

FEBRE AMARELA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

YELLOW FEVER A REVIEW OF LITERATURE

LUCAS BIFANO MENDES BRITO¹, JOMAR AFONSO DOS SANTOS¹, ANDRÉ LUIZ PARREIRA GOMES¹, AMANDA JIRAN FERREIRA MARCOS²

1. Acadêmicos da Graduação do Curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior, IMES; 2. Acadêmica da Graduação do Curso de Medicina da Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, FASEH.

* IMES (FAMEVAÇO) – Avenida Marechal Cândido Rondon 850, Veneza, Ipatinga Minas Gerais, Brasil. CEP: 35164-314.
andreparreira05@yahoo.com.br

Recebido em 08/10/2014. Aceito para publicação em 21/10/2014

RESUMO

A febre amarela é uma doença infecciosa viral aguda endêmica em regiões da África e da América do Sul. O agente causador da doença é um arbovírus, pertencente à família *Flaviviridae* e ao gênero *Flavivirus*. O vírus, após inoculado em um indivíduo susceptível, dissemina-se pelo organismo, determinando as lesões fisiopatológicas da febre amarela que podem ser encontradas no fígado, rins, coração, baço e linfonodos, sendo o fígado o órgão mais afetado. O período de incubação do vírus da febre amarela varia de três a seis dias e as classificações clínicas da doença e suas manifestações são divididas em formas leve, moderada e grave. O diagnóstico é suscitado com base nos achados de anamnese e exame físico completos, além de métodos específicos e inespecíficos. A doença não possui tratamento específico, portanto, faz-se necessário o tratamento de suporte, com o uso de sintomáticos. A principal estratégia de controle é baseada na vacinação dos moradores e visitantes de áreas endêmicas.

PALAVRAS-CHAVE: Febre amarela, arbovirose, *Aedes aegypti*.

ABSTRACT

Yellow fever is an acute viral infectious disease endemic in parts of Africa and South America. The agent that causes the disease is an arbovirus, which belongs to the family *Flaviviridae* and the genus *Flavivirus*. The virus, after inoculated into a susceptible individual, spreads in the body, determining the pathophysiological lesions of yellow fever that can be found in liver, kidney, heart, spleen and lymph nodes, the liver being the most affected organ. The incubation period of yellow fever virus varies from three to six days and the clinical classifications of the disease and its manifestations are divided into mild, moderate and severe forms. The diagnosis is suspected based on history and complete physical examination as well as specific and nonspecific methods. The disease has no specific treatment, so it is necessary to support treatment with the use of symptomatic medication. The main control strategy is based on the vaccination of residents and visitors to endemic areas.

KEYWORDS: Yellow fever, arboviral, *Aedes aegypti*.

1. INTRODUÇÃO

A febre amarela é uma doença infecciosa viral aguda endêmica em regiões da África e da América do Sul¹. É de notificação compulsória e são estimados anualmente pela Organização Mundial de Saúde aproximadamente 200.000 casos, entretanto, há o problema da subnotificação, prejudicando os dados de incidência². Seu agente etiológico pertence à família *Flaviviridae* e ao gênero *Flavivirus*³. Trata-se de uma arbovirose dividida epidemiologicamente em duas entidades: a urbana e a silvestre, que diferem entre si pelo local de ocorrência e a natureza dos transmissores e dos hospedeiros⁴.

A doença cursa com amplas variedades de manifestações clínicas, que incluem desde uma forma leve até as graves, constituindo um problema médico de difícil diagnóstico fora dos surtos epidêmicos, com uma letalidade global variando de 5 a 10%^{3,5}. A febre amarela não possui tratamento específico, portanto, faz-se necessário o tratamento de suporte, com o uso de sintomáticos, como analgésicos e antitérmicos. A sua profilaxia é baseada no controle dos vetores e, principalmente, na vacinação, que confere imunidade por pelo menos 10 anos².

Considerando a gravidade que a doença pode assumir e as variações epidemiológicas que podem ocorrer com o passar do tempo, torna-se necessário uma revisão frequente da bibliografia disponível atualmente.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente artigo baseou-se em uma revisão bibliográfica, descritiva, qualitativa, que teve como fonte de pesquisa filtragem nos sites de busca *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Google Acadêmico, NCBI *Pubmed*, *MDCONSULT* e livros do acervo da Biblioteca da Faculdade de Medicina – IMES, para a escolha das fontes de pesquisa.

