

Febre amarela: uma trilha inacabada

Yellow fever: an unfinished trail

Terezinha Marta Pereira Pinto Castiñeiras (MD, PhD)

Professora Associada do Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil.

Diretora do Núcleo de Enfrentamento e Estudos de Doenças Infecciosas Emergentes e Reemergentes (NEEDIER), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil.

Membro da Equipe Médica do Centro de Informação para Viajantes (Cives), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil.

Luciana Gomes Pedro Brandão (MD, PhD)

Pesquisadora do Laboratório de Pesquisa em Imunização e Vigilância em Saúde (LIVS), Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz (RJ), Brasil.

Guilherme Sant'Anna de Lira (MD)

Doutorando do Programa de Pós-graduação em Imunologia e Inflamação, Instituto de Microbiologia Professor Paulo de Góes, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil.

Médico da Equipe do NEEDIER - UFRJ

Correspondência

Terezinha Marta Pereira Pinto Castiñeiras

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Avenida Carlos Chagas Filho, 791 - Cidade Universitária

Rio de Janeiro-RJ CEP: 21941-599

E-mail: tmartapc@medicina.ufrj.br

RESUMO

A febre amarela (FA) é uma infecção aguda causada por um flavivírus transmitido principalmente por mosquitos dos gêneros *Haemogogus*, *Sabethes* e *Aedes* que afetam humanos e primatas não humanos (PNH). A doença é endêmica e enzoótica em várias regiões tropicais nas Américas e na África, com surtos periódicos. Na sua forma mais grave, causa febre hemorrágica com alta taxa de letalidade (20% a 50%). Apesar de existir uma vacina segura e eficaz desde 1937, a existência do ciclo silvestre de transmissão envolvendo mosquitos e PNH torna a erradicação inviável. Nos últimos anos, surtos explosivos vêm sendo documentados na África e América do Sul. O risco de epidemias, especialmente em ambientes urbanos densamente povoados, aumentou substancialmente devido à reinvasão do *Aedes aegypti* em áreas urbanas, à urbanização rápida e desorganizada, à intensa mobilidade populacional e à diminuição da cobertura vacinal. É importante ressaltar que as pessoas que viajam para regiões endêmicas representam uma população em risco de exposição ao vírus da FA, e uma vez infectadas podem contribuir para a disseminação da doença para áreas não endêmicas. A vacinação é recomendada para pessoas com mais de 9 meses de idade que moram ou que viajam para áreas endêmicas. Os eventos recentes de reemergência da doença reforçam a relevância da FA como uma grave ameaça para a saúde humana e a necessidade de uma melhor compreensão e monitoramento da doença.

Palavras-chave: Arboviroses; Febre amarela; Vírus da febre amarela; Flavivírus; Vacina da febre amarela; Medicina de viagem.

ABSTRACT

Yellow fever (YF) is an acute hemorrhagic flavivirus infection that is transmitted primarily by mosquitoes of the *Haemogogus*, *Sabethes* and *Aedes* genera, and affects humans and non-human primates (NHP). The disease is endemic and enzootic in several tropical regions in the Americas and Africa, with periodic upsurges and outbreaks. In its most severe form, it causes a hemorrhagic fever which has a high (25-50%) case-fatality rate. Besides the availability of safe and effective vaccines since 1937, the existence of a sylvatic cycle of transmission involving wild mosquitoes and NHPs makes eradication impractical. In recent years, explosive outbreaks have been documented in Africa and South America. The risk of major YF epidemics, especially in densely populated urban settings, has greatly increased due to reinvasion of urban settings by *Aedes aegypti*, rapid urbanization, intense population mobility, and waning immunization coverage. Importantly, people traveling to endemic regions represent a population at risk for YF virus exposure, and once infected, may contribute to disease spread to non-endemic areas. Vaccination is recommended for aged 9 months and older who live in or travel to endemic areas. The unusual resurgence events emphasize the relevance for considering YF as a serious threat to human health as well as the need to better understand and monitor the disease.

Keywords: Arboviroses; Yellow fever; Yellow fever virus; Flavivirus; Yellow fever vaccine; Travel Medicine.

1. INTRODUÇÃO

A febre amarela (FA), primeira febre hemorrágica descrita, é uma doença viral aguda, potencialmente fatal, transmitida por mosquitos

infectados. O vírus da febre amarela (VFA) teve origem na África e chegou ao Novo Mundo através do tráfico de escravos, com a primeira epidemia nas Américas relatada na península de Yucatán, em 1648.⁽¹⁾ Historicamente, a FA foi uma das grandes causas de morte por doenças infecciosas da humanidade. Epidemias de FA dizimaram milhares de pessoas na Europa, na África e nas Américas, contribuíram para o fracasso de missões militares e interromperam importantes projetos de engenharia, como as primeiras tentativas de construção do Canal do Panamá. Apesar da disponibilidade de uma vacina segura e altamente eficaz desde a década de 1930, a FA persiste como doença relevante para a saúde pública, afetando cerca de 80 mil a 170 mil pessoas por ano em regiões tropicais da África e da América do Sul, com 29 a 60 mil óbitos, a maior parte na África.⁽²⁾ Adicionalmente, representa um risco considerável para os viajantes não vacinados que viajam para áreas endêmicas.

Os aumentos recentes na densidade e distribuição do vetor urbano, o *Aedes aegypti*, bem como a intensificação da mobilidade da população intensificam o risco de introdução e disseminação da FA em áreas de baixa cobertura vacinal que nunca haviam sido afetadas (emergência) ou se viram livres (reemergência) da doença há décadas. Os surtos recentes colocaram sob risco centenas de milhões de pessoas não vacinadas, demonstrando como a ameaça da febre amarela além das clássicas áreas

endêmicas tem sido subestimada⁽³⁾ e ressaltando a importância de desenvolver ferramentas eficazes na prática clínica e nas políticas de saúde pública.

2. ETIOLOGIA

O vírus da febre amarela (VFA) é um vírus RNA de fita simples, encapsulado, membro protótipo do gênero *Flavivirus*, da família *Flaviviridae* (do latim *flavus*, “amarelo”), um grupo de vírus que são transmitidos entre vertebrados por vetores artrópodes. A nível genômico, distinguem-se sete genótipos principais,⁽⁴⁾ representando a África Ocidental (dois), África Centro-Ocidental e Angola (três) e a América do Sul (dois). Apesar dos diferentes genótipos, o VFA é antigenicamente conservado, com um único sorotipo, o que é fundamental para a efetividade da vacina.

3. TRANSMISSÃO

A principal forma de transmissão do vírus da febre amarela é através da picada de fêmeas infectadas de mosquitos *Aedes* spp., *Haemagogus* spp. ou *Sabethes* spp.⁽⁵⁾ Ocasionalmente, foram documentados casos transmitidos por via perinatal, amamentação, transfusão de sangue e transmissão laboratorial.

A infecção do mosquito ocorre através da ingestão de sangue contaminado de seres humanos ou primatas não humanos (PNH). Cerca de 10 dias após (variando de 2 a 37 dias), em uma temperatura de 25°C,

o vírus passa a ser secretado na saliva e o vetor é capaz de transmitir o vírus para um hospedeiro suscetível durante um novo repasto. Esta fase no mosquito corresponde ao período de incubação extrínseco.

Tanto os seres humanos quanto os PNH apresentam viremia suficiente para infectar os mosquitos, e ambos são vulneráveis à infecção e ao adoecimento. Os mosquitos são os principais reservatórios do vírus, permanecendo infectados ao longo de toda a vida (1 a 3 meses)⁽⁶⁾ e transmitindo o vírus por via transovariana. Os ovos infectados dos mosquitos podem resistir à estação seca. Adicionalmente, a transmissão venérea nos mosquitos *Aedes* pode ter um papel na manutenção das arboviroses em períodos interepidêmicos.⁽⁵⁾ Na natureza, o vírus é mantido no ciclo enzoótico pelos mosquitos e os PNH, o que torna impraticável a erradicação da doença.

