



International Journal of Virology and Diseases (ISSN:2637-6709)



YELLOW FEVER: A BRIEF THEORETICAL REFERENCE

Jaqueline Pereira de Lima^{1*}; Ana Paula Rocha da Costa²

ABSTRACT

The yellow fever is treated of a disease infectious endemic sharp viral of origins in Africa and in areas in South America. According to OMS (World Organization of the Health), they are dear annually 200.000 cases of the disease. The etiological agent of the yellow fever belongs to the family Flaviridae and to the gender Flavivirus, which is the responsible for other diseases in the man. The treatment of the yellow fever is constituted with uses of painkillers and antitêrmicos with attention specifics of acid acetilsalicílico and flowed in the pictures hemorrágicos. This work intended to accomplish a bibliographical revision on the yellow fever. Now there are several indicative factors of reurbanização of the disease, the incidence of the virus happens in endemic areas, infecting the man and his/her natural host

Keyword: yellow fever, I diagnose vaccination.

*Correspondence to Author:

Jaqueline Pereira de Lima; Ana Paula Rocha da Costa

How to cite this article:

Jaqueline Pereira de Lima; Ana Paula Rocha da Costa. YELLOW FEVER: A BRIEF THEORETICAL REFERENCE. International Journal of Virology and Diseases, 2019, 2:8

 eSciPub
eSciPub LLC, Houston, TX USA.
Website: <https://escipub.com/>

INTRODUCTION

Yellow fever is an acute viral hemorrhagic disease, transmitted by infected mosquito. The term "yellow" is related to skin tone, which becomes the result of jaundice that affects some patients. The yellow fever virus is an arbovirus of the genus *Flavivirus*, family *Flaviviridae*. Its transmission is through the *Aedes* mosquitoes as *Haemagogus* and *Sabethes*. Once the individual contracts yellow fever, the incubation period of the disease is three to six days, and may reach 10-15 days (MILK; ERRANTE, 2017).

Symptoms of yellow fever in severe cases can lead to hepatic and hemorrhagic renal impairment in 50% of patients. The diagnosis of yellow fever is made by virological techniques, identification of viral antigens and viral RNA, and by serological methods, immunoenzymatic assays and hemagglutination inhibition (BRAZIL, 2017).

According to Brito et al, (2014) yellow fever prophylaxis is based on vector control, the vaccine application contains a level of antibodies that provide lifelong protection. (CIMERMAN, 2017).

METHODOLOGY

The methodological design follows the principles of a literature review from 2003 to 2018, the research was developed from already prepared material consisting of articles, books, online texts.

Also included were consultations to selected journals and selected scientific articles from Fiocruz with recent research and databases from Scielo (Scientific Electronic Library Online). The research was limited to articles in English and Portuguese.

THEORETICAL FOUNDATION

Yellow fever concept

Yellow fever is an endemic acute viral infectious disease of origins in Africa and regions in South America. According to the World Health Organization (WHO), an estimated 200,000 cases of the disease annually. The etiological

agent of yellow fever belongs to the family *Flaviridae* and the genus *Flavivirus*, which is responsible for other diseases in humans, such as dengue and yellow fever. Main transmission species The main transmission vectors of yellow fever are from the genera *Aedes*, *Haemagogus* and *Sabethes*. (NORONHA; CAMACHO, 2017).

The treatment of yellow fever is constituted by the use of analgesics and antipyretics with specific attention to acetylsalicylic acid and hemorrhagic derivatives. The use of diuretics such as furosemide should be applied in cases of origin of blood coagulation and liver disease (LEITE; ERRANTE, 2017).

It is an arbovirus divided into two epidemiological areas: urban and wild areas, where differences occur in transmitters in their habitat and hosts. The yellow fever virus has a genome consisting of single stranded RNA, the complete genome has 10,862 nucleotides encoding 3.4 amino acids, these proteins express the regulation of the virus. (VASCONCELOS, 2003). Considering the severity that the disease can assume, and the epidemiological variations.

Epidemiological Characteristics in the World, Brazil and Pernambuco:

The virus that causes yellow fever in Africa has been and is currently the subject of studies and research. Through molecular techniques, which confirmed cases in Africa (in addition to cases in Africa there was expansion in other countries). In 1648 in Yucatón in Mexico. In Europe it had manifested itself before the 1700s, but in 1730, in the Iberian Peninsula there was the first epidemic causing 2200 people killed (CAVALCANTE; TAUIL, 2017).

However, in Africa, Angola, in December 2015 there were 37 cases and 14 deaths, with the continuation and expansion of the disease in Luanda, vaccination of more than 6 million people. In 2016 doses of anti-yam vaccine were distributed in Angola, Congo and Uganda. Yellow fever has shifted from Central and East Africa (CAVALCANTE; TAUIL, 2017).

In the nineteenth century in the United States were affected several people with the epidemic where the disease was taken by ships from the Indies and the Caribbean (Rodrigues, 2003). About 400 years ago boats from Africa brought slaves with the disease. From 1880 to 1888, 52,000 worked in the city of Veracruz in Mexico where 50 mores hit by yellow fever were recorded. (BENCHEMOL, 2007).

