

Febre amarela: uma velha doença, mas com novos desafios

Yellow fever: an old disease, but with new challenges

Fernanda Dias Freire, Carlos Henrique Miranda Gomes, Paula Sousa Cardoso,
Alexandre Sampaio Moura

¹ Universidade José do Rosário Vellano, Unifenas – Belo Horizonte, Minas Gerais – Brasil.

Resumo

Introdução: Nos últimos dois anos, o Brasil vem registrando uma disseminação importante da Febre Amarela (FA), principalmente pelo Sudeste. A doença se espalhou por uma área na qual reside cerca de 8 milhões de pessoas e, em 2018, já se estende uma área cujo risco ultrapassa 32 milhões de pessoas. Com isso, destaca-se a importância de buscar novas modalidades terapêuticas e de imunização.

Objetivos: Descrever a atual situação epidemiológica da Febre Amarela no Brasil e identificar os novos métodos utilizados para o tratamento e imunização. **Métodos:** Revisão narrativa da literatura de artigos selecionados da base de dados SciELO e Pubmed, publicados nos últimos 20 anos, com as palavras-chave: "febre amarela"; "tratamento"; "vacina"; "sofosbuvir"; "plasmaférese"; "transplante hepático".

Resultados: A FA vem se expandindo em áreas antes não consideradas de risco e os tratamentos como sofosbuvir e plasmaférese demonstraram ser positivos. Em casos graves, opta-se por transplante hepático, o desafio é definir os critérios para sua indicação. Quanto à imunização, houve ampliação de municípios com indicação de vacinação, impondo a necessidade de fracionamento da dose para atender ao grande contingente populacional susceptível, o que gerou preocupações em relação à duração da proteção resultante dessa estratégia. **Conclusão:** Com a expansão da FA no Brasil, foi necessário buscar novos tratamentos dentre os quais se incluem o uso do sofosbuvir, a plasmaférese e transplante hepático. Em relação à prevenção, é debatida a recomendação de dose única da vacina para toda a população e a duração da proteção resultante da aplicação de dose vacinal fracionada.

Palavras-chave: Febre amarela; Tratamento; Vacina; Sofosbuvir; Plasmaférese; Transplante hepático.

Autor correspondente:

Fernanda Dias Freire

Rua Santa Rita Durão, número: 1215, apto: 201

Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

fernandadf_9@hotmail.com, Telefone: (031) 99270-1900.

Recebido em: 06/04/2018

Revisado em: 19/04/2018

Aceito em: 26/04/2018

Publicado em: 11/05/2018

Abstract

Introduction: In the last two years, Brazil has been registering an important dissemination of Yellow Fever (YF), mainly in Southeast. The disease spread to an area which 8 million people live, and in 2018, the population in risk exceeds 32 million. That's why it is important to seek for new therapeutic modalities and immunization. **Objectives:** To describe the current epidemiological situation of YF in Brazil and identify new methods used in treatment and immunization. **Methods:** Narrative review of articles selected from SciELO and PubMed database, published in the past 20 years, with the following keywords: "yellow fever"; "treatment"; "vaccine"; "sofosbuvir"; "plasmapheresis"; "liver transplant". **Results:** The YF has been expanding in areas which were not considered of risk, and some treatments as sofosbuvir and plasmapheresis showed great initial results. In severe cases liver transplantation is chosen, with the challenge of defining the criteria for its indication. The immunization had an increment in cities that vaccination was indicated, showing the need to fraction the dose because of the big amount of people considered in risk. This is a reason of concern about the duration of protection when this strategy is used. **Conclusion:** As YF has expanded, it was necessary to seek for new treatments which include the use of sofosbuvir, plasmapheresis and liver transplant. Regarding the prevention, there is a debate about the recommendation of using a single vaccine dose for the entire population, and the duration of protection when the fractioned dose is used.

Keywords: Yellow fever; Treatment; Vaccine; Sofosbuvir; Plasmapheresis; Liver transplant.

Introdução

Ressurgimento de uma velha doença

A Febre Amarela (FA) é uma doença infecciosa endêmica em regiões tropicais como América do Sul e África¹. No Brasil, foi em meados do século XIX que a FA se tornou uma questão sanitária nacional, apesar de haver evidências de sua presença desde o século XVIII².

