

MANEJO CLÍNICO DA FEBRE AMARELA NA REGIÃO DAS AMÉRICAS

EXPERIÊNCIAS E RECOMENDAÇÕES
PARA OS SERVIÇOS DE SAÚDE

OPAS



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
ESCRITÓRIO REGIONAL PARA AS Américas

MANEJO CLÍNICO DA FEBRE AMARELA NA REGIÃO DAS AMÉRICAS

EXPERIÊNCIAS E RECOMENDAÇÕES
PARA OS SERVIÇOS DE SAÚDE

Washington, D.C., 2022

OPAS



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
ESCRITÓRIO REGIONAL PARA AS
Américas

Manejo clínico da febre amarela na Região das Américas. Experiências e recomendações para os serviços de saúde

© Organização Pan-Americana da Saúde, 2022

OPAS/PHE/IHM/22-0003

Alguns direitos reservados. Esta obra está disponível nos termos da licença Atribuição-NãoComercial-CompartilhaIgual 3.0 OIG de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO); <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.pt>.



De acordo com os termos desta licença, esta obra pode ser copiada, redistribuída e adaptada para fins não comerciais, desde que a nova obra seja publicada com a mesma licença Creative Commons, ou equivalente, e com a referência bibliográfica adequada, como indicado abaixo. Em nenhuma circunstância deve-se dar a entender que a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) endossa uma determinada organização, produto ou serviço. O uso do logotipo da OPAS não é autorizado.

Adaptação: No caso de adaptação desta obra, o seguinte termo de isenção de responsabilidade deve ser adicionado à referência bibliográfica sugerida: “Esta é uma adaptação de uma obra original da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). As perspectivas e opiniões expressadas na adaptação são de responsabilidade exclusiva do(s) autor(es) da adaptação e não têm o endosso da OPAS”.

Tradução: No caso de tradução desta obra, o seguinte termo de isenção de responsabilidade deve ser adicionado à referência bibliográfica sugerida: “Esta tradução não foi elaborada pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). A OPAS não é responsável pelo conteúdo ou rigor desta tradução”.

Referência bibliográfica sugerida. Organização Pan-Americana da Saúde. Manejo clínico da febre amarela na Região das Américas. Experiências e recomendações para os serviços de saúde. Washington, D.C.; 2022. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Dados da catalogação na fonte (CIP). Os dados da CIP estão disponíveis em <http://iris.paho.org>.

Vendas, direitos e licenças. Para adquirir publicações da OPAS, escrever a sales@paho.org. Para solicitar uso comercial e indagar sobre direitos e licenças, acesse <http://www.paho.org/permissions>.

Materiais de terceiros. Para a utilização de materiais nesta obra atribuídos a terceiros, como tabelas, figuras ou imagens, cabe ao usuário a responsabilidade de determinar a necessidade de autorização e de obtê-la devidamente do titular dos direitos autorais. O risco de indenização decorrente do uso irregular de qualquer material ou componente da autoria de terceiros recai exclusivamente sobre o usuário.

Termo geral de isenção de responsabilidade. As denominações utilizadas e a maneira de apresentar o material nesta publicação não manifestam nenhuma opinião por parte da OPAS com respeito ao estatuto jurídico de qualquer país, território, cidade ou área, ou de suas autoridades, nem tampouco à demarcação de suas fronteiras ou limites. As linhas pontilhadas e tracejadas nos mapas representam as fronteiras aproximadas para as quais pode ainda não haver acordo definitivo.

A menção a determinadas empresas ou a produtos de certos fabricantes não implica que sejam endossados ou recomendados pela OPAS em detrimento de outros de natureza semelhante não mencionados. Salvo erros ou omissões, os nomes de produtos patenteados são redigidos com a inicial maiúscula.

A OPAS adotou todas as precauções razoáveis para verificar as informações constantes desta publicação. No entanto, o material publicado está sendo distribuído sem nenhum tipo de garantia, seja expressa ou implícita. A responsabilidade pela interpretação e uso do material recai sobre o leitor. Em nenhum caso a OPAS será responsável por prejuízos decorrentes de sua utilização.

PHE/IHM/2022

“(…) ‘I have a funny bit of information. A nurse who had been working with the Department but had married an oil worker in southern Trinidad several years ago, came to see me two or three days ago and asked me for a job. I asked why, thinking that she had been taken care of, but she said her husband had died the week before and that she had to start to work again. I inquired what her husband had died of, and she responded, ‘Typhoid fever with jaundice.’” (…)

Wilbur G. Downs, Yellow Fever Conference, Washington D.C., 1954

SUMÁRIO

Agradecimientos	vi
Siglas	viii
Resumo	ix
Introdução	1
Objetivos	1
Contexto de evidências médico-científicas	2
Revisão documental	2
Experiência dos países da Região das Américas no manejo de casos de febre amarela	4
Abordagem laboratorial do paciente com suspeita clínica ou diagnóstico confirmado de febre amarela	5
Sistematização de sinais e sintomas e estratificação conforme nível de atenção	9
Terapia de suporte em pacientes com febre amarela	10
Critério de alta hospitalar e hepatite de início tardio associada à febre amarela	11
Critérios de gravidade para mortalidade	11
Fluxogramas de manejo do paciente com suspeita clínica de febre amarela e convalescentes	12
Terapias específicas para manejo clínico de febre amarela	15
Organização dos sistemas de saúde no manejo de febre amarela em contextos de surtos e epidemias	16
Considerações finais	19
Perspectivas futuras	19
Referências	21
Anexos	25
Anexo 1. Documentos técnicos de febre amarela dos países da Região das Américas	25
Anexo 2. Perguntas PICO para manejo clínico de febre amarela	28
Anexo 3. Caracterização dos pacientes de febre amarela submetidos a transplante hepático	35

