

FEBRE AMARELA: Principais Aspectos

YELLOW FEVER: Main Aspects

Cariny Helena de Mendonça Pinto

Especialista em Banco de Sangue e Hematologia Clínica pela Faculdade Unyleya, Brasília- DF-Brasil.

Jufner Celestino Vaz Toni

Mestre em Biotecnologia; Professor do curso de especialização em Patologia Clínica na Faculdade Unyleya, Brasília -DF- Brasil.

Kely Braga Imamura

Doutora em Biotecnologia; Professora do curso de especialização em Banco de Sangue e Hematologia Clínica na Faculdade Unyleya, Brasília -DF- Brasil. (kely.imamura@hotmail.com).

Resumo: A febre amarela é uma doença infecciosa febril aguda transmitida por vetores artrópodes e causada pelos vírus do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*. O vírus é mantido na natureza por transmissão entre primatas não humanos e mosquitos silvestres arbóreos, principalmente dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes* (no Brasil) e *Aedes (Stegomyia)* na África. A febre amarela possui sua maior incidência nas áreas tropicais dos países da África e da América do Sul atingindo aproximadamente 200.000 pessoas por ano, sendo responsável por um total de 30.000 mortes ao ano nesses continentes. O Brasil tem a maior área endêmica da forma silvestre da doença e a transmissão urbana acontece primordialmente na África. Suas manifestações clínicas permeiam desde disfunção hepática, insuficiência renal, coagulopatia até icterícia, albuminúria, hemorragias e choque, com alta taxa de mortalidade, podendo apresentar-se de modo assintomático, oligosintomático, moderado ou grave. Sendo assim é essencial a implementação de medidas preventivas para que o vírus não se espalhe, incluindo respostas rápidas com campanhas de vacinação de emergência para controlar surtos evitando epidemias e controle do mosquito vetor. Desse modo, este estudo tem como objetivo discutir os principais aspectos relacionados à febre amarela no mundo.

Palavras-chave: Febre amarela, vacina, áreas endêmicas, epidemiologia

Abstract: Yellow fever is an acute febrile infectious disease transmitted by arthropod vectors and caused by viruses of the genus *Flavivirus*, family *Flaviviridae*. The virus is maintained in nature by transmission between non-human primates and wild tree mosquitoes, mainly of the genera *Haemagogus* and *Sabethes* (in Brazil) and *Aedes (Stegomyia)* in Africa. Yellow fever has its highest incidence in tropical areas of countries in Africa and South America, reaching approximately 200,000 people per year, accounting for 30,000 deaths per year in these continents. Brazil has the largest endemic area for the wild form of the disease and urban transmission takes place primarily in Africa. Its clinical manifestations range from liver dysfunction, renal failure, coagulopathy to jaundice, albuminuria, hemorrhages and shock, with a high mortality rate. Yellow fever has a wide range of clinical presentations, and may present asymptomatic, oligosymptomatic, moderate or severe. Therefore, it is essential to implement preventive measures so that the virus does not spread, including rapid responses with emergency vaccination campaigns to control outbreaks, prevent epidemics, and control the mosquito vector. Thus, this study aims to discuss the main aspects related to yellow fever in the world.

Keywords: Yellow fever, vaccine, endemic areas, epidemiology

Introdução

Os arbovírus estão presentes na natureza em um ciclo de transmissão entre hospedeiros vertebrados suscetíveis e artrópodes hematófagos, como mosquitos e carrapatos (SIMÕES et al., 2012). A Febre Amarela (FA) é uma doença infecciosa febril aguda transmitida por vetores artrópodes e causada por um vírus do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*. O vírus permanece na natureza por meio da transmissão entre primatas não-humanos e mosquitos silvestres arbóreos, principalmente dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes*, no Brasil, e *Aedes (Stegomyia)* na África. O vírus da febre amarela (VFA) possui 2 ciclos epidemiológicos de transmissão, o ciclo silvestre e o ciclo urbano. A diferença entre estes ciclos está na natureza dos transmissores e dos hospedeiros vertebrados, dessa forma, no ciclo urbano, a doença é uma antroponose e no ciclo silvestre a FA é uma zoonose (WHO, 2001), todavia, do ponto de vista etiológico, clínico, imunológico e fisiopatológico, a doença é a mesma, independente do ciclo, e pode se apresentar como oligossintomática, moderada, grave ou sem sintomas (TAUIL, 2005).

