

BMJ Best Practice

Febre amarela

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	6
Classificação	7
Prevenção	8
Prevenção primária	8
Prevenção secundária	9
Diagnóstico	11
Caso clínico	11
Abordagem passo a passo do diagnóstico	12
Fatores de risco	14
Anamnese e exame físico	15
Exames diagnóstico	16
Diagnóstico diferencial	18
Critérios de diagnóstico	21
Tratamento	23
Abordagem passo a passo do tratamento	23
Visão geral do tratamento	23
Opções de tratamento	25
Novidades	27
Acompanhamento	28
Recomendações	28
Complicações	28
Prognóstico	30
Diretrizes	31
Diretrizes de diagnóstico	31
Diretrizes de tratamento	31
Recursos online	33
Referências	34
Imagens	38
Aviso legal	41

Resumo

- ◇ Condição de notificável compulsória que é endêmica na América do Sul, no Caribe e na África. Um surto em andamento no Brasil fez aumentar a preocupação de transmissão local em outros países, disseminada por viajantes que regressam infectados.
- ◇ A infecção pode ser assintomática ou causar uma enfermidade bifásica altamente instável, variando de uma enfermidade febril leve inespecífica até uma febre hemorrágica potencialmente fatal.
- ◇ Testes moleculares ou sorológicos confirmam o diagnóstico no contexto de quadro clínico, no contexto epidemiológico e história de vacinação.
- ◇ Como não há terapia antiviral específica, o tratamento envolve cuidados de suporte. Há uma vacina segura e eficaz disponível.

Definição

Febre hemorrágica viral causada por um flavivírus transmitido pelo mosquito do gênero *Aedes* ou *Haemagogus*. A doença é endêmica na América do Sul, no Caribe e na África e vem ressurgindo nas últimas 2 décadas.[1] [2] A doença clínica pode variar desde uma enfermidade viral inespecífica até febre hemorrágica e óbito.

[WHO: yellow fever]

[CDC: yellow fever]

Epidemiologia

A febre amarela é endêmica na África Subsaariana, nas Américas Central e do Sul e no Caribe, sendo que a maioria dos casos (aproximadamente 90%) ocorre na África. Globalmente, estima-se que entre 84,000 e 170,000 casos graves ocorram todos os anos, resultando em 29,000 a 60,000 óbitos.[3] Fatores como a falta de instalações para diagnóstico, e a ocorrência remota de áreas de surto causam uma frequência menor de relatos que impede a avaliação do real ônus da doença.

[CDC: yellow fever maps]

Um surto no Brasil foi relatado pela primeira vez em dezembro de 2016 e declarado extinto em setembro de 2017. No entanto, tem havido um ressurgimento de casos humanos desde dezembro de 2017, juntamente com um aumento nas epizootias de primatas não humanos desde setembro de 2017. Até junho de 2018, pelo menos 1266 casos humanos confirmados foram notificados com 415 óbitos. Relataram-se casos em São Paulo, Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro e Distrito Federal. Vários casos foram confirmados em viajantes não vacinados que retornaram do Brasil, com um caso relatado em um viajante que retornou no Reino Unido.[4]

Um surto também foi relatado na Nigéria em setembro de 2017.[5] Antes disso, um grande surto ocorreu em Angola e na República Democrática do Congo entre dezembro de 2015 e julho de 2016, com mais de 7300 casos suspeitos e 900 casos confirmados.[6] Surto também foram relatados na China (11 casos importados de Angola), Uganda e Quênia em 2016.

A febre amarela tem o potencial de rápida disseminação por viajantes internacionais a países vulneráveis onde os mosquitos *Aedes aegypti* estão presentes. Um exemplo disso ocorreu em 2016, quando 11 viajantes infectados entraram na China vindos de Angola, colocando assim uma grande população não vacinada em risco. Felizmente, a transmissão autóctone não ocorreu.[7]

Nos EUA, todos os casos são importados e ocorrem em pessoas não imunizadas que viajam para áreas de risco e que não tomaram as devidas precauções contra o mosquito. Dez casos foram relatados em pessoas não vacinadas, originárias dos EUA e da Europa, que viajaram para a África Ocidental e para a América do Sul entre 1970 e 2015. Oito dessas pessoas faleceram. Houve somente um caso documentado em um viajante vacinado, em 1988.[8]

Embora todos os países das Américas com áreas enzoóticas tenham incorporado a vacinação contra a febre amarela em seus programas de vacinação infantil de rotina, 22 casos confirmados da região das Américas (Bolívia, Brasil e Peru) foram relatados durante o ano de 2010. A taxa de letalidade foi muito alta, chegando a 77.3% (17 óbitos). Nenhum caso foi encontrado nas áreas urbanas.[9] Embora este tenha sido o menor número de casos confirmados desde 1967, quase todos os grandes centros urbanos localizados

nas áreas tropicais das Américas foram reinfestados com o *Aedes aegypti*, e a maioria dos moradores e viajantes é suscetível de contrair a infecção devido à baixa cobertura de vacinação. A OMS acredita que a "América Latina corre maior risco de epidemias urbanas atualmente que em qualquer outro momento nos últimos 50 anos".[10]

[WHO: disease outbreak news - yellow fever]

Etiologia

O vírus da febre amarela é um arbovírus da família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*. É um vírus de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples de sentido positivo do grupo IV, transmitido pelos mosquitos *Aedes* (principalmente *Aedes aegypti*) na África e pelos mosquitos *Aedes* e *Haemagogus* nas Américas. Um sorotipo e pelo menos 5 genótipos foram reconhecidos. Ele tem um envelope viral que consiste em uma bicamada lipídica com dímeros de uma proteína de envelope (E) que são envolvidos na ligação com os receptores glicosaminoglicanos na parede celular e na internalização do vírus. Anticorpos direcionados contra determinados epítomos de proteína E rompem a internalização viral e são considerados protetores.[2] [Fig-1]

Há 3 ciclos de transmissão bem documentados.

- Forma silvestre: é mantida entre as populações de macacos nas florestas tropicais, com transmissão esporádica para pessoas em contato próximo com a floresta.
- Forma intermediária: é mantida por pessoas e macacos em vilarejos rurais, onde o aumento da transmissão humana causa pequenos surtos.
- Forma urbana: é mantida em áreas urbanas densamente povoadas e envolve mosquitos domésticos, resultando em maior número de pacientes e maior mortalidade.



Tipos de transmissão da febre amarela

OMS

Fisiopatologia

O período de incubação dura de 3 a 6 dias. Após a inoculação por um vetor apropriado, as proteínas E facilitam a ligação com os receptores glicosaminoglicanos na parede celular e a internalização do vírus. Inicialmente o vírus se replica nos tecidos linfáticos, em seguida há viremia e subsequente disseminação para outros órgãos: em particular, para fígado e rins.

[Fig-3]

Os hepatócitos afetados sofrem degeneração eosinofílica com cromatina nuclear condensada (corpos de Councilman). A distribuição médio-zonal e a conservação de células ao redor dos tratos portais e da veia central é característica.[11] O envolvimento renal é caracterizado por alterações eosinofílicas do epitélio tubular e por alterações adiposas. A albuminúria característica da febre amarela geralmente reflete alterações na função glomerular.

O óbito é precedido por desregulação das citocinas[12] com subsequente choque cardiovascular e insuficiência de múltiplos órgãos. Outro fato importante é que o óbito também é precedido por um pseudoclearance viral durante o período de intoxicação, quando os anticorpos neutralizadores precoces são gerados.[2]

Classificação

CID-10

A95: febre amarela

- A95.0: febre amarela silvestre/febre amarela selvagem
- A95.1: febre amarela urbana
- A95.9: febre amarela, não especificada.

Prevenção primária

A prevenção é fundamental para redução da morbidade e da mortalidade, pois atualmente não há tratamentos para o manejo da febre amarela, com exceção dos cuidados de suporte. Vacinação e evitação das picadas do mosquito são as estratégias de prevenção recomendadas.

