

Febre Amarela

Dra. Clarisse Pimentel¹

Profa. Dra. Erika Ferraz de Gouvea²

Dr. Rodrigo Amancio²

Dra. Giovanna Ferraiouli³

1. Etiologia e epidemiologia

A Febre Amarela (FA) é uma doença febril aguda, potencialmente fatal, causada por um flavivírus (família *Flaviviridae*), denominado vírus da FA, que é transmitido através da picada de mosquitos infectados, principalmente *Aedes* e *Haemagogus* spp. Atualmente, a doença é considerada endêmica em 47 países na África e América Latina, resultando em cerca de 84.000 a 170.000 casos graves por ano, com aproximadamente 29.000 a 60.000 óbitos (WHO, 2016).

Há, pelo menos, sete genótipos do vírus da FA, cinco isolados na África e dois na América do Sul (THOMAS, 2016).

A transmissão da FA pode ocorrer em *áreas urbanas, silvestres* e rurais (intermediária). O ciclo silvestre é mediado principalmente por mosquitos do gênero *Haemagogus* e perpetuado através da infecção de macacos e da transmissão transovariana no próprio mosquito. A infecção humana ocorre quando uma pessoa entra em áreas de cerrado ou de floresta e caso se torne infectada, pode, ao retornar aos centros urbanos, servir como fonte de infecção para o *Aedes aegypti*, que então pode iniciar a transmissão urbana da FA. Uma pessoa pode ser fonte de infecção para o mosquito desde imediatamente antes de surgirem os sintomas até o quinto dia da infecção. O *Aedes aegypti* torna-se capaz de transmitir o vírus da FA de 9 a 12 dias após ter picado uma pessoa infectada (CASTIÑEIRAS e MARTINS, 2013).

No Brasil, a FA urbana, transmitida pelo *Aedes aegypti*, encontra-se erradicada desde 1942, tendo a FA Silvestre permanecido endêmica em várias regiões do país nesse período (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Em áreas de fronteiras de desenvolvimento agrícola, pode haver uma adaptação do transmissor silvestre ao novo habitat, gerando a consequente possibilidade de transmissão da FA em *áreas rurais* (intermediária). Desde a reintrodução do *Aedes aegypti* no Brasil, na década de oitenta, passou a existir um evidente risco do retorno da transmissão da FA em áreas urbanas (CASTIÑEIRAS e MARTINS, 2013).

A despeito de existir uma vacina altamente eficaz há mais de sete décadas (FRIERSON, 2010), as áreas de risco de FA vêm se expandindo no Brasil e no mundo nos últimos anos (GARDNER e RYMAN, 2010). Atualmente, existem áreas de risco em todas as Regiões do País.

De 1990 a 2010, foram notificados 587 casos de FA, com 259 óbitos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Desde dezembro de 2016, o Brasil vem experimentando o maior surto de FA ocorrido nos últimos anos. Até 12/04/2017 foram notificados 2422 casos suspeitos (671 em investigação, 623 confirmados) e 326 óbitos (209 confirmados, 64 em investigação e 53 descartados). A maior parte

¹ Médica Instituto Estadual de Infectologia São Sebastião, Professora de Infectologia FTESM. ² Médica Infectologista HUCFF/UFRJ, Professora da Faculdade de Ciências Médicas UERJ, Professora de Infectologia FTESM.

² Professor de Infectologia FTESM, Médico Infectologista HFSE- RJ.

³ Professora de Infectologia FTESM, Médica Infectologista HFCL - RJ e HUPE / UERJ.

dos casos se concentram nos estados de Minas Gerais e Espírito Santo e todos os casos foram definidos como FA Silvestre. No estado do Rio de Janeiro, foram notificados 10 casos confirmados, incluindo o Estado do Rio de Janeiro na área de recomendação de vacina pelo Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

2. Quadro clínico

A FA pode apresentar-se de diferentes formas clínicas, como formas inaparentes, pouco sintomáticas até formas graves e fulminantes. Em torno da metade dos pacientes infectados são assintomáticos, formas leves a moderadas ocorrem em 30% dos casos e formas graves em torno de 20% (BENNETT *et al.*, 2014).

