

Estudo da resposta imune contra o vírus da febre amarela

Gabriele da Silva Faleta
Juliana Santos Gramosa
Marimar Santos Oliveira Andrade
Everton da Silva Batista ¹

Resumo A febre amarela é uma doença infecciosa febril, transmitida por artrópodes e dispõe de dois ciclos de transmissão distintos: silvestre e urbano, consistindo de hospedeiros como seres humanos e primatas não humanos. No Brasil, a doença tem um comportamento de forma sazonal e atinge maior parte de país. Este estudo trata-se da resposta imune após a infecção pelo vírus da febre amarela, evidenciando as células e o processo pelo qual o corpo humano se comporta. Quando o homem é infectado pelo vírus, o mesmo atinge os linfonodos, adentrando a corrente sanguínea, podendo assim infectar alguns dos principais órgãos do corpo humano, como: coração, fígado, rins e baço. A vacina utilizada no Brasil é a 17DD, uma subcepa da 17D e age como principal método preventivo.

Palavras-chave: Febre amarela, Infecção, Vírus, Resposta Imune.

Introdução

A Febre Amarela é uma doença infecciosa febril aguda, imunoprevenível, cujo agente etiológico é transmitido por artrópodes, e que possui dois ciclos epidemiológicos de transmissão distintos: silvestre e urbano. Do ponto de vista etiológico, clínico imunológico e fisiopatológico, a doença é a mesma ¹.

Os mosquitos são os principais vetores das arboviroses no mundo, e a descoberta da malária e da febre amarela no século passado, que esses invertebrados contribuem naturalmente com a disseminação de doenças, causando grandes epidemias na história da humanidade ². Além disso, nenhuma das vacinas é competente para mosquitos; uma consideração importante para uma vacina viva atenuada para impedir a reversão da virulência e transmissão do vetor ³.

¹ Centro Universitário Jorge Amado – Curso de Biomedicina e-mail para correspondência: everton.baptista@gmail.com

Epidemiologia

Os vírus são ingeridos pelo artrópode durante repasto sanguíneo em vertebrado virêmico. Sendo susceptível, haverá replicação viral nos diferentes tecidos do artrópode, a começar pelo epitélio do estômago, até o aparecimento de partículas virais infectantes na sua saliva. Assim, através da picada, as partículas virais são inoculadas, juntamente com a saliva, no vaso sanguíneo ou no interstício cutâneo dos vertebrados durante a hematofagia. O período decorrido da ingestão do sangue virêmico pelos artrópodes e a infecção das glândulas salivares é denominado de período de incubação extrínseco ².

O vírus da febre amarela infecta humanos e primatas não humanos em áreas tropicais da África e das Américas, transmitidas entre hospedeiros de primatas na saliva de mosquitos infectados³.

Existe uma preocupação com o potencial de surtos urbanos de FA na América Latina, com o aumento da distribuição do *Aedes aegypti*, aumento da intrusão de pessoas em áreas de floresta e baixa cobertura vacinal. No Brasil, o número de casos de febre amarela notificados tem aumentado nos últimos dez anos, atingindo o pico em 2000 (85 casos), e se aproximando de áreas mais densamente povoadas do Sudeste ⁴.

Nos últimos 3 anos, foi observada uma expansão da área histórica de transmissão da febre amarela no país. De fato, no período 2014-2015, a transmissão que ocorreu inicialmente na região norte se expandiu de leste para sul, afetando principalmente os estados da região centro-oeste em 2015-2016. No final de 2016 e até junho de 2017, foi registrado um surto de grandes proporções, que afetou principalmente os estados da região Sudeste, com um total de 778 casos humanos, incluindo 262 óbitos e 1.655 epizootias por febre amarela. Uma segunda onda de transmissão foi registrada no mesmo período - final de 2017 a junho de 2018 - novamente afetando a mesma região sudeste, embora com maior transmissão no estado de São Paulo. 1.376 casos humanos foram relatados, incluindo 483 mortes e 864 epizootias. Os casos registrados nos dois períodos, 2016-2017 e 2017-2018, superaram os casos registrados nos últimos 50 anos⁵.

Durante o monitoramento 2019/2020 foram notificados 761 casos humanos suspeitos, dos quais 105 permanecem em investigação. Foram confirmados 14 casos humanos, todos do sexo masculino, à exceção de um dos casos, com idades entre 18 e 57 anos e não vacinados⁶.

