

## Febre amarela no Brasil: da história ao risco de reemergência

### *Yellow fever in Brazil: from history to the risk of reemergency*

Thalita Thereza Sestito Tartaglia<sup>1</sup>, Carolina Colombelli Pacca<sup>2</sup>

Tartaglia TT, Pacca CC. Febre amarela no Brasil: da história ao risco de reemergência / *Yellow fever in Brazil: from history to the risk of reemergency*. Rev Med (São Paulo). 2019 set.-out.;98(5):334-40.

**RESUMO:** A Febre Amarela é uma doença infecciosa causada pelo vírus da Febre Amarela (YFV), pertencente ao gênero *Flavivirus*. A doença é transmitida por picada de artrópodes e ocorre exclusivamente nas Américas Central e do Sul e na África causando periodicamente surtos isolados ou epidemias de importante impacto para a saúde pública. O tratamento desta doença é voltado para o combate aos sintomas clínicos, não havendo um medicamento específico contra o vírus. O presente estudo, fez um levantamento dos dados epidemiológicos e vacinais no Brasil através de busca nas principais bases de dados. Observou-se que no ano de 2017, com o surto epidêmico mais severo dos últimos 30 anos, com aproximadamente 800 casos notificados, o Ministério da Saúde teve como estratégia a intensificação da vacinação em áreas com risco iminente da circulação do vírus, distribuindo mais de 17 milhões de doses da vacina. Entretanto, a reemergência da Febre Amarela é um risco potencial em cidades com grande densidade populacional do vetor urbano, tornando-se um grande problema de saúde pública.

**Descritores:** Febre amarela/virologia; Febre amarela/epidemiologia; Febre amarela/terapia; Febre amarela/história; Vacinação; Brasil/epidemiologia.

**ABSTRACT:** Yellow Fever is an infectious disease caused by the Yellow Fever virus (YFV), belonging to the genus *Flavivirus*. The disease is transmitted by arthropod bites and occurs exclusively in Central and South America and Africa periodically causing isolated outbreaks or epidemics of significant public health impact. The treatment of this disease is aimed at combating clinical symptoms, and there is no specific medicine against the virus. The present study made a survey of epidemiological and vaccine data in Brazil through a search in the main databases. It was observed that in 2017, with the most severe epidemic outbreak in the last 30 years, with approximately 800 reported cases, the Ministry of Health had as its strategy the intensification of vaccination in areas with imminent risk of virus circulation, distributing more than 17 million doses of the vaccine. However, the reemergence of Yellow Fever is a potential risk in cities with high population density of the urban vector, becoming a major public health problem.

**Keywords:** Yellow fever/virology; Yellow fever/epidemiology; Yellow fever/therapy; Yellow fever/history; Vaccination; Brazil/epidemiology.

1. Discente da 10 etapa do curso de Medicina da Faculdade Faceres, São José do Rio Preto, SP. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6020-5866>. Email: [drathalitartaglia@gmail.com](mailto:drathalitartaglia@gmail.com).

2. Docente do Curso de Medicina da Faculdade Faceres, São José do Rio Preto, SP. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9252-2137>.

**Endereço para correspondência:** Profa. Dra. Carolina Colombelli Pacca. Av. Anísio Haddad, 6751. Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto, SP. CEP: 15090-305. Email: [carolpacca@gmail.com](mailto:carolpacca@gmail.com)

## INTRODUÇÃO

A Febre Amarela é uma doença infecciosa não contagiosa que se mantém endêmica ou enzoótica nas florestas tropicais da América e África causando periodicamente surtos isolados ou epidemias de maior ou menor impacto em saúde pública<sup>1</sup>.

Essa doença é causada pelo vírus da Febre Amarela (YFV-*Yellow Fever Virus*), o protótipo do gênero *Flavivirus* (família *Flaviviridae*). O YFV está incluído nos arbovírus, os quais são transmitidos a vertebrados através da picada de artrópodes<sup>2</sup>.

No Brasil, a Febre Amarela divide-se em duas formas epidemiológicas, silvestre e urbana, que diferem entre si quanto à natureza dos transmissores e dos hospedeiros vertebrados<sup>1-4</sup>. O controle dessa doença é realizado pelo combate ao vetor urbano e, simultaneamente, pelo emprego da vacinação anti-amarela<sup>5,6</sup>.

Devido à extensa variação da gravidade da doença e da atual situação epidemiológica do Brasil, torna-se necessária uma revisão frequente da bibliografia disponível com abordagem epidemiológica.

## MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo baseou-se em uma revisão bibliográfica, descritiva, com fonte de pesquisa banco de dados científicos SciELO, Pubmed e livros do acervo da biblioteca da Faculdade de Medicina Faceres, São Jose do Rio Preto - SP, utilizando os descritores: febre amarela, epidemiologia, vacinação.

## DESENVOLVIMENTO

### Histórico

A febre-amarela não era conhecida entre os povos antigos, sua história coincide com a descoberta das Américas, porém, existem controvérsias referentes a sua origem, tudo indica tratar-se de uma patologia autóctone das Américas<sup>7</sup>.

Só depois da descoberta da América, foi que passou a figurar nos quadros nosológicos e sua denominação foi estabelecida por Griffith Hughes, em seu livro "*Natural History of Barbadoes*", publicado em 1750, devido às duas manifestações clínicas mais características da enfermidade: a febre e a icterícia. A doença chegou ao Brasil no século XVII, trazida por via marítima em embarcações procedentes

das Antilhas. A primeira epidemia ocorreu em Pernambuco, em 1685, e foi tema de um dos três primeiros livros de medicina escritos no Brasil, intitulado "*Tratado Único da Constituição Pestilencial de Pernambuco*", de autoria de João Ferreira da Rosa, publicado em Lisboa em 1694<sup>7</sup>.

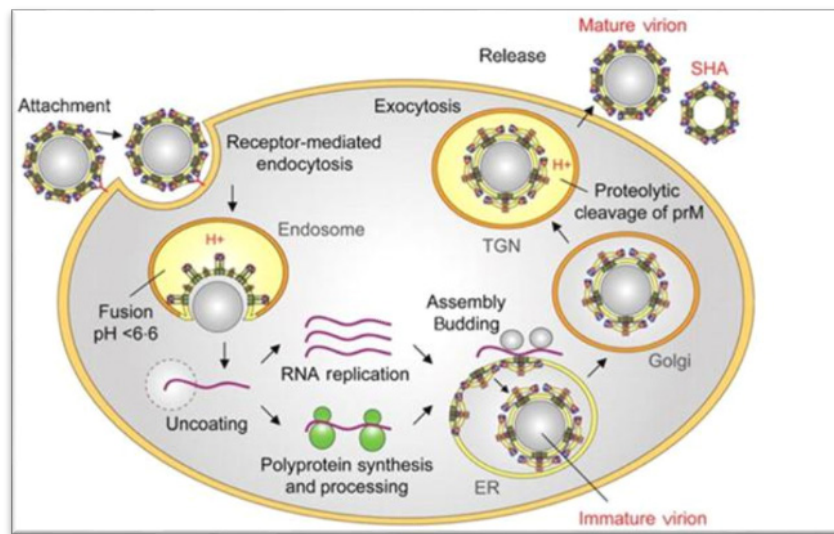
### Vírus da Febre Amarela

O vírus causador da doença, Vírus da Febre Amarela (YFV – Yellow Fever Virus), é o protótipo do gênero *Flavivirus* e está inserido no grupo dos arbovírus apresentando-se pela sua forma clássica, desenvolvendo a febre hemorrágica de elevada letalidade. Apresenta *virion* com diâmetro aproximado de 40-50nm, com capsídeo de simetria icosaédrica, circundado por envoltório de natureza lipoprotéica, originário da célula hospedeira, contendo projeções superficiais<sup>1</sup>.

O genoma é constituído por RNA de fita simples não segmentado, linear, de polaridade positiva, com aproximadamente 11000 nucleotídeos. Possui uma única fase aberta de leitura (ORF- *Open Reading Frame*), a qual leva à formação de um único polipeptídeo, que é processado por proteases virais e celulares em três proteínas estruturais (proteínas do core – C, da membrana – M e a glicoproteína de superfície – E) e sete proteínas não-estruturais (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b e NS5) (8-10). A ORF é flanqueada por duas regiões não-codificadoras (NCR- *Noncoding Region*) a 3'NCR e a 5'NCR, a qual apresenta CAP. As regiões não-codificadoras são importantes para a regulação e expressão das proteínas virais<sup>1,8,11</sup>.

