

FEBRE AMARELA: UM CENÁRIO PARA O SÉCULO XXI; O RISCO DA REURBANIZAÇÃO

RESUMO

Introdução: A febre amarela é uma doença infecciosa, não contagiosa, causada por um flavivírus transmitido por intermédio de um mosquito. Trata-se de uma doença caracterizada por alta letalidade que apresenta dois ciclos de transmissão, o ciclo urbano e o ciclo silvestre. O ciclo urbano já não existe no Brasil, onde apenas se manifesta o ciclo silvestre. Há outros tipos de ciclos existentes, mas estes ocorrem somente no continente Africano. A febre amarela fez muitas vítimas ao longo da história, inclusive no município de Araraquara, tendo uma epidemia importante durante o final do século XIX, a qual teve sua vacina descoberta durante o Século XX, sendo esta vacina uma mudança da dinâmica epidemiológica da doença sobre as populações. Objetivo: Elucidar as características centrais da febre amarela, fazendo um breve histórico e mostrando os perigos da doença, como uma possível epidemia ou mesmo um palpável quadro de reurbanização, para que medidas profiláticas sejam tomadas. Metodologia: Foram utilizados como base de dados SciELO e PubMed, por meio das palavras-chave “febre amarela”, “arbovírus”, “Aedes” e “flavivírus”, consultadas no banco de dados Descritores de Ciência da Saúde. Revisão: Foram abordados os antecedentes da febre amarela, assim como a etiologia da doença, epidemiologia, patogenia, quadro clínico, elaboração de diagnóstico, formas de tratamento e prevenção, assim como uma reurbanização da doença. Conclusão: A febre amarela tem alta letalidade, sendo que, para a prevenção de novos casos, é necessária uma avaliação diagnóstica prévia. Atualmente, temos um ressurgimento do *Aedes* sp., promovendo-se um meio propício para reurbanização da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Febre Amarela; Arbovírus; Aedes; Flavivírus

1. - INTRODUÇÃO

A febre amarela é uma doença infecciosa aguda não contagiosa que se perpetua em reservatórios silvestres de forma enzoótica e endêmica, tanto em áreas florestais da África como das Américas, sendo responsável por surtos periódicos. Sua transmissão dá-se pelo contato do vetor hematófago da família Culicidae, em especial dos gêneros *Sabethes*, *Haemagogus* (ciclo silvestre) e *Aedes* (ciclo urbano) com o reservatório silvestre, inicialmente e, posteriormente, com o hospedeiro (SAAD; BARATA, 2016).

Sabe-se também que há casos registrando isolamento viral em carrapatos *Amblyoma variegatum*, no continente Africano, evidenciando sua característica coadjuvante na cadeia de

transmissão viral com papel na transmissão transovariana e para símios (VASCONCELOS, 2003). O vírus amarílico pertence ao grupo das arboviroses, possuindo alta letalidade e se apresentando de forma clássica como febre hemorrágica. A febre amarela é dada como “a febre hemorrágica viral original”, sendo a primeira a ser descrita no mundo, gerando, assim, grande temor na sociedade moderna (VASCONCELOS, 2003).

A febre amarela apresenta dois ciclos de circulação viral: o silvestre e o urbano, que se diferenciam devido à natureza dos seus transmissores e hospedeiros e ao local de ocorrência. A letalidade constatada varia de 5% a 10%, ocorrendo também casos com síndromes hepatorenal e ictero-hemorrágica, que podem atingir 50% de letalidade. A doença acomete principalmente indivíduos jovens do sexo masculino que realizam atividades agropecuária ou adentram áreas enzoóticas (FERREIRA et al., 2011). A doença pode apresentar-se assintomática, oligossintomática, moderada, grave ou maligna. Tem-se como método profilático o uso da vacina. A organização mundial de saúde (OMS) relatava que a vacina possuía tempo de imunização de aproximadamente 10 anos. Entretanto, a OMS preconiza que a vacina seja aplicada apenas uma vez em cada pessoa, pois ela tem potencial para imunizar o paciente vacinado por toda a vida (FERREIRA et al., 2011; MASCHERETTI, 2009).

Haja vista a importância da febre amarela, devido ao seu elevado grau de mortalidade, assim como a disponibilidade de meios para ocorrer uma reurbanização dessa doença, pelo ressurgimento de um dos seus principais vetores, o *Aedes aegypti*, faz-se necessário efetuar uma revisão literária desta doença. Visa-se então discutir as principais características da febre amarela, tais como a sua etiologia, patogenia, quadro clínico, diagnóstico, tratamento, prevenção e epidemiologia, além de seus perigos, juntamente com um pequeno histórico da doença, salientando-se a sua ocorrência no Brasil. Busca-se, também, discutir a respeito dos riscos de uma possível epidemia no Brasil e investigar suas prováveis causas, enfatizando-se as medidas que devem ser tomadas para a sua prevenção.

2. - METODOLOGIA

Este estudo constitui-se de uma revisão da literatura especializada, por meio do levantamento eletrônico de artigos científicos, nos bancos de dados SCIELO e PubMed. Foi utilizado para a busca a associação das palavras-chave “febre amarela”, “arbovírus”, “Aedes” e “flavivírus”, previamente consultadas no banco de dados Descritores de Ciência da Saúde. Dos resultados encontrados, foram priorizados os artigos que apresentaram data de publicação posterior ou igual ao ano de 2002. Entretanto, devido à escassez de publicações recentes envolvendo as relações do vetor urbano com a

reurbanização da febre amarela, assim como os aspectos históricos dessa doença no Brasil e no mundo, foi necessário o uso de materiais bibliográficos cujo ano de publicação é anterior ao ano de 2002, que fora anteriormente estipulado como limite para a concepção dessa revisão. Foram utilizados artigos encontrados nas línguas portuguesa e inglesa.