Vacinação com a vacina 17D de vírus vivo atenuado é recomendada em pessoas com idade ≥ 9 meses que estejam viajando para, ou morando em, áreas com risco de transmissão da febre amarela (por exemplo, África e América do Sul). A vacina deve ser administrada pelo menos 10 dias antes da viagem.[16] Por causa do atual surto no Brasil, desde 03 de maio de 2018, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a vacinação contra febre amarela para viajantes internacionais em visita a: qualquer área do Espírito Santo, de São Paulo ou do Rio de Janeiro; determinadas áreas da Bahia; toda área dos estados do Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul; ou qualquer área com risco de transmissão.[17]

[CDC: [yellow fever travel information](#)]

Funcionários de laboratórios que estejam sob risco de infecção também devem ser vacinados.[16]

A OMS atualmente recomenda uma dose primária única da vacina (administrada por via subcutânea) para conferir imunidade vitalícia; não há mais a exigência de um reforço após 10 anos.[18] No entanto, apesar de o Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA concordar que isso é adequado para a maioria dos viajantes, ele recomenda doses adicionais para os seguintes grupos de viajantes:[16]

- Mulheres que estavam grávidas quando receberam a dose inicial da vacina (elas devem receber uma dose adicional antes da próxima viagem de risco)
- Pessoas que receberam um transplante de células-tronco hematopoéticas após receberem a dose inicial da vacina (elas devem receber uma dose adicional antes da próxima viagem de risco, desde que estejam suficientemente imunocompetentes)
- Pessoas infectadas por HIV quando receberam a última dose da vacina (elas deverão receber uma dose a cada 10 anos se continuarem a se expor ao risco de infecção)

Além disso, as recomendações da ACIP especificam que uma dose de reforço pode ser considerada para viajantes que tenham recebido a última dose há ≥ 10 anos e que estarão em ambiente de alto risco, com base em localização, temporada, duração da viagem e atividades (por exemplo, períodos prolongados em áreas endêmicas). Funcionários de laboratórios que lidam com o vírus devem fazer a medição do título de anticorpos pelo menos a cada 10 anos para determinar se devem receber doses adicionais da vacina.[16] Nem todas as autoridades concordam com a interpretação dos dados disponíveis feita pela OMS.[19]

A OMS recomenda que um quinto da dose regular (dosagem fracionada) pode ser usada para controlar um surto em caso de falta de vacina.[20] A dosagem fracionada mostrou-se eficaz na indução da soroconversão em 98% dos pacientes que eram soronegativos na linha basal em um estudo com 493 participantes.[21] Um estudo de longo prazo constatou que a dosagem fracionada induz uma resposta protetora que durou mais de 10 anos após a vacinação em 98% dos pacientes (em comparação com 97% dos pacientes que receberam a dose padrão).[22]

A vacina é contraindicada para crianças < 6 meses de idade, pessoas com alergia a qualquer um dos componentes da vacina (a dessensibilização pode ser realizada se a imunização for considerada essencial), distúrbio do timo associado a função imunológica anormal, infecção por HIV sintomática ou contagem de CD4 < 200 células/mm³ (ou $< 15\%$ do total em crianças com idade < 6 anos), imunodeficiências primárias, neoplasias malignas, transplantes e pacientes recebendo terapias imunossupressoras ou imunomoduladoras. Deve ser utilizada com precaução em lactentes com 6-8 meses de idade, adultos com idade ≥ 60 anos, infecção por HIV assintomática e contagem de CD4 de 200-499 células/mm³ (ou 15% a 24% do total em crianças com idade < 6 anos) e mulheres gestantes ou amamentando.[8]

Foi demonstrado que a administração simultânea da vacina contra febre amarela e da vacina tríplice viral (contra sarampo, caxumba e rubéola) resulta em interferências mútuas, com taxas de soroconversão abaixo

do esperado para ambas as vacinas.[23] As vacinas de vírus vivo devem ser administradas ao mesmo tempo ou com intervalo de pelo menos 30 dias.[8]

Apesar de a vacina ser considerada segura e eficiente, foram relatados efeitos adversos graves relacionados a vacina, como doença viscerotrópica (uma doença similar à doença do tipo selvagem) e doença neurológica (por exemplo, meningoencefalite, síndrome de Guillain-Barré, encefalomielite disseminada aguda, paralisias do nervo craniano).[16] [24] A taxa desses eventos, segundo uma revisão clínica abrangente, está na faixa de 0 a 14,6 por milhão de doses; no entanto, foi observado um aumento na taxa de complicações em pessoas com ≥ 60 anos de idade e imunocomprometidas.[24] Os efeitos adversos mais comuns incluem efeitos sistêmicos leves, como febre baixa, cefaleia e mialgia.[8] Um pequeno estudo sobre a vacinação contra a febre amarela em pacientes com esclerose múltipla (EM) mostrou um aumento do risco de exacerbação da EM, enfatizando a necessidade de uma avaliação cuidadosa da razão de risco/benefício ao se recomendar a vacinação contra a febre amarela.[25] A vacina causa viremia de baixo nível em 50% dos pacientes. Embora essa viremia geralmente seja clinicamente irrelevante, ela pode causar problemas significativos em pacientes imunocomprometidos ou gestantes.[26] [27]

Alguns países exigem prova de vacinação antes da entrada.[16] Um Certificado Internacional de Vacinação ou Profilaxia preenchido é válido durante toda a vida do vacinado, com a exigência do reforço após 10 anos retirada em junho de 2016. Apesar disso, médicos e viajantes devem analisar os requisitos de entrada de cada país.

[WHO: countries with risk of yellow fever transmission and countries requiring yellow fever vaccination]

[PAHO/WHO: updated requirements for the International Certificate of Vaccination or Prophylaxis (ICVP) with proof of vaccination against yellow fever]

Proteção contra picadas de mosquito

- Evitar a picada do mosquito reduz o risco de febre amarela. Viajantes com destino a áreas de risco devem ser instruídos a usar um repelente contra insetos nas partes expostas do corpo para repelir os mosquitos. Os repelentes registrados pela EPA (Environmental Protection Agency) incluem produtos contendo DEET e picaridina. Concentrações de DEET de 30% a 50% são eficazes por várias horas. A icaridina, disponível em concentrações de 7% e 15%, requer aplicações mais frequentes. Formulações com DEET de até 50% são recomendadas para adultos e crianças com mais de 2 meses de idade. Bebês com menos de 2 meses de idade devem ser protegidos com o uso de um carregador/carrinho de bebê envolto em uma tela mosquiteira com elástico para garantir uma boa vedação. Ao se usar protetor solar, o protetor solar deve ser aplicado primeiro, e depois o repelente. O repelente deve ser lavado ao final do dia, antes de ir para a cama.
- Viajantes com destino a áreas endêmicas devem vestir camisas/camisetas de manga longa, calças compridas e chapéus que cubram a pele exposta. Repelentes que contêm permetrina (por exemplo, permanona) ou outros repelentes de insetos devem ser aplicados nas roupas, calçados, tendas, telas mosquiteiras e em outros equipamentos para obter maior proteção. Geralmente, a maioria dos repelentes é removida das roupas e equipamentos com uma simples lavagem, mas roupas tratadas com permetrina mantêm o seu efeito por até 5 lavagens. O período de maior incidência de picadas de várias espécies de mosquito ocorre entre o anoitecer e o amanhecer; no entanto, o *Aedes aegypti*, o vetor mais ativo do vírus da febre amarela na África, se alimenta durante o dia. O CDC recomenda cuidado extra no uso de roupas com protetores e repelentes durante o dia, assim como no fim do dia e no começo da manhã, ou que as pessoas considerem evitar atividades externas durante esses períodos em áreas de risco de febre amarela.[28]

Prevenção secundária

A febre amarela é uma doença de notificação compulsória em alguns países. Uma vez que o diagnóstico de uma febre hemorrágica viral, inclusive febre amarela, pode indicar a possibilidade de um ato bioterrorista, as autoridades locais de saúde devem ser notificadas imediatamente.[12] [43] [44]

A transmissão não ocorre de paciente para paciente ou de paciente para profissionais da saúde, mas os pacientes devem ser isolados e protegidos contra a exposição adicional ao mosquito (por exemplo, não se expondo ao ar livre) por até 5 dias após o início da febre para romper o ciclo de transmissão.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 42 anos de idade apresenta febre, cefaleia, dor abdominal e vômitos. Ele recebe tratamento sintomático no pronto-socorro do hospital e recebe alta. Ele volta 2 dias depois com vômitos incontroláveis, cefaleia e agravamento da febre. Um histórico de viagens recentes revela que o paciente acabou de voltar de uma viagem ecológica à República dos Camarões. O paciente não foi vacinado antes de viajar e admite cumprimento inadequado de profilaxia contra a malária. O exame físico mostra que ele está icterício, agudamente doente e febril. Exames laboratoriais revelam trombocitopenia, anemia e leucopenia, bem como tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial (TTP) e transaminases elevados, e insuficiência renal com creatinina elevada. Ele é submetido inicialmente a tratamento empírico contra malária, embora os esfregaços e culturas iniciais tenham sido negativos. No terceiro dia ele desenvolve coagulação intravascular disseminada (CIVD) progressiva com choque e diátese hemorrágica. Ele morre depois de 4 dias de internação. O soro coletado durante seu último dia de vida deu positivo para imunoglobulina M (IgM) para febre amarela.

Caso clínico #2

Um homem brasileiro de 25 anos de idade é observado em um hospital universitário do Rio de Janeiro 2 dias após voltar do estado do Amazonas, onde trabalhou como madeireiro. Ele apresenta cefaleia intensa, febre, calafrios, mal-estar e mialgia generalizada. Ao exame físico, ele parece indisposto e está febril e levemente icterício. É observada hiperemia conjuntival. Os exames laboratoriais revelam leucopenia e transaminases elevadas, com bilirrubina elevada. As colorações para malária são negativas. O diagnóstico inicial é de dengue, pois sua história revelou uma infecção pregressa por dengue. No terceiro dia, a febre cessa e ele se recupera completamente. Os testes iniciais são negativos para IgM para febre amarela e positivos para imunoglobulina G (IgG) para dengue. Em investigações subsequentes, a sorologia para febre amarela indica títulos elevados, confirmando o diagnóstico de febre amarela.