Após um período de incubação de 3 a 6 dias, iniciam-se abruptamente febre, cefaleia intensa, mialgia, anorexia, náuseas e vômitos, podendo ocorrer hemorragias de pequena intensidade ou epistaxe. Ao exame físico, os achados são a congestão conjuntival e facial e a bradicardia relativa (pulso lento em relação a temperatura - sinal de Faget).

Este quadro dura, aproximadamente, três dias e corresponde ao período de infecção, durante o qual o vírus está presente na circulação. Na maioria dos casos, a resolução deste período conclui a doença (TAUIL *et al.*, 2013).

Nos quadros graves, ocorre remissão da febre por horas ou dias (em média 24 h) e em seguida há o reaparecimento dos sintomas, incluindo febre alta, cefaleia, dor lombo-sacral, náuseas, dor abdominal e sonolência. Há vômitos mais frequentes e se associam dor epigástrica, prostração e icterícia. Esses sintomas caracterizam o período de intoxicação. A viremia desaparece e os anticorpos surgem nessa fase. Pode evoluir para doença multisistêmica grave com hepatite icterícia e diátese hemorrágica, apresentando-se como hematêmese, melena, metrorragia, petéquias, equimoses e sangramento difuso pelas membranas mucosas. Ocorre icterícia acentuada e elevação das aminotransferases por vários dias, no mesmo momento da piora da função renal (VERONESI e FOCACCIA, 2015).

A disfunção renal é marcada pelo aparecimento súbito de albuminúria e pela diminuição do débito urinário. Na evolução podem ocorrer hipotensão arterial, choque, acidose metabólica, disfunção miocárdica e arritmias cardíacas. Confusão mental, crise convulsiva e coma marcam os estágios finais da doença. A evolução para óbito ocorre em 20 a 50% das formas graves, geralmente entre o sétimo e o décimo dia de doença. Se o paciente sobrevive ao período grave da doença a recuperação costuma ser completa, podendo ocorrer tardiamente infecções bacterianas secundárias e complicações cardíacas. A convalescença é muitas vezes prolongada com astenia profunda, que pode durar semanas (MNATHA e VASCONCELOS, 2015).

Classificação das formas de apresentação clínica, como leve, moderada, grave e maligna segundo nota informativa N°02/2017 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017):

Forma Leve

Caracterizada por febre (relatada ou aferida), cefaleia (supraorbital) e mialgia, de início súbito, com duração de até 12 dias, acompanhados ou não de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: lombalgia, mal estar, calafrios, náuseas, tonteiras. Não apresentam icterícia, sangramentos ou sinais de alarme.

Forma moderada

Apresenta as manifestações clínicas da forma leve associada a icterícia e elevação de aminotransferases, colúria, congestão conjuntival e facial, podendo apresentar hemorragia leve, traduzida por gengivorragias e epistaxe, mas sem hemorragia sistêmica de grande vulto, e sem sinais de insuficiência renal aguda. Pacientes com indicação de internação hospitalar, não necessariamente em terapia intensiva.

Forma Grave

Esta forma se deve a um processo de visceralização viral. Neste processo, o vírus invade os órgãos como fígado, baço, rim e coração, e inicia uma disfunção orgânica que caracteriza a gravidade da doença. Além da sintomatologia das formas anteriores em maior intensidade, manifesta-se com fortes dores abdominais e comprometimento hemodinâmico (hipotensão, enchimento capilar maior que 2 segundos, oligúria, acidose metabólica), alteração do nível de consciência, sinais de evidente acometimento hepático (icterícia acentuada, elevação das aminotransferases, alteração do coagulograma – RNI > 1,5 vezes ou atividade da protrombina <60%), hemorragia sistêmica, sinais de insuficiência renal aguda, na maioria das vezes evoluindo para o coma seguido de óbito. Todo paciente com forma grave tem indicação de internação em terapia intensiva.

Forma Maligna

Ocorre toxemia abrupta, vômitos, icterícia, hemorragia diversa e encefalopatia. Em torno de 5 a 7 dias instala-se insuficiência hepatorenal, coagulação intravascular disseminada. A letalidade é alta, em torno de 50%, entretanto, o paciente pode envolver dos sintomas em sete dias.