Ciclo de transmissão

No ciclo silvestre da febre amarela, os primatas não humanos (PNH) são considerados os principais hospedeiros, amplificadores do vírus, vítimas da doença assim como o homem, que neste ciclo se apresenta como hospedeiro acidental. No ciclo silvestre, as principais espécies de culicídeos (mosquitos silvestres) implicadas na transmissão são

Haemagogus janthinomys e *Haemagogus leucocelaenus*, além de diversas espécies do gênero *Sabethes*. Os mosquitos são considerados os verdadeiros reservatórios do vírus da febre amarela, pois, uma vez infectados, permanecem assim durante toda a vida. No ciclo urbano, não registrado no Brasil desde 1942, o homem é o principal hospedeiro com importância epidemiológica, e as espécies de culicídeos (mosquitos vetores) implicadas na transmissão são do gênero *Aedes*, principalmente o *Ae. aegypti*, mantendo-se num ciclo homem-mosquito⁷. Uma pessoa com febre amarela silvestre pode, porém, ser fonte para um surto da chamada febre amarela urbana⁸.

Fisiopatologia

No homem, após a picada do mosquito infectado, as células dendríticas dos tecidos subcutâneos detectam o vírus da febre amarela e o transportam para os chamados linfonodos, gânglios que atuam na defesa do organismo contra agentes causadores de doenças. Nos linfonodos, o vírus se replica e é apresentado aos linfócitos do tipo CD4+, que coordenam as defesas do organismo. Liberado pelas células dos linfonodos, o vírus ganha a corrente sanguínea e infecta vários órgãos, principalmente fígado, rim, coração e baço. Regidas pelos linfócitos CD4+, as citocinas – especialmente interferon gama (IFN- γ), fator de necrose tumoral (TNF- γ) e fator de transformação do crescimento (TGF- γ) – participam do combate ao vírus, mas também induzem a morte celular. Desse modo, as citocinas contribuem para os sintomas característicos da febre amarela, como redução do número de plaquetas (células importantes na coagulação sanguínea), alterações nos níveis de aspartato aminotransferase e outras enzimas do fígado, icterícia, vômitos e hemorragia das gengivas, do nariz e do ouvido⁹.

Os rins mostram necrose tubular aguda, provavelmente o resultado da perfusão reduzida de sangue, em vez de lesão viral direta. A degeneração focal das células musculares

pode estar presente no coração¹⁰. Baço e gânglios linfáticos mostram necrose de áreas de células B. O cérebro mostra edema e hemorragias petequiais. Mas, invasão viral e encefalite são eventos muito raros¹¹.

Manifestações clínicas

O período de viremia varia de acordo com a apresentação clínica, sendo de algumas horas até dois dias nas formas frustras e leves, respectivamente, e de até cinco a sete dias nas formas mais graves. Este período de viremia coincide com o início do período prodrômico da enfermidade, em particular com a febre, e constitui a fase em que o sangue humano se torna infectante para os vetores não infectados¹².

A resposta à infecção amarílica revela-se ampla e variável. A febre amarela pode ser definida como uma doença infecciosa viral aguda de curta duração cuja gravidade varia, podendo ocorrer sob formas oligossintomáticas, até formas fulminantes, em que os sintomas clássicos de icterícia, albuminúria e hemorragias estão presentes. Mas também causa infecções assintomáticas ou subclínicas que, junto com as formas leves da doença, somente são surpreendidas pelos exames laboratoriais específicos¹².

Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial é feito por isolamento do vírus de amostras de sangue ou de tecido hepático, por detecção de antígeno e um tecido (imunofluorescência e imunoperoxidase) ou por sorologia.

Esses últimos são métodos complementares aos primeiros e as técnicas utilizadas são: captura de IgM (MAC-ELISA), inibição de hemaglutinação (IH), fixação do complemento (FC) e neutralização (TN)¹³.

A MAC-ELISA baseia-se na detecção de anticorpos da classe IgM, específicos de febre amarela, e pode fornecer um resultado presuntivo utilizando apenas uma amostra de soro. A amostra deve ser coletada após o 5º dia de doença, quando o organismo já começa a responder com a produção de anticorpos. Os anticorpos IgM desenvolvem-se rapidamente após o 5º dia da doença em 80% dos casos e entre o 6º e 10º dia 93 a 99% dos pacientes apresentam IgM detectáveis. Esses níveis declinam rapidamente entre 30 a 60 dias, podendo em alguns casos ser detectado em até 90 dias. Portanto, uma reação positiva de MAC-ELISA indica uma infecção em curso ou recente por vírus amarílico, ocorrida nos últimos dois a três meses. Nas primeiras 4 a 6 semanas após

vacinação, os títulos de anticorpos IgM encontrados foram bem mais elevados que os títulos e anticorpos IgG, que aparecem por volta do 10º a 17º dia após vacinação, tendendo a permanecer estável ou significativamente aumentado. Anticorpos IgA aparecem quase que ao mesmo tempo que os anticorpos IgG mas desaparecem em torno de 80 dias após a imunização¹⁴.

