

FEBRE AMARELA URBANA: OCORRÊNCIA E OS PRINCIPAIS DIAGNÓSTICOS LABORATORIAIS ENCONTRADOS NA ÚLTIMA DÉCADA

Camila Cardoso Torres¹, Hingredy Leal Silva¹, Mara Soares de Almeida Mota².

RESUMO

A febre amarela urbana é uma virose transmitida por mosquitos do gênero *Aedes*, o vírus provoca uma infecção no fígado do indivíduo e os principais sintomas são, febre e icterícia. A problemática desta pesquisa está pautada nas principais dificuldades encontradas para erradicar a febre amarela no Brasil, assim como, identificar a disponibilidade dos diferentes tipos de diagnósticos laboratoriais utilizados na detecção da doença. Considerando estas informações, o presente estudo tem por objetivo geral realizar uma revisão literária abordando a ocorrência da febre amarela entre os anos de 2010 a 2016 e os principais diagnósticos laboratoriais. A revisão de literatura foi realizada utilizando-se artigos científicos, dissertações de mestrado e teses de doutorado, além dos dados publicados pelos boletins epidemiológicos do portal da saúde. Durante o desenvolvimento do trabalho, foi possível perceber que, por mais que o vírus causador da febre amarela já tenha sido erradicado do Brasil por duas vezes, o mesmo, conseguiu ser reintroduzido causando epidemias. Dos 68 casos notificados entre 2010 e 2016, a região Sudeste foi a que mais se destacou, com 50 notificações. Os principais diagnósticos laboratoriais compreendem a identificação do vírus por meio da cultura em tecido, testes de reação antígeno e anticorpo e identificação do material genético do vírus. Conclui-se que, o maior problema de reintrodução da doença no Brasil está relacionado ao fato de a população permitir que os criadouros do vetor não sejam completamente eliminados, o que possibilita a proliferação do mosquito e consequentemente o aumento no número de casos confirmados.

Palavras-chave: Febre amarela. Diagnóstico. *Aedes aegypti*. Ocorrência da febre amarela no Brasil. Tratamento.

ABSTRACT

Urban yellow fever is a virus transmitted by mosquito of the genus *Aedes*, the virus causes an infection in the liver of the individual, the main symptoms are fever and jaundice. The problem of this research is based on the main difficulties encountered in eradicating yellow fever in Brazil, as well as identifying the availability of different types of laboratory diagnostics used to detect the disease. Considering this information, the present study aims to carry out a literary review addressing the occurrence of yellow fever between 2010 and 2016 and the main laboratory diagnoses. The literature review was performed using scientific articles, master's dissertations and doctoral theses, in addition to data published by the epidemiological bulletins of the health portal. During the development of the work, it was possible to notice that, although the yellow fever virus has already been eradicated from Brazil twice, it was able to be reintroduced causing epidemics. Of the 68 cases notified between 2010 and 2016, the Southeast region was the one that stood out, with 50 notifications.

¹ Acadêmicas do curso de biomedicina, Instituto Educacional Santa Catarina – Faculdade Guaraí. Guaraí-TO

² Biomédica, Professora no curso de Biomedicina, Instituto Educacional Santa Catarina – Faculdade Guaraí. Guaraí-TO.
email:mara.almeida06@gmail.com

The main laboratory diagnoses include virus identification through tissue culture, antigen- antibody reaction tests, and identification of the genetic material of the virus. In conclusion, the major problem for reintroduction of the disease in Brazil is related to the fact that the population allows the breeding sites of the vector not to be completely eliminated, which allows the proliferation of the mosquito and consequently the increase in the number of confirmed cases.

Keywords: Yellow fever. Diagnosis. *Aedes aegypti*. Occurrence of yellow fever in Brazil. Treatment.

INTRODUÇÃO

A febre amarela recebe este nome pois, sua principal sintomatologia é caracterizada por uma febre intensa e bastante acentuada. Outro sintoma importante que caracteriza esta doença é a esclera ocular com uma cor no tom amarelado provocada pela icterícia devido à presença da infecção que o vírus provoca no fígado do indivíduo, aumentando a bilirrubina no sangue¹.

Esta doença é transmitida por meio de duas espécies específicas de mosquitos que ao injetarem seu aparelho bucal no interior dos vasos sanguíneos do paciente liberam dentro destes, uma carga elevada do vírus que ocasiona a doença¹.

Os mosquitos responsáveis por disseminar a doença por entre a humanidade são pertencentes a dois gêneros especificamente: *Aedes* e o *Haemagogus*. Porém, o principal responsável pelos casos de infecções urbanas no Brasil é o mosquito representante da espécie *Aedes aegypti*, e o *Haemagogus janthinomys* transmite somente a forma silvestre da doença^{2,3,4}. Neste caso, é de exclusividade das fêmeas de ambas as espécies realizarem a infecção do hospedeiro intermediário pois são as únicas que apresentam hábitos hematófagos².

O vírus existente no aparelho bucal destes mosquitos é reconhecido como um arbovírus pertence ao gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*. Trata-se de um vírus de constituição ribonucleica, ou seja, retrovírus formados por uma fita simples de RNA não segmentado⁵. O comprimento estimado do material genético do vírus é de aproximadamente 11 kilobases. O genoma completo deste vírus possui 10.862 nucleotídeos que codificam 3.411 aminoácidos com uma única região capaz de codificar proteínas virais^{6,7,8,9}.

O vírion, também conhecido por nucleocapsídeo é envolvido por uma membrana proteica denominada “envelope”, que é adquirida quando o agente transmissor da doença arranca pedaços da membrana plasmática das células do hospedeiro ao adentrar o seu interior⁵.

A infecção causada por este vírus apresenta uma certa variação no estado clínico de seus pacientes, sendo que, os sintomas graves são representados por aproximadamente 10% dos casos confirmados, e o maior problema está na deficiência do correto e precoce diagnóstico da doença para os casos que não apresentam manifestação com indícios leves a moderados o que pode ocasionar a subnotificação da ocorrência de febre amarela por entre a população¹⁰.

Este vírus se instala primariamente em primatas não humanos, especialmente nos saguis, uma espécie de macaco de pequeno porte. Um dos principais sinais de que pode ocorrer uma epidemia de febre amarela na população de uma determinada localidade são, as intercorrências de descendentes da família dos primatas encontrados mortos nas proximidades da urbanização, assim como, o isolamento do

vírus causador da enfermidade nos mosquitos que são responsáveis por transmitir a febre amarela⁵.

Uma das principais medidas adotadas para o controle da doença seria a eliminação do vetor transmissor da mesma, porém, trata-se de uma ação complexa de se realizar, devido a versatilidade do mosquito. Portanto, a melhor forma de prevenir a doença é por meio da vacinação, que é disponibilizada gratuitamente a população ainda nos primeiros meses de vida do indivíduo^{3, 10}.

Até 2012, somente as áreas consideradas endêmicas, com clima tropical e condições exóticas receberam a implantação do Programa Nacional de Imunização contra a febre amarela (PNI), como por exemplo, os países inseridos nas Américas como Panamá, Argentina e Brasil, pois são considerados como potenciais riscos de epidemia¹¹.

Por várias vezes, esta doença foi caracterizada como um problema de saúde pública em território brasileiro, porém, em 1942 teve a sua disseminação controlada em ambientes urbanos, principalmente por meio da vacinação. No entanto, não foi possível eliminar completamente a transmissão da doença pois, além de acometer o ser humano, também causa infecções em outros animais, especialmente os silvestres^{5,7,11}. Outro fator associado a dificuldade de controle da doença é a impossibilidade de evitar a dispersão do *Aedes aegypti* nos centros urbanos brasileiros, consequentemente esses fatores favorecem a reintrodução da infecção na população brasileira, pois, uma grande porcentagem da área do Brasil está dentro de ecossistemas de transição e portanto, endêmicas para o mosquito^{12,13}.

