

Febre Amarela no Brasil: uma Revisão sobre a Doença e a Vacina

Profa. Dra. Ivi Cristina Menezes de Oliveira^{1*};

Profa. Dra. Fernanda Nazaré Morgado^{2*} Profa. Dra. Patrícia de Oliveira Camera³

Prof. Dr. Flavio Gimenes Fernandes⁴

Profa. Dra. Érica de Camargo Ferreira e Vasconcellos⁴

Profa. MSc Jéssica Leite-Silva⁶

Profa. Dra. Fatima Conceição-Silva⁵

Resumo: A febre amarela é uma doença infecciosa transmitida por insetos vetores da família *Culicidae* e causada por um vírus RNA de fita simples que circula na África e nas Américas. No Brasil, durante muitos anos, casos de febre amarela estavam restritos às áreas consideradas endêmicas que incluíam principalmente as regiões Norte e CentroOeste. Contudo, nos últimos anos vem sendo observado o aumento do número de casos humanos e a expansão das áreas de risco, em particular nas regiões Sul e Sudeste. Os casos ainda são considerados de transmissão silvestre, porém devido à proximidade aos centros urbanos, à alta taxa de infestação dos domicílios por *Aedes aegypti* e ao risco de reurbanização da febre amarela, o Ministério da Saúde ampliou as áreas de recomendação de vacinação para todos os estados brasileiros, com o intuito de construir um cinturão imunológico para a interrupção da transmissão. Diante deste cenário, esta revisão tem como objetivo realizar uma revisão sobre os dados epidemiológicos de distribuição de casos da doença e as principais informações relacionadas à vacina de febre amarela e as modificações nos esquemas vacinais.

Abstract: Yellow fever is an infectious disease transmitted by mosquitos from the *Culicidae* family and caused by a single chain RNA virus circulating in Africa and America. In Brazil, for many years, yellow fever was restricted to endemic areas mainly in the North and Central-west regions. Nevertheless, in the last years, an increase in the number of human cases and the expansion of risk areas, mainly in South and Southeast regions, have been observed. These cases are still considered as cases of sylvatic transmission. However, due to the proximity to urban centers, as well as the high index of domiciliary infestations by the vector *Aedes aegypti* and the risk of reurbanization of yellow fever, the Brazilian Ministry of Health expanded the vaccination recommendation areas for the entire country. The aim of this review is to build an immunological barrier in order to interrupt the transmission of yellow fever. According to this scenario, the present revision aim to review the data about the cases distribution and the main information regarding the yellow fever vaccination and its updates.

¹ Doutora em Microbiologia e Imunologia pela UFRJ, Pós-Doutora em Microbiologia, Imunologia e Biologia Molecular pela UFRJ, Professora da Disciplina de Imuno-parasitologia da Escola de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques.

² Doutora em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas pela Fiocruz, Professora da Disciplina de Imuno-parasitologia da Escola de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques, Tecnologista em Saúde Pública do Laboratório de Pesquisa em Leishmaniose do Instituto Oswaldo Cruz (IOC) – Fundação Oswaldo Cruz.

³ Doutora em Biologia Celular e Molecular pela Fiocruz, Professora da Disciplina de Imunoparasitologia da Escola de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques. ⁴ Doutor em Microbiologia e Imunologia pela UFRJ; Professor da Disciplina de Imuno-parasitologia da Escola de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques.

⁴ Doutora em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas pela Fiocruz, Professora da Disciplina de Imuno-parasitologia da Escola de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques. ⁶ Mestre em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas pela Fiocruz, professora da Disciplina de Imuno-parasitologia da Escola de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques.

⁵ Doutora em Ciências pela Fiocruz, Pós-Doutora em Imunologia pela Universidade de Lausanne – Suíça, professora responsável pela Disciplina de Imuno-parasitologia e Chefe do Departamento de Fisiopatologia da Escola de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques, Chefe do Laboratório de Imuno-parasitologia do Instituto Oswaldo Cruz (IOC) – Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz – fatimaphi@yahoo.com.br

* Contribuíram igualmente para a produção do artigo e por isso devem ser considerados ambos como primeiro autor.

1. Introdução

O ano de 2018 se iniciou com um grande problema em saúde pública no Brasil: o crescente número de casos de Febre Amarela (FA). Como resposta, em fevereiro e março de 2018 foi instituída a campanha do Ministério da Saúde (MS) com o objetivo de vacinar 19,7 milhões de pessoas em 76 municípios do Rio de Janeiro, São Paulo e Bahia. A expectativa era a de vacinar 15 milhões de pessoas com a dose fracionada e os outros 4,7 milhões com a dose padrão (BOEHM, 2018, AGÊNCIA FIOCRUZ DE NOTÍCIAS, 2018).

A adoção do fracionamento das vacinas é uma medida preventiva que vem sendo implementada em áreas selecionadas do Brasil, com base na experiência de contenção da transmissão ocorrida em Angola na África (ONUBR, 2017). A iniciativa visa evitar um surto como o que ocorreu no primeiro semestre de 2017. A campanha preventiva do Ministério da Saúde tem como base estudos da Fiocruz que comprovam que a dose reduzida da vacina gera uma proteção equivalente à da dose padrão por pelo menos oito anos (AGÊNCIA FIOCRUZ DE NOTÍCIAS, 2018).

Não há tratamento antiviral específico para o vírus da febre amarela (ROMAMOS & CAVALCANTI, 2015). A principal medida para prevenir a infecção é através da vacina com a amostra 17D (VASCONCELOS, 2003).

Essa vacina, produzida no Brasil desde 1937, primeiramente pelo Instituto Oswaldo Cruz e, posteriormente, pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Maguinhos (ambos da Fiocruz), é constituída por vírus atenuados derivados de uma amostra africana do vírus amarelíco selvagem, denominada Asibi, que recebeu a identificação 17D. A linhagem 17D é cultivada em ovos embrionados de galinha obtidos em granja certificada e controlada, para impedir a contaminação dos ovos com outros agentes infecciosos e, por esse motivo, é contraindicada para pessoas que tenham alergia a algum componente do ovo (GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2005).

A febre amarela é uma doença infecciosa viral aguda endêmica. Em regiões da África e da América do Sul é transmitida pelos mosquitos vetores (*Haemagogus spp*, *Sabethes spp* e *Aedes spp*) (TRANQUILIN *et al.*, 2013). Em modelo matemático baseado no surto de febre amarela no ano de 2016 em Angola, foi sugerido que mudanças climáticas ocasionadas pelo fenômeno El Niño criaram as condições ideais para a reprodução dos mosquitos vetores impactando nas taxas de transmissão (ZHAO *et al.*, 2018).

No continente americano, a febre amarela possui dois ciclos de transmissão que são: Urbano (febre amarela urbana - FAU) e silvestre (febre amarela silvestre - FAS). O ciclo urbano tem como principal vetor o *Aedes aegypti* e como principal hospedeiro o homem. Os últimos casos de transmissão urbana no Brasil ocorreram em 1942, no Acre. No ciclo silvestre, os primatas não humanos (PNH) são os principais hospedeiros, e mosquitos dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes* são os vetores primários. Nesse ciclo, o homem é um hospedeiro acidental (ARAUJO *et al.*, 2011). As fêmeas dos insetos são as de importância na transmissão por se alimentarem de sangue para concluir a maturação de ovos e posterior ovoposição. Os machos se alimentam apenas de seiva de vegetais e líquidos açucarados.

