



**Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Universidade de São Paulo**



Trabalho de Conclusão de Residência

Febre Amarela: aspectos anatomo-patológicos em primatas neotropicais não humanos

Diogo de Campos Tosi

**São Paulo
2018**

Introdução

A febre amarela (FA) é uma arbovirose (do inglês “arthropode borne vírus”) causada por um flavivírus que ocorre em regiões de clima quente e úmido, onde seu vetor e hospedeiros susceptíveis podem ser encontrados. É considerada endêmica no Brasil, particularmente na região amazônica, com ocorrência de surtos sazonais onde o vírus encontra condições que favorecem sua disseminação até mesmo para áreas não-endêmicas (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Tem sido considerada uma grande ameaça à saúde humana desde o século XVIII, com ocorrência de epidemias em cidades costeiras distantes das áreas endêmicas da América do Norte, Caribe e Europa (MONATH E VASCONCELOS, 2014).

Os ciclos dessa doença podem ser divididos entre o Silvestre e o Urbano. O primeiro envolve a participação de primatas não-humanos (PNH) e mosquitos hematófagos vetores, como os dos gêneros *Hemagogus* e *Sabathes*. O urbano foi registrado pela última vez no Brasil no ano 1942 (COSTA *et al*, 2011), porém ainda ocorre atualmente na região oeste da África. Nesses casos, o vetor responsável pela disseminação é um mosquito do gênero *Aedes*. Por apresentar transmissão transovariana do vírus, e seus ovos resistirem a meses de períodos de seca, causa disseminação da doença mesmo em períodos de seca na região africana supracitada (AITKEN *et al*, 1979).

Por meio de programas de vacinação e controle de vetores, a ocorrência de surtos com casos humanos costumavam ser raros no Brasil, porém surtos recentes durante os anos de 2016, 2017 e 2018 resultaram em eventos de mortalidade de PNH e humanos (GOLDANI, 2017; FERNANDES *et al*. 2017). A vacinação é recomendada para as populações em regiões de risco chamadas de “áreas com recomendação de vacina” (ACRV), facilitando assim o controle epidemiológico. A Organização Mundial da Saúde (2014) (OMS) recomenda que crianças a partir de nove meses de idade habitantes das áreas de risco recebam a vacinação, juntamente com a do sarampo. A mesma instituição indica que mulheres gestantes ou lactantes, e pacientes HIV positivos que apresentem contagem de linfócitos T CD4 maior ou igual a 200 células/ mm³, e que habitem as áreas de risco devem receber a informação a respeito dos riscos e benefícios para uma tomada de decisão consciente. Além disso, é preconizada a vacinação de viajantes que planejam visitar áreas endêmicas, sendo a vacina 17D com vírus vivo atenuado a única utilizada atualmente, conferindo ao usuário imunidade contra a doença com duração para toda a vida (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2015).

A dificuldade de imunização estratégica nas ACRV, onde trabalhadores rurais, pescadores e viajantes se deslocam em/para áreas de risco, por vezes resultam nos surtos esporádicos reportados (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Recentes surtos ocorridos no Brasil culminaram com a morte de milhares de PNH que, assim como os humanos, apresentam grau de susceptibilidade a doença bastante variável. Os bugios (*Allouata spp.*) mostram alto grau de susceptibilidade ao vírus, apresentando sinais clínicos semelhantes aos dos humanos com quadros severos de acometimento hepático (LEAL *et al.* 2016). Nesses animais, a viremia dura de três a quatro dias, podendo ocorrer a morte dentro de sete dias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005). É relatado icterícia devido ao elevado grau de acometimento hepático, vômitos, mal estar, fraqueza e incoordenação. Muitos animais são encontrados mortos e outros moribundos, e necropsias são conduzidas a fim de esclarecer a *causa mortis* e possível correlação com a infecção por esse arbovírus, que quando presente, causa necrose hepática, acometimento renal e por vezes cerebral indiretamente (MONATH e BARRETT, 2003).

Apesar da recorrência de surtos no Brasil, na América do Sul e na África, existem medidas possíveis de serem tomadas para a redução do número de casos humanos e de PNH. O Ministério da Saúde no Boletim Epidemiológico de 2015 sugere que para reduzir a ocorrência de surtos de febre amarela deve-se: 1. monitorar as ACRV e vacinar populações humanas prioritárias antes da época sazonal; 2. orientar viajantes e turistas acerca dos riscos das áreas endêmicas (vacinação 10 dias prévios à viagem); 3. sensibilizar instituições de saúde a respeito da importância do monitoramento de mortes de PNH nas regiões de risco; 4. aprimorar o fluxo de amostras para os órgãos responsáveis pela análise (Secretarias Municipais de Saúde, Instituto Adolfo Lutz por exemplo); 5. notificar os casos de suspeita de febre amarela humana ou nos PNH.

Contexto histórico e epidemiológico

Sabe-se que o vírus e o vetor (*Aedes spp.*) são originários da África, e que se disseminaram para outras regiões como Américas e Ásia por meio de navios durante o tráfico de pessoas escravizadas. Pesquisas acerca da origem filogenética das variantes virais da América do Sul corroboram com essa hipótese, pois se observa que as variantes americanas tem grande grau de parentesco com as do Oeste africano, e pouco com as do Leste. Foi observado que a divergência filogenética entre as duas variantes americanas ocorreu há 306 anos, e das variantes do Oeste africano há 470 anos, sustentando ainda

mais a hipótese da origem africana e da importação durante o período da escravidão (BRYANT, et al 2007). Por meio dessa associação com os humanos, o vetor se disseminou predominantemente pela região subtropical oriental do globo, como Índia, Indonésia e pacífico sul, onde transmite doenças como a dengue e a febre chikungunya.