Foram utilizados para realização do mesmo os seguintes descritores: febre amarela, arbovirose, *Aedes aegypti*, sendo que os critérios de inclusão dos artigos fo-

ram aqueles publicados no período de 2002 a 2014, relacionados às palavras chave.

Ao final do levantamento bibliográfico, foram efetivamente utilizados 21 artigos, selecionados conforme a qualidade e relevância com o tema proposto.

3. DESENVOLVIMENTO

Histórico

Acredita-se que o vírus da febre amarela seja de origem africana e que tenha chegado ao continente americano através de navios que traficavam escravos, que também teriam trazido o seu vetor urbano, o mosquito *Aedes aegypti*⁴. No Brasil, a doença apareceu inicialmente em Pernambuco em 1685, causando, no período de um ano, a morte de aproximadamente 600 pessoas e permanecendo por 10 anos. Foram realizadas grandes campanhas preventivas, o que possibilitou o controle das epidemias. A última grande epidemia urbana no Brasil ocorreu no Rio de Janeiro em 1929, totalizando 738 casos notificados com 478 óbitos^{6,7}. A partir desta data, casos esporádicos foram relatados em outros estados do país, sendo detectado o último caso de febre amarela urbana em 1942, no Acre.

Etiologia

O agente causador da febre amarela é um arbovírus, pertencente à família *Flaviviridae* e ao gênero *Flavivirus*². Os vírus são esféricos e envelopados com genoma constituído de RNA de fita simples não segmentado, polaridade positiva. O RNA viral expressa sete proteínas estruturais e três proteínas não estruturais. As primeiras codificam a formação da estrutura básica da partícula viral, enquanto as segundas são responsáveis pelas atividades reguladoras e da expressão viral⁴. Os reservatórios das formas urbana e silvestre são os mosquitos, principalmente dos gêneros *Aedes*, *Haemagogus* e *Sabethes*⁷. Entretanto, na doença urbana o homem é o único hospedeiro com importância epidemiológica e na forma silvestre, os primatas são os principais hospedeiros.

Epidemiologia

A febre amarela incide, atualmente, em áreas tropicais de alguns países da África e da América do Sul e atinge, em média, 200.000 pessoas por ano, sendo responsável por 30.000 mortes ao ano⁸. O Brasil possui a maior área endêmica da forma silvestre da doença e a transmissão urbana ocorre majoritariamente na África¹. Dados dos anos de 2003 a 2004 apontam uma notificação de 67 casos de febre amarela no Brasil, com 25 óbitos, a maioria no estado de Minas Gerais. As áreas de risco no Brasil incluem o Centro Oeste, o Norte, o Maranhão e a parte ocidental dos estados de Minas Gerais, Bahia, Paraná, São Paulo, Rio Grande do Sul e Santa Catarina.

A doença ocorre predominantemente em adultos do sexo masculino, turistas, trabalhadores rurais, garimpeiros, seringueiros e outras pessoas que penetrem em matas, em decorrência de uma maior exposição desses grupos de risco⁵.

O ciclo silvestre da doença é mantido por mosquitos de, principalmente, dois gêneros: *Haemagogus* e *Sabethes*^{1,4}. A principal fonte de infecção e de disseminação dos vírus envolve os primatas e o homem não imune adquire a doença ao penetrar em área enzoótica. Já o ciclo urbano da febre amarela possui, como principais vetores, os mosquitos do gênero *Aedes aegypti* e os seres humanos são os reservatórios do vírus e a fonte para a infecção do vetor. Os mosquitos se infectam após picarem indivíduos virêmicos e transferem, através da picada, o vírus ao homem suscetível, determinando um ciclo^{1,2,7}.

Fisiopatologia

Após a inoculação do vírus através da picada do mosquito infectado, este se replica, num primeiro momento, em linfonodos locais, células dendríticas, musculares estriadas, musculares lisas e fibroblastos. A multiplicação viral nos órgãos linfáticos produz a viremia, provocando a disseminação do vírus pelo organismo. Dessa forma, as lesões fisiopatológicas da febre amarela podem ser encontradas no fígado, rins, coração, baço e linfonodos, sendo o fígado o órgão mais afetado⁵.

