

Febre amarela pós-vacinal em hospital pediátrico na Amazônia Ocidental

Yellow fever after vaccination in pediatric hospital of the western amazon

Socorro Elizabeth Souza¹, Eluan Albuquerque de Lima², George Pereira Sampaio³, Mariane Rodrigues Wanderley⁴, Martoni Moura e Silva⁵, Solino de Matos Neto⁶, Thereza Racquel Moura Baptista de Mello⁷

RESUMO

A febre amarela é uma doença infecciosa não contagiosa, transmitida ao homem mediante picada de insetos hematófagos. No Brasil, a notificação de eventos adversos graves associados com a vacina 17D para esta doença ainda é baixa. O presente caso, um achado fortuito, é o primeiro oriundo do Estado do Acre, em que o paciente evoluiu de forma grave, sendo evidenciado acometimento do fígado e rins. Após vacinação para febre amarela em 2010, uma criança, com sintomatologia suspeita de febre amarela, faleceu cinco dias após a admissão

hospitalar. A necropsia, após duas coletas de tecido hepático, evidenciou no estudo histopatológico, hepatite aguda maciça com necrose e apoptose acentuada. A imunohistoquímica para febre amarela foi positiva. Diante deste caso, verifica-se a necessidade de uma maior atenção aos eventos adversos que as vacinas para febre amarela podem provocar.

Descritores: Febre amarela. Vacina contra febre amarela. Doença

ABSTRACT

Yellow fever is an infectious disease is not contagious, transmitted to humans by the bite of blood-sucking insects. In Brazil, notification of serious adverse events associated with the 17D vaccine for this disease is still low in Brazil. The present case, a fortuitous finding, is the first from the state of Acre, in which the patient developed severe form, evidencing involvement of the liver and kidneys. After vaccination for yellow fever in 2010 in the state of Acre, Brazil, a child with symptoms of suspected yellow fever, died five days after

admission. A necropsy, two collections of liver tissue was evidenced in histopathological acute hepatitis with massive necrosis and apoptosis sharp, immunohistochemistry was positive for yellow fever. Before this case, there is a need for further attention to adverse events that vaccines for yellow fever may result.

Descriptors: Yellow fever. Yellow fever vaccine. Disease

¹ Médica Pediatra. Preceptora da Residência Médica de Pediatria do Estado do Acre. Especialização em Programa de Especialização em Pediatria Clínica USP/SP. Docente da Universidade Federal do Acre na disciplina de Pediatria. Rio Branco (AC). Email: elizaped@hotmail.com

² Graduando de Medicina da Universidade Federal do Acre. Rio Branco (AC). Email: eluan89@yahoo.com.br

³ Graduando de Medicina da Universidade Federal do Acre. Rio Branco (AC). Email: giorgesampaio@hotmail.com

⁴ Graduando de Medicina da Universidade Federal do Acre. Rio Branco (AC). Email: mariane_nobrega@hotmail.com

⁵ Médico Infectologista, Preceptor da Residência Médica de Infectologia do Estado do Acre. Chefe da enfermagem de Infectologia do Hospital das Clínicas do Acre. Rio Branco (AC). Email: dr.martoni@terra.com.br

⁶ Graduando de Medicina da Universidade Federal do Acre. Rio Branco (AC). Email: solinoneto@hotmail.com

⁷ Graduando de Medicina da Universidade Federal do Acre. Rio Branco (AC). Email: tquel@gmail.com

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

George Pereira Sampaio- Avenida Norte, 429. Apt: 09, Conjunto Tucumã II. Bairro: Distrito Industrial, Rio Branco (AC)
Email: giorgesampaio@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A febre amarela (FA) é uma doença infecciosa não contagiosa, transmitida ao homem mediante picada de insetos hematófagos.¹ O vírus da FA pertence ao gênero *Flavivirus* (*Flavus* = amarelo) da família *Flaviviridae*, mede cerca de 25 a 30 nm de diâmetro, possui um envoltório conhecido como envelope que é originário da célula hospedeira, onde o vírus se reproduziu.²