Os primeiros relatos confiáveis da história da FA no Brasil são de dezembro de 1849, com a chegada do Navarre, um navio negreiro precedente de Nova Orleans que teria feito escalas em Havana e Salvador, antes de atracar no porto do Rio de Janeiro². A nova doença se espalharia de forma lenta e contínua na cidade e, apesar do governo ter proibido as publicações dos obituários, ela atingiu cerca de 40% dos seus 266 mil habitantes, causando mais de quatro mil mortes².

A FA possui dois ciclos distintos já bem descritos. O ciclo silvestre, que tem, principalmente, o macaco como reservatório e os mosquitos *Haemagogus* do gênero *Sabethes* como vetores, e o ciclo urbano, no qual o vírus passa a circular entre humanos e tem o *Aedes aegypti* como principal vetor¹. A doença é causada por um vírus RNA do gênero Flavivirus, da família flaviridae, à qual pertencem também outros dois vírus bem conhecidos, o vírus da dengue e o zika¹.

Nos últimos dois anos, o Brasil, registrou uma disseminação importante da doença, principalmente pela região Sudeste, onde a maior parte da população não era imunizada contra a doença, resultando na maior epidemia das últimas décadas. Em 2017, a doença se espalhou por uma área na qual estima-se que

residam 8 milhões de pessoas e, em 2018, já se estende uma área cuja população em risco ultrapassa os 32 milhões³.

Segundo dados atuais do Ministério da Saúde, a FA tem apresentado alto índice de mortalidade com distribuição regional variável. Desde dezembro de 2016 foram confirmados 1.299 casos no Brasil, com 421 óbitos³.

Na primeira onda epidêmica, observada no primeiro semestre de 2017, a região com a maior quantidade de confirmação foi à Sudeste, o estado de Minas Gerais foi o mais acometido (465 casos) seguido do Espírito Santo (252 casos).⁴

Na segunda onda, que iniciou-se no final de 2017, a região sudeste continuou a mais acometida, com Minas Gerais liderando o número de casos confirmados (453), mas observou-se incremento importante de casos em São Paulo (451 casos) e Rio de Janeiro (188) (Figura 1). Dentre os casos confirmados nessas regiões houve uma taxa de letalidade de 31%.³ Essa elevada taxa de letalidade é bem descrita na literatura que aponta que em casos graves pode atingir até 50%¹.

As causas dessa súbita expansão da área de circulação viral, ainda, não são bem conhecidas e fatores ambientais bem como alterações no próprio vírus têm sido investigados^{5,6}. Em 2017, uma mutação nas enzimas de replicação do vírus foi identificada, mas ainda não se sabe se essa mutação poderia ter afetado a patogenicidade, infectividade ou transmissibilidade viral⁷.

A partir desse panorama, o artigo tem como objetivo descrever a atual situação epidemiológica da

Febre Amarela no Brasil e identificar os novos métodos utilizados para o tratamento e imunização.