In Brazil the first case of yellow fever appeared in Pernambuco, in 1685, where it remained 10 years ago. Brazil is a country with the largest area susceptible to yellow fever due to its tropical climate and forests, facilitating the proliferation of episodic outbreaks. In the twentieth century yellow fever was reported as a serious public health problem (COSTA et al, 2011).

In the state of Bahia there were 900 deaths in 1692. During this period there were major campaigns in the country to eradicate the disease. In 1903 Oswaldo Cruz in Rio de Janeiro intensified epidemiological surveillance and was gradually controlled (COSTA, 2011).

In December 2016, Brazil experienced the reintroduction of the yellow-wild transmission virus. In southeastern regions, as well as Rio de Janeiro and São Paulo, 448 cases and 144 confirmed deaths were recorded from December 2016 to March 2017. The state of Minas Gerais recorded 349 cases and 118 deaths, surpassing the 2012 data, where there were 101 cases and 41 deaths in the state (CAVALCANTE; TAUIL, 2017).

In the states of Rio de Janeiro and Espírito Santo recorded 93 cases and 22 deaths, 3 confirmed cases and 1 death. The occurrence of deaths also from monkeys with laboratory confirmation of virus infection, adopted measures of risk of reurbanization and infection control by *Aedes aegypti*. Diseases help between January and April, when environmental factors lead to increased vector density (CAVALCANTE; TAUIL, 2017).

According to Grobe (2018) In Brazil there are great risks of vector expansion of yellow fever species, given the vegetation cover in several states, as well as immense river cover.

In Brazil, three epidemiological risk areas of yellow fever are admitted, endemic area, transition area and free area. Endemic area is the area where the virus circulates between natural hosts (mainly monkeys), as well as humans being accidentally infected by wild vectors. Transition area is the transitional area encompassing the northeastern states of Minas Gerais, São Paulo, Paraná, west of Santa Catarina and northwest of Rio Grande do Sul. In these states there was intense circulation of the virus, but with the growing deforestation, the ecological niche of the vectors was sporadically evidenced. Free areas are areas where the yellow virus does not circulate, such as northeast, southeast and south (BRAZIL, 2013). Yellow fever transmission in Brazil occurs in two cycles:

1. Urban Cycle: In this cycle the infected and viremic phase man himself acts as amplifier and spreader of virus in the population. The infected patient will develop viremia, can express the disease and serve as a source of infection so in this cycle the man himself becomes the disseminator, because he infected will make the virus infected blood viremic.

2. Wild Cycle: were recognized according to the region where the most important transmitters occur in the Americas are *Haemagogus janthinomys*. Insects are lifelong transmitters, unlike monkeys and men who act as hosts. Exceptions have been found for species of other genera infected with *Aedes aegypti* virus, *Aedes Haemagogus* and each with a single isolation (VASCONCELOS, 2003). The main transmitter of yellow fever is the *Haemagogus* species, because it has a greater geographical distribution with wild habits and its ecological niche (forests) is primatophilous, feeds on monkeys and secondly on humans and performs its activities during the daytime, when workers are active. Its main habitat is treetops. This

transmitter is the main yellow fever transmitter in Brazil and throughout South America, considered as an endemic region (MARINHO et al, 2017).

The objectives of epidemiological control of yellow fever in Brazil are to reduce the number of wild cases and to maintain the elimination of urban cases and to detect the circulation of yellow fever virus are measures of disease control (BRASIL, 2013).

Vector and Transmission Form

In both epidemiological forms, the mosquito vectors are the *Aedes aegypti* virus transmitter in urban areas and the genera *Haemagogus* and *Sabethes*, in wild transmission, these vectors live in tree tops and their main host are monkeys. Virus infection is through the bite of infected transmitting mosquitoes (BRAZIL, 2006).

The period of transmissibility begins 24 to 48 hours before the onset of symptoms, up to 3 to 5 days after the onset of symptoms. The viremia period is the period in which man is infected by transmitting mosquitoes. The mosquito, after being infected, is capable of transmitting the disease throughout its life. (BRAZIL, 2006).

Following the introduction of the amarilic virus into the circulation by the transmitter bite, the virus reaches regional lymph nodes and disappears from circulation within 24 hours. The amarilic virus infects lymphoid cells and macrophages, performing the replicative cycle, are carried by the lymphatic vessels into the bloodstream, initiating the viremia period, and through the liver pathway reach the liver. This period accompanies fever, is the beginning of the period in which human blood becomes infective for uninfected vectors (Leite; ERRANTE, 2017).

Monkeys are the main hosts of yellow fever virus in nonhuman primates. They are infected by the wild cycle vector, after the bite the monkey is infected with the yellow fever virus, thus being a transmitter to other vectors and reservoirs of the yellow fever virus (BRAZIL, 2013). In Brazil there

were a large number of wild yellow fever transmissions from 1982 to 2004.

One of the yellow fever transmission routes is the transplacental route. It occurs in cases of asymptomatic forms, that is, that present few symptoms in mild clinical cases that occur in young children, where the mothers were vaccinated and transmitted transplacentally during pregnancy with IgG antibodies. The Indians are also included in the group that the mild form of the yellow virus is transmitted because they receive maternal immunity, and throughout their lives (MORAES, 2009).