A forma de transmissão da FA foi elucidada em 1900, graças a investigações iniciadas no final século XIX, principalmente na ilha de Cuba, onde conflitos contra os espanhóis (terminados em 1898 com a independência de Cuba) favoreceram a ocorrência de uma epidemia. Na época, observou-se que boa parte dos cubanos (adultos e crianças), apresentava imunidade à doença, que afetou, mormente os europeus, pois não apresentavam qualquer contato prévio com a enfermidade. As crianças tinham contato com o vírus cedo, enquanto os anticorpos maternos ainda estavam ativos, e a febre severa era vista mais frequentemente em estrangeiros. Foram realizadas extensivas pesquisas em Cuba durante o final do século XIX e inicio do século XX, e finalmente chegou-se a uma resposta quanto ao modo de transmissão da doença, bem como quanto ao vetor responsável por sua disseminação (CLEMENTS et al. 2017).

Ainda hoje, a FA tem importância em países de regiões tropicais e subtropicais da África e América do Sul, sendo que alguns destes são considerados áreas endêmicas, sendo preconizados esquemas de vacinação periódicos de seus habitantes e também de turistas que pretendam visitar essas regiões. O principal objetivo da vacinação obrigatória para visitantes nesses países endêmicos é proteger os viajantes e, ao mesmo tempo, reduzir o risco de importação da doença para o país de origem (JENTES et al 2011). Na América do Sul é mais frequentemente observada em homens que adentram regiões de mata (desbravadores que liberam áreas florestadas para agricultura e ecoturistas, por exemplo). O ciclo nessas áreas é chamado de “Ciclo silvestre” e envolve mosquitos da família *Culicidae* diurnos arborícolas como o *Haemagogus* spp. e *Sabethes* spp. na América do Sul, e o *Aedes* spp. na África (BARRETT, 2003), e hospedeiros como PNH neotropicais. No oeste da África, e em menor parcela na região central, durante os períodos de seca, o vírus é mantido circulante pelo vetor urbano *Aedes aegypti*, e no leste os períodos de seca tendem a reduzir ou mesmo interromper a maior parcela da transmissão da doença (MONATH E VASCONCELOS, 2014). Embora a Ásia seja uma área potencialmente de risco por apresentar grande quantidade do vetor *Aedes aegypti*, não é considerada área endêmica e a vacinação para visita não é recomendada. Foi levantada a hipótese de que esse fato talvez se deva a uma possível imunidade cruzada com o vírus da dengue (endêmico na região), a baixa competência das populações de *A. aegypti* locais e a ocorrência de febre amarela em regiões remotas acometendo pessoas que não viajam de

avião, reduzindo a chance de disseminar a infecção (MONATH, 2001). De qualquer forma, considera-se que existam regiões das Américas, Ásia e África onde se verifica o risco de emergência da doença, pois sabidamente apresentam o vetor *Aedes aegypti* transmitindo outras enfermidades (JENTES *et. al* 2011).

O *Aedes* também transmite o vírus de forma vertical para sua progênie, e os ovos sobrevivem durante as estações secas e mantêm o vírus, por isso também são considerados reservatórios (BARRETT e MONATH, 2003).

A FA causa mais mortes anualmente que o ebola e, diferentemente das outras febres hemorrágicas virais, se caracteriza principalmente pelo grau de comprometimento hepático dos infectados, sendo a icterícia sua principal característica. O Brasil apresenta grande parte de todos os casos de FA silvestre registrados na América do Sul. Com exceção à região nordeste (que é mais seca), foram reportados casos em São Paulo, Espírito Santo, Paraná (TRANQUILIN, 2013), Rio Grande do Sul, Goiás e Pará (VASCONCELOS, 2003). A ocorrência de surtos significativos envolvendo PNH e FA humana foi relatada no ano de 2017 (GOLDANI, 2017; FERNANDES *et al.* 2017).

Embora a FA silvestre seja considerada endêmica nas regiões amazônicas, estudos genéticos e epidemiológicos permitem a inferência que os casos na região sudeste ocorridos de 2016-2018 tenham sido introduzidos a partir da Venezuela na região Centro-Oeste e, posteriormente, para o estado de São Paulo (REZENDE *et al.*, 2018).

Agente etiológico

Os membros da família *Flaviviridae* são RNA vírus pequenos, envelopados, com 9000-13000 pares de bases. A maioria dos membros do gênero *Flavivirus* é transmissível por meio de artrópodes, dentre os quais podem ser divididos em grupamentos daqueles transmissíveis por carrapatos e outros transmitidos por mosquitos (KUNO *et al*, 1997; SIMMONDS *et al*, 2017). A maioria tem como hospedeiros primários mamíferos e aves, causando desde quadros assintomáticos até febre hemorrágica fatal e doenças neurológicas (SIMMONDS *et al.* 2017).

O vírus da FA é um integrante da família *Flaviviridae* juntamente com os da encefalite japonesa, dengue e febre do Nilo ocidental. Apresenta RNA de fita única de sentido positivo, e é parasita intracelular obrigatório que se replica no citoplasma das células parasitadas. O genoma desse vírus possui uma quantidade de 10233 nucleotídeos, que decodificam três proteínas estruturais e sete não estruturais, marginados por regiões não codificantes. O

envelope contém uma camada bilipídica originária da célula hospedeira com dímeros da proteína de envelope ancorados às suas caudas hidrofóbicas. A proteína E do envelope viral é a responsável pelas fases iniciais da infecção e é o foco principal do desenvolvimento da resposta imunológica do hospedeiro contra esse vírus (MONATH, 2001). O vírus tem apenas um sorotipo e cinco genótipos distintos (três na África e dois na América do Sul). Foi sugerido que os dois subtipos dos vírus americanos podem ser encontrados no leste brasileiro, e que os tipos de vírus circulantes no país apresentam grande variabilidade genética, podendo indicar que a migração humana tenha um papel importante na dispersão do patógeno (VASCONCELOS, 2004).