Três tipos de ciclos de transmissão foram bem caracterizados na febre amarela.⁽⁷⁾ No *ciclo silvestre*, a transmissão é feita por intermédio de mosquitos dos gêneros *Haemagogus* spp. e *Sabethes* spp. e perpetua-se através da infecção de PNH e da transmissão transovariana no próprio mosquito. Ocasionalmente, indivíduos suscetíveis (não vacinados) que entram em área de floresta por motivo de trabalho ou viagem podem adquirir a doença. No *ciclo intermediário* (savana), exclusivo da África, mosquitos semidomésticos que se reproduzem em árvores (como por exemplo *A. africanus*) infectam macacos e humanos

em áreas limítrofes de savanas, levando a uma transmissão constante de febre amarela entre mosquitos, PNH e seres humanos. O ciclo intermediário pode facilitar a disseminação da doença para áreas urbanas com maior densidade populacional. O *A. albopictus*, um vetor muito eficiente na transmissão da febre amarela, pode também desempenhar um papel de “vetor ponte” na ligação entre o ciclo intermediário e urbano.^(3,8) No *ciclo urbano*, um indivíduo infectado retornando da área de selva ou de savana introduz o vírus em áreas urbanas altamente povoadas, com alta densidade de *A. aegypti* e muitas pessoas suscetíveis. Nesse cenário, o mosquito infectado transmite febre amarela de pessoa para pessoa e grandes epidemias podem ocorrer.

4. EPIDEMIOLOGIA

a. Distribuição geográfica

A febre amarela é endêmica e intermitentemente epidêmica na África subsaariana e na América do Sul, onde 42 países são considerados endêmicos e de risco elevado para reemergência da FA, com possibilidade de surtos explosivos. Curiosamente, embora o principal vetor do VFA, o *A. aegypti*, seja amplamente distribuído na Ásia, não há registro de transmissão autóctone neste continente. Na Europa, até o momento presente, o vetor potencialmente implicado (*A. aegypti*) não se estabeleceu de forma persistente e, conseqüentemente, o risco de transmissão

nessa região não é significativo. Contudo, o *A. albopictus* está presente em várias partes da Europa e na América do Norte, e o risco de transmissão por esta espécie não pode ser completamente excluído.⁽⁹⁾

Durante a primeira metade do século 20, o controle dos mosquitos e a vacinação em massa eliminaram a transmissão do VFA em áreas urbanas. Entretanto, casos esporádicos de FA associados ao ciclo silvestre e pequenos surtos em áreas rurais continuavam sendo registrados.⁽¹⁰⁾ Nas décadas de 1960 e 1980, um aumento da atividade do VFA foi observado na África. Subsequentemente, surtos ocorreram na Argentina, no Paraguai e no sul do Brasil (2007-2009), em Uganda (2010) e no Sudão e na Etiópia (2012-2013).

Estima-se que a cada ano ocorram cerca de 109.000 casos graves de FA nas áreas endêmicas, com 51.000 óbitos.⁽¹¹⁾ Esses números provavelmente são subestimados, visto que a maioria dos casos de FA é leve e não diagnosticada ou ocorre em áreas remotas com acesso restrito a serviços de saúde. Ademais, a capacidade laboratorial limitada e os serviços precários de vigilância contribuem para a subnotificação em muitos países endêmicos.

Mais recentemente, surtos contínuos de FA vêm afetando áreas endêmicas na África Ocidental e nas regiões Sudeste e Sul do Brasil, aproximando-se perigosamente de áreas densamente povoadas. Casos graves, incluindo óbitos, têm sido relatados entre residentes não vacinados e viajantes para

essas regiões.⁽¹²⁻¹⁴⁾ Consequentemente, a FA reemergiu como uma ameaça internacional de relevância em saúde pública.⁽¹⁵⁾

b. Surtos recentes

Em 2015-2016, um surto explosivo ocorreu em Angola e se estendeu regionalmente para a República Democrática do Congo. Até julho de 2016, um total de 3.552 casos suspeitos, incluindo 875 casos confirmados e 355 óbitos, foram notificados pelas 18 províncias de Angola, com a maioria dos casos ocorrendo na Província de Luanda.⁽¹⁶⁾ O surto resultou em infecção de trabalhadores expatriados, incluindo pelo menos 11 trabalhadores que retornaram para a China, com um óbito.⁽¹⁷⁾ Esses casos confirmados na China foram os primeiros casos de FA importados para a Ásia. Embora não tenham sido identificados casos secundários, com a presença maciça de *A. aegypti* aproximadamente 2 bilhões de pessoas na Ásia foram colocadas em risco. Em setembro de 2016, a epidemia foi controlada na África. Infelizmente, neste mesmo ano, a FA ressurgiu no Brasil.

No final de 2016, o maior surto dos últimos 80 anos nas Américas teve início na região litorânea do Brasil, onde casos não eram notificados desde os anos de 1940 e a vacinação não era recomendada de rotina. O surto, primariamente associado ao ciclo silvestre, se estendeu para áreas de florestas contíguas às maiores megalópoles da Região Sudeste, infestadas de *A.*

aegypti, como São Paulo e Rio de Janeiro, aumentando substancialmente o risco de reurbanização da doença.⁽¹⁸⁾ De dezembro de 2016 a junho de 2019, 2.251 casos e 772 mortes foram confirmadas no Brasil, um aumento de 2.82 vezes o total de casos nos últimos 36 anos.⁽¹⁹⁾ Uma investigação genômica no Brasil demonstrou que o surto se originou no nordeste do Brasil e se deslocou em direção ao sul em áreas onde o vírus nunca havia sido identificado.⁽²⁰⁾ De forma surpreendente, o VFA se moveu a uma velocidade de 4,25km/dia, o que provavelmente explica a magnitude do surto.

Em ambos os surtos, em Angola e no Brasil, a demanda de vacina contra febre amarela ultrapassou a capacidade de produção e levou à necessidade de uso estratégico de doses fracionadas da vacina para prevenção de disseminação da doença.⁽²¹⁾ A recomendação da OMS para o uso de dose fracionada foi primariamente baseada em dois estudos clínicos. O primeiro foi um estudo holandês randomizado e controlado, que mostrou que o uso de dose fracionada de 0,1mL administrada por via intradérmica não foi inferior à dose padrão de 0,5mL administrada por via subcutânea.⁽²²⁾ O segundo, um estudo de determinação de dose da vacina com a cepa 17DD em recrutas saudáveis do Exército no Brasil, que mostrou taxas de soroconversão superiores a 97%, mesmo com frações de um décimo (1/10) da dose padrão.⁽²³⁾ Em sequência, foi estabelecida a utilização emergencial de dose fracionada

(1/5 da dose padrão) para as quatro vacinas contra febre amarela pré-qualificadas pela OMS⁽²⁴⁾ e novos estudos estão em andamento para avaliação de não inferioridade imunológica de doses fracionadas em crianças entre 9 meses e 5 anos, e em adultos vivendo com HIV. Apesar de doses fracionadas terem demonstrado uma boa performance em proteção a curto prazo e persistência de soropositividade em 8 anos, ainda não está estabelecido de forma definitiva se o tempo de proteção será igual à dose inteira padrão.

