

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA**

Lívia Frota Rabelo

**CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA EPIDEMIA DE  
FEBRE AMARELA NO BRASIL ENTRE 2017 - 2018**

Belo Horizonte  
2023

Lívia Frota Rabelo

CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA EPIDEMIA DE  
FEBRE AMARELA NO BRASIL ENTRE 2017 - 2018

Monografia de especialização apresentado ao Programa de Especialização em Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Minas Gerais, como pré-requisito para obtenção do título de Especialista em Microbiologia.

Orientadora: Prof. Dra. Betânia Paiva Drumond

Belo Horizonte  
2023

043

Rabelo, Livia Frota.

Caracterização do perfil clínico-epidemiológico da epidemia de Febre Amarela no Brasil entre 2017 – 2018 [manuscrito] / Livia Frota Rabelo. – 2023. 55 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientadora: Prof. Dra. Betânia Paiva Drumond.

Monografia de especialização apresentada ao Programa de Especialização em Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Minas Gerais, como pré-requisito para obtenção do título de Especialista em Microbiologia.

1. Microbiologia. 2. Febre Amarela/epidemiologia. 3. Vírus da Febre Amarela. 4. Sinais e Sintomas. 5. Antivirais. I. Drumond, Betânia Paiva. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 579



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
MICROBIOLOGIA

### ATA DE DEFESA DE MONOGRAFIA

Às 13:00 horas do dia 26 de outubro de 2023, reuniu-se, de forma remota a Banca Debatedora constituído pela Dra. Izabela Maurício Rezende (Stanford University School of Medicine) e o Profa. Betânia Paiva Drumond (Departamento de Microbiologia/ICB/UFMG) - Orientadora, para avaliar a Monografia intitulada "Caracterização do perfil clínico-epidemiológico da epidemia de febre amarela no Brasil entre 2017 – 2018", da aluna Lívia Frota Rabelo Após a apresentação oral pública seguida de uma arguição, a aluna foi APROVADA, considerando as sugestões feitas pela Banca debatedora. Nada mais havendo a tratar, lavrou-se a presente ata, que será assinada pelos membros participantes da Banca Debatedora.

Belo Horizonte, 26 de outubro de 2023

Membros da banca:

Dra. Izabela Maurício Rezende  
Profa. Betânia Paiva Drumond – Orientadora

Profa. Nalu Teixeira de Aguiar Peres  
Coordenadora do Curso de Especialização em Diagnóstico Microbiológico



Documento assinado eletronicamente por **Izabela Maurício de Rezende, Usuário Externo**, em 07/11/2024, às 16:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Nalu Teixeira de Aguiar Peres, Professora do Magistério Superior**, em 14/11/2024, às 09:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Betania Paiva Drumond, Professora do Magistério Superior**, em 14/11/2024, às 20:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2764770** e o código CRC **4EF959D5**.

## AGRADECIMENTOS

O desenvolvimento deste trabalho foi possível graças ao apoio e colaboração dos colegas, professores e pesquisadores do Instituto de Ciências Biológicas.

Ao corpo docente do ICB, obrigado por despertarem em mim a paixão pela microbiologia. À coordenação e secretaria, meu agradecimento especial pelo suporte, cordialidade e companheirismo.

À Betânia, obrigado pelos conselhos, por sua infinita paciência, por me guiar e oferecer todo suporte na produção deste trabalho .

Expresso meu agradecimento também à banca examinadora pela disponibilidade em colaborar para a melhoria do meu trabalho.

A todos os funcionários do ICB.

À equipe de médicos e funcionários do Hospital Eduardo de Menezes. Meu obrigado pelos anos de convivência, aprendizado e amizade. Em especial, agradeço ao Dr. Leonardo Soares e Silvia Hees, pelo incentivo para que eu enveredasse por caminhos antes improváveis.

Às minhas amigas, por perdoarem minha constante ausência.

Aos meus pais, Lilia e Raimundo, minhas palavras aqui serão insuficientes para demonstrar todo amor e gratidão que sinto por tudo que me proporcionaram ao longo da minha vida e, mais ainda, por me ajudarem a concretizar meus sonhos.

À Dani, minha prima-irmã tão querida e melhor companhia de viagens. Obrigado pelos ensinamentos, pelo carinho e paciência. Você sempre foi uma inspiração para mim!

À toda minha família. Obrigado por serem minha base, pelo afeto e pelas palavras de encorajamento. Em especial, à Tia Lena pelas (sempre) sábias palavras. À tia Paty pelo apoio. À tia Romilda, por me impulsionar e incentivar sempre.

“A falsa ciência cria os ateus, a verdadeira  
faz o homem prostrar-se diante da divindade”  
Voltaire

## RESUMO

A febre amarela (FA) é uma doença viral reemergente que remonta séculos passados e, desde então, segue como motivo de grande preocupação aos serviços de saúde pública por causar epidemias devastadoras e resultar em febre hemorrágica potencialmente fatal. Endêmica de regiões tropicais e subtropicais, na América do Sul está restrita à Bacia Amazônica, onde pode ser intermitentemente epidêmica. Entretanto, ao final do ano de 2016 e, mais especificamente entre os períodos de 2017 e 2018, ocorreu sua disseminação e o aumento alarmante do número de casos na região sudeste do Brasil, especialmente no estado de Minas Gerais (MG). Apesar dos esforços dos pesquisadores até então, esta epidemia resultou numa oportunidade única de se estudar uma doença ainda negligenciada e que ainda requer pesquisas adicionais para seu melhor entendimento. A análise de dados epidemiológicos e virológicos associada ao aumento da amostragem, permitiu a observação de diversas manifestações clínicas – anteriormente desconhecidas – da fase aguda e pós convalescente da FA e, assim, novas estratégias diagnósticas e terapêuticas puderam ser traçadas. O reconhecimento de uma nova síndrome nos paciente caracterizada por hepatite tardia ainda serviu de alerta para especialistas de que o YFV teria repercussões também na fase de convalescência, sugerindo a necessidade de um acompanhamento clínico mesmo após a alta hospitalar. Nesta revisão de literatura são descritos aspectos clinico-epidemiológicos da FA na epidemia ocorrida entre 2017 – 2018 e as recentes mudanças na distribuição geográfica da doença, sendo o objetivo deste trabalho unificar as informações disponíveis até o momento a fim de facilitar a consulta por profissionais da saúde, direcionando estratégias que otimizarão o manejo destes pacientes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Febre amarela, Yellow fever vírus, Surto, Epidemiologia, Manifestações clínicas, Hepatite tardia, Terapias antivirais.

## ABSTRACT

Yellow fever (YF) is a re-emerging viral disease that goes back centuries and, since then, has remained a cause of great concern for public health services as it causes devastating epidemics and results in potentially fatal hemorrhagic fever. Endemic to tropical and subtropical regions, in South America is restricted to the Amazon Basin, where it can be intermittently epidemic. However, at the end of 2016 and, more specifically between the periods of 2017 and 2018, its spread occurred and there was an alarming increase in the number of cases in the southeast region of Brazil, especially in the state of Minas Gerais (MG). Despite the efforts of researchers until now, this epidemic resulted in a unique opportunity to study a disease that is still neglected and requires additional researches to understand it. The analysis of epidemiological and virological data associated with increased sampling allowed the observation of previously unknown clinical manifestations of the acute and post-convalescent phase of YF and, thus, new diagnostic and therapeutic strategies could be outlined. The recognition of a new syndrome in patients characterized by late-onset hepatitis also served as a warning to specialists that YFV would also have repercussions in the convalescence phase, suggesting the need for clinical monitoring even after hospital discharge. This literature review describes clinical-epidemiological aspects of YF in the epidemic occurred between 2017 – 2018 and recent changes in the geographic distribution of the disease, with the objective of unifying the information available to this present moment in order to facilitate consultation by healthcare professionals and directing strategies that improve the management of these patients.

**KEYWORDS:** Yellow fever, Yellowfever virus, Outbreak, Epidemiology, Clinical manifestations, Late hepatitis, Antiviral therapies

## LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	Alanina aminotransferase
AM	Amazonas
AST	Aspartato aminotransferase
BA	Bahia
BD	Bilirrubina direta
BT	Bilirrubina total
C	Capsídeo
°C	Grau Celsius
CDC	Centers for Disease Control
CHIKV	<i>Chikungunya vírus</i>
CIVD	Coagulação intravascular disseminada
DdRp	RNA polimerase DNA-dependente
DENV	<i>Dengue virus</i>
dL	Decilitro
DNA	Ácidodesoxirribonucléico
E	Envelope
ECG	Eletrocardiograma
ELISA	<i>Enzime-linkedimmunosorbentassay</i> (ensaio imunossorventeligadoa enzima)
ES	Espírito Santo
FA	Febre amarela
FDA	<i>Food andDrugAdministration</i>
GGT	Gama glutamil transferase
GO	Goiás
HCV	<i>Hepatitis C Virus</i>
ICTV	<i>Internationa ICommittee on Taxonomy of Viruses</i> (Comitê Internacional de Taxonomia Viral)
IFN	Interferon
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M

IL	Interleucina
JEV	<i>Japanese encephalitis virus</i> (vírus da encefalite japonesa)
Kb	Quilobases
LCR	Líquido cefalorraquidiano
M	Membrana
mAb	Anticorpo monoclonal
mg	Miligrama
MG	Minas Gerais
min	Minuto
mL	Mililitro
MS	Ministério da Saúde
MT	Mato Grosso
<b>nm</b>	Nanômetro
pb	Pares de bases
PCR	<i>Polimerase chain reaction</i> (reação em cadeia da polimerase)
PE	Pernambuco
pH	Potencial hidrogeniônico
PNH	Primata Não Humano
PR	Paraná
PTTA	Tempo de protrombina
RdRp	RNA polimerase RNA-dependente
RJ	Rio de Janeiro
RNA	Ácidoribonucléico
RNA <sub>m</sub>	RNA mensageiro
RE	Reticulo endoplasmático
RT	<b><i>Reverse transcription</i> (transcrição reversa)</b>
RT-LAMP	<i>Reverse Transcription Loop-mediated Isothermal Amplification</i> (transcrição reversa da amplificação isotérmica mediada por loop)
RT-qPCR	<i>Reverse transcription real time polymerase chain reaction</i> (transcrição reversa da reação em cadeia de polimerase em tempo real)
SES	Secretaria de Estado de Saúde
SINAN	Sistema de informação para registro e monitoramento dos eventos

SNC	Sistema nervoso central
SP	São Paulo
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i> (Fator de necrose tumoral)
TO	Tocantins
UI	Unidade internacional
WNV	<i>West Nile vírus</i>
WHO	World Health Organization (Organização Mundial de Saúde)
YFV	<i>Yellow fever virus</i>
ZIKV	<i>Zika virus</i>

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
1.1 Os Orthoflavivírus .....	12
1.2 O vírus da febre amarela .....	15
1.2.1 Histórico da febre amarela .....	16
1.2.2 Métodos diagnósticos.....	17
1.2.3 Epidemiologia da febre amarela no Brasil .....	20
<b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>23</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>24</b>
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	<b>25</b>
<b>5. CAPÍTULO 1:Aspectos epidemiológicos de pacientes com febre amarela atendidos no Brasil em 2017 – 2018.....</b>	<b>26</b>
<b>6. CAPÍTULO 2: Caracterização da síndrome clínica observada em pacientes na fase aguda da doença.....</b>	<b>32</b>
6.1 Aparelho cardiovascular.....	33
6.2 Alterações oftalmológicas .....	34
6.3 Sistema nervoso central.....	36
6.4 Acometimento renal .....	37
<b>7. CAPÍTULO 3: Caracterização da hepatite tardia na febre amarela .....</b>	<b>39</b>
<b>8. CAPÍTULO 4: Novas perspectivas terapêuticas .....</b>	<b>41</b>
8.1 Plasmaférese .....	41
8.2 Terapias antivirais .....	42
<b>9. CONCLUSÕES FINAIS</b> .....	<b>47</b>
<b>10.REFERÊNCIAS</b> .....	<b>48</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A febre amarela (FA) é uma doença infecciosa, não contagiosa, causada pelo vírus da febre amarela (YFV), que é transmitido aos primatas humanos e não humanos através da picada de um artrópode hematófago infectado, sendo assim considerada uma arbovirose (do inglês, *arthropode-borne virus*),(WEAVER; REISEN, 2010). A FA é endêmica e intermitentemente epidêmica nas regiões tropicais e subtropicais da África e América do Sul. A incidência da FA é variável, com a maioria dos casos em continente africano e resultando em aproximadamente 200.000 casos e 30.000 óbitos ao ano. A prevalência e potencial epidêmico do YFV o tornam uma ameaça à saúde global (JOHANSSON et al., 2010; ENGELMANN et al., 2014; DOMINGO et al., 2018; SHINDE et al., 2022).

A FA é uma doença relevante por causar febre hemorrágica que varia de manifestações subclínicas, leves, mas que também pode levar a formas graves, com potencial para ocasionar disfunção orgânica fatal em até 20 a 50% dos casos. A apresentação clínica da FA pode ser indistinguível de outras doenças causadoras de febre hemorrágica. O entendimento da patogênese, sintomas, fatores de risco e diagnóstico são fundamentais para o diagnóstico diferencial da FA e manejo dos pacientes (QUARESMA et al., 2006; JOHANSSON et al., 2010).