### Ciclo replicativo do vírus da Febre Amarela

A replicação viral inicia-se com a ligação da proteína E a receptores celulares específicos (provavelmente, glicosaminoglicanos sulfatados) e entrada da partícula viral por endocitose. Após a fusão do envelope viral à membrana da célula hospedeira, o RNA é entregue ao citoplasma, o qual é traduzido em uma única poliproteína. Tal poliproteína é processada por uma combinação de proteases virais e celulares originando proteínas estruturais e proteínas não-estruturais. A replicação do RNA acontece em complexos de replicação citoplasmáticos associados a membranas perinucleares, a partir da síntese de um RNA intermediário de polaridade negativa, o qual serve de molde para produção de RNA viral. A maturação do vírus ocorre em membranas intracelulares e os vírions brotam a partir do retículo endoplasmático e do complexo de Golgi, dentro de vesículas citoplasmáticas, as quais se fundem com a membrana plasmática liberando as novas partículas virais ao meio extracelular<sup>11,12</sup>.



Fonte: Stiasny; Heinz, 2006<sup>13</sup>

**Figura 3:** Ciclo de replicação viral de Flavivirus. Os flavivirus são internalizados por endocitose e ocorre a liberação do material genético no citoplasma da célula do hospedeiro. A tradução do RNA viral é seguida pelo processamento da poliproteína e, logo após, forma-se o complexo de replicação viral. A maturação da partícula viral ocorre na via do Complexo de Golgi e os vírus são liberados por exocitose

### Febre Amarela Urbana e Silvestre (Epizotia)

Sob o ponto de vista epidemiológico divide-se a febre amarela em duas formas, silvestre e urbana. Entretanto, na doença urbana o homem é o único hospedeiro com importância epidemiológica e na forma silvestre, os primatas são os principais hospedeiros<sup>1</sup>.

O YFV é mantido em ciclo silvestre caracterizado por epizootias entre as espécies de primatas não-humanos, sendo considerados os principais hospedeiros vertebrados, e o mosquito do gênero *Haemagogus*, em particular *Haemagogus janthinomys*, o principal transmissor. No ciclo urbano, como ocorre com o Dengue, o vírus é transmitido diretamente ao homem pelo mosquito *Aedes aegypti*<sup>1-4,14</sup>.

O nosso país possui a maior área endêmica da forma silvestre da doença e a transmissão urbana ocorre em alta incidência na África. Ocorre de forma mais apurada nos homens, e indivíduos que ficam expostos ao risco de contrai-la como turistas, trabalhadores rurais, garimpeiros, seringueiros e outros que circulem na mata<sup>14</sup>.

### Patogenia, Diagnóstico e Tratamento

Após a introdução do vírus na circulação pela picada do mosquito, o vírus rapidamente atinge linfonodos regionais, em seguida a replicação viral se inicia em locais foco como os linfonodos regionais da lesão, células dendríticas, musculares estriadas, musculares lisas e fibroblastos. Devido a multiplicação do vírus ocorrer em órgãos linfáticos a disseminação deste pode se dar por todo o organismo atingindo órgãos como os rins, fígado, coração, baço. Entretanto o fígado é o órgão mais afetado<sup>15</sup>.

Clinicamente a doença se apresenta em três formas, a leve, moderada e grave. Estima-se que cerca de 90% dos

casos com expressão clínica sejam das formas classificadas como leve e oligossintomáticos e que somente 10% sejam das formas graves. A primeira está mais relacionada ao acometimento de crianças e adultos que já possuem os anticorpos adquiridos e o quadro clínico se define por astenia, cefaleia e febre. A segunda forma se restringe a imunidade em relação a outro flavivírus, portanto apresentando síndrome febril icterícia, de início súbito, com febre, cefaleia, astenia, mialgias generalizadas, artralgias, náuseas, vômitos e presença de icterícia. Já a forma grave leva geralmente a letalidade devido à presença de sintomas que alteram os sinais vitais do paciente como febre alta, astenia, intensa cefaleia, mialgias, artralgias, dor abdominal, náuseas, vômitos, hepatomegalia e dissociação pulso-temperatura, denominado sinal de Faget<sup>1,16</sup>.

O diagnóstico virológico moderno tem como característica importante o uso de vários métodos para detecção da infecção viral, sendo de grande importância para a saúde pública, pois auxiliam no diagnóstico de pacientes e no monitoramento das viroses nas diferentes regiões do país. Os testes sorológicos, bem como os métodos moleculares para a detecção de genoma viral assumem grande importância no diagnóstico de arboviroses<sup>17,18</sup>.