A reemergência da FA com as consequentes crises na saúde pública em Angola, na República Democrática do Congo e no Brasil evidenciaram a necessidade de uma estratégia abrangente, atualizada e intensificada para eliminação de epidemias de FA. Neste cenário, foi estabelecida a estratégia global multiparceira para a Eliminação das Epidemias de Febre Amarela (EYE, 2017). Os três objetivos prioritários da EYE incluem a proteção da população sob risco através da vacinação em campanhas e na rotina, prevenção da disseminação internacional, e contenção rápida dos surtos. O estabelecimento de uma vigilância forte com capacidade laboratorial é essencial para alcançar esses objetivos.⁽²⁵⁾

Em 2023, a vacina da febre amarela foi introduzida na rotina básica de vacinação em 36 países e territórios de risco para a FA, na África e nas Américas. Entretanto, a cobertura vacinal permanece insatisfatória,

sendo estimada em 47%,⁽²⁶⁾ o que é insuficiente para promover imunidade de rebanho e prevenir surtos. De forma bastante preocupante, surtos vêm ocorrendo em vários países da África desde 2020, como Nigéria, Congo, Chade, Senegal e Gana.⁽²⁷⁾

c. Riscos para viajantes internacionais

Mais de 9 milhões de pessoas que vivem em países não endêmicos na América do Norte, Europa e Ásia viajam para países endêmicos para FA, e esse número tende a crescer com o aumento das viagens internacionais. É difícil estimar o risco exato de um viajante adquirir FA, pois o risco é influenciado por muitas variáveis, como o local de destino, a estação do ano, a taxa de transmissão no período da viagem, a cobertura vacinal da população na área endêmica, a duração da viagem e as atividades programadas. Em muitos países onde a FA é endêmica, a vigilância de casos em humanos e PNH é deficiente, o que dificulta a quantificação precisa da atividade do VFA. A baixa taxa de transmissão e a elevada imunidade da população em áreas endêmicas pode dar uma falsa percepção de ausência de risco para o viajante.

Os determinantes ecológicos de transmissão do VFA são variáveis. Dependendo da estação do ano, o número de vetores pode aumentar, facilitando a transmissão. Na América do Sul, o risco de infecção pelo vetor silvestre é maior durante a estação

chuvosa (janeiro-maio). Nas áreas rurais da África Ocidental, o risco é elevado durante a transição da estação chuvosa para a seca (julho-outubro). Entretanto, o *A. aegypti* pode transmitir o VFA em áreas rurais e urbanas mesmo na estação seca.

As características individuais do viajante também podem impactar os riscos. Dessa forma, o *status* de não vacinado, a inadequação das medidas contra picada de mosquitos, a permanência prolongada e o envolvimento em atividades ocupacionais ou recreativas que expõem o viajante ao ar livre durante os principais horários de picada de mosquito podem facilitar a aquisição de FA.

Todos esses riscos devem ser levados em consideração na consulta pré-viagem para avaliar com precisão os riscos e benefícios da vacinação contra febre amarela, de forma individualizada. Como é desejável para muitos aspectos da prática da medicina de viagem, uma decisão clínica requer dados epidemiológicos atualizados para fazer escolhas informadas. A avaliação cuidadosa do risco é particularmente importante quando se trata de populações nas quais existe maior risco de eventos adversos com as vacinas atenuadas.

Com base no risco da população residente na área endêmica, os riscos de adoecimento e morte por FA para um viajante que visita uma área endêmica na América do Sul são estimados, respectivamente, em 5 por 100.000 e 1 por 100.000. Para a África Ocidental, os riscos estimados são de 50

por 100.000 e 10 por 100.000.⁽²⁸⁾ Entretanto, como demonstrado em Angola e no Brasil, o risco é substancialmente maior durante os surtos. De 2016 a 2018, foram notificados um número recorde de casos de FA em viajantes não vacinados, incluindo 11 trabalhadores chineses que retornaram de Angola⁽¹⁷⁾ e 13 viajantes europeus, a maioria retornando do Brasil.⁽¹²⁾

A FA é uma doença infecciosa transmissível controlada pelo Regulamento Sanitário Internacional. Alguns países exigem a comprovação da vacinação contra febre amarela de forma sistemática, ao passo que outros só exigem dos viajantes que partem ou que passam em áreas endêmicas de FA. É importante ressaltar que muitos países endêmicos para FA na América do Sul e África não exigem a vacinação para a entrada, ainda que seja medida importante de proteção para o viajante.

5. PATOGÊNESE

O VFA é viscerotrópico, e tem como principal órgão alvo o fígado. Após a inoculação intradérmica pelo mosquito infectado, a replicação viral começa nas células dendríticas da epiderme e depois se espalha através dos vasos linfáticos até os linfonodos regionais. Neste tecido, o VFA replica-se em monócitos-macrófagos e histiócitos, e estimula a resposta imunológica celular antes de se disseminar pela corrente sanguínea para atingir o fígado e outros tecidos.⁽²⁹⁾ Grandes quantidades de vírus

são produzidas nos linfonodos, fígado e baço e liberadas na corrente sanguínea.

Em casos graves, a FA é caracterizada por disfunção hepática, insuficiência renal, diátese hemorrágica e choque. No fígado, o VFA induz a apoptose de hepatócitos e necrose lítica, que combinada com esteatose resulta em danos graves. Lesões substanciais também podem ocorrer nos rins, coração, timo, baço e endotélio vascular. Além do efeito citopático induzido pelo vírus, estudos sugerem que a própria resposta imune, por meio de uma resposta sistêmica e desequilibrada de citocinas (“tempestade de citocinas”), é um dos principais indutores de hepatotoxicidade.^(30,31) A diátese hemorrágica ocorre devido a uma combinação de fatores, incluindo diminuição da síntese de fatores de coagulação pelo fígado, disfunção plaquetária e coagulopatia de consumo.⁽³²⁾

6. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O espectro clínico da FA varia do assintomático ou oligossintomático, com doença febril leve e inespecífica, até a doença fulminante, por vezes fatal. Estima-se que 55% das infecções são assintomáticas, 33% causam doença leve e 12% doença grave.⁽³³⁾ Pessoas com sintomas mínimos podem não procurar assistência médica.

Classicamente, nos casos sintomáticos a história natural da febre amarela se divide em três fases: infecção, remissão e toxemia.⁽¹⁰⁾ Após um período de incubação mediano de 4,3 dias, variando de 2 a 9 dias,⁽³⁴⁾ o início

da *fase de infecção* é abrupto, com febre, mialgia, cefaleia, fraqueza, perda de apetite, náusea e vômito. A síndrome influenza-símil é inespecífica, dura aproximadamente 2 a 5 dias, e a maior parte dos indivíduos se recupera completamente em uma semana, tornando-se imune.⁽²⁸⁾

Em 10% a 15% dos infectados, a uma *fase de remissão* curta (2 a 48 horas) se segue a *fase toxêmica*, caracterizada pelo retorno da febre, dor abdominal, icterícia, diátese hemorrágica, disfunção hepática, insuficiência renal, coma e choque. O sangramento pode ocorrer na cavidade oral, nasal, nos olhos ou no estômago. Recentemente, foi descrita uma acidose metabólica crítica em casos graves de FA, acompanhada de elevação de níveis séricos de lipase e alta prevalência de pancreatite.⁽¹³⁾

Na forma grave, a letalidade gira em torno de 25% a 50%. Os principais preditores de letalidade são idade avançada, contagem de neutrófilos elevada, transaminases séricas elevadas, icterícia, maior carga viral, e alteração da função renal.^(12-14,35) A morte ocorre na segunda semana de doença, geralmente entre 7 a 10 dias após o início dos sintomas. Nos sobreviventes, há um período de convalescência, caracterizado por fadiga e fraqueza com duração de semanas.

7. DIAGNÓSTICO

A presunção do diagnóstico de um processo infeccioso deve ter como base fundamental as evidências clínicas e

epidemiológicas. É fundamental avaliar cuidadosamente se houve uma possível exposição a um agente específico (oportunidade de infecção) e se o tempo decorrido entre a aquisição da infecção e o desenvolvimento das manifestações clínicas de doença (período de incubação) é compatível com uma determinada suspeita diagnóstica.

O diagnóstico de FA pode ser um grande desafio, pois as manifestações clínicas são semelhantes a diversas outras doenças febris agudas e febris ictericas, especialmente as doenças tropicais como leptospirose, malária, febre tifoide, rickettsiose, hepatite viral aguda, dengue, Ebola e outras febres hemorrágicas. Cabe salientar, entretanto, que doenças que têm apresentações clínicas iniciais indistinguíveis podem ser presumidas pela história epidemiológica.