Outras apresentações

O quadro clínico da febre amarela caracteriza-se por 3 períodos: infecção, remissão e intoxicação. Após um tempo de incubação de 3 a 6 dias,^[2] observa-se um período inicial de infecção com início súbito de sintomas inespecíficos, como febre (temperatura média de 39 °C [102 °F]), cefaleia, mialgias, tontura e mal-estar que duram de 2 a 6 dias. Hiperemia conjuntival, bradicardia relativa (sinal de Faget) e leucopenia são características desse período. A maioria das infecções não avança dessa fase inicial e apresenta resolução espontânea. Após um período de remissão caracterizado por ausência de febre com duração de 24 a 48 horas, 15% a 25% dos pacientes desenvolvem um período de intoxicação.^[2] Esse período caracteriza-se por um efeito rebote dos sintomas, frequentemente acompanhados de dor abdominal, vômitos e letargia. Icterícia, transaminite e coagulopatia se desenvolvem, culminando em choque, insuficiência hepatorenal e óbito em 7 a 10 dias após o início.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico de febre amarela em um paciente que apresenta uma enfermidade febril compatível depois de viajar para (ou viver em) uma área endêmica baseia-se em testes moleculares ou sorológicos e no descarte de diagnósticos alternativos. É uma doença de difícil diagnóstico, pois as formas mais graves podem ser confundidas com malária, leptospirose, outras febres hemorrágicas ou hepatite viral. A febre amarela é uma doença de notificação compulsória em alguns países.

Quadro clínico

Uma enfermidade febril de início agudo em um paciente não imunizado que more em, ou tenha retornado de um país onde a febre amarela é endêmica (Américas do Sul e Central, Caribe, África), ou em um paciente com suspeita de exposição a uma arma biológica, deve aumentar a suspeita de febre amarela. Os pacientes geralmente se lembram de uma picada de um mosquito. Na ausência de história de vacinação evidente ou confiável, o paciente deverá ser considerado não imunizado.[1] [13]

A infecção é assintomática ou clinicamente inaparente na maioria das pessoas. Nos pacientes sintomáticos, o quadro clínico é caracterizado por 3 fases: infecção, remissão e intoxicação.

- Após um tempo de incubação de 3 a 6 dias,[2] observa-se um período inicial de infecção com início súbito de sintomas inespecíficos, como febre (temperatura média de 39 °C [102 °F]), cefaleia, mialgias, tontura e mal-estar que duram de 2 a 6 dias. Hiperemia conjuntival, bradicardia relativa (sinal de Faget) e leucopenia são características desse período. A maioria das infecções não avança dessa fase inicial e apresenta resolução espontânea.
- Após um período de remissão caracterizado por ausência de febre com duração de 24 a 48 horas, 15% a 25% dos pacientes desenvolvem um período de intoxicação.[2] Esse período caracteriza-se por um efeito rebote dos sintomas, frequentemente acompanhados de dor abdominal, vômitos e letargia. Icterícia, transaminite e coagulopatia se desenvolvem e acabam culminando em choque, insuficiência hepatorenal e óbito em 7 a 10 dias após o início. Manifestações hemorrágicas (ou seja, petéquias, equimoses, ou sangramento evidente das gengivas, nariz, mucosas ou locais de flebotomia) sugerem um prognóstico desfavorável.

Investigações iniciais

Leucopenia, neutropenia e enzimas hepáticas elevadas no início são típicas. Posteriormente, agravamento da transaminite hepática e elevação da creatinina com albuminúria são comuns. O grau de elevação de enzimas hepáticas está correlacionado a um pior prognóstico.[1] [2]

Apesar de o diagnóstico preliminar se basear no quadro clínico e nas datas e nos locais de viagem (caso o paciente seja de uma área não endêmica), o diagnóstico é confirmado por exames laboratoriais, seja pela detecção do RNA do vírus da febre amarela por reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) ou pela detecção de anticorpos ao vírus da febre amarela (sorologia). Os resultados devem ser interpretados com cautela no contexto de quadro clínico, no contexto epidemiológico e história de vacinação.

As recomendações de testes diagnósticos feitas pela Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde estão detalhadas abaixo.[29]

RT-PCR:

- A reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) é o teste de preferência para o diagnóstico de pacientes com suspeita de infecção por febre amarela.
- O RNA viral pode ser detectado usando-se a RT-PCR dentro de 10 dias após o início dos sintomas. Ocasionalmente, o RNA viral pode ser detectado por mais de 10 dias (detecção em até 14 dias), particularmente nos casos graves.
- Um resultado positivo confirma o diagnóstico e não é necessário nenhum outro teste. Se o resultado for negativo, recomenda-se realizar um teste sorológico subsequente.

Teste sorológico:

- O teste sorológico com uso de ELISA-IgM (ou qualquer outro imunoensaio, como a imunofluorescência indireta) é recomendado a partir do 6º dia em pacientes com resultado de RT-PCR negativo. A confirmação laboratorial requer a soroconversão em amostras agudas e de convalescença pareadas (colhidas com pelo menos uma semana de intervalo) com um aumento de mais de 4 vezes nos títulos de anticorpos entre as amostras. É importante observar que uma reação cruzada significativa com outros flavivírus pode ocorrer nos ensaios com IgM para febre amarela, especialmente nas infecções secundárias por flavivírus. Atualmente, não há kits comerciais de ELISA-IgM disponíveis.
- Um resultado de IgM positivo deve ser seguido pelo teste de IgM diferencial que é apropriado para a situação epidemiológica da área, particularmente em locais onde o vírus da febre amarela circula concomitantemente com outros flavivírus, como dengue e Zika. Um resultado de teste diferencial positivo indica infecção recente por flavivírus, mas não exclui a febre amarela e é necessária investigação adicional. Um resultado de teste diferencial negativo indica um provável caso de febre amarela; no entanto, um teste de IgM positivo em uma única amostra não é confirmatório e critérios clínicos e epidemiológicos adicionais devem ser usados para a interpretação final do caso.
- Um resultado de IgM negativo em uma amostra coletada ≥ 8 dias a partir do início dos sintomas exclui o diagnóstico de febre amarela; no entanto, os casos devem ser sempre investigados e um diagnóstico diferencial clínico deve ser realizado. Um resultado de IgM negativo em uma amostra coletada < 8 dias a partir do início dos sintomas é considerado inconclusivo e uma segunda amostra deve ser testada.
- ELISA-IgG e teste de neutralização por redução de placas (PRNT) também podem ser usados. O PRNT oferece maior especificidade em comparação com a detecção de IgM e IgG, mas requer um laboratório especializado e a reatividade cruzada com outros flavivírus ainda é um problema.
- Os resultados devem ser interpretados com cuidado nas áreas em que houver campanhas de vacinação ativa em andamento, pois pode ocorrer a detecção de anticorpos induzidos pela vacina.

Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) recomendam que a RT-PCR não seja usada para descartar um diagnóstico de febre amarela, pois o RNA viral pode não ser detectável no momento em que os sintomas são reconhecidos.[8]

Outras investigações

Anormalidades de coagulação, com um tempo de protrombina (TP) elevado, trombocitopenia e produtos de degradação do fibrinogênio definem a coagulação intravascular disseminada (CIVD). Alterações no segmento ST-T do ECG indicam lesão miocárdica.

Recomenda-se análise histopatológica de partes do fígado (e outros tecidos) para o diagnóstico em casos fatais; entretanto, a detecção molecular realizada em amostras de tecido fresco também pode ser usada.

A detecção direta do vírus em culturas de tecido (linhagens celulares Vero, AP-61, SW-13, BHK-21), tecido cerebral (inoculação intracerebral em camundongos), ou células do mosquito é tão sensível quanto específica. No entanto, esse exame não está disponível comercialmente e requer laboratórios de referência especializados.[1] [30] Embora esses exames sejam usados na confirmação de casos de surtos e provavelmente venham a ser úteis no diagnóstico de febre amarela no futuro, no momento, sua disponibilidade e tempo de espera limitam sua utilização em investigações epidemiológicas e de surtos.