A problemática que permeia o presente trabalho está pautada nas principais dificuldades para a erradicação da febre amarela no Brasil, assim como, a ocorrência da mesma nas várias regiões que compõe o território brasileiro, questionando a eficácia e a disponibilidade dos diferentes tipos de diagnósticos laboratoriais que são aplicados para detectar a doença no hospedeiro. Dessa forma, surge a seguinte pergunta norteadora: Qual o número de casos de febre amarela no Brasil nos últimos anos e o que ocasionou esses casos? E quais os principais métodos de diagnóstico laboratoriais podem ser utilizados que sejam mais eficazes?

O tema do presente trabalho foi formulado devido ao fato da literatura abordar com ênfase as questões que permeiam as dificuldades encontradas para a erradicação da doença no Brasil, assim como, a evolução da mesma diante da sua gravidade e evolução, o que pode levar o paciente a óbito. No entanto, a realização do trabalho justifica-se devido a relevância social, pois é de suma importância que a população conheça os principais motivos da infestação urbana do mosquito, os índices de ocorrência da doença no território brasileiro, assim como, a existência dos diferentes diagnósticos laboratoriais disponíveis no mercado para a detecção da infecção por febre amarela no indivíduo.

O objetivo geral do presente trabalho consiste em apresentar informações coletadas por meio de uma revisão da literatura afim de construir um único documento abordando os casos de febre amarela confirmados entre os anos de 2010 a 2016 e os principais tipos de diagnósticos laboratoriais disponibilizados no mercado para detectar o vírus no hospedeiro e como objetivos específicos, relatar a historicidade da doença, a eficácia da vacina e o tratamento.

METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura, de cunho qualitativo, descritivo, exploratório e documental com abordagem principal a respeito da febre

amarela urbana. Para a pesquisa bibliográfica foram utilizados como objeto de estruturação científica: artigos científicos, documentos do Ministério da Saúde, livros, dissertações de mestrado, teses de doutorado e sites governamentais de preferência aqueles com data de publicação entre 2009 a 2019, afim de coletar informações atualizadas a respeito do tema, porém, algumas destas obras possuem data de publicação superior a 10 anos, pois foram necessários para embasar a historicidade do tema e por possuírem conteúdos de relevância, não sendo encontrado publicações mais recentes com o mesmo teor.

As plataformas de pesquisa utilizadas para este fim, foram: Biblioteca física e online do Instituto Educacional Santa Catarina – Faculdade Guaraí, Google acadêmico, notícias de jornais, Scientific Electronic Library Online (SCIELO), repositórios de Universidades, sites governamentais brasileiros e o Departamento de Informática do SUS (DATASUS) que foi utilizado para o levantamento da ocorrência da febre amarela no Brasil. Foram utilizados os seguintes descritores: FebreAmarela, diagnóstico, *Aedes aegypti*, ocorrência da Febre Amarela no Brasil e tratamento. Os trabalhos selecionados para fundamentar a pesquisa estavam em três idiomas distintos: português, inglês e espanhol, sendo que, em alguns casos, foi necessário realizar a tradução do trabalho utilizando-se do tradutor online “google tradutor”.

REVISÃO DA LITERATURA

Panorama histórico da Febre Amarela no Brasil

Os registros históricos da febre amarela nas Américas indicavam tratar-se de uma doença principalmente de disseminação urbana e sua disseminação silvestre só foi descoberta em 1932. No Brasil, foram realizadas inúmeras campanhas para o controle do mosquito *Aedes aegypti* que se iniciou ainda no século XIX, e a descoberta da vacinação em si, só ocorreu anos mais tarde, permitindo assim, a erradicação da febre amarela urbana em determinadas localidades do país¹².

Foi na Capital do Estado de Pernambuco “Recife”, em 1685, que ocorreu o primeiro surto epidemiológico da febre amarela em território brasileiro. Assim como a dengue, a febre amarela foi trazida ao Brasil pelo mesmo agente etiológico, com larvas e ovos depositados dentro de barris que transportavam água nos navios negreiros que vinham de São Tomé (África), com uma parada em Santo Domingo (Antilhas), local em que a doença devastava a sua população^{14,15,16,17}. Esta doença manteve-se no território de Recife por aproximadamente dez anos, apresentando-se esporadicamente entre a população, principalmente no período chuvoso¹².

Já em 1686, foram registrados os primeiros relatos da febre amarela no estado da Bahia na Capital baiana “Salvador”. Esta doença se fez presente de forma assombrosa em Salvador até aproximadamente o ano de 1692, com pelo menos 25 mil indivíduos infectados, com sintomas idênticos àqueles descritos pela febre amarela. Neste período, foram registrados 900 óbitos de pacientes que possivelmente estavam infectados pela doença¹⁴.

Em 1691 os Órgãos responsáveis pela Saúde Pública da época solicitaram a um médico de Portugal “João Ferreira da Rosa” para que elaborasse as primeiras medidas preventivas, ou seja, as primeiras profilaxias, e que as mesmas fossem colocadas em ação pelo Governador da Capitania de Pernambuco, comandado pelo Marquês Montebelo. Mesmo utilizando um raciocínio errôneo com relação a disseminação da doença, o médico João Ferreira e o Governador Montebelo conseguiram resultados satisfatórios por meio da conhecida “ditadura sanitária”, pois

Consistia na separação dos doentes daqueles não doentes e na limpeza extraordinária das ruas, das casas e dos portos de forma extremamente arbitrária¹⁴, fazendo com que fossem extinguidos os criadouros dos mosquitos transmissores da doença, utilizando-se da força para obrigar a população a eliminar todas as formas de sujeira de suas casas e dos espaços públicos¹².

Esta estratégia de limpeza extrema erradicou a doença do território brasileiro por mais de um século, onde não foram registrados casos da infecção amarela nas várias Capitanias do país, o que indicou o seu desaparecimento, pelo menos na forma epidêmica. No entanto, a doença foi novamente introduzida no Brasil em Salvador no ano de 1849, devido a chegada de um navio vindo das Américas ao qual não seguiu o protocolo de controle da doença contido na “Carta de Saúde”, publicada ainda durante a primeira campanha de combate à febre amarela. Mais uma vez a doença se tornou epidêmica no Brasil, atingindo principalmente as cidades portuárias e a Capital do Império, situada no Rio de Janeiro. Em 1850 a doença já tinha causado 4.160 óbitos e foi considerada na época como um grave problema de saúde pública⁵.

Na tentativa de conter mais uma vez a doença, foi então lançada a segunda campanha de combate à febre amarela por meio do “Regulamento Sanitário”, que foi divulgado a toda população brasileira no dia 04/03/1850 pela Secretaria de Estado de Negócios do Império, ao qual continha inúmeras normas para o controle da febre amarela e que deveriam ser seguidas à risca na tentativa de obter êxito ao final da campanha⁵. Neste novo documento, que apresentava o perfil muito semelhante ao aquele apresentado pela primeira campanha, consistia basicamente em realizar a limpeza de todos os navios, quarentena para embarcações suspeitas, atenção dobrada para os velórios e enterros daqueles que morriam acometidos pela doença, regras coletivas ao qual obrigavam a limpeza das casas e o aterramento de canais de escoamento de água, assim como, a sistemática limpeza dos esgotos^{5,14}.

Com estas ações, gradativamente a doença foi sendo controlada no país, foi aí que surgiu a ideia da implantação da “defesa sanitária do Brasil”. Concomitante a criação da defesa sanitária, também foi implantada a Lei n. 598 de 1850, onde foram contratados grupos de engenheiros responsáveis por realizar adaptações e melhorias sanitárias em todo território brasileiro urbanizado da época, assim como, a criação de uma “Junta de Higiene” que tinha a função de estabelecer normas e medidas para assegurar a saúde pública da população, sendo fusionado a esta Junta a obrigatoriedade de Inspeção de Saúde nos Portos do Estado do Rio de Janeiro e a criação do Instituto Vacínico, que já implantávamos primeiros sistemas de imunização para várias doenças, porém, ainda não existia uma vacina para conter a febre amarela no país^{5,14}.