Aspectos clínicos e anatomo-patológicos

Primates humanos (PH) - Causa infecção pansistêmica, afetando órgãos/tecidos como rins, fígado e miocárdio, induzindo febre, hemorragia, letargia e choque, com alta letalidade. Em menos de 24h horas pós-inoculação, as células de Kupffer já são infectadas, seguindo-se então para rins, medula óssea, baço e linfonodos. Os pacientes frequentemente apresentam sinal de Faget (bradicardia associada a hipotensão) (MONATH e BARRET, 2003). Ainda, pode apresentar quadro variável desde doença abortiva a febre hemorrágica fatal. O período de incubação em geral leva de 3-6 dias, podendo ser de 10-15 dias, e os sintomas se iniciam de forma abrupta, sendo caracterizados por mal-estar, febre, dor de cabeça, calafrios, dor na região lombar, náusea, tontura e mialgia generalizada, dentre outros sinais/sintomas na forma clássica da doença. De 24 a 48 horas anteriores ao início dos sintomas, e de 3 a 5 dias após o início dos mesmos, o paciente se torna fonte de infecção para o mosquito vetor (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Os exames laboratoriais podem evidenciar leucopenia com neutropenia relativa. As fases da infecção podem ser divididas em fase de viremia, fase toxêmica e período de convalescência. Em cerca de 20% das pessoas a doença evolui para a forma grave, causando vômitos, diátese hemorrágica, dor epigástrica, icterícia e falência renal (LUPI, 2011). Frequentemente a aspartato aminotransferase (AST) está mais elevada que a alanina aminotransferase (ALT), e isso ocorre possivelmente por causa do dano que o vírus induz diretamente na musculatura esquelética e no miocárdio. Dentre as manifestações hemorrágicas são observadas petequias, equimoses, aumento no tempo de coagulação e hematêmese, dentre outros (MONATH, 2001). Pacientes também podem experimentar delírio, agitação, coma, hipoglicemia e hipotermia (LUPI, 2011). Pacientes que sobrevivem à fase aguda frequentemente desenvolvem sepse e pneumonia, e precisam de ajuda de aparelhos de

diálise para manter a função renal devido à necrose. Não foram registrados casos de reinfecção em pacientes previamente infectados que manifestaram a doença e se recuperaram. Além disso, parece haver certo grau de resposta imune cruzada com o vírus da dengue, onde humanos previamente expostos a este apresentam sintomas menos severos (IZURIETA, 2009). Alguns dos diagnósticos diferenciais nos casos das formas leves a moderadas podem incluir qualquer doença que curse com estado febril moderado, particularmente relacionado a doenças endêmicas no local (no caso do Brasil: dengue, gripe, malária). Nas formas graves de FA, os diagnósticos diferenciais incluem leptospirose, riquetsiose e malária severas, chikungunya e hepatites virais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Os humanos e os PNH não são reservatórios, mas sim hospedeiros amplificadores, uma vez que ou morrem ou adquirem imunidade para o resto da vida (VASCONCELOS, 2003).

Segundo o guia para profissionais da saúde do Ministério da Saúde (2018), a dose única da vacina deve ser aplicada a partir dos nove meses de idade, para pessoas que residam em áreas endêmicas. A recomendação vacinal é particularmente importante nos casos de trabalhadores rurais, viajantes, praticantes de ecoturismo, populações residindo em áreas de risco, bem como para pessoas que se deslocam para locais que incluem todos os estados da região Norte e Centro-Oeste, Minas Gerais, Espírito Santo e Maranhão, alguns municípios dos estados do Piauí, São Paulo, Rio de Janeiro, Bahia, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul.

Primates não humanos (PNH) - Os macacos podem contrair a doença pela picada dos vetores, porém são também utilizados como modelos experimentais da FA humana por apresentarem a forma viscerotrópica da doença, com acometimentos hepático, renal e esplênico, apresentando, porém, manifestações distintas nestes órgãos que variam dentre as espécies acometidas (LEAL *et al.* 2016). Esses animais são aliados na vigilância epidemiológica (ALMEIDA, 2014), uma vez que agem como sentinelas para o monitoramento local da doença.

Nos bugios (*Alouatta spp*) observa-se, assim como em humanos, alto grau de acometimento renal e hepático (LEAL *et al.* 2016). Em macacos asiáticos como *Cynomolgus* e *Rhesus* se observou experimentalmente hepatite fulminante, onde estes últimos apresentam frequentemente icterícia, coagulopatias, falência renal e choque (MONATH e BARRETT, 2003). Em PHN, a viremia dura de 3 a 4 dias com a morte podendo ocorrer de 3 a 7 dias. Por apresentarem tal susceptibilidade ao vírus, os PNH são considerados sentinelas importantes na vigilância epidemiológica dessa doença. Quando

são detectados eventos de mortalidade desses animais comprovadamente associados ao vírus, as autoridades podem tomar medidas profiláticas adequadas com o objetivo de barrar o avanço da doença e prevenir a ocorrência de casos humanos por meio de campanhas de vacinação nas áreas de risco (ALMEIDA *et al.* 2014), além de definir áreas de risco com populações de PNH e PH vulneráveis (MORENO *et al.* 2013).

Outros modelos experimentais – Em roedores o vírus selvagem costuma ser neurotrópico, e camundongos neonatos apresentam encefalite fatal após inoculação intraperitoneal ou intracraniana. Os adultos apresentam esse quadro apenas após inoculação intracraniana, nasal ou ocular (MONATH e BARRETT, 2003). Os hamsters dourados, após inoculação com cepa Jimenez (virulenta para hamsters após 11 passagens seriadas), apresentam letargia e anorexia 4 a 5 dias pós-inoculação, com subsequente desidratação, emaciação, epistaxe, diarreia, aumento marcante de AST e ALT (SBRANA *et al.* 2006).

O único animal não primata que apresenta a forma viscerotrópica da doença após infecção experimental com vírus selvagem é o porco espinho europeu, que manifesta replicação viral e lesões no fígado, baço, coração e rins (MONATH, 2001).