O tratamento para a FA consiste na adoção de medidas suportivas e não há terapia antiviral específica disponível (MONATH, 2008). A vacina viva atenuada contra FA (YF17D), desenvolvida em 1936 a partir do inóculo isolado de um paciente de Gana, continua a ser a melhor medida de prevenção contra o YFV. Existem atualmente três sub-estirpes (17D-204, 17D-213 e 17DD) licenciadas para utilização em indivíduos com idades compreendidas entre os 9 meses e 60 anos, que residem ou viajam para regiões endêmicas de FA. Estudos epidemiológicos recentes ampliaram a compreensão acerca dos fatores que afetam a imunogenicidade da vacina que,

quando aplicada em adultos saudáveis em dose única subcutânea, provoca uma seroconversão notavelmente elevada (próxima a 100%). Sua aplicação em extremos de idade (em bebês de 9-12 meses e idosos) e concomitantemente a outras vacinas (por exemplo, a tríplice viral) estão associadas a uma seroconversão mais baixa (69%). Além disso, as taxas de seroconversão em países não endêmicos tendem a exceder às de países endêmicos, provavelmente relacionando-se a fatores genéticos e imunológicos do hospedeiro, além da exposição a outros *Orthoflavivirus* circulantes. A duração da imunidade e necessidade de reforços vacinais é motivo de discussão frequente nos últimos anos. Em 2012, a Organização Mundial de Saúde (WHO) declarou que uma única dose seria suficiente para proteção a longo prazo. Entretanto, mais recentemente, um número substancial de estudos destacou a queda nas titulações de anticorpos neutralizantes e na imunidade celular com o tempo podendo, após 10 anos da sua aplicação, cair para menos de 80% em coortes endêmicas e não endêmicas em adultos saudáveis e para menos de 40% quando aplicada em crianças entre 9 – 12 meses de idade, reforçando a necessidade de doses adicionais (BIFANI et al., 2020). Alguns eventos adversos pós vacinais foram descritos, sendo predominante leves, incluindo cefaleia, febre baixa, mialgia e dor local. Reações adversas graves são raras e podem ser classificadas como reações de hipersensibilidade, doenças viscerotrópica e neurológica associadas à vacina. O surgimento de sintomas pode variar de 11 a 30 dias após a vacinação. No Brasil, de 2007 a 2012, a ocorrência de eventos adversos foi estimada em 0,42 eventos por 100 mil habitantes (DE REZENDE et al., 2019).

### **1.1 Os *Orthoflavivirus***

Os *Orthoflavivirus* são um grupo de vírus da família *Flaviviridae* com potencial para infectar aves e uma variedade de mamíferos. Clinicamente relevantes, a maioria dos pacientes acometidos por vírus pertencentes à essa família podem ser assintomáticos oligossintomáticas e apresentam doença auto-limitada, sendo o quadro clínico usualmente indistinguível de outras síndromes febris. Na vigência de sintomas, estes vírus têm potencial para causar doença viscerotrópica, síndromes neurológicas, choque hemorrágico, anormalidades congênitas e óbito em seres humanos. Como exemplos de importância dentro deste gênero, estão dengue vírus (DENV), vírus do Nilo Ocidental (WNV), Zika vírus (ZIKV), vírus da encefalite

japonesa (JEV) e vírus da febre amarela (YFV) (BURDMANN, 2019b; PIERSON, DIAMOND, 2020 ;DEY et al., 2021).

A incidência global das infecções por *Orthoflavivirus* vem aumentando continuamente nas últimas décadas, com relatórios de numerosos surtos ao redor do mundo. Apenas o DENV é responsável por aproximadamente 400 milhões de infecções anualmente, dos quais 25% dos casos são sintomáticos. Endêmicos de regiões tropicais e subtropicais, infecções por representantes dessa família vêm sendo documentadas também em regiões onde não eram previamente encontradas. Essa mudança no perfil epidemiológico das doenças causadas por *Orthoflavivirus* relaciona ao controle dos vetores, fluxos migratórios, alterações climáticas, desmatamento e urbanização mal planejada (BURDMANN, 2019b; VAN LEUR et al., 2021).

De acordo com o *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV), a família *Flaviviridae* – composta pelos gêneros *Orthoflavivirus*, *Hepacivirus*, *Pegivirus* e *Pestivirus* – pertence ao super-reino *Riboviria*, reino *Orthornavirae*, filo *Kitrinoviricota*, classe *Flasuviricetes* e ordem *Amarillovirales* (ICTV, 2023). O gênero *Orthoflavivirus* contém aproximadamente 73 vírus com numerosos aspectos em comum, tais quais dimensões, estrutura, propriedades dos ácidos nucleicos e aspecto à microscopia eletrônica. Os *Orthoflavivirus* são pequenos, envelopados (aproximadamente 50nm) de formato esférico e apresentam nucleocapsídeo que carrega uma fita simples de RNA senso positivo, de 10 a 11 kilobases (Kb). O RNA genômico é diretamente traduzido em um precursor de poli proteínas virais estruturais e não estruturais. Conforme apresentado na figura 1, os *Orthoflavivirus* apresentam três proteínas estruturais (C, E e prM) e sete não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5), que participam na entrada, replicação e montagem dos vírions. O capsídeo proteico se associa ao RNA genômico a fim de formar o nucleocapsídeo, enquanto as proteínas envelope (E) e membrana (M) constituem o envelope implicado diretamente na adsorção e fusão virais. (CHONG et al., 2019; BURDMANN, 2019b; CI, SHI, 2021; PIERSON, DIAMOND, 2020);

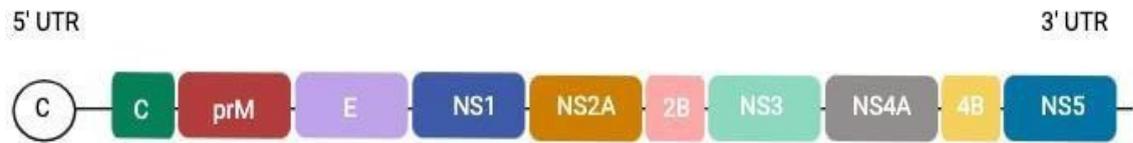


FIGURA 1: Organização genômica dos *Orthoflavivirus* com suas proteínas estruturais e não estruturais.

A interação entre o vírus e a célula-hospedeira é extremamente complexa, e é consequente da adaptação viral em explorar o maquinário celular para síntese de macromoléculas que permitirão sua propagação e antagonização ao sistema imune. Os *Orthoflavivirus* entram nas células através de endocitose e a internalização viral envolve mecanismos dependentes de clatrina. Diversos fatores de membrana são implicados na fixação e entrada dos vírus nas células, sendo os receptores essenciais para tal por catalisarem eventos conformacionais críticos. Embora tenham sido identificados fatores do hospedeiro que aumentam a eficiência da ligação, eles não são necessários para desencadear as transições estruturais que impulsionam a fusão da membrana viral. A proteína E, ao ser exposta ao ambiente ácido das vesículas endossômicas, sofre alterações conformacionais que resultam na fusão entre o envelope viral e membrana endossômica, bem como na subsequente liberação do nucleocapsídeo. Após o desnudamento, o RNA genômico é liberado no citoplasma, assumindo papel de RNA mensageiro (mRNA) para tradução das proteínas virais. A replicação e montagem ocorrem no retículo endoplasmático (RE), o que induz a um rearranjo descrito como uma dilatação das cisternas com múltiplas vesículas invaginadas que são características na infecção por vírus representantes desse gênero. Redes membranosas compartimentadas e agregadas derivadas do RE da célula hospedeira formam plataformas de replicação dos *Orthoflavivirus*. Embora o conteúdo dessas vesículas seja protegido da vigilância por sensores imunes citoplasmáticos inatos, conexões estritas permitem o movimento dos produtos de replicação do RNA viral para os locais de tradução e morfogênese dos vírions. Então, as partículas são transportadas até o complexo de Golgi para maturação e a progênie é liberada na superfície celular por exocitose (CI, SHI, 2021; PIERSON, DIAMOND, 2020).

## 1.2 O vírus da febre amarela

O vírus da febre amarela (YFV), é um membro protótipo do gênero *Orthoflavivirus*, família *Flaviviridae*, sendo o prefixo *flavus* – de origem latina – sinônimo de amarelo (GARDNER; RYMAN, 2010). A FA é uma antropozoonose perpetuada em três ciclos epidemiológicos distintos: silvestre, intermediário (savana) e urbano nos continentes africanos e sul-americano. Na América do Sul, atualmente, somente o ciclo silvestre é descrito. No ciclo urbano o YFV é transmitido por mosquitos do gênero *Aedes*, como *Aedes aegypti*. Na forma silvestre, o vírus é transmitido por mosquitos silvestres, como por exemplo, mosquitos do gênero *Haemagogus* e *Sabethes*, no Brasil. Primatas humanos e não humanos (PNH) são os hospedeiros vertebrados conhecidos do YFV (QUARESMA et al., 2006; SHINDE et al., 2022).

O YFV apresenta sorotipo único, sendo subdivido em cinco genótipos africanos (*Angola*, *West Africa*, *East Africa*, *West/Central Africa* e *East/Central Africa*) e dois genótipos sul americanos (*South-American I* e *II*), correlacionando-se diretamente às localidades em que circulam. Considerando o envolvimento de ciclos silvestre e urbano simultâneos no continente africano, esta região apresenta uma incidência extremamente elevada, quando comparado às regiões da América do Sul onde também é endêmico (MONATH; VASCONCELOS, 2015).

A transmissão autóctone ocorre em 44 países, colocando quase um bilhão de pessoas em risco de infecção. Anualmente ocorrem aproximadamente 200 mil infecções e 30 mil óbitos, com quase 90% dos casos na África, embora estas estimativas possam estar subestimadas devido à subnotificação e diagnósticos errôneos (SACCHETTO et al., 2020). A transmissão do vírus aos humanos requer um mosquito competente e sua sobrevivência a um período extrínseco de incubação, no qual o YFV replica e se dissemina para as glândulas salivares do artrópode e cuja duração média é de 14 dias (variando consoante a temperatura ambiental). De modo semelhante, a doença em humanos ocorre após um período intrínseco de incubação (3 a 6 dias) no qual o vírus se replica e se dissemina no organismo, tornando-se transmissível durante o período febril e culminando no

desenvolvimento de sintomas em média 4 dias após a picada do mosquito. Na presença de um risco real, modelos matemáticos podem prover uma base quantitativa para adoção de medidas de saúde pública, visando o controle do surto (JOHANSSON et al., 2010).

### 1.2.1 Histórico da febre amarela

Originário da África, a importação do YFV para a Europa e Américas surgiu como consequência do comércio de escravos entre esses continentes. A FA teve seus primeiros casos descritos no México, em Guadalupe (1635), e a primeira epidemia da doença ocorrida em Yucatán (1648). Entre os séculos XVIII e XIX, surtos explosivos da doença devastaram as Américas Central e do Sul, bem como algumas cidades portuárias na costa leste da América do Norte e Europa. No Brasil, os primeiros surtos da doença foram descritos na região nordeste do país (Bahia e Pernambuco) entre 1685-1694 (GARDNER; RYMAN, 2010; SALOMÓN; ARIAS, 2022).

Entretanto, foi Carlos Finlay, um cientista cubano, quem determinou no final do século XIX que os mosquitos eram os responsáveis pela disseminação do YFV. Estes estudos foram corroborados por Walter Reed e seus colaboradores – em relatórios publicados entre 1881-1890 – que sinalizavam que a transmissão a humanos ocorria através do *Aedes aegypti*, o que permitiu campanhas de erradicação do vetor bem sucedidas em Cuba e no Panamá. A sugestão de outros mosquitos, – além do *Aedes aegypti*, foi proposta por Nelson Davis e Raymond Shannon. Porém, o ciclo silvestre envolvendo primatas não-humanos e mosquitos não urbanos não foi aceita até sua proposição por Soper, na década de 1960 (GARDNER; RYMAN, 2010; SALOMÓN; ARIAS, 2022).

Em 1927, o YFV foi isolado de um paciente chamado Asibi proveniente de Gana. Na década de 1930, Max Theiler e seus colegas produziram a primeira vacina de vírus atenuados contra o YFV, designada 17D, que foi amenizado para doença viscerotrópica em macacos e humanos, mas ainda assim imunogênica. A vacina atualmente disponibilizada deriva do inóculo 17D. Concomitantemente, uma segunda vacina desenvolvida a partir de um inóculo isolada no Senegal em 1927 foi

amplamente aplicada em países africanos de língua francesa, o que praticamente erradicou a doença, até sua descontinuação na década de 1980 (GARDNER; RYMAN, 2010). Medidas para controle do vetor e a vacinação da população, propostos por sanitaristas como Oswaldo Cruz e William Gorgas, mostraram-se efetivas no controle da forma urbana entre 1938-1955, culminando na erradicação deste ciclo nas Américas em 1958 (SALOMÓN; ARIAS, 2022). Ainda assim, ciclos epizoóticos apresentam um padrão periódico que varia de 6 a 14 anos, conforme períodos de renovação das populações de primatas não humanos suscetíveis. (COUTO-LIMA et al., 2017; VASCONCELOS et al., 2010; WHO, 2023).

