethes* (América) atuam como vetores [1]. Na África são responsáveis pela transmissão da febre amarela o *Aedes africanus*, *Aedes furcifer* e *Aedes simpsoni* [11] e no continente Americano o *Haemagogus janthinomys* (Figura 2B), *Haemagogus albomaculatus*, *Haemagogus leucoceleae*, e *Sabethes chloropterus*. O carrapato africano *Amblyoma variegatum* também possui capacidade de transmissão do vírus da febre amarela para os macacos [7, 9].

Na África existem diferentes níveis de transmissão: silvestre, rural ou peri-urbana e urbana [7]. A transmissão silvestre em áreas florestais e de savanas úmidas é feita pelo *Aedes africanus* e *Aedes pseudoafricanus*; em savanas na África ocidental a transmissão é feita pelo *Aedes furcifer* e *Aedes taylori*, e nas savanas secas pelo *Aedes luteocephalus*. Na África oriental o *Aedes simpsoni* sai das matas para picar o homem na periferia das cidades, fazendo uma ligação entre o ciclo urbano e silvestre [1, 2, 7, 9].

No continente Americano o *janthinomys*, *Haemagogus albomaculatus*, *Haemagogus leucoceleae*, *Sabethes chloropterus*, *Sabethes soperi*, e *Sabethes cyaneus* são os vetores

da febre amarela [12, 13]. O principal transmissor no Brasil e na maioria dos países da América do Sul é o *Haemagogus janthinomys* [14]. Outras espécies de relevância na cadeia de transmissão da febre amarela no Brasil incluem o *Haemagogus albomaculatus* (Amazonas, Pará), *Haemagogus leucocelaenus* (Região Sul), *Sabethes chloropterus* (Mato Grosso do Sul, Maranhão), *Sabethes cyaneus*, *Sabethes glaucodaemon* e *Sabethes soperi* (Minas Gerais) [9, 15].

Após a inoculação do vírus pelo vetor no hospedeiro humano, o vírus atinge os linfonodos de drenagem local onde se multiplica no interior de macrófagos e linfócitos, desaparecendo da circulação sanguínea nas próximas 24 horas. Após este período ocorre liberação das partículas virais para a corrente linfática e sanguínea, dando origem ao período de viremia. O tempo de viremia pode variar em até 2 dias nas formas leves a 5 a 7 dias nas formas mais graves da doença, com a presença de febre [9].

O vírus da febre amarela possui viscerotropismo com predileção pelo fígado, onde causa lesão e necrose hepática das áreas centrais entre o espaço porta e a veia centro lobular, poupando as extremidades dos lóbulos hepáticos. Histologicamente é observada necrose coagulativa com degeneração hialina e presença de corpúsculos de Councilman-Rocha Lima (massa homogênea acidófila por condensação do citoplasma), acompanhado de escasso infiltrado mononuclear, evidente 24 a 48 horas após a inoculação do vírus. Os corpúsculos de Councilman-Rocha Lima constituem uma alteração típica da febre amarela, embora possam ser encontrados na hepatite pelo vírus B e outras febres hemorrágicas virais [7].

Outros achados histológicos incluem esteatose adjacente ou entremada ao processo necrótico, e a presença de corpúsculos de Torres e Villela (corpúsculos homogêneos, anfófilos intranucleares) nos hepatócitos degenerados, células de Kupffer e macrófagos [9, 16, 17].

O vírus também pode ser isolado a partir de outras amostras de tecido como rins, baço, medula óssea, linfonodos e coração [7, 9].

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A febre amarela se manifesta como uma doença infecciosa viral aguda de curta duração, com período de incubação que varia entre 3 a 6 dias, podendo chegar até a 10 dias. Pode se apresentar na forma assintomática, oligossintomática, moderada, grave ou maligna [9, 18].

Em 90% dos casos a apresentação é assintomática, oligossintomática ou moderada, e apenas 10% sob a forma grave ou maligna. As formas assintomáticas e/ou oligossintomáticas podem ser observadas em crianças com baixa idade cujas mães foram imunizadas e que transferiram anticorpos da classe IgG pela via placentária; e nativos indígenas que vivem em áreas florestais que adquiriram imunidade materna passiva placentária e/ou desenvolveram imunidade protetora ao longo da vida [1, 9].

Os sintomas na forma moderada incluem febre moderada de início súbito, cefaléia, astenia e tontura. Estes sintomas podem ser acompanhados de náuseas e vômitos, artralgia, mialgia, epistaxe, albuminúria e icterícia. Eventualmente pode ocorrer bradicardia e febre elevada (sinal de Faget). Estes sintomas perduram por até 3 dias e depois desaparecem subitamente sem deixar sequelas [9, 18, 19].

Os indivíduos não imunizados ou que não receberam imunidade passiva desenvolvem a forma clínica grave ou maligna, cujos sintomas surgem de forma abrupta, como febre (39 a 40°C), anorexia, prostração, náuseas e vômitos, tontura, cefaléia intensa, sinal de Faget, mialgia generalizada, icterícia, albuminúria, oligúria/anúria, hematemese e sangramento com duração de 5 a 7 dias [9, 19].

Nesta forma clínica pode ocorrer bilirrubinemia, aumento das aminotransferases hepáticas no plasma, aumento dos níveis de uréia e creatinina, com falência hepática e renal. Em alguns pacientes pode ocorrer um período de cura aparente

com diminuição da febre, cefaléia e mialgia, seguido após 1 a 2 dias de piora do quadro clínico, onde o vírus deixa de circular no sangue e passa a infectar o fígado, baço, coração e linfonodos. Isto leva a um aumento da intensidade dos vômitos, hematemese, melena e hemorragia cutânea, gengival e do ouvido [9, 18, 19].