Já nos primeiros anos do século XX iniciou-se o que hoje é conhecido por “Era Oswaldo Cruz”. Esta era foi marcada pela ousadia na tentativa de conter a febre amarela de forma sistêmica em todo o país. Foi neste período, que Carlos Juan Finlay de Barres, um médico cubano, descobriu que a doença não era infectocontagiosa, mas que existia um agente disseminador da mesma¹⁸. Carlos postulou a teoria de que a doença era transmitida pelo mosquito *Stegomyia fasciata* (o atual *Aedes aegypti*). Porém, esta teoria só foi confirmada vinte anos depois, quando Walter Reed resolveu criar uma comissão, denominada “Comissão Reed”, com o objetivo de continuar os estudos e assim, adentrar mais profundamente na teoria postulada por Finlay^{18,19}.

Outro nome importante que estudou e evidenciou o agente transmissor da doença foi Emílio Ribas, que no meio de uma epidemia que ocorreu em Sorocaba, resolveu estudar as formas de transmissão da febre amarela e chegou as mesmas

conclusões que Finlay e Reed^{18,19}, colocando fim na incógnita que permeava o terror da febre amarela e conferindo instrumentos importantes para que fosse elaborado uma terceira campanha declarada de combate à doença^{5,18,19}.

Com estas informações em mãos, em 1903, foram intensificadas as ações de combate à febre amarela, com a implantação do “Serviço de Profilaxia da Febre Amarela” do Brasil, com o objetivo de eliminar todos os focos da doença em no máximo quatro anos no território da Capital brasileira, na época o “Rio de Janeiro”²⁰. Para a eliminação da doença foram então elaboradas as “Instruções para o Serviço de Profilaxia Específica de Febre Amarela”, com normas claras e estratégicas que deveriam ser seguidas à risca por todos a fim de eliminar a doença no país. Esta campanha então foi comandada pelo médico bacteriologista, epidemiologista e sanitarista brasileiro Oswaldo Gonçalves Cruz^{21,22}.

Diferente de todas as outras campanhas realizadas para combater a doença, pela primeira vez, sabia-se ao certo as formas de transmissão pelo vetor responsável por sua disseminação e o comportamento básico do mesmo, sendo descartada completamente a teoria da forma infectocontagiosa da doença. O médico Oswaldo Cruz, recebeu plenos poderes para executar o seu plano de combate não só da doença, mas também, do mosquito que a transmitia. Esta campanha recebeu o nome de “polícia sanitária”, pois foi inspirada na disciplina militar imposta pela época, onde foram formados os famosos “exércitos de mata mosquitos”^{5,21,22}. Este método era extremamente arbitrário, pois consistia na invasão dos domicílios, mesmo quando não se obtinha a autorização do proprietário, afim de procurar focos específicos do mosquito, ocasionando a sua completa destruição, assim como, a obrigatoriedade da limpeza no interior dos domicílios e dos espaços públicos²³.

As ações de vigilância impostas consistiam em represálias para os casos em que eram negligenciados, principalmente quanto a existência de um doente em casa, assim como, a obrigatoriedade da notificação imediata dos casos suspeitos para que fossem executadas ações importantes de profilaxia tanto na residência do enfermo como nas suas mediações. Estas ações possibilitaram que a febre amarela fosse a precursora das doenças de notificação obrigatória do país⁵.

Com as ações propostas por Oswaldo Cruz a febre amarela deixou de ocupar um caráter epidêmico no Brasil, no entanto, conforme a doença foi ficando cada vez mais escassas em terras brasileiras as ações em saúde também relaxaram quanto as profilaxias propostas na era Cruz, deixando de investir em ações de controle, ocasionando o retorno dos mosquitos e possibilitando que mais um vez ocupassem todo o território brasileiro, trazendo consigo inúmeras outras epidemias que assolaram o país, possibilitando então, que o modelo de profilaxia proposto por Oswaldo Cruz fosse repetido várias vezes, agora sob o comando de Clementino Fraga, Diretor-Geral de Saúde Pública, a fim de controlar mais uma vez a doença no Brasil. No entanto, a febre amarela nunca mais foi erradicada e até os dias atuais existem casos isolados da doença no território brasileiro⁵.

Ciclo de vida do agente transmissor da forma urbana da febre amarela

O mosquito responsável por transmitir a forma urbana da febre amarela é o *Aedes aegypti*. Por ser completamente versátil na escolha de seu habitat, este mosquito pode ser encontrado em várias localidades do planeta, pois apresenta ampla distribuição geográfica, e é abundantemente encontrado em locais com clima tropical a subtropical²⁴.

Esta espécie apresenta como habitat preferencial logradouros presentes nos domicílios e peridomicílios que contenham condições ótimas para a sua reprodução e desenvolvimento que são ofertadas pelo modo de vida da população humana, sendo então classificado como um mosquito de hábitos sinantrópicos (vivendo junto com o ser humano) e antropofílicos (parasitando e infectando o ser humano)^{1,25,26}. Para esta espécie, as condições de temperatura também influenciam direta e indiretamente na adaptação do mosquito, tanto nas etapas de seu desenvolvimento como nos hábitos alimentares²⁷, sendo que a melhor temperatura para o desenvolvimento deste inseto está entre 30 a 34°C²⁸.

A preferência por localidades urbanas tem íntima relação com a disposição de água parada e depositada dentro de vasilhames, pois o mesmo, apresenta grande habilidade em se adaptar a criadouros artificiais que podem possibilitar o crescimento de microrganismos que serão utilizados para a nutrição de suas larvas, o que irá possibilitar o aumento de sua população¹. As fêmeas podem voar até mil metros em busca destes vasilhames que se encontram em locais quentes e úmidos onde irão colocar seus ovos (150 a 200 ovos a cada ovoposição) acima da lâmina d'água para que a mesma suba até os ovos por capilaridade, possibilitando então, o amadurecimento e a eclosão dos mesmos, que levam em torno de 2 a 3 dias^{4,29,30}.

Em condições ótimas de temperatura pode ocorrer o perfeito amadurecimento dos ovos e consequentemente do embrião, e na ausência de água, estes ovos podem se tornar resistentes a desidratação e manterem-se viáveis por vários meses a 1 ano³², e assim, ao entrar em contato com a água inicia-se o seu estágio de eclosão. Após a eclosão dos ovos a larva passa a viver no fundo do recipiente por aproximadamente 5 dias, crescendo e se alimentando preferencialmente de fungos e bactérias contidos no meio aquoso, se desenvolvendo e armazenando energia suficiente para entrar na próxima etapa de desenvolvimento³³. Posteriormente, sobe até a lâmina d'água para se tornar pupa (tratando-se da fase em que o inseto não irá se alimentar)³⁴. Após o desenvolvimento pupal, em ergedocasulo o mosquito adulto que irá iniciar um novo ciclo de vida³⁵.

Neste novo ciclo de vida, somente a fêmea é capaz de transmitir doenças ao ser humano, pois é a única que apresenta hábitos hematófagos por necessitarem de proteínas sanguíneas para maturação de seus ovos, os machos se alimentam de seiva das plantas. Durante a sucção a partir do aparelho bucal, a fêmea injeta o agente causador da doença no interior da corrente sanguínea do hospedeiro que irá ocupar o interior de suas células e causar-lhe doença³⁰.

Este mosquito vive em média 45 dias e costuma atacar suas vítimas nas primeiras horas da manhã e nas últimas da tarde. As características morfológicas do mesmo, incluem: tamanho menor que 1 cm, apresenta a cor do corpo preta marcado por listras brancas horizontais ao longo de todo o tórax e pernas, sendo facilmente identificado pelas pessoas^{30,31}.

