

FEBRE AMARELA EM 2018: FATOS, DÚVIDAS E PERSPECTIVAS EM RESENHA

Rodrigo Angerami

CRM 94160/SP

Médico infectologista da Seção de Epidemiologia Hospitalar do Hospital de Clínicas da UNICAMP. Médico infectologista do Departamento de Vigilância em Saúde de Campinas. Coordenador do Departamento de Infectologia da Sociedade de Medicina e Cirurgia de Campinas. Membro do Comitê de Arboviroses da Sociedade Brasileira de Infectologia. Moderador do Program for Monitoring Emerging Diseases – International Society for Infectious Diseases

O ano de 2017 foi aquele em que o maior surto de febre amarela em tempos recentes assolou a região Sudeste do Brasil: no período de monitoramento entre julho/2016 e junho/2017 foram confirmados 777 casos da doença, dos quais 261 óbitos **(1)**. Ledo engano, ingenuidade ou algum grau de conveniência daqueles que declararam em 06 de setembro de 2017 que o surto estava encerrado **(2)**. Embora menos intensa, passada a chamada sazonalidade, a transmissão em 2017 não foi interrompida; pior, a circulação do vírus passou a ser observada em novas áreas, agora, ainda mais densamente povoadas, urbanizadas e com um contingente de milhões de pessoas suscetíveis.

Eis que se inicia o ano de 2018 e com ele números não menos preocupantes: no período entre 01/julho/2017 a 30/janeiro/2018 (considerando-se que o período anual de monitoramento da febre amarela adotado pelo Ministério da Saúde se inicia em julho e encerra em junho do ano seguinte) foram 1080 casos suspeitos notificados de febre amarela, dentre os quais 213 já confirmados e desses 81 fatais **(19)**. Surpresa? Talvez para aqueles que não se dispuseram ou não conseguiram fazer a leitura correta frente à manutenção de epizootias entre primatas não-humanos e de casos (aparentemente) isolados de febre amarela em humanos no período interepidêmico.

O que se segue a partir daqui não reflete única, exclusiva e necessariamente questões, reflexões e, sobretudo, opiniões de quem agora se apropria desse valioso espaço, mas reproduz, ilustra, muito do que vem sendo discutido dentro e fora dos fóruns acadêmicos e de saúde pública. São temas que vêm permeando os diferentes espaços, acadêmicos ou não, tanto da prática clínica quando no âmbito da pesquisa.

E o que esperar da febre amarela em 2018? Fosse a pergunta formulada poucos anos atrás vários reagiriam com indiferença e desinteresse. No entanto, muitos outros, incluindo-se profissionais reconhecidos e pesquisadores notórios, vários dos quais membros atuantes, ontem e hoje, do meio acadêmico e de diversas sociedades médicas-científicas a resposta provavelmente seria: a se basear não em profetizações mas sim na cuidadosa e atenta análise da tendência de expansão das áreas de

circulação do vírus da febre amarela no sentido sul-leste do país que desde, pelo menos, 2002 vinha sendo observada - recordem-se os surtos em MG (2002/2003), SP (2008/2009), RS (2008/2009) além das inúmeras epizootias reportadas em diversas áreas das regiões Centro-Oeste e Sudeste afora **(1)** - a situação epidemiológica atual em nada causaria surpresa ou estranheza. Perplexidade? Possivelmente, sobretudo diante da dissonância entre a magnitude do evento epidemiológico agora vigente e as muitas, não raramente simplistas, justificativas oficiais. Importante esclarecer desde já: não se pretende aqui, em hipótese alguma, profetizar, muito menos politizar uma discussão que deve ser sobretudo técnica. O que, sim, se espera, é que as discussões vindouras acerca da febre amarela no país, do enfrentamento dos surtos do agora – sim, surtos -, do aprimoramento das estratégias de vigilância, de prevenção e controle da doença passem a ser pautas prioritárias e devidamente abordadas com a sobriedade institucional e a robustez técnico-científica que o assunto exige.