### **1.2.2 Métodos diagnósticos da febre amarela**

O diagnóstico clínico da FA é, por vezes, difícil, especialmente em casos isolados e regiões não endêmicas. As diferenças nos graus de severidade e nas manifestações dos sintomas dificultam o reconhecimento da doença, de modo que casos oligossintomáticos podem passar despercebidos. O diagnóstico diferencial com outras síndromes ictero-hemorrágicas (como, por exemplo, dengue, leptospirose, malária) tornam, então, um desafio para o profissional da saúde (XAVIER et al., 2018).

A WHO define como caso suspeito para infecção pelo YFV qualquer paciente com síndrome febril aguda e surgimento de icterícia num intervalo de 14 dias após o desenvolvimento dos primeiros sintomas. O resultado dos testes específicos para YFV servirão para sua diferenciação em caso provável ou caso confirmado. Casos prováveis serão aqueles suspeitos onde, na ausência de imunização contra febre amarela até 30 dias do início dos sintomas, há presença de anticorpos Imunoglobulina M (IgM) para YFV ou histopatologia hepática positiva no *post-mortem* ou ligação epidemiológica a um caso confirmado ou local de surto. Casos confirmados serão aqueles casos prováveis (com ausência de vacinação contra febre amarela nos 30 dias que precederam os sintomas) associados a detecção de IgM para YFV, detecção do aumento de quatro vezes nas titulações de IgM ou IgG para YFV entre amostras de soro de infecção aguda e convalescente, através da realização de transcrição reversa da reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-qPCR) ou pela detecção de anticorpos neutralizantes específicos para YFV.

Diante de imunização contra febre amarela nos 14 dias que antecederam o início da doença, devem ser considerados a detecção do genoma do YFV em sangue e outros órgãos por RT-qPCR, detecção do antígeno do YFV em sangue, fígado e outros órgãos por imunoensaio ou isolamento do YFV (WHO, 2023).

Os testes de da rotina laboratorial, por exemplo, como hemograma e bioquímica padrão, são inespecíficos para o diagnóstico precoce da infecção pelo YFV, mas podem auxiliar no entendimento do quadro clínico do paciente, classificação da gravidade e manejo deste. Casos assintomáticos e oligossintomáticos habitualmente não apresentam alterações laboratoriais relevantes. Na fase aguda da FA pode haver leucopenia com relativa neutropenia, mas as anormalidades laboratoriais consistentes com a doença só podem ser percebidas em estágios avançados da infecção, onde o prognóstico será sombrio. Estágios precoces da forma severa podem cursar com leucocitose leve com presença de neutropenia, desvio à esquerda (presença de neutrófilos não segmentados ou imaturos no sangue periférico, como mielócitos, metamielócitos e bastões) e eosinopenia, evoluindo a partir do terceiro ou quarto dia com leucopenia e linfocitose (sendo mantidos o desvio à esquerda e eosinopenia). As transaminases usualmente começam a se elevar de dois a três dias após o início dos sintomas e podem ultrapassar 1.000UI/mL, refletindo o dano no tecido hepático com a necrose causada pelo YFV (valores normais de AST até 40U/L e ALT até 55U/L). Usualmente a aspartato aminotransferase (AST) pode exceder a alanina aminotransferase (ALT), o que a difere de outras hepatites virais e pode se correlacionar a lesões musculares e cardíacas. Fosfatase alcalina e gamaglutamil transferase (GGT) podem estar aumentados ou não (valores normais de fosfatase alcalina 40 a 150U/L e GGT 7 a 41 a 73U/L, respectivamente) A elevação da bilirrubina direta (BD) (valores normais = até 1mg/dL) pode ocorrer em dosagens entre 5 a 10 mg/dL, sendo um marcador de doença severa. Achados laboratoriais adicionais podem incluir trombocitopenia e aumento do tempo de protrombina (PTTA), que pode se relacionar ao desenvolvimento de coagulação intravascular difusa (CIVD) e subsequente diminuição do fator de coagulação VIII e do fibrinogênio. Pacientes com a forma grave da doença podem, ainda, apresentar disfunção renal, com proteinúria (com valores superiores a 500mg/dL), azotemia e aumento dos níveis de creatinina(WAGGONER; ROJAS; PINSKY, 2018; XAVIER et al., 2018).

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo YFV está fundamentado principalmente na realização de testes moleculares para investigação do RNA viral, isolamento viral, investigação de anticorpos anti-YFV ou de antígenos virais. Para a realização de cada um destes testes, as amostras devem ser coletadas em diferentes fases da infecção. A resposta humoral torna-se mais efetiva a partir da segunda semana da infecção, quando há melhor detecção dos anticorpos; podem ser usadas técnicas de fixação de complemento, ensaio imunoenzimático (*ELISA*) para investigação de IgM e IgG, inibição da hemaglutinação em amostras pareadas (com intervalo de 15 dias entre a primeira e segunda coleta) e ensaios de neutralização. Contudo, cabe ressaltar, que há a possibilidade de ocorrência de reações cruzadas com outros *Orthoflavivirus* e a impossibilidade de discriminação entre a doença naturalmente adquirida e a imunidade adquirida através de vacinação (WAGGONER; ROJAS; PINSKY, 2018; XAVIER et al., 2018).

Os guias internacionais indicam o soro como amostra de escolha para a o isolamento viral e detecção do genoma por testes moleculares como a RT-qPCR com uma janela que varia entre o 1º e 10º dia após início dos sintomas, com aumento na sensibilidade de detecção se realizado nos três primeiros dias da doença. Em caso de óbito, o diagnóstico retrospectivo pode ser procedido pela obtenção de fragmentos de fígado, rins, coração, baço, linfonodos e cérebro e enviados para análise histopatológica e testes moleculares. Recomenda-se que as amostras sejam obtidas nas primeiras oito horas após o óbito em frascos estéreis contendo 2 fragmentos teciduais com 1 cm<sup>3</sup> (para isolamento viral, congelado a temperatura -70°C) e 2 – 3 cm<sup>3</sup> (para histopatológico e imunohistoquímica, fixada em formol em temperatura ambiente). A análise histopatológica do fígado sugere necrose centrolobular ou mediozonal e presença de corpos acidófilos de Councilman (WAGGONER; ROJAS; PINSKY, 2018; XAVIER et al., 2018).

Evidências apontam ainda para detecção de partículas virais ou RNA viral em outros fluidos corporais, como sêmen, saliva e urina como alternativas complementares para a detecção de alguns *Orthoflavivirus* (NUNES et al., 2015; REUSKEN, 2017; BARBOSA et al., 2018; WAGGONER; ROJAS; PINSKY, 2018; XAVIER et al., 2018). A detecção através de RT-qPCR de YFV viável nas amostras de urina demonstra

que pode ter ocorrido replicação viral ativa nos rins desses pacientes e pode resultar em potencial nefrotoxicidade (LI et al., 2019). A coleta de urina é um procedimento simples, de baixo custo e não invasivo que pode contribuir na investigação de casos suspeitos de YFV, visto que há extensão da janela para a detecção do YFV RNA (com persistência demonstrada por períodos que podem alcançar 69 dias após início dos sintomas). Ainda esta amostra biológica também já foi útil em casos de investigação para a genotipagem, com diferenciação entre o vírus vacinal e o selvagem. Esta metodologia se torna útil inclusive em diagnósticos retrospectivos, na investigação de eventos adversos pós-vacina, em populações onde há dificuldade de flebotomia (por exemplo, em crianças jovens) e em locais onde há dificuldade para o processamento e armazenamento de amostras após a coleta (DE REZENDE et al., 2022; REUSKEN, 2017).

### **1.2.3 Epidemiologia da febre amarela no Brasil**

A FA é uma doença antiga e que historicamente sempre foi um grande problema de saúde pública, causando epidemias generalizadas ao longo dos séculos. A expansão geográfica além do continente africano esteve intimamente ligada à disseminação de seus vetores (*Aedes aegypti*) para outras partes dos trópicos. A importação do YFV para a Europa e as Américas ocorreu ainda no século XVII, como consequência do fluxo migratório resultante do sistema colonial escravagista entre esses continentes. Relatos históricos corroboram que o YFV foi amplamente difundido no Brasil no estado da Bahia, em 1849, por navio oriundo de Nova Orleans, ampliando para o Rio de Janeiro (RJ), onde causou mais de 58.000 óbitos neste período (RODHAIN, 2022). O ciclo silvestre foi observado em 1889 por Adolpho Lutz e em 1899 por Emilio Ribas, quando casos de FA ocorreram em áreas livres de *Aedes aegypti*, no estado de SP (SILVA et al., 2020). Em 1915, entretanto, as únicas áreas reconhecidas como endêmicas de FA nas Américas era Guayaquil, Equador, a costa leste do Brasil (Bahia e Pernambuco), sendo incentivadas campanhas bem sucedidas de controles de vetores nessas regiões. Em 1925, a única área endêmica remanescente conhecida era uma pequena área costeira no nordeste do Brasil. Em 1928, após uma ausência de 20 anos, a FA ressurgiu no RJ, o que levou a descoberta de um ciclo silvestre envolvendo PNH e mosquitos do gênero *Haemagogus* (GUBLER, 2004; RODHAIN, 2022). De 1932 a 1967, um total

de 1672 casos humanos de FA silvestre foram confirmados, enquanto no período de 1980 a 2015, esse número se restringiu a 792 casos, que resultaram em 421 mortes(SILVA et al., 2020).. Com o advento do eficaz DDT e as campanhas de vacinação maciças entre 1938 e 1968, a última epidemia do ciclo urbano da FA ocorreu no estado do Acre, sendo este ciclo erradicado no Brasil em 1942. Assim, a FA que até 1999 foi mantida restrita à região da bacia Amazônica, com surtos periódicos e casos esporádicos associados ao ciclo silvestre enzoótico, teve uma mudança epidemiológica no seu cenário e a maioria dos casos passou a ocorrer nas regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul do Brasil;(GUBLER, 2004; SILVA et al., 2020; RODHAIN, 2022).

A interseção entre hospedeiros susceptíveis (humanos e PNH) e vetores competentes (mosquitos) nas áreas que fazem fronteira entre ambientes urbanos e florestas estabelecem um risco tanto para *spillover* quanto para *spillback* do YFV. O controle desses vetores até a década de 1970 permitiu seu reestabelecimento na região neotropical. Apesar disso, o YFV ficou confinado à bacia amazônica até o início dos anos 2000, quando ressurgiu em vários estados do sudeste e na região sul do país. (HENDY et al., 2021).

Entre os anos de 2000 a 2012, foram confirmados 326 casos de FA e 156 óbitos no país, resultando em uma taxa média de letalidade de 47,8%. – todos causados pelo ciclo de transmissão silvestre. O ano de 2000 obteve o maior número de casos e óbitos e, considerando a distribuição por unidade federativa, Minas Gerais (MG) foi o estado mais afetado no período supracitado, com um total de 101 casos confirmados e taxa de letalidade de 40,6%, seguido pelo estado de Goiás (GO) com 77 casos e taxa de letalidade de 50,6%. Neste período, houve predomínio de casos em homens (86,7%), entre trabalhadores rurais (45%) e no período chuvoso em áreas endêmicas (concentrando-se especialmente entre os meses de janeiro a março), quando há um aumento na densidade de vetores. Considerando-se faixa etária, houve predomínio em jovens adultos, com média de idade de 32 anos (variando de 0 a 93 anos de idade). O estado do Rio Grande do Sul obteve maior número de PNH com amostras positivas para YFV (77,5% das amostras analisadas) (CAVALCANTE; TAUIL, 2016<sup>a</sup>).

A expansão da zona de transmissão do centro endêmico da doença na bacia Amazônica até a costa atlântica, onde o vírus não era registrado há mais de 60 anos impulsionou o aumento da cobertura vacinal para FA em territórios não endêmicos (ILACQUA et al., 2021). De acordo com o Ministério da Saúde, neste período foram aplicadas 110.081.513 doses de vacina contra FA (CAVALCANTE; TAUIL, 2016a).

## **2. JUSTIFICATIVA**

A febre amarela é uma doença negligenciada com elevada morbimortalidade. Entre 2017 e 2018, uma epidemia assolou a região sudeste do Brasil, resultando no aumento significativo do número de casos da doença, habitualmente endêmica da região Amazônica. A baixa cobertura vacinal atrelada às complexas interações ambientais e sociais podem justificara ocorrência de surtos periódicos.

A despeito do impacto negativo, tais surtos surgem como uma oportunidade para o estudo da doença. O conhecimento das suas particularidades e nuances clínicas possibilita melhor compreensão de sua patogênese e uma intervenção precoce, o que resulta numa melhor assistência ao paciente, bem como no planejamento de medidas preventivas contra sua recorrência.

### 3. OBJETIVOS

#### Objetivo Geral

Fazer uma revisão bibliográfica dos aspectos clínico-epidemiológico se e virológicos observados na infecção pelo YFV durante a epidemia ocorrida entre 2017 e 2018 no Brasil.

#### Objetivos Específicos

Conforme descrito abaixo, os objetivos específicos serão abordados em capítulos.

##### 1. CAPITULO 1:

- a. Descrever a situação histórica da febre amarela no Brasil.
- b. Descrever o panorama epidemiológico no período compreendido entre 2017 e 2018.

##### 2. CAPITULO 2:

- a. Descrever a patogênese e analisar marcadores de prognóstico na febre amarela.
- b. Relatar as diferentes síndromes clínicas observadas.