Este quadro hemorrágico é acompanhado de trombocitopenia (<20.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> de sangue) e consumo de fatores de coagulação sanguínea (fatores I, II, V, VII, VIII, IX, X), levando ao surgimento de coagulopatia de consumo e coagulação intravascular disseminada que cursam a hemorragias exuberantes e óbito [9, 20].

Ocorre icterícia grave com altos níveis de bilirrubina total no sangue (10 a 30 mg%), e de aminotransferases (até 5.000 U/cm<sup>3</sup> de sangue), podendo levar a encefalopatia hepática [9].

Após 5 a 7 dias de manifestação clínica grave ou maligna pode surgir insuficiência renal na forma de oligúria (<500 mL de volume urinário/dia) que pode evoluir para anúria pela necrose tubular renal aguda. A maioria dos pacientes vem a óbito entre o sétimo e décimo dia da doença por falência hepática e renal e/ou hemorragia maciça. Os pacientes que não morrem se recuperam lentamente e sem sequelas, embora no período de recuperação apresentem astenia, prostração e mialgia [18, 20].

## DIAGNÓSTICO

No início dos sintomas clínicos o hemograma indica leucopenia (até 1.000 leucócitos/mm<sup>3</sup> sangue), neutropenia e linfocitose, sem alteração da série vermelha, exceto em casos de hemorragia, onde é verificada diminuição do hematócrito, hemoglobina e contagem de plaquetas [9].

A velocidade de hemossedimentação costuma estar aumentada na segunda semana de infecção. Também se apresentam diminuídos os níveis de colesterol, proteínas, globulinas, e de protrombina, fator VIII e tromboplastina, levando ao aumento do tempo de sangramento e de coagulação [7].

O exame qualitativo de urina tipo I, realizado pelas características químicas em tiras plásticas com área impregnada por vários reagentes, apresenta bilirrubinúria, proteinúria e aumento da densidade urinária. A dosagem bioquímica realiza no soro pelo método cinético para enzimas hepáticas indica aumento dos níveis plasmáticos das aminotransferases hepáticas, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) [7, 9].

O diagnóstico definitivo da febre amarela pode ser realizado por técnicas virológicas (isolamento e cultura do vírus), identificação de antígenos virais e RNA viral, ou por sorologia (ensaio imunoenzimático e inibição da hemaglutinação) [1, 7, 9].

O isolamento e cultura do vírus pode ser realizado utilizando-se células VERO, com replicação viral após 5 a 7 dias da inoculação in vitro. Os vírus podem ser identificados pelo teste de imunofluorescência indireta [21].

O ensaio enzimático de imunoabsorbância (ELISA) detecta anticorpos da classe IgM no soro de pacientes a partir do quinto dia de doença, podendo identificar uma infecção aguda. Os anticorpos IgM detectados por ELISA surgem durante a primeira semana de doença com níveis máximos na segunda semana, e apresentam declínio após alguns meses, servindo como marcadores de infecção recente ou atual. A presença de anticorpos IgM em uma única amostra de soro coletada no final da fase aguda permite o diagnóstico presuntivo, confirmado pela sorologia pareada [22, 23].

Na inibição da hemaglutinação, os anticorpos inibidores da hemaglutinação aparecem a partir do terceiro a quinto dia da fase de viremia e declinam após 1 ano a níveis residuais. Deve-se ter cuidado com a interpretação da presença destes anticorpos inibidores da hemaglutinação, pois podem apresentar reatividade cruzada com outras arboviroses [7, 9, 23].

Outra técnica que pode ser utilizada em casos fatais é a imunohistoquímica de amostras de tecido hepático [24], ou de biologia molecular (RT-PCR) utilizando amostras de sangue (células) ou tecido hepático nos casos sorológicos inconclusivos, este último em caso de óbito [25].

Durante os surtos epidêmicos o diagnóstico da doença se torna mais fácil pela presença de casos prévios que aumentam a suspeita clínica, contudo o diagnóstico diferencial para a febre amarela deve incluir a malária, febre tifóide, septicemia, hepatites virais e dengue [7, 9, 26].

A febre amarela, juntamente com a cólera e a peste fazem parte da lista de doenças de notificação compulsória sujeitas ao Regulamento Sanitário Internacional. Os casos suspeitos devem ser notificados as autoridades sanitárias locais, estaduais ou nacional, e depois internacional. Uma vez confirmado laboratorialmente, a notificação é confirmada a autoridade nacional e ratificada a autoridade sanitária internacional, para que medidas preventivas sejam adotadas pelos países vizinhos e para alertar os turistas estrangeiros sobre a necessidade de imunização [27, 28].

## TRATAMENTO

O tratamento é sintomático, com o intuito de abolir os sinais e sintomas da doença. Normalmente são utilizados analgésicos e antitérmicos, com atenção a utilização de ácido acetil-salicílico e derivados nos quadros hemorrágicos [9].

É utilizada metoclopramida para o controle do vômito e bloqueadores H<sub>2</sub> ou inibidores de bomba de prótons para proteção da mucosa gástrica, e para minimizar o sangramento gástrico [7].

Deve-se realizar o controle da hipotensão, desidratação, desequilíbrio ácido-básico e eletrolítico, evitando a hipervolemia pelo risco de desenvolvimento de edema pulmonar agudo na insuficiência renal aguda ou na insuficiência cardíaca congestiva [9]. Os diuréticos como a furosemida e o manitol são utilizados durante a oligúria, com atenção a diurese e sinais vitais, devendo ser acompanhado de hemograma, fatores de coagulação sanguínea, aminotransferases hepáticas, bilirrubina, uréia e creatinina. Os casos rebeldes a essa medida são tratados com hemodiálise ou diálise peritoneal. Em casos de manifestação clínica grave ou maligna é indicada a internação em unidades de terapia intensiva (UTI) [9, 29].