O vírus da febre amarela é um arbovírus do gênero *Flavivirus*, pertencente à família *Flaviviridae*, (MINISTÈRIO DA SAÚDE, 2018 A). Esse micro-organismo possui um genoma RNA de fita simples de sentido positivo e com tamanho de 11 kb. Foram identificadas sete linhagens, sendo cinco na África (África Ocidental I e II, África Oriental/Central e Angola) e duas linhagens nas Américas (América do Sul I e II) (BRYANT *et al.*, 2007). Estudos filogenéticos demonstraram que o vírus circulante nas Américas é derivado de um ancestral comum da linhagem da África Ocidental, surgido na África e trazido para costa leste americana pelo tráfico de escravos (VASCONCELOS *et al.*, 2004, BRYANT *et al.*, 2007, NUNES *et al.*, 2012).

O genótipo América do Sul I é o mais prevalente no Brasil (NUNES *et al.*, 2012, MONATH & VASCONCELOS, 2015). Foram descritas cinco subclasses do América do Sul I sendo denominadas de 1A a 1E que foram associadas a epidemias registradas, às expansões cíclicas e retrações da circulação do vírus da febre amarela no Brasil e outros países tropicais das Américas (VASCONCELOS *et al.*, 2004, de SOUZA *et al.*, 2010). Desde 2008, apenas a linhagem 1E foi detectada no Brasil (de SOUZA *et al.*, 2010, NUNES *et al.*, 2012).

No ano de 2017 foi sequenciado o genoma do vírus da febre amarela isolado de dois macacos Bugio (*Alouatta clamitanos*) obtidos do Município de Domingos Martins, Espírito Santo, Brasil. As sequências desses dois micro-organismos são idênticas e se agruparam na subclasse 1E, juntamente com as cepas brasileiras e venezuelanas causadoras de infecções em humanos e primatas não humanos descritas nos últimos 20 anos (BONALDO *et al.*, 2017).

2 - Epidemiologia Atual da Febre Amarela

2.1 - Vigilância Integrada da Febre Amarela Silvestre

2.1.1 - Vigilância de casos em primatas não humanos (PNH)

Entre os símios neotropicais, a doença se apresenta em proporções epizooticas, principalmente entre os macacos bugios (gênero *Alouatta*), nos quais a taxa de mortalidade é alta. Outros primatas são gravemente afetados como: macacoaranha (*Ateles sp.*), macaco-da-noite (*Aotus sp.*) e espécies dos gêneros, Sagui (*Saguinus*), Macaco-Prego (*Cebus*), Sagui e Micos (*Callithrix*) e Macaco-Titis (*Callicebus*). Os macacos do gênero *Cebus*, se infectam facilmente, mas geralmente apresentam baixa taxa de letalidade e desenvolvem imunidade (KINDLOVITS & KINDLOVITS, 2009).

Os primatas desenvolvem viremia a partir de três a quatro dias após a picada do mosquito infectado, apresentam sinais clínicos da infecção como febre e apatia, podendo se recuperar em duas semanas ou evoluir para morte. Esses animais também podem apresentar sinais mais graves da doença como icterícia, desidratação, hemorragia, insuficiência hepática e renal, além de albuminúria devido a necrose hepática (KINDLOVITS & KINDLOVITS, 2009).

A definição de caso suspeito primata não humano de qualquer espécie compreende o encontro de animal morto (incluindo ossadas) ou doente, em qualquer local do território nacional. Todo caso suspeito deve ser notificado. Com base nas características levantadas, a partir dos achados das investigações, as epizootias notificadas devem ser classificadas em morte de macaco, epizootia de primata "em investigação", epizootia confirmada para febre amarela e epizootia descartada de febre amarela (GUIA DE VIGILÂNCIA DE EPIZOOTIAS EM PRIMATAS NÃO HUMANOS E ENTOMOLOGIA APLICADA À VIGILÂNCIA DA FEBRE AMARELA, 2017).

O encontro de macacos mortos indicam as áreas de maior risco de transmissão do vírus e também orientam as campanhas de vacinação. Nesse contexto, os macacos são considerados sentinelas para doença. Antes, sem a vigilância dos casos suspeitos em macacos, a doença só era relatada quando havia caso humano grave de febre amarela, já que pessoas com manifestações brandas da doença não procuravam atendimento médico. Em 1999, o Ministério da Saúde propôs que os órgãos de saúde fizessem o acompanhamento das mortes de macacos como estratégia para identificar as novas áreas de transmissão do vírus e planejar as medidas de proteção dos moradores locais, principalmente nas áreas próximas a matas (FIORAVANTI, 2018).

No período de monitoramento de julho de 2018 a 01 de março de 2019 foram notificadas 2.209 epizootias em primatas não humanos suspeitas no Brasil, sendo confirmados por testes laboratoriais 30 casos, 171 continuavam em investigação até a data de 01 de março de 2019, 978 foram indeterminados e 1.030 descartados. Foram confirmadas epizootias de PNH em Mato Grosso (02), em Minas Gerais (01), no Rio de Janeiro (08), no Paraná (01) e em São Paulo (18), estado com maior número de casos confirmados (Tabela 1) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Tabela 1.

Distribuição das epizootias em PNH notificadas à SVS/MS, por UF do local de ocorrência e classificação, monitoramento 2018/2019 (jul/2018 a jun/2019), Brasil, entre as semanas 27/2018 e 09/2019*

Região	UF	EPIZOOTIAS NOTIFICADAS	EPIZOOTIAS DESCARTADAS	EPIZOOTIAS INDETERMINADAS	EPIZOOTIAS EM INVESTIGAÇÃO	EPIZOOTIAS CONFIRMADAS
Norte	Acre	1		1		
	Amapá	1		1		
	Pará	22	3	15	4	
	Rondônia	24	3	12	5	
	Roraima					0
	Tocantins	33	20	11	0	
Nordeste	Alagoas	4	2	1	1	
	Bahia	130	21	107	0	
	Ceará	1		1		
	Maranhão	1		1		
	Paraíba	2		2		
	Pernambuco	15	7	5	3	
	Piauí					
	Rio Grande do Norte	19	4	11	4	
	Sergipe					
Centro-Oeste	Distrito Federal	14	13	1		
	Goiás	82	30	46	5	
	Mato Grosso	9	1	6		2
	Mato Grosso do Sul	3		3		
Sudeste	Espírito Santo	31	15	12	4	
	Minas Gerais	549	127	393	28	1
	Rio de Janeiro	279	190	55	26	5
	São Paulo	801	479	254	50	18
Sul	Paraná	73	46	16	10	1
	Rio Grande do Sul	7	5	2	0	
	Santa Catarina	108	64	22	22	
Total		2209	1030	978	171	30

Ministério da Saúde. Monitoramento do Período Sazonal da Febre Amarela Brasil – 2018/2019. Fonte: CGDT/DEVIT/SVS/MS *Dados preliminares e sujeitos à revisão. <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/11/informe-fa-n8-11mar19.pdf>

2.1.2 - Vigilância de casos humanos

No Período de 1º de julho de 2017 a 17 de abril de 2018 foram notificados 5.131 casos suspeitos de febre amarela no Brasil, sendo descartados 2.951, e 1.157 casos foram confirmados, sendo que 342 casos vieram a óbito (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018 B). Todos os casos notificados nestes levantamentos são de febre amarela silvestre, não havendo registro de febre amarela urbana. A figura 1 mostra a situação das áreas de transmissão de febre amarela no Brasil.



Figura 1. Áreas de risco de transmissão de febre amarela no Brasil. Fonte: PAHO/ WHO 2017. <http://www.who.int/csr/don/27-january-2017-yellow-fever-risk-map-brazil.png?ua=1>.