3. - RESULTADOS E DISCUSSÃO

3a. – EPIDEMIOLOGIA

Mais de 90% dos casos de febre amarela no mundo, que são registrados pela OMS, tem sua origem na África, o que representa cerca de 5 mil casos durante o ano, já na América do Sul há cerca de 300 casos durante um ano (VASCONCELOS, 2003). Quanto as regiões afetadas, há riscos de contrair febre amarela, no entanto esses riscos variam; são maiores para expostos frequentemente e tendem a ser nulos para pessoas que moram em áreas indenes ou então que não ficam expostos, entrando em áreas silvestres. Os indivíduos inseridos em grupos de risco são os não vacinados, estando expostos aos vetores infectados, inseridos em áreas enzoóticas, podendo adoecer pela doença. As áreas enzoóticas são regiões rurais e florestais da África e a América do Sul, estando entre os paralelos 12°N e 12°S, sendo a bacia do rio Amazonas, Araguaia-Tocantins, Paraná e Orinoco, já no continente africano a bacia do Nilo e o Congo (FERREIRA et al., 2011).

Não há referências de suscetibilidade maior ou menor ao vírus amarílico em relação a cor, faixa etária ou raça. No Brasil a doença tem notificações documentadas em relação a grupos que tendem a entrar nos focos enzoóticos da febre amarela assim como os que vivem nessas áreas: indígenas e população. Tem-se que indivíduos do sexo masculino com idade em média de 21 anos variando em 14 anos para mais ou menos, representam 80% dos casos, tal fato é resultante de um fato expositivo e não de susceptibilidade viral (FERREIRA et al., 2011).

Nos últimos 31 anos do século XX, cobrindo o período de 1970-2000 e mais o ano de 2001 foram notificados 4.543 casos de febre amarela na América do Sul, todos da forma silvestre. O Peru, com 2.341 casos (51,5%) e a Bolívia com 912 casos (20,1%) são os dois países que mais reportaram casos. O Brasil ocupa o terceiro lugar com 849 casos (18,7%) notificados no período. A situação do Brasil preocupa. Na última década o número anual de casos notificados raramente excedeu 60 notificações, mas a letalidade mostrou-se elevada e a tendência tem sido de aumento do número de ocorrências (VASCONCELOS, 2003, p.278).

A febre amarela possui uma mortalidade global que permeia entre 5% a 10%, que comparado com outras viroses, possui alto percentual. No Brasil os casos do tipo grave têm sua letalidade entre 40% e 60% (SAAD e BARATA, 2016).

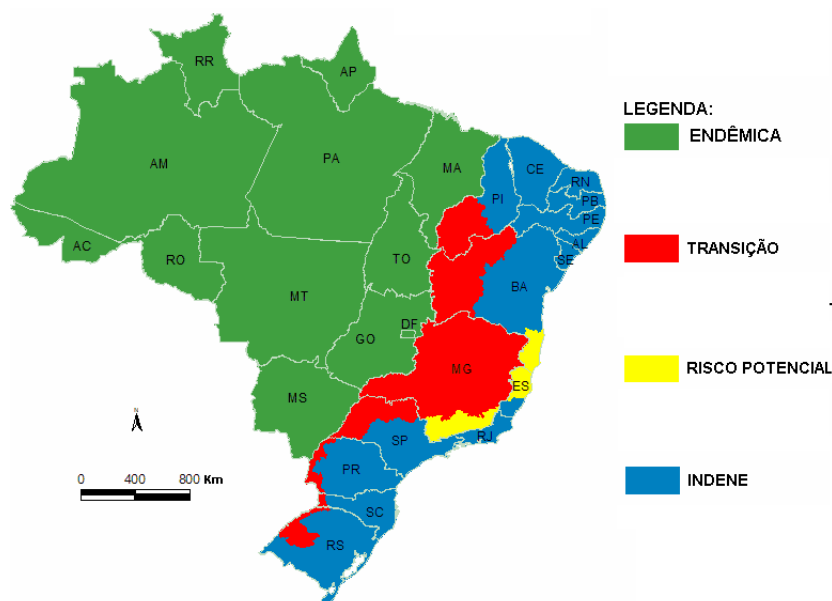


Figura 1. Áreas de risco para febre amarela silvestre, 2005.

Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde

Há três áreas de risco para febre amarela no Brasil: a endêmica (Norte, Centro-Oeste e o Maranhão), sendo 66,6% do território brasileiro, contando com 30 milhões de pessoas. Houve também um aumento na área epizootica, considerando Minas Gerais, São Paulo e Paraná, assim como Piauí, Bahia, a qual está no Nordeste, Santa Catarina e Rio Grande do Sul no Sul do Brasil, o que classifica uma expansão na área de transição por necessidade do aumento da área de preservação das áreas epizooticas. A área de transição possui cerca de 18 milhões de pessoas (MORAIS, 2012).