O processo de urbanização e os índices de infestação do *Aedes aegypti*

Atualmente existem vários fatores que possibilitam a estadia do mosquito transmissor da febre amarela nos espaços antropizados, inclusive, o processo de urbanização de forma não planejada, constitui um importante fator de permanência do *A. aegypti* por entre as habitações humanas^{26,36}.

Alguns estudos evidenciam que, os maiores números de infestações pelo *A. aegypti* ocorre principalmente em populações de países subdesenvolvidos, pois as condições de saneamento básico são minimamente disponíveis e em certos casos,

até mesmo inexistentes e como consequência, a população não encontra um local adequado para depositar o seu lixo, ocorrendo um acúmulo do mesmo nas proximidades dos domicílios e/ou peridomicílios. No lixo depositado geralmente contém recipientes que poderão acumular água parada e que servirão de criadouros artificiais para estes mosquitos^{37,38}. Contudo, os domicílios que possuem maiores possibilidades de abrigar as larvas do *A. aegypti* são aqueles que apresentam as piores condições de higiene³⁹.

O processo de urbanização de forma não planejada contribui drasticamente para o aumento na população destes mosquitos, pois, este não planejamento geralmente está associado às deficiências de saneamento básico de uma da região e consequentemente maior deposição inapropriada de lixo, principalmente de recipientes artificiais que podem servir de criadouros para a fêmea do mosquito possibilitando assim, a sua rápida proliferação nos centros urbanos do país²⁶.

A escolha de um local para ovoposição é um dos principais fatores responsáveis pela distribuição desta espécie em diferentes tipos de criadouros e sua subsequente dispersão em diferentes áreas geográficas⁴⁰. Esta súbita dispersão leva a surtos da circulação de vários agentes causadores de doenças, inclusive, do vírus responsável pela febre amarela em várias localidades do mundo³².

Contudo, em 2002 os órgãos competentes observaram um aumento nas notificações de acréscimo na circulação do vírus causador da febre amarela no Brasil, sendo que, esta circulação vem aumentando até os dias atuais. Desta forma, é inquestionável que a vacinação é a melhor forma de evitar o contágio pelo vírus, no entanto, alguns pacientes apresentam reações alérgicas aos componentes da vacina devido a presença da proteína do ovo, sendo então, impossibilitados de fazer uso da vacina, e terão como recomendações, afastar o mosquito através do uso de repelentes⁴¹.

O processo de urbanização favorece maior incidência de infestação pelo mosquito *A. aegypti* em domicílios em determinados países, como por exemplo, na Angola, com 28% em 2016, do que aqueles observados no Brasil (8%) no mesmo período. Provavelmente esta diferença marcante tem íntima relação com a atuação dos programas de combates a endemias no país, especialmente, nas campanhas de combate a chikungunya e zika⁴².

No Brasil, os habitantes que são mais acometidos pela febre amarela, são principalmente aqueles que não foram vacinados contra a doença. Observa-se a presença desses vetores em maior quantidade em regiões com florestas e áreas rurais, devido às transformações sociais e do ecossistema causados pela urbanização⁴¹.

As áreas do Brasil mais atingidas atualmente são: regiões Centro-Oeste, Norte e Sudeste do país, respectivamente. O Brasil acaba mostrando um aumento no número de óbitos causado principalmente pelo agente infeccioso da febre amarela, o motivo das mortes pode estar relacionado a falta de tratamento^{41,43}.

Eficácia e as reações adversas da vacina contra a febre amarela

O produto de imunização contra a febre amarela apresenta em sua composição proteínas de ovo e outros componentes químicos, tais como: eritromicina, cloreto de sódio, glutamato, cloridrato de L- histidina, sacarose, canamicina, L- alanina, sorbitol, gelatina bovina, e água para injeção, em geral são recomendadas doses de 5 mililitros, injetados de forma subcutânea após o nono mês de idade do indivíduo⁴⁴.

Já foram notificados inúmeros casos em que o produto de imunização influenza e febre amarela podem ativar o mecanismo de antígeno e anticorpo para a proteína do ovo, sendo então, vastamente definida como uma das principais mediadoras para a hipersensibilidade dos pacientes as proteínas contidas no mesmo⁴⁵.

O processo de produção do produto de imunização contra a febre amarela utiliza-se do agente causador da enfermidade de forma atenuada, sendo então, considerada uma das vacinas de maior eficácia para a prevenção da doença. Mesmo considerando a forma pela qual a vacina é produzida, não existem casos registrados de reações adversas graves, assim como, não existem informações sobre reações letais e a participação da mesma na dispersão do vírus por entre a população^{46,47}.

A eficácia e as reações adversas da imunização são estudadas em diversas populações, especialmente aquelas em que a incidência da doença é elevada. Dentre as populações estudadas, podem ser citadas a africana e a americana, em que testes sorológicos de pacientes imunizados foram analisados e não apresentaram positividade para o vírus causador da doença, sendo este, um fator que demonstra a eficiência da mesma⁴⁷.

Também foram observados que em regiões que possuem a vacina inclusa no calendário e que apresenta ampla cobertura da mesma, os casos confirmados de febre amarela reduziram em relação as regiões que não possuem esta prática. Com relação a produção de anticorpos pós imunização estão avaliados entre 95 a 100% de produção de células de defesa especializadas em combater este agente infeccioso⁴⁸.

Em território brasileiro a vacina é produzida por dois fabricantes distintos que utilizam a cepa atenuada 17D-204. Aquelas que são utilizadas pela rede particular são fornecidas por Sanofi Pasteur e as da rede pública, distribuídas pelo SUS são produzidas pela Fiocruz e, ambas apresentam em torno de 95% de eficácia⁴⁴.

Em alguns casos a vacina antiamarílica também é indicado para além da campanha de vacinação, como por exemplo: com uma certa frequência para moradores de áreas endêmicas, em que são recomendadas a imunização rotineira para indivíduos com idade entre 9 meses a 59 anos; para pessoas que ainda não foram vacinadas, mas, transitaram para as áreas endêmicas da doença e quando o indivíduo for se deslocar para outras nações em que o Regulamento Sanitário Internacional exijam a vacinação⁴⁸.

Dados epidemiológicos da Febre Amarela em território brasileiro entre os anos de 2010 a 2016

Os dados epidemiológicos da Febre Amarela encontrados no Departamento de Informático SUS-DATASUS entre os anos de 2010 a 2016 demonstram de forma geral que a doença não apresenta mais um comportamento epidêmico em todo o Brasil, pois de acordo com os números de casos confirmados e notificados ao sistema de informação de agravos de notificação do Brasil, foram registrados um total de 68 casos entre 2010 e 2016. Neste período, a região que mais se destacou foi a Sudeste com 50 notificações, e a que apresentou menor número foi a Região.

Sul com somente 1 notificação e, na Região Nordeste não foram registradas notificações desde o ano de 2010⁴², esses dados estão apresentados na Figura 1. Mesmo os resultados encontrados para cada região do Brasil se mostrando em um número relativamente baixo, não significa que o país não tenha que estar em alerta com estes números, pois, estes dados são somente aqueles informados ao sistema DATASUS, sendo que, os casos omissos ou não diagnosticados não são

apresentados nestes resultados, sugerindo que, estes números podem ser bem superiores àqueles existentes no sistema.

Figura 1. Quantidade de notificação da doença por região no Brasil, no período de 2010 a 2016.