O espectro clínico da FA varia desde infecções assintomáticas até quadros graves de icterícia, insuficiência renal e hemorragia generalizada. Estima-se que quadros assintomáticos ocorram em aproximadamente metade dos indivíduos infectados, já as formas graves e malignas acometem cerca de 15% a 60% dos indivíduos com sintomas que são notificadas durante epidemias, evoluindo para óbito entre 20% e 50% dos casos (MS, 2021).

A FA é endêmica em áreas tropicais e subtropicais da África e América do Sul, dessa forma, indivíduos residentes ou que pretendam viajar para essas áreas devem ser vacinados (VITÓRIA, 2015). É uma das doenças de notificação compulsória que está presente no *International Health Regulations*, oficialmente desde 1950. Mesmo com a subnotificação escondendo a real importância da situação, no período entre 1950-2004 a doença teve uma tendência crescente no mundo (WHO, 2001). A infecção pelo VFA possui uma rápida resposta do sistema imune, utilizando anticorpos neutralizantes e citolíticos contra proteínas virais presentes na superfície das células infectadas e células T citotóxicas, com o intuito de mediar à diminuição da infecção primária (GALLER R et al, 2001). A doença é de notificação compulsória e imediata, portanto, todo caso suspeito deve ser prontamente comunicado aos centros de vigilância epidemiológica das secretarias de saúde dos estados e municípios, por se

tratar de uma doença grave com risco de dispersão epidemiológica para outras áreas do território nacional, bem como internacional (GALLER R et al, 2001).

Tanto o aumento do número de casos de FA silvestre, quanto a alta densidade da infestação pelo *Aedes aegypti*, acompanhada pela baixa cobertura da vacina nos estados e municípios, favorecem o risco da reurbanização da FA no Brasil. Sendo assim, é necessário que a manutenção da baixa densidade de infestação pelo *A. aegypti*, bem como de altas coberturas vacinais em áreas endêmicas, atuem como fatores que dificultem a reintrodução da transmissão urbana da FA no país. Desse modo, este estudo tem como objetivo discutir os principais aspectos relacionados à febre amarela no mundo.

Metodologia

O presente estudo consiste em uma revisão descritiva com base na busca de artigos científicos disponíveis em diferentes bancos de dados. A busca foi realizada entre os meses de janeiro a dezembro de 2018 nas bases de dados Medline/Pubmed, Science Direct e Scielo, nos idiomas português e inglês, abrangendo artigos publicados neste período. Os descritores utilizados foram febre amarela, Brasil, imunização, epidemia, bem como a combinação destas palavras. Foi adotado como critério de inclusão, as publicações cuja temática abordavam a epidemiologia da febre amarela no Brasil e no mundo, bem como a patogênese do vírus e sua disseminação. Foram excluídas publicações que não contemplaram o tema, ou apresentavam-se vagas de acordo com o objetivo proposto.

Revisão bibliográfica

Diversidade genética e patogênese da febre amarela

O VFA possui 2 ciclos epidemiológicos de transmissão, o ciclo silvestre e o ciclo urbano. No ciclo urbano, a doença é uma antroponose e no ciclo silvestre a FA é uma zoonose (WHO, 2001), todavia, do ponto de vista etiológico, clínico, imunológico e fisiopatológico, a doença é a mesma, independente do ciclo. No ciclo silvestre, a FA é transmitida no continente americano por mosquitos de hábitos exclusivamente silvestres, dos gêneros *Sabethes* (*S. chloropterus*) e *Haemagogus* (*H. janthinomyse*, *H. albomaculatus*), possuindo como principal fonte de infecção os primatas não-humanos, principais hospedeiros e amplificadores do vírus,

como os macacos, marsupiais e roedores, por exemplo (COSTA et al., 2011). Já no ciclo urbano, o *Aedes aegypti* é o principal vetor, tanto na América do Sul como na África (WHO, 2001), tendo como hospedeiro, os humanos.