O diagnóstico presuntivo de FA é normalmente feito com base nos sintomas clínicos, no *status* de vacinação, e no risco de exposição, que está associado ao perfil epidemiológico do país ou da área afetada e ao histórico de viagens. Quando há uma exposição definida, é importante considerar se o período de incubação é compatível com a febre amarela, usualmente de 3 a 10 dias.

O diagnóstico definitivo da FA é realizado através de métodos virológicos (detecção do genoma viral, isolamento do vírus) e/ou sorológicos.⁽³⁶⁾ Os testes diagnósticos comerciais não estão amplamente disponíveis e são comumente realizados em laboratórios de referência.

Dos métodos virológicos, a reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) é a mais comumente usada com finalidade diagnóstica. Através da RT-PCR é possível detectar o vírus em amostras de sangue, urina ou tecido, dos primeiros 3 a 4 dias até 10 dias de doença, embora possam ocorrer falhas no momento em que os sintomas são mais proeminentes e a hipótese diagnóstica é considerada.⁽³⁷⁾

Por sua vez, o isolamento viral pode se dar em diferentes linhagens celulares (células Vero; C3/36; AP-61), mas representa um risco biológico substancial e só deve ser realizado em laboratórios especializados. Ainda que trabalhoso, o isolamento viral é importante para a caracterização de cepas circulantes, para a produção de reagentes diagnósticos e para a pesquisa.

O diagnóstico sorológico pode ser feito com uma semana de infecção com anticorpos IgG e IgM detectáveis, utilizando ensaio imunoenzimático (ELISA) ou testes de neutralização por redução de placa (PRNT). Contudo, os testes sorológicos apresentam os seus próprios desafios, como a reatividade cruzada com outros flavivírus (por exemplo, Nilo Ocidental ou dengue) e com os anticorpos induzidos por vacinas.⁽³⁷⁾ Consequentemente, os resultados dos testes sorológicos devem ser interpretados com cautela, levando em consideração o contexto epidemiológico e os dados clínicos.

Em caso de óbito, o diagnóstico pode ser confirmado em diversos tecidos por testes moleculares e imuno-histoquímicos. Amostras de tecido hepático e renal sempre devem ser coletadas e, adicionalmente, amostras de baço, coração, pulmão e cérebro podem ser úteis.⁽³⁶⁾

É importante ressaltar que a detecção precoce da infecção humana pelo VFA em regiões sabidamente endêmicas ou regiões reconhecidamente vulneráveis é fundamental para controlar a transmissão e mitigar os surtos em tempo hábil.

8. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Em função da variabilidade da forma de apresentação clínica, dos achados laboratoriais e da presença de sinais de alarme e/ou gravidade, a FA pode ser abordada em três níveis diferentes (Quadro 1) de atenção à saúde:^(38,39)

- Unidades básicas de saúde: para o manejo de casos leves, habitualmente aqueles no 2º ou 3º dia após o início dos sintomas (grupo A), sem sinais de alarme ou gravidade.
- Atenção secundária: para pacientes em fase de remissão, com diagnóstico ou suspeita de FA, usualmente no 3º ou 4º dia após o início dos sintomas, podendo estar presentes sinais de alarme (grupo B).
- Unidades de terapia intensiva (UTIs): para manejo de casos graves com complicações hepáticas e renais (grupo C).

Quadro 1

Classificação do Nível de Atenção à Saúde de acordo com os achados clínicos e laboratoriais em casos de febre amarela.

Achados clínicos	Achados laboratoriais	Nível de atenção
Ausência de sinais de alarme e/ou gravidade	AST < 500 U/L Creatinina sérica < 1,3mg/dL	Atenção primária (grupo A)
Presença de sinais de alarme: Desidratação, vômitos, diarreia, dor abdominal, sangramento leve (epistaxe, gengivorragia, petéquias)	5x LSN < AST ou ALT < 2000 U/L 1,3mg/dL < creatinina sérica < 2,0mg/dL Proteinúria	Atenção secundária (grupo B)
Presença de sinais de gravidade: Icterícia, oligúria, sonolência, torpor, coma, confusão mental, convulsões, fenômenos hemorrágicos*, taquipneia, hipotensão, sinais de hipoperfusão	AST ou ALT > 2000 U/L Creatinina sérica > 2,0mg/dL INR > 1,5 Contagem de plaquetas < 50.000/mm ³	Unidades de terapia intensiva (grupo C)

AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; Cr: creatinina; LSN: limite superior da normalidade; INR: razão normalizada internacional. *Fenômenos hemorrágicos: epistaxe, sangramento em sítio de punção, hematêtese, hematuria, melena, hemorragia conjuntival, hipermenorragia, hemopticos ou hemoptise.

Em todos os níveis de atenção, os casos de FA são manejados essencialmente com medidas de suporte e a hospitalização é reservada para casos moderados e graves.^(38,40) Alguns tratamentos antivirais para a FA já foram avaliados, como a ribavirina, e mais recentemente o sofosbuvir,⁽⁴¹⁾ mas não demonstraram resposta clínica satisfatória. É possível que melhores resultados possam ser obtidos com fármacos que atuem nas fases iniciais de viremia.⁽⁴⁰⁾ Adicionalmente, a utilidade do uso de anticorpo monoclonal anti-VFA (TY014) na interrupção da patogênese tem sido estudada, obtendo-se sucesso em estudos de fase Ia e Ib e resultados promissores para estudos de fase II.⁽⁴²⁾

Os cuidados gerais incluem repouso, hidratação e nutrição. Pacientes do grupo A podem receber 60mL/kg/dia de líquidos

como expansão volêmica inicial por via oral, ou 30mL/kg/dia de cristaloides (soro fisiológico a 0,9% ou ringer lactato) por via intravenosa caso a via oral não seja tolerada. Espera-se resolução da desidratação em 24 horas. Caso a evolução seja desfavorável, o paciente é reclassificado no grupo B, indicando hospitalização para monitoração hemodinâmica e acompanhamento laboratorial de função renal e hepática. Após uma segunda etapa de expansão volêmica sem sucesso, o paciente é reclassificado no grupo C, recomendando-se o uso de fármacos vasoativos e a transferência para unidade intensiva. A transferência também pode ser indicada em caso de afundamento do nível de consciência, de piora da dor abdominal e da presença de novos fenômenos hemorrágicos.

Para a analgesia e antipirese, recomenda-se o uso da dipirona, numa dose máxima de 8g/dia. O paracetamol não deve ser usado de forma irrestrita (dose máxima de 2g/dia) pelo risco de toxicidade hepática e os anti-inflamatórios não esteroidais devem ser evitados, pois aumentam a probabilidade de sangramentos. Da mesma forma, é prudente evitar sedativos que dependem do metabolismo hepático.

Experiências brasileiras recentes mostraram benefício do uso profilático de anticonvulsivantes, uso rotineiro de inibidores da bomba de prótons para proteção de mucosa gástrica, hemodiálise precoce e troca plasmática de alto volume.^(13,43) Medidas adicionais, como tratamento de sangramento com plasma fresco congelado, antibioticoterapia para infecções secundárias, e administração de oxigênio suplementar também devem ser consideradas em bases individuais.

Para a alta hospitalar, alguns critérios devem ser preenchidos: ausência de febre nas últimas 48 a 72 horas; estabilidade clínica sem evidência de sangramento nos últimos 7 dias; normalização de exames laboratoriais, com transaminases abaixo de 1000 U/L e queda independente da bilirrubina. Mesmo após a alta, na fase convalescente, alguns pacientes podem apresentar níveis elevados de aminotransferases e até mesmo sintomas da doença. A incidência de hepatite de início tardio, semanas após o diagnóstico de FA, relatada por múltiplos grupos⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ reforça a necessidade de monitoramento ambulatorial nesses pacientes após a alta.