Yellow Fever Diagnosis

Diagnosis of yellow fever is performed by examination of virus culture, detection of viral antigens and viral RNA, and by specific antibody serological methods by the MaC Elisa method, IgM capture in enzyme assay or serological conversion in inhibition tests. hemagglutination (IH). Systems used for virus isolation may be in newborn mice or cell culture (Vero cells, clone C6 / 36). After sample inoculation from the 5th to the 7th day of culture the viral sample is identified in indirect immunofluorescence tests using monoclonal antibodies or complement fixation tests (GROBE, 2018).

MAC ELISA is the serological method that detects specific IgM and can give a rapid presumptive diagnosis with a serological sample if it is from the patient on the 5th day of illness. The presence of IgM may be due to recent infection (2-3 months or current current), hence the clinical and epidemiological importance for the interpretation of laboratory results. To identify a patient recently infected with the amarilic virus, the antibodies will have 4 times or more in the convalescent sample compared to the acute phase sample titers (Leite; Errante, 2017).

In cases of patients who die, specific antigens may be detected by immunohistochemistry in buffered formalin - preserved liver tissues 25 or the RT - PCR viral genome of the blood (cells

and serum) and liver preserved under refrigeration may be detected.

The viral genome in cases of inconclusive serological tests: a patient's urine sample or semen is collected after PCR sequencing, the virus is found, this test contributes to false negative results, as well as decreased disease outbreaks (COSTA, 2011).

Non-specific tests may also be helpful in diagnosing yellow fever. One of the tests first requested for yellow fever is the blood count at the beginning of the disease, there is leukopenia with neutropenia and lymphocytosis with values of 3,000 to 4,000 cells per mm³ of blood. Patient leukograms inhibit 1,000 to 2,000 leukocytes / mm³ (CAVALCANTE, 2014).

There is also 20,000 / mm³ thrombocytopenia of blood. Along with this clinical picture comes jaundice (from this yellowish color of the skin and sclera of the eyes and fever, the name of the disease results).

Around the 5th to the 7th day there is renal failure, which decreases the urinary volume, progresses to diuresis due to acute tubular necrosis. It is in this period that the deaths occur. In cases where jaundice is severe and serum bilirubin levels are very high, encephalopathy is frequent and is a sign of poor prognosis, but most patients die either from hepato-renal insufficiency or from bleeding. (SAAD; BARATA, 2016).

The problem in patients cases if it is bitten by the vector shortly after being vaccinated, there are patients who occur hypersensitivity reactions because they have allergic reaction to albumin the protein found in the egg, since the vaccine contains this protein (BRAZIL, 2013).

According to the procedure and methodology of studies, seeking to improve the identification of the virus, in regions the virus genome and the vaccine strain are different and can thus detect the virus and the vaccine strain, the reaction is performed in the same reaction, thus ensuring that there will be no adverse vaccine reaction. (BRITO et al, 2014).

The protocol of this research methodology the wild virus and the vaccine virus with high sensitivity and diagnostic specificity, to ensure reactions in patients were conducted experiments with more than 40 different viruses, the development of the method becomes unprecedented due to the high specific sensitivity and differentiates wild virus from vaccine virus and quantifies the viral load in the sample. This new RT-PCR diagnosis allows real-time sequencing results to be completed from 1 hour to 2 hours (BISPO, 2017).

Vaccination

According to the Ministry of Health, since 2017, more than 68 million doses of the vaccine have been distributed in Brazil. In March 2018, the Ministry announced that the entire national territory by 2019 will be contemplated with the vaccine. The vaccine is safe and effective, but there are patients who have adverse reactions. Reflecting in these patients that the Oswaldo Cruz Institute (IOC / Fiocruz) has developed a molecular diagnosis that aims to research whether the patient has circulating wild virus or attenuated virus in the production of the vaccine (BRAZIL, 2013).

The yellow fever vaccine has been produced in Brazil since 1937. Post-vaccination seropositivity and yellow fever control in the Americas and Africa Conform the effects of vaccination. The WHO, in the duration of immunity against yellow fever, began in 2013 to indicate a single dose of vaccine to provide lifelong protection. The vaccine was given to children aged 6 months in Amazonas and in transition areas from 9 months. The immunogenicity of yellow fever vaccine is high, with 97.5% seroconversion in adults (CIRMERMAN, 2017).

Hypersensitivity reactions may occur within the first two hours after vaccination (rash, urticaria, bronchospasm). The vaccine components consist of egg proteins, gelatin, kanamycin and aerithromycin. The events that occur usually result from errors of vaccine maladministration. (BRAZIL, 2017).

FINAL CONSIDERATIONS

This paper aimed to perform a literature review on yellow fever. Currently there are several factors indicative of the reurbanization of the disease, the incidence of the virus occurs in endemic areas, infecting man and his natural host, the monkey. Thus, vaccination becomes the only prevention method that the entire population obtains for the eradication of yellow fever, so rapid and accurate diagnosis contributes to the monitoring of infected patients.

Anti-amaryllic vaccine coverage varies by region, being contemplated in endemic areas, but poor in indeneal areas in difficult access. Epidemiological surveillance needs to be improved by performing infectious examinations in large urban centers and implementing strategies that make the risk of yellow fever infection viable. The complexity of urban areas, high population concentration, as well as aggravation of the problem with urban waste and riparian forests, treatment with water supply becomes restricted control of these vectors. There is a high concern about the emergence of new outbreaks of yellow fever.