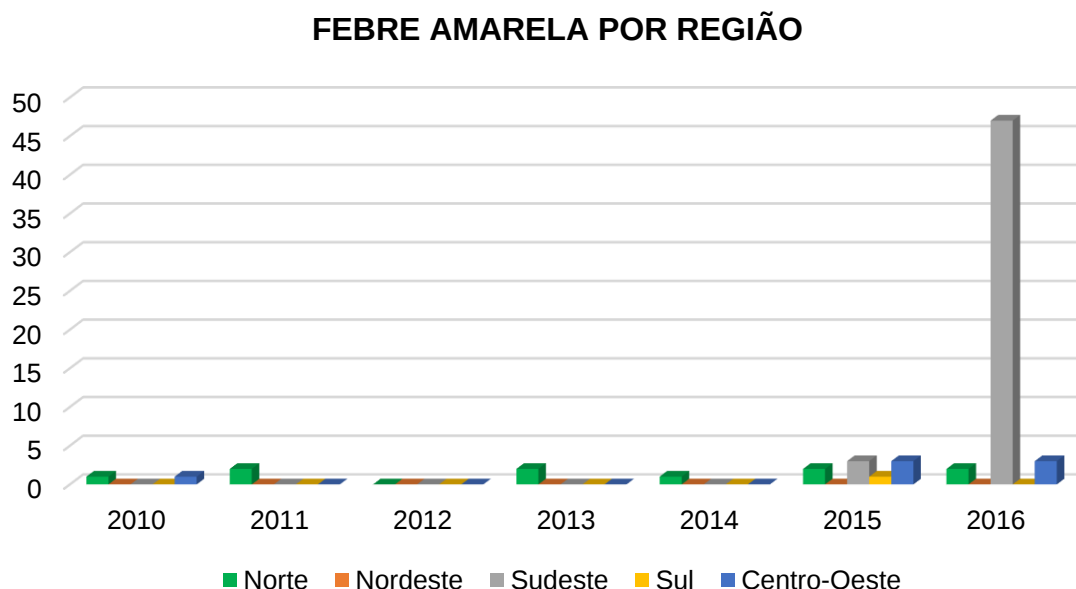


Fonte: DATASUS, 2019 (Com adaptações)⁴³.

Quanto ao número de casos dentro de cada região no decorrer de 2010 a 2016 é possível verificar que estes números se mantêm estáveis na maioria das regiões, conforme demonstrado na Figura 2. Nos anos de 2010 e 2011 foram notificados ao sistema somente 2 casos em cada ano, sendo que, em 2010, 1 foi na Região Norte e o outro na Região Centro-Oeste. Já no ano de 2011 as 2 notificações foram na Região Norte.

É possível verificar também que, no ano de 2012 não foram notificados ao sistema nenhum caso de Febre Amarela nas várias regiões do Brasil. Já em 2013, 2 novos casos foram notificados somente na Região Norte, sendo que, este evento se repetiu em 2014, com 1 único registro em todo Brasil também, na região citada anteriormente. Até o ano de 2014, é possível perceber que, a doença manteve-se controlado no país, com poucos casos notificados. No entanto, nos anos de 2015 e 2016 ocorreu uma súbita elevação nestes números, sendo que, somente em 2015 foram notificados 9 novos casos, com 2 na Região Norte, 3 no Sudeste e Centro-Oeste respectivamente e 1 no Sul do Brasil.

No ano de 2016 a doença se portou com características que indicam o surto em algumas regiões do país, como por exemplo, a Região Sudeste ocupando o ranking do ano na quantidade de notificações, com 47 pacientes diagnosticados com a doença, 3 na Região Centro-Oeste e 2 na Região Norte.

Figura 2. Número de notificações por ano em cada região do Brasil.

Fonte: DATASUS, 2019⁴³.

Foi possível ainda obter informações do DATASUS dos estados ao qual estes números foram distribuídos entre 2010 a 2016, conforme está descrito na Tabela 1. É possível identificar que, o estado responsável pelo maior número de diagnósticos da Febre Amarela é Minas Gerais com 45 dos 68 casos notificados neste período, ou seja, 66,2% de todos os casos foram registrados neste estado. Em segundo lugar encontram-se os Estados do Pará e São Paulo com 4 notificações cada estado, representando uma taxa de notificação de 5,9%. Já os estados do Amazonas, Amapá, Goiás e Distrito Federal só apresentaram 3 casos cada um, ou seja, representam somente 4,4% dos casos notificados. Os menores números ficaram por conta dos estados de Rio de Janeiro, Paraná e Mato Grosso do Sul com apenas 1 caso notificado cada estado ao longo de 2010 a 2016, com um índice de 1,5% de notificações durante todo este período.

Tabela 1. Casos confirmados Notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Brasil por estado brasileiro entre os anos de 2010 a 2016

ESTADOS COM NOTIFICAÇÕES NO PERÍODO DE 2010 A 2016											
ANO	AM	PA	AP	MG	RJ	SP	PR	MS	GO	DF	TOTAL
2010	*	*	1	*	*	*	*	1	*	*	2
2011	*	2	*	*	*	*	*	*	*	*	2
2012	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0
2013	1	1	*	*	*	*	*	*	*	*	2
2014	*	1	*	*	*	*	*	*	*	*	1
2015	*	*	2	1	1	1	1	*	*	3	9
2016	2	*	*	44	*	3	*	*	3	*	52
TOTAL	3	4	3	45	1	4	1	1	3	3	68

Fonte: DATASUS, 2019⁴³. * Não foram registrados casos no ano corrente.

O número de casos diagnosticados com Febre Amarela com relação ao sexo e a faixa etária dos pacientes notificados ao DATASUS, está apresentado na Tabela 2. É possível perceber que as maiorias dos pacientes são do sexo masculino, pois

68 casos notificados de 2010 a 2016, 67 deles foram homens, ou seja, 98,5% dos pacientes que adquiriram Febre Amarela nos últimos anos eram do sexo masculino e, somente 1 caso (1,5%) era do sexo feminino.

Já com relação a faixa etária independente do sexo, as pessoas com idade entre 20 a 39 anos representam o maior número de notificações com 24 casos diagnosticados, ou seja, 35,3% das notificações estão com público que se encontram nesta faixa etária. Em seguida, estão as pessoas com idade entre 40 a 59 anos, com 23 casos diagnosticados neste período, o que representa 34% das notificações.

Tabela 2. Sexo e faixa etária dos casos notificados de Febre Amarela entre os anos de 2010 a 2016

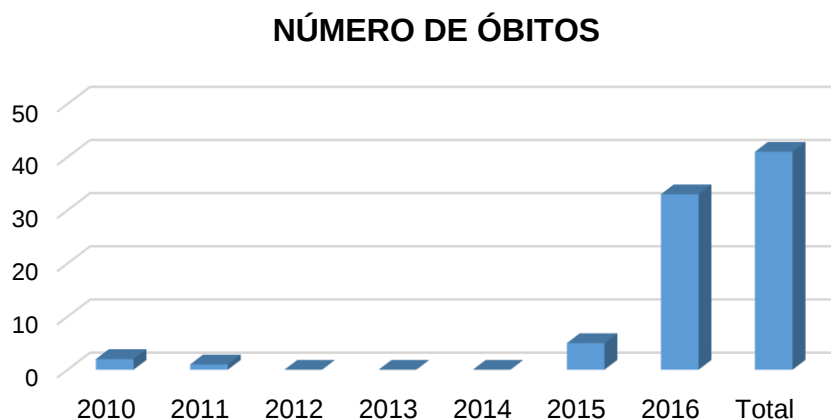
2010 a 2016

PERÍODO DE 2010 A 2016												
Ano	Sexo		Faixa Etária									Total
	F	M	IG	0-5	6-14	15-19	20-39	40-59	60-64	65-69	70-79	
2010		2					2					2
2011		2				2						2
2012												
2013		2				1	1					2
2014		1				1						1
2015		9		1	1		4	3				9
2016	1	51	5		1	1	17	20	6	1	1	52
Total	1	67	5	1	2	5	24	23	6	1	1	68

Fonte: DATASUS, 2019⁴³.