ÍNDICE DE QUADROS, TABELAS E FIGURAS

Quadro 1. Ondas de transmissão na Região das Américas, 2016 a 2021	3
Quadro 2. Temas de trabalho das consultas sobre manejo da febre amarela.....	4
Quadro A2.1. Critérios de inclusão e exclusão para os estudos avaliados sobre manejo clínico de febre amarela.....	28
Tabela 1. Exames laboratoriais sugeridos na avaliação inicial de pacientes com suspeita clínica de febre amarela	5
Tabela 2. Exames laboratoriais complementares na investigação e no seguimento clínico de pacientes com suspeita clínica de febre amarela.....	7
Tabela 3. Características clínicas e achados laboratoriais em pacientes com diagnóstico confirmado de febre amarela	10
Tabela 4. Organização de serviços de saúde para o manejo de casos de febre amarela no contexto de surtos e epidemias....	17
Tabela A2.1. Motivos de exclusão dos estudos identificados na revisão de literatura	32
Figura 1. Fluxograma para manejo inicial de pacientes com suspeita clínica de febre amarela	13
Figura 2. Fluxograma para seguimento ambulatorial de pacientes com febre amarela na fase de convalescência.....	14
Figura A2. 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos.....	32

AGRADECIMENTOS

Esta publicação foi elaborada pelo Departamento de Emergências em Saúde da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Agradecemos as contribuições dos seguintes colaboradores:

Coordenação geral, concepção, projeto e elaboração dos seguintes funcionários da OPAS: João Paulo Toledo e Raquel Abrantes Pego conduziram o processo de elaboração e redação do manuscrito. Alison Paredes Torrez revisou os dados epidemiológicos e avaliou as guias técnicas dos países da Região. Miguel Araujo apoiou com a estratégia de busca de evidências. Marissa George revisou os dados de transplante hepático. Enrique Vazquez e Matheus de Paula Cerroni apoiaram com a organização das reuniões regionais e nacionais. Sylvain Aldighieri realizou a supervisão estratégica do manuscrito.

Revisão técnica

Fábio Gaudenzi de Faria (Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina, Brasil) e Rodrigo Nogueira Angerami (Universidade Estadual de Campinas [UNICAMP], Brasil) contribuíram com a revisão técnica do manuscrito.

Os seguintes especialistas participaram das reuniões consultivas regionais e nacionais e da validação do manuscrito (Grupo Consultor):

Alice Tung Wan Song (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo [FMUSP], São Paulo, Brasil), Ceila Maria Sant'Ana Málaque (Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Secretaria de Estado da Saúde, São Paulo, Brasil), César Cabezas Sanchez (Instituto Nacional de Salud, Peru), Cláudia Mello (Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Secretaria de Estado da Saúde, São Paulo, Brasil), Dario Brock Ramalho (Hospital Eduardo de Menezes [HEM], Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais [FHEMIG], Belo Horizonte, Brasil), Eduardo H. Gotuzzo (Universidad Peruana Cayetano Heredia, Peru), Elia Sánchez (Salud Ambiental de Sucre, Venezuela), Estevão Portela (Fundação Oswaldo Cruz [FIOCRUZ], Rio de Janeiro, Brasil), Gladys Turpo Mamani (Dirección General de Epidemiología, Ministerio de Salud de Perú, Peru), Gustavo Cuellar Velazquez (Hospital de Barrio Obrero Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, Paraguai), Ho Yeh Li (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo [FMUSP], São Paulo, Brasil), Hugo Marcelo Aguilar Velasco (Universidad Central de Ecuador, Ecuador), Jorge Uchuya (Ministerio de Salud de Perú, Peru), Juan Nunura (Ministerio de Salud de Perú, Peru), Marilia Santini de Oliveira (Fundação Oswaldo Cruz [FIOCRUZ], Rio de Janeiro, Brasil), Kleber Giovanni Luz (Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil), Leonardo Soares (Hospital Eduardo de Menezes [HEM], Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais [FHEMIG], Belo Horizonte, Brasil), Manuel Espinoza (Ministerio de Salud de Perú, Peru), Maria Rita Dutra Teixeira (Hospital Eduardo de Menezes [HEM], Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais [FHEMIG], Belo Horizonte, Brasil), Neimy Ramos (Hospital Eduardo de Menezes [HEM], Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais [FHEMIG], Belo Horizonte, Brasil), Omar Lopes (Hospital Eduardo de Menezes [HEM], Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais [FHEMIG], Belo Horizonte, Brasil), Rafael Galliez (Instituto Estadual de Infectologia São Sebastião [IEISS], Secretaria Estadual de Saúde, Rio de Janeiro, Brasil), Rakesh Bansie (Academic Hospital Paramaribo, Suriname), Rodrigo Said (Secretaria Estadual de Saúde de Minas

Gerais, Belo Horizonte, Brasil), Rosa María Bologna (Hospital Garrahan, Buenos Aires, Argentina), Ruth Moreira Leite (Secretaria Estadual de Saúde, São Paulo, Brasil), Sandra Ortegon (San Rafael Dumian Sas Clinic, Giradot, Colômbia), Thaysa Drummond (Hospital Eduardo de Menezes [HEM], Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais [FHEMIG], Belo Horizonte, Brasil), Vitor Almeida Borges (Instituto Estadual de Infectologia São Sebastião, Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro, Brasil).