REFERENCES

1. BENCHIMOL, Jaime. A vacina contra a febre amarela: uma longa história inacabada. In: Inovação em saúde: dilemas e desafios de uma instituição pública. p. 19-52. 2007.
2. BISPO, Ana. Fiocruz promove inovação no diagnóstico molecular de febre amarela.03.04.2017, disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-promove-inovacao-no-diagnostico-molecular-de-febre-amarela> Acesso em: 14.03.2018.
3. BRAISL. Ministério da saúde ,2017. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/42327-ministerio-da-saude-atualiza-casos-de-febre-amarela> Acesso em: 09.09.2018.
4. BRASIL. ANVISA. Resolução RDC n 19 de abril de 2013, Ministério da Saúde. Agência Nacional de vigilância Sanitária-Anvisa. Disponível em: bsms.saude.gov.br. Acesso em: 08.02.2018.
5. BRASIL, Ministério da saúde febre amarela 2006 Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/> Acesso em: 17.09.2018.
6. BRITO, et al. Lucas bifano mendes. Febre amarela: uma revisão de literatura. Braz. J. Surg.

- Clin. Res. V.8, n.3, pp.61-65 Set - Nov 2014.Disponível em: [/www.mastereditora.com.br/periodico/20141101_221620.pdf](http://www.mastereditora.com.br/periodico/20141101_221620.pdf) acesso em: 14.09.2018.
7. CAVALCANTE, Karina Ribeiro Leite Jardim. Características epidemiológicas da febre amarela no Brasil no período de 2000 a 2014. Trabalho de Conclusão de Curso ,2014.
8. CAVALCANTE, Karina Ribeiro Leite Jardim; TAUIL, Pedro Luiz. Risco de reintrodução da febre amarela urbana no Brasil. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 26, p. 617-620, 2017.
9. CIMERMAN, Sergio. Sociedade Brasileira de infectologia. Associação Médica Brasileira.2017 Disponível em: <https://www.infectologia.org.br/> Acesso em: 12.10.2018.
10. COSTA, Zouraide Guerra Antunes et al. Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil. Revista Pan-Amazônica de Saúde, v. 2, n. 1, p. 11-26, 2011.
11. GROBE. Rafaela, febre amarela a movimentação de pessoas infectadas propaga a febre amarela a diferentes lugares. EDIÇÃO Nº 01 - ano xv - janeiro | 2018. Disponível em: 14.09.2018.
12. LEITE, Alberto Andrade; ERRANTE, Paolo Ruggero. Aspectos clínicos, prevenção e epidemiologia da Febre Amarela no Brasil. UNILUS Ensino e Pesquisa, v. 14, n. 34, p. 169-184, 2017. Disponível em: <http://revista.lusiada.br/index.php/ruep/article/view>
13. MARINHO. AKBB et al. Vacina contra a febre amarela: reações adversas e populações de risco. Arq Asma Alerg Imunol – Vol. 1. Nº 3, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20170035> Acesso em:12.04.2018.
14. MORAES. Ana Lucia Goulart. Participação de primatas não-humanos como fonte de infecção da febre amarela (ciclo silvestre). Trabalho de Conclusão de Curso; 2009.
15. NORONHA, Tatiana Guimarães de; CAMACHO, Luiz Antonio Bastos. Controvérsias sobre a ampliação das áreas com vacinação de rotina contra a febre amarela no Brasil. Cadernos de Saúde Pública, v. 33, p. e00060917, 2017.
16. SAAD, Leila Del Castillo; BARATA, Rita Barradas. Surtos de febre amarela no estado de São Paulo, 2000-2010. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 25, p. 531-540, 2016.
17. VASCONCELOS, Pedro Fernando. Febre amarela. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 36, n. 2, p. 275-293, 2003.

FEBRE AMARELA: UM BREVE REFERENCIAL TEÓRICO

RESUMO

A febre amarela trata-se de uma doença infecciosa viral aguda endêmica de origens na África e em regiões na América do Sul. Segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde) são estimados anualmente 200.000 casos da doença. O agente etiológico da febre amarela pertence à família Flaviridae e ao gênero Flavivirus, a qual é o responsável por outras doenças no homem. O tratamento da febre amarela é constituído com usos de analgésicos e antitérmicos com atenção específica de ácido acetilsalicílico e derivados nos quadros hemorrágicos. Este trabalho teve o intuito de realizar uma revisão bibliográfica sobre a febre amarela. Atualmente há vários fatores indicativos de reurbanização da doença, a incidência do vírus ocorre em áreas endêmicas, infectando o homem e seu hospedeiro natural, o macaco. Sendo assim a vacinação torna-se o único método de prevenção que toda a população obtém para a erradicação da febre amarela, o diagnóstico rápido e preciso contribui para o acompanhamento de pacientes infectados.

Palavras-chaves: febre amarela, diagnostico, vacinação.