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. Foi verificado um efeito sinérgico *in vitro* da ribavirina e a tiazofurina, porém carecendo de estudos *in vivo* que comprovem a sua eficácia [7].

## PREVENÇÃO

A imunização corresponde ao método mais eficiente de prevenção, onde é utilizada a vacina com a amostra 17D da febre amarela, subcepa 17DD (Brasil) e 17D-204 (resto do mundo). Uma única dose vacinal é capaz de proteger por pelo menos 10 anos. A literatura reporta casos de títulos vacinais protetores durante um grande período de vida, sugerindo imunidade protetora duradoura por toda a vida [30].

Conforme orientação da Organização Mundial de Saúde (OMS) é recomendada a imunização de pessoas saudáveis com mais de 6 meses de idade que residam ou viagem a áreas de risco, porém não é recomendada a imunização de pessoas com menos de 6 meses de vida pelo risco de encefalite pós-vacinal [3, 27, 28].

Em crianças menores de 2 anos de idade nunca vacinadas contra a febre amarela, não é indicada a administração da vacina contra a febre amarela junto com a vacina tríplice viral ou tetraviral. O intervalo mínimo de imunização entre essas vacinas deve ser de 30 dias. Se a criança recebeu anteriormente as vacinas tríplice viral e contra

Febre amarela, não ocorre interferência na imunogenicidade entre elas; as duas podem ser administradas simultaneamente ou sem intervalo mínimo entre as doses. Se a criança recebeu apenas uma das vacinas (tríplice viral ou contra febre amarela), deve-se estabelecer o intervalo mínimo de 30 dias entre as doses [7, 9].

Em situação de suspeita de surto, epizootia ou confirmação da circulação viral em vetores silvestres, a dose inicial deve ser antecipada para 6 meses de idade e essa dose não deve ser considerada válida para fins de cobertura da rotina. É indicada a revacinação aos 9 meses e aos 4 anos de idade [31].

Não é recomendada a imunização de indivíduos com imunodeficiências primárias ou secundária uma vez que a vacina é produzida com vírus vivo atenuado, apresentando risco de reversão da virulência da cepa vacinal. A vacina não é indicada para gestantes pelo risco de transmissão da cepa vacinal para o feto [32].

Casos de reação adversa pela imunização contra a febre amarela foram descritos no Brasil, EUA e Austrália, com presença de sintomatologia semelhante a forma grave ou maligna da doença que evoluíram para óbito. Deve-se ter cuidado com indivíduos com histórico de alergia a proteína de ovo pelo risco de choque anafilático [33, 34].

Em 2017, o Ministério da Saúde encaminhou para os estados de Minas Gerais, Espírito Santo, São Paulo, Bahia e Rio de Janeiro 9,8 milhões de doses da vacina contra a Febre Amarela com objetivo de intensificar as estratégias de vacinação de forma seletiva para o controle de surto e prevenção da febre amarela [11] (Figura 4).

Figura 4 - Distribuição dos municípios segundo a recomendação de vacinação para controle de surto e prevenção da Febre Amarela, Brasil, 2017 [11].



Outra forma de controle da febre amarela consiste na diminuição da densidade vetorial do *Aedes aegypti* nas áreas urbanas, que é um vetor não somente da febre amarela, mas também do vírus da Dengue, Zika e Chikungunya. Também o uso de repelentes e mosquiteiros, são indicados como medidas de proteção individual [35].

Em função da abertura das fronteiras brasileiras para os Jogos Olímpicos e Paralímpicos de verão 2016, nas áreas endêmicas foi realizado um alerta sobre a necessidade de registro em carteira de vacinação de pelo menos 2 doses de vacina contra a febre amarela e aplicação de reforço em casos de apenas uma única vacina em áreas endêmicas da doença [36].



Através do Plano de Intensificação do Controle da Febre Amarela pelo governo federal brasileiro foi recomendada a vigilância sindrômica de quadros infecciosos agudos que cursam para: febre, comprometimento hepático, renal e hemorrágico; com medidas orientadoras para: colheita de amostras de contactantes e familiares em casos de suspeita clínica de febre amarela e imunização para bloqueio da transmissão; estudo da capacidade vetorial e diminuição da densidade do *Aedes aegypti* em áreas urbanas; capacitação dos profissionais da área da saúde no reconhecimento de casos de febre amarela [37].

Com base nas recomendações da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde sobre a imunização contra febre amarela, foram feitas orientações para residentes em área ou viajantes para essas áreas para recomendação da vacina, salientando a sua importância e o cuidado de sua aplicação em crianças com diferentes idades, adultos, idosos e gestantes e viajantes [38] (Tabela 1).

Tabela 1 - Orientações para a vacinação contra febre amarela para residentes em área com recomendação da vacina ou viajantes para essa área [38].