Há esforços promissores para desenvolver protocolos isotérmicos para detecção do genoma da febre amarela que poderiam ser usados em ambientes com recursos limitados onde não é possível realizar a reação em cadeia da polimerase padrão com um termociclador.[31]

Fatores de risco

Fortes

residência ou viagem recente para uma área endêmica

- Os países endêmicos estão localizados entre 15° ao norte e 10° ao sul da linha do Equador e incluem África, Caribe[13] e Américas do Sul e Central.
- O risco do viajante é determinado por vários fatores, como status de vacinação, local de viagem, temporada, duração da exposição, atividades ocupacionais e recreativas durante a viagem e taxa local de transmissão viral no momento da viagem. O risco de infecção é maior durante os surtos.
- Para uma estadia de duas semanas, os riscos estimados de doença e óbito de um viajante não vacinado em visita a uma área endêmica são de 50 a cada 100,000 e 10 a cada 100,000, respectivamente, na África Ocidental, e de 5 a cada 100,000 e 1 a cada 100,000, respectivamente, na América do Sul.[8]
- [CDC: yellow fever maps]

ausência de vacinação

- A vacinação é extremamente eficaz na prevenção da febre amarela. Todos os viajantes diagnosticados com a infecção no retorno da viagem carecem de uma história de vacinação recente contra a febre amarela.[1] [13] [14]
- Na ausência de história de vacinação evidente ou confiável, o paciente deverá ser considerado não imunizado.[1] [13]

picada de mosquito

- Como os mosquitos são os únicos vetores da febre amarela, a prevenção contra as picadas é uma medida protetora, embora difícil de executar. A febre amarela é transmitida pelos mosquitos do gênero Aedes na África e pelos mosquitos do gênero Haemagogus nas Américas.
- Embora a transmissão experimental pelo carrapato tropical seja possível, ela não foi observada em seres humanos.[15]

Fracos

viagens durante as estações chuvosas e no início das secas

- Essas estações apresentam o maior risco de transmissão da febre amarela devido às altas densidades de mosquitos.[11]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores de risco para febre amarela são: viagem recente a uma área endêmica (Américas do Sul e Central, Caribe e África), ausência de vacinação, picadas de mosquito (frequentemente os pacientes se lembram da picada de um mosquito) e viagens durante as estações chuvosas e no início das secas.

febre (comum)

- A maioria das infecções é assintomática. A maioria dos casos sintomáticos apresenta uma enfermidade febril de início agudo, com temperatura média de 39 °C (102 °F), que dura de 2 a 6 dias.[2]

sintomas constitucionais (comum)

- Período inicial de infecção com início súbito de sintomas inespecíficos, como febre (temperatura média de 39 °C [102 °F]), cefaleia, mialgias, tontura e mal-estar que duram de 2 a 6 dias.[2]

hiperemia conjuntival (comum)

- Traço característico durante o período de infecção.

bradicardia relativa (sinal de Faget) (incomum)

- Ausência de taquicardia característica apesar da febre alta durante o período de infecção, mas não ocorre em todos os pacientes.

enfermidade bifásica (incomum)

- Após manifestação inicial (período de infecção) com enfermidade febril aguda que dura de 2 a 6 dias, 15% a 25% dos pacientes desenvolvem uma forma mais grave da enfermidade (período de intoxicação) com febre, icterícia, dor abdominal, insuficiência renal e diátese hemorrágica após um intervalo assintomático (período de remissão) de 24 a 48 horas.[2]

icterícia (incomum)

- Pode se desenvolver durante o período de intoxicação.

diátese hemorrágica (incomum)

- De 15% a 25% dos pacientes evoluem para febre hemorrágica leve a potencialmente fatal, com petéquias, equimoses, ou sangramentos evidentes das gengivas, nariz, mucosas ou locais de flebotomia.[2]

sinais de insuficiência renal (incomum)

- Durante o período de intoxicação, a insuficiência renal, frequentemente acompanhada de proteinúria e/ou insuficiência hepática (insuficiência hepatorenal), é comum.

sinais de insuficiência hepática (incomum)

- Em pacientes com febre hemorrágica, os níveis de transaminase refletem a gravidade da doença. Pode ocorrer insuficiência hepática, frequentemente acompanhada por insuficiência renal (insuficiência hepatorenal).

Outros fatores de diagnóstico**hipotensão (incomum)**

- Um sinal preocupante em pacientes com doença avançada, geralmente não responde à reposição de fluidos e a vasopressores.

dor abdominal (incomum)

- O período de intoxicação caracteriza-se por um efeito rebote dos sintomas, frequentemente acompanhados de dor abdominal, vômitos e letargia.

vômitos (incomum)

- O período de intoxicação caracteriza-se por um efeito rebote dos sintomas, frequentemente acompanhados de dor abdominal, vômitos e letargia.

letargia (incomum)

- O período de intoxicação caracteriza-se por um efeito rebote dos sintomas, frequentemente acompanhados de dor abdominal, vômitos e letargia.

Exames diagnóstico**Primeiros exames a serem solicitados**

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Leucopenia com neutropenia predominante é comum, mas não é específica da febre amarela. 	leucopenia (contagem leucocitária <2500/microlitro), neutropenia
TFHs <ul style="list-style-type: none"> O grau de elevação das aminotransferases séricas guarda correlação com a piora do prognóstico.^{[1] [2]} 	elevado
coagulograma <ul style="list-style-type: none"> Anormalidades de coagulação, com um tempo de protrombina (TP) elevado, trombocitopenia e produtos de degradação do fibrinogênio definem a coagulação intravascular disseminada (CIVD). 	tempo de protrombina (TP) elevado, contagem plaquetária reduzida, produtos de degradação do fibrinogênio na coagulopatia intravascular disseminada (CIVD)

Exame	Resultado
<p>reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teste de preferência para o diagnóstico de pacientes com suspeita de infecção por febre amarela. O RNA viral pode ser detectado dentro de 10 dias após o início dos sintomas. Ocasionalmente ele pode ser detectado por mais de 10 dias (detecção em até 14 dias), particularmente nos casos graves.[29] • Um resultado positivo confirma o diagnóstico e não é necessário nenhum outro teste. Se o resultado for negativo, recomenda-se realizar um teste sorológico subsequente.[29] • Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças recomendam que a RT-PCR não seja usada para descartar um diagnóstico de febre amarela, pois o RNA viral pode não ser detectável no momento em que os sintomas são reconhecidos.[8] 	<p>positivo para RNA do vírus da febre amarela</p>
<p>sorologia</p> <ul style="list-style-type: none"> • ELISA-IgM (ou qualquer outro imunoensaio, como a imunofluorescência indireta) é recomendado a partir do 6º dia em pacientes com resultado negativo de RT-PCR. A confirmação laboratorial requer a soroconversão em amostras agudas e de convalescença pareadas (colhidas com pelo menos uma semana de intervalo) com um aumento de mais de 4 vezes nos títulos de anticorpos entre as amostras.[29] • Um resultado de IgM positivo deve ser seguido pelo teste diferencial com IgM apropriado para a área (incluindo dengue e Zika). Um resultado de teste diferencial positivo indica infecção recente por flavivírus, mas não exclui a febre amarela. Um resultado de teste diferencial negativo indica um provável caso de febre amarela; no entanto, um teste de IgM positivo em uma única amostra não é confirmatório.[29] • Um resultado de IgM negativo em uma amostra coletada ≥8 dias a partir do início dos sintomas exclui o diagnóstico de febre amarela. Um resultado de IgM negativo em uma amostra coletada <8 dias a partir do início dos sintomas é considerado inconclusivo e uma segunda amostra deve ser testada.[29] • Uma reação cruzada significativa com outros flavivírus nos ensaios com IgM para febre amarela pode ocorrer, especialmente em infecções secundárias por flavivírus. • Os resultados devem ser interpretados com cuidado nas áreas em que houver campanhas de vacinação ativa em andamento, pois pode ocorrer a detecção de anticorpos induzidos pela vacina. • ELISA-IgG e teste de neutralização por redução de placas (PRNT) também podem ser usados. O PRNT oferece maior especificidade em comparação com a detecção de IgM e IgG, mas requer um laboratório especializado e a reatividade cruzada com outros flavivírus ainda é um problema. • Atualmente, não há kits comerciais de ELISA-IgM disponíveis; no entanto, uma nova versão de teste de um kit ELISA (ELISA YF MAC HD) foi lançada.[32] 	<p>positivo para anticorpos contra o vírus da febre amarela</p>

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
eletrocardiograma (ECG) <ul style="list-style-type: none"> Embora o exame não seja específico ou sensível, é mais provável que a febre amarela esteja associada ao envolvimento miocárdico que algumas das outras doenças, no diagnóstico diferencial. 	alterações no segmento ST-T indicam uma lesão miocárdica
histopatologia <ul style="list-style-type: none"> Recomenda-se análise histopatológica de partes do fígado (e outros tecidos) para diagnóstico somente em casos fatais. 	características típicas da infecção por febre amarela

Novos exames

Exame	Resultado
isolamento viral <ul style="list-style-type: none"> A detecção direta do vírus em culturas de tecido (linhagens celulares Vero, AP-61, SW-13, BHK-21), tecido cerebral (inoculação intracerebral em camundongos), ou células do mosquito é tão sensível quanto específica. Não está disponível comercialmente e requer um laboratório de referência especializado.^{[1] [30]} 	isolamento do vírus da febre amarela
teste de amplificação isotérmica de ácido nucleico <ul style="list-style-type: none"> Há esforços promissores para desenvolver protocolos isotérmicos para detecção do genoma da febre amarela que poderiam ser usados em ambientes com recursos limitados onde não é possível realizar a reação em cadeia da polimerase padrão com um termociclador.^[31] 	positivo para RNA do vírus da febre amarela