SIGLAS

ALT	Alanina transaminase
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
AST	Aspartato aminotransferase
FA	Febre amarela
IC	Intervalo de confiança
LSN	Limite superior da normalidade
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
RNI	Razão normalizada internacional, do inglês <i>international normalized ratio</i> (RNI)
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment

RESUMO

A febre amarela (FA) é uma doença hemorrágica viral grave que representa um desafio para o profissional de saúde: requer reconhecimento precoce de sinais e sintomas muitas vezes inespecíficos e que podem mimetizar outras síndromes febris agudas. Estudos clássicos da história natural da FA mostram que, clinicamente, a doença se caracteriza por três fases: 1) período de infecção, com elevação da temperatura corporal, 2) período de remissão, com presença de albuminúria, e 3) período toxêmico, com manifestações hemorrágicas e sinais e sintomas de insuficiência hepática aguda, tais como icterícia e encefalopatia hepática. Até o momento, não existe terapêutica específica para a FA. Portanto, a detecção precoce dos casos suspeitos ou confirmados, a monitorização de sinais vitais e as medidas de suporte de vida e terapêutica de manejo de insuficiência hepática aguda continuam sendo as estratégias recomendadas para o manejo dos casos. Nesse contexto, a presente publicação tem como objetivos sistematizar a experiência de especialistas da Região das Américas quanto ao manejo clínico de pacientes com FA, especialmente em surtos e epidemias, contextualizando essa experiência no conjunto atual de evidências médico-científicas e considerando as diretrizes técnicas já disponíveis nos países da Região; e propor recomendações regionais para a abordagem laboratorial e clínica dos casos suspeitos e confirmados de FA. O Informe apresenta fluxogramas para a abordagem inicial do paciente com suspeita clínica de FA e pacote de exames laboratoriais mínimos que podem ser úteis em contextos com poucos recursos materiais e humanos disponíveis. Ademais, discute as evidências médico-científicas atuais para o manejo clínico, laboratorial e terapêutico da FA e detalha aspectos da organização dos sistemas de saúde para enfrentamento de surtos e epidemias de FA. Preenche, assim, uma lacuna histórica, reconhecendo a FA como entidade nosológica própria que requer identificação precoce dos casos, manejo adequado das complicações e, sobretudo, organização da rede de serviços de saúde para reduzir a morbimortalidade associada à doença.

Palavras-chave: febre amarela, doenças emergentes e reemergentes, surto/epidemia, manejo clínico, consenso, diretriz clínica.

INTRODUÇÃO

A febre amarela (FA) é uma arbovirose endêmica nas regiões tropicais da África e América do Sul, causada por vírus do gênero *Flavivirus*. O ser humano se infecta esporadicamente quando é picado por mosquitos previamente infectados a partir de macacos carreadores do vírus (ciclo silvático), principalmente mosquitos dos gêneros *Haemagogus* ou *Sabethes*; ou como hospedeiro virêmico em transmissão inter-humana (ciclo urbano), nesse caso principalmente por mosquitos *Aedes aegypti* (1).

Para o profissional de saúde, a FA representa um desafio: é uma doença hemorrágica viral grave que requer reconhecimento precoce de sinais e sintomas muitas vezes inespecíficos e que podem mimetizar outras síndromes febris agudas. Estudos clássicos da história natural da FA mostram que, clinicamente, a doença se caracteriza por três fases: 1) período de infecção, com elevação da temperatura corporal, 2) período de remissão, com presença de albuminúria, e 3) período toxêmico, com manifestações hemorrágicas e sinais e sintomas de insuficiência hepática aguda, tais como icterícia e encefalopatia hepática. Entretanto, segundo o estudo de Monath *et al.* (2), cerca de 50% dos pacientes com FA apresentam quadros inaparentes, enquanto 20% são oligossintomáticos e 30% apresentam formas fulminantes.

Até o momento, não existe terapêutica específica para a FA. Portanto, a detecção precoce dos casos suspeitos ou confirmados, a monitorização de sinais vitais e as medidas de suporte de vida e terapêutica de manejo de insuficiência hepática aguda continuam sendo as estratégias recomendadas para o manejo dos casos.

OBJETIVOS

São objetivos da presente publicação:

1. Sistematizar a experiência de especialistas da Região das Américas quanto ao manejo clínico de pacientes com FA, especialmente em surtos e epidemias, contextualizando essa experiência no conjunto atual de evidências médico-científicas e considerando as diretrizes técnicas já disponíveis nos países da Região.
2. Propor recomendações regionais para a abordagem inicial do paciente, incluindo aspectos clínicos, laboratoriais e da organização dos serviços de saúde.

A elaboração deste documento pela Unidade de Manejo de Doenças Infecciosas do Departamento de Emergência em Saúde da Organização Pan-Americana da Saúde (IHM/PHE/PAHO, na sigla em inglês) teve início em 2017, sendo motivada pela necessidade de gerar respostas aos Estados Membros quanto ao manejo de casos de FA nos serviços de saúde, sobretudo na atenção primária; e pelos surtos e epidemia de FA ocorridos na Região a partir de 2016. O processo envolveu três etapas: revisão da literatura médico-científica, revisão documental de guias regionais e consulta a especialistas dos países da Região das Américas (Grupo Consultor) no manejo de casos de FA.

CONTEXTO DE EVIDÊNCIAS MÉDICO-CIENTÍFICAS

Realizou-se uma revisão da literatura médico-científica disponível sobre manejo clínico de FA, incluindo uso de antivirais e outras terapias no manejo de casos. Conforme os métodos de elaboração de diretrizes padrões e diretrizes de recomendação rápida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (3), realizaram-se uma busca e avaliação objetiva de evidências através da formulação de perguntas “PICO” (acrônimo para *population, intervention, comparison e outcome* – ou população, intervenção, comparador e desfecho).

Três perguntas PICO foram formuladas para consulta nas bases de dados SciELO, LILACS, Medline/PubMed e Epistemonikos:

1. Em pacientes com FA, o uso de antivirais reduz morte, dias com febre ou tempo de hospitalização em comparação ao não uso de antivirais?
2. Em pacientes com FA, o transplante hepático resulta em taxas de sobrevivência melhores do que a não intervenção?
3. Em pacientes com FA, a troca de plasma/aférese resulta em taxas de sobrevivência melhores em comparação a não intervenção?

A estratégia de busca para cada pergunta PICO aparece no anexo 2. A revisão da literatura médico-científica demonstrou a ausência de evidências sistemáticas robustas sobre o manejo clínico de FA. Entretanto, os resultados dessa busca foram resumidos ao longo do texto como forma de embasar a discussão do Grupo Consultor.

REVISÃO DOCUMENTAL

Realizou-se uma revisão documental de guias, diretrizes ou protocolos de vigilância epidemiológica, laboratório, manejo clínico e organização dos serviços de saúde dos Estados Membros da Região das Américas que incluíram relatos de casos de FA nos últimos 15 anos.