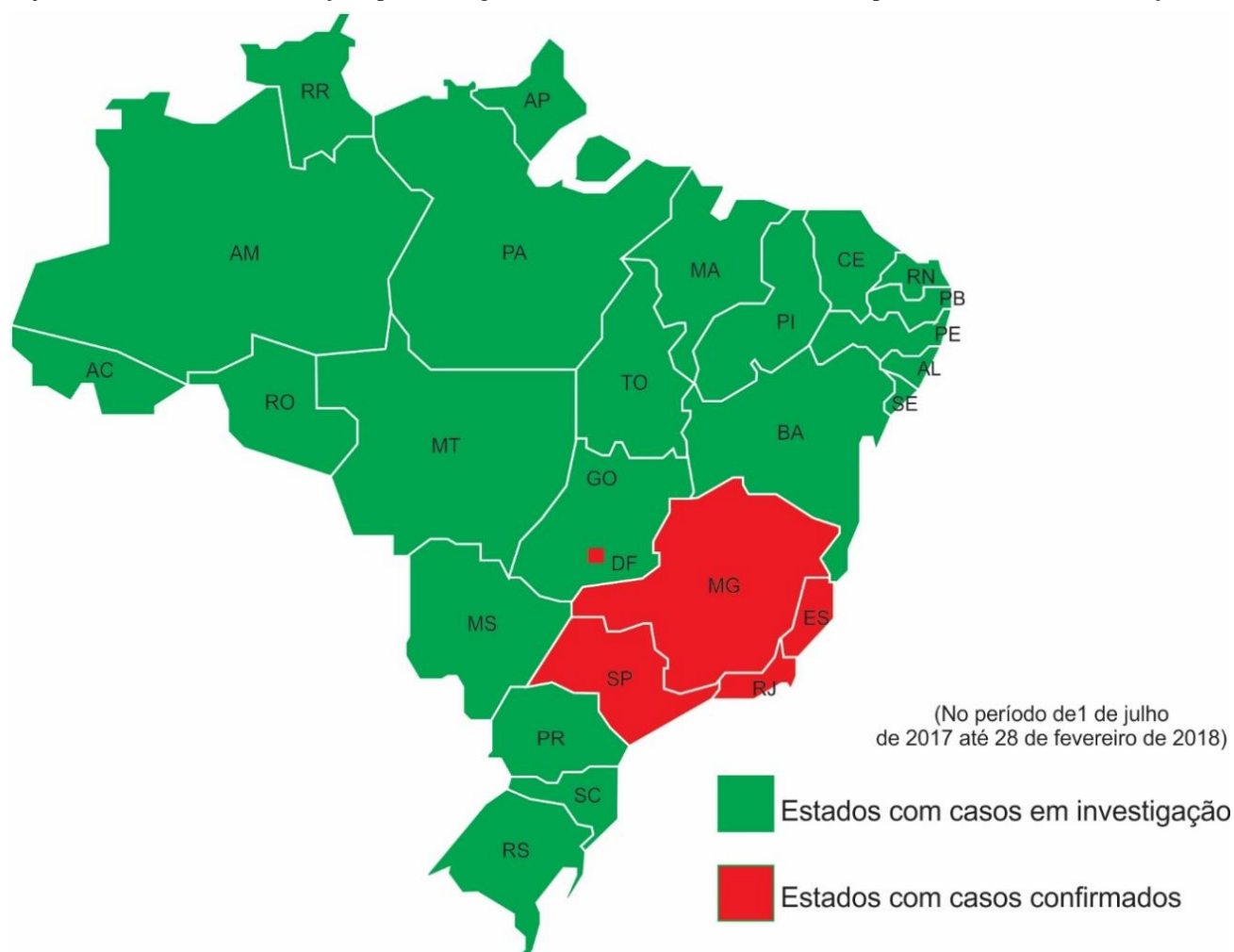


FIGURA 1. Estados com casos confirmados de FA (vermelho) e com casos em investigação de FA (verde).

Metodologia

Foi realizado um estudo narrativo em que foram selecionados artigos da base de dados SciELO e Pubmed, publicados nos últimos 20 anos, com as seguintes palavras-chave: "febre amarela"; "tratamento"; "vacina"; "sofosbuvir"; "plasmaférese"; "transplante hepático".

Resultados e discussão

Novas possibilidade terapêuticas (uso sofosbuvir, plasmaférese e transplante hepático)

O tratamento da FA é limitado pela falta de medicamentos que agem diretamente contra o vírus. Até a recente epidemia, o tratamento era cuidado suportivo intensivo, baseado em hidratação, transfusão de hemoderivados e, eventualmente, terapia renal substitutiva⁸. Atualmente, novas opções terapêuticas têm sido avaliadas, incluindo o uso de medicamento antiviral, como o sofosbuvir, e a introdução de procedimentos utilizados para outras causas de

insuficiência hepática aguda fulminante, a plasmaférese e o transplante hepático.

Sofosbuvir

O sofosbuvir é um antiviral inibidor direto da enzima polimerase NSSB do vírus da hepatite C, a qual é essencial para a replicação do vírus. A molécula pode se incorporar ao RNA do vírus da hepatite C e inibir sua replicação.⁹ A ativação da droga ocorre nos hepatócitos, nos quais o pró-fármaco fosforamidato é trifosforilado⁸, e sua excreção é predominantemente renal.¹⁰

Carolina *et al.* (2018) analisaram a suscetibilidade do vírus da FA ao sofosbuvir *in vitro* e mostrou que o medicamento foi capaz de inibir a replicação do vírus da FA e resultou em diminuição da produção de partículas virais infecciosas de maneira dose-dependente.

Um estudo *in vivo*, realizado em camundongos infectados no período neonatal, demonstrou que o sofosbuvir foi capaz de diminuir a mortalidade e auxiliar no ganho de peso⁸. Ainda nesse estudo, o sofosbuvir foi comparado à ribavirina, resultando em níveis de inibição viral semelhantes. Como o

sofosbuvir é menos tóxico, seu índice de seletividade foi maior⁹.