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Febre da dengue	<ul style="list-style-type: none"> Residência em/viagem para região endêmica de dengue. Tem menor probabilidade de apresentar doença bifásica, e maior probabilidade de apresentar erupção cutânea e adenopatia. 	<ul style="list-style-type: none"> O teste sorológico confirma o diagnóstico, mas o tratamento de ambas as doenças é idêntico (isto é, terapia de suporte).
Malária	<ul style="list-style-type: none"> Residência em/viagem para região endêmica de malária. A icterícia não é incomum, mas complicações hemorrágicas são raras. Ocasionalmente, ocorre uma febre periódica, mas não há doença bifásica verdadeira. 	<ul style="list-style-type: none"> Detecção de parasitas do gênero Plasmodium em esfregaços espessos ou finos.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Infecção pelo vírus da Zika	<ul style="list-style-type: none"> Residência em/viagem para região endêmica de Zika ou contato sexual sem proteção com indivíduo infectado. Erupção cutânea pruriginosa maculopapular é característica. 	<ul style="list-style-type: none"> A reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) é positiva para Zika. A sorologia é positiva para Zika.
Vírus da chikungunya	<ul style="list-style-type: none"> Residência em/viagem para região endêmica de chikungunya. Sintomas articulares proeminentes (por exemplo, poliartrite e síndrome do túnel do carpo são comuns). Hiperpigmentação cutânea e lesões intertriginosas são comuns. 	<ul style="list-style-type: none"> Ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA)/ anticorpo fluorescente indireto é positivo para anticorpos contra chikungunya. RT-PCR é positiva para ácido ribonucleico (RNA) viral da chikungunya.
Leptospirose	<ul style="list-style-type: none"> Doença mais prolongada e menos tóxica. Pode ocorrer insuficiência renal acompanhada de transaminite, geralmente leve. É difícil diferenciar a leptospirose íctero-hemorrágica grave (doença de Weil) da febre amarela. 	<ul style="list-style-type: none"> Os níveis de transaminase apresentam uma discreta elevação. Deteção de <i>Leptospira</i> no sangue e na urina. Responde ao tratamento com antibióticos.
Hepatite aguda	<ul style="list-style-type: none"> Hemorragia é rara e ocorre tardiamente devido à insuficiência hepática. 	<ul style="list-style-type: none"> Sorologias para a hepatite revelam o diagnóstico em pacientes ictericos.
Febre recorrente transmitida por piolhos	<ul style="list-style-type: none"> Doença recidivante (em contraste com a doença bifásica da febre amarela), sem recaída após a fase tóxica. A história de exposições é diferente daquela da febre amarela, sendo que a transmissão epidêmica está associada a condições precárias de vida. Existem alguma sobreposição, embora mais restrita, da distribuição geográfica no norte da África, incluindo países ao norte do deserto do Saara. Doença renal, quando presente, ocorre tardiamente, e erupção cutânea é mais comum. 	<ul style="list-style-type: none"> Resposta a antibióticos em até 24 horas. A confirmação do diagnóstico é feita por meio de um esfregaço de sangue ou de testes sorológicos.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Febre de Lassa	<ul style="list-style-type: none"> • Residência em/viagem para região endêmica de febre de Lassa. • Contato com fluidos corporais infectados, ou abate/consumo de carne de animais infectados. • Sintomas como perda/ comprometimento auditivo, faringite e tosse seca não produtiva podem ajudar a diferenciar. • Geralmente não associada à icterícia. 	<ul style="list-style-type: none"> • O RT-PCR é positivo para o RNA do vírus da Lassa. • A sorologia é positiva para anticorpos do vírus da Lassa.
Febres hemorrágicas da América do Sul (FHAS)	<ul style="list-style-type: none"> • Residência em/viagem para região endêmica de FHAS. • Exposição a excreções de ratos infectados ou contato com pessoa infectada. • Sintomas neurológicos (por exemplo, convulsões). • Geralmente não associada à icterícia. • Difícil de diferenciar de outras febres hemorrágicas virais. 	<ul style="list-style-type: none"> • A RT-PCR é positiva para RNA dos vírus Junin, Guanarito, Machupo, Chapare ou Sabia. • A sorologia é positiva para anticorpos antivírus Junin, Guanarito ou Machupo.
Infecção pelo vírus Ebola	<ul style="list-style-type: none"> • Residência em/viagem para região endêmica de Ebola. • Contato com fluidos corporais infectados, ou abate/consumo de carne de animais infectados. • Geralmente não associada à icterícia. • Difícil de diferenciar de outras febres hemorrágicas virais. 	<ul style="list-style-type: none"> • A RT-PCR é positiva para o RNA do vírus Ebola. • A sorologia é positiva para anticorpos do vírus Ebola.
Infecção pelo vírus de Marburg	<ul style="list-style-type: none"> • Residência em/viagem para região endêmica de Marburg. • Exposição a morcegos, cavernas ou mineração em áreas endêmicas, ou contato com fluidos corporais infectados. • Geralmente não associada à icterícia. • Difícil de diferenciar de outras febres hemorrágicas virais. 	<ul style="list-style-type: none"> • A RT-PCR é positiva para o RNA do vírus de Marburg. • A sorologia é positiva para anticorpos do vírus de Marburg.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Febre do Vale do Rift (FVR)	<ul style="list-style-type: none"> • Residência em/viagem para região endêmica de FVR. • Histórico de manuseio de gado através de exposição ocupacional, ou de consumo de fluidos ou tecidos animais crus, nas regiões endêmicas. • Também pode estar associada a danos hepáticos graves. 	<ul style="list-style-type: none"> • A RT-PCR é positiva para o RNA do vírus da febre do Vale do Rift. • A sorologia é positiva para anticorpos do vírus da febre do Vale do Rift.
Febre hemorrágica de Crimeia-Congo (FHCC)	<ul style="list-style-type: none"> • Residência em/viagem para região endêmica de FHCC. • Histórico de exposição a carrapatos, manuseio de gado ou contato com fluidos corporais infectados. • O rash macular ou petequeial é comum. • Também pode estar associada a danos hepáticos graves. • Difícil de diferenciar de outras febres hemorrágicas virais. 	<ul style="list-style-type: none"> • A RT-PCR é positiva para o RNA do vírus da FHCC. • O ELISA de captura de antígeno é positivo para o RNA do vírus da FHCC. • A sorologia é positiva para anticorpos do vírus da FHCC.

Critérios de diagnóstico

Organização Mundial da Saúde: definições de casos para vigilância em saúde pública (2015)[33]

Caso suspeito

- Qualquer pessoa com início agudo de febre, com icterícia aparecendo em até 14 dias após o início dos primeiros sintomas.

Caso provável

Um caso suspeito; e uma das situações a seguir:

- Presença de anticorpo IgM da febre amarela na ausência de vacinação contra a febre amarela em até 30 dias antes do início da doença; ou
- Histopatologia hepática post-mortem positiva; ou
- Vínculo epidemiológico a um caso confirmado ou um surto.

Caso confirmado

Um caso provável e uma das situações a seguir:

- Ausência de vacinação contra febre amarela em até 30 dias antes do início da doença, e uma das situações a seguir:
 - Detecção de IgM específica* da febre amarela; ou
 - Detecção de um aumento quatro vezes maior na IgM da febre amarela ou dos títulos de anticorpos IgG entre amostras de soro na doença aguda e na convalescência, ou ambos; ou
 - Detecção de anticorpos neutralizantes específicos* da febre amarela.
- Ausência de vacinação contra febre amarela em até 14 dias antes do início da doença, e uma das situações a seguir:
 - Detecção do genoma do vírus da febre amarela no sangue ou em outros órgãos por PCR; ou
 - Detecção do antígeno da febre amarela no sangue, no fígado ou em outros órgãos por imunoensaio; ou
 - Isolamento do vírus da febre amarela.

* 'Específico da febre amarela' significa que os resultados dos testes de anticorpos (por exemplo, IgM ou anticorpos neutralizantes) para outros flavivírus prevalentes é negativo ou insignificante. O teste deve incluir pelo menos IgM para o vírus da dengue e o vírus do Nilo Ocidental, mas pode incluir outros flavivírus, segundo a epidemiologia local (por exemplo, vírus da Zika).

Centros de Controle e Prevenção de Doenças: definição de caso de 1997[34]

Caso provável

- Um caso clinicamente compatível com sorologia de suporte (título de anticorpos estável elevado para o vírus da febre amarela [por exemplo, ≥ 32 por fixação de complemento, ≥ 256 por ensaio de imunofluorescência, ≥ 320 por inibição da hemaglutinação, ≥ 160 por neutralização ou resultado sorológico positivo por imunoensaio enzimático de captura para imunoglobulina M]. Deve-se descartar reações sorológicas de reação cruzada com outros flavivírus, e o paciente não deve ter história de vacinação contra febre amarela.)

