

Capítulo 14

PANAMORAMA DA FEBRE AMARELA NO BRASIL

IGOR DO PRADO MALAGUTTI¹
DANIEL RODRIGUES SILVA FILHO¹
ALLEF DOURADO RAMOS LEITE¹
ANA CAROLINA CAMPOS MIRANDA¹
ANA LETÍCIA FELÁCIO¹
EDER CARDOSO GUIMARÃES¹
GABRIEL FARIA CAMPOS SALGADO¹
LAURA ELISA PIRES CUNHA¹
MARCOS PAULO FERNANDES DE MIRANDA¹
MARIA CAROLINE SCHIAVINI GONGOLESKI¹
PIETRA BIESDORF¹

¹Discentes do curso de Medicina do Centro Universitário Alfredo Nasser (UNIFAN).

Palavras-Chave Febre Amarela; Doença Infecciosa Febril; Controle de Doenças Transmissíveis; Epidemiologia.



10.59290/978-65-81549-97-8.14

INTRODUÇÃO

A febre amarela é uma arbovirose causada pelo vírus do gênero *Flavivirus*, da família *Flaviviridae*, transmitida, em áreas silvestres, pela picada das fêmeas infectadas do mosquito do gênero *Haemagogus* e *Sabethes* que se expandiu para áreas urbanas através do mosquito *Aedes aegypti*. É uma doença endêmica da região amazônica que ocasionalmente apresenta casos esporádicos por todo país, de ocorrência sazonal, com maior incidência entre os meses de dezembro e maio (BRASIL, 2020).

É uma doença febril aguda, de evolução abrupta e gravidade variável com manifestações sistêmicas em vários órgãos e que pode causar falência orgânica múltipla. No fígado pode ocorrer disfunção hepática e, em casos graves, insuficiência hepática fulminante. Consequentemente pode haver o desenvolvimento de coagulopatias. Também pode manifestar-se com comprometimento renal através de lesão tubular renal, proteinúria e elevação das escórias renais. Por último, pode haver comprometimento cardíaco e choque (BRASIL, 2020).

São descritos três estágios clássicos da doença (período de infecção, remissão e toxêmico). O paciente pode iniciar os sintomas em qualquer um dos estágios. Trata-se de uma doença dinâmica que pode apresentar uma piora clínica relevante em horas ou dias, podendo evoluir para óbito (BRASIL, 2020).

Bahia, Minas Gerais, São Paulo, Paraná e Rio Grande do Sul registraram surtos de febre amarela na última década, gerando desafios à saúde pública como a assistencial ambulatorial e hospitalar e ampla cobertura vacinal. A vacinação contra a febre amarela é oferecida gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) nas unidades de atenção primária. É a principal forma de prevenção contra a doença e tem uma eficácia acima de 95% (BRASIL, 2020).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão da literatura, do tipo narrativa, que objetiva descrever o panorama da febre amarela no Brasil, sob o ponto de vista teórico, através de materiais que foram publicados sobre o tema em questão, mediante análise e interpretação da literatura. A revisão foi realizada no período de fevereiro a abril de 2023, por meio de pesquisas nas bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências de Saúde (LILACS), *National Institutes of health's Library of Medicine* (PubMed) e *Scientific Eletronic Libray Online* (SciELO). Foram utilizados os descritores “febre amarela”, “doença infecciosa febril” e “controle de doenças transmissíveis” a fim de encontrar os artigos pertinentes ao assunto abordado.

Para a realização de uma revisão narrativa é necessário seguir uma sequência ordenada de passos a fim de se obter um estudo organizado, racional e eficiente. Deste modo, o presente estudo iniciou com a escolha do tema, em seguida a definição de um problema relevante que mereça ser investigado e finalmente a delimitação técnica, uma vez que é necessário determinar a extensão e a compreensão da pesquisa de acordo com o foco do estudo.

