



Mosquitos dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes* (foto), que se reproduzem em buracos de árvores, transmitem a doença em áreas silvestres do Brasil

# A ameaça da febre amarela

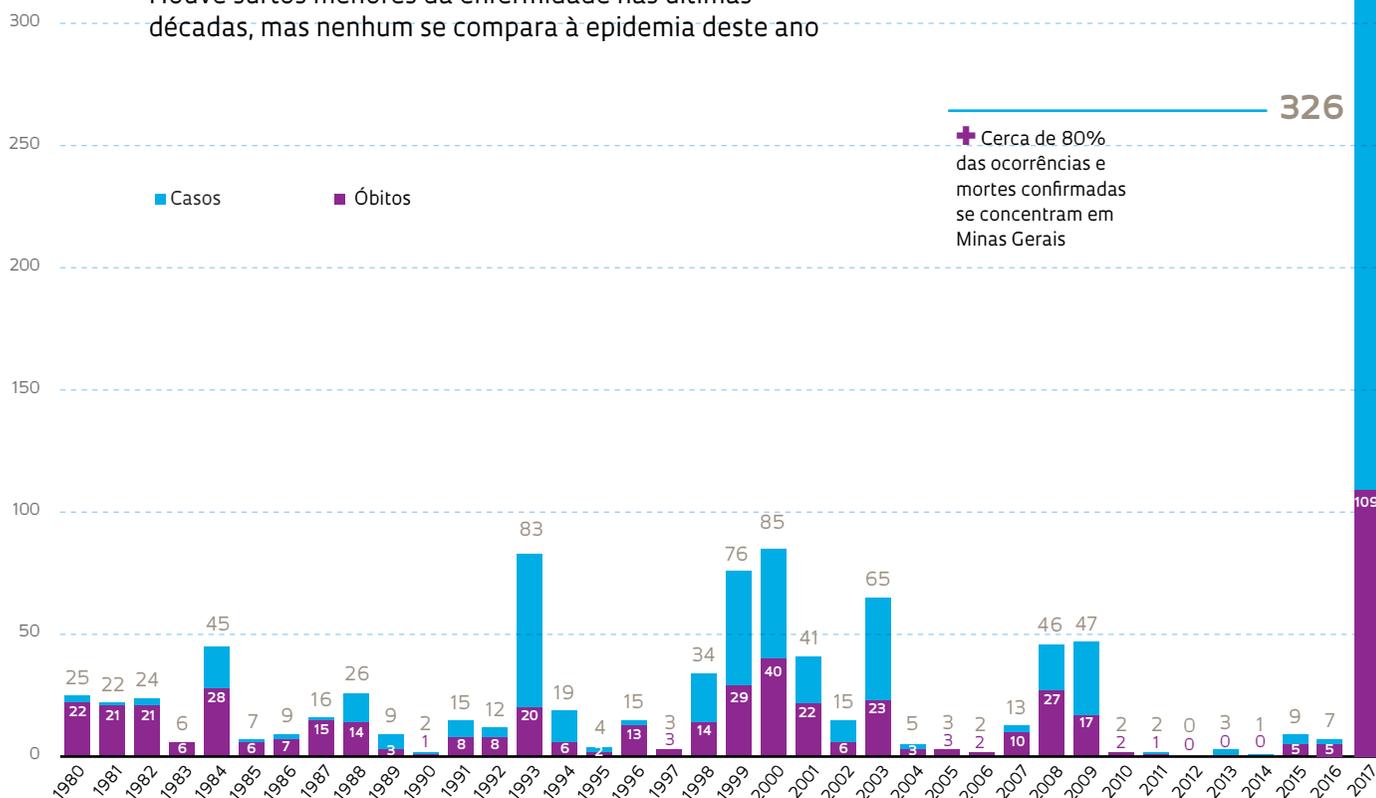
Número elevado de casos e mortes da doença neste verão traz de volta o temor de uma epidemia urbana no Brasil

No século XXI, o avanço da globalização de pessoas e de mercadorias, o desmatamento e a erosão das fronteiras entre a zona rural e a urbana e a presença de grandes contingentes populacionais não imunizados parecem ter criado um ambiente favorável para o recrudescimento de epidemias de febre amarela. Até recentemente, a doença, que tem uma vacina eficiente desde os anos 1930, era vista como sob controle ou restrita a regiões endêmicas dos dois continentes em que ocorre, a porção subsaariana da África, uma das áreas mais pobres do mundo, e rincões da América do Sul, geralmente as calhas dos rios Amazonas e Orinoco, ou o Centro-Oeste do Brasil. A eclosão de epidemias recentes dos dois lados do Atlântico trouxe de volta a febre amarela ao debate internacional sobre saúde pública.