A revisão de documentos nacionais foi conduzida inicialmente em novembro de 2018 e atualizada em 16 de outubro de 2021, durante a semana epidemiológica 41/2021. Na atualização, foram buscados documentos técnicos oficiais dos componentes de resposta a surtos de FA (vigilância em humanos, vigilância de epizootias, diagnóstico laboratorial específico, manejo clínico e imunização) nos 12 países com carga de FA na Região das Américas: Argentina, Bolívia (Estado Plurinacional da), Brasil, Colômbia, Equador, Guiana, Panamá, Paraguai, Peru, Suriname, Trinidad e Tobago e Venezuela (República Bolivariana da). Nove tinham ao menos um documento técnico sobre um dos seguintes temas: vigilância de humanos (oito países), vigilância de epizootias (sete), análises laboratoriais (sete), sobre manejo clínico (cinco) e imunizações (oito países). Foram localizados documentos técnicos para os seguintes países com casos confirmados notificados de FA durante as duas ondas mais recentes (quadro 1) de transmissão da FA na Região, ocorridas entre 2016 e 2018: Bolívia (Estado Plurinacional da), Brasil, Colômbia, Equador e Peru; os países com casos confirmados notificados e sem documentos técnicos foram Guiana Francesa e Suriname. O anexo 1 detalha os documentos técnicos dos países, com os seus respectivos links.

Por ocasião da atualização documental, o Brasil foi reconhecido pelo grupo de especialistas como o país da Região que mais havia avançado no tema de manejo clínico. Já em 2017, tanto o Ministério da Saúde do Brasil¹ (4) quanto

1 Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Febre amarela: guia para profissionais de saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/febre_amarela_guia_profissionais_saude.pdf. Este documento foi ampliado em 2020. Para mais informações, consultar: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Manual de manejo clínico da febre amarela [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis – Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_manejo_clinico_febre_amarela.pdf. ISBN 978-85-334-2818-8

a Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (5) haviam publicado documentos específicos para manejo clínico da FA, assim como a Sociedade Brasileira de Infectologia em 2018 (6), com base nas experiências em manejo clínico de FA vivenciadas pelos profissionais de saúde em áreas com recursos limitados para manejo dos pacientes. Nos estados de Minas Gerais, São Paulo e Rio de Janeiro, que reportaram a maior parte dos casos de FA durante a epidemia em 2016–2018, já havia um esforço de validação de temas complexos no manejo da FA, tais como o uso de antivirais, transplante hepático e reorganização dos serviços de saúde.

Ressalta-se que, no início da epidemia no Brasil, o manejo clínico estava muito condicionado à experiência com manejo clínico de dengue, e a maior parte dos pacientes foram hospitalizados, ocasionando sobrecarga de recursos humanos, financeiros e da rede de serviços de saúde. A gravidade da FA impôs uma mudança nos procedimentos e na percepção diferenciada da doença e, em consequência, muitos encaminhamentos para o nível hospitalar. A importância de se ter os resultados dos exames laboratoriais em tempo hábil também foi um aspecto bem importante no manejo inicial dos casos na atenção primária.

Quadro 1. Ondas de transmissão na Região das Américas, 2016 a 2021

As ondas de transmissão ocorridas na Região das Américas de 2016 a 2018 envolveram o maior número de casos humanos e epizooticos registrados em várias décadas. Durante esse mesmo período, sete países e territórios notificaram casos de FA: Bolívia (Estado Plurinacional da), Brasil, Colômbia, Equador, Guiana Francesa, Peru e Suriname (7, 8). Nas ondas de transmissão de 2016–2018, o Brasil contribuiu com a maioria dos casos registrados: 778 casos humanos confirmados, incluindo 262 óbitos (9), no período sazonal de 2016–2017; e 1.376 casos de FA, com 483 óbitos, entre julho de 2017 e julho de 2018. O estado de Minas Gerais registrou o maior número, com 520 confirmados e 177 óbitos, seguido de São Paulo, com 516 casos e 163 óbitos, e Rio de Janeiro, com 223 casos e 73 óbitos. Como resultado, o Brasil ampliou a área de recomendação de vacinação para todo o país (10). Durante o período de 2019–2020, três países da Região relataram casos confirmados de FA: Bolívia (Estado Plurinacional da), com um caso confirmado, Brasil (19 casos confirmados) (10) e Peru (nove casos prováveis) (11, 12). No Brasil, durante o período de 2019–2020, foram notificados 976 casos humanos suspeitos, dos quais 19 foram confirmados. Os registros de casos humanos de FA se mantiveram de modo esporádico na região Amazônica, onde a enfermidade é considerada endêmica (17 casos confirmados no estado de Santa Catarina). Na região Norte, foram registrados casos nos estados do Pará (um caso) e do Acre (um caso) durante o período de monitoramento. Contudo, não foram documentadas epizootias em PNH por FA naquela região. Na região extra-amazônica, a retomada da transmissão ocorreu entre julho e outubro de 2019, com detecções em São Paulo, no Paraná e em Santa Catarina. A partir de novembro de 2019, a frequência de confirmações em primatas aumentou, com dispersão do vírus nos sentidos sul e oeste do Paraná e litoral de Santa Catarina. Em janeiro de 2020, os primeiros casos humanos foram detectados em Santa Catarina, que foi o único estado da região extra-amazônica a registrar casos no período (13, 14).