O desenvolvimento de técnicas moleculares permitiu a detecção de sequências específicas do genoma viral, permitindo, assim, eliminar alguns dos problemas encontrados na utilização de métodos sorológicos como, sensibilidade, especificidade e tempo, sendo este de grande importância em situações de epidemia<sup>19-21</sup>. Os métodos baseados em Real Time-PCR significaram um avanço no diagnóstico das arboviroses, pois fornecem resultados rápidos, de alta sensibilidade e especificidade a partir de amostras clínicas de sangue, tecidos, biópsias e mosquitos, facilitando o diagnóstico desta patologia<sup>22,23</sup>.

Apesar das extensas procuras por antivirais, ainda não existe um tratamento específico para febre amarela. Atualmente, o tratamento é feito apenas para suporte e inclui analgésicos, antitérmicos e antieméticos<sup>24-28</sup>.

### Vacinação

A vacinação é a mais importante medida de controle. A vacina é produzida a partir do vírus atenuado, cepa 17DD, em ovos embrionados de galinha apresentando sacarose, glutamato, sorbitol, gelatina bovina, eritromicina e hanamicina na sua composição final (Fundação Oswaldo Cruz – Bio-Manguinhos). Apesar da segurança e eficiência da vacina, o vírus continua a ser um problema de saúde pública nas áreas tropicais da América do Sul (<http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/febreamarela/index.php>). Indivíduos imunocomprometidos apresentam risco de desenvolver complicações após a aplicação da vacina, indivíduos sensíveis a proteína do ovo, eritromicina e gelatina também não podem ser imunizados<sup>29</sup>.

A vacinação está indicada para a população a partir dos 9 meses de vida até os 59 anos, também para viajantes que percorrem entre essas áreas e países com evidência de surto, entretanto em áreas de surto confirmado, crianças maiores de 6 meses estão recebendo a dose vacinal para a doença, mesmo que esta não seja considerada no calendário vacinal<sup>30</sup>.

A administração da vacina é via subcutânea, na dose de 0,5mL, sem necessidade de reforço, para residentes de áreas endêmicas e viajantes que se deslocam para esses locais, desde que não apresentem contraindicações. Em surtos epidêmicos e situações de risco da expansão da febre amarela silvestre para cidades com elevado contingente populacional, exigindo a intensificação vacinal em curto espaço de tempo e a possível escassez da vacina, a OMS recomenda o uso da dose fracionada da vacina (0,1mL) em caráter temporário como estratégia de bloqueio da doença, com necessidade de reforço<sup>31</sup>.

A resposta imune gerada após a vacinação contra febre amarela produz soroconversão maior que 95% em adultos e imunidade duradoura. Após a vacinação em indivíduos não imunizados, a viremia detectável é, em geral, breve e tem níveis baixos, com picos entre o terceiro e sétimo dia<sup>1</sup>. A produção de anticorpos neutralizantes tipo IgM e elevação de níveis de interferon gama, induzidos pela vacina 17DD, surgem após quatro a sete dias da aplicação da vacina. Os anticorpos do tipo IgM aumentam em média até 14-17 dias após a exposição ao vírus, diminuindo em seguida, porém permanecem detectáveis geralmente por 2 a 3 meses. Em relação aos anticorpos do tipo IgG e IgA, eles surgem na segunda ou terceira semana após a vacinação e persistem por tempo prolongado<sup>32</sup>. Cerca de 90% dos indivíduos vacinados desenvolvem anticorpos neutralizantes 10 dias após a vacinação, sendo que 99% dos vacinados alcançam níveis protetores de anticorpos 30 dias após a vacinação, fortalecendo a ideia de que a dose de reforço é desnecessária<sup>2</sup>.

Em alguns indivíduos é possível o aparecimento de efeitos adversos após a administração da vacina, tais como: manifestações no local da aplicação (dor e eritema), febre, mialgia e cefaleia, anafilaxia, eventos neurotrópicos como

Síndrome Guillain Barré, paralisia de Bell e encefalite, além de doença viscerotrópica aguda<sup>33</sup>.

No ano de 2017, devido a ocorrência de surto da febre amarela e o aumento das epizootias nos meses de janeiro, fevereiro e março; o Ministério da Saúde como estratégia de intensificação vacinal distribuiu o total de 17.493.385 milhões de doses vacinais para os estados de MG, ES, SP, BA e RJ; sendo que já haviam sido distribuídas rotineiramente 3.691.635 doses dentre os meses citados<sup>30</sup>.

### Dados Epidemiológicos

A maior preocupação na vigilância epidemiológica da doença advém do seu elevado potencial de disseminação, do risco de reurbanização da transmissão e de sua gravidade clínica, com taxa de letalidade em torno de 50% entre os casos graves<sup>26</sup>.