Sabe-se que a quantidade de animais infectados aumenta em intervalos cíclicos, dependendo do crescimento da população suscetível de macacos em algumas regiões, assim como da densidade dos vetores nas florestas silvestres. Para tanto, de acordo com o Ministério da Saúde, devido a FA ser uma zoonose, sua transmissão é difícil de ser eliminada, sendo necessária uma vigilância epidemiológica ativa associada à manutenção das ações de controle como a vacina, eliminação de reservatórios propícios ao crescimento dos mosquitos e uso de repelentes.

Embora apenas um sorotipo do vírus amarelógeno seja reconhecido, há pequenas alterações genéticas entre as cepas da América e da África que permitem caracterizar cerca de 2 e 5 genótipos, respectivamente (WANG, et al., 1996). O VFA possui o genoma constituído de RNA de fita simples não segmentado, polaridade positiva, com aproximadamente 11 kilobases de comprimento. O genoma completo possui 10.862 nucleotídeos que codificam 3.411 aminoácidos. Esse genoma possui uma única região codificante (ORF) que contém 10.233 nucleotídeos responsáveis por codificar novas proteínas virais. Esta ORF é flanqueada por 2 regiões não codificantes (NCR) de tamanho variável, a região 3' NCR possui aproximadamente 511 nucleotídeos e a região 5' NCR possui 118 nucleotídeos. Todavia, vale ressaltar que as proteínas não-estruturais são responsáveis pelas atividades reguladoras e de expressão do vírus incluindo replicação, virulência e patogenicidade (CHAMBERS, et al. 1990).

O vírion ou nucleocapsídeo mede em torno de 25-40nm de diâmetro, sendo envolto por uma camada de lipoproteína que compõe o envelope, originado da célula hospedeira (RICE, et al., 1985). A região da ORF do RNA viral expressa a síntese de 3 proteínas estruturais (prM, E e C) e 7 não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5). As proteínas estruturais codificam a formação da estrutura básica da partícula viral, a proteína prM codifica o precursor da proteína da membrana (M), já a proteína E dá origem ao envelope, enquanto a proteína C codifica a formação do capsídeo viral. Vale lembrar que são essas as proteínas que o organismo humano responde durante uma infecção com a produção dos anticorpos inibidores da hemaglutinação (IH) contra as glicoproteínas do envelope e neutralizantes (N) contra a proteína C do capsídeo (CHAMBERS, et al. 1990).

Nas cidades africanas, várias espécies de mosquitos do gênero *Aedes* são responsáveis pela transmissão, principalmente o *Aedes africanus*, *Aedes furcifer* e *Aedes simpsoni* enquanto nas Américas os mais importantes transmissores são *Haemagogus janthinomys*, *Haemagogus albomaculatus*, *Haemagogus leucocelaenus* e *Sabethes chloropterus*. Os mosquitos são reservatórios do vírus, e disseminadores dos mesmos, visto que, uma vez infectados, os mosquitos permanecem portando o vírus por toda vida, ao contrário dos macacos que, como os humanos, ao se infectarem ou morrem ou curam-se, tornando-se imunes posteriormente, sendo assim, os macacos atuam apenas como hospedeiros amplificadores da virose. Nas Américas não encontramos os transmissores africanos, todavia outros mosquitos atuam como responsáveis pela transmissão da forma silvestre da arbovirose (VASCONCELOS, 2003).

Na FA urbana, as grandes epidemias acontecem basicamente quando indivíduos infectados levam o vírus para as áreas extremamente povoadas, com uma densidade elevada de mosquitos e em locais onde a maioria das pessoas não estão vacinadas, não apresentando assim, imunidade contra o VFA. Nestas condições, os mosquitos infectados transmitem o vírus de indivíduo para indivíduo. Um indivíduo com FA silvestre pode ser fonte para um surto de febre amarela urbana, transmitida pelo *A. aegypti*, mosquito que vive nas cidades (VASCONCELOS, 2003). Não há transmissão de pessoa a pessoa. O vírus é transmitido pela picada dos mosquitos transmissores infectados, e neste contexto, apenas as fêmeas transmitem o vírus por meio do repasto sanguíneo provendo nutrientes essenciais para a maturação dos ovos e, conseqüentemente, para o amadurecimento do ciclo gonotrófico.

