

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO - FEBRE AMARELA

Marcelo Nóbrega Litvoc
Christina Terra Gallafrio Novaes
Max Igor Banks Ferreira Lopes

Resumo

O vírus da febre amarela (FA) é um flavivirus, transmitido por mosquitos *Haemagogus*, *Sabethes* ou *Aedes aegypti*. A doença é endêmica nas áreas de matas na África e América Latina levando a epizootias entre os símios que constituem o reservatório da doença. Existem duas formas da doença: a silvestre (transmitida acidentalmente ao se aproximar das matas) e a urbana que pode ser sustentada pelo *Aedes aegypti*. No Brasil o último caso de FA urbana ocorreu em 1942. Desde então nota-se expansão das áreas de transmissão das regiões Norte e Centro-Oeste para as regiões Sul e Sudeste. Em 2017 o país enfrentou importante surto da doença principalmente nos estados de Minas Gerais, Espírito Santo e Rio de Janeiro. Em 2018 além de Minas Gerais também São Paulo.

A FA tem período de incubação de 3 a 6 dias e tem início súbito com febre alta, mialgia, cefaleia, náuseas/vômitos e elevação de transaminases. A doença ocorre naturalmente desde forma assintomática até quadros graves. As formas mais graves ocorrem em torno de 15% dos infectados e tem altas taxas de letalidade. Nestas formas ocorre comprometimento renal, hepático, neurológicas e episódios hemorrágicos.

O tratamento das formas leves e moderadas é sintomático e das formas graves e malignas dependem de suporte de terapia intensiva. A prevenção é realizada pela administração da vacina que é medida eficaz (imunogenicidade 90-98%) e segura (eventos graves 0,4/100.000 doses). Em 2018 foram realizados os primeiros transplantes no mundo por FA. Também procura-se avaliar se o tratamento com medicamentos com atividade sobre o vírus diminua a gravidade desta doença.

Introdução

A febre amarela é uma doença infecciosa não contagiosa causada por um arbovírus (arthropod borne virus), pertencente à família flaviviridae. A doença ocorre de forma endêmica somente nas florestas tropicais do continente africano e América Latina, com possibilidade de determinar também ciclos urbanos (figuras 1 e 2). Os vetores transmissores da forma silvestre no Brasil são os mosquitos *Haemagogus* ou *Sabethes*, que vivem e se alimentam nas copas das árvores. A forma urbana é relacionada à participação do vetor *Aedes aegypti*, presente em diversas cidades do Brasil ¹.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, o número estimado de casos graves nos dois continentes situa-se entre 84.000-170.000, com cerca de 29.000-60.000 mortes anuais².

A febre amarela era doença desconhecida até o descobrimento das Américas e deve ter sua origem na África, possivelmente introduzida no continente americano por navios que transportavam escravos e o vetor *Aedes aegypti*. A primeira epidemia relatada no continente americano onde se pode caracterizar com maior certeza a infecção por febre amarela ocorreu na península de Yucatan em 1648^{3; 4}.

Nos Estados Unidos, uma epidemia na Filadelfia em 1793 dizimou cerca de 10% da população². Em 1881 o epidemiologista cubano Carlos Finlay associou a transmissão da doença a picadas de mosquitos. Já em 1900, o médico Walter Reed comprovou essa associação e realizou medidas efetivas para o controle da transmissão por mosquitos no território americano.

No Brasil, as descrições de epidemias de febre amarela remontam ao século XVII, desde então, encontramos vários relatos de atividade sazonal da doença em muitas localidades do país. A febre amarela considerada então como importante problema de saúde pública no Rio de Janeiro, foi enfrentada pelo médico Oswaldo Cruz, que em 1903 passa a ocupar o cargo de Diretor Geral de Saúde Pública e adota medidas semelhantes ao modelo cubano no combate ao vetor *Aedes aegypti*, na época conhecido como *Stegomyia fasciata*. Em 1907 após grandes esforços é considerada controlada a endemia na cidade do Rio de Janeiro⁵.