Na África, que concentra 90% das estimadas 200 mil ocorrências anuais da doença no mundo, a última epidemia se deu no ano passado em Angola, na República Democrática do Congo (antigo Zaire) e, em menor escala, em Uganda. Houve mais de 7.300 casos, suspeitos ou confirmados, e cerca de 400 mortes nos três países. Mais de uma dezena de imigrantes chineses que trabalhavam na África foi exposta ao vírus e apresentou sintomas de febre amarela ao retornar para a Ásia, continente sem histórico da doença e com bilhões de pessoas nunca imunizadas. Agora o foco de preocupação é o Brasil, o maior produtor da vacina. Entre dezembro de 2016 e fevereiro deste ano, foram confirmados 326 casos e 109

# Números da infecção

Houve surtos menores da enfermidade nas últimas décadas, mas nenhum se compara à epidemia deste ano



óbitos causados pela febre amarela (92 em Minas Gerais, 14 no Espírito Santo e três em São Paulo). Outros 916 casos e 105 mortes estão sendo investigados se também foram provocados pela doença.

Minas Gerais, onde a vacinação contra a enfermidade é recomendada há mais de uma década, concentra mais de 80% dos casos e das mortes. “O surto atual apresenta características semelhantes aos anteriores, com exceção do grande número de casos”, comenta o vice-diretor de pesquisas do Centro de Pesquisas René Rachou (Fiocruz Minas), Carlos Eduardo Calzavara. Em 2003, houve 58 casos e 21 mortes no estado e, em 2001, 32 ocorrências confirmadas e 16 óbitos. “É possível que a baixa cobertura vacinal em determinadas regiões do estado tenha tido grande influência em sua ocorrência, mas isso requer confirmação experimental.” Dados da Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais indicam que, em média, apenas um de cada dois habitantes do estado tinha sido vacinado antes da eclosão da atual epidemia. A dificuldade de acesso

a áreas rurais e a falta de interesse da população em receber o imunizante seriam as causas principais da baixa cobertura. Para evitar epidemias, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que pelo menos 90% da população em áreas de risco seja vacinada.

A chegada do vírus da febre amarela em áreas do Espírito Santo, onde provocou mortes em seres humanos e em macacos da Mata Atlântica, chamou a atenção. Até a epidemia atual, o estado não era considerado região de risco. Estava fora da área de recomendação vacinal e tinha uma grande parcela da população sem defesa imunológica contra a doença. Diante do surgimento dos casos inesperados em seu território, quase todo o Espírito Santo foi incluído temporariamente como zona de recomendação da vacina. O mesmo ocorreu no sul da Bahia e no norte do Rio de Janeiro, embora nesses dois estados não haja registros de casos autóctones (ver mapa na página 62).

Os especialistas dizem que a epidemia atual é a maior da doença no país dos últimos 70 anos, embora os registros

oficiais do Ministério da Saúde tenham se iniciado apenas em 1980 (ver gráfico acima). “A febre amarela foi esquecida. Como a vacina é muito boa, quase não há pesquisa sobre a doença”, comenta o infectologista Benedito Antonio Lopes da Fonseca, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). “Não podemos brincar. A febre amarela pode matar até metade dos pacientes com sintomas graves.”

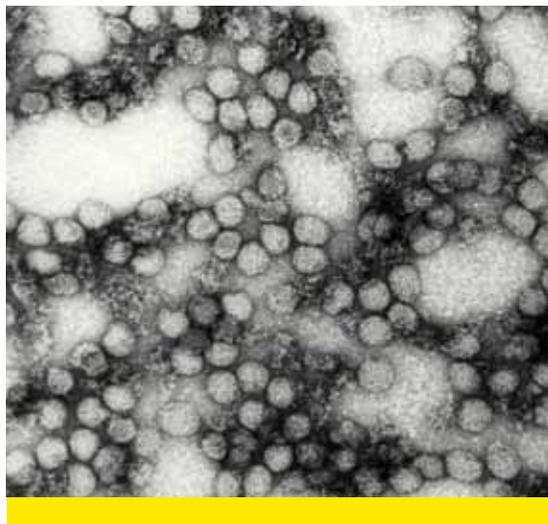
A maioria das pessoas não imunizadas que entram em contato com o vírus pode ser assintomática ou apresentar durante três dias um quadro caracterizado por dor de cabeça, febre, dor muscular, náuseas, vômito e fadiga. Se não é fatal, a doença acaba imunizando o paciente e o protege de futuras reinfecções. Por motivos ainda desconhecidos, cerca de 15% desenvolvem a forma severa da febre amarela, que, após uma semana, pode causar hemorragias graves e levar a óbito.