A doença ocorre sob duas modalidades epidemiológicas: silvestre e urbana. A diferença entre as mesmas está na natureza dos transmissores e dos hospedeiros vertebrados.¹ A febre amarela silvestre é uma zoonose, que tem como vetor os mosquitos do gênero *Haemagogus*, sendo o *H. janthinomys* a espécie que mais se destaca na manutenção do vírus no Brasil. Ela ocorre em macacos, no entanto o homem pode ser infectado acidentalmente ao penetrar no ciclo enzoótico natural. A forma silvestre representa uma séria ameaça às populações rurais e um risco permanente para a introdução do vírus na zona urbana infestadas pelo *Aedes aegypti*.³

No Estado do Rio Grande do Sul, no período de Outubro de 2008 até 27 de Abril de 2009, foram notificados cerca de 727 eventos envolvendo a morte de primatas que totalizaram 1.602 animais, distribuídos em 136 municípios. Após um estudo laboratorial foi confirmada a circulação do vírus da febre amarela silvestre em 57 municípios e em 33 deles, o evento foi classificado como epizootia por febre amarela confirmada por vínculo epidemiológico.⁴

Os três últimos casos relatados de transmissão urbana de FA silvestre foram na cidade de Sena Madureira, estado do Acre, no ano de 1942. Embora não tenha ocorrido nenhum relato de transmissão urbana no Brasil desde então, há presença de uma grande população susceptível residente nas chamadas áreas endêmicas ou de risco, um número considerável de não vacinados e índices elevados de infestação do *A. aegypti* nas cidades. Tais condições representam fatores que contribuem para um risco elevado de reurbanização da doença no Brasil.⁵

Em resposta a esse risco, o Ministério da Saúde tem intensificado por meio de campanhas, a vacinação da população susceptível e a revacinação para pessoas não vacinadas nos últimos dez anos. Além disso, vem orientando os serviços de saúde para que notifiquem às autoridades sanitárias os casos suspeitos e recomendando a realização do controle de criadouros do *A. aegypti*.³

No Brasil, as áreas de risco endêmicas e epizooticas ou de emergências, incluem as regiões Norte, Centro-Oeste, o Estado do Maranhão e mais a parte ocidental dos Estados da Bahia, Minas Gerais, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul (Figura 1). A doença ocorre geralmente nas

peças que adentram na floresta, ocorrendo principalmente no sexo masculino com idade variando entre 14 e 35 anos, devido a maior exposição e não a uma susceptibilidade ao vírus.⁶

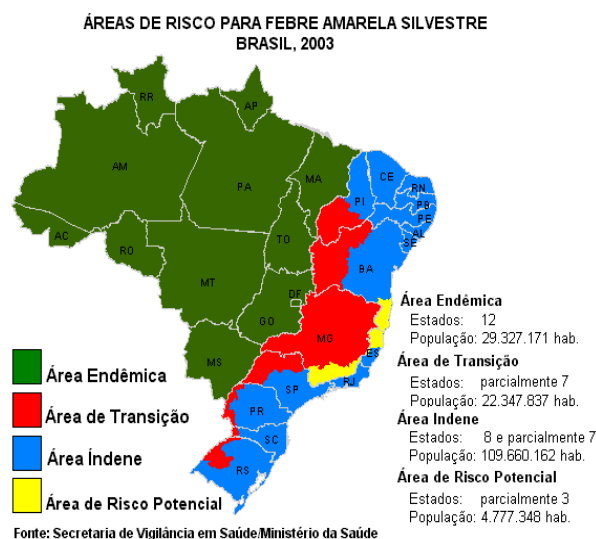


Figura 1 – Áreas de Risco para Febre Amarela Silvestre.

Após a introdução do vírus amarílico na circulação pela picada do transmissor, em poucas horas o vírus atinge os linfonodos regionais e desaparece da circulação nas 24 horas seguintes. Nos linfonodos, o vírus amarílico infecta preferencialmente células linfóides e macrófagos, realizando o ciclo replicativo. Posteriormente, com a liberação das partículas virais pelas células, elas são levadas pelos vasos linfáticos até a corrente sanguínea, iniciando o período de viremia, e pela via hemática, atinge o fígado.⁷ O acometimento do fígado apresenta-se, geralmente, com necrose médio-zonal.⁸ Dentro da área necrosada observam-se discreto infiltrado inflamatório, com predomínio de células mononucleares, restos celulares e vários tipos e graus de lesões degenerativas, sendo considerada mais comum a degeneração hialina, acidófila dos hepatócitos conhecida como corpúsculo de Councilman-Rocha Lima, embora não seja considerada como patognomônica.⁷