Caso confirmado

- Um caso clinicamente compatível com confirmação laboratorial.

Abordagem passo a passo do tratamento

Como não existem antivirais específicos disponíveis contra a febre amarela, os cuidados de suporte são a principal forma de tratamento da doença clínica.^{[1] [2] [13] [35]}

Terapia empírica com ribavirina

Em caso de suspeita de febre hemorrágica viral, pode-se administrar ribavirina até que a febre amarela seja confirmada clínica ou laboratorialmente, uma vez que esse medicamento apresenta alguma eficácia em outras febres hemorrágicas.^[11]

No entanto, como a ribavirina não é eficaz contra a febre amarela segundo estudos realizados em macacos,^[36] ela deve ser descontinuada assim que houver a confirmação de febre amarela.

Terapia de suporte

Os pacientes devem ser hospitalizados para receber cuidados de suporte e ficar em observação, sempre que possível. Envolve repouso, manutenção nutricional e prevenção da hipoglicemia; utilização de sucção nasogástrica para evitar distensão gástrica e aspiração; administração de antagonistas H2 (para evitar sangramento gástrico); tratamento da hipotensão com reposição de fluidos e medicamentos vasoativos; fornecimento de oxigênio; correção da acidose; tratamento de complicações hemorrágicas com plasma fresco congelado; tratamento da insuficiência renal com hemodiálise; e tratamento de infecções secundárias com antibióticos.^[2] Antipiréticos/analgésicos são recomendados para dor e febre; no entanto, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), inclusive a aspirina, devem ser evitados em função do aumento do risco de sangramento nesses pacientes.

Pacientes em estado crítico (ou seja, aqueles com insuficiência de múltiplos órgãos, complicações hemorrágicas graves e/ou hipotensão refratária) necessitam ser monitorados em cuidados intensivos.

As recomendações acima baseiam-se em experiências clínicas, mas não foram avaliadas em estudos clínicos.^[2]

Os pacientes devem ser isolados/protegidos contra a exposição adicional ao mosquito (por exemplo, não se expondo ao ar livre) por até 5 dias após o início da febre para romper o ciclo de transmissão.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Inicial		(resumo)
febre hemorrágica viral não identificada		
.....	1a	ribavirina
	mais	terapia de suporte
Agudo		(resumo)

Agudo (resumo)	
febre amarela confirmada	
.....	1a terapia de suporte

Opções de tratamento

Inicial

febre hemorrágica viral não identificada

1a ribavirina

Opções primárias

» **ribavirina**: 33 mg/kg por via intravenosa como dose de ataque, seguidos por 16 mg/kg a cada 6 horas por 4 dias, depois 8 mg/kg a cada 8 horas por 6 dias

» Em caso de suspeita de febre hemorrágica viral, pode-se administrar ribavirina até que a febre amarela seja confirmada clínica ou laboratorialmente, uma vez que esse medicamento apresenta alguma eficácia em outras febres hemorrágicas.[11]

» No entanto, como a ribavirina não é eficaz contra a febre amarela segundo estudos realizados em macacos,[36] ela deve ser descontinuada assim que houver a confirmação de febre amarela.

mais terapia de suporte

» Os pacientes devem ser hospitalizados para receber cuidados de suporte e ficar em observação, sempre que possível.

» Envolve repouso, manutenção nutricional e prevenção da hipoglicemia; sucção nasogástrica para evitar distensão gástrica e aspiração; antagonistas H2 (para evitar sangramento gástrico); tratamento da hipotensão com reposição de fluidos e medicamentos vasoativos; fornecimento de oxigênio; correção da acidose; tratamento de complicações hemorrágicas com plasma fresco congelado; tratamento da insuficiência renal com hemodiálise; e tratamento de infecções secundárias com antibióticos.[2] Antipiréticos/analgésicos são recomendados para dor e febre; no entanto, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), inclusive a aspirina, devem ser evitados em função do aumento do risco de sangramento nesses pacientes.

» Pacientes em estado crítico (ou seja, aqueles com insuficiência de múltiplos órgãos, complicações hemorrágicas graves e/ou hipotensão refratária) necessitam ser monitorados em cuidados intensivos.

Inicial

» As recomendações acima baseiam-se em experiências clínicas, mas não foram avaliadas em estudos clínicos.[2]

» Os pacientes devem ser isolados/protegidos contra a exposição adicional ao mosquito (por exemplo, não se expondo ao ar livre) por até 5 dias após o início da febre para romper o ciclo de transmissão.

Agudo

febre amarela confirmada

1a terapia de suporte

» Os pacientes devem ser hospitalizados para receber cuidados de suporte e ficar em observação, sempre que possível.

» Envolve repouso, manutenção nutricional e prevenção da hipoglicemia; sucção nasogástrica para evitar distensão gástrica e aspiração; antagonistas H2 (para evitar sangramento gástrico); tratamento da hipotensão com reposição de fluidos e medicamentos vasoativos; fornecimento de oxigênio; correção da acidose; tratamento de complicações hemorrágicas com plasma fresco congelado; tratamento da insuficiência renal com hemodiálise; e tratamento de infecções secundárias com antibióticos.[2] Antipiréticos/analgésicos são recomendados para dor e febre; no entanto, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), inclusive a aspirina, devem ser evitados em função do aumento do risco de sangramento nesses pacientes.

» Pacientes em estado crítico (ou seja, aqueles com insuficiência de múltiplos órgãos, complicações hemorrágicas graves e/ou hipotensão refratária) necessitam ser monitorados em cuidados intensivos.

» As recomendações acima baseiam-se em experiências clínicas, mas não foram avaliadas em estudos clínicos.[2]

» Os pacientes devem ser isolados/protegidos contra a exposição adicional ao mosquito (por exemplo, não se expondo ao ar livre) por até 5 dias após o início da febre para romper o ciclo de transmissão.

Novidades

Anticorpos passivos e interferonas

Em modelos animais, os anticorpos passivos, bem como alfainterferona e gamainterferona, atuam como protetores antes da inoculação ou algumas horas após a inoculação, mas provavelmente não são terapias úteis após o desenvolvimento da enfermidade clínica.[35] [37] Diante disso, eles talvez pudessem ser úteis na profilaxia pós-exposição em seres humanos (por exemplo, após a exposição em laboratório) para prevenir a progressão para enfermidade clínica, mas nunca foram administrados em seres humanos com essa finalidade.

Antivirais

Diversas enzimas essenciais do vírus da febre amarela, como helicase e protease, são semelhantes às de outros flavivírus, incluindo o vírus da hepatite C e o vírus da dengue. Muitos compostos, incluindo modificadores de resposta imune e inibidores variados com alvos virais diferentes, estão em vários estágios de desenvolvimento pré-clínico; contudo, nenhum deles terá implicações práticas por muitos anos.[35] [38]

Recomendações

Monitoramento

A infecção natural confere imunidade duradoura, e nenhuma infecção secundária foi documentada. Geralmente ocorre recuperação completa, e o acompanhamento é necessário somente para efeitos residuais de complicações, como falência múltipla de órgãos (por exemplo, hemodiálise em caso de insuficiência renal) ou superinfecção.

Instruções ao paciente

Viajantes e pessoas que vivem em áreas endêmicas devem ser instruídos a evitar os mosquitos e informados sobre a disponibilidade, a necessidade e os riscos e benefícios das vacinas atuais. Os pacientes devem ser informados de que, pelo fato de não existirem antivirais específicos contra a febre amarela, os únicos tratamentos disponíveis são terapia sintomática e cuidados de suporte. Os pacientes que se recuperam devem ser reasssegurados de que a enfermidade confere imunidade duradoura e de que nenhum caso de reinfecção foi documentado.