Indicação	Esquema de imunização
Crianças com 6 a 9 meses de idade incompleto	Vacinação indicada somente em situações de emergência epidemiológica, vigência de surtos, epidemias ou viagem inadiável para áreas de risco.
Crianças com 9 meses até 4 anos, 11 meses e 29 dias de idade	Administrar 1 dose aos 9 meses e 1 dose de reforço aos 4 anos de idade, com intervalo mínimo de 30 dias entre as doses.
Pessoas com mais de 5 anos de idade que receberam 1 dose da vacina antes de completar 5 anos de idade.	Administrar 1 dose de reforço com intervalo mínimo de 30 dias entre as doses.
Pessoas com mais de 5 anos de idade que nunca foram vacinadas ou sem comprovante de vacinação	Administrar a primeira dose de vacina e, 10 anos depois, 1 dose de reforço.
Pessoas com mais de 5 anos de idade que receberam 2 doses vacinais	Considerar vacinado. Não administrar nenhuma dose.
Pessoas com mais de 60 anos de idade que nunca foram vacinadas ou sem comprovante de vacinação	Avaliar individualmente o benefício e os riscos de vacinação (eventos adversos ou comorbidades)
Gestantes, independente do estado vacinal	Vacinação contraindicada. Em situações de emergência epidemiológica, vigência de surtos, epidemias ou viagem para áreas de risco deve-se avaliar o benefício e os riscos da vacinação
Mulheres amamentando crianças com até 6 meses de idade, independente do estado vacinal	Adiar a vacinação até o bebê completar 6 meses de idade. Em situações de emergência epidemiológica, vigência de surtos, epidemias ou viagem para áreas de risco deve-se avaliar o benefício e os riscos da vacinação. Em mulheres que estejam amamentando e receberam a vacina, o aleitamento materno deve ser suspenso preferencialmente por 28 dias após a vacinação (mínimo de 15 dias).
Viajantes	Viagens internacionais: seguir recomendações do Regulamento Sanitário Internacional (RSI). Viagens para áreas endêmicas no Brasil: vacinar pelo menos 10 dias antes da viagem, no caso de primeira vacinação. O prazo de 10 dias não se aplica no caso de revacinação.

## EPIDEMIOLOGIA

A África é responsável por mais de 90% dos casos de febre amarela notificados anualmente pela OMS, correspondendo a 5.000 casos anuais. Na África, um novo surto de febre amarela teve início em dezembro de 2015, com 936 casos confirmados, matando mais de 347 pessoas em Angola e na República Democrática do Congo [31]. A OMS em 13 de abril

de 2016, classificou a epidemia da febre amarela na África como uma ameaça para o mundo inteiro, onde outros países como Quênia (2 casos) e China (11 casos), confirmaram casos de febre amarela importados de Angola, com grande risco de propagação internacional da doença através de viajantes não imunizados [39].

Durante o período de 1970 a 2001 foram notificados 4.543 casos de febre amarela na América do Sul, todos da forma silvestre. O Peru ocupa o primeiro lugar (2.341 casos), seguido da Bolívia (912 casos) e Brasil (849 casos) no período descrito. As áreas florestais e rurais da América do Sul mais acometidas, incluíam as bacias dos rios Amazonas, Araguaia-Tocantins, Paraná e Orinoco; e na África, a Bacia do Nilo e Congo [40].

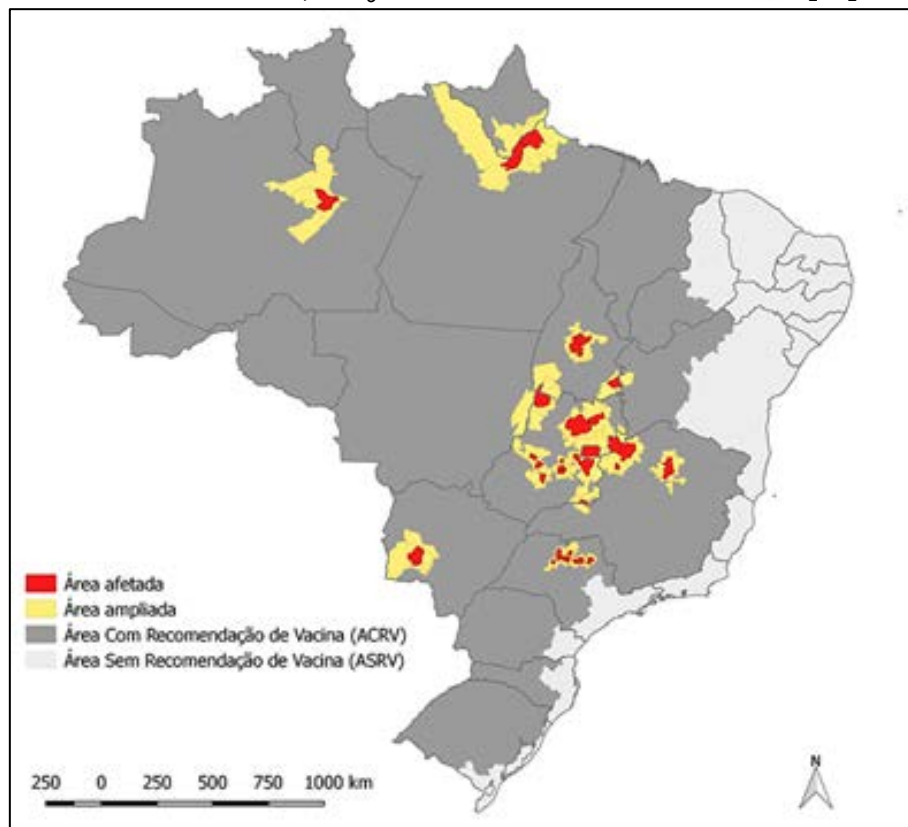
O Brasil possui três áreas epidemiológicas de risco para febre amarela de importância epidemiológica relevante (Figura 5): área endêmica, área de transição (epizootica ou de emergência) e área indene.

Figura 5 - Áreas sob risco de febre amarela na América do Sul (Bacias dos rios Amazonas, Araguaia-Tocantins, Paraná e Orinoco e na África (Bacia do Nilo e Congo) [40].