##### 3. CAPITULO 3: Descrever a hepatite tardia associada à febre amarela.

##### 4. CAPITULO 4: Discorrer sobre novas perspectivas terapêuticas.

#### 4. METODOLOGIA

Este estudo é de natureza bibliográfica descritiva, qualitativa, apresentando uma revisão da literatura a respeito do perfil clínico-epidemiológico da febre amarela na epidemia ocorrida no Brasil, no período entre 2017 a 2018.

A pesquisa bibliográfica sobre a temática proposta e sua coleta de dados foi realizada através de publicações atuais sobre o assunto. Procedeu-se à busca de artigos entre os meses de novembro de 2022 e fevereiro de 2023 nos portais da MEDLINE, PubMed e SciELO, utilizando-se as terminologias “*Yellow fever vírus*”, “*Flavivirus*” e “*Orthoflavivirus*”, selecionando 68 artigos no período compreendido entre 2017 e 2023. Os critérios de inclusão contemplavam artigos que descreviam características demográficas, clínicas e terapêuticas. Foram excluídos artigos que não estavam disponíveis integralmente nas plataformas de dados pesquisadas e desconsiderados trabalhos que não têm similaridade com a temática analisada.

Foram obtidos com a Coordenação Geral de Vigilância das Arboviroses (CGVARB)/ Ministério da Saúde (MS) dados individualizados e anonimizados de casos humanos confirmados para febre amarela, sendo incluídos pacientes com sintomas iniciados em 01/01/2017 a 31/12/2018. As variáveis analisadas incluem local provável de infecção (macrorregião e unidade federativa), sexo, idade, data do início dos sintomas e desfecho clínico (óbito e melhora clínica). Os valores totais podem oscilar entre as variáveis, em função de valores faltantes e registros incompletos ou ausentes. As bases de dados disponibilizadas não incluem as notificações de casos suspeitos ou não confirmados e, portanto, o número de casos humanos confirmados pode não coincidir com aquele registrado no Sistema de informação para registro e monitoramento dos eventos (SINAN).

## 5. CAPITULO 1: Aspectos epidemiológicos de pacientes com febre amarela atendidos no Brasil em 2017 – 2018

No Brasil, os primeiros relatos da febre amarela foram descritos nos estados da Bahia (BA) e Pernambuco (PE) entre 1685-1694 e, até 1942, o YFV exibia dois ciclos epidemiológicos distintos no país: o urbano e o selvagem (GARDNER; RYMAN, 2010; Desde 1942, o ciclo urbano da FA, com a transmissão pelo vetor *Aedes aegypti* não é mais relatada no país. No Brasil, a FA é endêmica da floresta tropical na região Amazônica, o ciclo selvagem do YFV pode apresentardisseminação epidêmica para outras regiões em intervalos regulares de tempo, o que se torna motivo de preocupação por três motivos: 1) a possibilidade de reemergência do ciclo urbano; 2) o aumento do número de casos entre humanos devido à heterogeneidade e baixa cobertura vacinal; e 3) a morte de PNHs ameaçados de extinção – especialmente o gênero *Allouatta*, que é altamente susceptível ao YFV. (GARDNER; RYMAN, 2010; SACCHETTO et al., 2020; SALOMÓN; ARIAS, 2022; ANDRADE et al., 2022).

No Brasil, a incidência anual da febre amarela desde a década de 1930 foi documentada como 0,02 casos/100.000 pessoas ao ano, com uma taxa de mortalidade média de 45%. Entre janeiro de 1998 e dezembro de 2002, um total de 2.117 casos suspeitos de infecção pelo YFV foram reportados ao SINAN e 251 foram confirmados. A média de idade dos casos confirmados é de 26 anos (variando de 1 a 93 anos), com maior concentração no grupo com 20 – 29 anos, sendo 81,3% homens, residentes em zona rural. A taxa de mortalidade entre os pacientes hospitalizados neste período foi de 51,2%, enquanto a taxa de mortalidade geral foi de 44,2%. Para 104 pacientes deste período havia informação sobre o intervalo entre início de sintomas e óbito. O intervalo entre início dos sintomas e óbito variou de 2 – 39 dias, com média de 8 dias. Para estes 104 pacientes, o intervalo entre hospitalização e evolução para óbito teve média de 3 dias (variando de 0 – 17 dias. Sobre o estado vacinal, 197 dos casos confirmados (78,5%) não apresentavam histórico de vacinação contra FA, cinco pacientes (2%) apresentavam imunização prévia e em 49 pacientes (19,5%) casos o status vacinal era desconhecido (TUBOI et al., 2007; ANDRADE et al., 2022).

No começo da década de 2000, ocorreu a percepção da expansão da zona de transmissão do polo endêmico na bacia Amazônica para a costa atlântica, onde o vírus não era usualmente registrado. Durante as ondas de expansão esporádicas, Minas Gerais (MG) se mostrou um importante corredor para o YFV antes de se disseminar para outros estados brasileiros. Em meados de dezembro de 2016, o YFV reemergiu na região Sudeste do Brasil ocasionando o maior surto da doença em mais de 80 anos, acometendo além de MG, os estados do Espírito Santo (ES), São Paulo (SP) e Rio de Janeiro (RJ). Deste modo, reforçou-se a adoção de medidas para reduzir a transmissão da doença, incluindo expansão das áreas com vacinação recomendada e fracionamento de doses vacinais, esta última medida como resposta imediata e de curto prazo em resposta a necessidades eventuais de campanhas em larga escala (onde o abastecimento vacinal pode ser comprometido) (ESCOSTEGUY *et al.*, 2019; ILACQUA *et al.*, 2021; ANDRADE *et al.*, 2022).

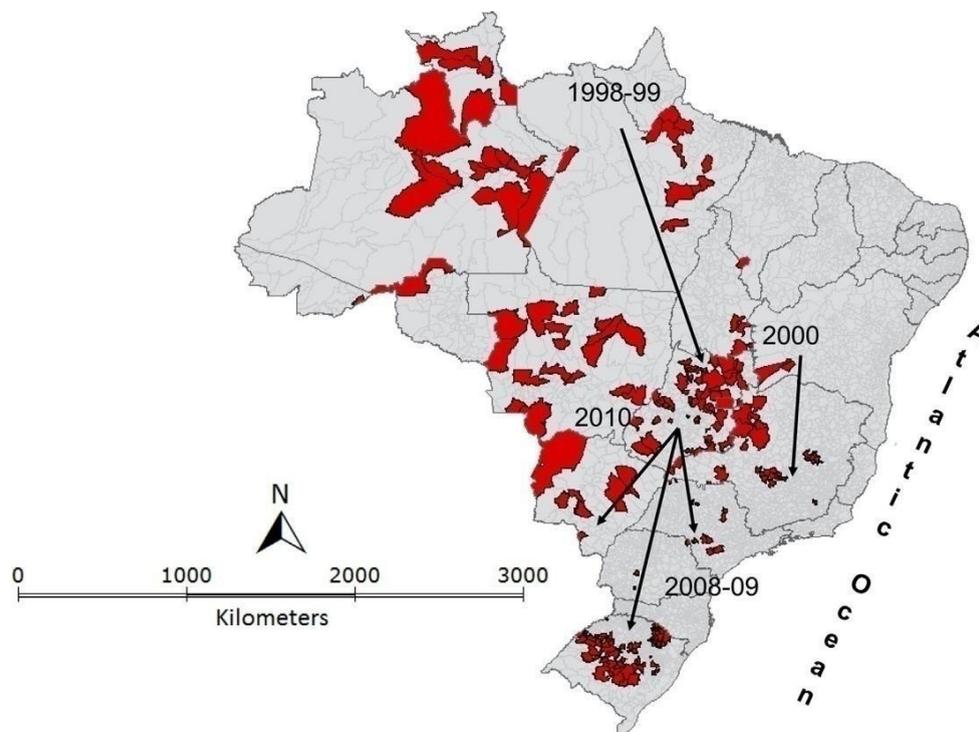


FIGURA 2: Mapa do Brasil demonstrando a disseminação da febre amarela entre 1998 e 2012 e a movimentação do YFV na região Sudeste ameaçando áreas densamente povoadas na costa Atlântica. Áreas em vermelho representam epizootica ou epidemias. As setas indicam o movimento do YFV e anos maiores epidemias / epizootias. Fonte:(MONATH; VASCONCELOS, 2015)

A magnitude da epidemia ocorrida entre 2017 – 2018 pôde ser inferida ao se comparar com anos anteriores. Um alerta foi acionado pelas autoridades de saúde

pública que – considerando sua rápida expansão e proximidade de regiões com alta densidade populacional – consideraram um risco iminente da recrudescência do ciclo urbano. De acordo com dados do Ministério da Saúde, entre 1994 e 2016 foram confirmados 528 casos de FA, enquanto no período compreendido entre 2017 e 2018, foram confirmados 2.115 casos (sendo 807 casos em 2017 e 1.308 no ano seguinte), sendo aproximadamente 99% fora da região Amazônica, na região sudeste do país, sendo MG o estado com o maior número de casos com um total de 954 casos confirmados no período de 2017-2018 (tabela 1). Em contrapartida, estados como RJ e SP tiveram aumento surpreendente de casos no ano de 2018.

TABELA 1 – Distribuição dos casos confirmados para febre amarela de acordo com a unidade federativa, Brasil, 2017 – 2018. Fonte: Ministério da Saúde, 2023

<b>MACRORREGIÃO</b>	<b>UF</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>
<b>Norte</b>	<b>AM</b>	1	1
<b>Norte</b>	<b>PA</b>	8	0
<b>Norte</b>	<b>TO</b>	1	0
<b>Centro-Oeste</b>	<b>GO</b>	1	0
<b>Centro-Oeste</b>	<b>DF</b>	2	0
<b>Centro-Oeste</b>	<b>MT</b>	1	0
<b>Sudeste</b>	<b>ES</b>	255	3
<b>Sudeste</b>	<b>MG</b>	434	520
<b>Sudeste</b>	<b>RJ</b>	28	279
<b>Sudeste</b>	<b>SP</b>	76	505

A taxa de mortalidade registrada no ano de 2017 correspondeu a 40,89% (num total de 308 óbitos), com uma discreta redução no ano subsequente para 35,24% (somando 446 óbitos). De modo semelhante ao descrito na literatura global, o número de óbitos foi superior em homens, se comparado a mulheres (figura 4). O preenchimento das fichas de notificação quanto ao desfecho clínico foi ignorado em 60 pacientes em 2017 e em 14 pacientes no ano seguinte, resultando em uma lacuna que pode resultar numa subestimação da taxa de mortalidade.

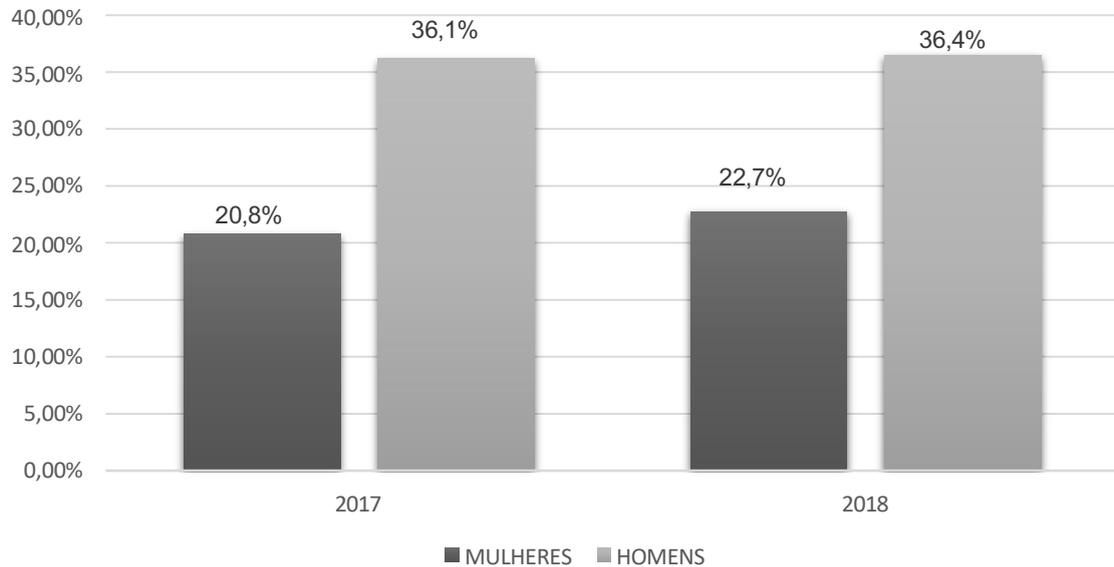


FIGURA 3 – Distribuição dos óbitos nos casos confirmados de febre amarela de acordo com sexo e ano, Brasil, 2017 – 2018. Fonte: Ministério da Saúde, 2023

A média de idade dos pacientes com confirmação de FA foi 45 anos (onde o paciente mais jovem possuía 06 meses e o mais velho 92 anos), observando-se maior número de casos na faixa etária compreendida entre 41 e 60 anos em ambos os períodos avaliados (figura 5), sendo 25,2% (total: 535 pacientes) na faixa etária compreendida entre 41 – 50 anos e 20,2% (total: 429 pacientes) entre 51 – 60 anos. A idade foi ignorada em 3 pacientes nesse biênio. No que diz respeito à distribuição por sexo (figura 6), sempre houve predominância no sexo masculino e a grande maioria dos casos esteve concentrada nos períodos com maior índice pluviométrico.