No que tange os números de casos que os surtos vigentes atingirão em 2018, difícil prever, cientificamente leviano apostar. As inúmeras variáveis ecoepidemiológicas - muitas das quais potencialmente relacionadas à atual expansão da febre amarela - ainda não estão compreendidas e muitas podem ser desconhecidas. Portanto, seriam muito imprecisas quaisquer previsões sobre as dimensões quantitativas e extensões territoriais dos surtos. No entanto, um ponto é certo: as magnitudes dos surtos atuais de febre amarela estarão intrinsecamente vinculadas à capacidade de se imunizar, em período relativamente bastante curto de tempo, milhões de pessoas ainda não-imunes e potencialmente expostas às, cada vez mais extensas, áreas de transmissão. Um fator a mais: o possível "efeito pós-Carnaval 2018", que ainda não ocorreu no momento da elaboração do presente texto. A depender do quão (não) protegidos - de modo apropriado, em tempo oportuno - estarão os milhares de pessoas que se deslocarão Brasil afora nesse período, novos casos potencialmente contribuirão não apenas para o inflar as estatísticas, mas para uma eventual - ainda que remota, hipotética como postulam alguns - dispersão do vírus em território nacional. A conferir.

A febre amarela - a despeito do elevado potencial de gravidade da doença e dos riscos de urbanização - dentre as arboviroses de maior "notoriedade" no país - a listar a dengue, Zika e chikungunya - seria aquela, em teoria, "mais simples" de ser enfrentada no âmbito de saúde pública por ser, incontestavelmente, imunoprevenível a partir de uma vacina com eficácia bem estabelecida e perfil de segurança conhecido **(3)**. Quais os motivos, então, para a ocorrência dos surtos de febre amarela nos biênios 2016-2017 e 2017-2018, os quais ocupam, desde já, o status de um dos mais relevantes no âmbito da saúde pública brasileira contemporânea? Ainda que,

possivelmente, nem os mais precisos estudos de modelagem matemática pudessem prever a explosão dos surtos atuais, as evidências de ampliação das áreas de circulação do vírus vinham se acumulando, epizootia após epizootia; se ampliava, muito paulatinamente, rumo à costa litorânea brasileira, as áreas com recomendação de vacinação. A "chegada" do vírus a áreas cada vez menos silvestres e contíguas a densos aglomerados urbanos se mostrava cada vez mais iminente **(4)**. A questão era "o quando"? Por vários anos, diversas foram as discussões sobre a incorporação ou não, gradual ou imediata, da vacinação de rotina contra febre amarela em todo território nacional. Se por um lado a expansão da circulação sustentava a proposta defendida por muitos da ampliação das áreas de recomendação, por outro lado, a limitação do número de doses e os riscos de eventos adversos graves - incluindo-se, sobretudo, óbitos por doença viscerotrópica - eram colocados como os principais argumentos contrários ou entraves à vacinação universal. Eis que se configura o previsível: a febre amarela alcança as áreas "não pintadas" do mapa, as áreas para as quais não havia recomendação de vacinação.

Já disse Guimarães Rosa "*... julgamento é sempre defeituoso, porque o que a gente julga é o passado*" (**Grande Sertão: Veredas; 1956**). Ainda assim, houvesse sido adotada previamente a ampliação da recomendação da vacinação para todo país - ainda que de modo paulatino e estruturado, ao longo dos anos em que as discussões se desenrolavam - certamente, em 2018, não seria de se esperar os surtos que agora ocorrem, ao menos não na vultuosidade que se vê. A incorporação gradual de novas áreas minimizaria a falta de doses suficientes que agora se impõe. Reações vacinais graves, previsivelmente, ocorreriam e seriam notificadas, mas o inadmissível número de casos de (e óbitos por) febre amarela - novamente, doença imunoprevenível - até agora reportado não seria dessa dimensão.

Isso posto, objetivamente, o que se tem em 2018 são surtos que se estendem desde 2017 e devem ser enfrentados. Vacina, existe. Doses suficientes, não. Alternativas, há. E o fracionamento de doses é a única alternativa - ainda que circunstancial - para o momento. A utilização de doses fracionadas da vacina contra a febre amarela foi recentemente amparada por recomendação da Organização Mundial da Saúde **(5)** e se mostrou estratégia - em caráter emergencial, circunstancial - bem-sucedida para o controle de epidemia da doença no continente africano **(6)**. As críticas em relação à utilização da dose fracionada, se existem, não devem ser em decorrência de sua adoção, mas do fato de estar sendo adotada só agora e não previamente, quando já sob surto se sabia (ou, deveria ser sabido) que não haveria capacidade instalada, em prazo imediato ou próximo, para produção de um número de doses capaz de imunizar

a população sob risco nas novas áreas com circulação viral confirmada. Sim, a ampliação da recomendação da vacinação já poderia ter sido adotada há anos. Não o foi. A incorporação da recomendação de uma única dose da vacina para toda a vida (ainda que haja alguns questionamentos bastante plausíveis sobre a duração da proteção em grupos e condições específicas) poderia ter se dado antes, a partir da recomendação da Organização Mundial da Saúde em 2013 **(7)**, algo que minimizaria, em algum grau, a escassez de doses com a qual se depara agora. Não se deu. Críticas, mais que justificadas a parte, há de se haver serenidade e racionalidade, com a ampla participação de médicos, pesquisadores e demais profissionais de saúde envolvidos, direta ou indiretamente, com o compromisso de proteger a saúde da população, nas ações que envolvem a estratégia, agora adotada, de vacinação fracionada - importante que se repita, a ser utilizada em caráter emergencial, temporário e circunstancial.