Em 2021, foram notificados casos confirmados de FA em quatro países: Bolívia (Estado Plurinacional da), com um caso confirmado; Peru, com 10 casos confirmados, incluindo sete óbitos; Venezuela (República Bolivariana da), com 11 casos confirmados, e Brasil, com nove casos confirmados, incluindo três óbitos. Na Venezuela (República Bolivariana da), os 11 casos confirmados de FA incluíram cinco assintomáticos e seis que desenvolveram sinais e sintomas da doença. O local provável de infecção foi a municipalidade de Maturín para 10 dos casos confirmados e a municipalidade de Punceres para um caso confirmado. Além disso, entre as semanas epidemiológicas 32 e 49 de 2021, foram notificadas 13 epizootias de FA entre PNH na Venezuela (República Bolivariana da) — 10 no estado de Monagas e três no estado de Anzoátegui (15). No Brasil, no período sazonal de 2020–2021, entre julho de 2020 e junho de 2021, foram notificados 527 casos humanos suspeitos de FA, dos quais nove (1,7%) foram confirmados, 13 (2,5%) permanecem em investigação e 500 (94,9%) foram descartados. Todos os casos confirmados, incluindo três casos fatais, foram notificados no estado de Santa Catarina; entre 1 de julho a 28 de dezembro de 2021, foram notificados 276 casos epizooticos, sendo 13 confirmados para FA; 10 permanecem em investigação. Foram relatados casos epizooticos confirmados nos estados de Minas Gerais e Santa Catarina (15).

EXPERIÊNCIA DOS PAÍSES DA REGIÃO DAS AMÉRICAS NO MANEJO DE CASOS DE FEBRE AMARELA

Durante o ano de 2018, a Unidade de Manejo de Doenças Infecciosas do IHM/PHE/PAHO organizou duas consultas regionais² com membros de organizações acadêmicas, organizações científicas, epidemiologistas, gestores de saúde e profissionais da saúde médicos e enfermeiros da atenção primária e de unidades de alta complexidade da Região das Américas (quadro 2). Os participantes das consultas tinham experiência em manejo clínico de FA e estiveram envolvidos nas respostas a surtos de FA nos últimos 15 anos. Nessas reuniões, os especialistas (Grupo Consultor) compartilharam experiências sobre os desafios do manejo clínico da FA, propuseram um pacote de exames laboratoriais mínimos para o manejo inicial e seguimento de casos, acordaram um fluxograma de manejo inicial de casos suspeitos ou confirmados de FA e propuseram uma matriz de organização dos sistemas de saúde em seus diferentes níveis para o enfrentamento de FA durante surtos ou epidemias. Cada participante assinou um termo de compromisso e confidencialidade.

Quadro 2. Temas de trabalho das consultas sobre manejo da febre amarela

- Diretrizes no manejo clínico de FA – perspectivas regionais
- Medidas iniciais em pacientes com suspeita clínica de FA
- Critérios de gravidade em pacientes com suspeita clínica de FA
- Critérios de internação em pacientes com suspeita clínica de FA
- Manejo clínico de pacientes com FA – condutas gerais e condutas específicas & fluxograma
- Requisitos mínimos de exames laboratoriais em pacientes com FA
- Manejo de insuficiência hepática aguda em pacientes com FA – particularidades?
- Uso de antivirais em pacientes com FA – resultados preliminares de estudos
- Outras abordagens terapêuticas em manejo de FA – transplante hepático, troca de plasma/aférese
- Critérios para alta hospitalar em pacientes com FA
- Seguimento ambulatorial de pacientes com FA – proposta de calendário de consultas

FA = febre amarela.

Três perguntas guiaram a discussão coordenada pelos moderadores, de forma a produzir informações contundentes e específicas para orientar uma ação pertinente e adequada aos contextos sanitários dos países da Região:

1. Frente a um caso suspeito de FA, qual deveria ser a abordagem clínica inicial dos casos?
2. Frente a um caso suspeito de FA, quais seriam os exames laboratoriais para a avaliação inicial dos casos e de progressão para formas graves?
3. Frente a um surto ou epidemia de FA, como os serviços de saúde devem se organizar para dar conta do aumento de casos?

2 A primeira consulta foi realizada no Brasil durante o 54º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, de 1 a 4 de setembro de 2018. A segunda consulta foi realizada no Peru, no âmbito do *Taller de actualización sobre fiebre amarilla en las Américas*, de 13 a 15 de novembro de 2018.

O material das gravações foi transcrito e validado junto ao grupo de especialistas, servindo como base para a elaboração desta publicação.

Abordagem laboratorial do paciente com suspeita clínica ou diagnóstico confirmado de febre amarela

Os pacientes com FA, ainda que clinicamente assintomáticos e estáveis, podem apresentar alterações laboratoriais³ sugestivas de lesão hepática. O Grupo Consultor considerou que é fundamental haver um pacote mínimo de exames laboratoriais para avaliação inicial dos pacientes com suspeita clínica de FA; o pacote mínimo sugerido é apresentado na tabela 1.

Tabela 1. Exames laboratoriais sugeridos na avaliação inicial de pacientes com suspeita clínica de febre amarela

Categoria	Exame	Comentários
Bioquímica	Fosfatase alcalina	– Avaliação de doença hepatobiliar obstrutiva
	Alanina aminotransferase (ALT)	– Diagnóstico de hepatite viral aguda, sobretudo quando ALT > AST – Diagnóstico diferencial de obstrução do trato biliar, hepatopatia alcoólica
	Aspartato aminotransferase (AST)	– Valor preditivo para evolução para encefalopatia e doença grave
	Creatinina sérica	– Elevada nas formas graves da doença – Prognóstico de insuficiência hepática aguda
	Glicemia	– Alterações glicêmicas podem ser decorrentes da disfunção hepática e estarem presentes em pacientes com comorbidades, tais como hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, asma brônquica, entre outras.
	Bilirrubina total	– A hiperbilirrubinemia (com predomínio de bilirrubina direta sobre a indireta) é indicativa de disfunção hepática aguda e pode ser considerada como um fator prognóstico de evolução para formas graves.

³ O diagnóstico laboratorial específico de FA não foi discutido nas reuniões com os especialistas. Para mais informações, consultar: Organización Panamericana de la Salud. Diagnóstico por laboratorio de la infección por Virus de la Fiebre Amarilla – 2018. OPS, Washington D.C., 2018. Disponível em: <https://www.paho.org/es/documentos/diagnostico-por-laboratorio-infeccion-por-virus-fiebre-amarilla-2018>.

