

## Desafios para o controle e tratamento da febre amarela no Brasil

A febre amarela é uma doença infecciosa aguda causada por um vírus da família *Flaviviridae*, transmitida por mosquitos do gênero *Haemagogus* e *Sabethes* (forma silvestre) e *Aedes* (forma urbana). Provavelmente, o vírus foi trazido do continente africano para as américas em navios que traficavam escravos no século XVI junto com o vetor da forma urbana, *Aedes aegypti*. No século XIX e início do século XX, diversas epidemias de febre amarela ocorreram no Brasil, principalmente no Rio de Janeiro com alta letalidade. Em 1901, Emílio Ribas, então Diretor do Serviço Sanitário, escreveu o primeiro trabalho sobre o assunto no Brasil: “O mosquito considerado como agente da propagação da febre amarela” e já orientava “evitar águas estagnadas”. Em 1903, Oswaldo Cruz, médico sanitário, foi nomeado diretor geral da Saúde Pública e liderou diversas campanhas para erradicar o *Aedes aegypti* no Rio de Janeiro, São Paulo e Minas Gerais.<sup>(1)</sup> Nesta época, a febre amarela era uma doença urbana. Outros surtos se sucederam, porém com as campanhas de Emílio Ribas e Oswaldo Cruz, aliado ao surgimento da vacina em 1937, as epidemias de febre amarela urbanas no Brasil foram controladas e o último caso ocorreu no estado do Acre em 1942.

Nos últimos 20 anos, diversos surtos de febre amarela silvestre foram identificados nas regiões sul e sudeste do Brasil, subestimados pelas autoridades municipais, estaduais e federal da saúde pública, se intensificaram, estendendo-se para regiões populosas e com mortes de centenas a milhares de macacos. O objetivo de monitorar epizontias em primatas não humanos está em detectar precocemente a circulação do vírus, ainda no ciclo enzoótico e desencadear medidas de prevenção e de controle da febre amarela. De acordo com as datas e localização das mortes dos macacos, foram construídos modelos epidemiológicos que avaliam o sentido, a velocidade de deslocamento e os prováveis caminhos da doença. Vindos do Triângulo Mineiro, o vírus deslocou-se em média 0,9 Km por dia em direção ao litoral paulista, por meio de mosquitos, saguis e macacos pregos.<sup>(2)</sup> Até janeiro de 2018, o vírus moveu-se no sentido norte-sul do Brasil a velocidade de 2,7 km por dia nos meses quentes e de 0,5 km por dia nos meses frios.<sup>(2)</sup> Os primeiros meses de 2018, se caracterizaram por grave epidemia na região sudeste do país e por um esforço enorme de ampliar a vacinação nas chamadas áreas de risco, onde concentram as epizontias em primatas não humanos.

As epidemias de febre amarela têm relação direta com as mudanças climáticas e sociais. O aumento da temperatura e a umidade elevada aumenta a voracidade da fêmea do mosquito por sangue dos macacos e eventualmente de humanos para garantir o sucesso da oviposição. Os desmatamentos, as tragédias naturais ou pela ação direta do homem, determinam deslocamentos populacionais para áreas próximas de florestas, além dos desequilíbrios ambientais, aumentam a possibilidade de contato com o mosquito.

Após a picada do mosquito infectado, o vírus da febre amarela se dissemina para células dendríticas, linfonodos regionais e para todo o corpo. A entrada na célula ocorre pela ligação da proteína E (viral) com a membrana celular. A proteína E pode ser detectada por anticorpos monoclonais, bem como as proteínas não estruturais do vírus como NS1 que é encontrada ligada a membrana da célula infectada. O fígado é um dos principais órgãos afetados, seguido dos rins, baço, coração e cérebro. Nos casos graves, a necrose hepática por coagulação é caracterizada por grande destruição de hepatócitos, provavelmente por apoptose.<sup>(1)</sup>

O período de incubação é de 3 a 6 dias. As formas assintomáticas ou leves são a maioria dos casos; cerca de 20% evoluem para formas ictericas graves e destes, a letalidade é entre 20 e 60%. O diagnóstico rápido é muito importante. Embora técnicas de biologia molecular pela detecção do genoma viral por reação em cadeia da polimerase ou pela detecção de antígenos virais sejam possíveis de serem realizadas, a maioria dos serviços de emergência brasileiros não tem disponível. A dosagem de anticorpos por sorologia é positiva a partir do quinto dia da infecção, além de serem menos sensíveis, pois podem cruzar com outros flavivírus e anticorpos relacionados a vacina.