Os últimos casos de febre amarela urbana no território brasileiro ocorreram na cidade de Sena Madureira-AC, no ano de 1942. Desde então todos os casos reportados são decorrentes da infecção acidental do homem quando adentra ou se aproxima a regiões de mata onde circula o vírus (ciclo silvestre). Assim, se observa que em ciclos de aproximadamente 5 a 10 anos se intensificam os casos em primatas (epizootias) levando a maior chance de infecção em humanos. Também se observa no transcorrer dos anos uma expansão das áreas de epizootias para região centro-sul do país e mais recente para a região sudeste próximo a áreas densamente povoadas aumentando o risco de reintrodução urbana da doença.

Epidemias recentes como as reportadas em Angola e Republica Democrática do Congo, entre 2015 e 2016, nos lembram do importante risco progressão dos surtos locais quando medidas de controle não são prontamente instituídas.

Agente etiológico

O vírus da febre amarela é um RNA vírus, pertencente ao gênero *Flavivirus* e família *Flaviviridae*. O isolamento do vírus ocorreu em 1927 por Adrian Stokes, de um paciente de Gana, conhecido como Asibi. Outros vírus da mesma família que acometem humanos são: Dengue, West Nile vírus, Rocio e Encefalite de St. Louis. Há diferenças genotípicas entre as cepas encontradas no continente Africano e Sul-Americano⁴.

Epidemiologia

A febre amarela é uma doença com notificação compulsória sendo a mesma realizada na suspeita da doença. Cerca de 80% dos casos são em indivíduos do sexo masculino, predominando a faixa etária entre 15-35 anos, o que reflete maior grau de exposição a matas.

O período mais comum da doença ocorre entre os meses de dezembro e maio, caracterizado por maior volume de chuvas no Brasil. Atualmente a transmissão a humanos depende do ciclo silvestre, onde o reservatório é o macaco, e os vetores são os mosquitos do gênero *Haemagogus* (*Haemagogus janthinomys* e *Haemagogus leucocelaenus*) e *Sabethes* (*Sabethes chloropterus* e *Sabethes albiprivus*). Os animais mais susceptíveis são o bugio, macaco prego e o sagui. A transmissão para humanos é acidental, quando este invade a área de mata em atividades extrativas ou recreacionais. As epizootias ocorrem com periodicidade cíclica e períodos de silêncio epidemiológico coincidem provavelmente com a diminuição do número de primatas susceptíveis.

O ciclo urbano envolve seres humanos infectados e o vetor *Aedes aegypti*. Não há registro nas Américas desde 1954, porém ainda é muito comum em países da África.

Descreve-se um ciclo intermediário (savana) em regiões africanas de transição da mata, com participação de macacos, do vetor *Aedes spp* e o ser humano.

No Brasil, após a erradicação do mosquito *Aedes aegypti* em 1954, a área de transmissão silvestre do vírus abrangia predominantemente a região da Amazônia legal (vide figura 3). Ao longo dos anos a área de transição deslocou-se também para a região centro oeste e estados do sudeste como São Paulo, Minas Gerais e Rio de Janeiro, além dos estados do sul como Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul.

Em dezembro de 2016 o Ministério da Saúde Brasileiro reportou casos de febre amarela silvestre no estado de Minas Gerais, com rápida expansão no primeiro semestre do surto para os estados do Espírito Santo, São Paulo, Bahia e Rio de Janeiro. No primeiro semestre de 2017 foram 3.564 casos suspeitos de febre amarela silvestre. Desses, 777 (21,8%) foram confirmados, 2.270 (63,7%) descartados, 213 (6,0%) permanecem em investigação e 304 (8,5%) foram considerados inconclusivos.