Anualmente, existem aproximadamente 80.000 a 200.000 casos de Febre Amarela ao redor do mundo, com mortalidade estimadas em 30.000-60.000 casos, com uma taxa de letalidade variando entre 20% a 60%. Na África, o YFV tem sido historicamente endêmico nas regiões tropicais e subtropicais da Guiné à Etiópia. Os surtos na África Ocidental e Oriental são responsáveis pela grande maioria dos casos da doença, (cerca de 90%) em todo o mundo a cada ano<sup>34</sup>. Entretanto, entre 2016 e 2017, foi relatado o pior surto de febre amarela urbana africana dos últimos 30 anos. Os casos ocorreram em Angola e na Nigéria, e o surto se espalhou posteriormente para os países vizinhos, tais como República Democrática do Congo, Kinshasa, Uganda, todos com baixa cobertura de vacinação o que gerou um sério problema de saúde pública e mundial<sup>35,36</sup>.

Na América do Sul, as áreas endêmicas do vírus se estendem da região tropical do sul do Paraguai ao norte da Colômbia e Venezuela. O continente americano representa uma pequena fração do número total anual dos casos mundiais e, de acordo com a Organização Pan Americana de Saúde em 2019, foram registrados casos de Febre Amarela em vários países da América do Sul, entre janeiro de 2017 e dezembro de 2018, sendo eles: Bolívia, Colômbia, Guiana Francesa, Peru, além do Brasil<sup>37</sup>.

No Brasil, os primeiros relatos de epidemia de Febre Amarela ocorreram em Recife e Salvador nos anos de 1685 e 1686. No século XVIII não há relato de epidemias da doença no país. No entanto, em 1849 foi registrada na Bahia uma nova epidemia, a qual se disseminou por 16 províncias brasileiras, incluindo Goiás, Mato Grosso e a cidade do Rio de Janeiro cuja incidência de infecção foi de 35%<sup>38</sup>. No fim do século XIX foi identificado o mosquito transmissor da doença, o que permitiu adotar em vários países medidas de erradicação<sup>29</sup>. Com o melhoramento da infraestrutura urbana, nas primeiras décadas do século XX, aliado às medidas de combate ao vetor e ao advento da vacina antiamarílica, em 1937, o número de casos de Febre Amarela foi rapidamente reduzido. Desta forma, os últimos casos registrados da doença urbana no Brasil



ocorreram em 1942 e em 1991, nas Américas<sup>2,40</sup>.

Os casos silvestres da doença são notificados anualmente, principalmente nas regiões Amazônica, do Planalto Central e do Pantanal brasileiro, onde foram registrados, nos anos de 2003 a 2006, 71 casos, com letalidade de 60% entre 2003 e 2004 e 100% nos anos seguintes. Entre dezembro de 2007 a janeiro de 2008, foram registrados 20 casos de Febre Amarela silvestre nas regiões dos Estados de Goiás, Distrito Federal e Mato Grosso, com letalidade de 50%<sup>28,41</sup>.

Dentre as discussões geradas entre os renomados virologistas e epidemiologistas, a dúvida é se a febre amarela pode vir a se tornar uma doença urbana novamente no Brasil; entretanto para isso ela teria que voltar a ser transmitida pelo *Aedes aegypti* que se adaptou as cidades do país. Há especulações entre os estudiosos de que a epidemia da febre amarela atual é a maior doença no país dos últimos 70 anos, embora os registros tenham começado apenas em 1980<sup>42</sup>.

Entre os anos de 1980, 1981 e 1982 o número de casos notificados de febre amarela (25, 22 e 24) tiveram quase praticamente evolução para óbito (22, 21 e 21). Já em 1983 todos os casos confirmados foram á óbito. Em 1984 houve um aumento de quase 20% no número de casos, entretanto dos 45 casos confirmados 17 foram salvos. Tal aumento se fez presente novamente em 1993, 1999, 2000, 2001, 2003, 2009 e de forma apavorante em 2017. Podendo ser observado que de forma esporádica e com tempos irregulares a febre amarela reemerge no Brasil com surtos e magnitude variáveis<sup>43</sup>. O número de óbitos destes anos comparado ao total de casos percorre um percentual que varia de 20 a 40% por entre os anos citados<sup>42</sup>.