Além dos dados de distribuição da doença com relação ao sexo e a faixa etária, foi possível obter também, os dados de evolução para óbito da doença, conforme está apresentado na Figura 3. De acordo com estes dados, de 2010 a 2016 foram registrados 41 óbitos devido a evolução dos sintomas da Febre Amarela, porém, a maior concentração destes números está no ano de 2016, sendo que, dos 68 casos notificados durante este período 33 são deste ano. Quando se compara o primeiro ano analisado (2010) em relação a 2016, a doença apresentou um índice de evolução de 45,6% dos casos informados pelo sistema.

Figura 3. Número de óbitos notificados no DATASUS devido a evolução da Febre Amarela entre os anos de 2010 a 2016



Fonte: DATASUS, 2019⁴³.

Contudo, os anos de 2012, 2013 e 2014 não foram identificados casos de óbitos devido a evolução da Febre Amarela. Já o ano de 2015, o sistema informou 5

casos de óbitos devido a evolução da doença. Estes resultados podem estar associados ao alto índice de infestação que ocorreu em 2016.

Principais diagnósticos da febre amarela e tratamento da doença

O primeiro diagnóstico da febre amarela consistia na análise e avaliação dos sintomas apresentados pelos pacientes, no entanto, no decorrer da evolução industrial e tecnológicos inúmeros outros diagnósticos surgiram para auxiliar a investigação da doença⁴⁹.

Estes novos diagnósticos compreende identificação do agente causador da doença por meio da cultura em tecido⁴⁹, por meio de testes de reação antígeno e anticorpo⁵⁰ e por meio da identificação do material genético do vírus, que no caso da febre amarela, este agente é um retrovírus, portanto, identificação do RNA viral⁵¹. Todavia, os testes mais utilizados para identificação desta doença é o teste sorológico por meio da técnica de IgM-ELISA que captura os anticorpos IgM por meio de testes enzimáticos e a conversão sorológica em testes de inibição da hemaglutinação⁵¹. Para o isolamento do vírus pode ser utilizado diferentes sistemas, como por exemplo: camundongos recém-nascidos ou cultivo celular⁵².

O diagnóstico realizado por meio da sorologia IgM-ELISA é um teste rápido e presuntivo, caso a amostra seja coletada a partir do 5º dia da infecção, pois, a presença do anticorpo IgM demonstra que a infecção ocorreu recente, sendo necessário levantar todo o histórico clínico do paciente afim de auxiliar a leitura e a interpretação dos resultados. As interferências que podem ocorrer durante a execução deste diagnóstico podem ser atribuídas a um falso-positivo quando o paciente entrou em contato com a vacina amarílica, pois, a mesma é produzida utilizando-se do agente causador da doença com o fator de virulência atenuado e, no momento em que o organismo do indivíduo entra em contato com o vírus contido na vacina automaticamente começa a produzir anticorpos IgM contra o vírus utilizado na vacina^{6,53}.

Em uma infecção por febre amarela, caso o paciente sobreviva, é necessário realizar a comparação dos resultados da quantidade de anticorpos existente durante a fase aguda da doença e compará-los com a fase de convalescência da mesma. Para a interpretação dos resultados sorológicos caso o número e a quantidade de anticorpos estejam quatro vezes maiores na amostra de convalescência em relação a fase aguda, este resultado demonstra que, a infecção ocorreu recentemente⁶.

Caso o paciente não sobreviva, não será possível diagnosticar a causa da morte utilizando-se as células sanguíneas de defesa, é necessário então, realizar o diagnóstico por meio da técnica imunohistoquímica em tecidos do fígado em busca de um antígeno específico. Caso não seja possível realizar este teste, indica-se então identificar o material genético do agente infeccioso por meio do diagnóstico utilizando-se o material genético viral, conhecido por “Reverse Transcription-polymerase Chain Reaction” (RT-PCR) utilizando-se de células sanguíneas e do fígado⁴⁶, não sendo indicada a utilização de outros tecidos além dos descritos anteriormente. Este teste realizado com o genoma viral, pode ser utilizado para fazer a confirmação precisa do teste presuntivo sorológico ou sanar dúvidas dos casos não esclarecidos^{6,53}.

Após o diagnóstico positivo para febre amarela é necessário que o paciente seja submetido constantemente a testes inespecíficos para verificar a evolução ou regressão da doença, como é o caso do hemograma completo. Durante os primeiros dias de infecção é sugestivo que o hemograma apresente leucopenia com neutropenia, ou seja, uma drástica queda na quantidade de glóbulos brancos

leucócitos e neutrófilos, assim como, um súbito aumento na quantidade de linfócitos (linfocitose), sendo encontrado valores aproximados de 3.000 a 4.000 células por cm^3 de sangue. Algumas vezes o leucograma pode apresentar resultados que podem variar de 1.000 a 2.000 leucócitos por cm^3 . Portanto, quanto mais a doença evolui mais acentuado será o quadro de leucopenia^{5,6,46,53}.

Geralmente, nos resultados do hemograma a contagem de células vermelhas do sangue são instáveis, porém, se ocorrer sangramento grave é notório a diminuição das células sanguíneas, “hematócrito” e “hemoglobina”. Observa-se também, uma significativa queda na quantidade de plaquetas sanguíneas, apresentando valores por volta de 50.000 por cm^3 de sangue, podendo ser detectados até mesmo valores menores^{5,6}.

Com a quantidade de plaquetas baixas, inúmeros fatores de coagulação sanguínea podem ocorrer, como por exemplo, protrombina, o fator VIII e a tromboplastina, e como consequência, percebe-se que, o tempo para a coagulação e de sangramento são prolongados, indicando uma forte diminuição no número destes componentes na corrente sanguínea do paciente⁵⁴.

Além do hemograma, também pode ser realizado a análise de urina, que para os casos da evolução da doença em pacientes amarelados é possível observar a presença de bilirrubina e de hemácias no sumário urinário, porém, o fator definitivo para a confirmação da evolução da doença está intimamente associado a quantidade de proteínas presentes na urina⁵⁵. Neste caso, é possível averiguar que a densidade média da urina está alterada, pois, quando a doença se apresenta em um estágio muito evoluído, é possível encontrar valores de proteína na urina superior a 500 mg para cada 100 ml da mesma⁵.

Já com relação ao tratamento, de acordo com a literatura, ainda não foi possível elaborar um fármaco especificamente para a Febre Amarela. Os exames realizados para diagnosticar a doença podem demorar até uma semana para serem concluídos e, para os casos de pacientes encaminhados para o diagnóstico laboratorial, enquanto aguarda os resultados, o paciente é submetido a um tipo de tratamento denominado “de apoio” para que a doença não se agrave até a obtenção dos resultados laboratoriais. Para aqueles pacientes em que o diagnóstico clínico detecta a doença no estágio evoluído, os mesmos, devem ser internados em hospitais que apresentem condições estruturais para o tratamento de apoio e observação do paciente, de preferência em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI)⁵⁶.

Este tratamento de apoio é realizado com medicamentos que irão auxiliar o organismo do hospedeiro no combate aos sinais e sintomas apresentados pela doença. Portanto, o medicamento é prescrito pelo médico de acordo com a sintomatologia apresentada por cada paciente, na maioria dos casos, os médicos receitam analgésicos e antitérmicos para controlar as dores e os eventos de febre, considerando a idade e consequentemente o peso do paciente para calcular a dose do medicamento. Durante o tratamento, o paciente não pode fazer uso de medicamentos que contenham em sua formulação acetil-salicílico ou os seus derivados, pois estes compostos, podem aumentar as possibilidades de eventos hemorrágicos no mesmo^{5,6}.