Tratamento

Um tratamento de apoio oportuno e de qualidade nos hospitais melhora as taxas de sobrevivência. Atualmente, não há nenhum medicamento antiviral específico para febre amarela, mas os cuidados no tratamento de desidratação, falência do fígado e dos rins e febre melhora o resultado. Infecções bacterianas associadas podem ser tratadas com antibióticos¹⁵.

Na doença leve, o paracetamol é usado para tratar os sintomas de febre, mialgia e dor nas costas e o paciente pode ser tratado em casa. Salicilatos devem ser evitados devido ao risco de sangramento gastrointestinal e supressão de plaquetas. Nas doenças graves, o manejo de manifestações específicas requer cuidados hospitalares intensivos¹⁶.

Prevenção

A vacinação é a principal medida de controle da febre amarela, entretanto o esquema vacinal de rotina para febre amarela era composto por uma dose aos nove meses e um reforço aos quatro anos de idade, sendo considerados imunes pacientes que já haviam recebido duas doses da vacina ao longo da vida. Em abril do ano de 2017, o Ministério da Saúde, em consonância com a orientação da Organização Mundial de Saúde, recomenda a dose única de vacina contra febre amarela. A dose de reforço não é mais recomendada, pois 99% das pessoas que recebem uma dose adquiriram imunidade protetora em torno de 30 dias após a vacinação. Dessa forma, a vacinação de rotina contra a doença, recomendada pelo Programa Nacional de Imunização, passa a ser dose única aos nove meses de idade¹⁷.

No Brasil, a vacina utilizada é a 17DD, produzida em Biomanguinhos, órgão da Fundação Oswaldo Cruz¹⁸. Embora a vacina antiamarílica, amostra 17D, constitui-se em uma das mais seguras e eficazes vacinas de vírus vivo atenuados existentes e seja bem tolerada, eventos adversos associados à sua aplicação podem ocorrer, sendo as

manifestações mais comuns: dor local, mal-estar, cefaleia, dores musculares e febre baixa¹⁹.

As vacinas em geral podem estar relacionadas ao desenvolvimento de doenças autoimunes. Estruturas moleculares virais são capazes de induzir a ativação imune de células do sistema de defesa inato, podendo levar à inflamação crônica autossustentada¹⁸.

Em síntese, podemos inferir que a imunização com a vacina anti-amarílica 17DD, eficaz e isenta de eventos adversos, induz uma resposta imune do tipo mista, pró e antiinflamatória, com envolvimento do sistema imune inato e do sistema imune adaptativo. Esta resposta iniciaria a partir da infecção e multiplicação viral, em células macrofágicas, que induziram um processo inflamatório agudo a partir da síntese de citocinas pró-inflamatórias, limitando a multiplicação viral. É provável que em situações de eventos adversos pós-vacinais, ocorra uma hiperestimulação imunológica em função da grande disponibilidade de antígenos devido a elevada viremia, o que resultaria na produção exacerbada de citocinas inflamatórias, que participaram da indução de processos inflamatórios disseminados. O início dos sinais e sintomas dos eventos adversos normalmente ocorrem entre 3 e 9 dias após a vacinação, o que coincide com o período de viremia em vacinados saudáveis²⁰.

Muitos dos eventos relatados após a vacinação contra febre amarela constituem-se em sinais e/ou sintomas de diversas doenças frequentes na população, assim nem sempre é possível distinguir os que são causados pela vacina e aqueles causados por outros problemas coincidentes temporalmente. Algumas situações têm sido identificadas como de maior risco para eventos adversos graves após a vacinação contra FA, tais como, pessoas portadoras de doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, e primovacinação em idosos com mais de 70 anos de idade¹⁹.

O combate aos vetores silvestres é inviável. Resta o combate ao vetor urbano, *Ae. aegypti*, que tem sido tentado desde o início do século com bons e maus resultados. Afora a vacina, o combate ao vetor urbano é o único procedimento que pode impedir a reurbanização da febre amarela. Algumas medidas de proteção individual, como o uso de repelentes e de mosquiteiros, carecem de importância em saúde pública. Assim,

o risco de reurbanização da febre amarela, considerando-se a dispersão e os índices de infestação de *Ae. aegypti* hoje existentes no Brasil, é no mínimo preocupante²¹.