O ciclo silvestre foi descoberto na década de 1930, por ser complexo ainda não é inteiramente compreendido e varia de acordo com a região que ocorre. Os mosquitos do gênero *Aedes* são os principais vetores desse ciclo no continente africano, majoritariamente o *Aedes africanus*, *Aedes fuscifer* e *Aedes simpsoni*. Nas Américas tem-se o *Haemagogus janthinomys*, *Haemagogus albomaculatus*, *Haemagogus leucocelaenus*, e o *Sabethes chloropterus* como principais vetores. Esses vetores invertebrados têm papel tanto na transmissão viral quanto de reservatório viral já que quando infectados, permaneceram transmissores virais por toda sua vida, em contrapartida dos macacos e humanos que quando infectados podem se curar ou falecer, sendo assim, esses só têm papel de amplificadores virais (FERREIRA et al., 2011; VASCONCELOS, 2003).

Há outros níveis de classificação na África: rural/peri-urbana, silvestre e urbana, sendo a transmissão do tipo silvestre sendo feita em regiões de florestais e savanas úmidas, transmitido pelo *Aedes africanus*, sendo um mosquito silvestre. Em savanas, como em áreas da África Ocidental, os vetores são o *Aedes taylori* e o *Aedes luteocephalus*, que ocorre em vilarejos que se localizam perto de matas e florestas, na Nigéria. Há também o *Aedes pseudoafricanus*, que tem sido relacionado a surtos de febre amarela de ciclo silvestre junto do *Aedes africanus* (VASCONCELOS, 2003).

Na África e nas Américas existem vetores diferentes e há diferenças entre os ciclos de transmissão da febre amarela, sendo que na África Oriental há um vetor que faz a transição entre a cidades e as áreas enzoóticas, o *Aedes simpsoni*, o qual faz parte das transmissões urbanas, porém em áreas periféricas, este sai das áreas silvestres em direção à periferia urbana. O cenário brasileiro é um pouco diferente, onde não há os mesmos vetores que na África, porém há outros vetores da febre amarela, os quais perpetuam o ciclo silvestre, são os mosquitos do gênero *Haemagogus*: *H. janthinomys*, *H. albomaculatus*, *H. leucocelaenus*; assim como os do gênero *Sabethes*: *S. chloropterus*, *S. soperi*, *S. cyaneus*, entre outros (SAAD; BARATA, 2016; VASCONCELOS, 2003).

A febre amarela é uma doença de notificação compulsória, sendo assim sua notificação deve ser feita em todo território nacional, visto que a autoridade nacional deve notificar a autoridade sanitária internacional, a fim de que a mesma tome medidas preventivas, isso com a finalidade de alertar e prevenir turistas estrangeiros de adquirirem a doença por meio da prévia vacinação desses turistas (LEAL, 2012).

3b – ETIOLOGIA

O vírus amarílico é do gênero *Flavivirus* da família *Flaviviridae* sendo que possui apenas um sorotipo reconhecido, porém existe alterações genéticas entre as cepas da África em comparação com as da América o que permite caracterizar cinco e dois genótipos, respectivamente não tendo relação com a patogenicidade viral. Esse vírus é do mesmo gênero e família de outros tipos virais encarregados por doenças tais como a Dengue, o Rocio, a encefalite de St. Louis e o Oeste do Nilo (LEAL, 2012).

As proteínas estruturais codificam a formação da estrutura básica da partícula viral; a proteína prM codifica o precursor da proteína da membrana (M), já a proteína E dá origem ao envelope, enquanto a proteína C codifica a formação do capsídeo viral. São a essas proteínas que o organismo humano responde durante uma infecção com a produção dos anticorpos inibidores da hemaglutinação (IH) contra as glicoproteínas do envelope e neutralizantes (N) contra a proteína C do capsídeo. Por

outro lado, as proteínas não estruturais são responsáveis pelas atividades reguladoras e de expressão do vírus incluindo replicação, virulência e patogenicidade (VASCONCELOS, 2003, p.276).

Há dois tipos de ciclos para a febre amarela no Brasil, sendo um o ciclo urbano, onde o vetor da doença é o mosquito *Aedes aegypti*, sendo um ciclo homem-mosquito, o outro tipo cíclico é o silvestre, o qual é mais complexo, possuindo várias espécies de *Aedes*, *Sabethes* e *Haemagogus* (LEAL, 2012). No ciclo urbano, o principal vetor do vírus são os mosquitos do gênero *Aedes aegypti*, sendo que sua transmissão ocorre diretamente ao homem, não havendo necessidade de hospedeiros amplificadores, visto que o próprio Homem infectado na fase virêmica da doença atua amplificando e disseminando o vírus para a população em geral. (SAAD; BARATA, 2016).

3c. – PATOGENIA

Estudos prévios a partir de símios, camundongos, hamsters e achados histopatológicos em casos fatais em humanos geraram informações para descrever o aspecto patogênico da infecção pelo vírus amarílico (LEAL, 2012).

Tabela 1. Características gerais da febre amarela

| FEBRE AMARELA | |
|-------------------------------|---|
| EPIDEMIOLOGIA | |
| Agente | Vírus da febre amarela (Flavivírus) |
| Período de incubação | 3-6 dias |
| Período de transmissibilidade | Pouco antes dos primeiros sinais e sintomas, 3 a 4 primeiros dias da doença |
| Sintomas | Febre, mialgias, náuseas, cefaleia, artralgia, vômitos, icterícia e hemorragias |
| Duração | 7 a 10 dias |
| Diagnóstico | Exames clínicos, referência de permanência em áreas endêmicas, sorologia, vicerotomia e isolamento do vírus |
| Prevenção | Vigilância epidemiológica: vacinação e controle do vetor |

Fonte: <http://www.sucen.sp.gov.br>

O vírus da Febre Amarela após poucas horas da sua introdução na corrente sanguínea do homem pela picada do seu transmissor, atinge os linfonodos regionais e dissipa-se da circulação nas 24 horas seguintes. O vírus tem tropismo pelo tecido linfóide e macrófagos, realizando então o ciclo replicativo. Em seguida, as partículas virais liberadas por essas células são levadas pelos vasos linfáticos até a corrente sanguínea, dando início assim ao período virêmico, também atingindo o fígado por esse acesso sanguíneo. O período virêmico tende a variar conforme aspecto clínico,

variando desde algumas horas até dois dias em sua forma frusta e leve, respectivamente e de 5 a 7 dias na forma mais grave. O período virêmico equipara-se com o início do período prodrômico e mais específico com a febre e constitui a fase com presença do vírus no sangue, tornando o humano infectante para os vetores não infectados (SOUZA et al., 2013).