Aspectos anatomo-patológicos

Em seres humanos os principais órgãos afetados são fígado, rins, coração, baço e linfonodos, porém múltiplos órgãos podem apresentar alterações devido ao comprometimento vascular por ação viral, causando lesões em capilares e resultando em petéquias, efusões e edema multissistêmico. As principais lesões hepáticas mais frequentemente observadas são a necrose médio-zonal, com os hepatócitos centrilobulares e periportais sendo poupadados, e a condensação citoplasmática eosinofílica (corpúsculos de Councilman-Rocha Lima) (FIG 1), associada à condensação da cromatina dos hepatócitos decorrente da apoptose (MONATH and BARRETT, 2003). O comprometimento dos hepatócitos ocorre na fase tardia da infecção, aproximadamente 24h antes da morte (MONATH, 2001). Diferentemente de outras hepatites virais, na espécie humana a infecção pelo vírus da FA não apresenta com frequência degeneração balonosa e infiltrado inflamatório. Nos centros germinativos de baço e linfonodos são observadas depleção linfoide e, por vezes, necrose folicular. Macroscopicamente os rins aparecem aumentados, e microscopicamente apresentam esteatose e degeneração eosinofílica do epitélio tubular sem inflamação e necrose tubular marcante. Embora a hipotensão devido à infecção possa

causar injúria renal isquêmica levando a necrose, a imunohistoquímica para o antígeno no vírus da FA do tecido renal revela que o vírus possivelmente causa lesão diretamente neste órgão, porém o mecanismo ainda não está bem compreendido (MONATH e BARRET, 2003; LIMA e NOGUEIRA, 2008). O coração por sua vez, apresenta lesão nas fibras do miocárdio devido à ação direta do agente, possivelmente relacionada ao sinal de Faget (MONATH and BARRET, 2003).

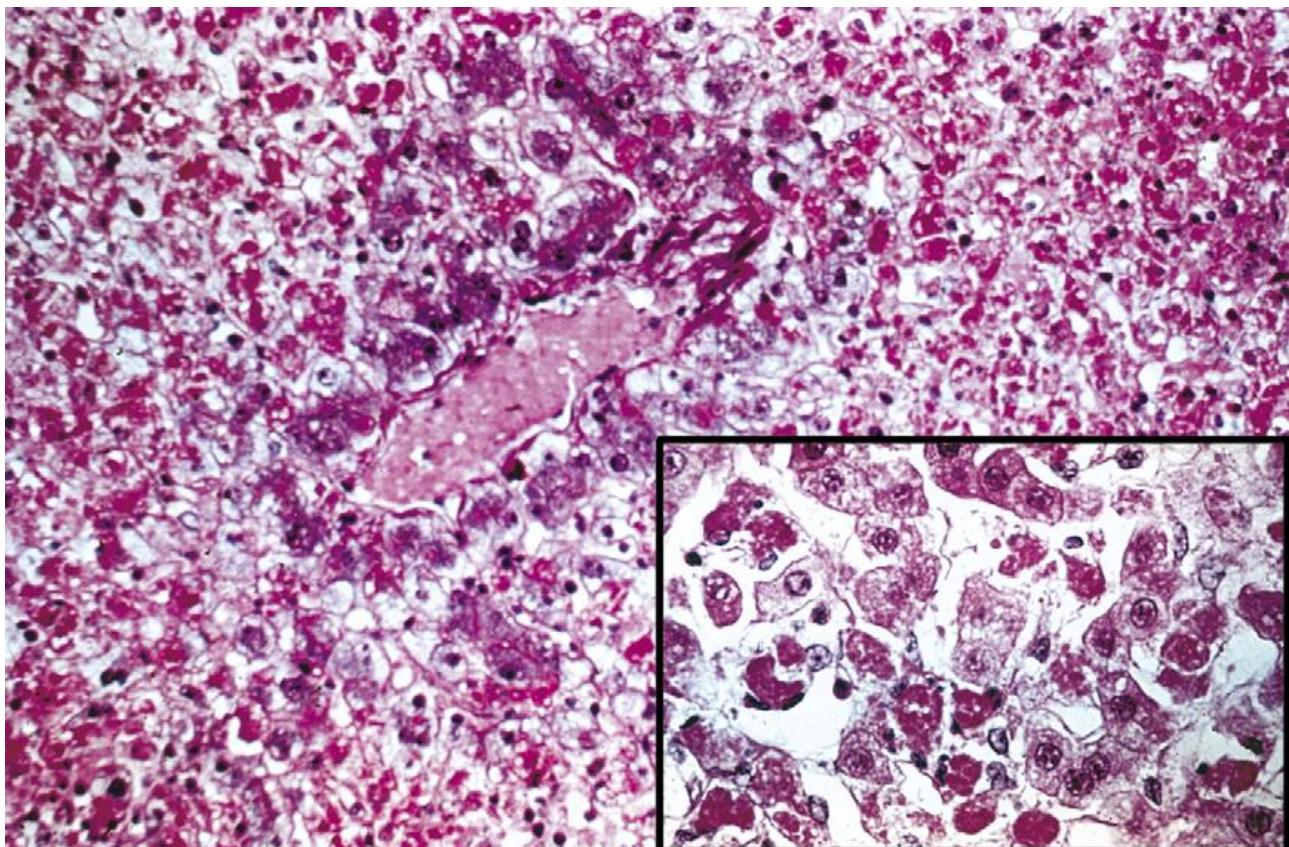


Figura 1 – Na imagem, necrose médio-zonal com hepatócitos centrilobulares poupadados no fígado de um humano com infecção pelo vírus da FA. No quadro do maior aumento se observam corpúsculos de Councilman-Rocha Lima. Coloração Hematoxilina-eosina, aumento de 100x e 400x. Fonte: Monath T. P. *Yellow fever: an update*. THE LANCET Infectious Diseases Vol 1 August 2001

Nos PNH se observa necrose hepática em ponte ou difusa, com presença de corpúsculos de Councilman-Rocha Lima, esteatose hepática macro e microvacuolar, infiltrado inflamatório plurileucocitário, hemorragia e hemossiderose. Além disso, frequentemente observa-se necrose tubular aguda, proteinúria, depleção linfoide esplênica e necrose folicular, além de hemorragias multissistêmicas (FERNANDES *et al.* 2017).