A vacina prevalece sendo a principal medida de prevenção, por agir de forma eficaz e segura no quesito imunogenicidade. Visto que a prevalência do vírus amarelo é em zonas enzoóticas, a vacinação para moradores e viajantes dessas zonas é de suma importância para evitar a contaminação em larga escala.

A rápida e incontrolável disseminação do *Ae. aegypti* em todo o país, criando as condições para as epidemias de dengue, Chikungunya e Zika, tem sido considerada mais um indicativo da ameaça à reurbanização da febre amarela, pois estudos têm demonstrado a competência deste vetor para a transmissão do vírus da febre amarela²².

Diante disso, a intenção de realizar esse estudo ocorreu devido aos casos humanos suspeitos notificados durante o recente monitoramento realizado pelo Ministério da saúde. Tanto em zonas zoonóticas quanto nas urbanas, há uma deficiência na informação e instrução da população brasileira no que diz respeito vacinação, saúde sanitária e educação em saúde. Por esse motivo, pesquisas sobre a resposta imune do vírus podem contribuir para estratégias de tratamento dos pacientes e futuro estudo sobre a Febre Amarela. Com o objetivo de avaliar a resposta imunológica na infecção, apresenta-se os mecanismos imunológicos desencadeados após a imunização contra o vírus, além de analisar as moléculas e células envolvidas na resposta imune diferenciando em inata e adaptativa.

Metodologia

Para elaboração deste estudo, a revisão sistemática da literatura foi escolhida para aprimorar e direcionar a produção de futuros estudos a partir deste. Para auxiliar na revisão sistemática de literatura, foi desenvolvida uma questão norteadora: Como acontece a resposta inflamatória contra o vírus da febre amarela no corpo humano?

Foram pesquisados nas bases de dados por termos livres. Por consequência, foram apresentadas maiores quantidades de resultados, certificando uma melhor localização dos trabalhos já publicados dentro dos critérios determinados. Os termos pesquisados

foram: yellow, fever, disease, vaccine, inflammatory, response, innate, adaptative, Febre Amarela, vacina, inata, adaptativa, resposta.

Os trabalhos foram selecionados por critérios de inclusão como trabalhos publicados entre 1998 e 2020, trabalhos escritos em inglês e português com busca em duas bases de dados bibliográficas eletrônicas: Pubmed e Scielo.

Inicialmente, após a leitura do resumo que proporcionou a identificação de temas correlacionado ou não. Posteriormente, foram excluídos os artigos que não apresentaram conteúdos concernentes com a linha de estudo escolhida.

Discussão

A resposta imune pode ser classificada em imunidade inata e imunidade adaptativa. A imunidade inata é considerada a primeira linha de defesa, sendo um mecanismo programado para responder rapidamente uma infecção.

Sucintamente, os principais componentes dessa imunidade são: a) barreiras físicas e químicas; b) células fagocitárias; c) sistema complemento e d) citocinas. O passo inicial para a eliminação do patógeno envolve componentes do sistema imune inato, tais como: células fagocíticas, principalmente neutrófilos e macrófagos, células NK (natural killer), produção de citocinas e quimiocinas²³.

Conforme Levinson & Jawetz²⁴, os primeiros a realizarem o controle da infecção são os componentes da imunidade inata, os interferons do tipo I: interferon alfa (IFN- α) e interferon beta (IFN- β), citocinas produzidas por fagócitos mononucleares e fibroblastos, respectivamente, que estimulam a sua produção para que eles possam agir em células não infectadas, protegendo-as da infecção viral, inibindo assim a disseminação da partícula viral as células do hospedeiro.

A imunidade inata é responsável pelo controle inicial da infecção contra o vírus da febre amarela e induz resposta imune celular adaptativa com a formação de células de memória T e B²⁵.

A resposta adaptativa é definida como o sistema de defesa adquirido ao longo da vida. Segundo Machado et al. (2004)²⁶, ocorre com a ativação das células TCD8+ que vão exercer citotoxicidade pelo reconhecimento de antígenos via MHC classe I nas células alvo, e consequente liberação de granzima e de perforinas com lise das células infectadas e também dos vírus. Durante a resposta imune adaptativa há também ativação das células TCD4+, que vão colaborar com as células B na produção de anticorpos.