O fígado encontra-se pouco aumentado de volume e com tamanho normal, geralmente com consistência amolecida. Tipicamente são encontrados focos hemorrágicos subcapsulares e no parênquima hepático, além de degeneração gordurosa e necrose por coagulação dos hepatócitos em zona média do lóbulo hepático^{3,4}. As alterações renais englobam lesões gordurosas com necrose tubular e síndrome nefrítica com acúmulo de material proteico nos túbulos contorcidos proximais. Ocorre também infiltração gordurosa no miocárdio, envolvendo fibras musculares e até mesmo o nó sinoatrial e o feixe de His⁹.

Nos casos mais graves de febre amarela, as alterações culminam em eventos que incluem o choque circulatório e a falência de múltiplos órgãos.

Sinais e Sintomas

O período de incubação do vírus da febre amarela varia de três a seis dias⁹.

As classificações clínicas da doença e suas manifestações são divididas em forma leve, moderada e grave^{10,11}.

As formas leves ou oligossintomáticas são mais frequentes em crianças e adultos que têm anticorpos adquiridos, seja pela forma passiva ou ativa. O quadro se restringe a astenia, cefaleia e febre^{3,4}.

As formas moderadas são relacionadas à presença de imunidade a outros flavovírus. É um quadro de curta

duração, apresentando síndrome febril icterícia, de início súbito, com febre, cefaleia, astenia, mialgias generalizadas, artralguas, náuseas, vômitos e presença de icterícia que geralmente é pouco intensa³.

As formas graves possuem letalidade elevada, que varia entre 30% a 70%. Tem início abrupto, com presença de febre alta, astenia, intensa cefaleia, mialgias, artralguas, dor abdominal, náuseas, vômitos, hepatomegalia e dissociação pulso-temperatura, denominado sinal de Faget. Ocorre melhora clínica dos sintomas após as primeiras 48 a 72 horas e, após esse período, ressurgem ou intensificam-se os sinais e sintomas, com intensa prostração, hiperemia conjuntival, piora da icterícia de pele e mucosas, com correspondente aumento de bilirrubina total⁴.

A maioria dos casos de febre amarela é classificada como leve ou oligossintomática, correspondendo a aproximadamente 90% dos diagnosticados. É comum, nos casos em que há sintomatologia, o aparecimento abrupto de febre (superior a 40°C) e cefaleia. É consenso que nos casos brandos da doença há resolução espontânea em até 48 horas^{9,12}.

Quadro 1. Espectro clínico da Febre Amarela

Forma clínica	Evolução	Principais manifestações	Grupos mais acometidos
Leve	Até 2 dias	Febre, cefaleia e astenia	Crianças e adultos que tem anticorpos adquiridos
Moderada	2-3 dias	Febre, cefaleia, astenia, mialgias generalizadas, artralguas, náuseas e vômitos, presença de icterícia	Pessoas que já possuem imunidade a outros flavovírus
Grave	3-5 dias	Febre alta, astenia, intensa cefaleia, mialgias, artralguas, dor abdominal, náuseas, vômitos, hepatomegalia e dissociação pulso-temperatura	Pessoas suscetíveis com imunidade cruzada para outros flavovírus

Diagnóstico

O diagnóstico é suspeitado com base nos achados de anamnese e exame físico completos. Tem destaque na anamnese principalmente uma história epidemiológica compatível e ausência de vacinação válida. Entretanto, o diagnóstico definitivo da febre amarela pode ser feito a partir do isolamento viral, da demonstração de antígenos ou do genoma viral e da resposta humoral desenvolvida

contra este vírus pelos pacientes infectados. Também pode ser feito a partir de estudos anatomopatológicos de órgãos como o fígado, obtido em casos fatais e, eventualmente, em biópsia^{12,13}.

O diagnóstico sorológico é realizado por ELISA de captura de anticorpo para detecção de IgM. Vale ressaltar que um aumento de quatro vezes ou mais nos títulos de anticorpos específicos entre as fases aguda e de convalescência é considerado diagnóstico. Mas deve-se lembrar também que, outros flavovírus podem apresentar reações cruzadas com o vírus da febre amarela, o que dificultaria um pouco esse diagnóstico sorológico^{9,13}.

Além disso, são úteis os métodos diagnósticos não específicos, que servem tanto para acompanhar a evolução clínica quanto a gravidade e o prognóstico da enfermidade. O leucograma apresenta leucopenia já na primeira semana, neutropenia relativa e linfocitose. A contagem de plaquetas revela plaquetopenia. O coagulograma mostra prolongamento do tempo de coagulação, do tempo de sangramento e do tempo de protrombina. Dentre as provas de atividade inflamatória, a velocidade de hemossedimentação é a mais utilizada e mostra-se aumentada na segunda semana^{4,13}.