9. MEDIDAS DE INTERESSE COLETIVO NO MANEJO DE CASOS INDIVIDUAIS

A FA é doença de notificação compulsória e de interesse internacional, o que implica notificar imediatamente casos suspeitos para as autoridades de vigilância. O paciente infectado precisa ser isolado e deve ser protegido da picada do vetor. Contactantes devem ser imunizados imediatamente onde houver atividade do vetor.

Profissionais de saúde cuidando de pacientes infectados e equipes de laboratório manuseando amostras biológicas devem estar adequadamente vacinados contra febre amarela e usar equipamentos de proteção individual adequados. Todas as amostras biológicas (sangue total, soro ou tecido) devem ser consideradas infecciosas. Adicionalmente, no contexto laboratorial, é recomendada a condução dos procedimentos em cabines de nível de biossegurança II, além de medidas para evitar exposição percutânea às amostras. Procedimentos para manipulação de amostras de PNH devem ser cuidadosamente avaliadas conforme regulações nacionais.⁽³⁶⁾

10. PREVENÇÃO E ACONSELHAMENTO DE VIAJANTES

Todos os viajantes com destino a regiões endêmicas de febre amarela devem ser aconselhados em relação aos riscos da doença e aos métodos de prevenção,

incluindo vacinação e medida de proteção pessoal contra picada de artrópodes.

a. Vacina

A vacinação é a forma mais importante de prevenção contra a febre amarela. Vacinas antiamarílicas vivas atenuadas derivadas da cepa 17D estão disponíveis desde 1937. A vacina é segura, eficaz, acessível, e uma única dose fornece imunidade protetora dentro de 10 dias para 80% a 90% dos vacinados, e respostas imunes humorais e celulares dentro de 30 dias para mais de 99% dos vacinados.⁽²⁾ Anticorpos neutralizantes contra febre amarela podem ser detectados até 35 anos após a vacinação.⁽⁴⁷⁾

Em 2014, o Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas em Imunização da OMS concluiu que uma única dose primária da vacina contra a FA proporciona imunidade sustentada e proteção vitalícia. A recomendação atual para a vacina antiamarílica é de única dose⁽⁴⁸⁾ e as regulações internacionais de saúde foram revistas para especificar essa recomendação para viajantes. Ainda assim, um reforço em dose única pode ser considerado para residentes de áreas endêmicas ou viajantes para essas áreas cuja última dose tenha sido há mais de 10 anos, caso haja preocupação com resposta inadequada (por exemplo, vacinação durante a gestação, num período de imunocompetência reduzida, e na primeira infância, antes dos 4 anos). Adicionalmente, o reforço pode ser considerado em contextos de maior

risco, como viagens para áreas de epidemia ou durante picos de transmissão, estadias prolongadas em áreas endêmicas e trabalhadores de laboratório manipulando VFA.^(49,50)

Em geral, as vacinas contra FA são consideradas muito seguras. Não há diferenças substanciais entre as vacinas licenciadas atualmente no tocante à imunogenicidade e reatogenicidade. Reações vacinais são em geral leves, ocorrendo em 10% a 30% dos vacinados, e incluem febre baixa, mialgia e cefaleia, que aparecem alguns dias após a vacinação e duram de 5 a 10 dias.⁽⁵¹⁾ Na década de 1990, após a distribuição de mais de 500 milhões de doses ao longo de 50 anos, a constatação de que o vírus vacinal, ainda que raramente, poderia causar doença como o vírus selvagem levou a novas preocupações com a segurança da vacina. Essa constatação transformou políticas e regulações vacinais.

Entre os eventos adversos graves relatados pós-vacinação, constam a doença viscerotrópica e a doença neurotrópica aguda associadas à vacina da febre amarela (YEL-AVD e YEL-AND, respectivamente). Cabe ressaltar que a incidência dos eventos adversos graves na população geral é baixa, com menos de 1 caso por 100.000 doses aplicadas para ambos os eventos, porém o risco aumenta com a idade e parece ser maior em homens.^(52,53)

A YEL-AVD se assemelha à FA selvagem com letalidade ainda maior (63%). O vírus vacinal se replica intensamente, causando danos a múltiplos órgãos e tecidos, e eventualmente morte. Os sintomas

aparecem em média 4 dias após a vacinação, podendo variar de 1 a 18 dias. Os fatores de risco incluem imunossupressão e doença tímica.⁽⁵⁴⁾ A evidência de aumento de risco de YEL-AVD com a idade é limitada e a decisão de vacinar pacientes com mais de 60 anos deve ser individualizada, levando em consideração o risco de contrair a doença.⁽⁵⁵⁾

A YEL-AND engloba diferentes síndromes neurológicas, como síndrome de Guillain-Barré, meningoencefalite, encefalite e paralisia de nervos cranianos. Apesar de mais comumente descrita em crianças, pessoas de todas as idades podem ser atingidas, e a incidência é maior em indivíduos com mais de 70 anos.^(53,56)

Reações de hipersensibilidade imediata (*rash*, urticária e broncoespasmo) à vacina antiamarílica não são comuns. A incidência de anafilaxia é de 1.3 casos por 100.000 doses administradas.⁽⁵¹⁾ Importante destacar que não há evidências sugerindo que a vacina antiamarílica induza mais reações alérgicas que outras vacinas derivadas de ovo.

As vacinas de febre amarela vivas atenuadas são contraindicadas (Quadro 2) para pacientes com menos de 6 meses, indivíduos com imunodeficiência importante (infecção sintomática pelo HIV ou contagem de linfócitos T CD4⁺ < 200/mm³, imunodeficiências primárias, neoplasias malignas, transplantes de órgãos sólidos, e terapias de imunomodulação e imunossupressão), e indivíduos com disfunção tímica ou timectomizados. Nos pacientes com idade de 6 a 8 meses ou acima de 60

anos, naqueles com infecção assintomática pelo HIV e imunossupressão moderada, e nas gestantes e lactantes, recomenda-se cautela na vacinação.

A vacina antiamarílica é indicada para indivíduos com mais de 9 meses morando em ou viajando para áreas endêmicas, e pode ser exigida para entrada em alguns países não endêmicos. Essa exigência deve ser verificada com antecedência e, para que seja válida, a vacinação primária deve ser administrada pelo menos 10 dias antes da partida, para que haja tempo suficiente para desenvolvimento da proteção.

Quadro 2

Contraindicações e precauções quanto à vacina da febre amarela

CONTRAINDICAÇÕES

- Idade <6 meses
- Infecção sintomática pelo HIV ou contagem de linfócitos T CD4⁺ < 200/mm³ (ou <15% do total em crianças <6 anos)
- Imunodeficiências primárias
- Doenças do timo associadas a disfunção imune ou timectomia
- Neoplasias malignas
- Transplante de órgãos sólidos
- Terapias imunossupressoras ou imunomoduladoras

PRECAUÇÕES

- Alergia aos componentes da vacina*
- Idade 6 a 8 meses ou > 60 anos
- Gestação
- Aleitamento materno

* Experiência clínica em áreas endêmicas sugere que a vacina pode ser segura com a adoção de avaliações sistemáticas com teste cutâneos de alergia e protocolos de dessensibilização.^(61,62)

b. Medidas de proteção contra mosquitos

Todos os viajantes devem tomar medidas para evitar picadas de mosquitos e carrapatos e prevenir doenças, assim como para outras doenças transmitidas por artrópodes (Quadro 3). Primeiro, os viajantes devem evitar focos epidêmicos de febre amarela e outras doenças transmitidas por mosquitos. Ademais, para otimizar a proteção, é importante aplicar um repelente aprovado por agência regulatória nos quesitos de segurança e eficácia para uso humano quando aplicados conforme o rótulo. Os viajantes também devem usar roupas apropriadas para minimizar áreas de pele expostas, como camisas de manga comprida, calças compridas, meias, e sapatos fechados. As roupas podem ser tratadas com antecedência com permetrina, que retém atividade de repelente mesmo após a lavagem. Além dos mosquitos, roupas tratadas com permetrina repelem carrapatos, ácaros e outros artrópodes mordedores. Se a permetrina não estiver disponível, repelentes de uso tópico podem ser aplicados nas vestimentas, fornecendo proteção mais curta.⁽⁵¹⁾