De acordo com Wilson de M. Cruvinel (2010)²⁷, a resposta imune adaptativa depende da ativação de células especializadas, dos linfócitos, e das moléculas solúveis por eles produzidas, sendo caracterizada pela especificidade e diversidade de reconhecimento, memória, especialização de resposta, autolimitação e tolerância a componentes do próprio organismo. Outras células envolvidas na resposta imune adquirida são os linfócitos, as células apresentadoras de antígenos (APCs) desempenham papel fundamental em sua ativação, apresentando antígenos associados a moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC, major histocompatibility complex) para os linfócitos T (LT). Há um estado de replicação de vírus e uma fase de reconhecimento de antígeno, ambos intimamente conectados a uma liberação de IFN²⁸. IFN- γ é produzido por vários tipos de células, dentro da resposta imune inata e adaptativa, após estimulação microbiana²⁹. Dentro de alguns dias, é detectada uma atividade natural aumentada das células NK³⁰. Dentro de 2 a 5 dias, as células T de memória, localizadas nos gânglios linfáticos regionais, reconhecem antígenos que lhes foram anteriormente apresentados, e os linfócitos B de memória instituem rapidamente a produção de moléculas de IgG³¹. Além disso, após um período de latência de cerca de 4 dias, as células T citotóxicas são ativadas e os anticorpos da imunoglobulina M (IgM) aparecem³². A síntese de anticorpos geralmente envolve a cooperação de três tipos de células: células apresentadoras de antígenos (p. ex., células dendríticas e macrófagos), células T auxiliares e células B. As células B ativadas proliferam-se e diferenciam-se para formar células plasmocitoides que secretam grandes quantidades de imunoglobulinas (anticorpos)³³.

As vacinas contra a febre amarela estão disponíveis desde os anos 30 e constituem o método mais importante para controlar a doença⁴. As vacinas recomendadas pela

Organização Mundial da Saúde (OMS) são das sub-variedades 17D e 17DD, que apresentam pequenas diferenças nas sequências de nucleotídeos³⁴.

O controle das sub-variedades virais e dos níveis de passagem serial através do sistema de lotes de sementes foi implementado na década de 1940 para evitar alterações indesejadas nas propriedades biológicas da vacina. Contudo são agora consideradas seguras e altamente imunogênicas⁴.

Durante os primeiros dias após a imunização com a vacina 17D atenuada in vivo, baixos níveis de RNA viral circulante e vírus infeccioso são detectáveis (<100 pfu(unidade formadora de placas) / mL) no sangue³⁵.

Ocorre viremia leve de 3 a 7 dias depois da imunização em indivíduos que recebem a primeira dose da vacina, que desaparece quando surgem os anticorpos neutralizantes, e não volta a ocorrer em doses subsequentes. A elevação dos níveis séricos de interferon-gama (INF- γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) durante a fase de indução da imunidade é responsável pelos efeitos adversos comuns com essa vacina, como febre baixa, cefaleia e mialgia³⁶.

Além disso, esta vacina provoca células T produtoras de CD8 + e CD4 +, interferon-gama (INF- γ), após vacinação primária e secundária em humanos³⁵. O IFN- γ é uma das moléculas mais importantes no sistema imunológico com muitas funções diferentes²⁹, detectou-se IFN- γ intracelular na porta linfocitária, que atingiu o pico nos dias 5 e 7 indicando um possível papel para essa citocina logo após a vacinação³⁷.

Sob a perspectiva de Pulendran et al.³⁸, a vacinação com YF-17D resulta em uma infecção viral aguda, durante a qual a replicação viral atinge um pico entre os dias 5 e 7, tornando-se indetectável por 14 dias após a vacinação. A vacinação induz rapidamente títulos de anticorpos neutralizantes de IgM que atingem o pico em 2 e depois diminuem, mas podem ser detectados por até 18 meses após a vacinação. Os títulos de anticorpos neutralizantes de IgG específicos para vírus se desenvolvem mais lentamente e podem persistir por até 40 anos. A vacinação induz respostas de células T CD8 + vírus específica, que se desenvolvem rapidamente após a imunização, atingindo o pico no dia 15 (com aproximadamente 2-13% das células T CD8 + sendo ativadas no dia 15) mas atingindo

perto dos níveis basais no dia 30. A vacinação também induz uma resposta mista das células T1 e Th2 CD4 +. Uma resposta inata robusta se desenvolve em poucas horas e parece persistir por mais de 15 dias, provavelmente causada pela replicação viral persistente no sangue, durante os primeiros 7 dias. O YF-17D ativa vários subconjuntos de controladores de domínio por meio de vários receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) diferentes. Isso resulta em uma resposta Th1 / Th2 mista e também pode afetar a persistência da resposta do anticorpo.