3d. – QUADRO CLÍNICO

Podemos classificar a febre amarela como uma doença infecciosa aguda de curta duração, cuja resposta é muito subjetiva a cada indivíduo. Essa doença ocorre de várias formas, desde uma manifestação que se passa despercebida, como um resfriado, ou então uma forma muito agressiva e até mesmo letal. A incubação varia entre 3 e 10 dias. Pode-se dizer que a febre amarela não é uma doença necessariamente letal, sendo um em cada dez casos em que há morte, o restante dos casos evolui de forma leve ou moderada. É relevante ressaltar que algumas pessoas desenvolvem quadros assintomáticos, subclínicos e formas leves da doença, de difícil diagnóstico clínico, exceto na vigência de epidemia. Diferente das formas leves e moderadas, na forma mais grave da doença os pacientes apresentam três sintomas clássicos, que caracterizam a falência hepatorenal (QUARESMA et al., 2007).

Há formas fracas que geralmente ocorrem em crianças pequenas, na qual a mãe foi vacinada, o que ocorre também nos índios, os quais não são vacinados, assim, durante suas vidas, desenvolvem uma forma de imunidade, há alguns outros indivíduos que desenvolvem uma forma agressiva da viremia e morrem. A febre amarela se manifesta em pessoas não vacinadas, tendo as seguintes formas: leve, moderada, grave e maligna (VASCONCELOS, 2003). Na fase leve o quadro tem duração rápida, de algumas horas a dois dias com evoluindo espontaneamente para cura. É caracterizado por quadro febril moderado com início súbito acompanhada ou não de cefaleia, mal-estar e tontura (URQUIDI et al., 2004). Na fase moderada há um início abrupto com febre alta e intensa cefaleia, dores musculares, vômitos, congestão conjuntival, prostração, náuseas, e algumas vezes calafrios, sendo que apresenta pulso inicial rápido e posteriormente a dois dias passa a ser lento. Pode surgir icterícia leve de 2 a 3 dias após o início do quadro sintomatológico (URQUIDI et al., 2004).

Na segunda fase ou período de intoxicação, o vírus sai da corrente sanguínea e se instala nos órgãos (baço, linfonodos e fígado) levando-a disfunção desses órgãos, tendo como característica o reaparecimento da febre, vômitos, dor epigástrica e diarreias. Surge ainda quadro icterício, hematomas, hematêmese e hemoptise. Do 5º ao 7º dia instala-se insuficiência renal, marcada por albuminúria e queda do volume urinário podendo levar a necrose tubular. O óbito costuma ocorrer entre o 7º e 10º dias de doença devido à falência hepatorenal, ou em decorrência das hemorragias

incontroláveis e raramente depois do décimo dia, portanto, essa é uma doença que em sua forma mais grave é muito agressiva e de alta letalidade. Os sobreviventes se recuperam de forma lenta, mas completamente e sem sequelas. Durante recuperação, a astenia, a indisposição e as dores musculares costumam perdurar por mais de duas semanas (URQUIDI et al., 2004).

Os quadros hemorrágicos que ocorrem na Febre amarela, ocorrem devido a plaquetopenia (alguns pacientes, mesmo com níveis baixos de plaquetas, não sangram enquanto outros apresentam graves hemorragias). As vezes a gravidade da hemorragia não se relaciona ao número de plaquetas, mas sim aos problemas relacionados à ativação plaquetária e ao consumo dos fatores de coagulação (II, V, VII, VIII, IX e X) e da protrombina, com redução de fibrinogênio (VASCONCELOS, 2003).

3e. – DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito através de exames específicos e exames inespecíficos, os quais são usados para identificar o que de fato acomete o paciente. Os exames específicos são dados da seguinte forma: através de isolamento viral em cultura de tecidos, também pode ser utilizado a identificação de antígenos do vírus e também o RNA do vírus. A imunofluorescência, feita através de anticorpos monoclonais e métodos sorológicos, que consiste na dosagem de anticorpos, identificará o RNA viral pelo método de ELISA, ou então por testes que inibem a hemaglutinação (VASCONCELOS, 2003).

Os exames inespecíficos são exames realizados conforme há a evolução do quadro da febre amarela, os exames inespecíficos são o hemograma com leucopenia, plaquetopenia, fator VIII, protrombina, tromboplastina, verificação de tempo de coagulação e linfocitose. Nos exames de urina observam-se elementos como hemácias, bilirrubina, esses elementos na urina alteram a densidade da mesma e também geram uma proteinúria (VASCONCELOS, 2003). Nas alterações laboratoriais pode-se observar, somente em formas mais graves da doença, um leucograma com sutil leucocitose de neutrófilos, também um intenso desvio à esquerda com eosinofilia; também é observável, no terceiro e quarto dia, uma leucopenia e linfocitose (URQUIDI et al., 2004).