Entre 2017 e 2018, o Brasil se deparou-se com a maior reemergência do vírus em sua forma silvestre, culminando em 1.376 casos humanos confirmados, com 483 óbitos. Observou-se que a maior área de detecção foi em Minas Gerais e no Espírito Santo. Entretanto, em São Paulo e no Rio de Janeiro, a apresentação do surto foi distinta, com focos menores, restritos em área e distribuídos no espaço, com menor incidência de casos humanos confirmados por município afetado. O surto teve início em dezembro de 2016 e se estendeu pelo menos até julho de 2018, coincidindo com a sazonalidade historicamente

observada<sup>44</sup>.

No Estado de São Paulo, no período de janeiro até a primeira quinzena de novembro de 2017, foram notificados 142 casos suspeitos de Febre Amarela, sendo 52 (36,6%) casos confirmados; dentre os casos confirmados, 23 autóctones (44,2%) e 29 importados (55,8%). Em se tratando dos 23 casos autóctones, houve letalidade de 43,5% (10 casos). A maioria dos casos era do sexo masculino (93,7%) e a mediana de idade era de 47,5 anos (2–76 anos). Em relação à distribuição geográfica, sete casos ocorreram em área com recomendação de vacina contra Febre Amarela e 14 casos em área sem recomendação, com aumento do número de casos a partir da semana epidemiológica (SE) 11, quando a transmissão atinge a Regional de Saúde de Campinas. Em relação aos casos importados, foram confirmados 29 casos, todos com local provável de infecção em Minas Gerais<sup>45</sup>.

Durante o período de monitoramento epidemiológico de 2018/2019, o Ministério da Saúde recebeu 1.281 notificações de casos suspeitos humanos para Febre Amarela, dos quais 913 foram negativos, 283 continuam sob investigação, 82 foram confirmados e, dentre eles, 14 evoluíram para o óbito<sup>43</sup>.

A reemergência da Febre Amarela silvestre no Brasil tem ocorrido simultaneamente com o aumento da distribuição e densidade populacional do vetor urbano *Ae. aegypti* pelas regiões do país. A migração de indivíduos infectados, em fase de viremia, do meio silvestre para cidades com alta densidade do vetor, pode iniciar epidemias urbanas explosivas e acometer milhares de pessoas entre a população não vacinada<sup>46,47</sup>.

## CONCLUSÃO

Apesar da extensa campanha de vacinação, atualmente existe o risco iminente de ocorrer a reurbanização da Febre Amarela no Brasil. A epizootia não é passível de erradicação, devido ao seu ciclo epidemiológico em primatas, entretanto, o controle em humanos, para que não ocorra a reurbanização da doença, é passível através de políticas de controle de vetores mais eficazes e melhores campanhas de vacinação não somente na ocorrência dos surtos epidêmicos.

## REFERENCIAS

1. Vasconcelos PF. Febre amarela. Rev Soc Bras Med Trop. 2003;36(2):275-93. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822003000200012>.
2. Monath TP. Yellow fever: an update. Lancet Infect Dis. 2001;1(1):11-20. doi: 10.1016/S1473-3099(01)00016-0.
3. Vasconcelos PFR, Pinheiro FP, Rosa JFST. Arboviroses. In: Veronesi R. Tratado de infectologia. 3a ed. São Paulo: Atheneu; 2005. v.1, p. 289-302.
4. Fonseca BAL, Figueiredo LTM. Dengue. In: Veronesi R. Tratado de infectologia. 3a ed. São Paulo: Atheneu; 2005. v. 1, p. 343-56.
5. Figueiredo LT. Febres hemorrágicas por vírus no Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 2006;39(2):203-10. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822006000200014>.
6. Figueiredo LTdF, B.A.L. Febre amarela. In: Veronesi: Tratado de Infectologia. 3a ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p.389-97.
7. Franco O. História da febre amarela no Brasil. Rev Bras Malariol Doenças Trop. 1969;21:315-520.