O tratamento básico que irá combater os sintomas da doença são, medicamentos que possam controlar náuseas e vômitos, também denominados de anti-eméticos, como por exemplo, metoclopramida. Além dos anti-eméticos, também é conveniente que o paciente faça uso de fármacos que auxiliem a proteger a mucosa estomacal, como por exemplo, os bloqueadores dos receptores H₂ da histamina, que auxiliam a reduzir a liberação de ácido gástrico, sendo a cimetidina, ranitidina e/ou

indicados para estes casos, por apresentarem eficiência em reduzir os riscos de sangramento gástrico, que representa o maior problema quanto aos eventos de hemorragias por Febre Amarela no paciente^{56,57}.

Em alguns casos, a doença pode apresentar agravos acometendo o sistema excretor do indivíduo que irá diminuir o volume urinário, para estes casos, é de suma importância que o hospedeiro faça uso de diuréticos, como por exemplo, a furosemida ou o manitol^{5,56}.

O fármaco ribavirina está sendo vastamente utilizado como um dos medicamentos específicos para se realizar o tratamento da doença, pois atua diretamente no fígado do hospedeiro. Apesar de não se ter uma prescrição exata quanto a sua eficácia, este medicamento vem apresentando bons resultados na maioria dos casos ao qual foi utilizado^{57,58,59,60}. No entanto, o tratamento para ser eficaz, deve ser realizado pela via intravenosa, e a ribavirina é ofertada pela indústria farmacêutica ainda na forma de comprimidos, sendo necessária a realização de vários estudos a fim de aperfeiçoar a formulação e a forma de administração deste medicamento para o tratamento da Febre Amarela^{5,56}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No decorrer do trabalho, foi possível verificar que, o maior problema relacionado aos casos de infestação do mosquito *Aedes aegypti* está vinculado a não eliminação de seus criadouros, possibilitando assim, inúmeras epidemias de febre amarela no país e consequentemente a ocorrência desta doença conforme apresentado no portal da saúde, DATASUS. A infestação ocorre principalmente devido a versatilidades da fêmea em procurar os seus criadouros, pois a mesma, põe ovos em qualquer recipiente que acumule água parada, limpa e que possibilite o crescimento de microrganismos para a nutrição de suas larvas.

Já os casos graves da doença estão atrelados a ineficiência do atendimento médico e ao diagnóstico tardio, o que inviabiliza ou prolonga o tempo de tratamento, aumentando as chances de óbito do paciente. Na maioria das vezes esta ineficiência pode estar relacionada ao mau atendimento ou a perspicácia do profissional da saúde em identificar os sintomas da doença apresentadas pelo paciente o que pode culminar em um diagnóstico errado, comum tratamento inadequado, podendo agravar o estado do enfermo.

A melhor alternativa de controle da mesma consiste em planejar e realizar constantemente, através dos órgãos competentes, palestras, oficinas, minicursos, peças teatrais, afim de conscientizar e esclarecer a população brasileira as formas de contágio da doença, os sintomas, a importância do tratamento e as consequências de não o realizar corretamente. Outro parâmetro que deve ser enfatizado é a estruturação de uma força tarefa para esclarecer sobre a importância de manter o domicílio e peridomicílio livres de lixo e especialmente vasilhames que possam acumular água parada, assim como, realizar uma coleta destes vasilhames junto a sociedade de forma geral comum a certa periodicidade no ano, para eliminar todos os criadouros da região.

Uma solução voltada ao atendimento médico eficiente e o correto diagnóstico seria promover capacitações continuadas com todo o corpo de funcionários da saúde a respeito do tema, abordando preferencialmente a importância de se realizar uma investigação dos precedentes do paciente com relação a sua exposição a áreas endêmicas do mosquito, assim como, as condições do seu domicílio e a possível repetição dos sintomas em outros membros da família. Outro fator importante a ser

abordado em capacitações continuadas destes profissionais seria enfatizar os principais sintomas da doença, para que o mesmo, possa identifica-la de imediato, encaminhando o paciente para a realização de um exame laboratorial utilizando-se dos principais diagnósticos encontrados no mercado e aplicando o correto tratamento ao mesmo, aumento suas chances de sobrevivência.

REFERNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lozovei AL. Culicídeos (mosquitos). In C.B. Marcondes (org.), Entomologia médica e veterinária. 1ª ed. São Paulo: Atheneu. 2001;59-04.
2. Romanos MTV. Febre Amarela e Dengue. In: Santos NOS, Romanos MTV, WiggMD. Introdução à Virologia Humana. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2002;177-82.
3. Albuquerque BC. Febre Amarela. In: Tavares W, Marinho LAC. Rotinas de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Infecciosas e Parasitárias. 2ª ed. São Paulo: Atheneu. 2007;403-8.
4. Brasil, G de VE. Manual de Vigilância Epidemiológica Normas e Manuais Técnicos. 2005;378.
5. Vasconcelos PF da C. Febre amarela. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2003; 36(2):275-93.
6. Chambers TJ, Hahn CS, Galler R, Rice CM. Flavivirus genome organization, expression, and replication. Annual Reviews of Microbiology. 1990;44:649-88.
7. Rice CM, Lenches EM, Eddy SR, Shin SH, Strauss JH. Nucleotide sequence of yellow fever virus: implications for flavivirus gene expression and evolution. Rev. Science. 1985; 229:726-33.
8. Wang E, Weaver SC, Shope RE, Tesh RB, Watts DM, Barrett ADT. Genetic variation in yellow fever virus: duplication in the 3' noncoding region of strains from Africa. Rev. Virology. 1996; 225:274-81.
9. Zanotto PMA, Gould EA, Gao GF, Harvey PH, Holmes EC. Population dynamics of flaviviruses revealed by molecular phylogenies. Rev. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1996; 93:548-53.
10. Johansson MA, Vasconcelos PF, Staples JE. Thew holei ceberg: estimating the incidence of yellow fever virus infection from the number of severe cases. Rev. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2014; 108(8): p.482-87.
11. Jill G, Richard SO, Cynthia H, Jim P, Marci S, Thalia W, James EK, Rachel D, Jeff H. State Legislation, Regulations, and Hospital Guidelines for Newborn Screening for Critical Congenital Heart Defects — United States, 2011–2014. Rev. MMWR, Center for Disease Control and e Prevention. 2015; 64(23): 626-55.

12. Costa ZGA, Romano APM, Elkhoury ANM, Flannery, B. Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil. *Rev. Pan-Amaz Saúde*. 2011; 2(1):11-26.
13. Brasil, MS. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilâncias das Doenças Transmissíveis. Coordenação – Geral do Programa Nacional de Imunizações. Coordenações Gerais de Doenças Transmissíveis. Nota informativa nº 143 /GPNI /DEVIST / SVS/ MS2014. Recomendações da vacinação contra febre amarela, após declaração da Organização Mundial da Saúde. Brasília.
14. Franco O. A história da febre amarela no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde. 1969;200.
15. Teixeira L. Da transmissão hídrica a culicidiana: a febre amarela na sociedade de medicina e cirurgia de São Paulo. *Rev Bras Hist*. 2001; 21(41):217-42.
16. World Health Organization. Dengue bulletin: Situation Dengue/Dengue hemorrhagic fever in SEA countries, 2004.
17. Furtado RF, Lima MGA, Neto MA, Bezerra JNS, Silva MGV. Larvicidal activity of essential oils against *Aedes aegypti* L (Diptera: Culicidae). *Rev. Neotropical Entomology*. 2005; 34:843-47.
18. Finlay C. El mosquito hipoteticamente considerado como agente de transmisión de la fiebre amarilla. *Rev. An Acad Cien Med La Habana*. 1881; 18:147-69.
19. Reed W, Carrol J, Agramonte A, Lazear J. A etiologia da febre amarela. Nota adicional 2. *Rev Med*. 1901,123-30.
20. Braga IA, Valle D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. *Rev. Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2007; 16(2):113-8.
21. Löwy I. Yellow fever in Rio de Janeiro and the Pasteur Institute Mission (1901-1905): the transfer of science to periphery. *Rev. History of Medicine*. 1990; 34: 144-63.
22. Donalísio MR. O dengue no espaço habitado. São Paulo: Hucitec:1999.
23. Benchimol, J. Febre amarela: a doença e a vacina, uma história inacabada. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2001;469.
24. Forattini OP. Culicidologia médica. São Paulo, Ed. Edusp. 2002:860.
25. Natal D. Bioecologia do *Aedes aegypti*. *Rev. Biológico*. 2002; 64:205-7.
26. Beserra EB, Freitas EM de, Souza JT de, Fernandes CRM, Santos KD. Ciclo de vida de *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Diptera, Culicidae) em águas com diferentes características. *Rev. Iheringia, Sér. Zool*. 2009; 99(3):281-5.