Das alterações bioquímicas tem-se como achados, aumentos de AST, devido a lesões tissulares no musculo estriado e no musculo cardíaco; esse aumento de enzimas é evidente no terceiro dia com ápice entre os quinto e oitavo dias. Observa-se aumento de bilirrubina, níveis altos de ureia, creatinina, colesterol e a fosfatase alcalina (TUBOI et al., 2007). Nos exames de urina, pode-se observar uma serie de achados, os quais podem ser a hematúria, proteinúria e cilindrúria (QUARESMA et al., 2007). No exame de coagulograma, pode-se observar níveis altos de tromboplastina, protrombina parcial, diminuição nos fatores de coagulação, os quais são produzidos

no fígado, assim, como há lesão hepática, há diminuição de sua síntese e consequentemente diminuição no tempo de coagulação sanguínea (QUARESMA et al., 2007; VASCONCELOS, 2003).

Os testes laboratoriais dão diagnósticos a respeito da virologia, sorologia e também a histopatologia, assim, o teste virológico é um teste para afirmação da presença viral; esse teste vai ser feito através da separação do vírus amarelíco, assim, há uma permanência do antígeno do vírus ou até mesmo o ácido nucleico do vírus. (VASCONCELOS, 2003)

Testes sorológicos de diagnóstico são mais frequentemente utilizados, esses testes são a técnica de captura de IgM, ou seja, teste de ELISA; o qual é utilizado para verificar a presença de vírus e a infecção viral, utilizando-se de pesquisa de anticorpos, os quais são específicos para a febre amarelíca. O teste mostra que pessoas que são imunizadas por vacina 17D, ainda possuíam IgM, mesmo após 18 meses da imunização, o que faz com que haja equívocos em conclusões de casos verdadeiros. Também há testes de hemaglutinação, o qual é um teste de reação em que há comparação entre outros vírus de mesmo gênero. Outro teste utilizado é um teste de neutralização, esse teste tem a função de neutralização viral, assim há também um último teste, o de Fixação de complemento, o qual é mais característico que o teste que inibe a aglutinação sanguínea, sendo visível somente na segunda semana, quando aparecem os sintomas, os quais duram de 4 a 12 meses, após o quadro em que a pessoa é infectada (QUARESMA et al., 2007; TUBOI et al., 2007).

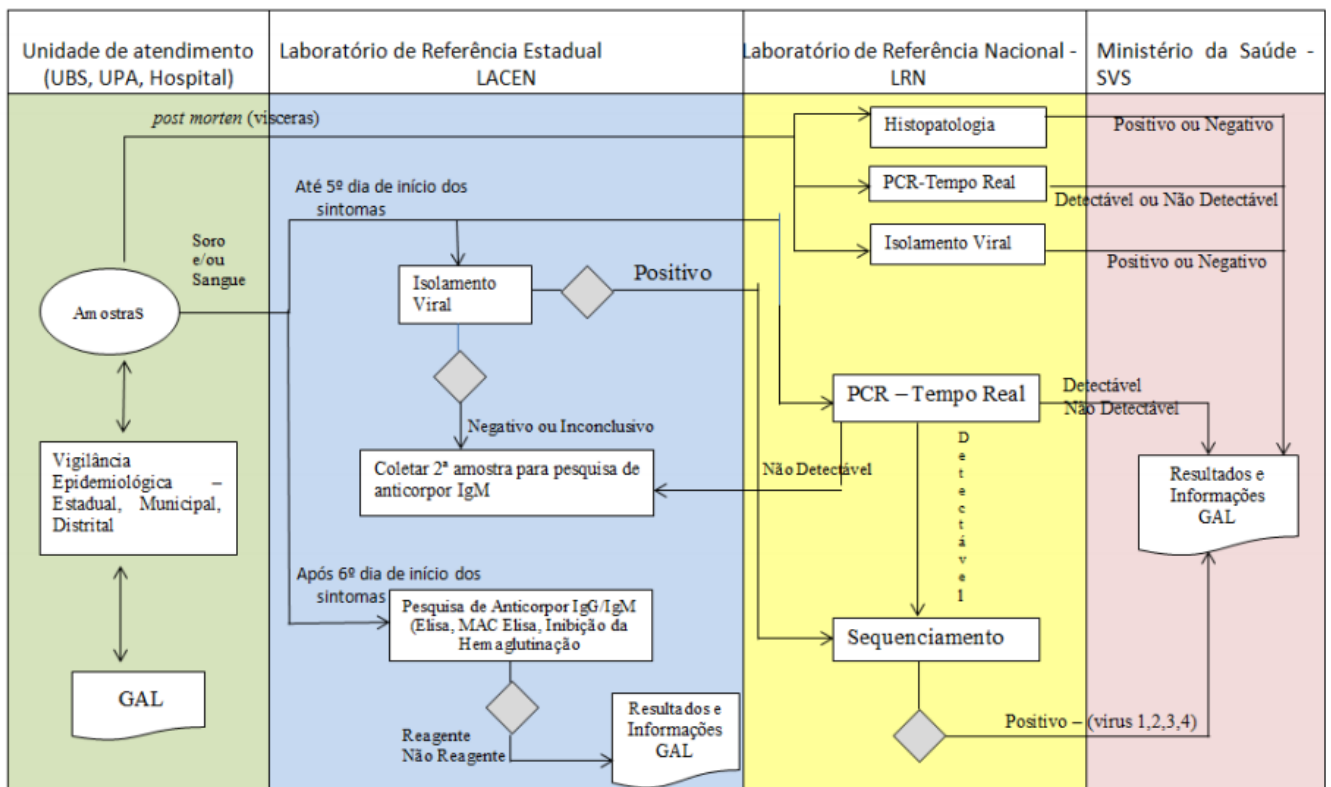


Figura 2. Algoritmo do Fluxo Laboratorial para Amostras Suspeitas de Febre Amarela