Categoria	Exame	Comentários
Hematologia	Hemograma completo com contagem de plaquetas	<ul style="list-style-type: none"> – A contagem de plaquetas é útil para avaliar o risco de sangramento e para avaliar o seguimento de lesão hepática decorrente da infecção pelo vírus da febre amarela. – Avaliação de hemoconcentração e plaquetopenia – Leucocitose com neutrofilia e desvio à esquerda pode estar presente nas fases iniciais da doença – Leucopenia com linfocitose e desvio à esquerda no terceiro ou quarto dia da doença, com eosinopenia
	Tempo de protrombina/RNI	<ul style="list-style-type: none"> – Coagulograma: indicadores de letalidade – Tempo de protrombina elevado: marcador de lesão hepática
Hormônio	Teste de gravidez	<ul style="list-style-type: none"> – Para mulheres com alto risco obstétrico
Microbiologia	Hemocultura/urocultura	<ul style="list-style-type: none"> – Coletar amostras pareadas com antibiograma sempre que disponível. – Pacientes podem apresentar quadros infecciosos secundários e evolução para sepse.
Uroanálise	Exame de análise de sedimentos	<ul style="list-style-type: none"> – Avaliação de densidade urinária e proteinúria, indicativas de formas graves da doença
Diagnóstico por imagem	Eletrocardiograma	<ul style="list-style-type: none"> – Não é um exame de rotina, devendo ser utilizado diante de alterações no ritmo cardíaco (bradicardia sinusal sem defeitos de condução, anormalidades do segmento ST-T e extrassístoles)
	Radiografia de tórax	<ul style="list-style-type: none"> – De acordo com a avaliação clínica inicial e para descartar outros quadros infecciosos.

RNI = Razão normalizada internacional, do inglês *international normalized ratio* (RNI).

A lista de exames **para avaliação inicial do paciente com suspeita clínica de FA** também foi examinada conforme a complexidade dos exames em função do nível de atenção e dos recursos existentes e a possibilidade de gerar pacotes específicos para cada nível de atenção e para diagnóstico diferencial. Os exames podem variar de acordo com a disponibilidade e a organização da rede de serviços na região e devem ser sempre atualizados de acordo com novos conhecimentos e lições aprendidas durante os surtos e epidemias de FA. Entretanto, para o manejo de pacientes nesse contexto, o profissional de saúde deve sempre considerar a **dosagem de transaminases (aspartato aminotransferase [AST] e alanina aminotransferase [ALT])** e a coleta de **hemograma com contagem de plaquetas**⁴. Na experiência brasileira com a epidemia de 2016–2018, o hemograma foi considerado um parâmetro importante para a suspeição da doença, assim como a contagem plaquetária. Por sua vez, plaquetopenia e icterícia foram consideradas como diagnóstico diferencial de FA.

O Grupo Consultor citou, ainda, o estudo de Wamala *et al.* (16) sobre caracterização epidemiológica e laboratorial de um surto de FA em Uganda, em 2011: 50,8% (n = 32/63) dos pacientes apresentavam níveis baixos de hemoglobina e 46% (n = 29/63) apresentavam plaquetopenia, o que reforça a necessidade de realização de hemograma com contagem plaquetária na avaliação inicial dos casos.

⁴ Nota dos autores / organizadores: os exames “hemograma com contagem de plaquetas” ou “hemograma completo” são equivalentes.

A creatinina e o bicarbonato também são úteis para o diagnóstico. Conforme o Grupo Consultor, nem sempre se observa uma dosagem de creatinina sérica elevada. Ambos os exames foram considerados de difícil execução na atenção primária, ainda que a dosagem de bicarbonato sérico venoso possa ser realizada com aparelho portátil, o que poderia ser um facilitador. De toda forma, a opção para a atenção primária foi por recomendar somente o critério transaminases, já que sua execução é possível dentro da realidade dos serviços de saúde e dos custos que acarretaria.

Para a investigação e o seguimento clínico de pacientes com suspeita clínica de FA, sugerem-se os exames laboratoriais complementares apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Exames laboratoriais complementares na investigação e no seguimento clínico de pacientes com suspeita clínica de febre amarela

Categoria (*)	Exames complementares	Avaliação inicial e avaliação de prognóstico
Bioquímica	Albumina	– Pode estar reduzida pelo comprometimento hepático
	Creatinofosfoquinase	– Para diagnóstico diferencial com outras arboviroses
	Gama glutamil transferase	– Útil para diagnóstico diferencial de quadros ictericos agudos em pacientes etilistas crônicos
	Ureia	– Útil para avaliar indicação de diálise em pacientes que desenvolvem insuficiência renal
	Amônia	– Dosagem arterial, se disponível
	Amilase	– Pode estar elevada e é útil especialmente no diagnóstico diferencial de pancreatite aguda
	Gasometria arterial e lactato arterial	– Para avaliação de hipoperfusão ou doença grave. Nas fases iniciais da doença, pode haver alcalose metabólica, que pode exacerbar a encefalopatia hepática. Nas fases tardias da doença, a acidose metabólica pode estar presente pela insuficiência renal e elevação do lactato arterial.
	Bicarbonato sérico	– Útil para avaliar acidose metabólica, porém nem sempre disponível na atenção primária
	Minerais séricos (cálcio, cloro, fosfato, magnésio, potássio, sódio)	– Podem estar presentes: hiponatremia, hiper/hipocalemia, hipomagnesemia, hiper/hipofosfatemia, hiper/hipocalcemia
	Proteína C reativa/velocidade de hemossedimentação	– Exames pouco sensíveis, porém, úteis para avaliar quadros inflamatórios e infecciosos agudos
Hematologia	Lipase sérica	– Para diagnóstico diferencial de quadros pancreáticos agudos
	Malária (gota espessa)	– Para diagnóstico diferencial de quadros febris hemorrágicos agudos, especialmente em zonas endêmicas e em áreas de mineração