Primordialmente, foram encontrados alguns artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção e exclusão. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português, publicados, indexados, disponíveis por livre acesso nos últimos 10 anos e que abordavam na íntegra a temática proposta para esta pesquisa. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a

proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Posteriormente, foram selecionados os artigos que de fato foram incluídos na revisão e submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados encontrados estão apresentados adiante em forma de texto e discutidos segundo a literatura pertinente, possibilitando ao leitor a avaliação da aplicabilidade da revisão de literatura elaborada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Agente etiológico

A febre amarela é uma doença infecciosa causada pelo vírus amarelíco, que pertence à família Flaviviridae. Esta enfermidade é classificada como uma arbovirose, ou seja, uma doença viral transmitida por artrópodes, como mosquitos e carrapatos. No Brasil, a principal forma de transmissão da doença é por meio da picada do mosquito *Aedes aegypti*, vetor também responsável pela transmissão de outras doenças, como a dengue, o zika vírus e a chikungunya. Esse mosquito é encontrado em regiões tropicais e subtropicais do mundo, principalmente em áreas urbanas e suburbanas. Ele se reproduz em água parada e limpa, como em vasos de plantas, pneus velhos, caixas d'água e outros recipientes (BRASIL, 2022).

O *Aedes aegypti* é um mosquito pequeno, escuro e com listras brancas nas pernas e no corpo. Ele é ativo durante o dia e se alimenta de sangue humano, principalmente ao amanhecer e ao entardecer. Quando o mosquito pica uma pessoa infectada com o vírus da febre amarela, ele pode se tornar infectado e transmitir o vírus para outras pessoas ao picá-las (BRASIL, 2022).

Epidemiologia da febre amarela no Brasil

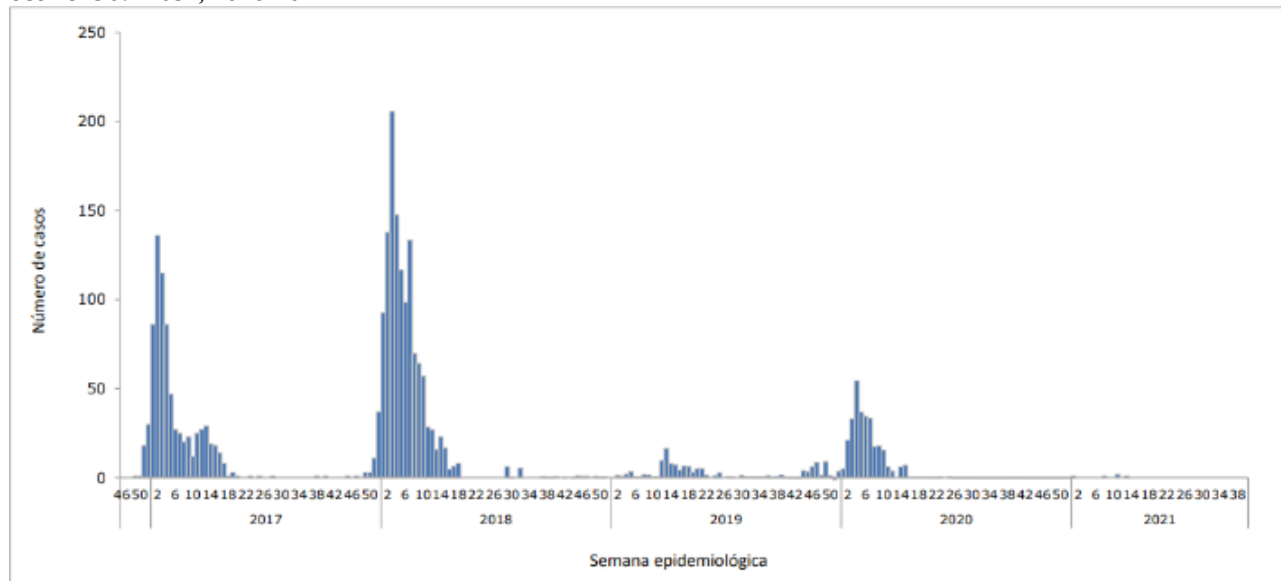
No Brasil, o último registro de caso pelo ciclo urbano de transmissão da doença ocorreu em 1942, tendo sido identificadas transmissões apenas pelo ciclo silvestre desde então (Fundação Oswaldo Cruz, 2000). No período sazonal de 2014/2015, houve uma expansão da área de transmissão, a qual ocorria geralmente na região Norte do país, passando a atingir a região Centro-Oeste e os estados de São Paulo e Minas Gerais no período de 2015/2016 (OPAS/OMS, 2022).