Nos mosquitos, a transmissão também pode ocorrer de forma vertical, nestes casos, as fêmeas transferem o vírus para a sua prole constituindo um dos principais mecanismos de manutenção do vírus na natureza. Assim, entende-se que a FA é considerada uma zoonose silvestre, ou seja, o indivíduo não imunizado, infecta-se quando se expõe em áreas rurais e silvestres onde o vírus está disponível, essencialmente porque o ciclo silvestre é o mais forte em relação a transmissão do vírus. Mesmo levando em consideração que o VFA tenha sido encontrado nas maiores regiões metropolitanas nos últimos anos, com elevado número de casos confirmados, nenhuma evidência de um processo de reurbanização foi documentada, até o momento. Entretanto, vale ressaltar que há pedaços rurais em matrizes urbanas, e estes espaços têm criado corredores funcionais de dispersão, possibilitando a introdução do vírus, em ambientes urbanos densamente povoados com características “silvestres”, onde também podem ser encontrados primatas não humanos e mosquitos de hábitos silvestres incomuns à

fauna urbana, além do *A. aegypti*, vetor primário em centros urbanos, possibilitando uma nova onda epidêmica da FA (ROSSETTO, ANGERAMI, LUNA, 2017).

Epidemiologia e características da febre amarela

As doenças negligenciadas ou doenças tropicais endêmicas são aquelas que possuem impacto negativo significativo na vida das populações mais pobres e permanecem negligenciadas pela agenda da saúde pública global. A FA, assim como a leishmaniose e a malária, constitui o grupo de doenças negligenciadas com mais relevância no Brasil, atingindo um grande número de pessoas em diversas regiões do país. O combate a essas enfermidades necessita de uma aplicação orçamentária focada na melhoria das condições de vida da população, investimento tanto em produção de vacinas para o aumento da cobertura vacinal, quanto em ações para prevenção e alastre do mosquito vetor, com uma constante vigilância epidemiológica (VASCONCELOS et al., 2016).

Os primeiros registros sobre a FA no Brasil datam de 1685, quando a primeira epidemia da doença foi registrada em Recife-PE, oriunda de São Tomé, no continente africano. Já no século XIX, a doença apareceu novamente, mas agora na cidade de Salvador-BA. Em 1850, a doença avançou para a Argentina e para os Estados Unidos (CAVALCANTE; TAUIL, 2016). Desde então, um diagnóstico presuntivo da FA possui como base principal as características clínicas do indivíduo, incluindo seu histórico de viagens, vacinação, e histórico epidemiológico do local onde a infecção ocorreu (CDC, 2015). Mas, apenas em 1927, o VFA foi isolado pela primeira vez em uma amostra de sangue de Asibi, um homem de origem africana infectado com o VFA (FRIERSON, 2010).

Vale ressaltar que o diagnóstico clínico de um caso isolado de FA é predominantemente difícil, visto que os sintomas são muito semelhantes com os sintomas de outras doenças, como a malária, dengue, ebola, febre tifoide e a hepatite viral. Para tanto, a confirmação laboratorial, é essencial nesses casos (GARNER et al., 2010). Os testes sorológicos para FA possuem o objetivo de detectar tanto a imunoglobulina M (IgM), quanto a imunoglobulina G (IgG) específicas para o VFA. É importante lembrar que o histórico de vacinação do indivíduo é extremamente importante para completar o diagnóstico, uma vez que os níveis de IgM podem permanecer no organismo mesmo anos após a vacinação contra a FA. Os testes sorológicos podem apresentar reação cruzada, sendo assim estes devem ser

confirmados utilizando outros testes quando o resultado for positivo (MONATH; VASCONCELOS, 2015).