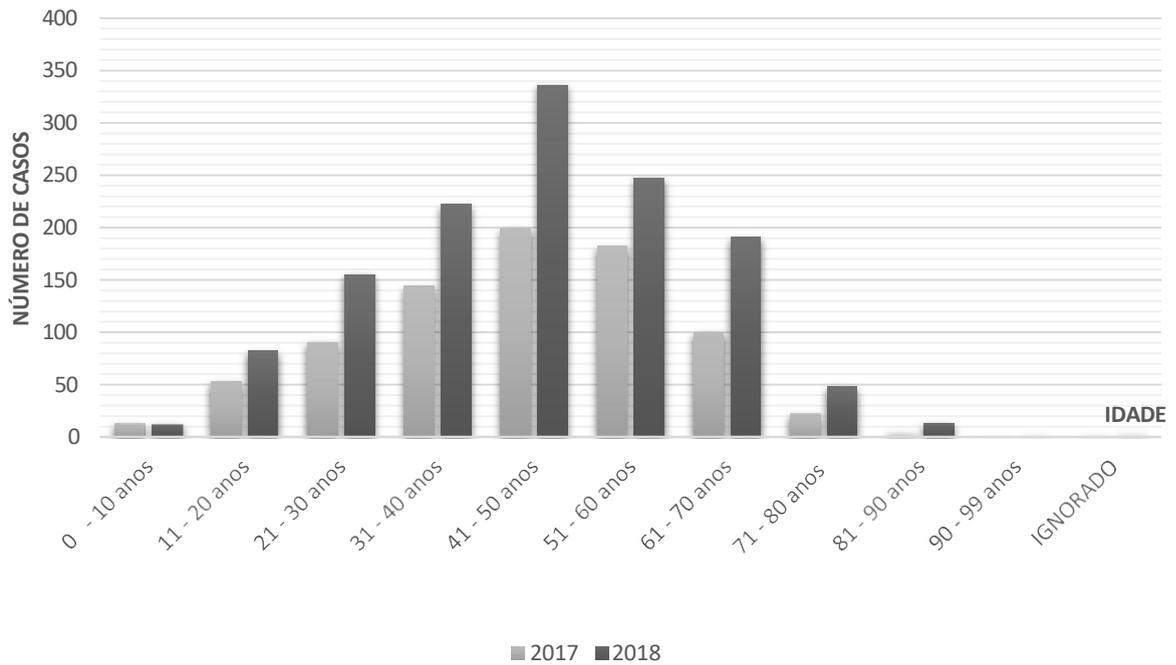


Figura 4 – Distribuição dos casos confirmados para febre amarela de acordo com faixa etária, Brasil, 2017 – 2018. Fonte: Ministério da Saúde, 2023

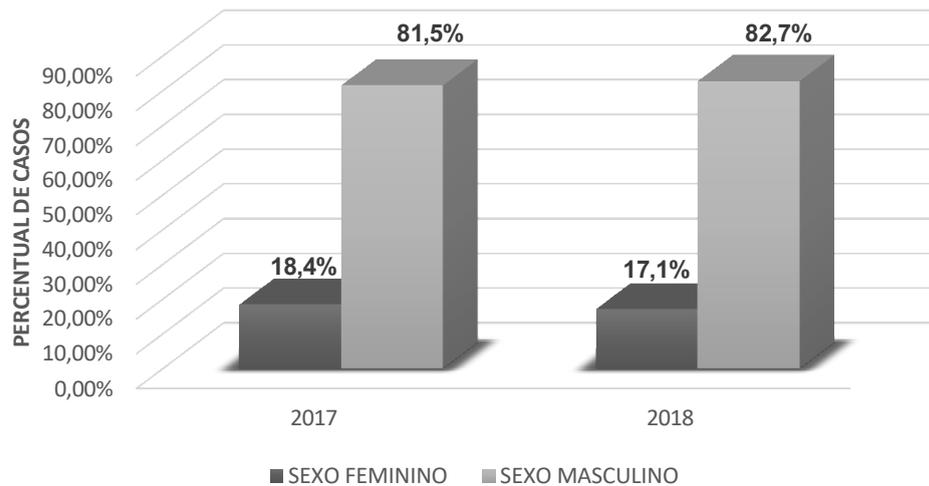


Figura 5 – Distribuição dos casos confirmados para febre amarela de acordo com sexo, Brasil, entre 2017 – 2018. Fonte: Ministério da Saúde, 2023

Vírus de duas linhagens sustentaram esse surto, uma representada por inóculos relacionados às amostras obtidas anteriormente na Venezuela, e a outra representou uma linhagem recém-emergente originada no estado de GO, em 2014. A nova linhagem introduzida e circulou sem ser detectada no estado de MG por quase dois anos, antes do surto explosivo ao final de 2016, quando se expandiu pela

região Sudeste do Brasil em pelo menos dois eventos independentes e persistiu pelo menos até 2019. Em contradição à eventos prévios, estes surtos se disseminaram rápida e extensivamente e em proximidade de regiões densamente povoadas(SACCHETTO et al., 2020).

As razões para a ocorrência da epidemia ainda não estão bem esclarecidas. Sabe-se que um importante mecanismo pelo qual muitas doenças infecciosas (re)emergentes ocorrem é o *spillover* dos patógenos a partir de reservatórios (animais não humanos) para populações humanas, sendo este um processo de probabilidades ainda pouco compreendido e de difícil predição. Assim, uma mutação nas enzimas responsáveis pela replicação viral foi identificada, mas seu impacto não foi totalmente explicado. Questiona-se, então, como o risco ambiental, comportamento humano e os processos ecológicos predizem a variação geográfica, sazonal e interanual no transbordamento do YFV e como justificativas plausíveis para a persistência viral durante epidemias e no período interepidêmico se tem com as alterações climáticas, o período chuvoso prolongado, a abundância e dispersão de vetores, o desmatamento, a urbanização e justaposição de regiões endêmicas, a dinâmica e susceptibilidade das populações de PNH (que se movem continuamente ao longo de sua distribuição na Bacia Amazônica), a redução da cobertura vacinal e o deslocamento de indivíduos em período virêmico (MONATH; VASCONCELOS, 2015;CHILDS et al., 2019;ESCOSTEGUY et al., 2019; SACCHETTO et al., 2020).

## 6. CAPITULO 2: Caracterização da síndrome clínica observada em pacientes na fase aguda da doença

Três estágios clínicos na forma clássica da doença foram bem descritos em humanos. Aproximadamente 3 a 6 dias após a picada do mosquito infectado, inicia-se o período de infecção (virêmico) caracterizado por sinais e sintomas relativamente inespecíficos, com manifestação de um quadro febril agudo com temperaturas de aproximadamente 39°C (85% a 94,4%), cefaleia (70,3% a 83,3%), mal-estar, fotofobia, mialgia (27,8% a 76,5%), lombalgia, irritabilidade, prostração, fadiga, anorexia, dor abdominal, diarreia, náuseas e vômitos (69,4 a 75,8%), *flushing* facial e conjuntivite e cuja duração pode variar de 3 a 5 dias. Pode ocorrer dissociação entre temperatura e frequência cardíaca, com observação do sinal de Faget (bradicardia em vigência de febre alta) (QUARESMA et al., 2013; (TUBOI et al., 2007; QUARESMA et al., 2013; ESCOSTEGUY et al., 2019; SACCHETTO et al., 2020).

A fase de infecção é seguida pelo período de remissão, com duração média de 12 a 48 horas, onde ocorre a defervescência e o indivíduo apresenta uma sensação de recuperação. Entretanto, repentinamente, alguns pacientes (entre 10 a 15%) podem evoluir para o período de intoxicação (TUBOI et al., 2007).

Na fase de intoxicação, os pacientes podem apresentar o desenvolvimento de doença grave, com falência orgânica múltipla acompanhada por hepatite fulminante e icterícia (35,5% a 69,1%), alterações na função renal (16,7% a 36,7%), instabilidade cardiovascular, pancreatite necro-hemorrágica e fenômenos hemorrágicos (46,4%). O quadro hemorrágico, caracterizado por petéquias, hematêmese, equimose e melena, – é decorrente da associação de fatores como trombocitopenia (com contagem de plaquetas inferior a 50 000 por mL), tempo prolongado de PTTA e níveis reduzidos de fatores de coagulação (redução dos níveis de fibrinogênio e fator de coagulação VIII e fibrinólise elevada), que são característicos de coagulação intravascular disseminada (TUBOI et al., 2007; QUARESMA et al., 2013; ESCOSTEGUY et al., 2019; HO et al., 2019).

Os hepatócitos são os principais produtores de fatores de coagulação circulante e se presume que a infecção e lesão dos mesmos são cruciais para o desenvolvimento

de distúrbios de coagulação e ocorrência de fenômenos hemorrágicos, sendo um fator importante no desenvolvimento de doença microtrombótica, falência de múltiplos órgãos e desfecho fatal os casos graves de febre amarela. No entanto, o amplo tropismo celular do YFV e as evidências recentes sugerem que os alvos extra-hepáticos podem contribuir para a patogênese da forma grave da doença, o que reforça a hipótese de que a diminuição da produção dos fatores de coagulação por si não justifica completamente a extensão da coagulopatia observada nesses casos, podendo esta ser secundária a múltiplos mecanismos (BAILEY et al., 2020).

A doença viscerotrópica se desenvolve em cerca de 10 – 15% dos indivíduos e, apesar da taxa de mortalidade geral estimada em torno de 5%, em casos graves pode corresponder a aproximadamente 20% (na África) e entre 40 – 60% (na América do Sul). Em uma coorte com mais de 200 paciente confirmados para FA, relatou-se a correlação entre gravidade e idades superior a 40 anos, sexo masculino, leucocitose com neutrofilia, elevadas cargas virais, assim como níveis aumentados de transaminases (ALT > 1500UI/L e AST > 1200UI/L), bilirrubina (BT > 7mg/dL e BD > 5mg/dL), creatinina, PTTA e uremia (> 100mg/dL); leucopenia foi significativamente associada a menores taxas de mortalidade. Dentre os marcadores de prognóstico sombrio se incluem a anúria, hipotermia, choque, agitação, delirium, soluços intratáveis, convulsões, hipoglicemia, hiperlactatemia, hipercalemia, acidose metabólica, hemorragia refratária, respiração Cheyne-Stokes, torpor e coma (CAVALCANTE TAUIL, 2016; WAGGONER, ROJAS, PINSKY, 2018; ESCOSTEGUY et al., 2019; HO et al., 2019; SZTAJNBOK et al., 2019)

### **6.1 Aparelho cardiovascular**

O comprometimento cardíaco na FA foi descrito pela primeira vez em 1822, mas ainda não está bem elucidado. A epidemia de FA ocorrida no Brasil entre 2017 – 2018 se revelou como uma oportunidade de estudo em grandes coortes de pacientes hospitalizados com a forma grave da doença. (DE OLIVEIRA; FERREIRA, 2018).

De acordo com o estudo PROVAR+, mais da metade dos pacientes hospitalizados por FA severa apresentam alterações ao eletrocardiograma (ECG),

sendo descritas a bradicardia sinusal, anormalidades da repolarização ventriculares, distúrbios de condução, reflexos da inflamação das vias de condução (especialmente lesões no nodo sinoatrial e feixe de His), similar ao evidenciado clinicamente e histologicamente nos PNH com YFV (DE OLIVEIRA; FERREIRA, 2018). Assim como na infecção pelo DENV, pode-se observar mais raramente a fibrilação atrial (PAIXÃO et al., 2019). Particularidades sugestivas de infiltração, miocardite e comprometimento da função sistólica (inclusive disfunção ventricular esquerda com espessamento da parede e hiperrefringência miocárdica) podem ser vistos ao ecocardiograma 2D, ressonância magnética cardíaca e exame *post mortem*. Alterações histopatológicas relatadas a partir da necropsia podem revelar focos de necrose miocárdica, endocardite aguda, epicardite e trombose de ramos coronários. (DE OLIVEIRA; FERREIRA, 2018; PAIXÃO et al., 2019; HO et al., 2019)

Ainda não se tem estabelecido se tais danos resultam da infecção direta ou da replicação levando à desregulação de citocinas que contribuirão para de uma resposta imune anormal e dano tecidual secundário. Portanto, estudos adicionais são requeridos para completa compreensão dos mecanismos e prognóstico das arritmias e anormalidades ao ECG (PAIXÃO et al., 2019).

Não há na literatura estudos que demonstrem a forma mais segura de manejar portadores de cardiopatias durante um quadro de FA, assim, diretrizes sobre o manejo dos pacientes com DENV poderiam servir como um modelo a partir do qual novas recomendações seriam incorporadas para os casos de febre amarela (DE OLIVEIRA; FERREIRA, 2018).