Um estudo clínico utilizando o sofosbuvir em pacientes com febre amarela está atualmente em andamento no Brasil, com resultados previstos para 2019. Caso comprovada sua eficácia em humanos, o sofosbuvir seria bastante útil para tratamento de infecções agudas e de doenças viscerotrópicas induzidas pela vacina, observada principalmente em idosos e imunossuprimidos⁸. A evidência científica primária fornecida pelo estudo e a aprovação clínica do medicamento asseguram a alternativa do tratamento da FA com sofosbuvir¹¹.

Plasmaferese

A plasmaferese consiste no intercâmbio de plasma que ocorre pela substituição diária de 8 a 12 litros do plasma de pacientes por plasma fresco. Essa troca proporciona a repleção de fatores originados do fígado e a eliminação de hepatotoxinas¹². Essa técnica pode ser efetuada utilizando plasma fresco congelado em situações de coagulopatia dilucional, que pode estar associada ao choque hemorrágico¹³.

No estudo conduzido por Akdogan *et al.* (2006), foi evidenciado que a plasmaferese pode ser eficiente no manejo da coagulopatia grave e na melhora da função hepática em pacientes com insuficiência hepática fulminante até que o transplante de fígado ocorra.

Essa terapia tem sido empregada experimentalmente pelos profissionais de saúde para o manejo dos casos, apesar de escassos trabalhos da literatura que relacionam seu uso em condições específicas da Febre Amarela.

Transplante hepático

O transplante hepático foi reportado pela primeira vez em 1967 nos Estados Unidos e o aprimoramento da técnica permitiu que se tornasse o padrão ouro de tratamento de indivíduos que estejam em estágio final de doença hepática, hepatocarcinoma ou falência hepática aguda, por diferentes etiologias¹⁴.

A FA pode ter duas fases de evolução. A fase inicial refere-se ao alívio dos sintomas após 48 a 72 horas. Já a sua progressão se caracteriza por uma acentuação da resposta inflamatória, que tem como curso a disfunção de órgãos (principalmente fígado e rins) e instabilidade hemodinâmica¹⁵.

Episódios de falência hepática aguda podem ocorrer em estágios mais tardios da febre amarela, chamado período de intoxicação, que pode acometer até 20% dos indivíduos infectados. Nessa fase, os doentes apresentam valores bastante elevados das transaminases, o que está diretamente relacionado à gravidade da doença, associado a febre, icterícia, dor abdominal e coagulopatias^{14,16}.

O transplante hepático devido à hepatite fulminante pelo vírus da febre amarela foi realizado, pela primeira vez, no fim de dezembro de 2017, no Hospital das Clínicas, em São Paulo. Depois dessa primeira intervenção, mais quatro foram realizadas,

destas, dois pacientes vieram a óbito (comunicação pessoal). Os profissionais envolvidos acreditam que o transplante pode reverter a reprodução viral e impedir a progressão do edema cerebral, que ocorre devido à encefalite¹⁷. O desafio atual é definir com exatidão os critérios para indicação de transplante na febre amarela pois a doença parece evoluir de maneira distinta de outras causas de insuficiência hepática fulminante.

Novos desafios na prevenção

Características gerais da vacina contra febre amarela

A prevenção da FA é feita, principalmente, por meio de imunização. O controle do vetor, voltado para a redução da população do *A. aegypti*, ajuda na prevenção da urbanização da doença.

A vacina contra febre amarela foi desenvolvida na década de 1930 e foi fundamental para o controle da doença. A vacina disponível contra a doença é baseada em uma cepa viva atenuada, a cepa 17D².

A indicação da vacina contra a FA esteve sempre restrita aos lugares considerados endêmicos, devido à pequena quantidade de casos diagnosticados.

As primeiras campanhas de vacinação contra febre amarela eram realizadas a cada cinco anos em regiões determinadas¹⁸. Com o passar dos anos, a vacina foi incorporada no calendário vacinal da criança¹⁹ e recomendada à população residente e visitante das regiões da Amazônia, Sul, algumas áreas da região Sudeste e Centro-oeste¹⁸. No entanto, o Ministério da Saúde identificou que, entre 2012 e 2017, a cobertura vacinal não foi suficiente para reduzir o risco de transmissão da doença, além de apontar para a heterogeneidade entre as cidades recomendadas^{20,21,22}.

No momento atual, a área de recomendação de vacinação foi ampliada a partir da rápida expansão da doença para toda a região Sudeste e sul da Bahia, observada desde o final de 2016 e no ano de 2017, onde foi registrada uma importante epidemia.