O isolamento do vírus geralmente ocorre durante os primeiros 4 dias (após o início dos sintomas), todavia, algumas vezes, este isolamento pode ocorrer após este período, com até 12 dias depois do início da infecção, dificultando ainda mais o diagnóstico inicial. Dessa forma, hoje, o RT-qPCR é o teste mais indicado para o diagnóstico da FA na fase aguda, devido à sua rápida execução e maior sensibilidade (MONATH et al., 2013), lembrando, que em alguns casos o RNA viral pode ser indetectável no momento em que os sintomas da doença aparecem, podendo resultar em um falso negativo. Nestes casos, a coloração imuno-histoquímica pode apresentar um diagnóstico definitivo, mas, uma biópsia no fígado durante a infecção aumenta o risco de complicações hemorrágicas (BUSOWSKI et al., 2015). Alguns sinais e sintomas também podem ajudar no diagnóstico, incluindo mudanças histopatológicas no fígado, como necrose, esteatose e corpúsculos de Councilman, bem como sinais de icterícia no paciente (MONATH; VASCONCELOS, 2015).

Atualmente, a doença se restringe a zonas rurais e, portanto, é denominada como FA silvestre. No país, grande parte do território rural é considerado endêmico, onde o vírus da doença circula entre os hospedeiros naturais, e sua transmissão é facilitada quando os indivíduos, não vacinados, frequentam estas regiões (WALDMAN, SATO, FORTALEZA, 2015). Devido à natureza da doença, bem como a incidência de insetos vetores no país, e o fato de que o Brasil possui a maior área endêmica de FA silvestre do mundo, uma epidemia de FA seria um imenso desafio para os gestores da saúde (WALDMAN, SATO; FORTALEZA, 2015; ROSETTO, ANGERAMI, LUNA, 2017).

Dentre os anos de 2000 a 2012, no Brasil, foram confirmados 326 casos de FA e 156 óbitos, apresentando uma letalidade média de 47,8%. Neste período, só o estado de Minas Gerais registrou 101 casos e 41 óbitos confirmados. Já entre os anos de 2016 e 2017, 448 casos e 144 óbitos foram confirmados no país. Os estados do Espírito Santo e do Rio de Janeiro, que até então não eram considerados áreas endêmicas, registraram 93 casos confirmados e 22 óbitos e 3 casos confirmados e 1 óbito, respectivamente, entre os anos de 2016 e 2017 (TAUIL; CAVALCANTE, 2017). De acordo com o Ministério da Saúde (MS), existiu uma reemergência do vírus da FA na região extra-amazônica entre os anos de 2014 e 2016, sendo confirmados mais de 15 casos positivos em humanos, neste período. Nesta

mesma época, 49 epizootias de primatas não-humanos também foram confirmadas nos estados de São Paulo, Goiás, Distrito Federal, Tocantins, Minas Gerais e Pará (MS, 2021).

Quando há riscos de reemergência do vírus nos estados é necessário que uma ação de vacinação de bloqueio aconteça, com o intuito de impedir que a epidemia avance. Neste sentido, as instituições de saúde pública dos estados e municípios precisam atuar de forma efetiva (com vacinação contínua) em todas as áreas com focos epidêmicos e notificações de óbitos (FGV, 2017). Em 2018 houve 1080 casos suspeitos notificados de FA, destes 213 foram confirmados, existindo 81 óbitos.

Prevenção, quadro clínico e vacinação

A FA é uma doença de notificação compulsória e, sendo assim, qualquer caso suspeito deve ser notificado de forma imediata à autoridade sanitária local, estadual ou nacional, que por sua vez reporta aos órgãos internacionais (ROBERTSON et al., 1996). Além da vacina, o combate ao vetor urbano é o único processo que pode impedir a reurbanização da FA (VASCONCELOS, 2002).