Categoria (*)	Exames complementares	Avaliação inicial e avaliação de prognóstico
Imunologia	Prova imunológica para dengue	– Para diagnóstico diferencial de quadros febris hemorrágicos agudos
	Provas imunológicas para hepatites virais: anti-HAV IgM, anti-HCV, HCV RNA, HBsAg, anti-HBc IgM, vírus herpes simples e vírus varicela zoster	– Indicadas se há aumento nos níveis de transaminases séricas e se o diagnóstico de FA foi excluído. Considerar vínculo epidemiológico e fatores de risco.
	Leptospirose	– Para diagnóstico diferencial de quadros febris hemorrágicos agudos. Considerar vínculo epidemiológico e fatores de risco para definir tratamento na indisponibilidade de exames laboratoriais específicos.
	HIV	– Avaliar a presença de comorbidades e o estado imunológico do paciente.
Diagnóstico por imagem	Ultrassonografia de abdômen	– Ultrassonografia somente para pacientes com alterações laboratoriais muito importantes ou complicações durante a evolução da doença

(*) Exames toxicológicos, nível de ceruloplasmina sanguínea e marcados de doenças autoimunes apresentam custos elevados, geralmente estão disponíveis em serviços de alta complexidade e devem ser considerados somente se o diagnóstico de FA for excluído.

Para o manejo de **pacientes com diagnóstico confirmado** de FA no âmbito hospitalar, o profissional de saúde deve considerar a **dosagem de transaminases (AST e ALT)**, a coleta de **hemograma com contagem de plaquetas** e a realização de **coagulograma**. O Grupo Consultor ponderou os seguintes comentários sobre estes exames:

- **Dosagem de transaminases hepáticas (AST e ALT)** – O vírus da FA é viscerotrópico (1, 17) e espera-se algum grau de lesão hepática em pacientes com diagnóstico confirmado de FA. Assim, recomenda-se a dosagem inicial de AST e ALT, considerando-se valores superiores a cinco vezes o limite superior de normalidade como sinal de alarme. Nos primeiros dias, o intervalo de solicitação deve ser a cada 24 horas; ou 12 em 12 horas caso haja sinais de gravidade. Os sinais de gravidade deverão surgir a partir do quarto dia de início dos sintomas, ou seja, no segundo ou terceiro dia de chegada no serviço de saúde, que é quando o paciente apresenta um quadro de toxemia. Transaminases estáveis não acima de 500 U/L, sem alteração significativa, são sinal de FA leve.
- **Hemograma com contagem de plaquetas** – Exame de fácil acesso e de resultado rápido. O Grupo Consultor considerou importante realizar uma curva do quadro de plaquetas, uma vez que a piora do exame antecede a piora da doença, e ter sempre presente o raciocínio clínico. Nos casos leves, deve ser repetido a cada 24 horas para seguimento do hematócrito e da contagem plaquetária. A repetição seriada do hemograma é para observar a queda de plaquetas, considerada como um primeiro alerta de gravidade da doença e que ajuda a diferenciar um quadro leve de um moderado ou grave. A alteração que se espera no hemograma de um paciente com FA é referente à queda de plaquetas e leucopenia. Um hematócrito baixo indica sangramento, devendo-se buscar hemorragia que não foi vista ou identificada. Valores de plaquetas menores que 50.000/mm³ devem ser considerados como sinal de progressão da doença, com admissão do paciente no estabelecimento de saúde para monitorização clínica. Leucocitose e proteína C reativa elevada não representam FA, portanto são úteis na triagem para excluir o diagnóstico de FA e considerar como um gatilho para buscar o diagnóstico diferencial. Não dissociar o exame laboratorial do quadro clínico. Mediante um quadro de toxemia, o paciente será encaminhado para o nível hospitalar ou para a unidade de terapia intensiva, dependendo da gravidade

do quadro. O nível de atenção em saúde (atenção primária ou hospitais de média complexidade ou unidade de terapia intensiva) muda a frequência da solicitação de hemograma para de 12 em 12 horas ou de 6 em 6 horas.

- **Coagulograma** – Os pacientes com FA apresentam graus variados de distúrbios da coagulação em virtude do comprometimento hepático. Frequentemente, são observados aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada e do tempo de protrombina, sendo o tempo de protrombina/RNI o critério mais importante de gravidade a ser monitorado, já que valores elevados do índice estão associados a uma maior letalidade.

Vale notar o alerta da seguinte situação: paciente com sinais de gravidade, porém com níveis baixos de transaminases hepáticas. A dissociação entre os sinais clínicos e laboratoriais pode indicar erro de diluição de transaminases e, nesses casos, o processamento do exame deve ser refeito. Observou-se que o exame que mais ajudou a detectar problemas de diluição de AST foi o tempo de protrombina/RNI, o que reforça a necessidade da realização desse exame já na avaliação inicial.

Sistematização de sinais e sintomas e estratificação conforme nível de atenção

O Grupo Consultor enfatizou a natureza da FA como doença dinâmica, espectral, sistêmica e com quadro clínico delimitado em fases:

- A fase de infecção, com elevação da temperatura corporal;
- A fase de remissão, com presença de albuminúria; e
- A fase toxêmica, com manifestações hemorrágicas e sinais de insuficiência hepática aguda, tais como icterícia e encefalopatia hepática.

Devido à possibilidade de uma rápida evolução para formas graves, a sistematização de sinais e sintomas clínicos é essencial para apoiar o profissional de saúde nas unidades básicas ou serviços de média e alta complexidade na identificação precoce daqueles indivíduos que podem apresentar complicações ou que necessitem ser transferidos para um serviço com mais recursos terapêuticos.

Três tipos de estabelecimentos de saúde/níveis de atenção devem ser considerados para o manejo dos pacientes com FA:

- Unidades básicas de saúde (atenção primária): manejo de casos leves ou para pacientes sem diagnóstico confirmado da doença. Geralmente são pacientes que estão no segundo ou terceiro dia de início de sintomas (Grupo A).
- Hospitais de média complexidade: pacientes em fase de remissão da doença; podem ser os pacientes com suspeita ou diagnóstico de FA e que estão no terceiro ou quarto dia de início de sintomas (Grupo B).
- Unidades de terapia intensiva: manejo de formas graves, com complicações hepáticas e renais (Grupo C).