3f. – TRATAMENTO

Para o tratamento da febre amarela, não existe medicamento específico à doença, o que deve ser feito é o tratamento de suporte dos sintomas apresentados. Uma vez que os exames diagnósticos da febre amarílica demoram uma semana, em média, para ficarem prontos, o tratamento de apoio deve ser iniciado no caso de suspeita clínica dessa virose. Realiza-se assistência aos sintomas e recomenda-se o repouso ao paciente realizando também reposição de líquidos, em caso de existir perda de sangue deve-se também fazer a reposição do mesmo (URQUIDI et al., 2004).

É contraindicado o uso do ácido acetilsalicílico ou algum de seus derivados, já que eles podem agravar os fenômenos hemorrágicos do paciente, o que se indica é o uso do paracetamol em dose de 500mg de 6 em 6 horas. Também se faz o uso de drogas que protegem a mucosa gástrica, antagonistas do receptor H₂, como ranitidina ou cimetidina, estes previnem o sangramento gástrico, uma das principais causas de morte por febre amarela (URQUIDI et al., 2004).

Para o tratamento das náuseas e dos vômitos deve ser usado medicamentos com metoclopramida, e em casos graves deve-se optar pela via endovenosa de administração. Pode ainda ser utilizado o diazepam visando o tratamento da agitação. Já as infecções secundárias devem ser tratadas com antibióticos (URQUIDI et al., 2004).

No tratamento da insuficiência hepática o importante é realizá-lo nas primeiras manifestações clínicas, como exemplo, a alteração no tempo de tromboplastina parcial e protrombina, sendo que o tempo de protrombina é definido como o melhor marcador da disfunção hepática. Deve-se então manter uma dieta adequada e realizar também a prevenção de hiperglicemias (TUBOI et al., 2007).

Em caso de o paciente apresentar insuficiência renal, aconselha-se fazer uma avaliação da causa para distinguir se essa é dada pela diminuição do fluxo sanguíneo ou então por uma lesão tubular. No caso de diminuição de fluxo opta-se pela administração de um fármaco diurético, tendo como escolha recomendada a furosemida, porém, se a causa da insuficiência renal é tida por necrose tubular recomenda-se à diálise peritoneal ou hemodiálise, sendo que esta conduta deve ser avaliada tendo em vista os níveis de creatinina e ureia na urina desse paciente, visto que níveis maior que 4 mg de creatinina associados ou não a níveis de 200 mg de ureia são níveis aceitáveis (URQUIDI et al., 2004).

Em um caso com paciente apresentando quadro hemorrágico, à origem deve-se a diminuição dos níveis dos fatores de coagulação, já que o tecido hepático é profundamente lesado, no caso de sangramentos intensos, deve ser usado plasma fresco ou sangue total para tentar manter a protrombina em 25 a 30 segundos (QUARESMA et al., 2007).

Recomenda-se a realização periódicas das avaliações de exames com fatores de coagulação, verificação das funções hepáticas e renais e um hemograma completo. Já existem relatos de que estão sendo feitos testes com fármacos com utilização específica para o combate ao vírus da febre amarela. Urquidi et al (2004), afirma que esses testes com o medicamento ribavirina apresentam resultado falho em símios. Porém, segundo Vasconcelos (2003) os resultados futuros para esse fármaco tendem a ser promissores. O uso de corticoides ainda é feito, porém deve-se levar em conta a desconfiança de muitos pesquisadores quanto seu uso no tratamento dessa doença.

3g. – PREVENÇÃO

Amostras de cepas 17D são o ponto de partida para se produzirem as vacinas mais eficazes na prevenção da febre amarela. Em dias atuais, são duas as subcepas utilizadas na produção dessas vacinas: a 17DD, encontrada na rede pública de saúde, e na rede particular, a 17D-204, ambas vacinas sendo de excelente qualidade (MASCHERETTI, 2009).

A diferença entre as vacinas, segundo Vasconcelos (2003), está no número de passagens: a 17DD tem 81 passagens a mais em relação à 17D-204. Era recomendação da OMS, até maio de 2014, que todas as pessoas sadias com mais de seis meses de idade, tanto as residentes em áreas endêmicas como aquelas que se dirijam a essas áreas, sejam vacinadas. O período de tempo em que uma única dose de vacina protegeria um indivíduo era de dez anos, sendo recomendada nova vacinação após a passagem desse tempo, porém, em nova recomendação da OMS, a vacina deve ser administrada em uma única dose, sendo esta, capaz de imunizar o indivíduo pelo de sua vida. (MASCHERETTI, 2009).

Casos de reação adversa grave à vacinação antiamarílica as caracterizam como doenças multissistêmicas, sendo que foram relatadas em três países: Brasil, Estados Unidos e Austrália. A maioria dos casos evoluiu para óbito. Em indivíduos com menos de seis meses de idade, a vacinação representa elevados riscos para o desenvolvimento de encefalite cerebral pós-vacinal. A resposta idiossincrática dos indivíduos tem sido atribuída como causa dessas infecções graves e inesperadas. Apesar disso, existe a suspeita de que a explicação para tais casos esteja relacionada a uma herança genética associada à modulação da resposta imune ao vírus (VASCONCELOS, 2003).

