

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

NATÁLIA COELHO COUTO DE AZEVEDO FERNANDES

A dinâmica da Febre Amarela na atualidade:  
reconhecendo perfis morfológicos, moleculares e  
epidemiológicos em primatas neotropicais.

*Yellow Fever dynamics in the present: recognizing  
morphological, molecular and epidemiological  
profiles in neotropical primates.*

SÃO PAULO, 2022

NATÁLIA COELHO COUTO DE AZEVEDO FERNANDES

A dinâmica da Febre Amarela na atualidade:  
reconhecendo perfis morfológicos, moleculares e  
epidemiológicos em primatas neotropicais.

*Yellow Fever dynamics in the present: recognizing  
morphological, molecular and epidemiological  
profiles in neotropical primates.*

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
Veterinária e Zootecnia da Universidade de  
São Paulo para obtenção do título de Doutor  
em Ciências pelo Programa de Patologia  
Comparada e Experimental.

Orientador: Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> José Luiz Catão Dias

São Paulo, 2022

## RESUMO

COELHO COUTO DE AZEVEDO FERNANDES, N. **A dinâmica da Febre Amarela na atualidade: reconhecendo perfis morfológicos, moleculares e epidemiológicos em primatas neotropicais.** 2022. 184 p. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

A febre amarela (FA) é uma arbovirose imunoprevenível causada por um flavivirus, que acomete primatas não humanos e humanos. Os primatas neotropicais (PNT) são susceptíveis, com descrição de surtos nas espécies, e atuam como sentinelas para a vigilância da doença. Este trabalho pretendeu caracterizar a Febre Amarela nas populações de primatas, descrevendo a assinatura morfológica da doença nos diferentes gêneros da região geográfica estudada, e comparar com os seres humanos, além de caracterizar o papel destes animais na ecoepidemiologia da doença. Para isso, foram analisadas amostras de PNT recebidos no Instituto Adolfo Lutz (IAL), laboratório de referência do diagnóstico da doença, durante a última epidemia na região sudeste (2016 a 2019). As amostras fixadas em formalina, foram emblocadas em parafina, submetidas à análise histológica e imuno-histoquímica com anticorpo anti-vírus da FA; as amostras congeladas tiveram o material genético extraído e amplificado por RT-qPCR. Dados epidemiológicos obtidos das fichas de encaminhamento foram compilados e analisados estatisticamente, além de geolocalizados em mapas. Como resultados, foi possível descrever a assinatura morfológica da FA nos diferentes gêneros, além da susceptibilidade dos mesmos ao vírus: *Alouatta* mostrou-se sensível, com elevada frequência relativa de óbitos por FA no período, lesões hepáticas graves e elevada carga viral. Já *Callithrix* mostrou-se resistente, com baixa frequência relativa de óbitos por FA, ausência de lesões típicas e baixa carga viral. Um caso atípico de animal do gênero foi descrito detalhadamente, pois impactou na vigilância do litoral norte paulista, além de padrão diferente de lesões hepáticas e distribuição de antígeno viral em fígado, coração e cerebelo. Os animais do gênero *Callicebus* mostraram sensibilidade ao vírus, apesar da ocorrência de casos sem lesões. As lesões, quando presentes, foram graves, com hepatopatia necrotizante. Houve presença de antígeno viral em fígado, baço e rim destes animais. Concluiu-se que os PNT são distintos em relação a FA e que a doença apresentou comportamento diferente nesta última epidemia, sendo importante uma abordagem de saúde única para compreensão da dinâmica viral.

**Palavras-chave:** Doenças dos primatas, Imuno-histoquímica, patologia, Serviços Laboratoriais de Saúde Pública.

## ABSTRACT

COELHO COUTO DE AZEVEDO FERNANDES, N. **A dinâmica da Febre Amarela na atualidade: reconhecendo perfis morfológicos, moleculares e epidemiológicos em primatas neotropicais.** 2022. 184 p. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Yellow fever (YF) is a vaccine-preventable arbovirus caused by a flavivirus, which affects non-human and human primates. Neotropical primates (NTP) are susceptible, with description of outbreaks in the species, and act as sentinels for disease surveillance. This work aimed to characterize YF in primate populations, describing the morphological signature of the disease in the different genera of the geographic region studied, and to compare it with humans, in addition to characterizing the role of these animals in the ecoepidemiology of the disease. For this, samples of NTP received at the Instituto Adolfo Lutz (IAL), a reference laboratory for the diagnosis of the disease, were analyzed during the last epidemic in the Southeast region (2016 to 2019). The formalin-fixed samples were embedded in paraffin, submitted to histological and immunohistochemical analysis with anti-YF antibody; the frozen samples had the genetic material extracted and amplified by RT-qPCR. Epidemiological data obtained from referral forms were compiled and statistically analyzed, in addition to being geolocated on maps. As a result, it was possible to describe the morphological signature of AF in the different genera, in addition to their susceptibility to the virus: *Alouatta* was sensitive, with a high relative frequency of deaths from YF in the period, severe liver injuries and high viral load. *Callithrix* was resistant, with a low relative frequency of deaths from YF, absence of typical lesions and low viral load. An atypical case of an animal of the genus was described in detail, as it impacted the surveillance of the northern coast of São Paulo, in addition to a different pattern of liver lesions and distribution of viral antigen in the liver, heart and cerebellum. The animals of the genus *Callicebus* showed sensitivity to the virus, despite the occurrence of cases without lesions. Lesions, when present, were severe, with necrotizing liver disease. There was presence of viral antigen in liver, spleen, and kidney of these animals. *NTP* are different in relation to YF and the disease presented different behavior in this last epidemic, being important a One Health approach to understand the viral dynamics.

Primate diseases, immunohistochemistry, pathology, Public Health Laboratory Services.