3. Diagnóstico diferencial

As formas leves e moderadas se confundem com outras doenças infecciosas e são de difícil diferenciação clínica, necessitando de associação epidemiológica. Na presença de icterícia e outros sinais de FA grave, esta deverá ser diferenciada clinicamente de outras infecções, como hepatite viral, malária por *Plasmodium falciparum*, leptospirose, febre tifoide, dengue grave, hepatite tóxica induzida por drogas, sepse, febres hemorrágicas virais (Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais, 2017).

4. Diagnóstico laboratorial

Diante de um caso suspeito de FA é fundamental a coleta de material para diagnóstico específico da doença, exames para exclusão de diagnósticos diferenciais e para o acompanhamento clínico.

No contexto de epidemia de múltiplas arboviroses, é importante ressaltar a possibilidade de sorologia cruzada com outros flavivírus como Dengue e Zika.

4.1. Exames específicos:

4.1.1. Isolamento viral

Os métodos virológicos disponíveis são detecção do RNA viral pela técnica de PCR-RT e isolamento viral em cultivo celular em amostras de soro ou tecidos coletados até 7 dias após o início dos sintomas.

Em caso de óbito que ocorra antes da coleta de exames específicos no soro, pode ser realizada a análise do antígeno viral por imunohistoquímica de tecidos, como fígado, rins, coração, baço ou cérebro que devem ser coletados preferencialmente dentro das primeiras oito horas após o óbito. A análise histopatológica hepática revela lesões sugestivas como a necrose médio-lobular ou médio-zonal e a presença de corpúsculos acidófilos de Coucilman.

4.1.2. Sorologia

O método mais utilizado é a captura de anticorpos IgM (MAC ELISA) após o 5º dia da doença. Outros métodos que podem ser realizados são sorologia ELISA IgG e a Inibição da

Hemaglutinação em amostras pareadas (aumento de quatro vezes ou mais nos títulos em amostras obtidas após o 5º dia e após 14 a 21 dias da primeira amostra).

4.2. Exames inespecíficos:

Devem sempre ser colhidos para a avaliação da gravidade da doença e repetidos para monitoramento clínico.

Os exames que devem ser solicitados são:

- Hemograma: pode apresentar plaquetopenia, neutropenia e linfocitose;
- Coagulograma: (TAP, PTTa) mostram-se alterados nas formas graves;
- Avaliação da extensão de lesão hepática: AST (TGO) e ALT (TGP), bilirrubinas, albumina.
- Função renal; Uréia, Creatinina e também exame de elementos e sedimentos anormais (EAS) da urina.
- Outros exames que devem ser solicitados em casos graves cujos pacientes serão internados: monitoramento da glicemia, eletrólitos, lactato, creatinofosfoquinase, hemoculturas (2 amostras), proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação, eletrocardiograma e radiografia de tórax.

5. Tratamento

A FA não tem tratamento específico, devendo ser realizada a terapia de suporte, com reposição hidroeletrólítica, terapia substitutiva renal, hemotransfusões e suporte ventilatório, de acordo com o quadro clínico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

A letalidade atinge 20% na África e 40% a 60% na América Latina (Thomas, 2016).

6. Profilaxia

A vacina, produzida a partir de cepas virais 17D atenuadas por passagem em ovos de galinhas embrionados, está disponível desde 1930, sendo o método mais eficaz para a prevenção dessa febre hemorrágica.

Há, atualmente, seis produtores da vacina - 17DD no Brasil, 17D-204 na China, Senegal, Estados Unidos e França e 17D-213, produzida na Rússia. As vacinas produzidas no Brasil, Rússia, França e Senegal são pré-qualificadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

Há um plano ambicioso da OMS, com o objetivo de erradicação das epidemias de FA, de vacinar 1,3 bilhão de indivíduos, nos próximos 5 anos¹⁶. A FA é a única doença infecciosa que exige certificado internacional de vacinação para entrada em áreas endêmicas.

A vacina contra FA é altamente imunogênica. 90% dos indivíduos vacinados têm títulos protetores de anticorpos 10 dias após uma dose da vacina e 100% estão imunizados após 3 dias.