## **6.2 Alterações oftalmológicas**

Anteriormente, as descrições das alterações oculares na FA eram limitadas a icterícia ou hiperemia conjuntivais, edema de retina, exsudato macular, ou hemorragias. O envolvimento ocular observado poderia ser caracterizado como uma conjuntivite presente no período virêmico (MERLE et al., 2018). Entretanto, inúmeras complicações pós-vacinais foram descritas (especialmente quando administrada conjuntamente a vacinas contra hepatites A e B, febre tifóide e meningite), como

neuropatia óptica unilateral, uma síndrome de ponto branco evanescente, coroidite multifocal ou oclusão arteriolar que se iniciaram uma a três semanas após imunização e com curso benigno de resolução ao longo de seis a oito semanas (MERLE et al., 2018; VIANELLO et al., 2019). Em estudo publicado em 2019 por Brandão-de-Rezende e colaboradores, constatou-se que aproximadamente 20% dos pacientes com FA desenvolveram retinopatia mesmo na ausência de alterações oftalmológicas prévias (com acometimento bilateral em 54% dos casos), sendo um fenômeno menos frequente (4%) naqueles que não apresentaram a forma grave (BRANDÃO-DE-RESENDE et al., 2019). O que sugere mecanismos imunomediados e biomarcadores laboratoriais de doença sistêmica severa e não à infecção viral direta envolvidos na patogênese(VIANELLO et al., 2019).

Dentre os achados mais frequentes, notam-se infartos nas camadas de fibras nervosas da retina (55%), hemorragias superficiais (35%) e lesões profundas acinzentadas (30%), possivelmente no nível da retina externa ou coróide. Com menor incidência foram diagnosticados assimetria disco-cavidade (2%), palidez do disco óptico (3%), cicatrizes retinocoroidais inespecíficas (3%), hiperplasia epitelial pigmentar focal da retina (3%) e atrofia focal do epitélio pigmentar da retina (2%). Como fatores de risco para o desenvolvimento de retinopatia estão os níveis de bilirrubina superiores a 2,3 mg/dL, AST superior a 3000 U/L, creatinina superior a 3 mg/dL, lactato superior a 17,1 mg/dL e contagem de plaquetas inferior a  $94 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Tais achados sugerem que a realização de triagem oftalmológica nestes pacientes deve ser encorajada ainda que mais estudos sejam necessários a fim de validar a retinopatia como possível marcador prognóstico na febre amarela (BRANDÃO-DE-RESENDE et al., 2019).

### 6.3 Sistema nervoso central

As manifestações neurológicas nas arboviroses podem variar conforme a área endêmica, sorotipo viral, exposição prévia ao vírus (como na infecção pelo DENV) e interações entre hospedeiro e patógeno, classificando-as quanto a localização topográfica (por exemplo, meningite, encefalite, mielite, neurite) e tipo de envolvimento (efeito viral direto *versus* imunomediado). A proteína não estrutural 1 (NS1), uma glicoproteína bem conservada entre os flavivírus, desempenha importante papel na replicação viral, evasão do sistema imune e permeabilidade vascular, o que sugere seu envolvimento na patogênese de eventos cerebrovasculares (ESTOFOLETE et al., 2020; CHAUHAN et al., 2022).

Sinais e sintomas neurológicos associados ao YFV foram descritos há quase um século, quando Jakob demonstrou infiltrado inflamatório linfomononuclear perivascular e meníngeo, reatividade microglial, perda neuronal e gliose em 14 casos de pacientes com febre amarela. Após dez anos, Stevenson descreveu 34 casos, reportando hemorragia perivascular, infiltrado linfocítico perivascular e mudanças reacionais na micróglia e nos astrócitos (FRASSETTO; ROSEMBERG, 2023).

O YFV tipo selvagem pode provocar sintomas neurológicos severos, oscilando desde alteração do estado mental (sonolência, agitação confusão, torpor, coma), cefaleia à convulsões. No estudo publicado em 2022 por Rezende e colaboradores, a presença do RNA do YFV tipo selvagem foi detectada por RT-qPCR no LCR de cinco pacientes com a forma severa da FA e que apresentavam sintomas neurológicos precedendo o óbito (REZENDE et al., 2022). Alterações metabólicas como hipoglicemia, hipotensão, acidose, uremia e distúrbios hidroeletrólíticos (com alterações nas concentrações extracelulares de sódio e potássio) são frequentemente citadas como causas de encefalopatia. Além disso, a sepsé *per se* está associada ao dano cerebral difuso e apoptose neuronal autonômica, podendo decorrer de fatores circulantes como o óxido nítrico sintetase induzível (iNOS) (HO et al., 2019; MARINHO et al., 2019).

A presença simultânea de choque (séptico ou de outra etiologia) e da infecção pelo YFV demonstram efeito sinérgico para o desenvolvimento de endoteliopatia grave e consequente hemorragia perivascular, sendo esta decorrente da discrasia sanguínea evidenciada na doença. Nódulos microgliais e infiltrado inflamatório perivascular podem ser atribuídos à intensa ativação do sistema imunológico na presença de outras infecções concomitantes. (HO et al., 2019; MARINHO et al., 2019; FRASSETTO; ROSEMBERG, 2023)..

Apesar da patofisiologia ainda ser obscura e estudos adicionais serem requeridos, um dos principais fatores associados ao desenvolvimento de doença neurológica na FA são as alterações vasculares, o distúrbio hepático agudo e a tempestade de citocinas que sucedem à doença viscerotrópica e contribuem para a inflamação do sistema nervoso central (SNC), perda da barreira hematoencefálica e, mais raramente, neuroinvasão pelo YFV como partícula livre ou dentro de células infectadas, que carregam vírus e imunoglobulinas num mecanismo de cavalo de Tróia. (REZENDE et al., 2022).

#### **6.4 Acometimento renal**

Alguns *Orthoflavivirus* foram consistentemente detectados no tecido renal e urina de animais e humanos infectados, sendo clinicamente associados ao desenvolvimento de doença renal como glomerulonefrites, nefrites intersticiais e necrose tubular aguda (BURDMANN, 2019b).

A replicação viral ativa do YFV pode ser detectada tanto nos rins quanto nos fibroblastos renais, causando alterações patológicas especialmente nos rins dos pacientes acometidos por FA severa, podendo por este motivo ser detectada em amostras de urina tanto de pacientes na fase aguda quanto na convalescência (LI et al., 2019; DE REZENDE et al., 2022). Os sintomas decorrentes do acometimento renal pelo YFV geralmente se iniciam entre o quinto e sétimo dia de doença, podendo ser considerados como marcador prognóstico, já que estão associados a aumento substancial das taxas de mortalidade. Descreve-se o surgimento de oligúria (volume urinário inferior a 500mL/dia) ou anúria (diurese inferior a 100mL/dia) associada a proteinúria, hematúria, uremia, elevação da creatinina sérica e necrose

tubular aguda culminando em alterações na hemodinâmica renal, azotemia e, eventualmente, insuficiência renal com indicação de terapia de substituição renal (hemodiálise ou diálise peritoneal). Surpreendentemente, alguns pacientes tiveram níveis séricos de bicarbonato extremamente baixos, mas sem instabilidade hemodinâmica(LOPES et al., 2019;HO et al., 2019).

A etiopatogenia da lesão renal na FA é especulativa e demanda estudos adicionais. A isquemia renal, coagulação intravascular, instabilidade hemodinâmica e toxicidade tubular podem ser atribuídas à hiperbilirrubinemia, rabdomiólise, hipovolemia e mediados não apenas pelo efeito viral *in situ*, mas também secundários à desregulação dos níveis de citocinas pró inflamatórias (ENGELMANN et al., 2014; LOPES et al., 2019).

As anormalidades histológicas associadas ao YFV encontradas em autópsias de pacientes acometidos pela forma grave podem ser descritas como proliferação leve de células mesangiais, edema de células endoteliais, depósitos de fibrinogênio em alça glomerular, edema intersticial e de células tubulares, coloração biliar granular, cilindros granulares e hialinos nos túbulos distais e depósitos de antígenos do YFV, podendo ainda se associar à fibrose, necrose tubular, hemorragias focais no parênquima, trombose interlobular dos vasos renais, assim com hemorragias e necrose isquêmica da glândula adrenal. Alguns estudos histológicos em PNH evidenciam necrose tubular aguda com cilindros hemáticos, biliares e proteicos, além da presença do mRNA viral no tecido renal, nefrite intersticial e lesão glomerular(ENGELMANN et al., 2014; LOPES et al., 2019; BURDMANN, 2019b).

### 7. CAPITULO 3: Caracterização da hepatite tardia associada à Febre amarela

A descrição da injúria hepática na FA aguda está bem estabelecida há mais de um século e é caracterizada pelo apagamento total da arquitetura hepática devido à necrose de hepatócitos e células de Kupffer, necrose mediozonal (acompanhada ou não de inflamação), presença de corpos de Councilman e discreto infiltrado inflamatório. A lesão hepática é atribuída a alterações circulatórias ao efeito citopático viral direto sobre os hepatócitos resultando em alterações ultra-estruturais das mitocôndrias. Evidencia-se o contraste entre a exuberância das lesões dos hepatócitos e o grau do infiltrado inflamatório (que pode ser leve a moderado) observado nas amostras. E, embora muitos estudos tenham descrito e focado nas manifestações clínicas e alterações histológicas, pouco se sabe sobre os mecanismos de dano celular ou o tipo de resposta imune local e seu papel na indução da morte celular, como o papel dos mecanismos citotóxicos mediados por células, os efeitos de certas citocinas, por exemplo INF-  $\gamma$  e TNF-  $\alpha$ , ou dos outros produtos da ativação de células imunes, como radicais livres. (QUARESMA et al., 2006).

Apesar da grande maioria dos casos de FA ser assintomática, durante a epidemia ocorrida entre 2017 – 2018 no Brasil, foram identificados durante o *acompanhamento* de pacientes hospitalizados o desenvolvimento de citólise de hepatócitos com quadro clínico compatível com hepatite tardia. O quadro clínico foi retratado por novo aumento níveis de ALT, quando comparada a AST, com valores similares ou até superiores aos observados durante a primeira internação e início dos sintomas em um a quatro meses (média 60 dias) após infecção primária, indicando dano hepático persistente. Majoritariamente assintomático (em aproximadamente 58%), a apresentação clínica reportada compreende icterícia, trombocitopenia, prurido, mal estar, fadiga, cefaleia, inapetência, náuseas, mialgia, artralgia e, menos frequentemente, dor abdominal, empachamento pós prandial, dispneia e *rash*,. (DENIS et al., 2019; CASADIO et al., 2020; OSÓRIO et al., 2020; REZENDE et al., 2020; WASHINGTON, 2023; REZENDE et al., 2023)

Em alguns casos, biópsias hepáticas foram capazes de detectar RNA e antígenos do YFV tipo selvagem principalmente no citoplasma de células de Kupffer,

evidenciando a presença de necroinflamação lobular com balonismo frequente dos hepatócitos, infiltrado neutrofílico leve, esteatose macro e microvascular, raros corpos apoptóticos e ocasional necrose confluyente, além de degeneração hidrópica em todas as zonas lobulares juntamente com extensa hipertrofia e hiper celularidade de células de Kupffer (CASADIO et al., 2020).

Durante reinternação destes pacientes, foram realizados testes para exclusão de hepatite auto-imune, hepatopatias inflamatórias e metabólicas e novas infecções avaliadas. Ainda que sua patogênese permaneça obscura, sugere-se que a hepatite tardia pode ser causada por lesão viral direta ou por uma resposta imune pró-inflamatória persistente. A análise de quimiocinas, citocinas e fatores de crescimento sérico sugerem um aumento expressivo em inúmeros mediadores solúveis e uma redução relevante na maioria dos biomarcadores de fase tardia, o que pode indicar que perfis alterados de mediadores inflamatórios reguladores estão associados a esse desfecho. A normalização das transaminases ocorre em algumas semanas ou meses, sem complicações adicionais aparentes e sem necessidade de medidas terapêuticas adicionais (CASADIO et al., 2020; REZENDE et al., 2020; OSÓRIO et al., 2020).

Em artigo publicado em 2023 por Rezende e colaboradores, comparando-se pacientes com diagnóstico de hepatite tardia àqueles sem o diagnóstico, não houve diferença significativa na mediana de idade (41,5 anos; faixa etária variando de 15 – 79 anos), na presença de comorbidades subjacentes presentes antes do diagnóstico de FA, nas cargas virais genômicas iniciais ou máximas dos pacientes internados e entre os achados ultrassonográficos reportados. Também não houve relação significativa com sinais e sintomas presentes no momento da admissão hospitalar que pudessem prever a hepatite tardia subsequente. Assim, a hepatite tardia não esteve associada a nenhum fator epidemiológico, clínico ou laboratorial analisado no estudo (REZENDE et al., 2023).

## 8. CAPITULO 4: Novas perspectivas terapêuticas

Um tema comum aos *Orthoflavivirus* é a ausência de terapias antivirais aprovadas para o tratamento em doenças humanas. Atualmente, não há tratamento específico definido para a FA, consistindo majoritariamente em medidas suportivas, hidratação e uso de sintomáticos; anti-inflamatórios não esteroidais devem ser evitados. Em casos severos (especialmente em pacientes com encefalopatia, injúria renal aguda e/ou disfunção hepática), cuidados em unidade de terapia intensiva, podendo ser requeridos a transfusão de hemocomponentes, terapia de substituição renal, uso profilático de drogas anticonvulsivantes para reduzir frequência das convulsões e uso de inibidores de bombas de prótons para hemorragias digestivas.(JULANDER, 2013; ESCOSTEGUY et al., 2019; BIFANI; ONG; DE ALWIS, 2020; WASHINGTON, 2023)

Tem sido sugerido que o foco seja direcionado aos agentes que possam potencialmente reduzir a imunopatologia associada à síndrome da resposta inflamatória sistêmica observada em casos fatais de febre amarela. A complexidade e falta de compreensão da resposta imune ao YFV dificultam essa perspectiva terapêutica. O uso de agentes moduladores da resposta imunológica e procedimentos como a plasmaférese demonstram grande potencial (JULANDER, 2013).