A área endêmica também inclui as regiões Norte e Centro Oeste e o Estado do Maranhão. A área de transição inclui a região Ocidental de Minas Gerais, São Paulo e Paraná, Ocidente do Piauí, Nordeste da Bahia, Santa Catarina e Rio Grande do Sul, onde ocorreu um aumento do número de casos devido a circulação do vírus nas regiões silvestre e entre indivíduos não vacinados que frequentam serviços agropecuários. A área indene corresponde a região costeira brasileira que vai do Piauí até o Rio Grande do Sul (Figura 6) [9, 11].

Figura 6 - Distribuição geográfica das áreas afetadas e ampliadas para efeito de localização dos focos de transmissão da febre amarela e intensificação das ações de vigilância, prevenção e controle no Brasil, de julho de 2014 a dezembro de 2016 [11].



Ainda se discute se a febre amarela se originou da África ou da América, ou simultaneamente em ambos os lados do Atlântico. É sugerido que a doença ocorria no Continente Americano desde a era pré-colombiana, sob a forma selvagem e se tornou urbana após a importação do *Aedes aegypti* da África. No Brasil, a febre amarela teve início no Estado de Pernambuco na Capital Recife em 1685, para onde o vírus teria sido levado em barco procedente do Estado de São Tomé, parte ocidental da África, com escala em Santo Domingo, nas Antilhas, e se propagou para o Recôncavo Bahiano em 1686, com relatos de casos isolados ou pequenos surtos até 1692 [41].

Em 1691, visando controlar a primeira epidemia de febre amarela no território brasileiro, foi criada a primeira campanha profilática no Novo Continente. Esta doença ressurgiu como epidemias graves em 1849 na Bahia, de onde se espalhou para todo o país, atingindo o Rio de Janeiro em 1850. No Amazonas, o primeiro caso de febre amarela foi identificado em Manaus, em 1856 [42].

Em 1903 foi criado o Serviço de Profilaxia da Febre Amarela, cujo objetivo era eliminar a febre amarela do Rio de Janeiro em quatro anos. Entre as medidas de vigilância, instituiu-se a notificação imediata de caso suspeito com a adoção de medidas repressivas enérgicas para os que ocultassem doentes. Dessa forma, a febre amarela foi a primeira doença de notificação obrigatória no Brasil. Em 1929 foi realizado um convênio entre a Divisão Sanitária Internacional da Fundação Rockefeller e o governo brasileiro, sendo esta fundação responsável pela profilaxia da febre amarela da região compreendida desde a Bahia ao Amazonas, estando as demais áreas sob controle do Departamento Nacional de Saúde do Brasil [43].

A última grande epidemia urbana de febre amarela no Brasil ocorreu na cidade do Rio de Janeiro em 1929, e os últimos casos urbanos foram reportados no Município de Sena Madureira, no Estado do Acre em 1942 [9, 43]. Nas Américas, os últimos casos ocorreram em Trinidad (ilha do mar das Caraíbas), em 1954 [2]. Desde então, nenhum caso

urbano foi diagnosticado ou oficialmente notificado nas Américas, salvo pelo registro não oficial de 6 casos em Santa Cruz de la Sierra, na Bolívia [44].

No Brasil os índices têm se mantido baixos, raramente atingindo 10% [9]. Nos anos 70, o estado mais atingido foi Goiás [45], e na década de 80, os estados do Pará [46] e Mato Grosso do Sul [12], sendo verificado a partir dos anos 80 a reemergência da febre amarela em número de casos.

Nos anos 90 o Pará e o Maranhão foram os estados mais acometidos [47, 48]; em 2000, Goiás [40] e em 2001, Minas Gerais [49], sendo todos os casos causados por transmissão silvestre pelo mosquito *Haemagogus janthinomys*.

Na América do Sul, em particular no Brasil, a doença tem sido documentada em lenhadores, seringueiros, vaqueiros, garimpeiros, caçadores, indígenas, populações ribeirinhas, focos enzoóticos amazônicos e em turistas que não foram previamente imunizados. Mais de 80% dos casos ocorrem em indivíduos do sexo masculino com idade variando entre 14 a 35 anos. Essa preferência se deve a maior exposição, embora ultimamente tenha se observado uma tendência no aumento do número de casos no sexo feminino e entre menores de 15 anos, principalmente em pacientes oriundos da Amazônia [40, 48].

Entre julho/2014 e dezembro/2016, período de reemergência do vírus da febre amarela na região extra-amazônica, foi confirmado um total de 15 casos humanos, com locais prováveis de infecção em Goiás (9), Pará (2), Mato Grosso do Sul (1), São Paulo (2) e Amazonas (1). No mesmo período, 49 epizootias de primatas não humanos confirmadas para febre amarela foram registradas em São Paulo (16), Goiás (12), Distrito Federal (8), Tocantins (7), Minas Gerais (5) e Pará (1) [11].

A Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e a OMS em janeiro de 2017 emitiram um alerta epidemiológico sobre a febre amarela para a região das Américas, informando que desde 2016, Brasil, Colômbia e Perú reportaram casos confirmados da doença, sendo enviadas equipes de representação no Brasil da OPAS/OMS em Minas Gerais e no Espírito Santo [39].

Até 07 de fevereiro de 2017, foram notificados a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) do Brasil, 1.048 casos suspeitos de febre amarela silvestre (Figura 7). Destes, 777 casos permanecem em investigação, 195 casos foram confirmados e 76 casos foram descartados. A maioria dos casos ocorreu em Minas Gerais, seguido de Espírito Santo e São Paulo [11] (Figura 8).