Se por um lado a utilização da dose fracionada se mostra alternativa eficaz, por outro somente após o acesso a resultados robustos e rigoroso escrutínio científicos será possível corroborar, ou não, a informação que vem sendo amplamente difundida de que proteção conferida pela dose fracionada se estenderia por pelo menos 8 anos após a vacinação. Tal afirmação não encontra respaldo, por exemplo, nos documentos técnicos da Organização Mundial da Saúde, a qual assume que a proteção induzida pela dose fracionada da vacina contra febre amarela duraria, a princípio, 12 meses, potencialmente mais **(5)**. À luz das informações - limitadas e ainda não publicadas - que vêm sendo amplamente divulgadas, tanto na mídia quanto em veículos oficiais, o que se dispõe são informações sobre um grupo de 315 indivíduos (militares, em tese, jovens e saudáveis) vacinados com doses fracionadas em 2009 e após 8 anos de seguimento 85,3% dos indivíduos mantinham anticorpos detectáveis **(8)**. Pessoas de diferentes faixas etárias e distintos *backgrounds* imunológicos vacinadas com doses fracionadas também teriam capacidade de manter anticorpos detectáveis em mesmos títulos e pelo mesmo período? Em que títulos? Está estabelecido, de modo definitivo e seguro, qual seria o correlato de proteção para anticorpos neutralizantes contra a febre amarela? A elucidação dessas e outras tantas questões relacionadas ao uso de doses fracionadas da vacina contra febre amarela ainda se encontra em aberto em 2018.

Adicionalmente, se espera já em 2018 que a definição das estratégias para incorporação da vacinação contra febre amarela, na rotina, em todo território nacional, seja uma prioridade o Programa Nacional de Imunizações. A constatação de que os

surtos atuais decorrem da expansão da circulação e transmissão do vírus para áreas até então sem recomendação de vacinação não mais permite que se aguarde, que se mantenha a estratégia de incorporação de novas áreas de recomendação apenas a partir da detecção de epizootias entre primatas não-humanos. O vírus, aparentemente, se expande agora rapidamente por meio de corredores verdes de Mata Atlântica **(9)**. Nessa perspectiva, não seria frágil considerar a chegada do vírus, em algum momento, da febre amarela a estados da região Nordeste do país, seja através da introdução de ciclos enzoóticos nessas áreas ou em decorrência do trânsito de humanos virêmicos.

O surto atual de febre amarela cujo início se remete ao fim de 2016, evidenciou o que já se sabe há muito em relação à imunização como estratégia de prevenção e controle de doenças: não basta recomendar e ofertar a vacina; é imperativo que se monitore, de modo permanente, as taxas de cobertura nas áreas onde a vacinação é recomendada rotina. O surto de febre amarela em Minas Gerais, estado no qual a vacina era recomendada há anos, escancarou em 2017 a significativa proporção de indivíduos não-ímmunes **(10)**. Em 2018, a manutenção da transmissão da doença, colocando, inclusive vários municípios sob estado de emergência **(11)** apenas ratifica que recomendar a vacinação não basta; é necessário garantir que a cobertura esteja adequada e, sobretudo, que aqueles que residam ou se exponham - incluindo-se viajantes - nas áreas de maior risco estejam protegidos.

A Organização Mundial da Saúde recentemente passou a recomendar a todos viajantes que vierem ao estado de São Paulo a vacinação contra febre amarela **(12)**. Exagero ou não, certamente, em nível local, é evidente que são necessárias estratégias de comunicação de risco mais eficientes, mais oportunas, mais capilarizadas e, sobretudo, sem intermitências. O número de casos de febre amarela "exportados" - para Holanda, inclusive - de febre amarela a partir da turística Mairiporã (SP) no pós-Reveillon 2018 **(13)** figura como paradigma do quanto se deve aprimorar as estratégias de comunicação de risco e divulgação de recomendações a não apenas viajantes internacionais mas, sobretudo, aos interestaduais e os ainda negligenciados intermunicipais.