### a. Plasmaférese

Aférese refere-se ao procedimento no qual uma máquina é usada para substituir componentes sanguíneos específicos com albumina ou outro hemoderivado a fim de corrigir distúrbios autoimunes, do SNC e coagulopatias enquanto são removidas toxinas, citocinas, anticorpos ou outras substâncias nocivas. Na hepatite fulminante, apesar de ocorrer uma melhora transitória, sua realização pode ser uma ponte até que ocorra a regeneração do órgão ou que um transplante hepático seja possível(AKDOGAN et al., 2006;WASHINGTON, 2023).

Eventos terminais catastróficos associados a casos graves de FA são possivelmente relacionados a uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica e representam um campo potencial para avaliação de plasmaférese de alto volume ao remover citocinas, endotoxinas, metabólitos tóxicos e promover a reposição de fatores de coagulação.(HO et al., 2019).Embasados no protocolo publicado em 2016 por Larsen e colaboradores para o manejo da hepatite fulminante (que alcançou sucesso em 58,7% dos pacientes tratados vs 47,8% do grupo controle), e nas recomendações da *European Association for the Study of the Liver* (que demonstrou melhorar a sobrevida sem o transplante, bem como promover imunomodulação)(ESCOSTEGUY et al., 2019b), alguns hospitais adaptaram a estratégia para uso como terapia adjuvante em pacientes com insuficiência hepática aguda secundária à FA, o que resultou na redução de fenômenos hemorrágicos e em melhor recuperação neurológica (HO et al., 2019).

No entanto, esse procedimento é inviável do ponto de vista de saúde pública, dada a ausência de ensaios clínicos randomizados, a indisponibilidade de insumos e recursos humanos treinados, além da possibilidade de complicações (como sangramento e choque anafilático). Por estas razões, seu uso não é recomendado por especialista para tratamento da insuficiência hepática aguda, exceto experimentalmente em estudos clínicos (WASHINGTON, 2023).

#### b. Terapias antivirais

Um grande número de *Orthoflavivirus* têm sido alvo de pesquisas que visam o desenvolvimento de terapias antivirais. Ao longo dos anos algumas drogas foram reavaliadas para o tratamento do YFV como, por exemplo, tiopurina [ribosídeo de 6-metilmercaptipurina (6MMP)], favipiravir, ribavirina e outros antivirais contra o vírus da hepatite C (HCV), embasando-se na homologia na organização de seus genomas. Entretanto, até o momento, nenhuma terapia específica foi aprovada para o tratamento da FA e a vacinação continua como única medida disponível para os visitantes e moradores de regiões endêmicas. (JULANDER, 2013).

Para auxiliar na identificação de agentes antivirais com atividade contra YFV, vários sistemas *in vitro* e *in vivo* foram desenvolvidos. As principais áreas para intervenção

terapêutica incluem direcionamento direto de proteínas virais ou direcionamento de proteínas-chave do hospedeiro envolvidas na replicação viral e para qualquer estratégia, o melhor agente será aquele que atua por meio de sequências / regiões estruturais conservadas ou vias do hospedeiro compartilhadas e que são comuns a ampla variedade de vírus. O agente antiviral ideal possui amplo espectro de ação contra diversos outros membros da família *Flaviviridae*. Dentre os fatores limitantes ao desenvolvimento dessas terapias podem ser citados o alto custo de desenvolvimento de medicamentos, a prevalência de surtos em regiões subdesenvolvidas e janela de tratamento curta para casos agudos da doença (JULANDER, 2013) .

Análogos de nucleosídeos são drogas potenciais promissoras para o desenvolvimento de ação antiviral direta porque têm como alvo a proteína NS5, altamente conservada e com robusta atividade antiviral contra YFV *in vitro*. O desenvolvimento do pró-fármaco AT-752 (2'-fluoro-2'-C-metil guanosina) foi capaz de reduzir a viremia e melhorar o desfecho clínico de hamsters infectados com YFV, especialmente quando utilizado em até dois dias após a infecção. Embora os resultados sejam animadores, estudos adicionais para determinar a eficácia após início dos sintomas são necessários (LIN et al., 2022).

Tanto o Galidesivir quanto o Sofosbuvir, usados no tratamento da hepatite C crônica, emergem como promessas no tratamento da infecção pelo YFV ao inibir a replicação *in vitro* e *in vivo*, diminuindo a mortalidade e melhorando a condição hepática em modelos animais (BIFANI; ONG; DE ALWIS, 2020). Uma vez que o HCV e YFV apresentam altos níveis de sobreposição de sequência de aminoácidos no domínio RdRp (NS5B) resultando em uma estrutura proteica tridimensional semelhante, o desempenho dessas medicações já era esperado e se demonstram mais eficazes quando usadas precocemente, em doses mais frequentes e até mesmo como profilático em casos específicos (MENDES et al., 2019; FIGUEIREDO-MELLO et al., 2019). A diferença na eficácia da droga *in vitro* e *in vivo* pode estar relacionada ao quadro clínico grave do paciente com FA, com acometimento e falência de múltiplos sistemas. Menos tóxico e 100 vezes mais efetivo que a ribavirina na inibição do YFV, o Sofosbuvir é dotado de atividade contra outros flavivírus, bloqueando também a replicação de DENV e ZIKV (DE FREITAS et al.,

2019). Curiosamente, em adição ao efeito antiviral, a administração terapêutica do Galidesivir promoveu o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra o YFV, protegendo contra uma reinfecção, sem prejuízo ao desenvolvimento de imunidade adaptativa (JULANDER et al., 2021).

A Rifapentina é um antibiótico que inibe a RNA polimerase DNA-dependente (DdRp) a fim de bloquear uma infecção bacteriana, sendo usada principalmente no tratamento da tuberculose. Em estudo publicado em 2022 por QIAN e colaboradores foi demonstrado que as rifamicinas possuem um efeito inibitório sobre o YFV em cultura de células e em pequenos modelos animais, agindo tanto na entrada viral quanto no domínio RdRp da NS5 (inibindo a replicação do RNA viral). Além disso, a administração intragástrica da droga manifestou ótima atividade anti-YFV nos receptores de interferon I knockout (A129<sup>-/-</sup>) e tipo selvagem (C57) em camundongos. Dentre os fármacos avaliados (considerando-se a rifapentina, rifampicina, rifabutina, rifamicina e rifamixina), a rifapentina apresentou o melhor efeito terapêutico, menor toxicidade – já que seu índice seletivo (280,2) superou os outros compostos – e leve atividade supressiva contra WNV.(QIAN et al., 2022)

Os benzodiazepínicos são as drogas mais comumente administradas no combate à ansiedade e resultam em efeito sedativo, hipnótico (indução de sono), relaxante muscular, anticonvulsivante, além de possuírem outras propriedades. Sob uma perspectiva diferente, a partir da triagem de uma biblioteca interna, foi identificado um composto benzodiazepínico, 2-(S)-3-[(S)-sec-butil]-7-cloro-2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e](1,4)diazepin-1-ilacético, designado BDAA, que inibiu de forma potente a infecção por YFV e, em menor proporção, DENV sorotipo 2 ao direcionar especificamente a proteína NS4B. Sua atividade antiviral foi demonstrada em três ensaios independentes na linhagem celular de hepatoma humano Huh7.5. O BDAA causou inibição dose-dependente da expressão da proteína do envelope de YFV, da replicação do RNA e da progênie viral, conforme demonstrado em ensaios In-Cell Western, RT-qPCR e ensaios de placas, respectivamente(GUO et al., 2016).

Plantas usadas na medicina tradicional constituem importante fonte de componentes bioativos que podem ser promissores para o desenvolvimento de novos tratamentos. As espécies contempladas na família *Solanaceae* apresentam atividade antiviral que

as tornam candidatas para o desenvolvimento de novas moléculas. Em especial, o extrato alcóolico das raízes *Solanum sisymbriifolium* demonstrou atividade virucida *in vitro* contra DENV e YFV devido à presença de três saponinas encontradas no composto, sugerindo também baixa citotoxicidade e uma potencial efetividade contra outras espécies (FIGUEIREDO et al., 2021).

Cabe ainda especular acerca da possibilidade de uso de anticorpos monoclonais humanos (mAb) (bem como outros tipos de moléculas com atividade neutralizante) que não apenas são reativos contra diferentes inóculos de YFV, mas também representam um potencial terapêutico para outros *Orthoflavivirus*. Sob essa perspectiva, o desenvolvimento de mAb humano (YFV-136) contra o envelope foi reportado, demonstrando potente atividade neutralizadora (concentração inibitória 50% [IC<sub>50</sub>] de 10ng/mL) em ensaios *in vitro* pré e pós fixação e melhorando o desfecho dos espécimes em modelo animal; a despeito disso foi evidenciada sua interferência com a etapa de fusão da membrana tanto com o inóculo vacinal 17D. Estudos semelhantes foram feitos nesse sentido com vários outros mAbs, em particular, um mAb denominado TY014, já testado em ensaio de fase Ia/Ib que expressou bom perfil de segurança e eficácia em limitar drasticamente a entidade e duração da viremia em humanos saudáveis voluntários inoculados com a subestirpe da vacina YF17D-204 viva atenuada; sua limitação, entretanto, está no seu uso em “apenas” 24 horas após exposição viral. De modo semelhante, o mAb 2C9 murino DII-específico e o mAb murino-humano quimérico 2C9-clgG exibiram atividade terapêutica quando administrados um dia após a infecção em camundongos com deficiência de receptor alfa/beta/gama de interferon desafiados com a vacina YF17D-204 e contra infecção virulenta por YFV em modelo com hamsters imunocompetentes. O mAb 5A, por sua vez, demonstrou neutralização eficiente (IC<sub>50</sub> 19ng/mL e 8ng/mL, pré e pós fixação respectivamente) e bloqueio parcial da fusão dependente de pH do YFV-17D com lipossomas (que pode ter sua absorção limitada em diferentes tipos celulares), inibindo a infecção por múltiplos mecanismos (DOYLE et al., 2022; LU et al., 2019).

A proteína quinase ativada por mitógeno (MEK) e Src são quinases celulares que participam da proliferação, desenvolvimento, diferenciação e sobrevivência celular e também são importantes para a replicação de vários vírus. O inibidor MEK1/2U0126

e os inibidores de Src (dasatinibe e saracatinibe), inicialmente utilizados em tratamento oncológico, foram identificados como potenciais compostos contra o DENV. Em estudo publicado em 2021 por Valencia e colaboradores, inibidores MEK1/2 (selumetinib e trametinib) e inibidores Src (saracatinib e bosutinib) foram testados contra ZIKV, DENV e YFV. A atividade antiviral destas drogas foi avaliada com base na redução de unidades formadoras de placas em culturas de células. Todos os compostos apresentaram ação antiviral, porém o Trametinib foi o mais seguro e eficaz contra todos os vírus analisados podendo ser um tratamento potencial para as infecções por *Orthoflavivirus* (VALENCIA et al., 2021).

## 9. CONCLUSÕES FINAIS

A febre amarela é uma arbovirose reemergente, ainda negligenciada, com elevada taxa de mortalidade, potencial epidêmico e que persiste como uma ameaça à saúde global. A epidemia ocorrida entre 2017 – 2018, apesar de seu impacto negativo, resultou numa oportunidade excepcional para aquisição de novos conhecimentos. Entretanto, apesar dos numerosos estudos e artigos publicados, ainda pairam incertezas acerca do tema e pesquisas adicionais se tornam fundamentais para sua melhor compreensão.

A descrição de novos achados clínicos e evidências do acometimento sistêmico demonstram a complexidade da doença, sendo possível inferir que o inóculo viral e a intensidade da resposta imune do hospedeiro são decisivos no desfecho do paciente. Adicionalmente, no contexto da possibilidade de hepatite tardia, cabe ressaltar a importância do acompanhamento ambulatorial destes pacientes.

Por se tratar de doença indistinguível de outras febres hemorrágicas e, por isso, com diagnóstico por vezes tardio, é primordial o desenvolvimento de tratamento efetivo e com janela de tempo mais ampla. Novas estratégias terapêuticas vêm sendo avaliadas, ainda demandando testes clínicos. No momento, a grande expectativa se encontra nas medicações já vigentes para o tratamento de outros *Orthoflavivirus*, que demonstraram segurança e eficácia, como o Sofosbuvir. Ainda assim, a base para a prevenção da recrudescência da febre amarela continua sendo uma cobertura vacinal adequada.