Por ser uma doença infecciosa viral aguda de curta duração, pode ocorrer sob formas oligossintomáticas e até formas fulminantes, em que os sintomas clássicos de icterícia, albuminúria e hemorragias estão presentes.⁹

Nas formas leve e moderada, a sintomatologia observada revela-se incomum e confunde-se com a encontrada em outras doenças infecciosas, comuns em áreas endêmicas, entre as quais as mais importantes são a malária, as hepatites virais, a febre tifóide e a mononucleose infecciosa. Na forma grave o quadro clínico inicia-se abruptamente com febre elevada, geralmente persistente, com cefaleia intensa, mialgia e prostração. Nesta forma, a cefaleia se intensifica, dores musculares se generalizam, tornando-se evidente o sinal de Faget, que é à dissociação entre a temperatura corporal e a

frequência cardíaca do paciente, apresentando febre alta com bradicardia. Outras queixas como náuseas e vômitos podem estar presentes. Há icterícia franca, albuminúria persistente e por vezes acompanhada de oligúria. Descrevem-se hemorragias, especialmente hematêmese. Esta forma cursa por até sete dias, usualmente por cinco dias.⁹

A FA pode ser prevenida pela vacina anti-amarelíca, que constitui-se de vírus vivos atenuados da linhagem 17D, mais sacarose, glutamato, sorbitol, gelatina bovina, eritromicina e kanamicina produzidos e disponibilizados pela Fundação Oswaldo Cruz – Bio-Manguinhos. A recomendação é que ela seja aplicada a partir dos nove meses de idade para residentes ou visitantes de áreas endêmicas, áreas de transição e de risco potencial para febre amarela¹⁰ (Figura 2). Uma única aplicação da amostra 17D protege por dez anos, quando se recomenda a revacinação.¹¹

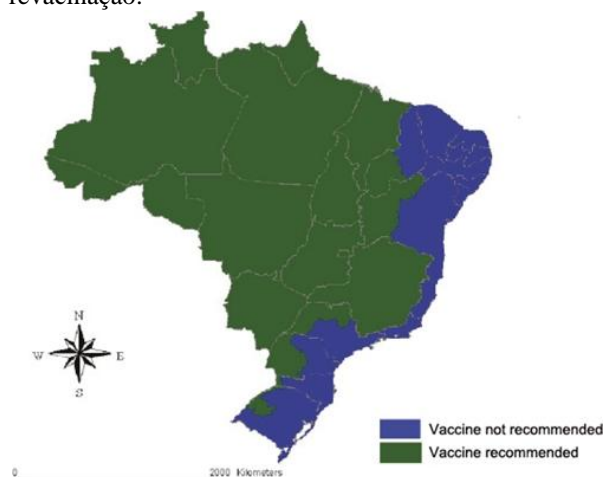


Figura 2- Regiões recomendadas de vacinação para febre amarela no Brasil. Fonte: SVS/MS, Brasil.

As vacinas para FA 17D [17D-204 e 17DD] são bem toleradas e causam uma taxa muito baixa de eventos adversos pós-vacinação.¹² No período entre 2001 e 2003, foram notificados 172 casos com eventos adversos associados à vacina, com gravidade variando de reações no local da aplicação à falência de múltipla de órgãos com morte. Todos foram encaminhados ao Sistema de Informação de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-EAPV) do Programa Nacional de Imunizações. Em comparação com o número de doses aplicadas naquele triênio, observou-se uma frequência de 7,6 eventos por milhão de doses. No entanto, essas taxas foram baseadas em notificações espontâneas que provavelmente distorcem a real frequência de tais eventos, ora subestimando ora superestimando.

Nos Estados Unidos no período de 1990 a 1998 a taxa de eventos não graves foi de 38,5 casos por milhão de doses.¹⁰ Apesar do perfil de segurança dessas vacinas, relatos de eventos adversos graves associados à vacinação, vêm sendo descritos na literatura, incluindo reações alérgicas graves, doença neurotrópica e viscerotrópica.¹³ Somente 21 casos de encefalite pós-vacinal foram registrados desde a

implementação do sistema em 1.945 no Brasil, com a taxa de 0,5 a 4 casos por 1.000 vacinados em crianças menores de nove meses e de 1 por 8 milhões naqueles com nove meses ou mais.