Os surtos de febre amarela em áreas próximas à região metropolitana da Grande São Paulo, colocou novamente em pauta uma questão recorrente: o fantasma da reurbanização da febre amarela, 75 anos após a eliminação do ciclo urbano da doença? Muito vem sendo discutido, especulado, hipotetizado, em relação à reintrodução da febre amarela em ambientes urbanos. Se viesse a ocorrer se daria a partir, apenas, do

"modelo clássico" humanos virêmicos infectados em áreas silvestres que retornam ou se deslocam para áreas urbanas, onde, então, seriam fonte de infecção para vetores *Aedes aegypti*? E a possível contribuição do deslocamento de primatas não-humanos infectados para áreas periurbanas e urbanas? Em relação ao risco de urbanização, muito se enfoca em aspectos relacionados à competência vetorial (ou por alguns apontado, a falta de competência) do *Aedes aegypti* em transmitir o vírus da febre amarela (14). Mas e a possível participação de outros vetores que não os mosquitos "vedetes" *Haemagogus* e *Sabethes* em áreas silvestres e do *Aedes aegypti* nos espaços urbanos? O *Aedes albopictus* (14) e *Aedes serratus* (15) poderiam ser elementos importantes para transmissão e disseminação em áreas de transição, nas quais os limites ecoepidemiológicos são extremamente tênues, impossibilitando, inclusive, a classificação, algumas vezes quase protocolar, de uma transmissão estritamente silvestre?

Bastante possível, se não provável, que transmissão, no cenário atual, venha a ocorrer em áreas (peri)urbanas. No entanto, pouco plausível imaginar a introdução de um ciclo urbano, com transmissão intensa e mantida, muito menos permanente, diante da possibilidade da vacinação da população exposta.

Também em 2018, frente ao crescente número de casos graves, vêm ganhando maior atenção as discussões sobre possíveis opções terapêuticas a serem utilizadas em casos da doença. Exemplo disso, vem sendo a inclusão do sofosbuvir - antiviral com comprovada eficácia clínica para o tratamento de pacientes com hepatite C crônica e com atividade antiviral *in vitro* contra o flavivírus Zika (16) - como potencial candidato para o tratamento da febre amarela. Para tanto, serão necessários estudos clínicos - devidamente aprovados no âmbito dos comitês de ética em pesquisa e metodologicamente bem delineados - que permitam uma avaliação qualificada de possíveis estratégias terapêuticas para febre amarela e respondendo a relevantes perguntas: para quais pacientes pode ser indicado? A partir de e até qual momento da evolução da doença deve ser utilizado? Em qual esquema posológico e por quanto tempo deve ser prescrito?

Recentemente divulgado, transplantes hepáticos foram realizados em centros de referência para casos graves de febre amarela nos estados da região Sudeste. A perspectiva de que novas indicações venham a ocorrer durante os surtos vigentes é mais que provável. No entanto, várias questões ainda não se encontram definidas: para qual perfil de paciente e em que momento o transplante hepático poderia ser recomendado nos casos de febre amarela? A indicação deve ser dar a partir de quais

critérios, clínicas e laboratoriais, de falência hepática? Deve ser sempre considerado, mesmo se conhecendo que casos graves de febre amarela a severidade da doença e o risco de morte não decorrem "apenas" de insuficiência hepática," mas de lesões e disfunções orgânicas multissistêmicas?

Espera-se que em 2018, a partir das evidências de que epizootias de febre amarela vêm devastando as populações de primatas não-humanos (9), as discussões acerca dessa e de tantas outras antropozoonoses passem a se dar de maneira mais consistente sob a lógica multidisciplinar da *One Health Initiative* (17).

Finalmente, se espera que a Universidade, com suas distintas áreas do saber, continue a exercer seu protagonismo no esclarecimento isento da população, na assistência de qualidade aos pacientes, na discussão e elaboração de protocolos e diretrizes clínicas (3,18), na participação da formulação de políticas públicas e, sobretudo, na produção de conhecimento científico de ponta, seja em relação à febre amarela - cuja história* certamente não se encerrará em 2018 -, seja frente aos desafios vindouros, uma vez que "*Inda tanto nos sobra, por este grandioso país, de doenças e insectos por cuidar!*" (Mário de Andrade, Macunaíma, 1928).