Existem informações destinadas aos pacientes contendo orientações específicas sobre a vacinação:

- [\[National Travel Health Network and Centre \(NaTHNaC\): yellow fever zone\]](#)

Os viajantes devem consultar as notícias de viagem mais recentes antes de irem para áreas endêmicas ou de surto:

- [\[WHO: international travel health latest updates\]](#)
- [\[CDC: travel health notices\]](#)

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
morte	curto prazo	baixa
<p>Embora a maioria das pessoas infectadas com febre amarela sofra apenas de uma enfermidade infecciosa leve e não avance para o período de intoxicação, até 50% dos residentes de áreas endêmicas que desenvolvem manifestações hemorrágicas e doença hepatorenal acabam por falecer após uma média de 7 a 10 dias vítimas de insuficiência de múltiplos órgãos, apesar do manejo com terapia intensiva.^{[1] [2]}</p> <p>Pacientes não vacinados previamente que viajam para áreas endêmicas têm mais chances de falecer, e as taxas de letalidade daqueles que evoluem para o período de intoxicação pode chegar a 89%.^[1]</p>		
insuficiência de múltiplos órgãos	curto prazo	baixa
<p>De 15% a 25% dos pacientes desenvolvem algum grau de disfunção hepatorenal possivelmente desencadeada por uma desregulação significativa das citocinas causada por efeitos citotóxicos virais que resultam em coagulação intravascular disseminada (CIVD), anoxia dos tecidos e choque.^[2]</p> <p>O grau de transaminite se correlaciona com o prognóstico.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
diátese hemorrágica	curto prazo	baixa
É comum na fase tóxica da doença e caracterizada por petéquias, equimoses, ou sangramento evidente das gengivas, nariz, mucosas ou locais de flebotomia.		
hipotensão	curto prazo	baixa
É comum na fase tóxica e, em geral, altamente refratária a fluidos e ao suporte com vasopressores.		
sintomas neurológicos	curto prazo	baixa
Na fase tóxica, foram descritos coma, estupor e delirium agitado. Isso parece fazer parte da exacerbação das citocinas e não uma indicação de uma encefalite viral verdadeira.		
hipercalemia	curto prazo	baixa
Indica atividade citolítica na fase tóxica. O monitoramento em terapia intensiva, acompanhado de cuidados de suporte é a base da terapia nessa fase.		
hipotermia	curto prazo	baixa
Indica colapso circulatório e desregulação autonômica. O monitoramento em terapia intensiva, acompanhado de cuidados de suporte é a base da terapia nessa fase.		
hipoglicemia	curto prazo	baixa
É uma complicação rara na fase tóxica. O monitoramento em cuidados intensivos, acompanhado de cuidados de suporte é a base da terapia nessa fase.		
doença viscerotrópica induzida pela vacina	curto prazo	baixa
Mimetiza a fase tóxica da doença natural. Uma complicação extremamente rara (<1:1,000,000), mas potencialmente fatal, e que tem sido mais relatada nos últimos anos. Está associada à idade avançada e à imunodeficiência. [39] [40]		
Há um risco teórico de aumento de eventos adversos relacionados à vacina em pacientes com ausência genética ou induzida por terapia (ou seja, terapia com inibidor de CCR5, como maraviroc) de receptores da quimiocina CCR5.		
encefalite pós-vacinação	curto prazo	baixa
Uma complicação extremamente rara (<1:100,000) e que ocorre principalmente em bebês com idade <6 meses. Potencialmente desencadeada por mutações espontâneas na proteína do envelope viral. A vacinação deve ser evitada em crianças com idade <9 meses. [13] [39] [41] [42]		
anafilaxia à vacina	curto prazo	baixa
Uma complicação incomum (1:58,000), provavelmente decorrente da intolerância à gelatina da vacina. [39]		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
insuficiência renal	variável	baixa
Embora a síndrome hepatorenal tóxica seja geralmente reversível em pacientes que sobrevivem, em casos raros, a acidose tubular renal induzida pela hipotensão pode resultar em insuficiência renal dependente de hemodiálise.		

Prognóstico

A infecção confere imunidade duradoura, e nenhum caso de reinfecção foi documentado.

Há um risco teórico do aumento da gravidade da enfermidade clínica em pacientes com ausência genética ou induzida por terapia (ou seja, terapia com inibidor de CCR5, como maraviroc) de receptores da quimiocina CCR5.

Infecção assintomática

Muitos pacientes que contraem a infecção não apresentam sintomas ou apresentam sintomas mínimos compatíveis com uma enfermidade viral inespecífica, que resulta em imunidade para toda a vida. Acredita-se que uma infecção prévia por outros flavivírus (por exemplo, a dengue) possa proporcionar alguma proteção cruzada e aumentar as chances de uma enfermidade leve.

Período de infecção

Após um período de incubação de 3 a 6 dias, os pacientes afetados apresentam febre, calafrios, mal-estar, dores musculares, náuseas e tontura de início abrupto. Icterícia leve pode se desenvolver. Após uma enfermidade com duração de 2 a 6 dias (média de 3.5 dias), 75% a 85% dos pacientes se recuperam sem sinais ou sintomas adicionais.[2]

Período de intoxicação

Em cerca de 15% a 25% dos pacientes afetados, a enfermidade reaparece após um intervalo assintomático de 24 horas, geralmente de forma mais intensa, com febre, icterícia, dor abdominal, insuficiência renal e sangramento. Depois de uma média de 7 a 10 dias, até 50% dos residentes de áreas endêmicas e até 89% dos viajantes que avançam para o período de intoxicação morre.[1] [2]

A maioria dos pacientes que se recupera (geralmente após 2 a 3 semanas de enfermidade) apresenta fadiga e fraqueza por várias semanas. A menos que tenha ocorrido uma necrose tubular renal secundária, normalmente o fígado e os rins se recuperam completamente. Não ocorrem reinfecções.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Yellow fever: the green book, chapter 35

Publicado por: Public Health England

Última publicação em:
2018

Internacional

Laboratory diagnosis of yellow fever virus infection

Publicado por: Pan American Health Organization; World Health Organization

Última publicação em:
2018

América do Norte

CDC health information for international travel (Yellow Book) - yellow fever

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2018

Yellow fever: diagnostic testing

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2015

Diretrizes de tratamento

Europa

Yellow fever: the green book, chapter 35

Publicado por: Public Health England

Última publicação em:
2018

América do Norte

CDC health information for international travel (Yellow Book) - yellow fever

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2018

Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2015

América do Norte

Testing of selected patients with serious adverse events potentially related to yellow fever vaccination

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2015

Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: medical and public health management

Publicado por: Working Group on Civilian Biodefense

Última publicação em:
2002

Recursos online

1. [WHO: yellow fever](#) (*external link*)
2. [CDC: yellow fever](#) (*external link*)
3. [CDC: yellow fever maps](#) (*external link*)
4. [WHO: disease outbreak news - yellow fever](#) (*external link*)
5. [CDC: yellow fever travel information](#) (*external link*)
6. [WHO: countries with risk of yellow fever transmission and countries requiring yellow fever vaccination](#) (*external link*)
7. [PAHO/WHO: updated requirements for the International Certificate of Vaccination or Prophylaxis \(ICVP\) with proof of vaccination against yellow fever](#) (*external link*)
8. [National Travel Health Network and Centre \(NaTHNaC\): yellow fever zone](#) (*external link*)
9. [WHO: international travel health latest updates](#) (*external link*)
10. [CDC: travel health notices](#) (*external link*)

Artigos principais

- Monath TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis.* 2001;1:11-20.
- World Health Organization. Vaccines and vaccination against yellow fever. WHO position paper - June 2013. *Wkly Epidemiol Rec.* 2013;88:269-284. [Texto completo](#)
- Staples JE, Bocchini JA Jr, Rubin L; 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;64:647-650. [Texto completo](#)
- Gotuzzo E, Yactayo S, Córdova E. Efficacy and duration of immunity after yellow fever vaccination: systematic review on the need for a booster every 10 years. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89:434-444.
- Pan American Health Organization; World Health Organization. Laboratory diagnosis of yellow fever virus infection. September 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)

Referências

1. Barnett ED. Yellow fever: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis.* 2007;44:850-856. [Texto completo](#)
2. Monath TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis.* 2001;1:11-20.
3. World Health Organization. Vaccines and vaccination against yellow fever. WHO position paper - June 2013. *Wkly Epidemiol Rec.* 2013;88:269-284. [Texto completo](#)
4. World Health Organization. Weekly epidemiological record. Yellow fever in Africa and the Americas, 2017. August 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
5. World Health Organization. Disease outbreak news. Yellow fever - Nigeria. December 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
6. World Health Organization. Winning the war against yellow fever. November 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
7. Wilder-Smith A, Monath TP. Responding to the threat of urban yellow fever outbreaks. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:248-250. [Texto completo](#)
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC health information for international travel (Yellow Book). Chapter 3: infectious diseases related to travel - yellow fever. March 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
9. World Health Organization. Yellow fever in the WHO African and American Regions, 2010. *Wkly Epidemiol Rec.* 2011;86:370-376. [Texto completo](#)

10. World Health Organization: Global Response and Alert (GAR). Yellow fever: a current threat. 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
11. Vasconcelos PF, Costa ZG, Travassos da Rosa ES, et al. Epidemic of jungle yellow fever in Brazil, 2000: implications of climatic alterations in disease spread. *J Med Virol*. 2001;65:598-604.
12. Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM, et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA*. 1997;278:399-411.
13. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). General recommendations on immunization - recommendations of the ACIP. *MMWR Recomm Rep*. 2011;60:1-64. [Texto completo](#)
14. Centers of Disease Control and Prevention. Fatal yellow fever in a traveler returning from Amazonas, Brazil, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51:324-325. [Texto completo](#)
15. Cornet JP, Huard M, Camicas JL, et al. Experimental transmission of the yellow fever virus by the tick *Amblyomma variegatum* (F.). *Bull Soc Pathol Exot Filiales*. 1982;75:136-140.
16. Staples JE, Bocchini JA Jr, Rubin L; 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;64:647-650. [Texto completo](#)
17. World Health Organization. Updates on yellow fever vaccination recommendations for international travelers related to the current situation in Brazil. May 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
18. Gotuzzo E, Yactayo S, Córdova E. Efficacy and duration of immunity after yellow fever vaccination: systematic review on the need for a booster every 10 years. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;89:434-444.
19. Grobusch MP, Goorhuis A, Wieten RW, et al. Yellow fever revaccination guidelines change - a decision too feverish? *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:885-886.
20. World Health Organization Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. Fractional dose yellow fever vaccine as a dose-sparing option for outbreak response. July 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
21. Ahuka-Mundeki S, Casey RM, Harris JB, et al. Immunogenicity of fractional-dose vaccine during a yellow fever outbreak - preliminary report. *N Engl J Med*. 2018 Feb 14. [Texto completo](#)
22. Roukens AHE, van Halem K, de Visser AW, et al. Long-term protection after fractional-dose yellow fever vaccination: follow-up study of a randomized, controlled, noninferiority trial. *Ann Intern Med*. 2018 Nov 27 [Epub ahead of print].
23. Nascimento Silva JR, Camacho LA, Siqueira MM, et al; Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine*. 2011;29:6327-6334.
24. Thomas RE, Lorenzetti DL, Spragins W, et al. Active and passive surveillance of yellow fever vaccine 17D or 17DD-associated serious adverse events: Systematic review. *Vaccine*. 2011;29:4544-4555.