Repelentes contendo ingredientes ativos como o DEET (N,N-dietil-3-metilbenzamida), a icaridina (ou picaridina), o óleo de eucalipto-limão, o IR3535, e a 2-undecanona fornecem proteção consideravelmente duradoura quando utilizados em concentrações adequadas. Em geral, concentrações mais altas de ingredientes ativos estendem o tempo de proteção, recomendando-se que sejam utilizadas concentrações acima de

20%. Os repelentes devem ser aplicados em ambientes externos, bem como em ambientes internos em que os mosquitos possam adentrar, a qualquer hora do dia ou da noite, e devem ser aplicados e reaplicados conforme o rótulo. Importante ressaltar que as formulações combinadas de filtro solar e repelentes não são recomendadas. O filtro solar deve ser aplicado primeiro, seguido do repelente.

c. Recomendações gerais antes de e durante a viagem para áreas com transmissão ativa de febre amarela

Antes de viajar para áreas endêmicas de FA, os viajantes devem idealmente passar por uma consulta de aconselhamento. Como

Quadro 3

Medidas de proteção contra doenças transmitidas por mosquitos e carrapatos

- Vacinação contra febre amarela pelo menos 10 dias antes de viajar para uma área endêmica
- Evitar viagens durante surtos e temporadas com maior densidade de mosquitos
- Minimizar áreas de pele exposta – usar mangas compridas, calças e meias
- Ficar em acomodações com ar-condicionado ou janelas teladas. Se não for possível, dormir sob mosquitoireiro. Tratar mosquitoireiros com inseticida piretroide para maximizar sua eficácia.
- Usar repelentes de inseto com ingredientes ativos em concentrações adequadas
- Reaplicar repelentes conforme instruções do rótulo ou se picado por insetos
- Tratar roupas com permetrina
- Aplicar primeiro o filtro solar, depois o repelente
- Usar antimaláricos, quando indicado

essas regiões usualmente têm outros riscos de doenças infecciosas preveníveis, a prevenção de adoecimento não se resume na tomada de uma dose de vacina anti-amarela.

A ausência de casos notificados na região de destino não significa ausência de risco, uma vez que os residentes de áreas endêmicas podem estar protegidos por vacinação sistemática. O silêncio epidemiológico pode transmitir uma falsa sensação de segurança. Também é importante enfatizar que alguns países endêmicos não exigem vacinação na entrada, mas os viajantes devem ser vacinados como medida de proteção individual.

Os viajantes devem planejar com antecedência a aquisição de itens de proteção individual contra mosquitos, como repelentes e permetrina, uma vez que esses produtos podem ser difíceis de serem encontrados em algumas regiões.

Uma prova de vacinação contra febre amarela pode ser exigida na entrada em diversos países (Certificado Internacional de Vacinação ou Profilaxia – CIVP), incluindo não endêmicos. Faz parte do planejamento da viagem checar a exigência de todos os países⁽⁵⁷⁾ ao qual o viajante se dirige, mesmo aqueles que são apenas conexões.

Para viajantes com contraindicação ou precaução de vacinação (Quadro 2), uma dispensa médica pode ser emitida para entrada em áreas não endêmicas que exigem vacinação para entrada. Se houver risco real de febre amarela na área de destino de

um viajante com contraindicação à vacina, o médico deve aconselhar o cancelamento da viagem ou a troca de itinerário. Razões outras que não as contraindicações médicas formais não são aceitáveis como dispensa de vacinação.

Durante a viagem e depois do retorno, é importante que o viajante saiba que a febre pode ser um sintoma de diferentes doenças, inclusive malária, que pode ser fatal caso seja perdida a oportunidade de diagnóstico e tratamento. Áreas de risco para FA também podem ter risco de malária e febre deve ser um alerta para a procura por serviços médicos. Em países em desenvolvimento, o acesso a serviços de saúde de qualidade pode ser escasso e custoso, então é importante conhecer com antecedência os recursos que estarão disponíveis e considerar a contratação de um seguro viagem que permita evacuação de emergência.⁽⁵⁸⁾

d. Recomendações específicas para profissionais de saúde

Os profissionais de saúde devem ter em mente que o risco de FA durante uma viagem é determinado por múltiplos fatores. Viajantes destinados a áreas endêmicas devem ser vacinados, independentemente de ocorrência recente de casos, considerando que a febre amarela pode circular de forma silenciosa no ciclo zoonótico entre PNH e mosquitos, com poucos casos humanos na população local devido à cobertura vacinal.

Informações epidemiológicas atualizadas, mesmo antes da divulgação de números oficiais, são fundamentais para o aconselhamento ao viajante.

e. Recomendações específicas para populações especiais (gestação, imunodeficiência, extremos de idade)

A vacinação de grupos especiais no contexto de surtos e viagem para áreas de risco pode ser desafiadora, e uma avaliação individual de risco-benefício deve ser feita fundamentada na situação epidemiológica.

A idade entre 6 e 8 meses exige precaução para a vacinação anti-amarela, e lactentes dessa idade só devem ser imunizados se houver risco significativo de infecção natural. Quando possível, a viagem deve ser adiada até os 9 meses. A precaução também se estende a pacientes acima de 60 anos, considerando o aumento de risco de eventos adversos graves nessa faixa etária, especialmente nos acima de 70 anos.⁽⁵³⁾

As vacinas vivas atenuadas contra FA só devem ser administradas durante a gravidez em situações de alto risco de infecção natural, devido ao risco hipotético de infecção transplacentária e o reconhecimento de que crianças menores (e potencialmente o conceito) são mais suscetíveis à neuroinvasão pelo vírus 17D. No entanto, a imunização inadvertida de gestantes (geralmente nas semanas iniciais da gravidez) não indica abortamento terapêutico. Se possível,

mulheres devem esperar quatro semanas após a vacinação para conceber.

O aleitamento também inspira precaução e avaliação individualizada de risco-benefício para a vacinação. O vírus vacinal pode estar presente no leite materno. Apesar da frequência de transmissão ser incerta, três casos de YEL-AND já foram relatados em crianças em aleitamento materno exclusivo cujas mães foram vacinadas contra febre amarela.^(59,60)

História prévia de alergia a ovo ou seus produtos, proteínas de galinha, ou vacinas baseadas em ovo ou a gelatina estabilizadora em vacinas não devem ser consideradas contra-indicações absolutas ao uso da vacina 17D. Experiência clínica em áreas endêmicas sugere que a vacina pode ser segura adotando avaliação sistemática com testes cutâneos de alergia e protocolos de dessensibilização guiados por um alergista.^(61,62)

A vacina anti-amarela é contraindicada em condições imunossupressoras primárias ou adquiridas, dado o risco de eventos adversos graves. Quando possível, a vacinação deve ser realizada quatro semanas antes de iniciar medicamentos imunossupressores, ou adiada caso a interrupção da medicação esteja prevista ou seja planejável.

11. LACUNAS DE CONHECIMENTO A SEREM PREENCHIDAS

Para uma doença há muito conhecida, prevenível por uma vacina eficaz, os eventos recentes de reemergência demonstram

que a FA ainda é uma ameaça muito real à saúde humana e à economia. Nossos conhecimentos do ciclo replicativo do VFA, dos mecanismos de doença induzidos pelo vírus e das bases moleculares da mitigação ainda são limitados. Para responder a essas perguntas, os esforços de pesquisa devem focar na interface entre o vírus e o sistema imune na patogênese, no papel da tempête de citocinas no processo de doença, e nas bases genéticas que regulam suscetibilidade à FA em humanos.⁽⁶³⁾ Também não está claro por que ocorre intensificação na transmissão enzoótica. Trabalhos futuros devem incluir o desenvolvimento e comparação de modelos para métodos de controle vetorial incorporando ferramentas químicas, biológicas, moleculares e ambientais e comparando intervenções. Considerando estoques vacinais limitados, a distribuição planejada de recursos é fundamental para

evitar grandes surtos. Para facilitar esse processo, estimativas da carga de doença e projeção de dinâmicas futuras devem ser empregadas. Além disso, é importante compreender os mecanismos de patogênese associados aos eventos adversos graves da vacina 17D, bem como otimizar o perfil de segurança desta vacina ou de outras futuras candidatas. Por fim, pesquisas em busca de um tratamento antiviral devem continuar. Embora muito se tenha aprendido sobre febre amarela no último século, certamente ainda há muito a ser descoberto.