Com a atualização dos dados, no período de julho de 2018 até 01 de março de 2019, foram notificados ao Ministério da Saúde 1.249 casos humanos suspeitos de febre amarela silvestre, desses, 273 casos permaneceram em investigação até a data de 01 de março de 2019, 57 casos foram confirmados e 919 foram descartados. Neste período, 13 óbitos por febre amarela foram confirmados e 44 curas obtidas (Tabela 2) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Tabela 2. Distribuição dos casos humanos suspeitos de FA notificados à SVS/MS por UF do local provável de infecção e classificação, monitoramento 2018/2019 (jul/2018 a jun/2019), Brasil, entre as semanas 27/2018 e 09/2019*

REGIÃO	UF (LPI)	CASOS NOTIFICADOS	CASOS DESCARTADOS	CASOS EM INVESTIGAÇÃO	CASOS CONFIRMADOS			
					TOTAL	CURAS	ÓBITOS	LETALIDADE (%)
Norte	Acre	3	3					
	Amapá	0						
	Amazonas	6	5	1				
	Pará	19	13	6				
	Rondônia	11	9	2				
	Roraima	2	2					
	Tocantins	12	7	5				
Nordeste	Alagoas	2	1	1				
	Bahia	15	13	2				
	Ceará	1		1				
	Maranhão	1	1					
	Paraná	2	2					
	Pernambuco	2	2					
	Piauí	0						
	Rio Grande do Norte	1	1					
	Sergipe	1	1					
Centro-Oeste	Distrito Federal	96	95	1				
	Goiás	44	40	4				
	Mato Grosso	8	8					
	Mato Grosso do Sul	2	1	1				
Sudeste	Espírito Santo	43	30	13				
	Minas Gerais	93	86	7				
	Rio de Janeiro	49	44	5				
	São Paulo	579	427	152	53	40	13	24,5
Sul	Paraná	228	104	124				
	Rio Grande do Sul	15	14	1		4		
	Santa Catarina	14	10	4				
TOTAL		1249	919	273	57	44	13	22,8

* Ministério da Saúde. Monitoramento do Período Sazonal da Febre Amarela Brasil – 2018/2019. Fonte: CGDT/DEVIT/SVS/MS *Dados preliminares e sujeitos à revisão. <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/11/informe-fa-n8-11mar19.pdf>

3 - Patogenia e Manifestações Clínicas

3.1 - Patogenia

O vírus é inoculado na pele pelo mosquito fêmea infectado, replicando, inicialmente, nos linfonodos regionais. Após a replicação ocorre disseminação por via hematogênica a outros órgãos, como fígado, rins, medula óssea, sistema nervoso central, coração, pâncreas, baço e linfonodos. As lesões causadas estão relacionadas ao órgão onde ocorre a replicação viral, com consequente necrose celular. As lesões são mais proeminentes no fígado e nos rins, com destruição de grande quantidade de células parenquimatosas (ROMANOS & CAVALCANTI, 2015).

O fígado mostra-se aumentado de volume, e podendo apresentar necrose médio-zonal dos lóbulos hepáticos, esteatose e degeneração eosinofílica dos hepatócitos, denotando a lesão hepática devido a apoptose das células. A formação dos corpúsculos intracitoplasmáticos de Councilman-Rocha Lima e dos corpúsculos intranucleares de Torres pode ser observada nas células do fígado. A replicação viral nas células de Kupffer (macrófagos hepáticos) leva à diminuição na taxa de formação de protrombina e ao desenvolvimento de icterícia, e neste estágio a resposta inflamatória é ausente ou fraca.

Os rins apresentam-se aumentados de volume, com edema intersticial e discreto infiltrado inflamatório mononuclear. O epitélio tubular pode apresentar desde degeneração turva até franca necrose devido à coagulação sanguínea (ROMANOS & CAVALCANTI, 2015).

Além da lesão tecidual provocada pela propagação viral, o processo de coagulação sanguínea intravascular disseminada também pode desempenhar importante papel na fisiopatologia da doença (ROMANOS & CAVALCANTI, 2015).

Nos casos mais graves de febre amarela, as alterações se agravam em intensidade e extensão, culminando em eventos que incluem o choque circulatório e a falência de múltiplos órgãos (SARAIVA *et al.*, 2013).

3.2 - Manifestações clínicas

A febre amarela é caracterizada por apresentar quadro clínico bifásico. As 2 fases clínicas são separadas por um curto período de remissão. A viremia ocorre durante a 1ª fase, quando o quadro clínico é inespecífico e corresponde às formas leve e moderada da doença. A 2ª fase se caracteriza por disfunção hepatorenal e hemorragia, correspondendo à forma grave (ROMANOS & CAVALCANTI, 2015).

Até o momento, os indivíduos mais acometidos são do sexo masculino, que realizam atividades na zona rural e adentram nas florestas sem a prevenção adequada (vacinação) (VASCONCELOS, 2002). O período de incubação varia de 3 a 6 dias, e observa-se que a maioria das pessoas infectadas por esse vírus apresenta infecção subclínica. Quando os sintomas ocorrem, aparecem de forma súbita, como febre alta, mal-estar, cefaleia, dor muscular, cansaço e calafrios, podendo também apresentar diarreia e vômito. A maioria dos pacientes (85% dos casos) melhora após 4 dias, com recuperação total. No entanto, em aproximadamente 15% dos pacientes, depois desse período de remissão, os sintomas reaparecem evoluindo para uma forma grave da doença. Esses pacientes apresentam febre alta, dor epigástrica, diarreia e vômito, que pode ser hemorrágico, conhecido como vômito negro, além de outras manifestações hemorrágicas como equimoses, epistaxe e gengivorragia. Os pacientes mostram alterações das funções hepáticas devido ao funcionamento inadequado do fígado, além de comprometimento renal, com diminuição do volume urinário, que evolui para anúria total, seguida de coma. Nos casos graves, até 50% dos pacientes evoluem para óbito, e o restante se recupera totalmente sem sequelas. Considerando todos os indivíduos infectados, a letalidade é baixa, variando de 5 a 10% (ROMANOS & CAVALCANTI, 2015).

4 - Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico da febre amarela se baseia na avaliação clínicaepidemiológica e a confirmação laboratorial é dada por exames sorológicos para detecção de anticorpos, ou métodos de detecção do vírus ou material genético em soro e tecidos, utilizando isolamento viral ou reação em cadeia da polimerase, respectivamente (OPANS, 2018).

4.1 - Diagnóstico virológico

4.1.1- *Diagnóstico molecular*: Durante os primeiros 10 dias desde o início dos sintomas (fase virêmica), ou mesmo por mais de 10 dias em casos graves, é possível realizar a detecção do RNA viral em amostras de soro mediante métodos moleculares, como a Transcrição Reversa seguida de Reação em Cadeia pela Polimerase (RT-PCR,) convencional ou tempo real. Um resultado positivo por provas moleculares (sendo utilizados os controles e interpretação adequados) confirma o diagnóstico para febre amarela (Figura 2, OPANS, 2018).

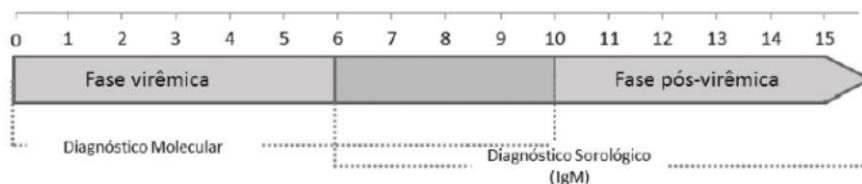


Figura 2. Indicações de diagnóstico de acordo com o dia de início dos sintomas.

Fonte: OPANS, 2018. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=guias-7134&alias=46876-diagnostico-laboratorial-de-infeccao-pelo-virus-da-febre-amarela&Itemid=270&lang=pt..