Vale ressaltar que todos esses tipos de células são ativados após a vacinação contra febre amarela em humanos e essa ativação está implicada na depuração viral da vacina³⁹. Isso pode limitar a disseminação viral, o que pode ajudar a prevenir eventos adversos viscerotrópicos graves. Por outro lado, também foi demonstrado que o IFN- γ pode conduzir respostas imunes humorais, redirecionando as células B da proliferação para a diferenciação, promovendo a troca de isótipo para certas subclasses de IgG²⁹.

O envelhecimento do sistema imune humano, ou imunossenescência, pode ser caracterizada por alterações no sistema inato e respostas imunes adaptativas, incluindo diminuição na capacidade de proliferação de células-tronco hematopoiéticas, redução de células precursoras linfoides e aumento de células precursoras mieloides. Consequentemente, indivíduos mais velhos geralmente apresentam redução quantitativa e qualitativa nas células apresentadoras de antígenos. Além disso, a resposta adaptativa é afetada pelo envelhecimento através involução do timo, com populações mais baixas de linfócitos T e B virgens e predominância de células de memória e efetores. Essas mudanças levam a uma redução no repertório de receptores celulares e a uma menor resposta a novos antígenos, como a vacinação primária^{40,41}.

Conclusão

Diante do exposto, apesar da literatura existente apresentar pouco material relacionado ao vírus da Febre Amarela, com os artigos citados no trabalho em questão foi possível determinar a resposta imune após a vacinação contra vírus da Febre Amarela. É comum em ambientes silvestres e urbanos, atingindo seres humanos e primatas, transmitido

através do *Aedes aegypti*, doença viral aguda (Arbovírus) que possui tratamento e como prevenção a vacina.

O ciclo depende do vetor infectado, no silvestre procede de um primata infectado picado por um *Haemagogus sabethes* que transmite para o homem, desenvolvendo-se o ciclo urbano, onde um homem infectado picado por um *Aedes aegypti* transmite para outro homem.

O diagnóstico é feito através da detecção por antígeno ou sorologia e para tanto, são utilizadas seguintes técnicas: captura de IgM (MAC-ELISA), inibição de hemaglutinação (IH), fixação do complemento (FC) e neutralização (TN).

Recomenda-se pela OMS, a vacinação como melhor método para a prevenção da doença, utilizando as vacinas 17D e a sub-cepas 17DD. Uma única dose é o suficiente para a imunização de um indivíduo durante toda a vida, visando em longo prazo evitar a disseminação do vírus amarelo e, conseqüentemente, a obtenção do controle do vírus em meio urbano. A diferença entre as vacinas 17D e 17DD é a sequência de seus nucleotídeos. No qual a eficácia de ambas foi comprovada e aprovada, proporcionando respostas imunológicas satisfatórias como resultados significativos entre as medidas de prevenção e controle da doença.

Uma das contribuições mais importantes para o desenvolvimento do trabalho foi o mecanismo da resposta imune inata que induz a resposta imune adaptativa, evidenciando as células presentes nos processos induzidos pela vacinação contra a Febre Amarela, que podem desencadear situações de efeitos adversos graves.

Após a iniciação da resposta imune inata advinda das barreiras físicas e químicas, com as principais células macrófagos e neutrófilos. Tem-se o interferon alfa (IFN- α) e interferon beta (IFN- β), produzidos por monócitos e fibroblastos, respectivamente, que se ligam a membrana de células saudáveis, iniciando uma resposta para a infecção viral. Quando a célula infectada lisa e dissemina o vírus, as células saudáveis já estabeleceram uma defesa.

Induzida pela resposta imune inata, a resposta imune adaptativa será ativada quando as células apresentadoras de antígenos (APCs) apresentam antígenos para os linfócitos, sendo importante ressaltar que cada linfócito é específico para um tipo de antígeno. Portanto, se diferenciam em linfócitos T e B separando a resposta imune em celular e humoral.

Os linfócitos T exercem citotoxicidade mediada por células CD8⁺ nas células alvo e as células TCD4⁺ auxiliam com a resposta de linfócitos B. A célula TCD4⁺ conhecida como T helper, divide-se em células Th1 e Th2 estimulando a diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos para produzir anticorpos contra o antígeno. Verificou-se que a célula Th1 produz citocinas como o interferon gama (INF- γ) e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α).