27. Silveira Neto SO, Nakano D, Barbin N, Villa N. Manual de ecologia dos insetos. Rev. Agrônômica Ceres. 1976:419.
28. Beserra EB, JR FP de, Santos JW dos, Santos T da S, Fernandes CRM. Biologia e Exigências Térmicas de *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) Provenientes de Quatro Regiões Bioclimáticas da Paraíba. Rev. Neotropical Entomology. 2006; 35(6): 853-60.
29. Barata EAMF. Idade fisiológica de *Anopheles (Kerteszia) cruzii* Dyar e Knab, 1909 (Diptera: Culicidae) em populações de campo no município de Cananéia [dissertação]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da USP;1988.
30. Silva JS, Mariano Z de F, Scopell. A dengue no brasil e as políticas de combate ao *Aedes aegypti*: da tentativa de erradicação às políticas de controle. HYGEIA, Rev. Bras. de Geo. Méd. e da Saúde. 2008; 3(6):63-175.
31. Costa MAR. A Ocorrência do *Aedes aegypti* na Região Noroeste do Paraná: um estudo sobre a epidemia da dengue em Paranavaí-1999, na perspectiva da Geografia Médica. Dissertação (Mestrado em Institucional em Geografia). Universidade Estadual Paulista-Faculdade Estadual de Educação Ciências e Letras de Paranavaí, Presidente Prudente. 2001:214.
32. Detinova TS. Methods of determining the physiological age of female. Age grouping methods in Diptera of medical importance. Geneva: WHO; (WHO Monograph Series, 47),1962.
33. Forattini O. P. Entomologia médica. São Paulo: Faculdade de Higiene e Saúde Pública. 1962;1.
34. Mondet B. Application de la méthode à la détermination de l'âge physiologique des *Aedes* (Diptera: Culicidae) vecteurs de fièvre jaune. Rev. Ann Soc Entomol Fr (N.S.). 1993; 29:61-76.
35. Tyndale-Biscoe M. Age-grading methods in adult insects: a review. Rev. Bull Entomol Res. 1984; 74:34-77.
36. Silva M Retal. Histórico da Ocupação e Uso da Terra na Microbacia do Córrego do Sapo, em Jataí-GO. Rev. Intergeo: Interações no Espaço Geográfico. Departamento de Geografia do ICHS. 2002; Rondonópolis-MT.
37. Tauil PL. Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. Caderno de Saúde Pública. 2002; 18:867-71.
38. Silva AA, Miranda CF, Ferreira JR, Araújo EJ de A. Fatores sociais e ambientais que podem ter contribuído para a proliferação de dengue em Umuarama, Estado do Paraná. Rev. Acta Scientiarum, Health Sciences. 2003; 25(1):81-3.
39. Gómez FE, Suárez CMH, Cárdenas RC. Factores que modifican los índices larvários de *Aedes aegypti* em Colima, México. Rev. Panamericana de Salud Publica. 2001; 10(1):6-12.

40. Tilak R, Gupta MV, Suryam MV, Yadav JD, Gupta BKKD. A laboratory investigation into oviposition responses of *Aedes aegypti* to some common house hold substances and water from specific larvae. *Rev. Medical Journal Armed Forces India*. 2004; 61:227-9.
41. Karina RLJC, Pedro LT. Risco de reintrodução da febre amarela urbana no Brasil. *Rev. Epidemiol. Serv. Saúde*. 2017; 26(3):617-20.
42. Fernández MCM, Flores YH, Nuviola DL. Spatial distribution and mainly breeding sites of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Luanda, Angola. *Central Annals of Community Medicine and Practice*. *Rev. Sci Med central*. 2017; 3(1): 1-3.
43. Brasil, Departamento de Informática do SUS - DATASUS. Informações de Saúde, Epidemiológicas e Morbidade: banco de dados. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defetohtm.exe?sinanet/cnv/febreamarelabr.def>> Acesso em: 05 out. 2019.
44. Mascheretti M, Tengan CH, Sato HK, Suzuki A, Souza RP de, Maeda M, Brasil R, Pereira M, Tubaki RM, Wanderley DMV, Fortaleza CMCB, Ribeiro AF. Febre amarela silvestre: reemergência de transmissão no estado de São Paulo, Brasil, 2009. *Rev Saúde Pública*. 2013; 47(5):881-9.
45. Rutkowski K, Ewan PW, Nasser SM. Administration of yellow fever vaccine in patients with the allergy. *Rev. Inter. Archives of Allergy and Immunology*. 2013; 161(3):274-8.
46. Vasconcelos PFC, Luna EJ, Galler R, Silva LJ. Serious adverse events associated with yellow fever 17D vaccine in Brazil: are part of two cases. *Rev. Lancet*. 2001; 358:91-7.
47. Lindsey NP, Rabe IB, Miller ER, Fischer M, Staples JE. Adverse event reports following yellow fever vaccination, 2007-2013. *Rev. Journal of Travel Medicine*. 2016; 23(5):1-6.
48. Staples JE, Bocchinir JRJA, Rubin L, Fischer M. Yellow fever vaccine booster doses: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Rev. MMWR Morb Mortal Wkly*. 2015; 64(23):647-50.
49. Bearcroft WGC. The histopathology of the liver of yellow fever infected Rhesus monkeys. *Journal Pathology of Bacteriology*. 1957; 74:295-303.
50. Hall WC, Crowell TP, Watts DM, Barros VLR, Kruger H, Pinheiro FP, Peters CJ. Demonstration of yellow fever and dengue antigens in formalin-fixed paraffin-embedded human liver by immunohistochemical analysis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1991; 45:408-17.
51. Lanciotti RS, Calisher CH, Gubler DJ, Chang GJ, Vorndam V. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Journal of Clinical Microbiology*. 1992; 30: 545-551.

52. Kuno G, Gomez I, Gubler DJ. Detecting artificial antidengue IgM complexes using a enzyme linked immunosorbent assay. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1987;36:153-159.
53. Brés PLJ. Acentury of progressin combating yellow fever. *Bulletinof the World Health Organization*. 1986; 64:775-786.
54. Robertson SE. The immunological basis for immunization series: Yellow fever. World Health Organization (Document WHO/EPI/ GEN/93.18).1993;Geneva.
55. Oudart JL, Rey M. Protéinurie, protéinémie et transaminasémies dans 23 cas de fievre jaune confirmée. *Bulletin of the World Health Organization*. 1970; 42: 95-101.
56. Vasconcelos PFC. Febre amarela: reflexões sobre a doença, as perspectivas para o século XX leoriscodare urbanização.*Rev.Bras.Epidemiol*.2002;5(2): 244-58.
57. Monath TP. Yellow fever: a medically neglected infectious disease. *Reviews of Infectious Diseases*. 1987; 9:165-175.
58. FigueiredoITM.Febres hemorrágicas por vírus no Brasil.*Revistada Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2006; 39(2):203-210.
59. Monath TP, Vasconcelos PFC. Yelow fever. *J Clin Virol*. 2015;64:160-73.
60. Monath TP. Treatment of yellow fever. *Rev. Antiviral Res*. 2008; 78(1):116-24.