A vacinação de pessoas com imunodeficiência não é recomendada pois, como a vacina é produzida com o vírus vivo atenuado, existe o risco da reversão da virulência nesses casos. Pessoas com antecedentes de alergia à proteína do ovo, albumina, também não devem ser vacinadas, em função do risco acentuado destas desenvolverem choque anafilático (reação alérgica do tipo I).

Finalmente, o grupo das gestantes também não deve ser vacinado, por consideração ao risco de transmissão viral ao feto (VASCONCELOS, 2003; MASCHERETTI, 2009).

O combate aos vetores e o uso de medidas de proteção individual são outros potentes procedimentos de prevenção à ocorrência de febre amarela, visto que impedem a origem da contaminação de forma eficiente. Entretanto, se o combate aos vetores silvestres, por um lado, é inviável, por outro, o combate ao *Aedes aegypti*, o vetor urbano, não tem obtido sucesso, devido à elevada concentração populacional urbana, a grande quantidade de lixo produzido e a pobreza. A febre amarela é integrante da lista de doenças de notificação compulsória (VASCONCELOS, 2003).

Até os dias atuais, o procedimento mais eficiente contra a febre amarela é a vacinação, tanto no Brasil como em todo o resto do mundo. Esta vacina é feita a partir de uma cepa do vírus 17D atenuado. Sua aplicação visa proteger a população pela produção de anticorpos protetores em indivíduos vacinados, estabelecendo-se uma barreira epidemiológica ao vírus silvestre, o que evita este atinja as áreas urbanas, onde é grande a circulação do também possível vetor *Aedes aegypti* (FERREIRA et al., 2011). Para pessoas com imunodeficiência e imunossupressão, não é indicada a vacina, pois ela é composta pelo vírus atenuado, que perdeu sua virulência após seu crescimento em cultura. Algumas outras contraindicações para a vacinação são crianças menores de quatro meses, pessoas imunodeprimidas e mulheres gestantes, com exceção em situações de emergência epidemiológica em que são expressas recomendações das autoridades federais, estaduais e municipais de saúde (FERREIRA et al., 2011).

Um outro método de controle da febre amarela se dá pelo combate aos vetores, sendo que no caso do vetor silvestre esse procedimento torna-se inviável e, no caso do vetor urbano, pode representar uma solução (VASCONCELOS, 2003). O combate ao mosquito pode ser feito tanto em suas fases de larva como de adulto, porém há variações em função dos criadouros. Para o combate às larvas, existem três métodos: o controle físico, o controle químico e o controle biológico. O controle físico consiste no extermínio dos criadouros, visando-se o interromper o ciclo biológico; o controle químico dá-se pelo uso de substâncias químicas que interferem no processo de crescimento das larvas, como inseticidas e larvicidas; o controle biológico é realizado pela utilização de organismos biológicos que parasitam ou predam as larvas (NEVES, 2005). Para o controle dos vetores em fase adulta, são utilizadas as medidas de proteção pessoal e a aplicação de inseticidas. No Brasil, a recomendação é do uso de piretróides, que, apesar de serem uma opção mais cara, têm ótima ação inseticida e nocividade ambiental muito baixa (NEVES, 2005).

4. – CONCLUSÃO

A partir dessa revisão bibliográfica, conclui-se que o vírus amarelo se apresenta com alta letalidade e ocorre endemicamente em áreas florestais da África e das Américas. Como o diagnóstico pode ser dado a partir de dois tipos de exames, específicos e inespecíficos, e o diagnóstico precoce é importante para o tratamento dos afetados e para a prevenção de novos casos, torna-se evidente a necessidade de novos investimentos em infraestruturas, como laboratórios especializados em diagnósticos da febre amarela, ressaltando-se que o emprego dos recursos monetários destinados à resolução dessa adversidade foi, até o presente momento, ineficaz, levando o Brasil a ocupar uma péssima colocação entre os países sul-americanos mais afetados pela febre amarela, em terceiro lugar. Fica, portanto, evidente que ainda são necessárias melhorias na área de prevenção da doença.

Esclarece-se que, além dos sintomas clássicos da febre amarela, como astenia, fadiga, náuseas e dores de cabeça, que causam dor e sofrimento aos que adoeçam dessa enfermidade, essa arbovirose também impacta a economia do país, prejudicando o turismo e, principalmente, as exportações, já que os países que compram produtos brasileiros irão bloquear os navios vindos de áreas com epidemias, rejeitando, assim esses produtos.

Ao se comparar o mapa das áreas de risco da febre amarela do ano de 2005 aos novos dados epidemiológicos de casos confirmados da arbovirose do ano de 2017, assim como o mapa de 2017 com as novas áreas com e sem recomendação vacinal, nota-se que as áreas correspondentes ao estado do Rio de Janeiro e São Paulo, mesmo que antigamente consideradas áreas indenes, agora sofrem também com casos de febre amarela, mostrando assim o avanço dessa doença na região brasileira.

Esse quadro somente sofrerá mudanças quando as medidas profiláticas forem levadas mais a sério, tanto pela população quanto pelo governo. Tendo-se em vista que a forma mais eficiente de prevenção dessa arbovirose nos dias atuais é a partir da vacinação, que se dá a partir de amostras de cepas 17D, é imprescindível que exista a disponibilização dessas vacinas em todos os municípios, e não somente em áreas onde a febre amarela é endêmica. Também é substancial a formulação de um projeto de ações que visem facilitar a obtenção desse meio de prevenção para a população de áreas não urbanas de difícil acesso.