Nos períodos de 2016/2017, houve um grande surto de Febre Amarela no país, tendo uma segunda onda mais forte em 2017/2018, principalmente na região Sudeste, tendo um total de 1127 casos no Brasil, como visto na **Figura 14.1** e **14.2**. Nesses dois períodos, a notificação de casos ultrapassou a quantidade de notificações dos últimos 50 anos até aquele momento (OPAS/OMS, 2022).

A progressão da transmissão continuou a afetar diferentes regiões do Brasil. Na primeira parte do ano de 2019, 82 casos foram confirmados, com 80% das notificações ocorrendo no estado de São Paulo. No período de 2019/2020, 19 casos confirmados em três estados (Acre, Pará e Santa Catarina), enquanto no período de 2020/2021 ocorreram 9 casos no país, nos estados de Pará e Santa Catarina. Mais cinco casos foram confirmados no período de 2021/2022, nos estados de Pará e Tocantins, sendo que desses, quatro foram a óbito. Durante o período de 2022/2023, não houve casos suspeitos notificados em humanos até o momento (OPAS/OMS, 2022).

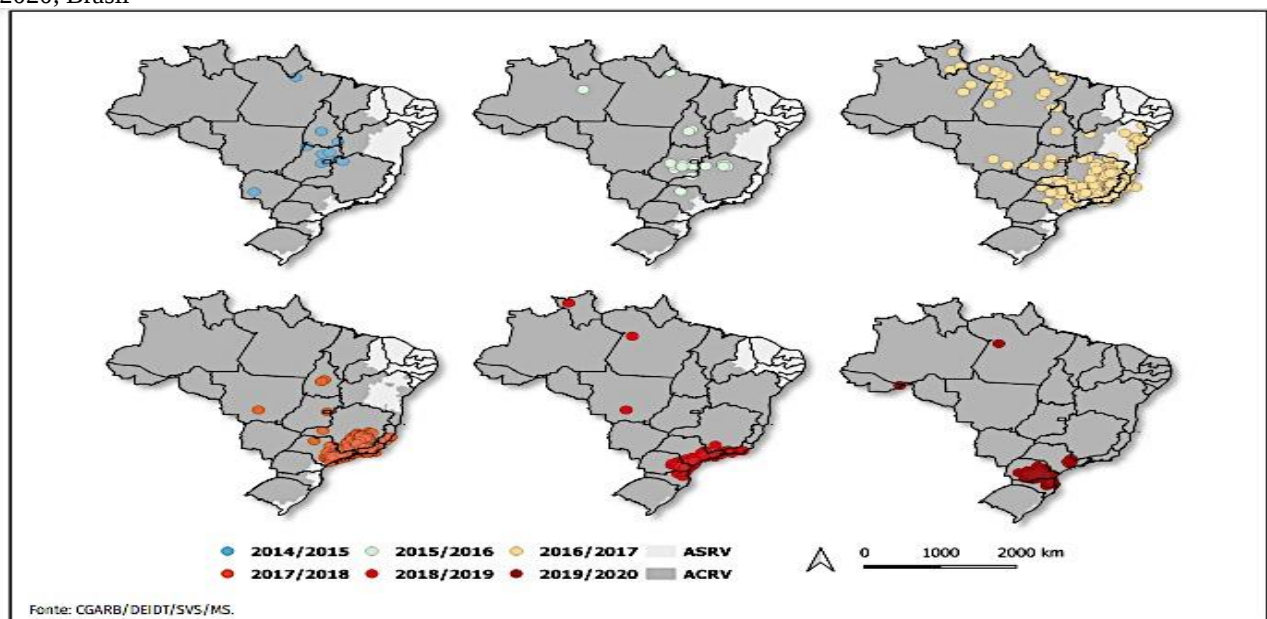
Entre os anos de 2016 e 2022, a distribuição geográfica dos casos de Febre Amarela no país teve uma tendência de caminho para o Sul do país (OPAS/OMS, 2022).

Figura 14.1 Distribuição de casos humanos confirmados de febre amarela, por semana epidemiológica (SE) de ocorrência. Brasil, 2016-2021



Fonte: BRASIL, 2022.