Concluimos, portanto, que através da resposta imune verifica-se o mecanismo de defesa do corpo humano posteriormente a infecção pelo vírus e a vacinação da Febre Amarela. Dessa forma, sugere-se que seja realizada a vacinação com dose única aos nove meses de idade, além de executar as medidas de prevenção recomendadas pelo Ministério da saúde.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Guia de vigilância em saúde, Febre amarela; 2017. [acessado 2019 Set 16]. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br>
2. Lima, DC. Risco de reurbanização da febre amarela no Brasil facilitada por população competente de mosquitos do gênero Aedes. Ministério da saúde [periódico na internet]. 2017. Rio de Janeiro - RJ. [acessado 2019 Set 23]. Disponível em: <http://www.arca.fiocruz.br>
3. Gardner CL, Ryman KD. Yellow Fever: A Reemerging Threat, ClinLabMed [serial on the Internet] 2010 Mar [cited 2019 Sep 16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/20513550/>
4. Camacho LAB, Freire MS, Leal MLF, Aguiar SG; Nascimento JP, Iguchi T, Lozana JA, Farias RHG. Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17DD yellow fever vaccines: a randomized trial. [serial on the Internet] 2004 Out [cited 2020 April 5]. Available from: <https://www.pubmed.com.br>
5. Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Atualização Epidemiológica Febre Amarela. Resumo da situação nas Américas. Brasília: Organização Mundial de Saúde; 2018. (boletim informativo).
6. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Situação epidemiológica da febre amarela no monitoramento 2019/2020. [acessado 2020 abril 9]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/>

7. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Guia de vigilância em saúde, Febre amarela; 2019. [acessado 2020 Mar 11]. Disponível em http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf
8. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Guia para profissionais de saúde, Febre amarela; 2018. [acessado 2019 Set 23]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br>
9. Fioravanti, CH. O combate da febre amarela no estado de São Paulo: Histórias, desafios e inovações. [periódico na internet]. 2018. São Paulo - SP. [acessado 2019 Set 19]. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/ccd/noticias/cve/febre_amarela_miolo_web.pdf.
10. Brito T, Siqueira SA, Santos RT, Nassar ES, Coimbra TL, Alves VA. Human Fatal Yellow Fever. Immunohistochemical Detection of Viral Antigens in the Liver, Kidney and Heart [serial on the Internet] 1992 Feb [cited 2019 Sep 16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1594489>
11. Klotz O, Belt TH. The Pathology of the Liver in Yellow Fiver. [serial on the Internet] 1930 Nov [cited 2019 Out 16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2007356/>
12. Vasconcelos PFC. Febre Amarela [periódico na internet]. 2003. Belém- PA. [acessado 2019 Set 16]. Disponível em: <http://www.scielo.br>
13. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Guia de bolso: Doenças infecciosas e parasitárias, 2010. [acessado 2020 Set 23]. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br>
14. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Manual de vigilância epidemiológica da febre amarela. Edição especial. [periódico na internet]. Brasília: Fundação Nacional de Saúde; 1999. [acessado 2020 Abr 02]. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br>
15. Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Folha informativa - Febre amarela. Brasília: Organização Mundial de Saúde; 2019. (boletim informativo).
16. Organização Mundial de Saúde (Genebra). Registro epidemiológico semanal. Vacinas e vacinação contra febre amarela. 2013.
11. Costa GA, Bentes AA, Teixeira DC. Febre amarela em Minas Gerais [periódico na internet]. 2017. Belo Horizonte, MG. [acessado 2019 Out 09]. Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/2105>.
12. Oliveira ACV, Mota LMH. O que o reumatologista deve saber sobre a vacina contra febre amarela. [periódico na internet]. Revista Brasileira De Reumatologia, 2013. Belo Horizonte, MG. [acessado 2019 Set 23]. Disponível em: <http://www.scielo.br>.
13. Silva ML. Caracterização da resposta vacinal antiamarílica em crianças e adultos, utilizando o modelo panorâmico de análise imunofenotípica. [periódico na internet]. 2011. [acessado 2019 Out 24]. Disponível em: <http://www.cpqrr.fiocruz.br/>
14. Santo LRE. Avaliação do perfil de citocinas plasmáticas e intracitoplasmáticas em adultos submetidos à primovacinação antiamarílica 17DD e um caso de evento adverso pós vacinação 17D. [periódico na internet]. 2009. Montes Claros – MG [acessado 2019 Set 23]. Disponível em: <http://livros01.livrosgratis.com.br/cp104184.pdf>
15. Vasconcelos PFC. Febre Amarela: reflexões sobre a doença, as perspectivas para o século XXI e o risco da reurbanização. [periódico na internet]. 2002 [acessado 2020 Abr 28]. Disponível em: <http://www.scielo.br>
16. Noronha TG, Camacho LAB. Controvérsias sobre a ampliação das áreas com vacinação de rotina contra a febre amarela no Brasil. [periódico na internet]. 2017 [acessado 2019 Out 09]. Disponível em: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br>