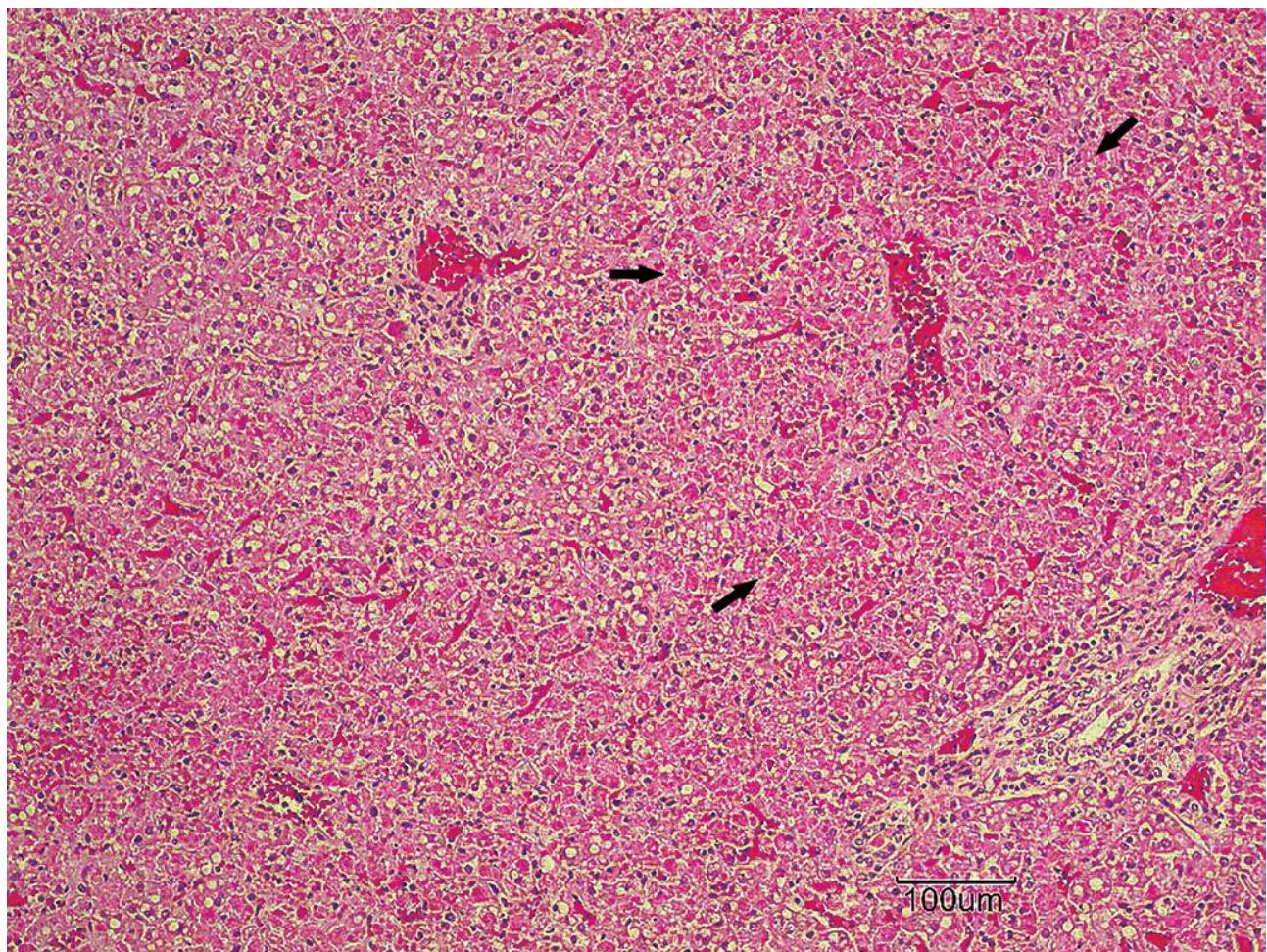


Figura 2 - Nas setas necrose mediozonal, esteatose e necrose no fígado de um bugio com infecção aguda pelo vírus da FA. Coloração Hematoxilina-eosina, aumento de 400x. Fonte: Leal, S. G. et al. (2016). **Frequency of histopathological changes in Howler monkeys (Alouatta sp.) naturally infected with yellow fever virus in Brazil.** *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 49(1), 29-33