Figura 14.2 Distribuição dos municípios com casos humanos e/ou epizootias em PNH confirmados durante reemergência extra-Amazônica da febre amarela, de acordo com o período de monitoramento, julho de 2014 a junho de 2020, Brasil



Fonte: BRASIL, 2022.

Manifestações clínicas

O Quadro clínico da Febre Amarela é bastante variável, podendo cursar com a manifestação de poucos ou nenhum sintoma, bem como podendo ser fulminante em aproximadamente 10% dos casos (VASCONCELOS, 2003).

Nos casos mais graves da doença tem-se os sintomas clássicos de hemorragias, icterícia e albuminúria. A febre amarela possui, em média,

período de incubação de 3 a 6 dias, porém pode chegar a 10 dias (VASCONCELOS, 2003).

A evolução da doença e o quadro clínico dependerá de fatores como imunização e transmissão vertical de anticorpos IgG via transplacentária (no caso de infecção em recém-nascidos) (VASCONCELOS, 2003).

Dentre as principais manifestações clínicas podemos citar: febre (moderada de início

súbito), mialgias, artralgias, náuseas, vômito e astenia (VASCONCELOS, 2003).

Nos casos mais graves, onde encontramos os sintomas clássicos da doença: icterícia, hematêmese e oligúria. Vale ressaltar nestes casos a presença do sinal de Faget (VASCONCELOS, 2003).

Quanto aos exames laboratoriais, a plaquetopenia se faz presente, podendo chegar a menos de $20.000/\text{cm}^3$ de sangue. A bilirrubina é facilmente encontrada acima de $10\text{mg}\%$, ocorre acentuada elevação das aminotransferases. As concentrações de AST estão maiores que ALT (VASCONCELOS, 2003).

Diagnóstico

O diagnóstico da febre amarela é clínico e laboratorial. Dentre os testes laboratoriais podemos dividir em exames específicos e inespecíficos (VASCONCELOS, 2003).

Exames específicos: métodos virológicos, análise da presença de antígenos/RNA viral, bem como métodos sorológicos (IgM-ELISA). Quanto aos métodos sorológicos, importante a ressalva de que pacientes imunizados com a vacina contra febre amarela também apresentarão IgM positivo (VASCONCELOS, 2003).

Exames inespecíficos: hemograma (presença de leucopenia e linfocitose, plaquetopenia em torno de $50.000/\text{cm}^3$, dosagem de fatores de coagulação, Urina tipo 1 (presença de bilirrubina, hemácias e proteinúria) (VASCONCELOS, 2003).

Necessário também lançar mão do diagnóstico diferencial, principalmente fora das epidemias. Devemos incluir as seguintes doenças no diagnóstico diferencial: a malária, as hepatites virais, a febre tifoide, a dengue hemorrágica, septicemias, púrpura trombocitopênica idiopática e picadas de cobras com peçonhas que causam hemorragias (VASCONCELOS, 2003).

Tratamento

Muitos dos pacientes acometidos pela febre amarela apresentam-se assintomáticos, com estudos apontando para taxas próximas a 50% (GIANCHECCHI *et al.*, 2022), além de muitos indivíduos com taxas subclínicas, ou seja, sintomas inespecíficos e não tão severos, com taxas tão altas quanto 70% dos casos (BIFANI *et al.*, 2020).

Em outro extremo, em cerca de 12% dos casos, desenvolvem-se casos severos da doença, com taxa de letalidade nesse caso de 47%.

Nos casos de maior severidade, ainda são os cuidados de suporte que se demonstram mais importantes, como a hidratação venosa, transfusão de sangue e terapia renal, como hemodiálise, na medida que há eminente nefropatia em muitos casos de óbitos pela doença (LOPES *et al.*, 2019).

Destaca-se que não há protocolos específicos para o tratamento da febre amarela, apenas cuidados paliativos e sintomáticos.

Dentre os cuidados ainda podem ser citados: doses profiláticas de anticonvulsivantes, doses endovenosas de inibidores de bombas de próton, para o caso de sangramento gástrico (BIFANI, *et al.*, 2020).