Ocorre também diminuição do colesterol, proteínas, globulinas, fibrinogênio e protrombina. Conforme já dito anteriormente, há elevação de bilirrubina total, com predomínio de bilirrubina direta, das aminotransferases, fosfatase alcalina, ureia e creatinina. Achados do exame de urina rotina incluem colúria, proteinúria e cilindúria^{5,13}.

Diagnóstico diferencial

Os casos leves, que representam a maioria das manifestações clínicas, muitas vezes são indistinguíveis da maioria das doenças febris agudas, mas é preciso mesmo assim fazer diagnóstico diferencial com a influenza, enxaqueca e doenças febris de origem infecciosa. Já nas formas graves da doença, deve-se fazer o diagnóstico diferencial entre febre amarela e a hepatite viral fulminante, os casos graves de malária, a leptospirose, a febre recorrente e outras febres hemorrágicas virais^{4,9}.

Tratamento

Ainda não existe um tratamento específico para febre amarela. Atualmente, o tratamento é feito apenas para suporte e inclui analgésicos, antitérmicos e antieméticos. A doença é autolimitada e os quadros leves e moderados evoluem para cura espontaneamente. Nos casos mais graves, deve ser evitado o uso de medicamentos que podem provocar hemorragias, como, por exemplo, os salicilatos⁹. Dessa forma, prefere-se utilizar a dipirona, o paracetamol e seus derivados. Cuidados básicos como repouso no leito e acompanhamento dos casos graves devem sempre ser seguidos. Faz-se necessária ainda a correção da hipotensão e/ou choque, da desidratação e

dos desequilíbrios acidobásico e hidroeletrolítico, correção da insuficiência renal aguda, nutrição adequada e prevenção da hipoglicemia^{5,9,11}.

Profilaxia

No Brasil, utiliza-se como forma preventiva da doença, a vacina contendo o vírus atenuado, com a cepa 17D^{1,14}, que protege contra todos os isolados do vírus. É uma vacina bastante eficaz e segura. A imunidade começa a ser efetiva após aproximadamente dez dias da sua aplicação e seu efeito protetor é de dez anos^{15,16,17}. Esse tipo de vacinação é indicado tanto para adultos quanto para crianças acima de nove meses de idade. Suas contraindicações incluem crianças com menos de seis meses de idade, gestantes, indivíduos alérgicos a ovos, imunodeprimidos por infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, por tumores, ou submetidos à terapia imunossupressora⁴.

Embora a vacina seja bem tolerada, há casos de efeitos colaterais, representados por efeitos locais (dor localizada, eritema e calor), efeitos multissistêmicos (artralgia, mialgia, rabdomiólise, aumento de transaminases, náuseas e vômitos) e efeitos relacionados a reações de hipersensibilidade (exantema, febre, urticária, anafilaxia). Esses efeitos desenvolvem-se em menos de 5% dos vacinados entre cinco a dez dias após a vacinação, período em que ocorre uma viremia transitória. Efeitos colaterais relacionados ao sistema nervoso central são infrequentes e geralmente limitados a crianças menores de um ano de idade e incluem mielite, alteração do estado mental, parresias, déficits focais, cefaleia e vertigem^{15,18}.

Para uma efetiva profilaxia devem-se vacinar todas as pessoas que residem em áreas endêmicas e os visitantes dessas áreas. Aquelas pessoas que possuem contraindicação à vacina devem obter um certificado de dispensa. Deve-se salientar que após dez anos essas pessoas devem ser revacinadas, a fim de manter uma imunidade efetiva contra a doença¹⁴.

Além disso, há necessidade de combater o mosquito vetor. Para isso, devem-se eliminar potenciais criadouros do mosquito, como vasilhas que retenham água. Objetos que coletam água da chuva ou que são usados para armazenar água devem ser cobertos ou descartados de forma adequada. Os recipientes de animais ou vasos de flores frescas devem ser esvaziados e higienizados pelo menos uma vez por semana para eliminar os ovos e larvas do mosquito. Em relação à proteção contra o mosquito vetor, o uso de ar condicionado e telas em janelas reduz o risco de picadas em locais fechados, assim como a aplicação de repelentes contendo entre 20% e 30% de dietiltoluamida (DEET) na pele exposta reduz esse risco em locais abertos^{18,19}.