Recentemente, ocorreu na cidade de Goiânia Estado de Goiás e de Americana Estado de São Paulo, dois eventos adversos fatais com uma síndrome clínica inesperada. Ambos pacientes eram jovens, receberam a vacina e desenvolveram complicações graves que até então, não eram reconhecidas como eventos adversos associados com a vacina.¹⁴

Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento desses eventos adversos graves permanecem ainda desconhecidos. No entanto, hipóteses distintas têm sido usadas para explicar tais eventos, incluindo as características virais e do hospedeiro. Acredita-se que fatores do hospedeiro, principalmente sua resposta imune diante do vírus da vacina, sejam os principais causadores do seu desenvolvimento.¹⁵ Diante do exposto, o objetivo do presente estudo foi evidenciar um caso de FA após a utilização da vacina em uma criança no estado do Acre-Brasil.

MATERIAL E MÉTODO

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, um ano, deu entrada na unidade de pronto-atendimento com queixa de febre há quatro dias acompanhada de queda do estado geral e lesões na boca.

Em Novembro de 2010, foi inferida a hipótese de um caso suspeito de FA pós-vacinal na Unidade de Terapia Intensiva [UTI] do Hospital da Criança de Rio Branco, Acre.

O diagnóstico somente foi concluído em biópsia do fígado *post mortem*, em que a imunohistoquímica para FA foi positiva, e ainda no estudo histopatológico evidenciou-se hepatite aguda maciça com necrose e apoptose acentuada, embora o isolamento do vírus em cultivo de células tenha sido negativo.

Esta criança recebeu diagnóstico inicial de estomatite, recebendo alta hospitalar com prescrição médica contendo cefalexina, cetoprofeno e nistatina solução oral. No entanto, não apresentou melhora do quadro, evoluindo com sonolência, presença de sangramento na boca e nas fezes. No dia seguinte, após a sua admissão, ao exame físico, a paciente apresentava-se taquipnéica, comatosa, com melena, hematêmese e oligúria. Foram solicitados exames laboratoriais que revelaram hemoglobina 8,3g/dl, hematócrito 24%, leucócitos 12.400mm³, 7% bastões, 52% segmentados, 36% linfócitos, 5% monócitos, plaquetas 47.000mm³, ureia: 196mg/dl, creatinina: 1,7mg/dl, sódio: 121mmol/l, potássio: 6,8mmol/l, cloro: 91mmol/l, magnésio: 2,8mg/dl, AST: 2.405U/l, ALT: 11.603U/l, bilirrubina indireta: 1,1mg/dl, bilirrubina direta: 3,51mg/dl, DHL: 1.523U/l, tempo de sangramento: quatro minutos, tempo de

coagulação: incoagulável, TAP: incoagulável. Também foram coletadas amostras de sangue para pesquisa de plasmódio e teste rápido para dengue, ambos resultaram negativos.

Foi realizada intubação orotraqueal e acionado o serviço de cirurgia para passagem do cateter de TENKOF para diálise peritoneal. A paciente foi então, transferida para UTI Pediátrica com diagnóstico de insuficiência hepática e renal.

Em seguida, foi submetida à ventilação artificial, diálise peritoneal, antibioticoterapia de largo espectro, fármacos vasoativos [dobutamina e noradrenalina], plasma fresco congelado e infusão de plaquetas. Para melhor investigação foram solicitadas sorologias para dengue, leptospirose, hepatites virais, citomegalovírus, toxoplasmose e febre amarela, além de uma hemocultura. Todas as sorologias foram negativas e na hemocultura não foi isolado nenhum agente.

A paciente foi avaliada pelo infectologista que levantou hipóteses de hepatite aguda fulminante, dengue hemorrágica, leptospirose, febre amarela pós-vacinal e meningococcemia.