4.1.2 - *Isolamento viral*: pode ser realizado por inoculação intracerebral em camundongos ou cultura de células (célula das linhagens Vero, ou C6/36); todavia devido a sua complexidade, é pouco utilizado como metodologia para diagnóstico e é recomendado principalmente para estudos complementares à vigilância em saúde pública como caracterização de linhagens circulantes, para produzir reagentes para diagnóstico e para estudos e pesquisa (OPANS, 2018).

4.1.3 - *Diagnóstico Post-mortem*: o exame histopatológico com imuno-histoquímica em cortes de fígado é considerado “método ouro” para diagnóstico de febre amarela em casos fatais. No exame histopatológico do fígado, há o aparecimento de área peri-portal com necrose, esteatose e corpúsculos de Councilman-Rocha Lima, e com a imuno-histoquímica procura-se antígeno viral em cortes histológicos do fígado, utilizando anticorpos marcados. Adicionalmente, os métodos moleculares a partir de amostras de tecidos frescos ou conservados em parafina podem também ser utilizados para a confirmação dos casos, pois o vírus após 7 dias encontra-se em órgãos e tecidos (OPANS, 2018, VASCONCELOS, 2003).

4.1.4 - *Diagnóstico sorológico*: A sorologia é útil para realizar o diagnóstico de febre amarela durante a fase pós-virêmica da doença.

Um resultado IgM positivo por meio da técnica de ELISA, principalmente captura (MAC ELISA), ou qualquer outro imunoenensaio (imunofluorescência indireta) em uma amostra coletada a partir do sexto dia do início dos sintomas, é presuntivo de infecção recente pelo vírus da febre amarela. Atualmente não existem kits comerciais para detecção por ELISA (OPANS, 2018).

A confirmação de um caso de febre amarela mediante ELISA IgM dependerá da situação epidemiológica e do resultado do diagnóstico diferencial laboratorial. Em áreas de circulação de outros flavivírus como vírus zika e vírus do dengue, a propabilidade de reação cruzada é maior e por esse motivo o aconselhável é a utilização de diagnóstico diferencial de IgM para os flavivírus comentados anteriormente e envio de amostras, se houver, para laboratórios de referência (Figura 3, OPANS, 2018).

Outras técnicas incluem a detecção de IgG por ELISA e anticorpos neutralizantes pela técnica de neutralização por redução de placas de lise (PRNT). A detecção de IgG é útil para amostras pareadas, tanto para ELISA como para PRNT, coletadas, no mínimo, com 1 semana de diferença (OPANS, 2018).

A técnica de PRNT consiste em utilizar uma monocamada de células, permissivas ao vírus da febre amarela, e acrescidas de vírus e o soro do paciente diluído. O teste é considerado positivo quando a amostra testada possuir anticorpos específicos contra o microorganismo sendo capazes de neutralizá-los, mantendo a integridade da monocamada de células. O PRNT pode ser útil com amostras pareadas ou com uma única amostra de soro pós-virêmica, e aplicável mesmo quando há suspeita de infecção por outros flavivírus (OPANS, 2018).

Uma soroconversão, ou seja, negativa na primeira amostra e positiva na segunda, ou um aumento de 4 vezes dos títulos de anticorpos em amostras pareadas ou títulos detectáveis de

anticorpos contra a febre amarela em amostras pós-virêmicas são resultados presuntivos de infecção de febre amarela e a confirmação é dada conforme a Figura 3. O diagnóstico deve ser avaliado com cuidado em áreas com cobertura vacinal, pois pode haver detecção de anticorpos pós-vacinais (OPANS, 2018).

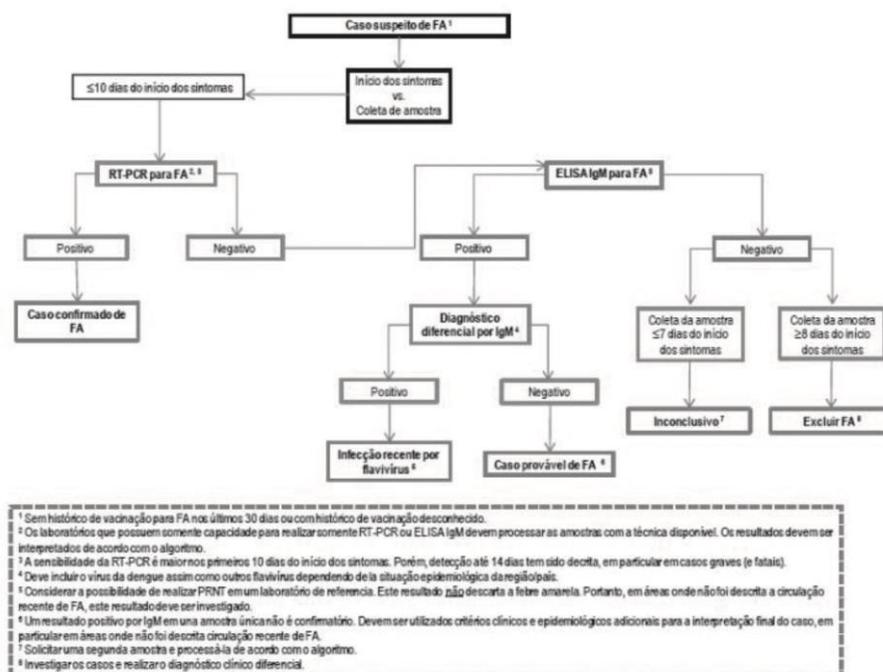


Figura 3. Algoritmo para confirmação diagnóstica de Febre Amarela. Fonte: OPANS, 2018. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=guias-7134&alias=46876-diagnostico-laboratorial-de-infeccao-pelo-virus-da-febre-amarela&Itemid=270&lang=pt.

O diagnóstico diferencial da febre amarela deve incluir outras síndromes febris-ictéricas como dengue, leptospirose, malária, hepatites virais entre outras, dependendo da epidemiologia local (OPANS, 2018).

Um teste diferencial negativo não permite confirmar ou descartar uma infecção pelo vírus da febre amarela. Portanto, em áreas não endêmicas ou em áreas onde nenhuma circulação recente do vírus da febre amarela foi descrita, este devem ser investigado. Um teste com resultado IgM positivo para febre amarela com testes diferenciais negativos deve ser interpretado como um provável caso de febre amarela. A confirmação por sorologia desses casos pode ser obtida usando amostras pareadas. Um teste IgM negativo para a febre amarela não é conclusivo para amostras coletadas até o 7º dia após o início dos sintomas. A febre amarela pode ser descartada se o teste IgM for negativo em uma amostra coletada a partir do 8º dia após o aparecimento dos sintomas (Figura 3, OPANS, 2018).

5 - Vacina

A febre amarela é uma doença de notificação compulsória, e por isso, qualquer caso suspeito deve ser imediatamente notificado para a autoridade sanitária local, estadual ou nacional, através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN, <http://portalsinan.saude.gov.br/>). A notificação de caso suspeito às autoridades internacionais ocorre a partir de uma avaliação de risco, por meio de instrumento de decisão aplicado pelo Ministério da Saúde. (VASCONCELOS, 2003, GUIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2017).

O método mais eficaz para prevenção da febre amarela é a vacinação com a amostra de vírus vivo atenuado 17D. Recentemente, esta vacina foi utilizada na epidemia de febre amarela em

Angola. No modelo matemático produzido por ZHAO e colaboradores (2018), os riscos de óbito e desenvolvimento da doença na população vacinada de Angola foram 5,1 e 5,6 vezes menores que em indivíduos não vacinados, respectivamente. Os autores ainda discutiram que o atraso na disponibilização da vacina para a população impactou em um maior número de casos de doença e óbitos de febre amarela (ZHAO *et al.*, 2018). Estes dados devem ser considerados importantes devido ao fato de que na África, a transmissão de febre amarela urbana se mantém até os dias atuais (CAVALCANTE & TAUIL, 2017).