Em face a este panorama, existe uma grande preocupação em relação ao surgimento destes novos surtos de febre amarela no Brasil, com potencial capacidade de transmissão do vírus pelo *Aedes aegypti* em áreas urbanas, mosquito também transmissor do vírus da Dengue, Zika e Chikungunya. A falta de imunidade da população para as doenças e a alta densidade do *Aedes aegypti* vivendo em proximidade com as pessoas no ambiente urbano são elementos importantes que favorecem a propagação destas viroses no Brasil.

Figura 7 - Distribuição geográfica dos casos suspeitos de febre amarela notificados à SVS/MS até 07 de fevereiro de 2017, com início dos sintomas a partir de 01 dezembro de 2016, por município do local provável de investigação (LPI) e classificação [11].

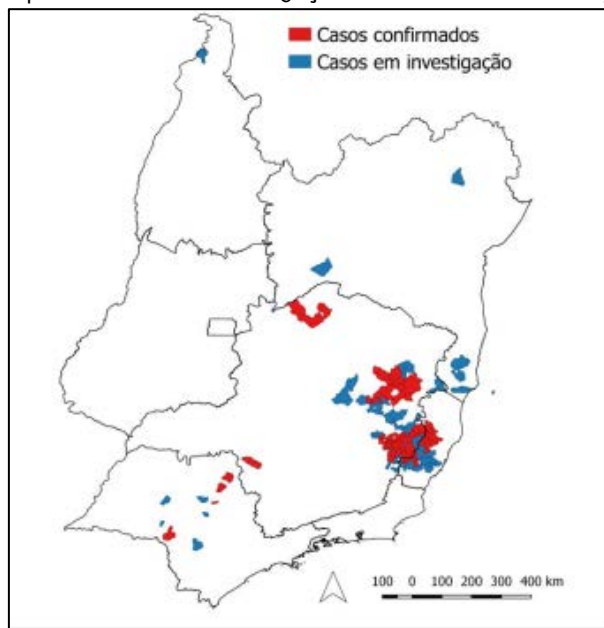
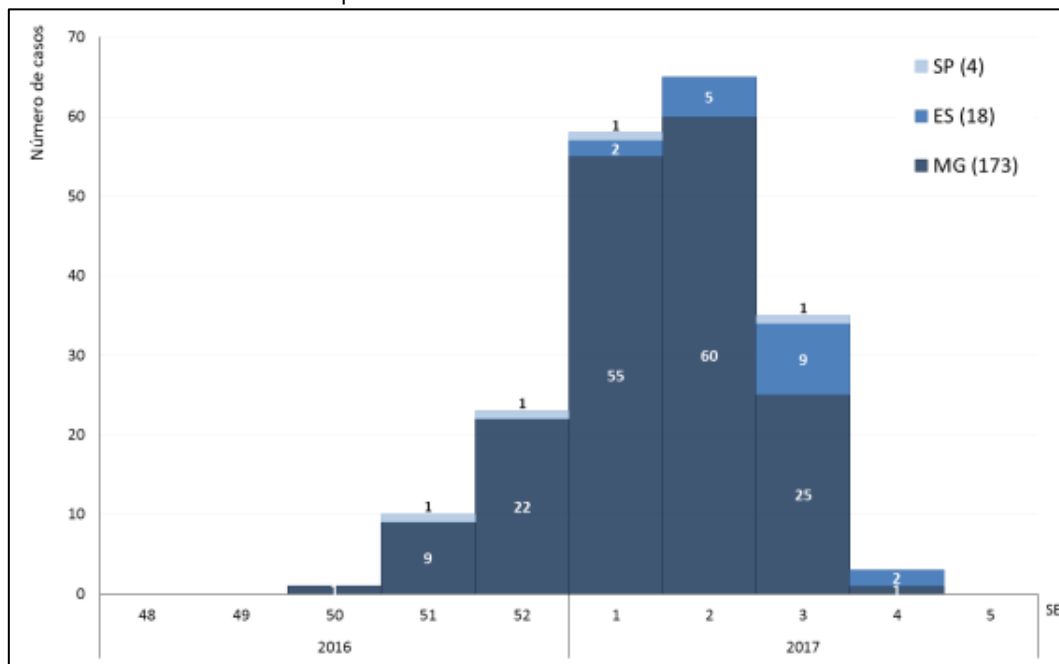


Figura 8 - Distribuição temporal (por semana epidemiológica) dos casos confirmados de febre amarela notificados à SVS/MS até 07 de fevereiro de 2017, com data de início dos sintomas a partir de 01 dezembro de 2016.



## CONCLUSÃO

A febre amarela é uma doença infecciosa não contagiosa febril aguda causada por arbovírus, cuja prevenção consiste em imunizar toda a população nas capitais das áreas endêmicas e de transição e avaliar a possibilidade de vacinar os habitantes dos núcleos urbanos de áreas indenes. A necessidade de invadir as matas em busca de recursos naturais ou para a prática de ecoturismo levou ao surgimento de novos casos, aliada a falha na vigilância e controle da doença nos diferentes Municípios e Estados do Brasil. Atualmente existe uma grande preocupação no surgimentos de novos surtos de febre amarela

no país, especialmente associados a transmissão urbana pelo *Aedes aegypti*, mosquito transmissor do vírus da Dengue, Zika e Chikungunya.