Feita nova investigação com a mãe, ela informou que a criança havia tomado vacina contra febre amarela no dia 03/11/2010 [lote 090VFA074Z do laboratório Biomanguinhos/ Fiocruz], e após cinco dias evoluiu com febre e sintomas de resfriado. Informou ainda que, nesta ocasião ela procurou atendimento em um posto de saúde da família, onde foi realizado um hemograma. Apesar do resultado ter apresentado padrões de normalidade, foi prescrito amoxicilina por sete dias. Após 24h da suspensão da medicação reiniciou quadro de febre alta acompanhado de sonolência, momento em que a mãe procurou o serviço público de emergência [UPA].

Em 23/11/2010 foi feita notificação como provável evento adverso temporalmente associado à vacina de FA. Foram coletadas amostras de sangue e enviadas ao Laboratório Central do Estado [LACEN], conforme o protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

Na UTI a criança evoluiu com deterioração clínica, falecendo no dia seguinte. Imediatamente após o óbito foram coletadas duas amostras de tecido hepático por punção e enviadas ao LACEN, laboratório referência do Ministério da Saúde. Os resultados foram isolamento de vírus em cultivo de células negativo, imunohistoquímica para febre amarela positiva e no histopatológico hepatite aguda maciça com necrose e apoptose acentuada.

DISCUSSÃO

A vacina contra a FA é administrada por via subcutânea e a manifestação mais frequentemente relatada é a dor no local autolimitada, de intensidade leve ou moderada no local de aplicação, que normalmente tem a duração de cerca de dois dias. Também são comuns a febre, cefaleia e mialgia pós

vacinal. No entanto, reações de hipersensibilidade como erupção cutânea, urticária e reações anafiláticas, manifestações neurológicas como a encefalite são possíveis eventos adversos.¹⁶ Mesmo assim, a incidência de tais eventos graves é considerada baixa no Brasil.

Estudos de eficácia e imunogenicidade realizados no Brasil e no mundo, afirmam que a vacina é altamente imunogênica, conferindo imunidade em 95% a 99% dos vacinados, que é bem tolerada e raramente associada com eventos adversos graves.¹⁶ Acredita-se que a baixa frequência de eventos adversos sistêmicos após a vacinação, é devido à relativa restrição imposta ao vírus a sua replicação.¹⁷

Pacientes idosos, história de doença do timo e imunossupressão são considerados predispostos para o desenvolvimento de eventos adversos graves. Entretanto, vários estudos com fatores de risco desconhecidos foram relatados, sugerindo o envolvimento de outras características imunológicas como responsáveis no surgimento de tais eventos.

Em um estudo europeu, observou-se o aparecimento de um conjunto de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas diferentes dos conjuntos de citocinas liberadas a partir de indivíduos vacinados que não experimentaram efeitos secundários.¹⁵ Em outra pesquisa em que o paciente desenvolveu um caso suspeito de doença viscerotrópica com encefalite, foi observado uma diminuição do nível de expressão de Fc-γR em monócitos (CD16, CD32 e CD64), juntamente com níveis aumentados de células NK T, células T ativadas (CD4+ e CD8+) e linfócitos B. Além disso, níveis elevados de citocinas plasmática, juntamente com citocinas intracitoplasmáticas no interior das células, achados que reforçam ainda mais a possibilidade de características imunológicas estarem envolvidas.¹⁸

A liberação de algumas citocinas específicas após a vacinação da FA, tais como a IL-6, IL-8, GRO, MIG, MCP-1, TGF – beta1, TNF – beta e RANTES podem desempenhar papéis importantes no desenvolvimento e na gravidade dos eventos adversos associados à vacina. No entanto, os papéis das várias citocinas e quimiocinas na patogênese da FA pós-vacinal precisam ser melhores esclarecidos, principalmente no que diz a respeito da ativação de células endoteliais e sua relação com vasculopatia.