Em trabalho recente, foram analisadas as recomendações de vacinação no Brasil segundo a epidemiologia da febre amarela nas últimas décadas (de NORONHA & CAMACHO, 2017). Ao considerarem as facilidades de deslocamento dos indivíduos suscetíveis para áreas de risco e a tendência de expansão da doença, os autores sugeriram a inclusão da vacinação contra a febre amarela no calendário vacinal das crianças como estratégia proativa em resposta ao aumento de casos de febre amarela silvestre e tentativa de prevenção de reurbanização da doença (de NORONHA & CAMACHO, 2017). No Brasil, a reemergência de febre amarela fora da região amazônica, a partir de 2000, reascendeu a preocupação das autoridades de saúde com a expansão das áreas de circulação viral (CAVALCANTE & TAUIL, 2017). Recentemente, vem sendo observada uma pressão de transmissão em áreas de vegetação cada vez mais próximas de centros urbanos nas regiões Sudeste e Sul. O aumento do número de casos de febre amarela silvestre, a alta densidade de infestação pelo *Aedes aegypti* e a baixa cobertura vacinal são fatores que favorecem o risco da reurbanização da doença no Brasil (CAVALCANTE & TAUIL, 2017). Neste sentido, a vacinação é a medida mais eficaz para a formação de um cinturão de segurança, diminuindo a transmissão e o risco de reurbanização da doença.

Em abril de 2017, a OMS incluiu 88 novos municípios brasileiros como áreas com recomendação de vacina contra febre amarela para viajantes internacionais. Estas áreas incluem as cidades do Rio de Janeiro/RJ, Niterói/RJ, Salvador/BA, e a área urbana de Campinas/ SP (OPANS, 2017). Em 2018, o Ministério da Saúde ampliou a recomendação de vacinação para todo o território brasileiro (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018 C). Esta medida está sendo feita de forma gradual, com previsão de conclusão no ano de 2019.

A cepa original 17D (cepa atenuada do vírus amarílico Asibi) gerou as duas subcepas de vírus para a produção da vacina atual: a 17DD no Brasil e 17D-204 no resto do mundo. A diferença é que a 17DD tem 81 passagens a mais em ovo embrionado (GALLER *et al.*, 2001). Não importando o subtipo, a vacina 17D é efetiva contra todos os genótipos de vírus da febre amarela nos dois continentes (FERREIRA *et al.*, 2011).

O vírus utilizado para a produção da vacina difere do seu progenitor selvagem em 31 mutações, o que representa uma mudança próxima a 0,8%. A base molecular que leva a atenuação não é totalmente conhecida, mas é multigênica (FERREIRA *et al.*, 2011). Recentemente, foram detectadas mutações nos vírus circulantes no surto atual no Brasil (BONALDO *et al.*, 2017). Foram descritas oito mudanças de aminoácidos em proteínas virais: uma em proteínas estruturais de capsídeo, e três nos componentes do complexo replicase viral (NS3 e NS5) o que poderia impactar na capacidade de infecção em hospedeiros vertebrados e/ou invertebrados, e na rápida expansão do surto atual (BONALDO *et al.*, 2017). Apesar da identificação destas mutações, a Fiocruz tem ratificado a manutenção da eficácia da vacina, pois esta induz resposta imune contra antígenos que não estão relacionados a estes polimorfismos (FIOCRUZ, 2017).

A vacina apresenta-se sob a forma liofilizada em frasco-ampola, acompanhada de diluente e é composta por 10 doses integrais de 0,5ml da vacina. Cada frasco-ampola deve conter o número do lote e a validade (VIGILÂNCIA EPIDEMIOLOGICA, 1999). Esta vacina confere imunidade entre o sétimo e o décimo dia após a aplicação, período no qual aparecem os anticorpos protetores e razão pela qual a imunização deve ocorrer dez dias antes de ingressar em área de transmissão (FERREIRA *et al.*, 2011).

A vacina 17D tem sido largamente aplicada desde o final da década de 1930, com raros casos de reações adversas graves, pois é habitualmente desprovida de neuro e viscerotropismo (WHO, 2018). Entretanto, são relatados alguns eventos adversos da vacina, sendo os mais comuns: hipersensibilidade, mal-estar, cefaleia, dores musculares e febre baixa, ocorrendo entre 2 a 5% dos vacinados, por volta do quinto ao décimo dia após vacinação. Essas reações duram de um a dois dias e regredem sem sequelas (WHO, 2018).

Alguns casos de reações adversas graves foram descritos nos EUA e Brasil; porém, o pequeno número de casos avaliados e a ampla utilização desta vacina no mundo, associados aos dados de estudos destes casos, apontam para uma predisposição individual ainda não conhecida, muito difícil de ser associada previamente ao uso da vacina (GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2005). Segundo o fabricante, a taxa de casos de reações adversas registrados pelo Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós Vacinais durante o período de 2005 a 2007 foi 0,76 (2005), 0,68 (2006) e 0,32 (2007) por 100.000 vacinações. No caso de reações adversas graves (doença viscerotrópica aguda), apenas 8 eventos foram registrados no Brasil (BIO-MANGUINHOS, FIOCRUZ, BULA DA VACINA, 2019).

5.1 - Resposta Imune do hospedeiro após a vacinação

A vacina 17D é capaz de induzir imunidade em 95% dos vacinados, após um período de 10 dias por vacinação e contra todos os genótipos virais selvagens. Esta vacina induz rapidamente a formação de resposta humoral específica. Em 3 a 7 dias após vacinação, pode haver a detecção de anticorpos IgM que atingem o seu pico ao redor de duas semanas e declinam vagarosamente por meses. Anticorpos IgG são detectados em torno 7 dias após a aplicação da vacina. Os estudos acerca da imunidade conferida pela vacina demonstram que os anticorpos neutralizantes induzidos pela vacina são responsáveis pela proteção dos hospedeiros expostos à infecção natural (BARRETT & TEUWEN, 2009).

Com relação à indução de resposta adaptativa celular, a vacina é considerada como potente indutora de resposta imune mediada por células TCD4⁺ e TCD8⁺, particularmente contra proteínas estruturais virais (MILLER *et al.*, 2008). Em estudo acerca dos eventos imunológicos desencadeados após a vacinação com o vírus da febre amarela, Martins e colaboradores, (2007) demonstraram que indivíduos saudáveis, quando submetidos à imunização com a cepa 17DD, apresentavam inicialmente ativação das células TCD4⁺ (sete dias após imunização), seguida pelas células CD19⁺ (linfócitos B), que são ativadas 15 dias após imunização e, por último, as células TCD8⁺ (ativadas 30 dias após a imunização) (MARTINS *et al.*, 2007). Segundo os autores, apesar de se observar uma potente ativação de todas as populações linfocitárias (linfócitos B, TCD4⁺ e TCD8⁺), um efeito imunomodulador, tanto da imunidade celular (linfócitos T) quanto da imunidade humoral (linfócitos B), foi observado após imunização. Tendo em vista que nenhum dos voluntários submetidos à vacinação desenvolveu eventos adversos, os autores propuseram que o aumento do número de células T regulatórias, o aumento da expressão do receptor FcγRII e do receptor para IL-10 em linfócitos B, e o aumento de HLA DR e CCR2 em linfócitos T, podem ser considerados, em conjunto, como “marca registrada” de uma resposta imune protetora e livre de eventos adversos contra o vírus 17DD (MARTINS *et al.*, 2007).

Segundo a WHO (2014), uma dose padrão da vacina 17DD é suficiente para a proteção vitalícia, não havendo a necessidade de revacinação por toda a vida do indivíduo. Até o ano de 2017, o Ministério da Saúde recomendava a administração de uma segunda dose 10 anos após a primeira aplicação, ficando então o indivíduo vacinado protegido por toda a vida. A partir do ano de 2017, o Ministério da Saúde passou a seguir as recomendações da OMS, extinguindo a necessidade do reforço vacinal em intervalo de 10 anos (Ministério da Saúde, 2017).