INTRODUÇÃO

A febre amarela é uma doença hemorrágica viral aguda, transmitida por mosquito infectado. O termo “amarela” está relacionado à tonalidade da pele, que se torna o resultado da icterícia que afeta alguns doentes. O vírus da febre amarela é um arbovírus de gênero Flavivirus, família Flaviridae. Sua transmissão é através dos mosquitos *Aedes* quanto *Haemogogus* e *Sabethes*. Uma vez que o indivíduo contrai a febre amarela, o período de incubação da doença é de três a seis dias, podendo chegar a 10-15 dias (LEITE; ERRANTE, 2017).

A sintomatologia da febre amarela, em casos graves pode levar a comprometimento renal hepático e hemorrágico em 50% dos pacientes.

O diagnóstico da febre amarela é realizado através de técnicas virológicas, identificação de antígenos virais e RNA viral, e por métodos sorológicos, ensaios imunoenzimáticos e por inibição da hemaglutinação (BRASIL,2017).

De acordo com Brito et al, (2014) a Profilaxia da febre amarela é baseada no controle de vetores, a aplicação da vacina contem nível de anticorpos que confere proteção por toda a vida. (CIMERMAN, 2017).

METODOLOGIA

O Delineamento metodológico segue os princípios de uma revisão de literatura a partir de 2003 a 2018, a pesquisa foi desenvolvida a partir de material já elaborado constituído de artigos, livros, textos online.

Como também foram inclusivos consultas a periódicos e artigos científicos selecionados da Fiocruz com pesquisas recentes e bancos de dados do Scielo (*Scientific Electronic Library Online*). A pesquisa foi limitada a artigos em inglês e português.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Conceito da Febre Amarela

A febre amarela trata-se de uma doença infecciosa viral aguda endêmica de origens na África e em regiões na América do Sul. Segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde) são estimados anualmente 200.000 casos da doença. O agente etiológico da febre amarela pertence à família Flaviridae e ao gênero Flavivirus, a qual é o responsável por outras doenças no homem, como dengue e febre amarela. As principais espécies de transmissão Os principais vetores transmissores da febre amarela são dos gêneros *Aedes*, *Haemagogus* e *Sabethes*. (NORONHA; CAMACHO, 2017).

O tratamento da febre amarela é constituído com usos de analgésicos e antitérmicos com atenção específica de ácido acetilsalicílico e derivados no quadros hemorrágicos. O uso de diuréticos como a furosemida devem ser aplicado em casos de origem coagulação sanguínea e doenças hepáticas (LEITE; ERRANTE, 2017).

É uma arbovirose dividida em duas áreas epidemiológicas: as áreas urbanas e silvestres, que ocorrem diferenças dos transmissores em seu habitat e hospedeiros. O vírus da febre amarela possui o genoma constituído de RNA de fita simples, o genoma completo possui 10.862 nucleotídeos que codificam 3.4 aminoácidos, estas proteínas expressam a regulação do vírus. (VASCONCELOS, 2003). Considerando a gravidade que a doença pode assumir, e as variações epidemiológicas.

Características Epidemiológicas no Mundo, Brasil e Pernambuco:

O vírus causador da febre amarela na África foi e é atualmente motivo de estudos e pesquisas. Através de técnicas moleculares, que confirmaram casos na África (além de casos na África houve expansão em outros países). Em 1648 em Yucatón no México. Na Europa já havia se manifestado antes dos anos 1700, mas em 1730, na Península Ibérica houve a primeira epidemia causando 2200 pessoas mortas (CAVALCANTE; TAUIL, 2017).

No entanto, na África, em Angola, em dezembro de 2015 foram registrados 37 casos e 14 mortes, com a continuação e ampliação da doença em Luanda houve vacinação de mais de 6 milhões de pessoas. EM 2016 foram distribuídas doses da vacina antiamarílica em Angola, Congo e Uganda. A febre amarela se deslocou da África Central e Oriental (CAVALCANTE; TAUIL, 2017).

No século XIX nos Estados Unidos foram acometidas várias pessoas com a epidemia onde a doença foi levada por navios das Índias e do Caribe (Rodrigues, 2003). Cerca de 400 anos os barcos vindos da África traziam escravos portadores da doença. Nos anos de 1880 à 1888, 52.000 trabalhavam na cidade de Veracruz no México onde foram registrados 50 mores atingidos pela febre amarela. (BENCHEMOL, 2007).

No Brasil o primeiro caso de febre amarela surgiu em Pernambuco, no ano de 1685, onde permaneceu há 10 anos. O Brasil é um país que apresenta maior área suscetível à febre amarela

devido ao seu clima tropical e suas matas, facilitando a proliferação de surtos episódicos. No século XX a febre amarela foi notificada como um problema sério na saúde pública (COSTA et al, 2011).

No estado da Bahia houve 900 mortes em 1692. Neste período houve grandes campanhas no país para a erradicação da doença. Em 1903, Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro intensificou a vigilância epidemiológica e foi gradualmente controlada (COSTA, 2011).