Após a declaração do fim da transmissão de novos casos em 06/09/2017 pelo Ministério da Saúde, novos casos autóctones começaram a ser notificados a partir da semana epidemiológica número 38 de 2017 no Estado de São Paulo (figuras 3/4/5)

Segundo dados oficiais do CVE-SP, desde janeiro de 2017 até a data de 29/01/18 foram confirmados 165 casos autóctones, com 60 óbitos, resultando em uma letalidade de 37,8%. A maioria dos casos é do sexo masculino (82,6%) e a mediana da idade é de 44,1 anos (2 – 89 anos). Um número grande de casos ainda está sob investigação⁶. Novos casos também foram confirmados em Minas Gerais (77) e Rio de Janeiro (27).

Período de Incubação:

O tempo médio entre a picada do mosquito infectado e o surgimento dos primeiros sintomas é de 3-6 dias^{2; 7; 8}, podendo chegar a 10-15 dias⁸.

Manifestação Clínica:

Estima-se que cerca de 50% dos infectados sejam assintomáticos⁸.

A febre amarela é descrita como uma doença bifásica⁷:

Fase virêmica: febre alta, com duração média de 3 dias⁹, mialgia, cefaleia, inapetência e náuseas. Em grande parte dos casos, estes sintomas remitem em 2 a 4 dias, caracterizando os casos leves e moderados, que, estima-se, perfazem 20 a 30% dos pacientes infectados⁸.

Fase toxêmica: ocorre em cerca de 15% dos pacientes^{2; 7; 10} e se inicia após um período de melhora clínica que se segue à primeira fase e que dura em média 24h⁹. É caracterizado por recrudescência de febre alta, calafrios, piora da cefaleia e da mialgia, e acometimento de diversos órgãos e sistemas. É nesta segunda fase que se desenvolve, mais tardiamente, a icterícia que dá nome à doença. Pode haver sangramentos, disfunção renal com oligúria¹¹, além de disfunção cardiovascular e comprometimento neurológico com convulsões^{7; 8; 10}. É observada, muitas vezes, a dissociação de febre com a frequência cardíaca (Sinal de Faget)^{8; 9; 10}. Até metade destes pacientes evoluem a óbito em 10 a 14 dias, e o restante se recupera sem sequelas significativas^{7; 8}.

Durante o surto de São Paulo, foi observado que alguns pacientes que evoluíram com quadros graves (principalmente idosos), não apresentaram febre em nenhum momento da evolução (observação pessoal dos autores).

Destaque-se que a notificação deve ser feita na suspeita, sendo COMPULSÓRIA e IMEDIATA, devendo ser comunicada por telefone, fax ou e-mail ao órgão responsável local⁸.

Alterações laboratoriais:

As principais alterações estão relacionadas abaixo.

A leucopenia é característica (leucócitos entre 1.500 a 2.500 cels/ml, com neutropenia relativa⁹) tanto na fase inicial quanto tardia; porém, algumas vezes, observa-se leucocitose no período mais tardio¹⁰. A proteína C reativa geralmente é baixa, mesmo nos pacientes que evoluem para óbito. Hiperbilirrubinemia usualmente ocorre mais intensamente no final da primeira semana, e surge após o aumento das transaminases. Os níveis observados de AST e ALT, nos casos graves, frequentemente ficam acima de 5.000, chegando, algumas vezes, a mais de 20.000, patamares raramente observados em outras causas de hepatites. Os valores de AST costumam ser mais elevados que os de ALT. Tanto creatinina como ureia elevam-se com frequência e sua piora se correlaciona com a deterioração do quadro.

Classificação:

Pode-se classificar o quadro clínico em leve, moderado, grave e maligno⁸.

Nas formas leves e moderadas o quadro clínico é menos intenso, bem como as alterações laboratoriais, com plaquetopenia discreta e elevação moderada das transaminases. Nesta forma, frequentemente, não há aumento das bilirrubinas.

Já nas formas graves, a plaquetopenia e o aumento das transaminases são intensos, e ocorre aumento da creatinina. Designa-se forma maligna quando, além das alterações anteriores, observa-se coagulação intravascular disseminada com consumo de fibrinogênio e acúmulo de dímero D⁸.

Tratamento:

Até o momento, não há antiviral específico contra a febre amarela.