8. Fonseca BAL, Figueiredo LTM. Dengue. In: Veronesi: Tratado de infectologia. 3a ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p.343-56.
9. dos Santos CN, Post PR, Carvalho R, Ferreira, II, Rice CM, Galler R. Complete nucleotide sequence of yellow fever virus vaccine strains 17DD and 17D-213. *Virus Res.* 1995;35(1):35-41. doi: 10.1016/0168-1702(94)00076-o.
10. Rice CM, Lenches EM, Eddy SR, Shin SJ, Sheets RL, Strauss JH. Nucleotide sequence of yellow fever virus: implications for flavivirus gene expression and evolution. *Science.* 1985;229(4715):726-33. doi: 10.1126/science.4023707
11. Chambers TJ, Hahn CS, Galler R, Rice CM. Flavivirus genome organization, expression, and replication. *Annu Rev Microbiol.* 1990;44:649-88. doi: 10.1146/annurev.mi.44.100190.003245.
12. Knipe DMH, Peter M. Flaviviridae. In: Fields virology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.1101-303.
13. Stiasny K, Heinz FX. Flavivirus membrane fusion. *J Gen Virol.* 2006;87(Pt 10):2755-66. doi: 10.1099/vir.0.82210-0.
14. Figueiredo LT. The recent arbovirus disease epidemic in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48(3):233-4. doi: 10.1590/0037-8682-0179-2015.
15. Benchimol JL. História da febre amarela no Brasil. *Hist Ciên Saúde-Manguinhos.* 1994;1(1):121-4. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-59701994000100010>.
16. Gould EA, Solomon T. Pathogenic flaviviruses. *Lancet.* 2008;371(9611):500-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60238-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60238-X).
17. De Paula SO, Fonseca BA. Dengue: a review of the laboratory tests a clinician must know to achieve a correct diagnosis. *Braz J Infect Dis.* 2004;8(6):390-8. doi: /S1413-86702004000600002
18. Philip Samuel P, Tyagi BK. Diagnostic methods for detection & isolation of dengue viruses from vector mosquitoes. *Indian J Med Res.* 2006;123(5):615-28.
19. de Moraes Bronzoni RV, Baleotti FG, Ribeiro Nogueira RM, Nunes M, Moraes Figueiredo LT. Duplex reverse transcription-PCR followed by nested PCR assays for detection and identification of Brazilian alphaviruses and flaviviruses. *J Clin Microbiol.* 2005;43(2):696-702. doi: 10.1128/JCM.43.2.696-702.2005
20. Elnifro EM, Ashshi AM, Cooper RJ, Klapper PE. Multiplex PCR: optimization and application in diagnostic virology. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(4):559-70. doi: 10.1128/cmr.13.4.559-570.2000
21. Kuno G. Universal diagnostic RT-PCR protocol for arboviruses. *J Virol Methods.* 1998;72(1):27-41.
22. Hughes HR, Russell BJ, Mossel EC, Kayiwa J, Lutwama J, Lambert AJ. Development of a real-time RT-PCR assay for the global differentiation of yellow fever virus vaccine adverse events from natural infections. *J Clin Microbiol.* 2018;56(6):pii: e00323-18. doi: 10.1128/JCM.00323-18.
23. Wilson HL, Tran T, Druce J, Dupont-Rouzeyrol M, Catton M. Neutralization Assay for Zika and Dengue Viruses by Use of Real-Time-PCR-Based Endpoint Assessment. *J Clin Microbiol.* 2017;55(10):3104-12. doi: 10.1128/JCM.00673-17
24. Muller VD, Russo RR, Cintra AC, Sartim MA, Alves-Paiva Rde M, Figueiredo LT, et al. Crotoxin and phospholipases A(2) from *Crotalus durissus terrificus* showed antiviral activity against dengue and yellow fever viruses. *Toxicon.* 2012;59(4):507-15. 2004;8(6):390-8. doi: 10.1016/j.toxicon.2011.05.021.
25. Vidotto A, Moraes AT, Ribeiro MR, Pacca CC, Terzian AC, Gil LH, et al. Systems biology reveals NS4B-cyclophilin A Interaction: a new target to inhibit YFV replication. *J Proteome Res.* 2017;16(4):1542-55. doi: 10.1021/acs.jproteome.6b00933.
26. Pacca CC, Marques RE, Espindola JWP, Filho G, Leite ACL, Teixeira MM, et al. Thiosemicarbazones and Phthalyl-Thiazoles compounds exert antiviral activity against yellow fever virus and Saint Louis encephalitis virus. *Biomed Pharmacother.* 2017;87:381-7. doi: 10.1016/j.biopha.2016.12.112.
27. Albarnaz JD, De Oliveira LC, Torres AA, Palhares RM, Casteluber MC, Rodrigues CM, et al. MEK/ERK activation plays a decisive role in yellow fever virus replication: implication as an antiviral therapeutic target. *Antiviral Res.* 2014;111:82-92. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.09.004.
28. Pacca CC, Severino AA, Mondini A, Rahal P, D'Avila S G, Cordeiro JA, et al. RNA interference inhibits yellow fever virus replication in vitro and in vivo. *Virus Genes.* 2009;38(2):224-31. doi: 10.1007/s11262-009-0328-3.
29. Benchimol JL. Febre amarela: a doença e a vacina, uma história inacabada. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 2001.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Vacinação Febre amarela. Brasília; 2017. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/assessoria-de-imprensa/920-saude-de-a-a-z/febre-amarela/10771-vacinacao-febre-amarela>.
31. World Health Organization (WHO). Yellow fever 2019. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever>.
32. Fonseca BF. Febre amarela. In: Veronesi R. Tratado de infectologia. São Paulo: Atheneu; 1996. p.251-7.
33. Eliminate Yellow fever Epidemics (EYE): a global strategy, 2017-2026. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92(16):193-204. doi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255703>.
34. Hamlet A, Jean K, Yactayo S, Benzler J, Cibrelus L, Ferguson N, et al. POLICI: A web application for visualising and extracting yellow fever vaccination coverage in Africa. *Vaccine.* 2019;37(11):1384-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.01.074>
35. Hughes HR, Kayiwa J, Mossel EC, Lutwama J, Staples JE, Lambert AJ. Phylogeny of yellow fever virus, Uganda, 2016. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(8). doi: 10.3201/eid2408.180588.
36. Douam F, Ploss A. Yellow fever virus: knowledge gaps impeding the fight against an old foe. *Trends Microbiol.* 2018;26(11):913-28. doi: 10.1016/j.tim.2018.05.012.
37. Pan American Health Organization. World Health Organization. Epidemiological Update Yellow Fever. 6 March 2019. Washington, DC: PAHO/WHO; 2019. Available from: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=yellow-fever-2194&alias=47954-6-march-2019-yellow-fever-epidemiological-update&Itemid=270&lang=en](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=yellow-fever-2194&alias=47954-6-march-2019-yellow-fever-epidemiological-update&Itemid=270&lang=en).
38. Tauil PL, Santos JB, Moraes MAP. Febre amarela. Dinâmicas das doenças infecciosas e parasitárias. II. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p.1755-65.