5.2 - Administração da vacina

São várias as recomendações para vacinação de febre amarela na população, sendo as empregadas na tabela 3 as indicadas pelo Ministério da Saúde antes da mudança quando ficou determinado a utilização das recomendações feitas pela OMS em 2014. Esta nova tabela ainda não foi disponibilizada pelo Ministério da Saúde.

Tabela 3
Orientações para vacinação contra a febre amarela (vacina 17DD) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018 (A). www.saude.gov.br).

Indicação	Esquema
Gestantes	A vacinação é contraindicada. Na impossibilidade de adiar a vacinação, como em situações de emergência epidemiológica ou viagem para área de risco de contrair a doença, o médico deverá avaliar o benefício/risco da vacinação
Lactantes de crianças com até 6 meses de idade	A vacinação é contraindicada até a criança completar 6 meses de idade. Caso a mãe tenha recebido a vacina, o aleitamento materno deve ser suspenso por 28 dias após a vacina
6 meses a 9 meses incompletos	A vacina não é indicada, somente em situações de emergência epidemiológicas ou viagem para área de risco
9 meses até antes de completar 5 anos	1 dose aos 9 meses de idade*1
Pessoas a partir de 5 anos	
Que receberam 2 doses da vacina	Estão imunizados e não precisam mais se vacinar
Que receberam uma dose única da vacina com mais de 10 anos	Devem tomar o reforço ainda que sejam adultos.
Que nunca foram vacinados ou sem comprovante de vacinação	Administrar a 1ª dose da vacina
60 anos ou mais (nunca vacinado ou sem comprovante de vacinação)	Apenas após avaliação médica

<p>Alguns exemplos de Pessoas com situações clínicas especiais com recomendação de vacinação</p>	<p>A vacinação pode ser aplicada com avaliação: Pacientes HIV: pessoas com exame de HIV positivo, assintomáticas e que apresentem o Linfócito T CD4⁺ maior ou igual a 350 células/mm³; Pacientes com histórico de quimioterapia: pessoas com três meses ou mais de término de quimioterapia venosa ou oral e sem previsão de novo ciclo; Pacientes com uso de outras medicações imunossupressoras: pessoas com pelo menos 6 meses de interrupção de uso de medicamento anticélula B e Fludarabina; Transplantes de células tronco: pessoas que se submetem a transplante de células-tronco hematopoiéticas há pelo menos 24 meses e que não estejam fazendo uso de imunossupressor- exceto se houver doença do enxerto vs. hospedeiro ou recaída da doença de base- entre outras</p>
<p>Viajantes</p>	<p>-Viajante internacional: seguir recomendações do Regulamento Sanitário Internacional -Viagens para áreas com recomendação de vacina no Brasil: vacinar, pelo menos 10 dias antes da viagem, no caso de 1ª vacinação. O prazo de 10 dias não se aplica nos casos de revacinação.</p>
<p>Índivíduos sem indicação</p>	
<p>Crianças com menos de seis meses de idade, gestantes, indivíduos alérgicos a ovos, imunodeprimidos por infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, por tumores, ou submetidos à terapia imunossupressora e idosos acima de 60 anos.</p>	<p>Sem recomendação de vacinação a não ser pelos motivos descritos acima</p>

*1*Administrar 1 dose aos 9 meses e dose de reforço aos 4 anos de idade, com intervalo mínimo de 30 dias.*
NOTA - apesar das instruções indicadas nessa tabela, desde abril de 2017 o Ministério da Saúde, não preconiza mais a dose de reforço, medida que está de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde e validou o fracionamento das doses para aumentar a cobertura vacinal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017)

Com o intuito de oferecer a vacina para o maior número possível de pessoas e controlar o surto de febre amarela silvestre que ocorreu em 2017/2018, o Ministério da Saúde decidiu fracionar a vacina em 1/5 da dose padrão inicialmente para três estados brasileiros (Rio de Janeiro, São Paulo e Bahia) e estendeu o fracionamento para todos os estados brasileiros (Ministério da Saúde 2018 D). Essa estratégia teve como base um estudo da Fiocruz, realizado pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/Fiocruz) que comprova que a dose reduzida da vacina gera uma proteção equivalente à dose padrão (AGÊNCIA FIOCRUZ DE NOTÍCIAS, 2018). A estimativa é vacinar 77,5 milhões de pessoas em todo o território brasileiro até 2019.

A pesquisa com doses fracionadas da vacina de febre amarela teve início em 2009, com a aplicação de diferentes dosagens em 900 voluntários de um estudo clínico. A iniciativa teve financiamento da organização britânica *Wellcome Trust* e apoio da Organização Mundial de Saúde (AGÊNCIA FIOCRUZ DE NOTÍCIAS, 2018).

Em 2017, os mesmos voluntários foram chamados para participar de uma segunda etapa da pesquisa que avaliou a soropositividade, ou seja, foi verificado que a dose reduzida da vacina gera uma proteção por pelo menos 8 anos, tempo de avaliação do estudo. Os autores não descartam período maior e por isso as avaliações periódicas do grupo vacinal continuam em andamento. Da amostra inicial, foram analisados dados de 319 participantes (AGÊNCIA FIOCRUZ DE NOTÍCIAS, 2018).

Os resultados apontaram que mesmo com a aplicação da dose reduzida em 1/5 da dose padrão, a vacina de febre amarela de BioManguinhos/Fiocruz ainda sustentava a proteção similar à inicial. A dose reduzida em 1/5 não é, portanto, mais fraca que a dose padrão. Isso acontece porque, apesar de reduzida, a dose ainda induz o organismo a produzir anticorpos em níveis necessários à proteção contra a infecção/ doença (AGÊNCIA FIOCRUZ DE NOTÍCIAS, 2018).

Outro ponto importante para entender a segurança do uso da dose fracionada está relacionado à concentração viral da dose padrão. A OMS exige uma concentração mínima de 1 mil UI (unidades internacionais) para que a vacina seja considerada eficaz. A vacina padrão de BioManguinhos tem uma concentração de cerca de 27 mil UI. Ou seja, quando se fala em reduzir a potência da vacina em 1/5, trata-se de uma dose com concentração viral ainda cinco vezes maior do que a mínima exigida pela OMS (AGÊNCIA FIOCRUZ DE NOTÍCIAS, 2018).

A primeira etapa desse estudo, em 2009, já foi capaz de dar suporte à estratégia de uso de doses fracionadas, adotada pela OMS, para o controle da epidemia na República Democrática do Congo. Na época, as vacinas utilizadas para esse fracionamento também foram produzidas pela Fiocruz. Apesar de haver quatro laboratórios, no mundo, certificados para a produção de vacinas de febre amarela, vale destacar que a OMS autorizou o fracionamento apenas de vacinas fabricadas e distribuídas por Bio-Manguinhos/Fiocruz, o maior fornecedor do mundo (AGÊNCIA FIOCRUZ DE NOTÍCIAS, 2018).

5.3 - Nova Vacina

Uma nova vacina contra a febre amarela foi desenvolvida e patenteada por pesquisadores da Fiocruz. Baseada no RNA do vírus causador da doença, ela foi testada em camundongos e embora o nível de anticorpos obtido tenha sido bem menor com a vacina experimental, os resultados da proteção contra a inoculação do vírus vacinal da febre amarela por via intracerebral alcançaram 100% de sucesso. As vantagens do novo imunizante são a possibilidade de ser ofertado para grupos de risco da vacina de vírus atenuado (crianças menores de 2 anos, gestantes, idosos, imunodeprimidos e pessoas com alergia a proteínas do ovo) e a capacidade de produção em larga escala (TAVARES, 2017).