A revacinação era recomendada a cada dez anos, entretanto, em 2013, a OMS passou a recomendar dose única, baseada na imunidade duradoura da vacina¹⁶. Essa estratégia foi adotada no Brasil, em abril de 2017. A revacinação pode ser considerada em populações especiais, como anti-HIV reatores, receptores de transplante de medula óssea e gestantes, se expostos a áreas de alto risco de transmissão (COLLINS e BARRET, 2017).

Na vacinação regular, são utilizados 0,5 mL, o que leva à produção de anticorpos, em níveis muito maiores que os necessários para a proteção. Baseado nisso, em situações de epidemia, quando a capacidade de produção é menor que a demanda, pode ser recomendado o fracionamento da dose, isto é, utilizar 0,1 mL. Essa estratégia foi utilizada na epidemia ocorrida na África entre 2015 e 2016 e parece conferir imunidade por 10 a 12 meses (BARRET, 2017).

A vacina é indicada a partir de 9 meses de idade, dose única. Em lactentes, que receberam uma dose entre 6 a 8 meses, devem receber nova dose da vacina após os 9 meses.

Por ser manufaturada a partir de vírus vivo atenuado, a vacina tem contraindicação relativa nas gestantes. As lactantes, se vacinadas, devem suspender a lactação nos dez dias consecutivos à vacina e pessoas acima de 60.

A vacina é contraindicada em lactentes menores que 6 meses, imunodeprimidos, timectomizados ou pessoas com doença tímica e anti-HIV reatores com contagem de células CD4 abaixo de 200 células/ mm³ (Quadro 1).

Quadro 1	
CONTRAINDICAÇÕES DA VACINA DE FEBRE AMARELA	
Absolutas	Alegria a ovos ou frango Lactentes < 6 meses Doença do timo ou timectomia Aids Imunossuprimidos
Relativas	Lactente entre 6-8 meses ≥ 60 anos HIV reatores (CD4 entre 200-499/ mm ³ para pessoas ≥ 6 anos, ou 15% –24% do total de linfócitos < 6 anos)
Gestantes	Lactantes

Os efeitos colaterais relacionados à vacina podem ser leves, com dor no local da aplicação, febre e cefaleia. Geralmente aparecem entre o segundo até o décimo quarto dia após a vacinação. Os efeitos colaterais graves estão relacionados com reações de hipersensibilidade, doença neurológica e doença viscerotrópica (Quadro 2).

Quadro 2	
EFEITOS COLATERAIS GRAVES DA VACINA CONTRA FEBRE AMARELA	
Anafilaxia	- 1 em cada 131.000 doses
Encefalite	1 caso para cada 150.000 - 250.000 doses
DV	- 1 caso para cada 200.000 - 300.000 doses
acima de 60 anos	cerca de 1 caso para cada 40.000 - 50.000 mais da metade dos indivíduos com febre amarela vacinal evoluem para o óbito.

A doença viscerotrópica só foi descrita em receptores primários da vacina e na primeira dose. É mais comum em idosos, provavelmente pelo tempo mais longo de viremia após a vacinação e produção mais tardia de anticorpos. Tem letalidade acima de 60% e quadro clínico-laboratorial semelhante à doença causada pelo vírus selvagem.

O diagnóstico da doença viscerotrópica é feito pelo isolamento do vírus vacinal, além das alterações clínico-laboratoriais.

Os casos de doença viscerotrópica podem ser classificados pelos critérios de Brighton (Quadro 3). O nível 1 tem alta especificidade para o diagnóstico de doença e baixa sensibilidade, enquanto o nível 3 tem alta sensibilidade (Quadros 4 e 5).

Quadro 3

CLASSIFICAÇÃO DE BRIGHTON DE DOENÇA VISCEROTRÓPICA VACINAL

Nível 1	3	maiores
Nível 2	2 maiores ou	1 maior + 2 menores
Nível 3	icterícia + 2 menores ou	3 menores ou 1 maior + 1 menor