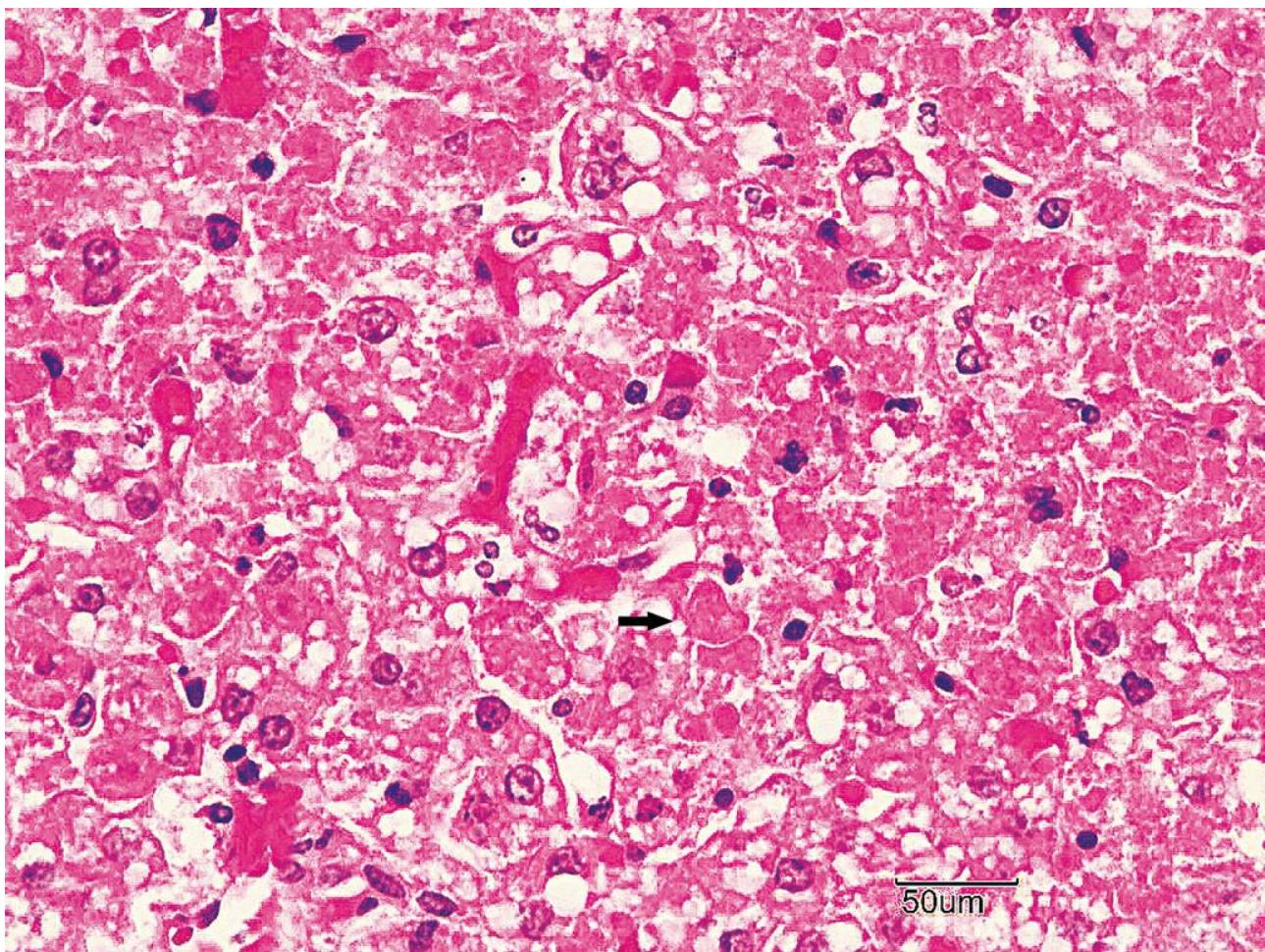


Figura 3 – Nas setas os corpúsculos de Councilman-Rocha Lima no fígado de um bugio com infecção aguda pelo vírus da FA. Coloração Hematoxilina-eosina, aumento de 400x. Fonte: Leal, S. G. et al. (2016). **Frequency of histopathological changes in Howler monkeys (Alouatta sp.) naturally infected with yellow fever virus in Brazil.** *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 49(1), 29-33.

Na necropsia dos hamsters infectados, se observa baço de coloração pálida, aumentado em até três vezes e mole, fígado pálido e mole, além de frequentemente serem encontrados sinais de hemorragia interna. Microscopicamente o fígado apresenta múltiplos focos de apoptose de hepatócitos (FIG 4), infiltrado mononuclear periportal, esteatose microgóticular, corpúsculos de Councilman-Rocha Lima, hiperplasia linfoide e macrofágica no baço e hemorragia pulmonar (SBRANA et al. 2006).

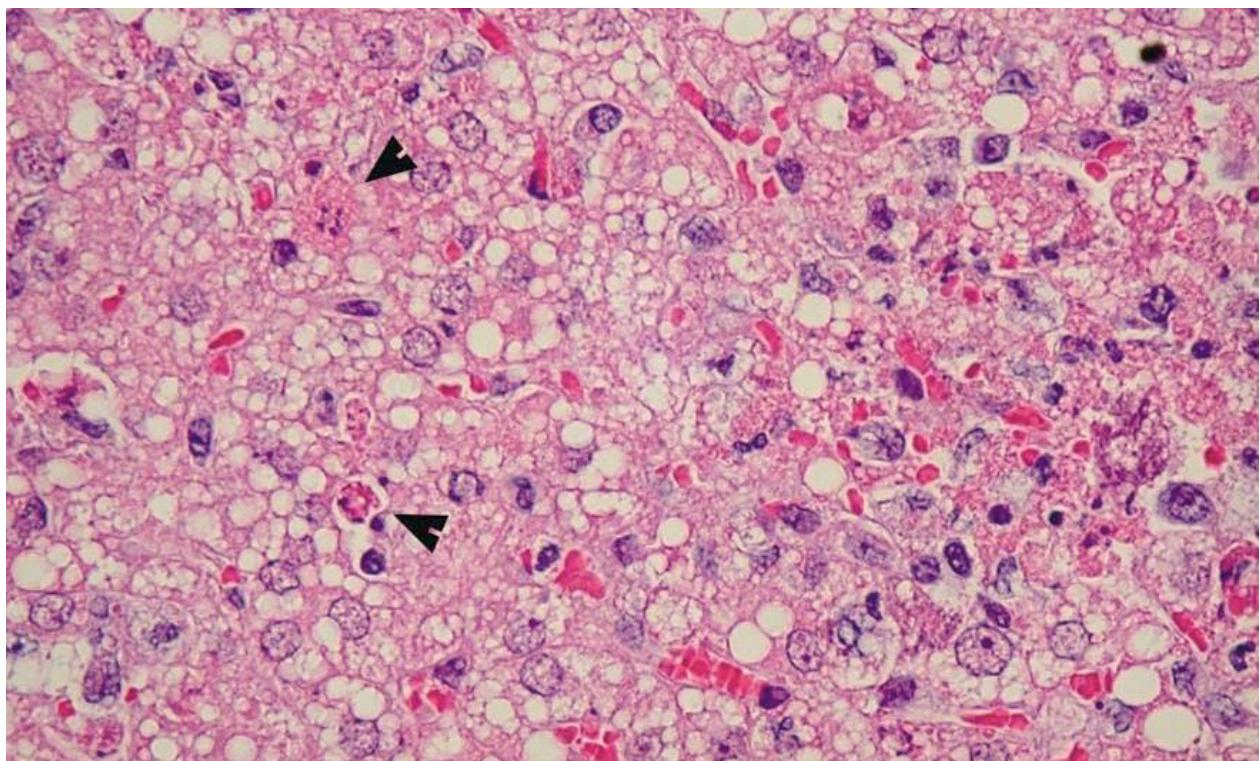


Figura 4 - Fígado de hamster experimentalmente infectado pela cepa Jimenez do vírus da FA. Observa-se esteatose macro e microgoticular difusa dos hepatócitos. Nas pontas de seta, hepatócitos em necroapoptose. Coloração Hematoxilina-eosina, aumento de 400x. Fonte: Monath, T. P. & Barrett, A. D. **Pathogenesis and pathophysiology of yellow fever**. Adv. Virus Res. 60, 343–395 (2003).

Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico clínico, na maioria das vezes, é difícil por conta da inespecificidade dos primeiros sinais que podem estar associados também a outras doenças (DOMINGO *et al.* 2018). O vírus pode ser detectado por meio da inoculação em camundongos recém-nascidos, inoculação intra-abdominal de mosquitos e inoculação em cultura celular. Testes sorológicos podem ser realizados por meio de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay ou ensaio de imunoabsorção enzimática) para IgM (Imunoglobulina M) neutralizantes na ausência de vacinação (DOMINGO *et al.* 2018), e também hemaglutinação e soroneutralização. Não é recomendado realizar biópsia hepática *ante-mortem* devido ao alto risco de sangramento letal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Nos casos humanos, o exame sorológico pode ser realizado com amostras de 5-10 ml de sangue obtidas no mínimo após cinco dias do início dos sintomas e acondicionadas adequadamente em freezer a -20°C. É possível também a realização do diagnóstico molecular por meio de RT-PCR (*Reverse transcription polymerase chain reaction*) e isolamento viral utilizando sangue do paciente com cinco dias após o início dos sintomas ou fragmentos de tecido (*post-mortem*) com no máximo 24 horas após o óbito, que podem

ser utilizados para histopatologia e também para a imunohistoquímica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Microscopicamente o fígado apresenta esteatose macro e microgóticular principalmente na região médio-zonal, assim como os corpúsculos de Councilman-Rocha Lima. Focos de necrose lítica dos hepatócitos também com predomínio na região médio-zonal, e menos frequentemente periportal e centrolobular; infiltrado inflamatório linfocítico e neutrofílico próximos às áreas de necrose são por vezes observados (QUARESMA *et al.* 2006),

No diagnóstico *post-mortem* em PNH, análises histopatológicas dos tecidos e imunohistoquímica são os métodos padrão para a confirmação diagnóstica, PCR (*polymerase chain reaction*) podendo ser realizado quando a amostra for viável e o exame estiver disponível no centro diagnóstico (FERNANDES *et al.* 2017).

Existe a possibilidade de tratamento ambulatorial nos casos das formas discretas ou moderadas, onde o paciente não apresenta sinais de hemorragias, está adequadamente hidratado e com nível de consciência normal. Nesses casos preconiza-se o tratamento dos sintomas de febre e dor, hidratação oral e a recomendação de retorno em caso de piora dos sinais ou de surgimento de novos, como icterícia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Nos recentes surtos de FA ocorridos no Brasil, novas abordagens foram realizadas, tais como o transplante de fígado em casos de falência hepática aguda (SONG *et al.* 2018), que embora tenham sido realizados em múltiplos pacientes, apresentou baixa taxa de sucesso, com o óbito ocorrendo poucos dias após a cirurgia.

A prevenção via imunoprofilaxia é a melhor maneira de se evitar a FA, e certificados comprobatórios são exigidos antecedendo a visitação de regiões endêmicas. A vacinação deve ser realizada, no mínimo, 10 dias prévios a viagens para as áreas de risco (LUPI, 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018), pois é quando se apresenta a maior titulação de anticorpos protetores. Mediante a suspeita de um caso de febre amarela, é compulsória e imediata a notificação às autoridades (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Algumas vezes podem ocorrer reações adversas à vacina 17D, sendo observadas dores de cabeça, dores musculares discretas e febre baixa. Em raras ocasiões podem ocorrer anafilaxia, inflamação no sistema nervoso central, síndrome de Guillain-Barré e falência dos órgãos internos. O grupo de risco para tais ocorrências são crianças de 6-8 meses, pessoas com mais de 60 anos, mulheres grávidas e lactantes (CDC, 2018).

Conclusão

A FA é uma enfermidade de importância histórica, surgindo nas Américas pela primeira vez com o tráfico de africanos escravizados por parte dos europeus invasores. Seu vetor é responsável por outras doenças de grande importância para a saúde pública, como dengue, chikungunya e zika. Os PNH apresentam graus variáveis de susceptibilidade à doença (LEAL *et al.* 2016), sendo os mais afetados nos surtos atuais da doença no Brasil. O diagnóstico anatomo-patológico juntamente com a imunohistoquímica é fundamental no exame *post-mortem*, principalmente nos surtos de mortalidade de PNH. Como não existe vacinação ou medidas profiláticas eficientes para a prevenção da FA nos PNH, inúmeras populações desses animais sofreram com o avanço do vírus, causando a mortalidade de milhares de indivíduos. Acredita-se que o impacto sobre as populações de macacos pode ser devastador (FERNANDES *et a.* 2017), causando assim perdas importantes para a biodiversidade brasileira.

Finalmente, vale ainda ratificar que em humanos não existe tratamento específico para a doença, sendo o sintomático o único preconizado. Sendo assim, embora apresentando raros casos de reações adversas, a vacinação ainda é a maneira mais eficaz de se prevenir o avanço dessa enfermidade reemergente (CDC, 2018).

Referências:

Aitken T. H. G., Tesh R. B., Beaty B. J. and Rosen L. **Transovarial transmission of yellow fever virus by mosquitoes (*Aedes aegypti*)**. Am. J. Trop. Med. Hyg., 28(1), 1979, pp. 119-121

Almeida M. A. B., Cardoso J. C., Santos E., *et al.* **Surveillance for Yellow Fever Virus in Non-Human Primates in Southern Brazil, 2001–2011: A Tool for Prioritizing Human Populations for Vaccination**. Neglected Tropical Diseases March 2014 | Volume 8 | Issue 3

Barrett A. D. T. and Monath T. P. **Epidemiology and ecology of yellow fever virus**. Advances in virus research, vol. 61 - 2003

Bryant JE, Holmes EC, Barrett ADT (2007) **Out of Africa: A molecular perspective on the introduction of yellow fever virus into the Americas**. PLoS Pathog 3(5): e75. doi:10.1371/journal.ppat.0030075

Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). **Reactions to Yellow Fever Vaccine**. Revised in May 2018. Disponível em: <https://www.cdc.gov/yellowfever/vaccine/vaccine-reactions.html>

Clements A. N. and Harbach R. E. **History of the discovery of the mode of transmission of yellow fever virus**. Journal of Vector Ecology 42 (2): 208-222. 2017.