Até o momento, não existe tratamento específico contra o vírus da febre amarela. Os pacientes graves são internados em cuidados intensivos para monitorização, ressuscitação volêmica e reposição de fatores de coagulação, diminuídos pela grave insuficiência hepática. Nestes casos, serviços especializados de transplante hepático da região Sudeste, principalmente de São Paulo, têm realizado transplantes de fígado como última opção terapêutica. Os resultados ainda não estão sendo consolidados, mas esta atitude corajosa tem salvado vidas. Antivirais com atividade anti-flavivírus, como o sofosbuvir, podem ser uma alternativa terapêutica para a febre amarela. Freitas et al (2018), em estudo recentemente publicado, demonstraram que o sofosbuvir liga-se a resíduos de aminoácidos conservados na RNA polimerase do RNA do vírus da febre amarela (NS5), inibindo a replicação viral em hepatócitos humanos e diminuindo a mortalidade em modelo animal.<sup>(3)</sup>

A vacina da febre amarela é muito eficiente para prevenção da doença. A Organização Mundial da Saúde recomenda que seja tomada uma dose da vacina, o que é suficiente para garantir imunidade e proteção para toda a vida para viajantes de áreas endêmicas. Em janeiro de 2018, a Organização Mundial de Saúde passou a considerar São Paulo, Espírito Santo, Rio de Janeiro e algumas cidades da Bahia, associado às áreas onde a vacinação já era recomendada antes da epidemia atual, como áreas de risco para a febre amarela e recomendou a vacinação para todos os viajantes internacionais

que viajarem para estes locais.<sup>(4)</sup> Desde janeiro de 2018, 10 turistas que viajaram para o Brasil foram notificados com febre amarela, incluindo quatro mortes de viajantes internacionais que retornaram do Brasil. Nenhum dos 10 viajantes tinham recebido vacina contra a febre amarela.<sup>(5)</sup>

Com o avanço da epidemia no Brasil para áreas com alta densidade populacional foi necessário um grande volume de doses que não há disponibilidade no curto prazo. Assim, a dose fracionada da vacina foi uma alternativa para conter a epidemia. A dose fracionada da vacina, 0,1 mL (1/5) da dose total, para febre amarela foi utilizada em 2016 na epidemia que ocorreu em Angola e na República Democrática do Congo. Ahuka-Mundeke et al (2018) avaliaram a resposta imune da dose fracionada da vacina 17DD. Os pesquisadores concluíram que a dose fracionada foi efetiva na indução de soroconversão em crianças acima de 2 anos e adultos que eram soronegativos antes da administração da vacina. A proporção de soroconversão foi similar daqueles que usaram a dose plena; 98% (96 a 99%).<sup>(6)</sup> Até o momento, não há estudos conclusivos sobre o tempo de manutenção da imunidade nos indivíduos que tomaram a vacina fracionada e, também qual será a resposta imune em crianças com menos de 2 anos, grávidas, imunodeprimidos e idosos. Os eventos adversos graves da vacina fracionada são semelhantes a vacina dose plena, calculados em 0,5 eventos por 100.000 doses.

Temos aprendido muito com a epidemia atual de febre amarela. Avanços importantes na identificação de novas alternativas terapêuticas e de prevenção estão sendo avaliadas. A febre amarela silvestre não pode ser erradicada pela imunização, pois temos um reservatório natural na floresta que são os primatas não humanos, porém é possível controlar o surto atual com uma ampla cobertura vacinal e orientação da população.

**Prof. Dr. Eduardo Alexandrino Servolo Medeiros**

*Prof. Livre-Docente da Disciplina de Infectologia da Escola Paulista de Medicina e Presidente da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Universitário – HSP da Universidade Federal de São Paulo, pesquisador do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq*

DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201800017>



## Referências

1. Figueiredo LT, Fonseca BA. Febre amarela. In: Focaccia R, Veronesi – Tratado de Infectologia. 4 a ed. São Paulo: Atheneu; 2017.
2. O alarme dos macacos. Pesquisa Fapesp. 2018; 19(263):18-23. [citado 208 Feb 10]. Disponível em: [www.revistapesquisa.fapesp.br](http://www.revistapesquisa.fapesp.br).

3. Freitas CS, Higa LM, Sacramento C, Ferreira AC, Reis PA, Delvecchio R, et al. Yellow fever virus is susceptible to sofosbuvir both in vitro and in vivo. *bioRxiv* [posted online 2018 Feb 15]. [cited 2018 Jun 13]. Available from: <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/266361>.
4. Updates on yellow fever vaccination recommendations for international travelers related to the current situation in Brazil [Internet]. Geneva: WHO; 2018. [cited 2018 Feb 10]. Available from: <http://www.who.int/ith/updates>
5. Hamer DH, Angelo K, Caumes E, van Genderen PJJ, Florescu SA, Popescu CP, Perret C, McBride A, Checkley A, Ryan J, Cetron M, Schlagenhauf P. Fatal yellow fever in travelers to Brazil, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;23;67(11):340-341.
6. Ahuka-Mundeke S, Casey RM, Harris JB, Dixon MG, Nsele PM, Kizito GM, et al. Immunogenicity of Fractional-Dose Vaccine during a Yellow Fever Outbreak - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2018 Feb 14. doi: 10.1056/NEJMoa1710430.