Em dezembro de 2016 o Brasil vivenciou a reintrodução do vírus da febre amarela de transmissão silvestre. Em regiões do sudeste, como também Rio de Janeiro e São Paulo, foram registrados de dezembro de 2016 até março de 2017, 448 casos e 144 óbitos confirmados. O estado de Minas Gerais registrou 349 casos e 118 óbitos, superando os dados de 2012, onde foram 101 casos e 41 óbitos no stado (CAVALCANTE; TAUIL, 2017). Nos estados do Rio de Janeiro e Espírito Santo registraram 93 casos e 22 óbitos, e 3 casos confirmados e 1 óbito. A ocorrência de óbitos também de macacos com confirmação laboratorial da infecção pelo vírus, adotaram medidas de risco de reurbanização e controle de infecção por *Aedes aegypti*. As doenças socorrem entre janeiro e abril, quando fatores ambientais propiciam o aumento da densidade vetorial (CAVALCANTE; TAUIL, 2017).

De acordo com Grobe (2018) No Brasil há grandes riscos de expansão vetorial de espécies da febre amarela, tendo em vista a cobertura vegetal em vários estados, como também imensa cobertura fluvial.

No Brasil, admitem-se três áreas epidemiológicas de risco da febre amarela, área endêmica, área de transição e área indene. Área endêmica é a área onde o vírus circula entre os hospedeiros naturais (principalmente macacos), como também o homem é infectado de forma acidental por vetores silvestres. Área de transição é a área transitória abrange os estados do nordeste de Minas Gerais, São Paulo, Paraná, oeste de Santa Catarina e noroeste do Rio Grande do Sul. Nestes estados

havia intensa circulação do vírus, mas com o crescente desmatamento, o nicho ecológico dos vetores, foi evidenciada esporadicamente. Áreas Indenes são áreas onde o vírus amarílico não circula, como regiões nordeste, sudeste e sul (BRASIL, 2013).

A transmissão da febre amarela no Brasil ocorre em dois ciclos:

1. Ciclo Urbano: neste ciclo o próprio homem infectado e em fase virêmica atua como amplificador e disseminador de vírus na população. O paciente infectado desenvolverá viremia, pode expressar a doença e servir de fonte de infecção assim neste ciclo o próprio homem torna-se o disseminador, pois ele infectado tornará virêmico o sangue infectado com o vírus.

2. Ciclo Silvestre: foram reconhecidos de acordo com a região onde ocorre nas Américas os mais importantes transmissores são *Haemagogus janthinomys*. Os insetos são transmissores por toda a vida, ao contrário dos macacos e homens que atuam como hospedeiros. Foram encontrados excepcionalmente as espécies de outros gêneros infectados com o vírus *Aedes aegypti*, *Aedes Haemagogus* e cada um com um único isolamento (VASCONCELOS, 2003). O principal transmissor da febre amarela é o da espécie *Haemagogus*, pois ele apresenta maior distribuição geográfica com hábitos silvestres e seu nicho ecológico (florestas) é primatófila, se alimenta em macacos e segundo no homem e realiza suas atividades no período diurno, período em que trabalhadores estão na ativa. Seu principal habitat são copas das árvores. Este transmissor é o principal da febre amarela no Brasil e em toda América do Sul, considerado como região endêmica (MARINHO et al, 2017). Os objetivos do controle epidemiológico da febre amarela no Brasil, são a redução do número de casos silvestres e a manutenção da eliminação dos casos urbanos e a detecção da circulação do vírus da febre amarela, são medidas de controle da doença (BRASIL, 2013).

Vetor e Forma de Transmissão

Em ambas as formas epidemiológicas os mosquitos vetores são o *Aedes aegypti* transmissor do vírus nas áreas urbanas e os dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes*, na transmissão silvestre, esses vetores vivem em copas das árvores e seu principal hospedeiro são os macacos. A infecção do vírus é através da picada de mosquitos transmissores infectados (BRASIL, 2006).

O período de transmissibilidade inicia-se de 24 a 48 horas antes do surgimento dos sintomas até 3 a 5 dias, após o início dos sintomas. O período de viremia é o período em que o homem é infectado pelos mosquitos transmissores. O mosquito, após ter sido infectado, é capaz de transmitir a doença por toda sua vida. (BRASIL, 2006).

Após a introdução do vírus amarílico na circulação pela picada do transmissor, o vírus atinge os linfonodos regionais e desaparece da circulação nas 24 horas seguintes. O vírus amarílico infecta células linfoides e macrófagos, realizando o ciclo replicativo, são levadas pelos vasos linfáticos até a corrente sanguínea, iniciando o período de viremia, e pela via hepática atingem o fígado. Este período acompanha febre, é o início do período em que o sangue humano torna-se infectante para os vetores não infectados (LEITE; ERRANTE, 2017).

Os macacos são os principais hospedeiros do vírus da febre amarela em primatas – não humanos. Eles são infectados pelo vetor do ciclo silvestre, após a picada o macaco é contaminado com o vírus da febre amarela, sendo assim um transmissor para outros vetores e reservatórios do vírus amarílico (BRASIL, 2013). No Brasil houve uma grande quantidade de transmissões da febre amarela silvestre no período de 1982 a 2004.

Uma das vias de transmissão da febre amarela é a via transplacentária. Ocorre em casos de formas assintomáticas, ou seja, que apresentam poucos sintomas em casos clínicos leves que ocorrem em crianças de baixa idade, onde as mães foram vacinadas e transmitiram via transplacentária durante a gestação com

anticorpos do tipo IgG. Os índios também estão incluídos no grupo que a forma leve do vírus amarelo é transmitido por receberem imunidade materna, e ao longo de suas vidas (MORAES, 2009).