A terapêutica para a febre amarela apresenta-se em três formas que estão sendo estudadas: a primeira, consiste no uso de anticorpos poli ou monoclonais direcionados à proteína viral E; a segunda é o uso de antivirais, que se direcionam às enzimas envolvidas na replicação viral e a terceira é o uso de medicações imunomodulatórias que melhoram a resposta imune do paciente (BEASLEY *et al.*, 2015).

Drogas antivirais, ainda que não aprovadas, mostraram-se promissoras, sendo que Galidesivir e Sofosbuvir, que são análogos de nucleosídeos utilizados para o tratamento da Hepatite C crônica (BIFANI *et al.*, 2020). O sofosbuvir é uma droga que direcionada diretamente à enzima RNA polimerase do vírus da hepatite C, com a sua inclusão ao RNA viral, impede-se

que haja a replicação viral, essa droga é fosforilada e excretada pelos rins (LOPES *et al.*, 2019).

O uso de corticoterapia com doses de 200-300 mg por dia demonstrou-se promissora para o tratamento de indivíduos com doença aguda da febre amarela, na medida que essa versão aguda da doença pode ser medida por uma reação imune exacerbada do hospedeiro, de modo a lidar com a tempestade de citocinas causadas por essa manifestação da doença (MONATH & VASCONCELOS, 2015).

Demonstraram-se promissores em inibir a replicação do vírus da febre amarela tanto *in vitro*, quanto *in vivo* em modelos animais, adicionalmente, a terapêutica com antivirais em pacientes humanos permitiu o desenvolvimento de anticorpos com a doença, que não prejudica o desenvolvimento da imunidade específica à doença (BIFANI *et al.*, 2020).

Dessa forma, pode-se concluir que há diversos estudos que abarcam a terapêutica da febre amarela, que podem ser utilizados de forma emergencial, com resultados promissores em modelos animais e esparsos estudos humanos, mas ainda não há evidência conclusiva para essas condutas.

Conclui-se que diante das limitações terapêuticas contra a doença a vacinação demonstra-se como a melhor forma de enfrentamento contra a febre amarela, sobretudo o uso de doses fracionadas, na medida que contornam a limitada logística de produção da vacina.

Prevenção

Nota-se que o ciclo de transmissão da Febre Amarela é complexo e apresenta diversos fatores que podem tanto favorecê-lo quanto mitigá-lo. Quanto às estratégias de prevenção, a primeira que pode ser evidenciada e que desempenha relevância absoluta é a vacina (GIANCHECCHI *et al.*, 2022).

As vacinas modernas variam de acordo com as diferentes cepas utilizadas, a mais comum,

utiliza a cepa Asibi e é feita a partir de ovos embrionados. Nota-se, no entanto, que o processo de produção de vacinas a partir de ovos embrionados é fastidioso e demorado, que significa que a produção não consegue acompanhar a demanda (GIANCHECCHI *et al.*, 2022).

O uso de doses fracionadas para a vacina da febre amarela foi imprescindível para o surto de 2016 na Angola, para o qual previu-se uma taxa de mortalidade cerca de 5 vezes maior, no caso do uso da dose total, na medida que faltariam vacinas (BIFANI *et al.*, 2020).

Dois ensaios clínicos no Brasil e na Holanda também apontaram para a eficiência da dose fracionada, e em 2017 a Organização Mundial de Saúde, apontou que durante surtos e com falta da vacina, está indicada a dose fracionada para adultos, com exceção de gestantes e crianças em razão das particularidades desses grupos, de modo que está indicada a dose convencional (GIANCHECCHI *et al.*, 2022).

Até 2012 a Organização Mundial de Saúde apontava que uma única dose era necessária para a proteção contra a febre amarela.

No entanto, a eficácia da vacina cai a títulos de 82% no prazo de 5 a 9 anos, enquanto em crianças a taxa pode ser tão baixa quanto 40% em apenas seis anos após a vacinação.

Dessa forma, nota-se que a vacina, embora bastante crítica para o controle da doença e capaz de controlar as formas graves da mesma, é necessário que sejam revisados protocolos de vacinação, além de expansão de cobertura vacinal para até 95% da população, para que seja possível manter a doença sob controle em longo prazo (BIFANI *et al.*, 2020).