Nos quadros leves (vide tabela 1) poderá ser feito acompanhamento ambulatorial, com retornos diários, desde que tenham acesso rápido a serviços de saúde e haja alguém em casa capaz de observá-los. É importante orientar os pacientes nos quais o diagnóstico de febre amarela é levantado, que pode haver rápida piora do quadro. Nestes casos são recomendados apenas sintomáticos, que não tenham potencial ação sobre o fígado, como dipirona (evitar AINH e paracetamol, pelo risco de hepatotoxicidade) e hidratação adequada (60mL/Kg/dia)⁸.

Os demais os pacientes (quadros moderados mais intensos e graves) devem ser hospitalizados. Recomenda-se para os pacientes em enfermaria: controle rigoroso de diurese, considerando-se fluxo adequado se $>1\text{mL/Kg/h}$, com reavaliações clínicas pelo menos a cada 4 horas; e exame laboratoriais diários ou a qualquer sinal de piora clínica⁴. Aqui é importante manter o paciente euvolêmico. Recomenda-se, caso qualquer sinal de desidratação, iniciar reposição endovenosa com SF 0,9% em volume de 10mL/Kg na primeira hora, com reavaliação de sinais vitais e ritmo de diurese em seguida e, se necessário, manutenção com 30mL/Kg/dia, ou o necessário para manter ritmo adequado de diurese⁸.

Os pacientes com a forma maligna podem evoluir com necessidade de IOT e ventilação mecânica protetora por HDA, rebaixamento de nível de consciência ou insuficiência respiratória. A hemodiálise frequentemente se faz necessária. Preconiza-se, também, uso de protetores gástricos de rotina, transfusão de plasma fresco congelado (10mg/Kg) em casos de sangramento ou intensa coagulopatia⁸.

Tabela 1 – Tabela com a classificação do quadro clínico, alterações laboratoriais esperadas e tratamento para os casos de febre amarela suspeita ou confirmada.

Classificação	Quadro clínico	Alt. laboratoriais	Tratamento
----------------------	-----------------------	---------------------------	-------------------

Leve	Febre Mialgia Cefaléia Inapetência Bradycardia	Leucopenia AST e ALT <2x o limite normal Plaquetas normais	Dipirona Hidratação VO 60mL/Kg/dia Retorno ambulatorial diário
Moderado	Os anteriores, mais: Dor abdominal Vômitos Icterícia leve	Leucopenia Plaquetopenia leve AST e ALT <10x BTF <5x	Internação em enfermaria Controle diurese Hidratação EV se necessário Reaval clinica cada 4h Exames lab. diários
Grave / maligno	Os iniciais, mais: Dor abdominal intensa Vômitos frequentes Icterícia Sangramentos Falência de órgãos e sistemas (oligúria, IRA, rebaixamento do nível de consciência)	Leucopenia Plaquetopenia intensa AST e ALT >10x Aumento BTF Aumento TP/TTPA Queda fibrinogênio Aumento dímero-D Aumento de U e Cr Hipoglicemia	Internação em UTI Hidrat. □ Euvolemia Hemodiálise IOT Transfusão de hemoderivados se necessário

Diagnóstico:

Clinicamente, na fase inicial, é difícil a diferenciação de outras doenças virais, devendo-se pensar na febre amarela em casos com manifestação clínica compatível, mesmo que leve, e epidemiologia positiva (ter frequentado área de risco nos 15 dias anteriores ao início dos sintomas e não ter recebido vacina previamente, ou tê-la recebido em período menor que 30 dias⁸).

Já nos pacientes que evoluem de maneira mais grave, algumas características clínicas e laboratoriais fazem suspeitar mais do diagnóstico, como aumento rápido (em questão de 2-3 dias) das transaminases para níveis bastante elevados, com predomínio da AST em relação à ALT^{8; 11}, o inverso do que se observa nas hepatites virais clássicas, talvez refletindo comprometimento de células musculares esqueléticas e miocárdicas¹¹. Segundo observado no surto de São Paulo, a piora laboratorial tende a preceder a piora clínica.