AGRADECIMENTOS

Os autores expressam enorme gratidão ao Prof. Fernando Martins (1954-2022) por toda uma vida dedicada à Faculdade de Medicina da UFRJ e pela criação do Cives-UFRJ, o primeiro centro de medicina de viagem do Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Staples JE, Monath TP. Yellow fever: 100 years of discovery. *JAMA* 2008;300(8):960-2. DOI: 10.1001/jama.300.8.960
2. World Health Organization. Yellow fever [Internet]. 2019. Acesso em: 24 nov de 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever>
3. Douam F, Ploss A. Yellow Fever Virus: Knowledge Gaps Impeding the Fight Against an Old Foe. *Trends Microbiol* 2018;26(11):913-28. DOI: 10.1016/j.tim.2018.05.012
4. Beasley DWC, McAuley AJ, Bente DA. Yellow fever virus: Genetic and phenotypic diversity and implications for detection, prevention and therapy. *Antiviral Research* 2015;115:48-70. DOI: 10.1016/j.antiviral.2014.12.010
5. World Health Organization. Risk assessment on yellow fever virus circulation in endemic countries: working document from an informal consultation of experts: a protocol risk assessment at the field level [Internet]. World Health Organization; 2014. Acesso em: 24 nov de 2022. Report No.: WHO/HSE/PED/CED/2014.2. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112751>
6. Pedro Fernando da Costa Vasconcelos. Yellow fever. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003;36:275-93. DOI: 10.1590/S0037-86822003000200012

7. Centers for Disease Control and Prevention. Transmission of Yellow Fever Virus [Internet]. 2019. Acesso em 24 nov de 2023. Disponível em: <https://www.cdc.gov/yellowfever/transmission/index.html>
8. Couto-Lima D, Madec Y, Bersot MI, Campos SS, Motta M de A, Santos FBD, et al. Potential risk of re-emergence of urban transmission of Yellow Fever virus in Brazil facilitated by competent *Aedes* populations. *Sci Rep* 2017;7(1):4848. DOI: 10.1038/s41598-017-05186-3
9. Benedict MQ, Levine RS, Hawley WA, Lounibos LP. Spread of The Tiger: Global Risk of Invasion by The Mosquito *Aedes albopictus*. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* 2007;7(1):76–85. DOI: 10.1089/vbz.2006.0562
10. Monath TP, Vasconcelos PFC. Yellow fever. *J Clin Virol* 2015;64:160-73. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.08.030
11. Gaythorpe KAM, Jean K, Cibrelus L, Garske T. Quantifying model evidence for yellow fever transmission routes in Africa. Ferrari M (Matt), organizador. *PLoS Comput Biol* 2019;15(9):e1007355. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1007355
12. Hamer DH. Fatal Yellow Fever in Travelers to Brazil, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67(11):340-341. DOI: 10.15585/mmwr.mm6711e1
13. Ho YL, Joelsons D, Leite GFC, Malbouisson LMS, Song ATW, Perondi B, et al. Severe yellow fever in Brazil: clinical characteristics and management. *J Travel Med* 2019;26(5):taz040. DOI: 10.1093/jtm/taz040
14. Kallas EG, D'Elia Zanella LGFAB, Moreira CHV, Buccheri R, Diniz GBF, Castiñeiras ACP, et al. Predictors of mortality in patients with yellow fever: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2019;19(7):750-8. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30125-2
15. Lindsey NP, Horton J, Barrett ADT, Demanou M, Monath TP, Tomori O, et al. Yellow fever resurgence: An avoidable crisis? *npj Vaccines* 2022;7(1):1-3. DOI: 10.1038/s41541-022-00552-3
16. Grobbelaar AA, Weyer J, Moolla N, Jansen van Vuren P, Moises F, Paweska JT. Resurgence of Yellow Fever in Angola, 2015–2016. *Emerg Infect Dis* 2016;22(10):1854–5. DOI: 10.3201/eid2210.160818
17. Barrett ADT. The reemergence of yellow fever. *Science* 2018;361(6405):847–8. DOI: 10.1126/science.aau8225
18. Possas C, Lourenço-de-Oliveira R, Tauil PL, Pinheiro F de P, Pissinatti A, Cunha RV da, et al. Yellow fever outbreak in Brazil: the puzzle of rapid viral spread and challenges for immunisation. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2018;113(10): e180278. DOI: 10.1590/0074-02760180278
19. Silva NIO, Sacchetto L, de Rezende IM, Trindade G de S, LaBeaud AD, de Thoisy B, et al. Recent sylvatic yellow fever virus transmission in Brazil: the news from an old disease. *Virology Journal* 2020;17(1):9. DOI: 10.1186/s12985-019-1277-7
20. Faria NR, Kraemer MUG, Hill SC, Goes De Jesus J, Aguiar RS, Iani FCM, et al. Genomic and epidemiological monitoring of yellow fever virus transmission potential. *Science* 2018;361(6405):894–9. DOI: 10.1126/science.aat7115
21. World Health Organization. Fractional dose yellow fever vaccine as a dose-sparing option for outbreak response: WHO Secretariat information paper. 2016. Acesso em: 15 dez de 2023. Disponível em: <https://iris.who.int/handle/10665/246236>
22. Roukens AHE, Visser LG. Fractional-dose yellow fever vaccination: an expert review. *Journal of Travel Medicine* 2019;26(6):taz024. DOI: 10.1093/jtm/taz024
23. Martins RM, Maia M de LS, Farias RHG, Camacho LAB, Freire MS, Galler R, et al. 17DD yellow fever vaccine: a double blind, randomized clinical trial of immunogenicity and safety on a dose-response study. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9(4):879-88. DOI: 10.4161/hv.22982
24. Juan-Giner A, Kimathi D, Grantz KH, Hamaluba M, Kazooba P, Njuguna P, et al. Immunogenicity and safety of fractional doses of yellow fever vaccines: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2021;397(10269):119-27. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32520-4
25. World Health Organization. A global strategy to eliminate yellow fever epidemics (EYE) 2017–2026 [Internet]. World Health Organization; 2018. Acesso em: 02 dez de 2023. 54 p. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272408>