Além do controle vacinal em áreas endêmicas, é necessário o controle de viajantes (realizado 10 dias antes de seu deslocamento para áreas de risco), de modo a evitar a disseminação urbana, a qual tem potencial catastrófico.

Propõe-se, para estes, um fluxograma importante, sendo que para indivíduos que tomaram a vacina em um único momento ainda se mantém a recomendação de uma única dose ser suficiente para a vida toda, sem a dose de reforço de 10 anos.

No entanto, recomenda-se a profissionais médicos que viajam para regiões de surto ou endêmicas a dose de reforço (RENO *et al.*, 2020).

Adicionalmente o controle de vetores em regiões urbanas é imprescindível. Há ainda outras formas promissoras de lidar com a doença, como a vacinação de primatas não humanos (BIFANI *et al.*, 2020).

O uso do interferon alfa na sua forma endovenosa, com anticorpos da febre amarela demonstrou-se eficaz na prevenção da doença, quando ministrado 24 horas da infecção, de modo que pode ser uma alternativa para a profilaxia pós exposição em caso de um trabalhador laboratorial ou trabalhador da saúde que teve exposição ao sangue de um paciente com a fase aguda da doença (MONATH & VASCONCELOS, 2015).

Diante disso, evidencia-se a necessidade de rever o desenvolvimento sustentável das regiões, além de promoção de vacinação para essa população e trabalhadores em risco de desenvolvimento da doença.

CONCLUSÃO

A vacinação se configura, cotidianamente, a estratégia de prevenção que desempenha relevância absoluta contra a febre amarela, proporcionando um progressivo declínio da incidência e mortalidade da doença em todos os continentes, principalmente no Brasil.

Ademais, a febre amarela é uma arbovirose causada pelo vírus do gênero *Flavivirus*, transmitida em áreas silvestres, pela picada das fêmeas infectadas do mosquito do gênero *Hae-magogus* e *Sabethes* que se expandiu para áreas urbanas através do mosquito *Aedes aegypti*. É uma doença infecciosa e endêmica da região amazônica que ocasionalmente apresenta casos episódicos por todo país, de ocorrência sazonal. Outrossim, os sintomas da febre amarela incluem febre, cefaleia, mialgia, náuseas, vômitos e fadiga. Em casos mais graves, pode ocorrer icterícia, hemorragias e insuficiência de múltiplos órgãos, podendo levar à morte

Nessa perspectiva, a prevenção da febre amarela inclui a vacinação, que é recomendada para todas as pessoas a partir dos nove meses de idade. Além disso, é importante adotar medidas para o controle do mosquito *Aedes aegypti*, como a eliminação de criadouros, uso de repelentes e telas nas residências e controle vacinal de viajantes diante o deslocamento para áreas de risco. É importante salientar que não há protocolos específicos para o tratamento da febre amarela, apenas cuidados paliativos e sintomáticos, como por exemplo, doses profiláticas de anticonvulsivantes e doses endovenosas de inibidores de bombas de próton

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BEASLEY, D. W.; MCAULEY, A. J.; BENTE, D. A. Yellow fever virus: genetic and phenotypic diversity and implications for detection, prevention and therapy. *Antiviral research*, 2015.

BIFANI, A. M.; ONG, E. Z.; DE ALWIS, R. Vaccination and Therapeutics: Responding to the Changing Epidemiology of Yellow Fever. *Current treatment options in infectious diseases*, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Manual de manejo clínico da febre amarela. Brasília, Ministério da Saúde, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico 52, nº4, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. 2022

GIANCIECCHI, E.; CIANCHI, V.; TORELLI, A.; MONTOMOLI, E. Yellow Fever: Origin, Epidemiology,

Preventive Strategies and Future Prospects. *Vaccines*, 2022.

LOPES., *et al.* Kidney involvement in yellow fever: a review. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 2019.

MONATH, T. P.; VASCONCELOS, P. F. Yellow fever. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 2015.

OPAS/OMS, Organização Pan-Americana da Saúde, 2022.

RENO., *et al.* Prevention of yellow fever in travellers: an update. *The Lancet. Infectious diseases*, 2020.

VASCONCELOS, Pedro Fernandes da Costa. Yellow Fever. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 36(2):275-293, mar-abr, 2003.