De acordo com esse panorama, as áreas urbanas tornaram-se mais vulneráveis, objetivando eficiência em medidas protetoras de maior número de pessoas. O destaque da expansão vista em Minas Gerais implicou recomendação de vacinação em cidades vizinhas dos estados do Rio de Janeiro, Bahia e Espírito Santo, e teve como prioridade a zona rural e áreas onde foram detectadas epizootias²³.

Para o controle da doença, é preconizado vacinar na rotina dos postos de saúde 100% das pessoas que residem em áreas endêmicas, a partir de 9 meses de vida e vacinar viajantes que se deslocam para áreas para esses locais²⁴.

A vacina não era recomendada rotineiramente em regiões não endêmicas devido aos efeitos colaterais da vacina que, apesar de raros, são potencialmente graves. Estima-se que cerca de um em cada 300.000 indivíduos possam desenvolver acometimento sistêmico pela vacina (doença vacinal

viscerotrópica) e um em cada 100.000 podem desenvolver sintomas neurológicos (doença vacinal neurotrópica).

Entre as contraindicações de vacinação, estão: idosos, imunossuprimidos, portadores de miastenia gravis, portadores de timoma e pessoas que possuem alergia à proteína do ovo. Por esse motivo, deve-se realizar avaliação médica nesses indivíduos antes que seja feita a vacinação, para identificar fatores que impeçam o procedimento. Em idosos, a administração da vacina é feita apenas se estiverem em áreas de risco ou se forem viajar para esses locais.²⁵

Mutações podem alterar a resposta vacinal?

O vírus da febre amarela é um vírus envelopado, e possui uma única molécula de RNA de cadeia positiva. Em sua forma, existem três proteínas estruturais (capsídeo, precursor de membrana e envelope) e sete proteínas não estruturais. Entre estas, a proteína do envelope é considerada a principal proteína da superfície viral.²⁶

No que diz respeito à mutagenicidade desse vírus em suas diferentes cepas, nota-se que ocorrem em sua maior parte na proteína do envelope (E), e são percebidas diferenças na tradução de nucleotídeos e posicionamento de aminoácidos²⁷. Sabe-se que essa alteração da proteína E pode mudar a forma como o vírus entra na célula alvo, interferindo na sua virulência, principalmente sua neurovirulência²⁸. Apesar dessas mudanças, no geral, as manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes não diferem das encontradas desde o surgimento da doença.²⁹ São necessárias maiores investigações para se determinar se essas alterações proteicas alteram de maneira significativa o fenótipo viral que poderia, conseqüentemente, alterar a resposta vacinal

Após o surto de FA em 2017, pesquisadores do Instituto Oswaldo Cruz (IOC) detectaram 8 mutações na genética do vírus que estava circulando, e essas mutações envolviam, principalmente proteínas de replicação viral. De acordo com Myrna Bonaldo, chefe do Laboratório de Biologia Molecular de Flavivírus do IOC, essas mutações não comprometem a eficácia da vacina, uma vez que as alterações não ocorrem nas proteínas externas do vírus (as quais modulam a imunogenicidade do vírus)³⁰.

A dose fracionada funciona?

A população residente em áreas endêmicas tem risco aumentado de contrair a Febre Amarela devido à exposição ao vírus. Nesse mesmo raciocínio, pode-se inferir que essa mesma população pode estar protegida quando há uma cobertura vacinal adequada, pois o reservatório da doença estará diminuído, reduzindo, assim, a chance de infecção da população adjacente³¹.

A administração preconizada pela Organização Mundial de Saúde é de que seja realizada com dose única da vacina (dose padrão: 0,5 ml), preferencialmente por via muscular ou subcutânea. Os indivíduos vacinados, geralmente, desenvolvem

proteção eficaz por meio de anticorpos neutralizantes, após 10 ou 30 dias.³²

Devido à rápida expansão da FA e a dificuldade de produção vacinal em larga escala de maneira rápida, optou-se por administrar a vacina de maneira fracionada, aplicando-se apenas 1/5 da dose padrão para abranger o maior número de indivíduos possíveis.

Um recente estudo apontou que 98% dos participantes da pesquisa tornaram-se soropositivos após a vacinação com dose fracionada e concluiu que a resposta imunológica era adequada a episódios de surto de FA em crianças acima de 2 anos, homens adultos, e mulheres não grávidas. Apesar disso, o estudo não comparou a resposta da vacina com o uso da dose completa.³³

Desde o ano de 2009, o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Biomanguinhos/Fiocruz) realiza um estudo que confirma a presença de anticorpos contra febre amarela, após 8 anos da vacina fracionada, semelhantemente à dose padrão nesse mesmo intervalo de tempo³⁴. A OMS é favorável à iniciativa de fracionar a dose da vacina para suprir a demanda em surtos de larga escala³⁴.