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. 2011;2(1):11–26.

Domingo C, Charrel RN, Schmidt-Chanasit J, Zeller H, Reusken C. **Yellow fever in the diagnostics laboratory**. Emerging Microbes & Infections (2018) 7:129

Fernandes N, Cunha M, Guerra J, Réssio R, Cirqueira C, Iglezias S, et al. **Outbreak of Yellow Fever among Nonhuman Primates, Espírito Santo, Brazil, 2017.** Emerg Infect Dis. 2017;23(12):2038-2041

Goldani L. Z. **Yellow fever outbreak in Brazil, 2017.** braz j infect dis 2017;21(2):123–124

Izurieta RO, Macaluso M, Watts DM, et al. **Anamnestic immune response to dengue and decreased severity of yellow Fever.** J Glob Infect Dis. 2009;1(2):111-6.

Jentes E. S., Poumeroll G., Gershman M. D., et al. **The revised global yellow fever risk map and recommendations for vaccination, 2010: consensus of the Informal WHO Working Group on Geographic Risk for Yellow Fever.** Lancet Infect Dis 2011; 11: 622–32

Kuno G., Chang G. J., Tsuchiya K. R. et al. **Phylogeny of the Genus Flavivirus.** Journal of Virology Jan 1998. Pg. 73-83 Vol 72, nº1.

Leal, S. G., Romano, A. P. M., Monteiro, R. V., Melo, C.B., Vasconcelos, P. F. C., & Castro, M. B. (2016). **Frequency of histopathological changes in Howler monkeys** (Alouatta sp.) naturally infected with yellow fever virus in Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 49(1), 29-33

Lima E. Q. and Nogueira M. L. **Viral Hemorrhagic Fever-Induced Acute Kidney Injury.** Seminars in Nephrology, Vol 28, No 4, July 2008, pp 409-415

Lupi O. **Mosquito Borne Hemorrhagic fevers.** Dermatol Clin 29 (2011) 33–38

Ministério da Saúde. **Manual de vigilância de epizootias em primatas não-humanos.** 1.ª edição – 2005.

Ministério da Saúde. **Reemergência da Febre Amarela Silvestre no Brasil, 2014/2015: situação epidemiológica e a importância da vacinação preventiva e da vigilância intensificada no período sazonal.** In:v 46 n 29. 2015. doi:2358±9450

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Febre amarela: guia para profissionais de saúde** 1 ed., atual. – Brasília : Ministério da Saúde, 2018.

Monath T. P. **Yellow fever: an update.** THE LANCET Infectious Diseases Vol 1 August 2001

Monath, T. P. & Barrett, A. D. **Pathogenesis and pathophysiology of yellow fever.** Adv. Virus Res. 60, 343–395 (2003).

Monath T. P., Vasconcelos P. F. C. 2014 - **Yellow Fever.** Journal of clinical virology 64 (2015) 160-173

Moreno E. S., Spinola R., Tengan C. H., Brasil R. A., Siciliano M. M., Coimbra T. L. M., Silveira V. R., Rocco I. M., Bisordi I., Souza R. P., Petrella S., Pereira L. E., Maeda A. Y., Silva F. G., Suzuki A. **Yellow fever epizootics in non-human primates, São Paulo State, Brazil, 2008-2009.** Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo 55(1):45-50, January-February, 2013

Quaresma J.A.S., Barros V.L.R.S., Pagliari C., Fernandes E. R., Guedes F., Takakura C.F.H., Andrade Jr. H.F., Vascocelos P.F.C., Duarte M.I.S. Revisiting the liver in human yellow fever: Virus-induced apoptosis in hepatocytes associated with TGF- β , TNF- α and NK cells activity. Virology 345 (2006) 22 – 30

Rezende IMd, Sacchetto L, Munhoz de Mello É, Alves PA, Iani FCdM, Adelino TEÂR, et al.(2018) **Persistence of Yellow fever virus outside the Amazon Basin, causing epidemics in Southeast Brazil, from 2016 to 2018.** PLoS Negl Trop Dis 12(6): e0006538

Sbrana E, Xiao S-Y., Popov V. L., Newman P. C., Tesh R. B. **Experimental yellow fever virus infection in the golden hamster (*mesocricetus auratus*) iii. Clinical laboratory values.** Am. J. Trop. Med. Hyg., 74(6), 2006, pp. 1084–1089

Simmonds P., Becher P., Bukh J., et al. **ICTV Virus Taxonomy Profile: Flaviviridae.** Journal of General Virology 2017;98:2–3

Song, A. T., Abdala, E. , de Martino, R. B., Malbouisson, L. M., Tanigawa, R. Y., Andrade, G. M., Ducatti, L. , Doi, A. M., Pinho, J. R., Gomes-Gouvêa, M. S., de Mello Malta, F. , Macedo Arantes Junior, R. , Tonacio, A. C., Pinto, L. F., Haddad, L. B., Rocha Santos, V. , Pinheiro, R. S., Nacif, L. S., Galvão, F. H., Avancini

Ferreira Alves, V. , Andraus, W. and D'Albuquerque, L. A. (2018), **Liver transplantation for fulminant hepatitis due to yellow fever**. HEP. Accepted Author Manuscript. . doi:10.1002/hep.30273

Tranquillin M. V, Lehmkuhl R.C., Maron A., *et al.* **First report of yellow fever virus in non-human primates in the State of Paraná, Brazil.** Rev Soc Bras Med Trop 46(4):522-524, Jul-Aug, 2013

World Health Organization Report. **Vaccines and vaccination against yellow fever: WHO Position Paper, June 2013—Recommendations.** Vaccine 33 (2015) 76–77.

World Health Organization. **Yellow Fever –Brazil** (2018) Disponível em: <https://www.who.int/csr/don/27-february-2018-yellow-fever-brazil/en/>

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