25. Farez MF, Correale J. Yellow fever vaccination and increased relapse rate in travelers with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2011;68:1267-1271.
26. Traiber C, Coelho-Amaral P, Ritter VR, et al. Infant meningoencephalitis caused by yellow fever vaccine virus transmitted via breastmilk. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87:269-272.
27. Barte H, Horvath TH, Rutherford GW. Yellow fever vaccine for patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD010929. [Texto completo](#)
28. Mirzaian E, Durham MJ, Hess K, et al. Mosquito-borne illnesses in travelers: a review of risk and prevention. *Pharmacotherapy*. 2010;30:1031-1043.
29. Pan American Health Organization; World Health Organization. Laboratory diagnosis of yellow fever virus infection. September 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
30. Drosten C, Götting S, Schilling S, et al. Rapid detection and quantification of RNA of Ebola and Marburg viruses, Lassa virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Rift Valley fever virus, dengue virus, and yellow fever virus by real-time reverse transcription-PCR. *J Clin Microbiol*. 2002;40:2323-2330. [Texto completo](#)
31. Domingo C, Patel P, Yillah J, et al. Advanced yellow fever virus genome detection in point-of-care facilities and reference laboratories. *J Clin Microbiol*. 2012;50:4054-4060.
32. World Health Organization. CDC and WHO launch trial version of a new ELISA: a kit, simpler and faster to perform. July 2018 [internet publication].
33. World Health Organization. Yellow fever: case definitions for public health surveillance. May 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
34. Centers for Disease Control and Prevention. National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS): yellow fever - 1997 case definition. 1997 [internet publication]. [Texto completo](#)
35. Monath TP. Treatment of yellow fever. *Antiviral Res*. 2008;78:116-124.
36. Huggins JW. Prospects for treatment of viral hemorrhagic fevers with ribavirin, a broad-spectrum antiviral drug. *Rev Infect Dis*. 1989;11(suppl 4):S750-S761.
37. Arroyo JI, Apperson SA, Cropp CB, et al. Effect of human gamma interferon on yellow fever virus infection. *Am J Trop Med Hyg*. 1988;38:647-650.
38. Julander JG. Experimental therapies for yellow fever. *Antiviral Res*. 2013;97:169-179.
39. Centers for Disease Control and Prevention. Adverse events associated with 17D-derived yellow fever vaccination: United States, 2001-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51:989-993. [Texto completo](#)
40. Veit O, Niedrig M, Chapuis-Taillard C, et al. Immunogenicity and safety of yellow fever vaccination for 102 HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2009;48:659-666.

41. ter Meulen J, Sakho M, Koulemou K, et al. Activation of the cytokine network and unfavorable outcome in patients with yellow fever. *J Infect Dis.* 2004;190:1821-1827. [Texto completo](#)
42. Marianneau P, Georges-Courbot M, Deubel V. Rarity of adverse effects after 17D yellow-fever vaccination. *Lancet.* 2001;358:84-85.
43. Borio L, Inglesby T, Peters CJ, et al; Working Group on Civilian Biodefense. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: medical and public health management. *JAMA.* 2002;287:2391-2405.
44. Bossi P, Tegnell A, Baka A, et al. Bichat guidelines for the clinical management of haemorrhagic fever viruses and bioterrorism-related haemorrhagic fever viruses. *Euro Surveill.* 2004;9:E11-E12. [Texto completo](#)

Imagens



Figura 1: Um mosquito Aedes aegypti fêmea

CDC/Prof. Frank Hadley Collins, University of Notre Dame



Figura 2: Tipos de transmissão da febre amarela

OMS

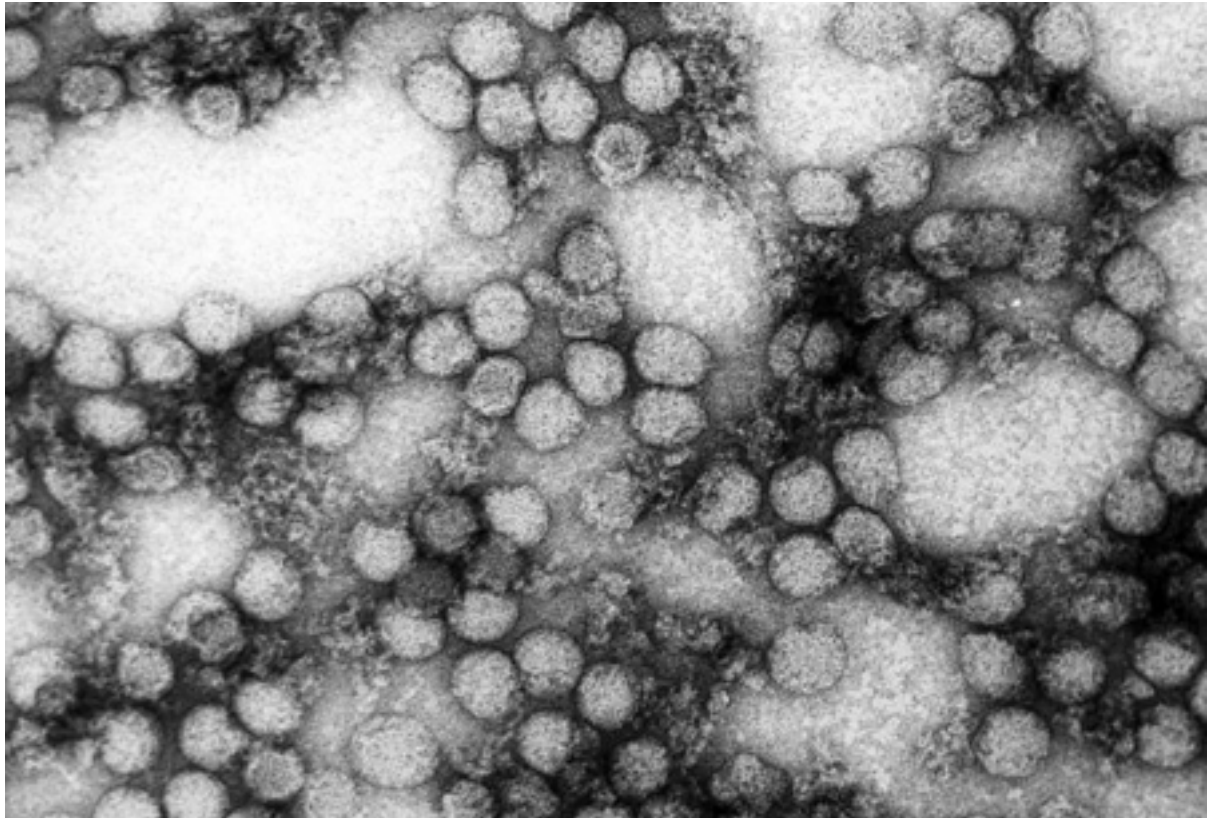


Figura 3: Partículas do vírus da febre amarela vistas através de um microscópio eletrônico de transmissão

CDC Public Health Image Library

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Dec 04, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Helmut Albrecht, MD, DTMH

Heyward Gibbs Distinguished Professor of Internal Medicine
Chair, Department of Internal Medicine, University of South Carolina, Columbia, SC
DIVULGAÇÕES: HA declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Albrecht would like to gratefully acknowledge Dr Philip A. Yeon, a previous contributor to this monograph.
PAY declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Carlos Franco-Paredes, MD, MPH

Assistant Professor
Emory University, TravelWell Clinic, Emory University Hospital Midtown, Atlanta, GA
DIVULGAÇÕES: CFP declares that he has no competing interests.

Andrea K. Boggild, MSc, MD, DTMH, FRCPC

Clinical Assistant
Tropical Diseases Unit, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Toronto General Hospital,
University Health Network, Toronto, Canada
DIVULGAÇÕES: AKB declares that she has no competing interests.