Diagnóstico da Febre Amarela

O Diagnóstico da febre amarela é realizada pelo exame de cultura do vírus, detecção de antígenos virais e do RNA viral, e através de métodos sorológicos de anticorpos específicos pelo método de MaC Elisa, captura de IgM em ensaio enzimático ou conversão sorológica em testes de inibição da hemaglutinação (IH). Os sistemas usados para o isolamento do vírus pode ser em camundongos recém nascidos ou cultivo celular (células Vero, clone C6/36). Após a inoculação da amostra a partir do 5º ao 7º dia de cultura a amostra viral é identificada em testes de imunofluorescência indireta usando anticorpos monoclonais ou testes de fixação do complemento (GROBE, 2018).

O MAC ELISA é o método sorológico que detecta IgM específica, pode dar um diagnóstico presuntivo rápido com uma amostra sorológica, se a mesma for do paciente a partir do 5º dia de doença. A presença de IgM pode ser decorrente de infecção recente (2-3 meses ou corrente atual), daí a importância clínica e epidemiológica para a interpretação do resultado laboratorial. Para identificar um paciente infectado recentemente pelo vírus amarelo, os anticorpos terá 4 vezes ou mais na amostra convalescente em comparação com os títulos da amostra da fase aguda (LEITE; ERRANTE, 2017).

Em casos de pacientes em óbito, pode-se realizar a detecção de antígenos específicos por imunistoquímica em tecidos hepáticos conservados em formalina tamponada 25 ou detectar o genoma viral RT – PCR do sangue (células e soro) e fígado, preservado sob refrigeração.

O genoma viral em casos de testes sorológicos inconclusivos: coleta-se amostra de urina de um paciente ou sêmen, após o sequenciamento do PCR, encontram-se o vírus, esse teste contribui

para resultados falsos negativos, como também diminuição de surtos da doença (COSTA, 2011).

Exames inespecíficos também podem ser auxiliares no diagnóstico da febre amarela. Um dos exames primeiramente solicitado para o quadro de febre amarela é o hemograma no início da doença, ocorre leucopenia com neutropenia e linfocitose com valores de 3.000 a 4.000 células por mm^3 de sangue. Os leucogramas dos paciente inibe de 1.000 a 2.000 leucócitos/ mm^3 (CAVALCANTE, 2014).

Há também plaquetopenia de 20.000/ mm^3 de sangue. Juntamente com este quadro clínico surge icterícia (dessa cor amarelada da pele e das escleróticas dos olhos e da febre, resulta o nome da doença).

Por volta do 5º ao 7º dia há insuficiência renal, que diminui o volume urinário, evolui para diurese devido à necrose tubular aguda. É neste período que ocorrem os óbitos. Em casos em que a icterícia é intensa e os níveis séricos de bilirrubina são muito elevados, a encefalopatia é frequente e é um sinal de mau prognóstico, mas a maioria dos pacientes morre, ou por insuficiência hepato-renal ou de hemorragia. (SAAD; BARATA, 2016).

A problemática em casos de pacientes se for picado pelo vetor pouco tempo após ser vacinado, há pacientes que ocorrem reações de hipersensibilidade pois os mesmos possui reação alérgica a albumina a proteína encontrada no ovo, visto que a vacina contém esta proteína (BRASIL, 2013).

Segundo procedimento e metodologia de estudos, buscando aprimoramento de identificação do vírus, em regiões o genoma em vírus e a cepa vacinal que são diferentes e podendo assim detectar o vírus e a cepa vacinal, a reação é realizada em uma mesma reação, garantindo assim que não haverá reação adversa vacinal. (BRITO et al, 2014).

O protocolo desta metodologia de pesquisa o vírus selvagem e o vírus vacinal com alta sensibilidade e especificidade diagnóstica, para a garantir reações em pacientes foram realizados experimentos com mais de 40 vírus

diferentes, o desenvolvimento do método torna-se inédito devido a alta sensibilidade específica e diferencia o vírus selvagem do vírus vacinal e quantifica a carga viral contida na amostra. Este novo diagnóstico através de RT-PCR permite em tempo real os resultados do sequenciamento ser concluído de 1 hora a 2 horas (BISPO, 2017).

Vacinação

Segundo o Ministério da Saúde foram distribuídas, desde 2017, mais de 68 milhões de doses da vacina no Brasil. Em março de 2018, o Ministério anunciou que todo o território nacional até 2019 será contemplado com a vacina. A vacina é segura e eficaz, porém há pacientes que possuem reações adversas. Refletindo nestes pacientes que o Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz) desenvolveu um diagnóstico molecular que possui por objetivo de pesquisa se o paciente possui em circulação o vírus selvagem ou o vírus atenuado na produção da vacina (BRASIL, 2013).

A vacina da febre amarela é produzida no Brasil desde 1937. A soropositividade pós-vacinação e o controle da febre amarela nas Américas e na África Conformam os efeitos da vacinação. A OMS, na duração da imunidade contra febre amarela, passou em 2013 a indicar dose única da vacina para conferir proteção por toda a vida. A vacina passou a ser aplicada em crianças de 6 meses no Amazonas e em áreas de transição a partir dos 9 meses. A imunogenicidade da vacina de febre amarela é alta, com soroconversão de 97,5% em adultos (CIRMERMAN, 2017).