39. Brasil. Ministério da Saúde. Febre amarela: sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção Brasília; 2019. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/febre-amarela-sintomas-transmissao-e-prevencao>.
40. Van der Stuyft P, Gianella A, Pirard M, Cespedes J, Lora J, Peredo C, et al. Urbanisation of yellow fever in Santa Cruz, Bolivia. *Lancet*. 1999;353(9164):1558-62. doi: 10.1016/S0140-6736(99)03291-2.
41. Brasil. Ministério da Saúde. Monitoramento de febre amarela no Brasil. Brasília; 2008. Disponível em: [http://www.saude.campinas.sp.gov.br/doencas/febre\\_amarela/boletim\\_febre\\_amarela\\_09\\_12\\_09.pdf](http://www.saude.campinas.sp.gov.br/doencas/febre_amarela/boletim_febre_amarela_09_12_09.pdf).
42. Pivetta M. A ameaça da febre amarela. *Rev Pesqui Fapesp*. 2017;253. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/2017/03/17/a-ameaca-da-febre-amarela/>.
43. Brasil. Ministério da Saúde. Monitoramento de febre amarela no Brasil. Brasília; 2019. Disponível em: <https://portalquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/junho/13/Informe-de-Monitoramento-de-Febre-Amarela-Brasil--n-18.pdf>.
44. São Paulo (Estado). Governo. Secretaria de Estado da Saúde. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac. Divisão de Zoonoses. Boletim epidemiológico febre amarela - 2018. São Paulo; 2018. Disponível em: [http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/doc/famarela/fa18\\_boletim\\_epid\\_0312.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/doc/famarela/fa18_boletim_epid_0312.pdf).
45. São Paulo (Estado). Governo. Secretaria de Estado da Saúde. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac. Divisão de Zoonoses. Boletim epidemiológico febre amarela, 2017: São Paulo; 2017. Disponível em: [http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/doc/famarela/fa17\\_2612boletim\\_epidemiologico.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/doc/famarela/fa17_2612boletim_epidemiologico.pdf).
46. Massad E, Burattini MN, Coutinho FA, Lopez LF. Dengue and the risk of urban yellow fever reintroduction in Sao Paulo State, Brazil. *Rev Saude Publica*. 2003;37(4):477-84. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102003000400013>.
47. Figueiredo LT. The Brazilian flaviviruses. *Microbes Infect*. 2000;2(13):1643-9. doi: [https://doi.org/10.1016/S1286-4579\(00\)01320-4](https://doi.org/10.1016/S1286-4579(00)01320-4).

Recebido: 27.11.17

Aceito: 30.09.19