Alguns autores consideram que a reversão do vírus da vacina 17D para uma forma mais virulenta, e outras mutações genéticas não parecem ser as causas prováveis desses eventos, essa hipótese se baseia que o vírus isolado em pacientes com eventos adversos graves raramente mostraram uma sequência de nucleotídeos diferentes da cepa da vacina.¹⁹ Entretanto, outros autores encontraram em seu estudo, em um de seus pacientes, uma variabilidade antigênica do vírus da vacina 17D, com várias mutações polimórficas, duas das quais levam a alterações de aminoácidos na proteína de membrana e de envelope,

tais alterações podem produzir fenótipos com o aumento da neurovirulência.¹⁷

A vacina da FA é preparada a partir de vírions do vírus principal, da cepa 17D a uma nível de passagem fixa, todavia esses vírions não são derivados de um único clone. Dentro da população dominante de vírions da vacina 17D, subpopulações de vírions menores podem existir, potencialmente incluindo espécies de reduzida ou atenuação alterada. Replicação seletiva desses vírions em um hospedeiro suscetível pode levar a doença, revelando os potenciais de neurotropismo e viscerotropismo do vírus original.¹⁷

Recentemente uma rara e grave complicação foi descrita envolvendo vacinas de diferentes fabricantes e cepas. O quadro clínico se assemelha à FA selvagem com início na primeira semana após a vacinação, de febre, astenia, icterícia, oligúria, instabilidade cardiovascular, hemorragia e necrose hepática (na autópsia), trata-se da doença viscerotrópica aguda (DVA).¹⁶

Esta, inicialmente era denominada como uma síndrome constituída por febre e falência de múltiplos órgãos. Nesta, ocorre uma proliferação e disseminação do vírus vacinal através dos tecidos do hospedeiro.²⁰

Pacientes com DVA tipicamente desenvolvem febre e outros sinais e sintomas inespecíficos, incluindo mal-estar, cefaleia, mialgias, náuseas, vômitos ou diarreia dentro de uma semana de vacinação. Com a progressão da doença, a icterícia e alterações laboratoriais podem ocorrer, como trombocitopenia, elevação das aminotransferases, bilirrubina total e creatinina. Leucopenia ou leucocitose podem está presentes, dependendo do estágio e gravidade da doença. Pessoas com casos graves podem desenvolver hipotensão arterial, hemorragias, insuficiência renal necessitando de hemodiálise e insuficiência respiratória necessitando de ventilação mecânica. Manifestações menos frequentes incluem rabdomiólise, coagulação intravascular disseminada. Não existe tratamento específico para a DVA, sendo portanto, somente de suporte.²⁰

Em Fevereiro de 2010, um total de 57 casos de DVA foram relatados para o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de 14 países (Austrália, Bélgica, Brasil, China, Colômbia, Equador, França, Alemanha, Japão, Peru, Espanha, Suíça, Reino Unido e Estados Unidos). Com base na análise dos casos dos quais estão disponíveis, a DVA ocorreu somente em indivíduos vacinados pela primeira vez, não há casos em pessoas que receberam doses de reforço.²⁰ Nos Estados Unidos da América [EUA] foram registrados quatro casos e três óbitos nos anos de 1996 e 1998. No Brasil, foram notificados oito casos, com sete óbitos no período de 1999 a 2007.²¹

O presente caso, um achado fortuito, foi o primeiro oriundo do Estado do Acre, em que o paciente evoluiu de forma grave, sendo evidenciado acometimento do fígado e rins. Considerando as alterações clínicas e

laboratoriais, como febre, melena, hematemese, oligúria, diminuição do nível da consciência, alterações significativas das aminotransferases, uréia, creatinina, bilirrubinas totais e frações, provas de coagulação, dentre outros, pode-se sugerir fortemente que se trata de mais um caso de FA pós-vacinal com eventos adversos graves que evoluiu para óbito. Os achados observados no histopatológico e na imunohistoquímica do tecido hepático, hepatite aguda maciça com necrose e apoptose acentuada, com positividade para FA sugerem a hipótese de DVA, reforçando ainda mais a gravidade deste caso.

A importância deste relato deve-se ao fato de terem sido descritos no mundo poucos casos de DVA, no Brasil somente oito casos foram notificados, com sete óbitos, no período de 1999 a 2007, sendo imperativo o questionamento se a prevalência é realmente baixa ou se pode estar havendo subnotificação dos casos.

Diante deste caso, verifica-se a necessidade de uma maior atenção aos eventos adversos que as vacinas para FA podem provocar. A vigilância dos casos de óbitos e os atendimentos de eventos adversos devem ser mais bem investigados e relatados pelos profissionais de saúde, para que ocorra um melhor entendimento da fisiopatologia dos eventos desencadeadores da FA pós-vacinal. Dessa forma, pode-se instituir protocolos específicos para a detecção precoce dos eventos adversos por parte dos profissionais responsáveis, melhorando assim a condução desses casos e seus desfechos.