## REFERÊNCIAS

1. Monath TP. Yellow fever. In: Monath TP (ed) Arboviruses: ecology and epidemiology, Volume. V, CRC Press, Boca Raton, p.139-241, 1988.
2. Monath TP. Yellow fever: An update. Lancet Infectious Diseases v.1, p.11-20, 2001.
3. Vasconcelos PFC. Febre Amarela-Centro Colaborador da Organização Mundial de Saúde para Arbovírus do Instituto Evandro Chagas da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) do Ministério da Saúde, Belém, PA. Rev Soc Bras Med Trop. v.36, n.2, p.275-293, 2003.
4. Mutebi JP, Wang H, Li L, Bryant JE, Barrett ADT. Phylogenetic and evolutionary relationships among yellow fever virus isolates in Africa. J Virol. v.75, p.6999-7008, 2001.
5. Chambers TJ, Hahn CS, Galler R, Rice CM. Flavivirus genome organization, expression, and replication. Ann Rev Microbiol. v.44, p.649-488, 1990.
6. Rice CM, Lenches EM, Eddy SR, Shin SH, Strauss JH. Nucleotide sequence of yellow fever virus: implications for flavivirus gene expression and evolution. Science v.229, p.726-733, 1985.
7. Gardner CL, Ryman KD. Yellow fever: a reemerging threat. Clin Lab Med. v.30, n.1, p.237-260, 2010.
8. Wang E, Weaver SC, Shope RE, Tesh RB, Watts DM, et al. Genetic variation in yellow fever virus: duplication in the 3' noncoding region of strains from Africa. Virology. v.225, p.274-281, 1996.
9. Vasconcelos PFC. Febre amarela. Rev Soc Bras Med Trop. v.36, n.2, p.275-293, 2003.
10. de Almeida MA, dos Santos E, da Cruz Cardoso J, da Fonseca DF, Noll CA, et al. Yellow fever outbreak affecting Alouatta populations in southern Brazil (Rio Grande do Sul State), 2008-2009. Am J Primatol. v.74, n.1, p.68-76, 2012.
11. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. [www.saude.gov.br. http://portalsaude.saude.gov.br/images/jpeg/2017/fevereiro/06/COES-FEBRE-AMARELA-INFORME-11-Atualizacao-em-07fev2017.pdf](http://portalsaude.saude.gov.br/images/jpeg/2017/fevereiro/06/COES-FEBRE-AMARELA-INFORME-11-Atualizacao-em-07fev2017.pdf).
12. Dégallier N, Travassos da Rosa APA, Vasconcelos PFC, Travassos da Rosa ES, Rodrigues SG, et al. New entomological and virological data on the vectors of sylvatic yellow fever in Brazil. Braz J Ass Adv Sci. v.44, p.136-142, 1992.
13. de Souza RP, Petrella S, Coimbra TLM, Maeda AY, Rocco IM, et al. Isolation of yellow fever virus (YFV) from naturally infected Haemagogus (Conopostegus) leucocelaenus (díptera, cucicudae) in São Paulo State, Brazil, 2009. Rev Inst Med Trop. v.53, n.3, p.133-139, 2011.
14. Mondet B, Vasconcelos PFC, Travassos da Rosa APA, Travassos da Rosa ES, Rodrigues SG, et al. Isolation of Yellow Fever Virus from Nulliparous Haemagogus (Haemagogus) janthinomys in Eastern Amazonia. Vector borne Zoonotic Dis. v.2, p.47-50, 2002.
15. Dégallier N, Travassos da Rosa APA, Vasconcelos PFC, Travassos da Rosa ES, Rodrigues SG, et al. New entomological and virological data on the vectors of sylvatic yellow fever in Brazil. Braz J Ass Adv Sci. v.44, p.136-142, 1992.
16. De Brito T, Siqueira SA, Santos RT, Nassar ES, Coimbra TL, et al. Human fatal yellow fever. Immunohistochemical detection of viral antigens in the liver, kidney and heart. Pathol Res Pract. v.188, n.1-2, p.177-181, 1992.

17. Quaresma JA, Barros VL, Pagliari C, Fernandes ER, Guedes F, et al. Revisiting the liver in human yellow fever: virus-induced apoptosis in hepatocytes associated with TGF-beta, TNF-alpha and NK cells activity. *Virology*. v.345, n.1, p.22-30, 2006.
18. Chen Z, Liu L, Lv Y, Zhang W, Li J, et al. A fatal yellow fever virus infection in China: description and lessons. *Emerg Microbes Infect.* v.5, n.7, 2016, e69. doi: 10.1038/emi.2016.89.
19. Monath TP, Barrett AD. Pathogenesis and pathophysiology of yellow fever. *Adv Virus Res.* v.60, p.343-95, 2003.
20. Marianneau P, Desprès P, Deubel V. Recent knowledge on the pathogenesis of yellow fever and questions for the future. *Bull Soc Pathol Exot.* v.92, n.5, p.432-434, 1999.
21. Jorge TR, Mosimann AL, Noronha L, Maron A, Duarte Dos Santos CN. Isolation and characterization of a Brazilian strain of yellow fever virus from an epizootic outbreak in 2009. *Acta Trop.* v.166, p.114-120, 2017.
22. Adungo F, Yu F, Kamau D, Inoue S, Hayasaka D, et al. Development and Characterization of monoclonal antibodies to Yellow Fever virus and application in antigen detection and IgM capture Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *Clin Vaccine Immunol.* v.23, n.8, p.689-97, 2016.
23. Basile AJ, Goodman C, Horiuchi K, Laven J, Panella AJ, et al. Development and validation of a ELISA kit (YF MAC-HD) to detect IgM to yellow fever virus. *J Virol Methods.* v.225, p.41-8, 2015.
24. Hall WC, Crowell TP, Watts DM, Barros VLR, Kruger H, et al. Demonstration of yellow fever and dengue antigens in formalin-fixed paraffin-embedded human liver by immunohistochemical analysis. *Am J Trop Med Hygien.* v.45, p.408-17, 1991.
25. Nunes MR, Vianez JL Jr, Nunes KN, da Silva SP, Lima CP, et al. Analysis of a Reverse Transcription Loop-mediated Isothermal Amplification (RT-LAMP) for yellow fever diagnostic. *J Virol Methods.* v.226, p.40-51, 2015.
26. Eisenhut M. Diagnosis of viral hemorrhagic fevers in travelers returning from west Africa. *J Travel Med.* v.20, n.1, p.63, 2013.
27. Meeting Report WHO Working Group on Technical Specifications for Manufacture and Evaluation of Yellow Fever Vaccines Geneva, Switzerland, 2009 [[http://www.who.int/biologicals/publications/meetings/areas/vaccines/yellow\\_fever/YELLOW\\_FEVER\\_2009\\_Final\\_2010\\_Rev1.pdf](http://www.who.int/biologicals/publications/meetings/areas/vaccines/yellow_fever/YELLOW_FEVER_2009_Final_2010_Rev1.pdf)]
28. World Health Organization. International Travel and Health 2009. In: Geneva, World Health Organization, 2009, [[http://www.who.int/ith/ITH\\_2009.pdf](http://www.who.int/ith/ITH_2009.pdf)].
29. Monath TP, Vasconcelos PF. Yellow fever. *J Clin Virol.* v.64, p.160-73, 2015.
30. Poland JD, Calisher CH, Monath TP, Downs WG, Murphy K. Persistence of neutralizing antibody 30-35 years after immunization with 17D yellow fever vaccine. *Bull WHO.* v.59, p.895-900, 1981.
31. Marlow MA, Pambasange MA, Francisco C, Receado OD, Soares MJ, Silva S, Navarro-Colorado C, Zielinski-Gutierrez E. Notes from the field: knowledge, attitudes, and practices regarding Yellow Fever vaccination among men during an outbreak - Luanda, Angola, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* v.66, n.4, p.117-118, 2017.
32. Tsai TF, Paul R, Lynberg MC, Letson GW. Congenital yellow fever virus infection after immunization in pregnancy. *J Infec Dis.* v.168, p.1520-1523, 1993.
33. Martin M, Tsai TF, Cropp B, Chang GJJ, Holmes DA, et al. Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of four cases. *Lancet.* v.358, p.98-104, 2001.