## 10. REFERÊNCIAS

- AKDOGAN, M. et al. The effect of total plasma exchange on fulminant hepatic failure. **Journal of Clinical Apheresis**, v. 21, n. 2, p. 96–99, jul. 2006.
- BAILEY, A. L. et al. Consumptive coagulopathy of severe yellow fever occurs independently of hepatocellular tropism and massive hepatic injury. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 117, n. 51, p. 32648–32656, 22 dez. 2020.
- BIFANI, A. M.; ONG, E. Z.; DE ALWIS, R. Vaccination and Therapeutics: Responding to the Changing Epidemiology of Yellow Fever. **Current Treatment Options in Infectious Diseases**, v. 12, n. 4, p. 398–409, dez. 2020.
- BRANDÃO-DE-RESENDE, C. et al. Characterization of Retinopathy among Patients with Yellow Fever during 2 Outbreaks in Southeastern Brazil. **JAMA Ophthalmology**, v. 137, n. 9, p. 996–1002, 1 set. 2019.
- BURDMANN, E. A. **Flaviviruses and Kidney Diseases. Advances in Chronic Kidney Disease** W.B. Saunders, , 1 maio 2019a.
- BURDMANN, E. A. **Flaviviruses and Kidney Diseases. Advances in Chronic Kidney Disease** W.B. Saunders, , 1 maio 2019b.
- CASADIO, L. et al. Late-Onset Relapsing Hepatitis Associated with Yellow Fever. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 21, p. 2059–2061, 21 maio 2020.
- CAVALCANTE, K. R. L. J.; TAUIL, P. L. Características epidemiológicas da febre amarela no Brasil, 2000-2012. **Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, v. 25, n. 1, p. 11–20, 1 jan. 2016a.
- CAVALCANTE, K. R. L. J.; TAUIL, P. L. Características epidemiológicas da febre amarela no Brasil, 2000-2012. **Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, v. 25, n. 1, p. 11–20, 1 jan. 2016b.
- CHAUHAN, L. et al. **Nervous System Manifestations of Arboviral Infections. Current Tropical Medicine Reports** Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, , 1 dez. 2022.
- CHILDS, M. L. et al. Mosquito and primate ecology predict human risk of yellow fever virus spillover in Brazil. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 374, n. 1782, 30 set. 2019.
- CHONG, H. Y. et al. **Flavivirus infection—A review of immunopathogenesis, immunological response, and immunodiagnosis. Virus Research** Elsevier B.V., , 1 dez. 2019.

CI, Y.; SHI, L. **Compartmentalized replication organelle of flavivirus at the ER and the factors involved.** *Cellular and Molecular Life Sciences* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, , 1 jun. 2021.

COUTO-LIMA, DI. et al. Potential risk of re-emergence of urban transmission of Yellow Fever virus in Brazil facilitated by competent Aedes populations. *ScientificReports*, v. 7, n. 1, 1 dez. 2017.

DE FREITAS, C. S. et al. Yellow fever virus is susceptible to sofosbuvir both in vitro and in vivo. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 13, n. 1, 2019.

DE OLIVEIRA, G. M. M.; FERREIRA, R. M. **Yellow fever and cardiovascular disease: An intersection of epidemics.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* Arquivos Brasileiros de Cardiologia, , 1 mar. 2018.

DE REZENDE, I. M. et al. Yellow fever virus genotyping tool and investigation of suspected adverse events following yellow fever vaccination. *Vaccines*, v. 7, n. 4, 1 dez. 2019.

DE REZENDE, I. M. et al. Yellow Fever Molecular Diagnosis Using Urine Specimens during Acute and Convalescent Phases of the Disease. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 60, n. 8, 1 ago. 2022.

DENIS, B. et al. Hepatitis Rebound after Infection with Yellow Fever Virus. *Emerging Infectious Diseases*, v. 25, n. 6, jun. 2019.

DEY, D. et al. **Structural and biochemical insights into flavivirus proteins.** *Virus Research* Elsevier B.V., , 15 abr. 2021.

DOYLE, M. P. et al. Isolation of a Potently Neutralizing and Protective Human Monoclonal Antibody Targeting Yellow Fever Virus. *mBio*, v. 13, n. 3, 1 jun. 2022.

ENGELMANN, F. et al. Pathophysiologic and Transcriptomic Analyses of Viscerotropic Yellow Fever in a Rhesus Macaque Model. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 8, n. 11, 2014.

ESCOSTEGUY, C. C. et al. Yellow fever: Profile of cases and factors associated with death in a hospital in the State of Rio de Janeiro, 2017-2018. *Revista de Saude Publica*, v. 53, 2019a.

ESCOSTEGUY, C. C. et al. Yellow fever: Profile of cases and factors associated with death in a hospital in the State of Rio de Janeiro, 2017-2018. *Revista de Saude Publica*, v. 53, 2019b.

ESTOFOLETE, C. F. et al. Flavivirus infection associated with cerebrovascular events. *Viruses*, v. 12, n. 6, 1 jun. 2020.

FERNANDO DA COSTA VASCONCELOS, P.; FERNANDO DA COSTA VASCONCELOS AV ALMIRANTE, P. **Rev Saúde Pública Yellowfever in Brazil: thoughts and hypotheses on the emergence in previously free areas** Febre

**amarela no Brasil: reflexões e hipóteses sobre a emergência em áreas previamente livres.** [s.l.: s.n.]. Disponível em: <[www.scielo.br/rsp](http://www.scielo.br/rsp)>.

FIGUEIREDO, G. G. et al. Steroidal saponins from the roots of *Solanum sisymbriifolium* Lam. (Solanaceae) have inhibitory activity against dengue virus and yellow fever virus. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 54, n. 7, 2021.

FIGUEIREDO-MELLO, C. et al. Efficacy of sofosbuvir as treatment for yellow fever: Protocol for a randomised controlled trial in Brazil (SOFFA study). **BMJ Open**, v. 9, n. 11, 1 nov. 2019.

GARDNER, C. L.; RYMAN, K. D. **Yellow fever: A reemerging threat.** **Clinics in Laboratory Medicine**, mar. 2010.

GUBLER, D. J. The changing epidemiology of yellow fever and dengue, 1900 to 2003: Full circle? **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 27, n. 5, p. 319–330, set. 2004.

GUO, F. et al. A Novel Benzodiazepine Compound Inhibits Yellow Fever Virus Infection by Specifically Targeting NS4B Protein. **Journal of Virology**, v. 90, n. 23, p. 10774–10788, dez. 2016.

HENDY, A. et al. Microclimate and the vertical stratification of potential bridge vectors of mosquito-borne viruses captured by nets and ovitraps in a central Amazonian forest bordering Manaus, Brazil. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 1 dez. 2021.

HO, Y. L. et al. Severe yellow fever in Brazil: Clinical characteristics and management. **Journal of Travel Medicine**, v. 26, n. 5, 2 jul. 2019.

ICTV. **International Committee on Taxonomy of Viruses.** [s. l.], 2023. Disponível em: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>. Acesso em: 27 de setembro de 2023.

ILACQUA, R. C. et al. Reemergence of Yellow Fever in Brazil: The Role of Distinct Landscape Fragmentation Thresholds. **Journal of Environmental and Public Health**, v. 2021, 2021.

JOHANSSON, M. A. et al. Incubation periods of yellow fever virus. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 83, n. 1, p. 183–188, jul. 2010.

JULANDER, J. G. **Experimental therapies for yellow fever.** **Antiviral Research** Elsevier B.V., , 2013.

LI, M. et al. **Rift Valley Fever Virus and Yellow Fever Virus in Urine: A Potential Source of Infection.** **Virologica Sinica** Science Press, , 1 jun. 2019.

LIN, K. et al. AT-752, a double prodrug of a guanosine nucleotide analog, inhibits yellow fever virus in a hamster model. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 16, n. 1, 1 jan. 2022.

LOPES, R. L. et al. **Kidney involvement in yellow fever: A review.** *Revista do Instituto de Medicina Tropical de SaoPaulo*Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo, , 2019.

LU, X. et al. Double Lock of a Human Neutralizing and Protective Monoclonal Antibody Targeting the Yellow Fever Virus Envelope. **Cell Reports**, v. 26, n. 2, p. 438- 446.e5, 8 jan. 2019.

MENDES, É. A. et al. Sofosbuvir inhibits yellow fever virus in vitro and in patients with acute liver failure. **Annals of Hepatology**, v. 18, n. 6, p. 816–824, 1 nov. 2019.

MERLE, H. et al. **Ocular manifestations of emerging arboviruses: Dengue fever, Chikungunya, Zika virus, West Nile virus, and yellow fever.** *JournalFrancais d’Ophtalmologie*Elsevier Masson SAS, , 1 jun. 2018.

MS. **Situaçãoepidemiológica da febre amarela no monitoramento 2017/2018.** [s. l.], 2023 Disponível em: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/febre-amarela-em-humanos-e-primatas-nao-humanos>. Acesso em 17 de maio de 2023.

MONATH, T. P. **Treatmentofyellowfever.** *Antiviral Research*, abr. 2008.

MONATH, T. P.; VASCONCELOS, P. F. C. Yellow fever. **Journal of Clinical Virology**, v. 64, p. 160–173, 1 mar. 2015.

OSÓRIO, F. M. F. et al. Hepatitis relapse after yellow fever infection: Is there another wave? **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, p. 1–3, 2020.

PAIXÃO, G. M. M. et al. CardiacInvolvementbyYellowFever(fromthe PROVAR+ Study). **American Journal of Cardiology**, v. 123, n. 5, p. 833–838, 1 mar. 2019.

PIERSON, T. C.; DIAMOND, M. S. **The continued threat of emerging flaviviruses.** *Nature Microbiology*Nature Research, , 1 jun. 2020.

QIAN, X. et al. Rifapentine is an entry and replication inhibitor against yellow fever virus both in vitro and in vivo. **Emerging Microbes and Infections**, v. 11, n. 1, p. 873–884, 2022.

QUARESMA, J. A. S. et al. Revisiting the liver in human yellow fever: Virus-induced apoptosis in hepatocytes associated with TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  and NK cells activity. **Virology**, v. 345, n. 1, p. 22–30, 5 fev. 2006.

QUARESMA, J. A. S. et al. **Immunity and immune response, pathology and pathologic changes: Progress and challenges in the immunopathology of yellow fever.** *Reviews in Medical Virology*, set. 2013.

REUSKEN CBEM, K. M. G. K. C. K. M. K. D. B. W. P. S. Urine as Sample Type for Molecular Diagnosis of Natural Yellow Fever Virus Infections. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 55, p. 3294–3296, nov. 2017.

REZENDE, I. M. DE et al. Wild-type Yellow fever virus in cerebrospinal fluid from fatal cases in Brazil, 2018. **Frontiers in Virology**, v. 2, 9 set. 2022.

REZENDE, I. M. DE et al. Characterization and Investigation of Risk Factors for Late-Relapsing Hepatitis after Yellow Fever. **Clinical Infectious Diseases**, v. 77, n. 4, p. 565–573, 15 ago. 2023.

REZENDE, I. M. et al. Late-relapsing hepatitis after yellow fever. **Viruses**, v. 12, n. 2, 2020.

RODHAIN, F. **Yellow fever: A brief history of a tropical Virosis**. Presse Medicale Elsevier Masson s.r.l., , 1 set. 2022.

SACCHETTO, L. et al. **Re-emergence of yellow fever in the neotropics - Quo vadis?** **Emerging Topics in Life Sciences** Portland Press Ltd, , 1 dez. 2020.

SALOMÓN, O. D.; ARIAS, A. R. DE. The second coming of urban yellow fever in the Americas: looking the past to see the future. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 94, n. 2, 2022.

SHINDE, D. P. et al. **Yellow Fever: Roles of Animal Models and Arthropod Vector Studies in Understanding Epidemic Emergence**. **Microorganisms** MDPI, , 1 ago. 2022.

SILVA, N. I. O. et al. **Recent sylvatic yellow fever virus transmission in Brazil: The news from an old disease**. **Virology Journal** BioMed Central Ltd., , 23 jan. 2020.

TUBOI, S. H. et al. Clinical and epidemiological characteristics of yellow fever in Brazil: analysis of reported cases 1998-2002. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 101, n. 2, p. 169–175, fev. 2007.

VALENCIA, H. J. et al. Evaluation of kinase inhibitors as potential therapeutics for flavivirus infections. **Archives of Virology**, v. 166, n. 5, p. 1433–1438, 1 maio 2021.

VAN LEUR, S. W. et al. **Pathogenesis and virulence of flavivirus infections**. **Virulence** Taylor and Francis Ltd., , 2021.

VIANELLO, S. et al. Ocular Findings in Yellow Fever Infection. **JAMA Ophthalmology**, v. 137, n. 3, p. 300–304, 1 mar. 2019.

WAGGONER, J. J.; ROJAS, A.; PINSKY, B. A. Yellow fever virus: Diagnostics for a persistent arboviral threat. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 56, n. 10, 1 out. 2018.

WASHINGTON, D. C. **CLINICAL MANAGEMENT OF YELLOW FEVER IN THE REGION OF THE AMERICAS EXPERIENCES AND RECOMMENDATIONS FOR HEALTH SERVICES**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.paho.org/en/publications/permissions-and-licensing>>.

WEAVER, S. C.; REISEN, W. K. **Present and future arboviral threats. Antiviral Research**, fev. 2010.

WHO. **Yellow fever Outbreak Toolbox**. [s. l.], 2023 Disponível em [:https://www.who.int/emergencies/outbreak-toolkit/disease-outbreak-toolboxes/yellow-fever-outbreak-toolbox](https://www.who.int/emergencies/outbreak-toolkit/disease-outbreak-toolboxes/yellow-fever-outbreak-toolbox). Acesso em: 05 de abril de 2023

XAVIER, A. R. et al. Yellow fever: Laboratorial diagnosis and clinical manifestations. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 54, n. 5, p. 296–305, 1 set. 2018.