A circulação do vírus da febre amarela que causou as epidemias no Brasil e nos países africanos apresenta dinâmicas distintas. Aqui a doença ocorre apenas

no ambiente silvestre, onde o vírus se perpetua em macacos, seu reservatório natural, que são picados por mosquitos dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes*. Os insetos, por sua vez, repassam o vírus para novos macacos, mantendo um ciclo de transmissão. Eles picam, eventualmente, seres humanos que se aventuram na floresta. Esses mosquitos não vivem nas áreas urbanas. Eles se reproduzem apenas em buracos de árvore, onde depositam seus ovos, que eclodem quando banhados por água da chuva.

Na África, além da circulação do vírus em meio às florestas, a disseminação da febre amarela ocorre em áreas urbanas e em regiões limítrofes entre as cidades e o campo por meio de uma terceira forma de transmissão específica do continente, denominada rural ou intermediária. Nas cidades, somente o mosquito *Aedes aegypti*, o mesmo que transmite a dengue, o zika e a chikungunya, causa a doença se estiver com o vírus e picar seres humanos. No ambiente rural, mosquitos da espécie *Aedes simpsoni*, que vivem tanto nos arredores das habitações como nas bordas das matas, disseminam a febre amarela.

No Brasil, não há casos de febre amarela urbana desde 1942. “Com base no que verificamos em outras epidemias da



Cerca de 15% das pessoas infectadas pelo vírus da febre amarela desenvolvem a forma grave da doença

doença, surtos causados pela transmissão da febre amarela pelo *Aedes aegypti* ocorrem quando mais de 30% das habitações de uma região estão infestadas pelo mosquito”, explica o virologista Pedro Vasconcelos, diretor do Instituto Evandro Chagas (IEC), no Pará, uma das autoridades na doença. “Não imagino que índices tão elevados existam

no Brasil. Na epidemia de Angola, os índices de infestação médios estavam acima de 50%.”

É verdade que parques e áreas silvestres nos arredores das cidades ou encravados nos centros urbanos podem ter populações de mosquitos selvagens capazes de transmitir a febre amarela em humanos se estiverem infectadas. Levantamento recente feito pelo entomologista Mauro Marrelli, da Faculdade de Saúde Pública da USP, encontrou mais de 90 espécies de mosquitos no Parque Estadual da Cantareira, zona norte da cidade de São Paulo, entre os quais exemplares dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes*. Nessa grande área verde, há também macacos, como o bugio, que, em tese, podem ser reservatórios do vírus da doença. “Ainda precisamos realizar novos estudos para ver se os mosquitos carregam ou não o vírus da febre amarela”, conta Marrelli.

A Cantareira também é palco de outro estudo, iniciado em outubro do ano passado pela entomologista Rosa Maria Tubaki, da Superintendência de Controle de Endemias (Sucen), da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Ela averigua se os mosquitos silvestres da febre amarela apresentam preferência por se reproduzir em buracos de determinadas árvores e quais são as espécies arbóreas preferidas para abrigo dos bugios. “Esperamos fornecer dados que permitam identificar se a região metropolitana pode ser uma área de risco para a ocorrência de surtos de febre amarela em seres humanos e em macacos”, detalha Rosa Maria.

Um dos debates entre virologistas e epidemiologistas é se a febre amarela pode se tornar novamente uma doença urbana no Brasil. Para isso ocorrer, ela teria de voltar a ser transmitida pelo *Aedes aegypti*, que está adaptado às cidades do país. “Se nosso mosquito for tão eficiente quanto o *Aedes aegypti* africano em transmitir febre amarela, estamos sentados sobre uma bomba-relógio”, comenta o epidemiologista Eduardo Massad, da Faculdade de Medicina da USP. O infectologista Benedito Antonio Lopes da Fonseca, da FMRP-USP, considera provável a ocorrência de um ou

## Expansão da zona de risco

A vacinação contra a febre amarela hoje não é recomendada apenas em parte do Nordeste e regiões perto do litoral



Epidemia de 2016 em Angola e no Congo foi controlada com o emprego de doses que tinham 20% do conteúdo usual da vacina



outro caso esporádico de febre amarela urbana no Brasil, mas não vê condições objetivas para a eclosão de uma epidemia da doença nas grandes cidades. “Se a situação ficar muito crítica, todo país pode se tornar área de vacinação recomendável”, opina Fonseca. Nas últimas décadas, a parte do território nacional em que a imunização é prescrita só aumentou. Quase todo o Rio Grande do Sul é atualmente área em que a vacina é permanentemente recomendada.