34. Galler R, Pugachev KV, Santos CLS, Ochran SW, Jabor AV, et al. Phenotypic and molecular analyses of yellow fever 17DD vaccine viruses associated with serious adverse events in Brazil. *Virology*. v.290, p.309-319, 2001.
35. Zara ALSA, dos Santos SM, Fernandes-Oliveira ES, Carvalho RG, Coelho GE. Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. *Epidemiol Serv Saude*. v.25, n.2, p.391-404, 2016.
36. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. [www.saude.gov.br](http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/24117-brasil-ira-exigir-certificado-internacional-de-vacinacao-de-febre-amarela).  
<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/24117-brasil-ira-exigir-certificado-internacional-de-vacinacao-de-febre-amarela>.
37. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. [www.saude.gov.br](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/febreamarela/profissionais.php).  
<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/febreamarela/profissionais.php>.
38. FIOCRUZ, Fundação Oswaldo Cruz, uma instituição a serviço da vida. <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/febre-amarela-sintomas-transmissao-e-prevencao>.
39. World Health Organization, WHO. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs100/pt/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs100/pt/).
40. Vasconcelos PFC, Costa ZG, Travassos da Rosa ES, Luna E, Rodrigues SG, et al. An epidemic of jungle Yellow fever in Brazil, 2000. Implications of climatic alterations in disease spread. *J Med Virol*. v.65, p.598-604, 2001.
41. Franco O. A história da febre amarela no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, Departamento Nacional de Endemias Rurais. 1969. 200 p.
42. Prata, A. Febre amarela. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. v.95, supl I, p.183-187, 2000.
43. Costa ZGA, Romano APM, Elkhoury ANM, Flannery B. Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude*. v.2, n.11, p.11-26, 2011.
44. Van der Stuyft P, Gianella A, Pirard M, Cespedes J, Lora J, et al. Urbanisation of yellow fever in Santa Cruz, Bolivia. *Lancet*. v.353, p.1558-1562, 1999.
45. Pinheiro FP, Travassos da Rosa APA, Moraes MAP, Neto JCA, Camargo S, et al. An epidemic of yellow fever in central Brazil, 1972-1973. I. Epidemiological studies. *Am J Trop Med Hygien*. v.27, p.125-132, 1978.
46. Vasconcelos PFC, Travassos da Rosa APA, Pinheiro FP, Dégallier N, Travassos da Rosa JFS. Febre amarela. In: Leão RNQ (ed) *Doenças Infecciosas e Parasitárias. Enfoque Amazônico*. Editora CEJUP, Belém, p.265-284,1997.
47. Vasconcelos PFC, Travassos da Rosa APA, Rodrigues SG, Travassos da Rosa ES, Monteiro HAO, et al. Yellow fever in Pará State, Amazon Region of Brazil, 1998-1999. Entomologic and epidemiologic findings. *Emerging Infectious Disease*. v.7, p.565-569, 2001.
48. Vasconcelos PFC, Rodrigues SG, Dégallier N, Moraes MAP, Travassos da Rosa JFS, et al. An epidemic of sylvatic yellow fever in the southeast region of Maranhão State, Brazil, 1993-1994: epidemiologic and entomologic findings. *Am J Trop Med Hyg*. v.57, p.132-137, 1997.
49. Carmo EH, Martins E, Pelucci HH, Maia ML, Duzzi R, et al. Brote de fiebre amarilla selvática en Minas Gerais, Brasil. *Boletín Informativo PAI, Organización Pan-Americana de la Salud, Washington*. v.24, p.5-6, 2002.