A diferença entre a dose padrão (0,5ml) e a dose fracionada (0,1ml) está no período de proteção. Antes da epidemia recente de FA, o estado de Minas Gerais sempre utilizou a dose padrão da vacina, porém, atualmente tem recebido doses fracionadas, para que consiga imunizar um maior número de pessoas. A dose padrão parece garantir imunidade por toda a vida com apenas uma única dose. Por outro lado, a dose fracionada foi comprovadamente segura por 8 anos, são necessários novos estudos que avaliem sua eficácia em períodos maiores³⁵. Dessa forma, seria mais seguro que a população vacinada com a dose fracionada recebesse uma segunda dose para reduzir o risco de infecção pelo vírus da FA³⁵.

Dose única é suficiente?

Desde 2013, a Organização Mundial de Saúde passou a recomendar que apenas uma dose da vacina de febre amarela seja administrada ao longo da vida³². O Brasil não aderiu imediatamente à recomendação da OMS, mas a expansão das áreas com indicação de vacinação com as epidemias registradas a partir do final de 2016, fizeram com que o Ministério da Saúde recomendasse a dose única da vacina 17D aos brasileiros em 2017³⁵.

Entretanto essa decisão tem sido questionada por alguns especialistas³⁵. Foram descritos casos de acometimento da Febre Amarela em indivíduos previamente imunizados³⁶ e inexistência de anticorpos neutralizantes, após 10 anos da primeira dose padrão da vacina, em 25% da população estudada³⁷. Eles apontam a necessidade de uma segunda dose da vacina para que se alcance a imunidade adequada. Dessa forma, estudos adicionais precisam ser realizados para avaliar a real efetividade de se utilizar apenas dose única da vacina.

Conclusão

A FA era uma doença controlada no Brasil mas, nos últimos anos, novos casos foram relatados fora da zona considerada de risco, aumentando a demanda de vacinas necessárias para essa nova região. Devido a essa situação, novas estratégias de prevenção e terapias têm sido realizadas e testadas, respectivamente. Entre as terapias, o medicamento Sofosbuvir demonstrou ser uma opção para o tratamento da FA. De forma experimental, a plasmaferese tem sido realizada por alguns profissionais, assim como o transplante hepático, apontando a necessidade de novos estudos. Para prevenção, emprega-se a dose fracionada para uma imunização mais ampla.

A resposta da vacina continua eficaz, mesmo com a mutação viral encontrada em alguns estudos. A dose única da vacina foi questionada por especialistas, pois mesmo com a dose padrão, os estudos afirmam a necessidade de uma segunda dose para que se alcance imunidade adequada.

Declaração de conflitos de interesses

Os autores do artigo afirmam que não houve nenhuma situação de conflito de interesse, tais como propostas de financiamento, emissão de pareceres, promoções ou participação em comitês consultivos ou diretivos, entre outras, que pudessem influenciar no desenvolvimento do trabalho.

Referências

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

2-BENCHIMOL, J.L. **Febre amarela: A doença e a vacina, uma história inacabada**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2001.

3-BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Febre amarela: Ministério da Saúde atualiza casos no país. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/42857-febre-amarela-ministerio-da-saude-atualiza-casos-no-pais-4>>. Acesso em: 28 mar. 2018.

4-BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde. Em: Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://portalquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/18/Informe-especial-COES-FA.pdf>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

5-RODRIGUES, L. Experts investigate connection of yellow fever with environmental degradation. Disponível em: <<http://agenciabrasil.ebc.com.br/en/geral/noticia/2017-01/sbexperts-investigate-connection-yellow-fever-environmental-degradation>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

<[environmental-degradation](http://agenciabrasil.ebc.com.br/en/geral/noticia/2017-01/sbexperts-investigate-connection-yellow-fever-environmental-degradation)>. Acesso em: 14 mar. 2018.

6-KEAN, S. On the trail of yellow fever: Monkeys and mosquitoes hold clues to when and where the virus could resurge in Brazil. **Science**, v. 357, n. 6352, 2017.

7-BONALDO, M.C.; GÓMEZ, M.M.; SANTOS, A.A.; ABREU, F.V.S.; BRITO, A.F.; MIRANDA, R.M.; CASTRO, M.G.; OLIVEIRA, R.L. Genome analysis of yellow fever virus of the ongoing outbreak in Brazil reveals polymorphisms. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 6, p. 447–51, 2017.