Pode ocorrer reações de hipersensibilidade nas primeiras duas horas após a vacinação (erupções, urticária, broncoespasmo). Os componentes da vacina constitui de proteínas do ovo, a gelatina, a canamicina e aeritromincina. Os eventos ocorridos geralmente resultam de erros de má administração da vacina. (BRASIL, 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho teve o intuito de realizar uma revisão bibliográfica sobre a febre amarela. Atualmente há vários fatores indicativos de reurbanização de reurbanização da doença, a incidência do vírus ocorre em áreas endêmicas, infectando o homem e seu hospedeiro natural, o macaco. Sendo assim a vacinação torna-se o único método de prevenção que toda a população obtém para a erradicação da febre amarela, o diagnóstico rápido e preciso contribui para o acompanhamento de pacientes infectados.

A cobertura vacinal anti-amarilica varia de acordo com regiões, sendo contemplada em áreas endêmica, mas péssima na área indene locais em difíceis acesso. É necessário melhorar a vigilância epidemiológica realizando exames em quadro infecciosos nos grandes centro urbanos implementando estratégias que viabilizem os riscos de infecção com a febre amarela. A complexidade das áreas urbanas, elevada concentração populacional, bem como agravamento do problema com o lixo urbano e matas ciliares, tratamento com fornecimento da água torna-se restrito o controle destes vetores. Altamente existe uma grande preocupação no surgimento de novos surtos de febre amarela.

REFERÊNCIA

1. BENCHIMOL, Jaime. A vacina contra a febre amarela: uma longa história inacabada. In: Inovação em saúde: dilemas e desafios de uma instituição pública. p. 19-52. 2007.
2. BISPO, Ana. Fiocruz promove inovação no diagnóstico molecular de febre amarela.03.04.2017, disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-promove-inovacao-no-diagnostico-molecular-de-febre-amarela> Acesso em: 14.03.2018.
3. BRAISL. Ministério da saúde ,2017. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/42327-ministerio-da-saude-atualiza-casos-de-febre-amarela> Acesso em: 09.09.2018.
4. BRASIL. ANVISA. Resolução RDC n 19 de abril de 2013, Ministério da Saúde. Agência Nacional de vigilância Sanitária-Anvisa. Disponível em: bsms.saude.gov.br. Acesso em: 08.02.2018.
5. BRASIL, Ministério da saúde febre amarela 2006 Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/> Acesso em: 17.09.2018.

6. BRITO, et al. Lucas bifano mendes. Febre amarela: uma revisão de literatura. Braz. J. Surg. Clin. Res. V.8, n.3, pp.61-65 Set - Nov 2014. Disponível em: [/www.mastereditora.com.br/periodico/20141101_221620.pdf](http://www.mastereditora.com.br/periodico/20141101_221620.pdf) acesso em: 14.09.2018.
7. CAVALCANTE, Karina Ribeiro Leite Jardim. Características epidemiológicas da febre amarela no Brasil no período de 2000 a 2014. Trabalho de Conclusão de Curso ,2014.
8. CAVALCANTE, Karina Ribeiro Leite Jardim; TAUIL, Pedro Luiz. Risco de reintrodução da febre amarela urbana no Brasil. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 26, p. 617-620, 2017.
9. CIMERMAN, Sergio. Sociedade Brasileira de infectologia. Associação Médica Brasileira.2017 Disponível em: <https://www.infectologia.org.br/> Acesso em: 12.10.2018.
10. COSTA, Zouraide Guerra Antunes et al. Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil. Revista Pan-Amazônica de Saúde, v. 2, n. 1, p. 11-26, 2011.
11. GROBE. Rafaela, febre amarela a movimentação de pessoas infectadas propaga a febre amarela a diferentes lugares. EDIÇÃO Nº 01 - ano xv - janeiro | 2018. Disponível em: 14.09.2018.
12. LEITE, Alberto Andrade; ERRANTE, Paolo Ruggero. Aspectos clínicos, prevenção e epidemiologia da Febre Amarela no Brasil. UNILUS Ensino e Pesquisa, v. 14, n. 34, p. 169-184, 2017. Disponível em: <http://revista.lusiada.br/index.php/ruep/article/view>
13. MARINHO. AKBB et al. Vacina contra a febre amarela: reações adversas e populações de risco. Arq Asma Alerg Imunol – Vol. 1. Nº 3, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20170035> Acesso em:12.04.2018.
14. MORAES. Ana Lucia Goulart. Participação de primatas não-humanos como fonte de infecção da febre amarela (ciclo silvestre). Trabalho de Conclusão de Curso; 2009.
15. NORONHA, Tatiana Guimarães de; CAMACHO, Luiz Antonio Bastos. Controvérsias sobre a ampliação das áreas com vacinação de rotina contra a febre amarela no Brasil. Cadernos de Saúde Pública, v. 33, p. e00060917, 2017.
16. SAAD, Leila Del Castillo; BARATA, Rita Barradas. Surtos de febre amarela no estado de São Paulo, 2000-2010. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 25, p. 531-540, 2016.
17. VASCONCELOS, Pedro Fernando. Febre amarela. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 36, n. 2, p. 275-293, 2003.