A confirmação do diagnóstico se dá por metodologia de amplificação molecular do vírus no sangue (método altamente sensível e específico, que pode até permitir diferenciar o vírus selvagem da cepa vacinal¹¹), que classicamente, ocorre até o quinto dia da doença⁸. Note-se, no entanto, que em alguns pacientes, a viremia parece persistir por mais tempo, por vezes além do décimo dia.

A partir do quinto dia recomenda-se a realização da sorologia (detecção de IgM e IgG específicos para febre amarela)⁸. A sorologia, no entanto, pode apresentar reação cruzada com outros flavivírus, como dengue^{10; 11} e também por vezes pode indicar tão somente a resposta à vacinação recente para febre amarela. Em caso de óbito, o diagnóstico pode ser confirmado por PCR em tecidos diversos, até 24 horas após o óbito⁸; ou por imunohistoquímica^{8; 10}.

Perspectivas de tratamento:

Este ano, no Hospital das Clínicas da FMUSP, foi realizado o primeiro transplante de fígado, e a este se seguiram outros quatro em pacientes com a forma maligna da febre amarela que evoluíram para falência hepática completa. Um paciente evoluiu a óbito e os outros seguem em observação. Neste momento ainda não se pode dizer qual será o papel e o timing correto do transplante hepático para o tratamento das formas graves da febre

amarela. Atualmente, discute-se a utilização de critérios para a indicação de transplante como a encefalopatia hepática e fator V <20 ou 30% (se o paciente tiver idade menor ou maior que 30 anos, respectivamente).

Pesquisas clínicas e laboratoriais estão em andamento para testagem de antivirais contra o vírus da febre amarela, como o sofosbuvir (atualmente utilizado para tratamento da hepatite C).

Diagnósticos diferenciais:

Leptospirose (de todas, a que mais semelhança tem com a febre amarela⁹), malária, dengue, mononucleose, influenza, hepatites virais, rickettsiose, zika (nos quadros leves iniciais), chikungunya, sepsis e febre tifóide¹

Seguimento

O Ministério da Saúde recomenda alta hospitalar segundo os seguintes critérios: afebril há >24h em paciente com pelo menos 10 dias de doença ou afebril há >3 dias, independentemente do tempo de doença, em ambos os casos obrigatoriamente com transaminases e plaquetas em melhora⁸. A convalescência, com astenia prolongada, pode durar até 8 semanas, com oscilações das transaminases (nesta etapa prevalecendo ALT) e até mesmo elevações transitórias das bilirrubinas. Não há necessidade de vacinação no futuro, o paciente é considerado protegido⁸.

Vacina contra febre amarela:

A prevenção é baseada no uso da vacina de vírus atenuado a partir da cepa 17D, desenvolvida em 1937 pelo virologista Max Theiler, laureado com o Nobel de Medicina em 1951. É uma vacina considerada segura (1.255 eventos adversos graves para 333 milhões de doses aplicadas¹²) e altamente eficaz (imunogenicidade entre 90 e 98% após o décimo dia⁸). Desde 2013, a Organização Mundial da Saúde revisou a necessidade de repetição de doses adicionais a cada 10 anos¹³. Atualmente, é indicada apenas uma única dose ao longo da vida. Em populações de imunodeprimidos como pessoas vivendo com vírus HIV/aids, mulheres vacinadas na gestação e crianças abaixo de 05 anos, talvez ocorram mudanças nas recomendações em um futuro próximo. A principal contraindicação está relacionada ao uso de drogas ou condições imunossupressoras no momento da vacinação ou semanas antes.