8-FREITAS, C.; HIGA, L.; SACRAMENTO, C.; FERREIRA, A.; REIS, P.; DELVECCHIO, R.; MONTEIRO, F.; LIMA, G.B.; VIEIRA, Y.; MATTOS, M.; HOELZ, L.; LEME, R.; BASTOS, M.; BOZZA, F.; BOZZA, P.; BOECHAT, N.; TANURI, A.; SOUZA, T. Yellow fever virus is susceptible to sofosbuvir both in vitro and in vivo. **Biorxiv**, 2018.

9- GILEAD SCIENCES FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA. **Sofosbuvir**. 2015. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmvisu_alizarbula.asp?pnutransacao=6041472015&pidanexo=2729359>. Acesso em: 14 mar. 2018.

10-BHATIA, H. K.; SINGH, H.; GREWAL, N.; NATT, N. K. Sofosbuvir: A novel treatment option for chronic hepatitis C infection. **Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics**, v.5, n. 4, p. 278–284, 2014.

11-FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA Approves Sovaldi for Chronic Hepatitis C. Disponível: <<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm551407.htm>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

12-AKDOGAN, M.; CAMCI, C.; GURAKAR, A.; GILCHER, R.; ALAMIAN, S.; WRIGHT, H.; NOUR, B.; SEBASTIAN, A. The effect of total plasma exchange on fulminant hepatic failure. **Journal of Clinical Apheresis**, v. 21, p.:96-99, 2006.

13-LEE, M.W.; SQUIRES, R.H.; NYBERG S.L.; DOO, E.; HOOFNAGLE, J.H. Acute liver failure: summary of a workshop. **Hepatology**, v. 47, n. 4, p. 1401-15, 2008.

14-EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. **Journal of Hepatology**, v.64, n.2, p. 433 – 485, 2016.

15-MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Manejo Clínico Febre Amarela. Versão 1, 2017. Disponível em: <[http://saude.es.gov.br/Media/sesa/Febre%20Amarela/Manejo%20Clinico%20Febre%20Amarela%20SES-MG%20v%2027-01-17%20REV1-3-23%20\(2\).pdf](http://saude.es.gov.br/Media/sesa/Febre%20Amarela/Manejo%20Clinico%20Febre%20Amarela%20SES-MG%20v%2027-01-17%20REV1-3-23%20(2).pdf)>. Acesso em: 20 mar. 2018

16-TALWANI, R.; GILLIAM, B.L.; HOWELL, C. Infectious Diseases and the Liver. **Clinics in liver disease**. v. 15, n. 1, p. 111-130, 2011.

17-UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. The first liver transplant due to Yellow Fever patient will be discharged from the hospital his week. Disponível em: <<http://www.fm.usp.br/en/news/the-first-liver-transplant-due-to-yellow-fever-patient-will-be-discharged-from-the-hospital-his-week>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

18-COSTA, Z.G.A.; ROMANO, A.P.M.; ELKHOURY, A.N.M.; FLANNERY, B. Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v.2, p. 11-26, 2011.

19-BRASÍLIA. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Programa Nacional de Imunizações (PNI): 40 anos. 2013. Disponível em: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_imunizacoes_pni40.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2018.

20-BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Aspectos epidemiológicos da febre amarela silvestre e a vigilância intensificada durante período de monitoramento, Brasil, 2012/2013. **Boletim Epidemiológico**, v.45 n.7, 2014. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/27/BE-V45-n---07-FebreAmarela.pdf>>. Acesso em: 30 mar. 2018.

21-BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Reemergência da febre amarela silvestre no Brasil, 2014/2015: situação epidemiológica e a importância da vacinação preventiva e da vigilância intensificada no período sazonal. **Boletim Epidemiológico**, v.46 n.29, 2015. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/outubro/19/2015-032---FA-ok.pdf>>. Acesso em: 30 mar. 2018.

22-BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Informe especial febre amarela no Brasil nº 01/2017. Em: Portalms – Portal do Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/18/Informe-especial-COES-FA.pdf>>. Acesso em: 30 mar. 2018.

23-NORONHA, T.G.; CAMACHO, L.A.B. Controvérsias sobre a ampliação das áreas com vacinação de rotina contra a febre amarela no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.33 n. 10, 2017.

24-BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Guia de vigilância epidemiológica**. Série A. Normas e Manuais Técnicos, 7a Ed., Brasília, 2009.