26. World Health Organization. Immunization coverage [Internet]. 2022. Acesso em: 02 dez de 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
27. World Health Organization. Yellow Fever in West and Central Africa. Weekly Bulletin on Outbreaks and Other Emergencies [Internet]. 2 de janeiro de 2022. Acesso em: 17 dez de 2023;(Week 1: 27 December 2021 – 2 January 2022). Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/350967/OEW01-271202012022.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
28. Monath TP, Cetron MS. Prevention of yellow fever in persons traveling to the tropics. *Clin Infect Dis* 2002;34(10):1369-78. DOI: 10.1086/340104
29. Monath TP, Barrett AD. Pathogenesis and pathophysiology of yellow fever. *Adv Virus Res* 2003;60:343-95. DOI: 10.1016/s0065-3527(03)60009-6
30. Quaresma JAS, Pagliari C, Medeiros DBA, Duarte MIS, Vasconcelos PFC. Immunity and immune response, pathology and pathologic changes: progress and challenges in the immunopathology of yellow fever. *Rev Med Virol* 2013;23(5):305-18. DOI: 10.1002/rmv.1752
31. Olímpio FA, Falcão LFM, Carvalho MLG, da Costa Lopes J, Mendes CCH, Filho AJM, et al. Endothelium Activation during Severe Yellow Fever Triggers an Intense Cytokine-Mediated Inflammatory Response in the Liver Parenchyma. *Pathogens* 2022;11(1):101. DOI: 10.3390/pathogens11010101
32. Bailey AL, Kang LI, Zanella LGF de ABD, Silveira CGT, Ho YL, Foquet L, et al. Consumptive coagulopathy of severe yellow fever occurs independently of hepatocellular tropism and massive hepatic injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2020; 117(51):32648-32656. DOI: 10.1073/pnas.2014096117
33. Johansson MA, Vasconcelos PFC, Staples JE. The whole iceberg: estimating the incidence of yellow fever virus infection from the number of severe cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2014;108(8):482-7. DOI: 10.1093/trstmh/tru092
34. Johansson MA, Arana-Vizcarrondo N, Biggerstaff BJ, Staples JE. Incubation periods of Yellow fever virus. *Am J Trop Med Hyg* 2010;83(1):183-8. DOI: 10.4269/ajtmh.2010.09-0782
35. Tuboi SH, Costa ZGA, da Costa Vasconcelos PF, Hatch D. Clinical and epidemiological characteristics of yellow fever in Brazil: analysis of reported cases 1998-2002. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101(2):169-75. DOI: 10.1016/j.trstmh.2006.04.001
36. Pan American Health Organization (PAHO). Laboratory Diagnosis of Yellow Fever Virus infection [Internet]. 2018. Acesso em: 02 dez de 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/en/documents/laboratory-diagnosis-yellow-fever-virus-infection>
37. Domingo C, Charrel RN, Schmidt-Chanasit J, Zeller H, Reusken C. Yellow fever in the diagnostics laboratory. *Emerg Microbes Infect* 2018;7:129. DOI: 10.1038/s41426-018-0128-8
38. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Manual de manejo clínico da febre amarela [Internet]. 2020. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_manejo_clinico_febre_amarela.pdf
39. Pan American Health Organization (PAHO). Clinical Management of Yellow Fever in the Region of the Americas. Experiences and Recommendations for Health Services [Internet]. 2023. Acesso em: 30 nov de 2023]. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/57318/OPSPHEIHM220003_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
40. Monath TP. Treatment of yellow fever. *Antiviral Res* 2008;78(1):116-24. DOI: 10.1016/j.antiviral.2007.10.009
41. Waggoner JJ, Rojas A, Pinsky BA. Yellow Fever Virus: Diagnostics for a Persistent Arboviral Threat. *J Clin Microbiol* 2018;56(10):e00827-18. DOI: 10.1128/JCM.00827-18
42. Low JG, Ng JHJ, Ong EZ, Kalimuddin S, Wijaya L, Chan YFZ, et al. Phase 1 Trial of a Therapeutic Anti-Yellow Fever Virus Human Antibody. *N Engl J Med* 2020;383(5):452-9. DOI: 10.1056/NEJMoa2000226
43. Escosteguy CC, Pereira AGL, Marques MRVE, Lima TR de A, Galliez RM, Medronho R de A. Yellow fever: profile of cases and factors associated with death in a hospital in the State of Rio de Janeiro, 2017-2018. *Rev Saúde Pública* 2019;53:89. DOI: 10.11606/s1518-8787.2019053001434

44. Casadio L, Nastro AC, Malta FM, Araujo J, Silva JB, Salomao J, et al. Late-Onset Relapsing Hepatitis Associated with Yellow Fever. *N Engl J Med* 2020;382(21):2059-61. DOI: 10.1056/NEJMc1913036
45. Rezende IM, Pereira LS, Fradico JRB, Pascoal Xavier MA, Alves PA, Campi-Azevedo AC, et al. Late-Relapsing Hepatitis after Yellow Fever. *Viruses* 2020;12(2):222. DOI: 10.3390/v12020222
46. Denis B, Chirio D, Ponscarne D, Brichtler S, Colin de Verdière N, Simon F, et al. Hepatitis Rebound after Infection with Yellow Fever Virus. *Emerg Infect Dis* 2019;25(6):1248-9. DOI: 10.3201/eid2506.190069
47. Poland JD, Calisher CH, Monath TP, Downs WG, Murphy K. Persistence of neutralizing antibody 30-35 years after immunization with 17D yellow fever vaccine. *Bull World Health Organ* 1981;59(6):895-900. PMID: 6978196
48. World Health Organization. Vaccines and vaccination against yellow fever – WHO Position Paper – June 2013. *Weekly Epidemiological Records* [Internet]. 2013. Acesso em: 15 dez de 2023;27(5). Disponível em: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/242089/WER8827_269-283.PDF?sequence=1
49. Staples JE, Bocchini JA, Rubin L, Fischer M, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Yellow Fever Vaccine Booster Doses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64(23):647-50. PMID: 26086636
50. Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). Statement on the Use of Booster Doses of Yellow Fever Vaccine [Internet]. 2018. Acesso em: 15 dez de 2023. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/diseases-conditions/use-booster-doses-yellow-fever-vaccine.html>
51. Mark Gershman, J. Erin Staples. Yellow Fever. Em: *CDC Yellow Book 2024: Health Information for International Travel* [Internet]. Acesso em: 15 dez de 2023. Disponível em: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/yellow-fever>
52. Lindsey NP, Schroeder BA, Miller ER, Braun MM, Hinckley AF, Marano N, et al. Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine* 2008;26(48):6077-82. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.09.009
53. Lindsey NP, Rabe IB, Miller ER, Fischer M, Staples JE. Adverse event reports following yellow fever vaccination, 2007-13. *J Travel Med* 2016;23(5):taw045. DOI: 10.1093/jtm/taw045
54. Eidex RB. History of thymoma and yellow fever vaccination. *The Lancet* 2004;364(9438):936. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17017-7
55. Rafferty E, Duclos P, Yactayo S, Schuster M. Risk of yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease among the elderly: a systematic review. *Vaccine* 2013;31(49):5798-805. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.09.030
56. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, Kohl KS, Bradshaw RD, Chen RT, et al. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 2005;23(25):3256-63. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.01.089
57. World Health Organization. Country vaccination requirements and WHO recommendations for vaccination against yellow fever, poliomyelitis, and malaria prophylaxis in international travellers [Internet]. 2022. Acesso em: 15 dez de 2023. Disponível em: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/travel-and-health/vaccination-requirements-and-who-recommendations-ith-2022-country-list.pdf>
58. Kácha O, Kovács BE, McCarthy C, Schuurmans AAT, Dobyns C, Haller E, et al. An Approach to Establishing International Quality Standards for Medical Travel. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2016;4:29. DOI: 10.3389/fpubh.2016.00029
59. Traiber C, Coelho-Amaral P, Ritter VRF, Winge A. Infant meningoencephalitis caused by yellow fever vaccine virus transmitted via breastmilk. *J Pediatr (Rio J)* 2011;87:269-72. DOI: 10.1590/S0021-75572011000300015
60. Kuhn S, Twele-Montecinos L, MacDonald J, Webster P, Law B. Case report: probable transmission of vaccine strain of yellow fever virus to an infant via breast milk. *CMAJ* 2011;183(4):E243-5. DOI: 10.1503/cmaj.100619

61. Cancado B, Aranda C, Mallozi M, Weckx L, Sole D. Yellow fever vaccine and egg allergy. *The Lancet Infectious Diseases* 2019;19(8):812. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30355-X
 62. Gerhardt CMB, Castro APBM, Pastorino AC, Dorna M de B, Nunes-Santos C de J, Aquilante BP, et al. Safety of yellow fever vaccine administration in confirmed egg-allergic patients. *Vaccine* 2020;38(42):6539-44. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.08.020
 63. Staples JE, Barrett ADT, Wilder-Smith A, Hombach J. Review of data and knowledge gaps regarding yellow fever vaccine-induced immunity and duration of protection. *npj Vaccines*. 6 de julho de 2020;5(1):1-7.
-