A resposta à infecção amarílica é grande e variável. Cerca de 90% dos casos com expressão clínica estão classificados como leve e oligossintomática, apenas 10% constituem as formas mais graves. Há também grande incidência dos casos assintomáticos e subclínicos (PAHO, 2000). Os indivíduos que adquirem a forma grave da doença residem em regiões endêmicas e nunca foram vacinados, dessa forma, não estão imunes ao VFA (VASCONCELOS, 2002). Estes indivíduos desenvolvem quadros bem clássicos, severos e extremamente graves da doença. Nas formas leves e moderadas, a sintomatologia é indiferenciada, não característica, e se confunde com muitas doenças comuns nas áreas endêmicas, como a malária, e as hepatites virais, por exemplo. De modo geral, os sintomas na forma leve se reduzem a febre moderada, cefaleia e astenia ou indisposição passageira. Na forma moderada, o indivíduo pode apresentar também náuseas, mialgias e artralgias. Já nos quadros graves da doença, a febre e a astenia são intensas, há hematêmese, icterícia ou oligúria/anúria, e nas formas severas, os indivíduos apresentam também, a falência hepatorrenal. Geralmente, nos casos mais graves, há um período de melhora, conhecida como fase de localização, onde o VFA deixa de circular pela corrente sanguínea, e se estabelece no

fígado, seguido de um quadro de piora intensa, acompanhado pela chegada do vírus ao fígado (VASCONCELOS, 2002).

A forma mais eficaz de evitar a infecção pelo VFA é por meio da vacinação. A vacina contra a FA utiliza um vírus vivo atenuado, a cepa 17DD, sendo totalmente segura e eficaz a partir dos 9 meses de idade em residentes e viajantes para áreas endêmicas, e a partir dos 6 meses em situações de surto. O nível de anticorpos é suficiente para proteção depois de 10 dias da sua aplicação (NORRBY, 2007). A imunogenicidade da vacina da FA é alta, com soroconversão de 97,5% em adultos.

O período de incubação, tempo entre a picada do mosquito e o aparecimento do quadro clínico, varia entre 3 e 6 dias, podendo chegar a 15 dias em alguns casos. Já o período de transmissibilidade, que consiste no tempo em que o indivíduo com FA possui o vírus no sangue e pode infectar um mosquito vetor se for picado, vai de 24 a 48 horas antes do aparecimento dos primeiros sintomas, até 5 dias após o início dos mesmos. O mosquito infectado transmite o vírus por cerca de 8 semanas.

Todos os países que possuem regiões endêmicas para FA precisam possuir cronogramas de introdução à vacina nos programas nacionais de imunização. A vacinação deve ser disponibilizada para todos os indivíduos com idades maiores ou iguais a 9 meses de idade residentes em áreas endêmicas (WHO, 2013). Todos os controles higiênicos sanitários e relacionados aos mosquitos vetores devem ser eficazes em todas as regiões com histórico do Vírus da Febre Amarela, garantindo qualidade na saúde pública dos países e na vida das populações.

Considerações finais

A FA é uma doença de caráter infeccioso que ocasiona febre, mas não é contagiosa, causada por um arbovírus, cuja forma de prevenção consiste em imunizar todos os indivíduos nas capitais das áreas endêmicas e transição. Dessa forma, é essencial a implementação de medidas preventivas para que o vírus não se espalhe. Além disso, respostas rápidas com campanhas de vacinação de emergência são essenciais para controlar surtos e evitar epidemias.

Referências bibliográficas

BUSOWSKI, M. et al. Yellow fever workup. Medscape, abril de 2015.

CAVALCANTE, K.R.L.J.; TAUIL, P.L. Características epidemiológicas da febre amarela no Brasil, 2000-2012. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, v.25, n.1, p.11-20, 2016.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Yellow Fever Vaccine Booster Doses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR*, v.64, p.23, 2015.

CHAMBERS, T.J.; HAHN, C.S.; GALLER, R.; RICE, C.M. Flavivirus genome organization, expression, and replication. *Annual Reviews of Microbiology* v.44, p.649-488, 1990.

COSTA, Z.G.A. et al. Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil. *Rev Pan-Amaz Saúde*, v.2 n.1, p.11-26, 2011.

FGV - Fundação Getúlio Vargas. Febre amarela no Brasil [recurso eletrônico]: um estudo de caso / Coordenação Marco Aurélio Ruediger. – Rio de Janeiro: FGV, DAPP, 39 p., 2017.

FRIERSON, J.G. The Yellow Fever Vaccine: A History. *Yale Journal of Biology and Medicine*, v. 83, n.2, p. 77-85, 2010.