25-BECK, A.S.; BARRETT, A.D.T. Current Status and Future Prospects of Yellow Fever Vaccines. **Expert review of vaccines**, v.14, n.11, p.1479-1492, 2015.

26-CUI, S.; PAN, Y.; LYU, Y.; LIANG, Z.; LI, J.; SUN, Y.; DOU, X.; TIAN, L.; HUO, D.; CHEN, L.; LI, X.; WANG, Q. Detection of yellow fever virus genomes from four imported cases in China. **International Journal of Infectious Diseases**, v.60, p.93-95, 2017.

27-MOREIRA-SOTO, A.; TORRES, M.C.; MENDONÇA, M.C.L.; MARES-GUIA, M.A.; RODRIGUES, C.D.S.; FABRI, A.A.; DOS SANTOS, C.C.; ARAÚJO, E.S.M.; FISCHER, C.; NOGUEIRA, R.M.R.; DROSTEN, C.; SEQUEIRA, P.C.; DREXLER J.F.; FILIPPIS, A.M.B. Evidence for multiple sylvatic transmission cycles during the 2016-2017 yellow fever virus outbreak, Brazil. **Clinical Microbiology and Infection**, 2018.

28-FERNANDEZ-GARCIA, M.D.; MEERTENS, L.; CHAZAL, M.; HAFIRASSOU, M.L.; DEJARNAC, O.; ZAMBORLINI, A.; DESPRES, P.; SAUVONNET, N.; ARENZANA-SEISDEDOS, F.; JOUVENET, N.; AMARA, A. Vaccine and Wild-Type Strains of Yellow Fever Virus Engage Distinct Entry Mechanisms and Differentially Stimulate Antiviral Immune Responses. **American Society for Microbiology**, 7(1), 2016.

29-SALMONA, M.; GAZAIGNE, S.; MERCIER-DELARUE, S.; GARNIER, F.; KORIMBOCUS, J.; VERDIÈRE, N.C.; LEGOFF, J.; ROQUES, P.;

SIMON, F. Molecular characterization of the 17D-204 yellow fever vaccine. **Vaccine**, 33(41), 2015.

30-BONALDO, M.C.; GÓMEZ, M.M.; DOS 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. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.112, n.6, 2017.

31-SAGE Working Group. Background Paper on Yellow Fever Vaccine. In: WHO - World Health Organization. Disponível em: <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/1_Background_Paper_Yellow_Fever_Vaccines.pdf?ua=1>. Acesso em: 29 mar. 2018

32-WHO. Vaccines and vaccination against yellow fever: WHO position paper – June 2013. **Weekly epidemiological record**, v.88, p.269–284, 2013.

33-AKUA-MUNDEKE, S.; CASEY, R.M.; HARRIS, J.B.; DIXON, M.G.; NSELE, P.M.; KIZITO, G.M.; UMUTESI, G.; LAVEN, J.; PALUKU, G.; GUEYE, A.S.; HYDE, T.B.; SHERIA, G.K.M.; MUYEMBE-TANFUM, J.J.; STAPLES, J.E. Immunogenicity of Fractional-Dose Vaccine during a Yellow Fever Outbreak — Preliminary Report. **New England Journal of Medicine**, 2018.

34-BRASIL. PORTAL DO MINISTÉRIO DA SAÚDE. Campanha de vacinação terá dose fracionada de febre amarela em três estados. Em: Portal do Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/42289-campanha-de-vacinacao-tera-dose-fracionada-de-febre-amarela-em-tres-estados>>. Acesso em: 29 mar. 2018

35-VASCONCELOS, P.F.C. Single shot of 17D vaccine may not confer life-long protection against yellow fever. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.113, n.2, 2018.

36-PAHO. Yellow fever: number of confirmed cases and deaths by country in the Americas, 1960- 2015. In: PAHO – Pan American Health Association. Health emergency information & risk assesment unit (HIM), **PAHO Health Emergencies Department (PHE)**. Disponível em: <http://ais.paho.org/phil/viz/ed_yellowfever.asp>. Acesso em: 29 mar. 2018.

37-NIEDRIG, M.; LADEMANN, M.; EMMERICH, P.; LAFRENTZ, M. Assessment of IgG antibodies against yellow fever virus after vaccination with 17D

by different assays: neutralization test, haemagglutination inhibition test, immunofluorescence assay and ELISA. **Tropical Medicine and International Health**, v. 4, n. 12, p.867-71, 1999.