#### RESTRICÇÕES DA VACINA

Fonseca também tem dúvidas se os mosquitos do gênero *Aedes* no Brasil são bons transmissores da febre amarela. Segundo estudo publicado em janeiro de 2016 na revista *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, do qual o infectologista é coautor, a infecção por dengue tende a predominar sobre a de febre amarela em células do *Aedes albopictus*, um “primo” do *A. aegypti*, cultivadas *in vitro*. Se essa hipótese for verdadeira, mosquitos do gênero *Aedes* com o vírus da dengue teriam dificuldade em ser infectados pela febre amarela.

A vacina é um grande diferencial no controle da febre amarela em relação ao combate de outras moléstias tropicais, antigas ou novas, como a dengue, a malária, a febre zika e a chikungunya, que não contam com um imunizante para combatê-las. Em tese, seria fácil conter epidemias de febre amarela se a vacina, que é feita com uma forma do vírus vivo atenuado, pudesse ser aplicada em 100% da população de uma região ou

país. Duas questões impedem que isso seja factível. A primeira é de ordem médica. A vacina não é recomendada para todas as pessoas devido às reações que pode causar em grupos específicos, como gestantes e lactantes, pacientes imunodeprimidos, pessoas com mais de 60 anos, bebês com menos de 6 meses e alérgicos a ovos e a gelatina. “É preciso fazer um cálculo para saber qual a porcentagem ideal de uma população que deve ser imunizada”, explica Massad. Estima-se que, a cada milhão de indivíduos vacinados, um pode ter reações adversas graves e morrer.

O segundo ponto que impede a adoção generalizada da vacina é que se trata de um produto escasso no mundo. Apenas seis fabricantes a produzem e quatro são certificados pela OMS, que mantém um estoque de emergência com 6 milhões de doses do imunizante. A eclosão da epidemia em Angola e no Congo provocou um movimento internacional que levou à vacinação às pressas no ano passado de 30 milhões de pessoas. A falta do imunizante obrigou o emprego de doses fracionadas, com apenas 0,1 mililitro, um quinto do normal. Não se sabe por quanto tempo uma dose tão baixa confere imunidade à doença, mas o esquema deu um fim na epidemia africana.

O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos), da Fiocruz, no Rio Janeiro, é o principal produtor mundial da vacina de febre amarela. A epidemia da doença no Brasil fez o instituto triplicar sua produção do imunizante

nos dois primeiros meses de 2017. “Antes fabricávamos de 2 a 3 milhões de doses da vacina por mês”, diz o engenheiro químico Antônio de Padua Risolia Barbosa, vice-diretor de produção de Bio-Manguinhos. “Agora estamos produzindo entre 7 e 9 milhões de doses.” Há outras frentes de pesquisa nas unidades da Fiocruz, como desenvolver uma nova vacina que possa ser aplicada em todas as pessoas, sem restrições. “Testamos uma vacina de DNA em camundongos há dois anos que obteve 100% de sucesso em conferir imunidade”, comenta o biólogo molecular Rafael Dhália, da Fiocruz de Pernambuco, um dos inventores do imunizante. “Estamos procurando parceiros dispostos a bancar os testes clínicos em humanos, que custam caro e demoram anos”, informa o pesquisador. ■

Marcos Pivetta

#### Projetos

1. Distribuição de criadouros ovos-de-árvores de mosquitos vetores de febre amarela (*Diptera: Culicidae*) em área territorial de bugios (*Alouatta clamitans*) no Parque Estadual da Cantareira, São Paulo (nº15/13924-1); Modalidade Auxílio à Pesquisa – Regular; Pesquisadora responsável Rosa Maria Tubaki (Suken); Investimento R\$ 62.009,70.
2. Biodiversidade de mosquitos (*Diptera: Culicidae*) no Parque Estadual da Cantareira e na área de proteção ambiental Capivari - Monos, estado de São Paulo (nº14/50444-5); Modalidade Auxílio à Pesquisa – Regular; Programa Biota; Pesquisador responsável Mauro Marrelli (USP); Investimento R\$ 280.635,45.

#### Artigo científico

MUCCI, L. F. et al. *Haemagogus leucocelaenus* and other mosquitoes potentially associated with sylvatic yellow fever in Cantareira State Park in the São Paulo metropolitan area, Brazil. *Journal of the American Mosquito Control Association*. v. 32, n. 4, dez 2016.