17. Coelho C, Arlete AM, Trombone APF, Rocha CD, Lorenzi JCC. Resposta imune a doenças une a doenças infecciosas [periódico na internet]. 2019. Ribeirão Preto-SP. [acessado 2019 Set 28]. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/.pdf>
18. Levison NW, Jawetz E. Arbovirus. In: Levinson, NW & Jawetz, E. Microbiologia Médica e Imunologia. Editora Artmed. 7ª edição, Porto Alegre, 2005.
19. Martins MA, Silva ML, Eloi SM, Ribeiro JG, Peruhype MV, Marciano AP, Homma A, Kroon EG, Teixeira CA, Martins FOA. Innate immunity phenotypic features point towards simultaneous raise of activation and modulation events following 17DD live attenuated yellow fever first-time vaccination. [serial on the Internet] 2008. Vaccine [cited 2020 Mar 18]. Available from: <https://europepmc.org/article/med/18243433>
20. Machado PRL, Carvalho L, Araújo MIAS, Carvalho ME. Mecanismos de resposta imune às infecções. [Periódico na Internet] 15 nov. 2004. [Acessado 2020 abr 25]. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962004000600002
21. Cruvinel WM, Júnior DM, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS, Silva NP, Andrade LEC. Sistema imunitário - Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória [periódico na internet]. 2010. São Paulo -SP. [acessado 2019 Set 20]. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042010000400008
22. Metz DH. The mechanism of action of interferon. [serial on the Internet] 1975. [cited 2019 Ago 30]. Available from: <https://www.cell.com>
23. Billiau A, Matthys P. Interferon-gamma: a historical perspective. [serial on the Internet] 2009. [cited 2019 Set 04]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19268625/>
24. Herberman RB, Ortaldo JR. Natural killer cells: their role in defenses against disease. [serial on the Internet] 1981. [cited 2019 Set13]. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7025208/>
25. Gray D, Matzinger P. T cell memory is short-lived in the absence of antigen. [serial on the Internet] 1991. [cited 2019 Set 30]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1834764/>
26. MacLennan ICM, Gray D. 1986. Antigen-driven selection of virgin and memory B cells. [serial on the Internet] 1986. [cited 2020 Abr 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3089914/>
27. Levinson W. Microbiologia médica e imunologia [Periódico na Internet] 2016. [acessado 2020 Fev 11]. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580555578/cfi/2!/4/4/@0.00:56.0>
28. Reinhardt B, Jaspert R, Niedrig M, Kostner C L'age J. Development of viremia and humoral and cellular parameters of immune activation after vaccination with yellow fever virus strain 17D: a model of human flavivirus infection. [serial on the Internet] 1998. [cited 2020 Fev 10]. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102004000500009
28. Sato EI, Colombo AL, Borges DR, Ramos LR, Ferreira LM, Guinsburg R. *Atualização Terapêutica de Felício Cintra do Prado, Jairo de Almeida Ramos, José Ribeiro do Valle: Diagnóstico e Tratamento*. 26ª Edição. São Paulo: Artes médicas, 2018.

29. Neves PC, Matos DC, Marcovistz R, Galler R. TLR expression and NK cell activation after human yellow fever vaccination [serial on the Internet] 2009. [cited 2020 Feb 05]. Available from: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/32386>
30. Puledran B, Oh ZJ, Nakaya IH, Ravidran R, Kazmin DA. Immunity to viruses: learning from successful human vaccines. [serial on the Internet] 2013. [cited 2020 Jan 31]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23947360>
32. Martins MA, Silva ML, Marciano AP, Peruhype-Magalhaes V, Eloi-Santos SM, Ribeiro GL, et al. Activation/modulation of adaptive immunity emerges simultaneously after 17DD yellow fever first-time vaccination: is this the key to prevent severe adverse reactions following immunization? [serial on the Internet] 2007. [cited 2019 Set 25]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17309541>