Outra vantagem é a maior segurança oferecida devido ao fato da imunização ser feita sem a presença do vírus vivo atenuado, mas sim por DNA que é considerado uma molécula inerte ao organismo o que torna muito baixa a chance de ocorrerem reações adversas ou óbitos. A vacina de DNA pode ainda ser produzida em larga escala, em grandes fermentadores, como culturas de bactérias. Já a vacina convencional utiliza uma tecnologia na qual são usados ovos fecundados para o cultivo dos vírus usados no imunizante, o que pode ser considerado um limitante em relação à capacidade de escalonamento da produção (TAVARES, 2017).

Antes de poder ser aplicado na população, o imunizante criado na Fiocruz precisa ser testado em humanos para que sejam asseguradas sua segurança e eficácia. Na etapa de testes a pessoa recebe a vacina de DNA e depois de um tempo a vacina convencional. Se após essa segunda aplicação o vírus vacinal não se multiplicar no organismo, isso sugere que a vacina de DNA é capaz de neutralizar a infecção causada pelo vírus da febre amarela. A avaliação de anticorpos neutralizantes, e desafios com cepas não letais da febre amarela, também devem fazer parte desses testes. (MACIEL *et al.*, 2015).

Conclusão

Desde a extinção do ciclo urbano da febre amarela no século XX, é a primeira vez em que o Ministério da Saúde brasileiro se vê diante do aumento desenfreado de casos humanos, ainda de transmissão silvestre, porém em áreas muito próximas aos grandes centros urbanos. Em parte, essa rápida expansão de casos pode ser explicada por mutações do vírus e/ou modificações climáticas e ambientais. No entanto, um dos principais fatores causais é a baixa cobertura vacinal, o que tornou a população brasileira susceptível à infecção pelo vírus da febre amarela. Como resposta a este cenário de risco de urbanização da febre amarela, o Ministério da Saúde ampliou a campanha de vacinação para todo o território brasileiro. Devido à complexidade do processo o Ministério da Saúde adotou a utilização da vacina fracionada, respaldado por estudos que mostram a eficácia da dose fracionada e pela experiência de Bio-Manguinhos (Fiocruz) em estudo controlado e com pessoas vacinadas em Angola. Esta é uma decisão importante pois a produção atual da vacina é limitada pela metodologia empregada que necessita de grande quantidade de ovos embrionados de galinha. Estes ovos devem ser providos de produção controlada para certificação de ausência de outros agentes infecciosos. Com o fracionamento será possível cobrir todas as regiões brasileiras formando um cinturão imunológico e interrompendo a transmissão desta doença. A experiência com o atual surto de febre amarela no Brasil tem mostrado o quanto as políticas de saúde pública são importantes na prevenção da emergência e reemergência de doenças infecciosas e o resultado trágico quando estas políticas são negligenciadas.

Referências bibliográficas

- AGENCIA FIOCRUZ DE NOTÍCIAS. **Febre Amarela**. <https://agencia.fiocruz.br/febre-amarela>. Acesso em 31 de janeiro de 2018.
- ARAUJO, F. A. A.; RAMOS, D. G.; SANTOS, A. L.; PASSOS, P. H. O.; ELKHOURY, A. N. S. M.; COSTA, Z. G. A.; LEAL, S. G.; ROMANO, A. P. M. **Epizootias em primatas não humanos durante reemergência do vírus da febre amarela no Brasil, 2007 a 2009**. *Epidemiol Serv Saúde*. out-dez; 20(4):527-36, 2011. BARRETT, A. D.; TEUWEN, D. E. **Yellow fever vaccine – how does it work and why do rare cases of serious adverse events take place?** *Curr Opin Immunol*. 21(3):308-13, 2009.
- BIO-MANGUINHOS, FIOCRUZ. **Bula: Vacina da febre amarela (Atenuada)**. Disponível em: <https://docplayer.com.br/45246981-Vacina-febre-amarelaatenuada-instituto-de-tecnologia-emimunobiologicos-bio-manguinhos-fiocruz-poliofilizado-injetavel-solucao-diluyente.html>. Acesso em: 22/02/2019.
- BOEHM, C. **Mais dez parques da capital paulista são fechados por causa da febre amarela**. Brasil: EBCAgência Brasil, 2018. Disponível em: <<http://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2017-12/mais-dez-parquesda-capital-paulista-saofechados-por-causa-da-febre-amarela>> Acesso em: 23/07/2018.
- BONALDO, M. C.; GÓMEZ, M. M.; SANTOS, A. A. C.; ABREU, F. V. S.; FERREIRA DE BRITO, A.; MIRANDA, R. M.; CASTRO, M. G.; LOURENÇO DE OLIVEIRA, R. **Genome analysis of yellow fever virus of the ongoing outbreak in Brazil reveals polymorphisms**. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 112(6): 447-451, 2017.
- BRYANT, J. E.; HOLMES, E. C.; BARRETT, A. D. **Out of Africa: a molecular perspective on the introduction of yellow fever virus into the Americas**. *PLoS Pathog*. 3(5): e75, 2007.
- CAVALCANTE, K. R. L.J.; TAUIL, P. L. **Risco de reintrodução da febre amarela urbana no Brasil**. *Epidemiol. Serv. Saude, Brasília* 26(3):617-620, 2017.
- de NORONHA, T. G.; CAMACHO, L. A. B. **Controvérsias sobre a ampliação das áreas com vacinação de rotina contra a febre amarela no Brasil**. *Cad. Saúde Pública*; 33(10):e00060917, 2017.
- de SOUZA, R. P.; FOSTER, P. G.; SALLUM, M. A.; COIMBRA, T. L.; MAEDA, A. Y.; SILVEIRA, V. R., MORENO, E. S.; DA SILVA, F. G.; ROCCO, I. M.; FERREIRA, I. B.; SUZUKI, A.; OSHIRO, F. M.; PETRELLA, S. M.; PEREIRA, L. E.; KATZ, G.; TENGAN, C. H.; SICILIANO, M. M.; DOS SANTOS, C. L.

Detection of a new yellow fever virus lineage within the South American genotype I in Brazil. J Med Virol. 82(1): 175-85, 2010.

FERREIRA, K. V.; ROCHA, K. C.; CAPUTTO, L. Z.; FONSECA, A. L. A; FONSECA, F. L. A. **História da febre amarela no Brasil e a importância da vacinação antiamarilica.** Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde. 1(36): 40-47, 2011.

FIOCRUZ. **Portal de Notícias Febre Amarela: pesquisa identifica mutações na sequência genética do vírus.** 2017 Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/febre-amarela-pesquisa-identifica-mutacoes-na-sequenciagenetica-dovirus>. Acesso em 03 Abr 2018.

FIORAVANTI, C. **O alarme dos macacos.** Revista Pesquisa Fapesp.263: 18-23, 2018.

GALLER, R.; PUGACHEV, K. V; SANTOS, C. L. S.; OCHRAN, S. W.; JABOR, A. V.; RODRIGUES, S. G.; MARCHEVSKY, R. S.; FREIRE, M. S.; ALMEIDA, L. F. C.; CRUZ, A. C. R.; YAMAMURA, A. M. Y.; ROCCO, I. M.; ROSA, E. S. T.; SOUZA, L. T. M.; VASCONCELOS, P. F. C.; GUIRAKHOO, F.; MONATH, T. P. **Phenotypic and molecular analyses of yellow fever 17DD vaccine viruses associated with serious adverse events in Brazil.** Virology 290:309-319, 2001.

GUIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde, 6ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Guia_Vig_Epid_novo2.pdf. Acesso em 25 de julho 2017.

GUIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_2ed.pdf Acesso em 23 de julho de 2017. GUIA DE VIGILÂNCIA DE EPIZOOTIAS EM PRIMATAS NÃO HUMANOS E ENTOMOLOGIA APLICADA À VIGILÂNCIA DA FEBRE AMARELA, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

KINDLOVITS, L. M.; KINDLOVITS, A. **Febre amarela: clínica e terapêutica em primatas tropicais.** 2ª ed. Rio de Janeiro: L. F. Livros; 190-191, 2009.

MACIEL JR., M.; CRUZ, F. S. P.; CORDEIRO, M. T.; MOTTA, M. A.; CASSEMIRO, K. M. S. M.; MAIA, R. C. C.; FIGUEIREDO, R. C. B. Q.; GALLER, R.; FREIRE, M. S.; AUGUST, J. T.; MARQUES, E. T. A.; DHALIA, R. **A DNA Vaccine against Yellow Fever Virus: Development and Evaluation.** PLoS Negl Trop Dis. 9(4): e0003693, 2015.

MARTINS, M. A.; SILVA, M. L.; MARCIANO, A. P. V.; ELÓI-SANTOS, S. M.; MAGALHÃES, V. P.; RIBEIRO, J. G. L.; CORREA-OLIVEIRA, R.; HOMMA, A.; KROON, E. G.; TEIXEIRA-CARVALHO, A.; MARTINS-FILHO, O. A. **Activation/ modulation adaptive immunity emerges simultaneously after 17DD yellow fever first-time vaccination: is this the key to prevent severe adverse reactions following immunization?** Clin Exp Immunol. 148(1):90-100, 2007.

MILLER, J. D.; VAN DER MOST, R. G.; GLIDEWELL, J. T.; ALBOTT, S.; MASOPUST, D.; MURALIKRISHNA, K.; MAHAR, P. L.; EDUPUGANTI, S.; LALOR, S.; GERMON, S.; DEL RIO, C.; MULLIGAN, M. J.; STAPRANS, S. I.; ALTMAN, J. D.; FEINBERG, M. B.; AHMED, R. **Human effector and memory CD8+ T cell responses to smallpox and yellow fever vaccines.** Immunity. 28(5):710-22, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Febre amarela: Brasil adota dose única da vacina por recomendação da OMS.** 2017. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/28003-febre-amarela-brasil-adoptadose-unica-da-vacinapor-recomendacao-da-oms>. Acesso em: 10 de janeiro de 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (A). **Febre Amarela,** 2018. Disponível em: www.saude.gov.br. Acesso em 31 de Janeiro de 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (B). **Ministério da Saúde atualiza casos de febre amarela,** 2018 Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/noticias/agenciasaude/43042-febre-amarela-ministerio-da-saude-atualiza-casosno-pais-7>. Acesso em 23 de julho de 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (C). **Vacina de febre amarela será ampliada para todo Brasil,** 2018. Disponível em:<http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/42849-vacina-de-febre-amarela-sera-ampliada-para-todo-o-brasil>. Acesso em 10 de agosto de 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (D). **Dose fracionada da vacina para febre amarela garante a imunidade prolongada,** 2018. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/dose-fracionada-da-vacina-para-febre-amarela-garante-imunidade-prolongada>. Acesso em: 10 de dezembro de 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Monitoramento do Período Sazonal de Febre Amarela Brasil- 2018/2019.** Informe nº 08/ 2018-2019, 2019. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/11/informe-fan8-11mar19.pdf> . Acesso em 27 de março 2019.

MONATH, T. P.; VASCONCELOS, P. F. **Yellow fever.** J Clin Virol. 64: 160-73, 2015.

NUNES, M. R.; PALACIOS, G.; CARDOSO, J. F.; MARTINS, L. C.; SOUSA JR, E. C.; DE LIMA, C. P.; MEDEIROS, D. B.; SAVJI, N.; DESAI, A.; RODRIGUES, S. G.; CARVALHO, V. L.; LIPKIN, W. I.; VASCONCELOS, P. F. **Genomic and phylogenetic characterization of Brazilian yellow fever virus strains.** J Virol. 86(24): 13263-71, 2012.

1. ORGANIZAÇÕES DAS NAÇÕES UNIDAS (ONUBR). OMS: Angola e

República Democrática do Congo declaram fim do surto de febre amarela, 2017. Disponível em:

<https://nacoesunidas.org/oms-angola-e-republica-democraticado-congo-declaram-fim-do-surto-de-febre-amarela>.

Acesso em 10 de outubro de 2018.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPANS). **OMS atualiza recomendação de vacina contra febre amarela para viajantes internacionais do Brasil** [Internet]. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2017. Disponível em: http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5394%3Aoms-amplia-recomendacao-de-vacina-contrafebre-amarela-para-88municipios-brasileirosincluindo-rio-de-janeiro-e-salvador&catid=1272%3Anoticiasdtent&Itemid=816. Acesso em 20 de maio de 2018.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPANS). **Diagnóstico laboratorial de infecção pelo vírus da febre amarela.** Organização mundial de saúde. 2018. Disponível em:

https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=guias7134&alias=46876-diagnosticolaboratorial-de-infeccao-pelo-virus-da-febre-amarela&Itemid=270&lang=pt. Acesso em 10 de janeiro de 2019.

ROMANOS, M. T. V.; CAVALCANTI, J. F. **Febre Amarela e Dengue.** In: Santos NOS, Romanos MTV, Wigg MD. Introdução à Virologia Humana. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; p. 177-82, 2015.

SARAIVA, M. C. G.; AMORIM, R. D. S.; MOURA, M. A. S.; SANTOS, E. C. S.; SAMPAIO, L. S.; BARBOSA, M. G. V.; BÜHRER-SÉKULA, S. **Historical analysis of the records of sylvan yellow fever in the State of Amazonas, Brazil, from 1996 to 2009.** Rev Soc Bras de Medicina Tropical. 46(2):223-6, 2013. TAVARES, R. **Uma Nova Vacina.** Revista de Manguinhos. 1: 31, 2017.

TRANQUILIN, M. V.; LEHMKUHL, R. C.; MARON, A.; SILVA, L. R.; ZILLOTTO, L.; SEKI, M. C.; SALOMON, G. R.; CARRASCO, A. D. E. **O First report of yellow fever virus in non-human primates in the State of Paraná, Brazil.** Rev Soc Bras de Medicina Tropical 46(4):522-24, 2013.

VASCONCELOS, P. F. C. **Febre amarela: reflexões sobre a doença, as perspectivas para o século XXI e o risco da reurbanização.** Rev Bras Epidemiol. 5(3):244-58, 2002.

VASCONCELOS, P. F. C. **Febre Amarela.** Rev Soc Bras Med Trop. 36(2): 275-93, 2003.

VASCONCELOS, P. F.; BRYANT, J. E.; DA ROSA, T. P.; TESH, R. B.; RODRIGUES, S. G.; BARRETT, A. D. **Genetic divergence and dispersal of yellow fever virus, Brazil.** Emerg Infect Dis. 10(9): 1578-84, 2004.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Manual de Vigilância Epidemiológica da Febre Amarela.** Brasília: Ministério da Saúde: Fundação Nacional de Saúde, 1999. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) 2014. <http://www.who.int/ith/>

ITH_country_list.pdf?ua=1. Acesso em 15 de julho de 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), **Yellow fever vaccine.** 200340:34960, 2018. Disponível em: www.who.int/wer. Acesso em 20 de julho de 2018.

ZHAO, S.; STONE, L.; GAO, D.; HE, D. **Modelling the large-scale yellow fever outbreak in Luanda, Angola, and the impact of vaccination.** PLoS Negl Trop Dis.12(1): e0006158, 2018.