Tabela 2 - Recomendação da vacina, segundo o Ministério da Saúde⁸:

Recomendada	Contraindicada	Com precaução***
Residentes ou viajantes para áreas com recomendação de vacina* E Idade >9 meses e <60 anos E Sem contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes oncológicos em quimioterapia ou radioterapia - Drogas imunodepressoras ou imunomoduladoras - Corticoides, a depender da dose e tempo de uso** - Transplantados de medula há <2 anos ou órgão sólidos - Doença prévia do timo (miastenia gravis, timoma) - Lupus eritematoso sistêmico - Artrite reumatoide - Imunodeficiências primárias - HIV avançado (CD4 < 200) - Bebês com menos de 6 meses de idade 	<ul style="list-style-type: none"> - >60 anos que nunca foram vacinados - Gestantes ou lactantes cujos bebês tenham <6 meses - Mulheres amamentando devem suspender o aleitamento materno por 10 dias após a vacinação. - HIV+ com CD4>350, e requerem maior atenção se CD4 entre 200 e 350. - Doenças autoimunes - Doenças hematológicas - Transplantados de medula há > 2 anos, estáveis, sem GVHD

	- Indivíduos com história de reação anafilática relacionada a substâncias presentes na vacina	
--	---	--

* Lista de municípios brasileiros com recomendação de vacina:

<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/listavacinacaofa.pdf>

**equivalente a 20mg ou mais de prednisona por >14 dias; ou pulsoterapia

***Casos em que a administração da vacina deve ser condicionada a avaliação médica individual de risco-benefício.

Durante a epidemia de 2015 e 2016 em Angola e Republica Federativa do Congo, optou-se pela introdução da dose fracionada da vacina para proteção de grande número de habitantes, com boa resposta na contenção da epidemia¹⁴.

Esta estratégia também foi adotada em 2018 para a vacinação de parte da população dos estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Bahia. Estudos sugerem que o uso da dose fracionada (1/5 da dose habitual) leve a produção de anticorpos neutralizantes em níveis equivalentes a dose convencional¹⁴. Não se tem certo qual a durabilidade desta proteção. Em estudo nacional em militares a vacina na dose fracionada continua conferindo proteção por até 8 anos. Pessoas que façam uso da dose fracionada não são elegíveis a receber o certificado internacional de vacinação para febre amarela e, portanto, aqueles com necessidade do certificado devem fazer uso da dose convencional.

Referências Bibliográficas:

- ¹ VASCONCELOS, P. F. [Yellow Fever]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 36, n. 2, p. 275-93, Mar-Apr 2003. ISSN 0037-8682 (Print) 0037-8682.
- ² PAULES, C. I.; FAUCI, A. S. Yellow Fever - Once Again on the Radar Screen in the Americas. **N Engl J Med**, v. 376, n. 15, p. 1397-1399, 04 2017. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28273000> >.
- ³ STAPLES, J. E.; MONATH, T. P. Yellow fever: 100 years of discovery. **JAMA**, v. 300, n. 8, p. 960-2, Aug 2008. ISSN 1538-3598. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18728272> >.
- ⁴ WANG, E. et al. Genetic variation in yellow fever virus: duplication in the 3' noncoding region of strains from Africa. **Virology**, v. 225, n. 2, p. 274-81, Nov 1996. ISSN 0042-6822. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8918913> >.
- ⁵ FRANCO, O. **Historia da Febre Amarela no Brasil**. Rio de Janeiro: 1969. Disponível em: < http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/0110historia_febre.pdf >.
- ⁶ VRANJAC, D. D. Z. E. C. C.-C. D. V. E. P. A. Boletim Epidemiológico - Febre Amarela - 29/01/2018. Disponível em: < <http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve->

[centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/doc/famarela/fa18_boletim_epid_2901.pdf](#) >. Acesso em: 03 february.

7 ORGANIZATION, W. H. Yellow fever. <http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/>, Acesso em: 31 January.

8 MINISTÉRIO DA SAÚDE, S. Febre amarela : guia para profissionais de saúde. Brasília, 2018. Disponível em: < <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/18/Guia-febre-amarela-2018.pdf> >. Acesso em: 03 February.

9 MONATH, T. P. Yellow fever: an update. **Lancet Infect Dis**, v. 1, n. 1, p. 11-20, Aug 2001. ISSN 1473-3099. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11871403> >.