CONCLUSÃO

Após revisão da literatura, conclui-se que apesar de existirem relatos de eventos adversos graves associados com a vacina 17D em todo mundo, pode-se dizer que a vacina é altamente imunogênica e segura, a mesma deve ser utilizada como forma de prevenção para a FA, principalmente nas regiões endêmicas. A idade avançada, doenças do timo e a imunossupressão, são consideradas fatores de risco, que quando associados com a vacinação para a FA, têm o potencial de desencadarem eventos adversos graves, mas que por si só não contraindicam a vacinação, devendo assim analisar criteriosamente a relação do custo benefício nestes pacientes.

REFERENCIAS

1. Barrett ADT. Yellow fever vaccines. *Biologicals*.1997;25:17-25.
2. Costa ZGA, Oliveira RC, Tuboi SH, Silva MM, Vasconcelos PFC. Redefinição das áreas de risco para febre amarela silvestre no Brasil. *Rev Soc Bras Bras Med Trop*. 2002;35(supl I):84.

3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Febre Amarela. Brasília. MS; 2004.
 4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Febre Amarela Silvestre, Rio Grande do Sul, 2008-2009. MS; 2009.
 5. Melo AB, Silva MPC, Magalhães MCF, et al. Description of a Prospective 17DD Yellow Fever Vaccine Cohort in Recife, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2011 Oct;85(4):739-47.
 6. Vasconcelos PFC. Febre amarela: reflexões sobre a doença, as perspectivas para o século XXI e o risco da reurbanização. *Rev Bras Epidemiol.* 2002; 5(2):244-58.
 7. Vasconcelos PFC. Febre amarela. Sociedade Brasileira de Pediatria, Rio de Janeiro; 2000.
 8. Pinheiro FP, Travassos da Rosa APA, Moraes MAP. An epidemic of yellow fever in central Brazil, 1972-1973. Ecological studies. *Am J Trop Med Hyg.* 1981Jan;30(1):204-11.
 9. Kerr JA. The clinical aspects and diagnosis of yellow fever. In: Strobe GK (ed) *Yellow fever*, McGraw-Hill, New York; 1951.
 10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
 11. Chan RC, Penney DJ, Little D, Carter IW, Roberts JA, Rawlinson WD. Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. *Lancet.* 2001 Jul 14;358(9276):121-2.
 12. Monath TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis.* 2001 Aug;1(1):11-20.
 13. Lindsey NP, Schroeder BA, Miller ER, Braun MM, Hinckley AF, Marano N et al. Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine.* 2008 Nov 11;26(48):6077-82.
 14. Vasconcelos PF, Luna EJ, Galler R, Silva LJ, Coimbra TL, Barros VL et al. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet.* 2001 Jul 14;358(9276):91-7.
 15. Bae HG, Domingo C, Tenorio A, de Ory F, Munoz J, Weber P et al. Immune response during adverse events after 17D-derived yellow fever vaccination in Europe. *J Infect Dis.* 2008;197(11): 1577-84.
 16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Eventos Adversos Pós-Vacinação 2005. Brasília: MS; 2005.
 17. Martin M, Tsai TF, Cropp B, Chang GJ, Holmes DA, Tseng J et al. Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of four cases. *Lancet.* 2001 Jul 14;358(9276):98-104.
 18. Silva ML, Espírito-Santo LR, Martins MA, Silveira-Lemos D, Peruhype-Magalhães V, Caminha RC et al. Clinical and immunological insights on severe, adverse neurotropic and viscerotropic disease following 17D yellow fever vaccination. *Clin Vaccine Immunol.* 2010 Jan;17(1):118-26.
 19. Engel AR, Vasconcelos PFC, McArthur MA, Barrett AD. Characterization of a viscerotropic yellow fever vaccine variant from a patient in Brazil. *Vaccine.* 2006 Apr 5;24(15):2803-9.
 20. Staples JE, Gershman M, Fischer M; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2010 Jul 30;59(RR-7):1-27.
- Brasil. Ministério da Saúde. Vigilância Epidemiológica. Guia de Vigilância Epidemiológica. 7ª ed. Brasília – DF: MS; 2010.