**Sugestão de leitura mais que oportuna: "Febre amarela: a doença e a vacina, uma história inacabada"/ Coordenado por Jaime Larry Benchimol, Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2001.*

Referências

1. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde do Brasil; <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/febre-amarela-sintomas-transmissao-e-prevencao/situacao-epidemiologica-dados>; acessado em 30/janeiro/2018).
2. PRO/PORT> Febre amarela - Brasil (72), fim do surto, declaração, Ministério da Saúde do Brasil Archive Number: 20170910.5305587; <http://www.promedmail.org/post/5305587>; acessado em 30/janeiro/2018).
3. Sociedade Brasileira de Infectologia. Vacina contra febre amarela informativo para profissionais de saúde 30/01/2018, <https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/125/2018/01/f1c38b14f7061194c6d95ebc54a2ee666ecb3c6bc28c22079b19b7653e619498.pdf>, acessado em 30/janeiro/2017)

4. Risco de reintrodução da febre amarela urbana no Brasil. Karina Ribeiro Leite Jardim Cavalcante, Pedro Luiz Tauil. Epidemiol. Serv. Saude, Brasília, 26(3):617-620, jul-set 2017
5. Organização Mundial da Saúde. Yellow fever vaccine: WHO position on the use of fractional doses – June 2017. Wkly Epidemiol Rec. 2017 Jun 23;92(25):345-50; <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255748/1/WER9225.pdf?ua=1>; acessado em 30/janeiro/2018)
6. Organização Mundial da Saúde. Yellow fever mass vaccination campaign using fractional dose in Kinshasa, DRC; http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/4_Yellow_fever_mass_vaccination_campaign_using_fractional_dose_in_Kinshasa.pdf; acessado em 30/janeiro/2018)
7. Organização Mundial da Saúde. Vaccines and vaccination against yellow fever. WHO position paper - June 2013. Wkly Epidemiol Rec. 2013 Jul 5;88(27):269-83; <http://www.who.int/wer/2013/wer8827.pdf?ua=1>; acessado em 30/janeiro/2018).
8. Dose de vacina de febre amarela será fracionada em três estados; <https://portal.fiocruz.br/pt-br/content/dose-de-vacina-de-febre-amarela-sera-fracionada-em-tres-estados>; publicado em 09/janeiro/2018; acessado em 30/janeiro/2018)
9. O alarme dos macacos. Pesquisa Fapesp. Edição 263, janeiro 2018; <http://revistapesquisa.fapesp.br/2018/01/11/o-alar-me-dos-macacos/>
10. Rossetto EV et al. What to expect from the 2017 yellow fever outbreak in Brazil? Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2017 Apr 13;59: e17; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5398189/pdf/1678-9946-rimtsp-59-e17.pdf>; acessado em 30/janeiro/2018).
11. PRO/PORT> Febre amarela - Brasil (24) (MG), declaração, estado de emergência Archive Number: 20180122.5577357; <http://www.promedmail.org/post/5577357>; acessado em 30/janeiro/2018
12. Organização Mundial da Saúde. Updates on yellow fever vaccination recommendations for international travelers related to the current situation in Brazil; <http://www.who.int/ith/updates/20180116/en/>; publicado em 16/janeiro/2018; acessado em 30/janeiro/2018

13. PRO/PORT> Febre amarela - Brasil (05) (SP), obitos confirmados, transplante hepático Archive Number: 20180106.5542038; <<http://www.promedmail.org/post/5542038>>; acessado em 30/janeiro/2018
- 14 Couto-Lima D e col. Potential risk of re-emergence of urban transmission of Yellow Fever virus in Brazil facilitated by competent Aedes populations. Sci Rep. 2017 Jul 7;7(1):4848
15. Cardoso Jda C e col. Yellow fever virus in Haemagogus leucocelaenus and Aedes serratus mosquitoes, southern Brazil, 2008. Emerg Infect Dis. 2010 Dec; 16(12):1918-24
16. Sacramento CQ e col. The clinically approved antiviral drug sofosbuvir inhibits Zika virus replication. Sci Rep. 2017 Jan 18; 7:40920
17. One Health Initiative; <http://www.onehealthinitiative.com/about.php>; *acessado em 30/janeiro/2018*
18. Sociedade Brasileira de Infectologia. Febre amarela em pacientes adultos manejo imediato das formas clínicas 19/01/2018; <https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/125/2018/01/878e426ce2333a48916ef481b55f7e883d36d5eaad2ffd287691ae86702f76ae.pdf>; acessado em 30/janeiro/2018
19. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde do Brasil; <http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/42422-ministerio-da-saude-atualiza-casos-de-febre-amarela-30-jan>; acessado em 31/janeiro/2018

--