Por se tratar de uma doença com um alto índice de letalidade (50%), a febre amarela não deve ser subestimada da forma que está sendo. Um sinal dessa aparente ignorância perante a doença é o fato de o perigo da reurbanização estar em voga atualmente, pois a probabilidade da transmissão da doença aumentou com o crescimento das epidemias de dengue, zika e Chikungunya, já que estas são enfermidades com um vetor em comum.

Além disso, outro fato que contribui de forma crítica para o aumento do risco da reurbanização da doença é a recente expansão dos focos de febre amarela, atingindo novas matas, em direção à faixa

litorânea brasileira, sendo esta última praticamente a única área indene do país. A expansão dos focos silvestres traz consigo um aumento na incidência do vírus amarelo na população, o que, em conjunto com possíveis falhas no controle do vetor urbano e na cobertura vacinal das pessoas, pode favorecer uma nova transmissão urbana da doença.

É importante ressaltar que a nova estratégia de vacinação adotada pelo Brasil consiste na imunização a partir de dose única que também é sugerida pela OMS. Trata-se da principal forma de proteger a população e, sem que ela ocorra de forma a atingir o maior número de pessoas possível, a reurbanização se torna um risco real no Brasil. Essa reurbanização da doença representaria um retrocesso marcante da saúde pública. Dessa forma, evidencia-se que, atualmente, o controle da febre amarela é uma ação em saúde necessária para que se evite um o retorno de um problema já enfrentado pelos brasileiros em um passado não tão distante.

5. – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BENCHIMOL, J.L. A produção de fármacos e vacinas. In: JAIME LARRY BENCHIOL. Febre amarela: a doença e a vacina, uma história inacabada. 20ed. Rio de Janeiro. Fio Cruz, 2001. Capítulo 47, p.269-284.

FERREIRA, Karla Vanessa et al. Histórico da febre amarela no Brasil e a importância da vacinação anti-amarela. Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde, v. 36, n. 1, p. 40-47, jan. 2011.

GARDNER, Christina L.; RYMAN, Kate D. Yellow Fever: A Reemerging Threat. Clinics in laboratory medicine. Pittsburgh, v.30, n.1, p.237-260, mar. 2010.

GOMES, Isabel Cristina Guerra. Caracterização molecular dos sorotipos da dengue e correlação dos índices pluviométricos e de casos de dengue na Paraíba, no período de 2007-2015. 2016. 75. Dissertação (Curso de Biotecnologia) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2016.

LEAL, Silvana Gomes. Frequência de lesões histopatológicas em primatas do gênero *Alouatta* naturalmente infectados pelo vírus da febre amarela no Brasil - 1999 a 2009. 2012. 61. Dissertação (Mestrado em Saúde Animal) - Universidade Brasília, Brasília, 2012.

MAGALHÃES, R.C.S. A campanha mundial de erradicação da febre amarela da fundação Rockefeller e as origens da saúde internacional. In: Rodrigo Cesar da Silva Magalhães. A erradicação do *Aedes aegypti*. 1. ed. Cidade: Rio de Janeiro. Editora FIO CRUZ, 2016. Capítulo 1, p. 45-87.

MASCHERETTI, Melissa et al. Febre amarela silvestre: reemergência de transmissão no estado de São Paulo, Brasil, 2009. Revista de Saúde Pública, v. 47, p. 881-889, 2013.

MORAES, Ana Lúcia Goulart. Participação de primatas não-humanos como fonte de infecção da febre amarela (Ciclo Silvestre). 2009. 74. Monografia (Curso de Medicina Veterinária) – Faculdades Metropolitanas Unidas, São Paulo, 2009.

NEVES, D. P. Parasitologia Humana. 2. ed. São Paulo. Atheneu, 2005. Capítulo 43, p.362-367.

QUARESMA, Juarez A.S. et al. Hepatocyte lesions and cellular immune response in yellow fever infection. *Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*; v. 101, n. 2, p. 161-168, feb. 2007

SAAD, Leila Del Castillo; BARATA, Rita Barradas. Surtos de febre amarela no estado de São Paulo, 2000-2010. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 25, n. 3, p. 531-540, set. 2016.

SOUZA, Socorro Elizabeth et al. Febre amarela pós-vacinal em hospital pediátrico na Amazônia Ocidental. *Revista Amazônia*, v. 1, n. 1, p.19-20, jan. 2013.

TAVARES-NETO, José et al. Pesquisa de anticorpos contra arbovírus e o vírus vacinal da febre amarela em uma amostra da população de Rio Branco, antes e três meses após a vacina 17D. *Revista do Instituto de Medicina Tropical*, v. 37, n. 1, p. 1-6, fev. 2004.

TUBOI, Suely Hiromi. Clinical and epidemiological characteristics of yellow fever in Brazil: analysis of reported cases 1998- 2002, *Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 101, n. 2, p. 169-175, 2007.

URQUIDI, Disney Antezana et al. Manual de Vigilância Epidemiológica de Febre Amarela. Ministério da Saúde; p. 01-60, 2004.

VASCONCELOS, Pedro F.C. et al. An Epidemic of Sylvatic Yellow Fever in the Southeast Region of Maranhão State, Brazil, 1993–1994: Epidemiologic and Entomologic Findings. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v.54, n.2, p. 132-137, aug. 1997.

VASCONCELOS, Pedro Fernando da Costa. Febre amarela: reflexões sobre a doença, as perspectivas para o século XXI e o risco da reurbanização. *Revista brasileira de epidemiologia*, v. 5, n. 3, p. 244-258, dez. 2002.

VASCONCELOS, Pedro Fernando da Costa. Febre amarela. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 36, n. 2, p. 275-293, abr. 2003.