10 CDC. Clinical and Laboratory Evaluation | Yellow Fever | CDC. <https://www.cdc.gov/yellowfever/healthcareproviders/healthcareproviders-clinlabeval.html>, Acesso em: 31 January.

11 MONATH, T. P.; VASCONCELOS, P. F. Yellow fever. **J Clin Virol**, v. 64, p. 160-73, Mar 2015. ISSN 1386-6532.

12 STAPLES, J. E. et al. Yellow Fever Vaccine Booster Doses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 64, n. 23, p. 647-50, Jun 2015. ISSN 1545-861X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26086636> >.

13 Vaccines and vaccination against yellow fever. WHO position paper -- June 2013. **Wkly Epidemiol Rec**, v. 88, n. 27, p. 269-83, Jul 2013. ISSN 0049-8114. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23909008> >.

14 Yellow fever vaccine: WHO position on the use of fractional doses – June 2017. **Wkly Epidemiol Rec**, v. 92, n. 25, p. 345-50, 06 2017. ISSN 0049-8114. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28643507> >.

ANEXOS

FIGURA 1



MAP 3-15. Yellow fever vaccine recommendations in the Americas¹

¹ Current as of September 2016. This map, which aligns with recommendations also published by the World Health Organization (WHO), is an updated version of the 2010 map created by the Informal WHO Working Group on the Geographic Risk of Yellow Fever.

² Yellow fever (YF) vaccination is generally not recommended in areas where there is low potential for YF virus exposure. However, vaccination might be considered for a small subset of travelers to these areas who are at increased risk for exposure to YF virus because of prolonged travel, heavy exposure to mosquitoes, or inability to avoid mosquito bites. Consideration for vaccination of any traveler must take into account the traveler's risk of being infected with YF virus, country entry requirements, and individual risk factors for serious vaccine-associated adverse events (e.g., age, immune status).

FIGURA 4

Série histórica do número de casos humanos confirmados para FA e a letalidade, segundo o ano de início dos sintomas, Brasil, de 1980 a junho de 2017.

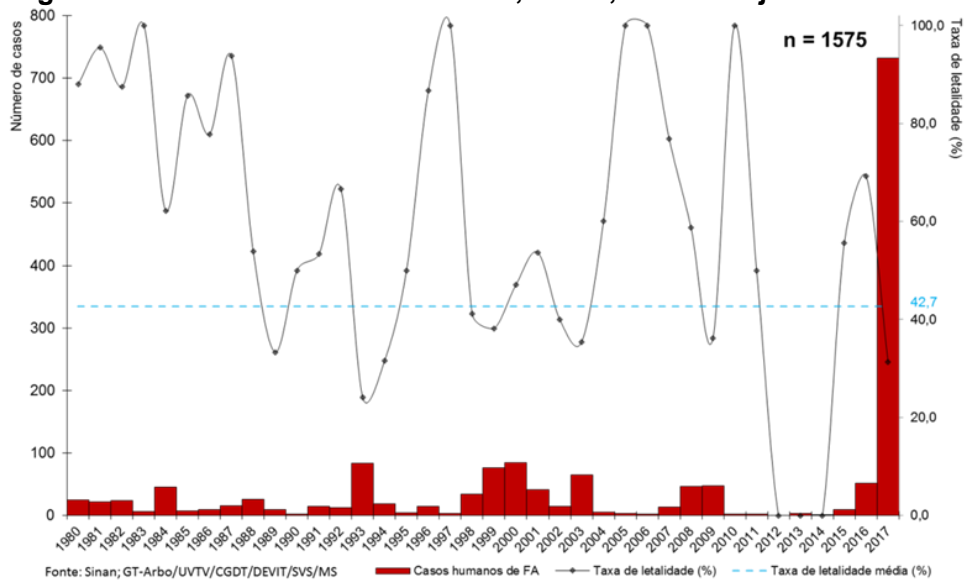


FIGURA 5

Municípios do Estado de São Paulo e Distritos Administrativos da capital com recomendação de vacinação para Febre Amarela. Estado de São Paulo, 2018.