GALLER, R. et al. Phenotypic and molecular analyses of yellow fever 17DD vaccine viruses associated with serious adverse events in Brazil. *Virology*. v.290, n.2, p.309-319, 2001.

GARDNER, C.L. et al. Yellow fever: a reemerging threat. *Clin Lab Med.*, v.30, n.8, p. 237-260, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Ministério da Saúde atualiza casos de febre amarela. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde do Brasil. Disponível em:<<http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/42422-ministerio-da-saude-atualiza-casos-de-febre-amarela-30-jan>>. Acesso em: 15 outubro 2021.

MONATH, T. et al. Yellow fever vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 6th ed. Elsevier Saunders Inc; [Chapter 38]., 2013.

MONATH, T.P.; VASCONCELOS, P.F.C. Yellow fever. *Journal of Clinical Virology.*, v.64, p.160-173, 2015.

NORRBY, E. Yellow fever and Max Theiler: the only Nobel Prize for a virus vaccine. *The Journal of experimental medicine.*, v. 204, n.12, p. 2779-2784, 2007.

PAHO. Serious adverse events associated with Yellow Fever 17D Vaccine, Brasil. Meeting Of the Group of Experts on Yellow Fever. Brasilia, mimeo, 2000.

RICE, C.M.; LENCHES, E.M.; EDDY, S.R.; SHIN, S.H.; STRAUSS, J.H. Nucleotide sequence of yellow fever virus: implications for flavivirus gene expression and evolution. *Science* v.229, p.726-733, 1985.

ROBERTSON et al. Yellow Fever. A decade of reemergence. *J Am Med Assoc*, v.276, p.1157-1162, 1996.

ROSSETTO, E.V; ANGERAMI, R.N.; LUNA, E.J.A.; What to expect from the 2017 yellow fever outbreak in Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* v.59, n.17, 2017.

SIMÕES, M. et al. Evaluation of accuracy and reliability of the plaque reduction neutralization test (micro-PRNT) in detection of yellow fever virus antibodies. *Biologicals* v.40, p.399-404, 2012.

TAUIL, P.L. Controvérsias atuais sobre a vacinação de febre amarela no Brasil. *Boletim Eletrônico da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* n.5, 23 de setembro de 2005.

TAUIL; CAVALCANTE. Risco de reintrodução da febre amarela urbana no Brasil. *Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília*, v.26, n.3, p.617-620, 2017.

VASCONCELOS, P.F.C. et al. Clinical and ecoepidemiological situation of human arboviruses in Brazilian Amazonia. *Braz J Assoc Advanc Sci*; v.44, p.117-124, 2002.

VASCONCELOS, P.F. Febre Amarela. *Rev Soc Bras Med Trop*. v.36, n.2, p.:275-293, 2003.

VASCONCELOS, R.S.; KOVALESKI, D.F.; TESSER JUNIOR, Z.C. Doenças Negligenciadas: Revisão da Literatura sobre as Intervenções Propostas. In: *Saúde & Transformação Social, Florianópolis*, v. 6, n.2, 2016.

VITÓRIA, P.L.C.S. Infecção pelo vírus da febre amarela. Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, 2015.

WALDMAN, E.A.; SATO, A.P.S.; FORTALEZA, C. Doenças Infecciosas no Brasil: das Endemias Rurais às Modernas Pandemias (1980-2010); in book: *Velhos e Novos Males da Saúde no Brasil: de Geisel a Dilma*, editora: HUCITEC Editora - NUPENS/USP, Editors: Carlos Augusto Monteiro, Renata Bertazzi Levy, 2015.

WANG, E.; WEAVER, S.C.; SHOPE, R.E.; TESH, R.B.; WATTS, D.M.; BARRETT, A.D.T. Genetic variation in yellow fever virus: duplication in the 3' noncoding region of strains from Africa. *Virology* v.225, p.274-281, 1996.

WHO - World Health Organization. Yellow Fever. Fact Sheet nº 100, revised december 2001.

WHO - World Health Organization. Vaccines and vaccination against yellow fever. WHO position paper – June 2013. *Weekly epidemiological record.*, v.88, p.269–84, 2013.