Quadro 4

CRITÉRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO DE BRIGHTON PARA DOENÇA VISCEROTRÓPICA VACINAL

CRITÉRIOS MAIORES	Hepático	Bb \geq 1.5x a base do paciente	LSN	ou ALT	
Renal	Creatinina \geq 1.5x de base do paciente	ou	MSM \geq 5x	ou CPK \geq 1000 U/L	
Respiratório	Sat O ₂ \leq 88% em ambiente ou necessidade de VM	ou	Hipotensão com necessidade de vasopressor	ou	Coagulopatia
	INR \geq 1.5x LSN ou aumento de mais de	ou	PTT \geq 1.5x LSN ou dos produtos de fibrinogênio de um sítio	ou	TAP \geq 1.5x LSN ou hemorragia

Abreviações – Bb bilirrubina, LSN – limite superior de normalidade, CPK – creatinofosfoquinase

Quadro 5

CRITÉRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO DE BRIGHTON PARA DOENÇA VISCEROTRÓPICA VACINAL

CRITÉRIOS MENORES

Hepático	Icterícia
Renal	Débito Urinário < 500 ml urinae/24 horas para adultos; < 0,5 ml/kg/h para crianças

Musculoesquelética –	EAS	com	hematúria	Respiratória – aumento da FR	Plaquetas
– presença	de	púrpuras	ou	petéquias	Hipotensão
-	PAS	<	90	mmHg	para adultos; <
percentil	50	para	crianças <	16	years
– ao menos um	sítio	de	hemorragia	-	:
epistaxe,	hematêmese,	melena,			hematoquezia,
hemoptise,	metrorragia	ou	menorragia,	hemorragia	
gingival, sangramento persistente nos loais de	venopunção				

Referências bibliográficas

- BARRET A.D.T. **Yellow fever live attenuated vaccine**: A very successful live attenuated vaccine but still we have problems controlling the disease. *Vaccine*, 2017; Article in press.
- BENNETT J.E, DOLIN R. BLASER, M.J. MANDELL, DOUGLAS, AND BENNETT'S. **Principles and practice of Infectious Diseases**. Philadelphia. Elsevier Saunders, 8th Edition, 2014.
- CASTIÑEIRAS T.M.P.P e MARTINS FSV. FA. **Cives - Centro de Informação em Saúde para Viajantes (UFRJ)**. [cited 2013 Jul 25]. Available from: <http://www.cives.ufrj.br/informacao/fam/fam-iv.html>
- COLLINS N.D., BARRET A.D.T. **Live Attenuated Yellow Fever 17D Vaccine: A legacy Vaccine Still Controlling Outbreaks in Modern Day**. *Curr Infect Resp* , 2017; 19: 14-18.
- FRIERSON J.G. **The Yellow Fever Vaccine: A History**. *Yale J Biol Med*. 2010 Jun;83(2):77–85.
- GARDNER C.L e RYMAN K.D. **Yellow Fever: A Reemerging Threat**. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2010 Mar;30(1):237–60.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portal da Saúde** - www.Saude.gov.br - Glossário - FA [Internet]. [cited 2013 May 30]. Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1552.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**. 3^a edição. Brasília/DF: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica; 2014.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: [recurso eletrônico]** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação- Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. – 1. ed. atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.773 p.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE Informe - No 36/2017. **Monitoramento dos casos e óbitos de FA no Brasil**. 2017 Available from: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/abril/13/COES-FEBRE-AMARELA-INFORME-36-Atualizacao-em-12abril2017.pdf>
- MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **NOTA INFORMATIVA Nº 02/2017**. Brasília. 2017.
- MONATHA, T. P., VASCONCELOS, P. F.C. **Yellow fever**. *Journal of Clinical Virology* 64, 160–173, 2015.
- SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE MINAS GERAIS – Governo do Estado de Minas Gerais. **Manejo Clínico FA**. Fevereiro/2017.
- TAUIL, P.L., SANTOS, J.B., e MORAES, M.A.P. **Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. Vol 2 Capítulo 154: FA. Guanabara Koogan. 2^o Edição, 2013.
- THOMAS E.R. **Yellow fever vaccine-associated viscerotropic diseases: current perspectives**. *Drug Design, Development and Therapy*, 2016;10:3345-53
- VERONESI, R e FOCACCIA, R – **Tratado de Infectologia** - 2 Volumes – 5 Edição, Editora Atheneu, 2015.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO | **Yellow fever**. WHO. 2016 [cited 2017 Mar 15]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs100/en/>.