4. CONCLUSÃO

O risco de ser infectado pelo vírus da febre amarela existe, principalmente nas áreas endêmicas. Pessoas que vivem nesses locais de risco devem receber a vacina contra a doença e serem revacinadas a cada 10 anos. Os viajantes devem receber a imunização pelo menos 10 dias antes de viajar para essas áreas. Não existe um medicamento capaz de curar a doença. O que pode ser feito é um tratamento à base de medicamentos de suporte.

REFERÊNCIAS

- [01] Tranquilin MV, Lehmkuhl RC, Maron A, Silva LR, Ziliotto L, Seki MC, et al. First report of yellow fever virus in non-human primates in the State of Paraná, Brazil. *Rev Soc Bras de Medicina Tropical* 2013; 46(4):522-24.
- [02] Mota LMH, Oliveira ACV, Lima RAC, Santos-Neto LL, Tauil PL. Vacinação contra febre amarela em pacientes com diagnósticos de doenças reumáticas, em uso de imunossupressores *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2009; 42(1):23-27.
- [03] Saraiva MCG, Amorim RDS, Moura MAS, Santos ECS, Sampaio LS, Barbosa MG, et al. Historical analysis of the records of sylvan yellow fever in the State of Amazonas, Brazil, from 1996 to 2009. *Rev Soc Bras de Medicina Tropical* 2013; 46(2):223-6.
- [04] Vasconcelos PFC. Febre amarela. *Rev Soc Bras Med Tropical* 2003; 36(2):275-293.
- [05] Vasconcelos PFC. Febre amarela: reflexões sobre a doença, as perspectivas para o século XXI e o risco da reurbanização. *Rev Bras Epidemiol* 2002; 5(3):244-58.
- [06] Costa ZGA, Romano APM, Elkhoury ANM, Flannery B. Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil. *Rev Pan-Amaz Saúde* 2011; 2(1):11-26.
- [07] Carvalho JA, Teixeira SRF, Carvalho MP, Vieira V, Alves FA. Doenças emergentes: uma análise sobre a relação do homem com o seu ambiente. *Rev Praxis* 2009; 1(1):19-23.
- [08] Vasconcelos PFC. Yellow fever in Brazil: thoughts and hypotheses on the emergence in previously free areas. *Rev Saúde Pública* 2010; 44(6):1144-9.
- [09] Goldman L, Bennett JC. *Cecil: tratado de medicina interna*. 21. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
- [10] Machado VW, Vasconcelos PFC, Silva EVP, Santos JB. Serologic assessment of yellow fever immunity in the rural population of a yellow fever-endemic area in Central Brazil. *Rev Soc Bras de Medicina Tropical* 2013; 46(2):166-71.
- [11] Braunwald E. *Harrison: medicina interna*. 17.ed. Rio de Janeiro: Mcgraw-Hill Brasil; 2008.
- [12] Ribeiro M, Antunes CMF. Febre amarela: estudo de um surto. *Rev Soc Bras de Medicina Tropical* 2009; 42(5):523-31.
- [13] Tauil PL. Aspectos críticos do controle da febre amarela no Brasil. *Rev Saúde Pública* 2010; 44(3):555-8.
- [14] Carneiro M, Lara BS, Schmidt B, Gais L. Superdosagem da vacina 17DD contra febre amarela, em uma região do

- sul do Brasil. Rev Soc Bras de Medicina Tropical 2011; 44(2):252-3.
- [15] Monath TP, Fowler E, Johnson CT, Balser J, Morin MJ, Sisti M, Trent DW. An Inactivated Cell-Culture Vaccine against Yellow Fever. N Engl J Med 2011; 364(14):1326-33.
- [16] Monath TP. Dengue and Yellow Fever: Challenges for the Development and Use of Vaccines. N Engl J Med 2007; 357(22):2222-5.
- [17] Markoff, L. Yellow Fever Outbreak in Sudan. N Engl J Med 2013; 368(8):689-91.
- [18] Romano APM, Ramos DG, Araújo FAA, Siqueira GAM, Ribeiro MPD, Leal SG, et al. Febre amarela no Brasil: recomendações para a vigilância, prevenção e controle. Epidemiol. Serv. Saúde 2011; 20(1):101-6.
- [19] Pedroso ERP, Rocha MOC. Infecções emergentes e reemergentes. Rev Med Minas Gerais 2009; 19(2):140-50.

The logo for BJSCR (Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research) features the letters 'BJSCR' in a bold, yellow, sans-serif font. The letters are slightly shadowed and appear to be floating above a faint, light-colored reflection of the same text.