A tabela 3 apresenta a proposta de sinais e sintomas de alarme e gravidade e os achados clínicos e laboratoriais em pacientes com diagnóstico confirmado de FA para estratificação quanto ao nível de atenção.

Tabela 3. Características clínicas e achados laboratoriais em pacientes com diagnóstico confirmado de febre amarela

	Achados clínicos	Achados laboratoriais	Nível de atenção
Sinais e sintomas de alarme Fase de infecção	Desidratação, vômito, diarreia, dor abdominal, sangramento leve (epistaxe, gengivorragia, petéquias)	AST > 5 LSN Contagem de plaquetas < 50.000/ mm ³ Proteinúria	– Atenção primária – (Grupo A)
Sinais e sintomas de gravidade Fase de remissão/intoxicação	Icterícia, oligúria, confusão mental, convulsão, fenômenos hemorrágicos*, taquipneia, hipotensão, sinais de má perfusão sanguínea	AST > 2.000 U/L Creatinina sérica > 2,0 mg/dL RNI > 1,5	– Hospitais de média complexidade (Grupo B) – Unidade de terapia intensiva (Grupo C)

AST = aspartato aminotransferase; LSN = limite superior da normalidade; RNI = razão normalizada internacional, do inglês *international normalized ratio (INR)*.

*Fenômenos hemorrágicos, definidos como: epistaxe, sangramento no ponto de punção, hematêtese, hematúria, melena, hemorragia conjuntival, hipermenorragia, escarro hemoptoico e hemoptise.

Terapia de suporte em pacientes com febre amarela

O grupo de especialistas concordou que, para distinguir as condutas de acordo com a evolução da doença, deve ser considerado um conjunto de fatores. Entre eles, estão a 1) rapidez de evolução da doença e 2) a disponibilidade de exames laboratoriais no serviço de saúde.

Conduta para paciente na fase de infecção da doença – Grupo A (atenção primária)

Os pacientes desse grupo apresentam febre, quadros algícos e náusea. Do ponto de vista laboratorial, os achados são inespecíficos. O paciente pode ter sangramento, porém não apresentar evidência. A dificuldade de ingestão pode instalar quadros de desidratação, que devem ser manejados através de hidratação endovenosa e oral para a reposição de perdas.

Reclassificação para “Grupo B”: O Grupo Consultor recomenda reposição oral para hidratar e repor as perdas, com expansão volêmica inicial de 20 mL/kg. Espera-se que o quadro de desidratação se resolva em 24 horas. Caso não haja evolução favorável, recomenda-se reclassificar o paciente como “Grupo B”. O profissional da saúde deve monitorar o nível de consciência do paciente.

Para **dor e controle da febre**, sugeriu-se dipirona (limite máximo 8 g/dia) e paracetamol (limite máximo 2 g/dia), atentando para o quadro hepático e evitando os anti-inflamatórios não esteroidais.

Conduta para paciente na fase de remissão – Grupo B (hospitalização)

Os pacientes desse grupo apresentam **desidratação, vários episódios de vômito, náusea, diarreia e débito urinário e padrão hemodinâmico alterados**. São pacientes que podem evoluir para estado de choque hipovolêmico, requerendo hospitalização e monitorização frequente dos parâmetros cardíacos, renais, hepáticos e metabólicos. O grupo de especialistas recomenda não atrasar o uso de drogas vasoativas.

Reclassificação para “Grupo C”: Após a segunda expansão volêmica, deve-se encaminhar o paciente para a unidade de terapia intensiva. O profissional de saúde também deve monitorar o nível de consciência, a intensidade da dor abdominal e a presença de novos fenômenos hemorrágicos⁵ para possível mudança de nível.

Conduta para paciente na fase tóxica – Grupo C (unidade de terapia intensiva)

Os pacientes desse grupo apresentam sinais e sintomas típicos de insuficiência hepática aguda, incluindo icterícia, alteração de provas de função hepática, insuficiência renal aguda e encefalopatia hepática. Esses pacientes devem ser encaminhados para serviços de maior complexidade, com unidades de terapia específica, para monitoramento contínuo e terapia de suporte, como uso de drogas vasoativas, suporte ventilatório e diálise. O grupo de especialistas não discutiu protocolos específicos para manejo dessas complicações, sendo que os serviços de saúde devem basear o tratamento em protocolos locais.

Critério de alta hospitalar e hepatite de início tardio associada à febre amarela

O grupo de especialistas acordou que os seguintes critérios devem ser considerados para a alta hospitalar:

- Afebril nas últimas 48–72 horas
- Estabilidade clínica, sem evidências de sangramento, nos últimos sete dias
- Normalização dos exames laboratoriais, com transaminases abaixo de 1.000 U/L e queda independente de bilirrubinas

O grupo observou que, na fase de convalescença da FA, uma parte dos pacientes apresenta persistência de níveis elevados de transaminases ou até mesmo sintomas da doença. Durante a epidemia de FA no Brasil em 2016–2018, foram relatados alguns casos de hepatites de início tardio em pacientes com diagnóstico específico de FA (18-20) e definido por Casadio *et al.* (20) como um novo processo inflamatório hepático, com nova alteração nos valores de transaminases dentro de seis meses após sua normalização ou melhora da função hepática, após infecção aguda por FA. Os autores descreveram o fenômeno em 26 (37%) dos 71 pacientes em seguimento pós-alta em serviço de referência. Do total de pacientes, 58% não apresentavam sintomas; entre os sintomáticos, os sintomas mais referidos foram dor abdominal, astenia, mal estar e náusea. Todos os pacientes apresentaram recuperação clínica com normalização das enzimas hepáticas. Denis *et al.* (18) descreveram o fenômeno em dois viajantes franceses que haviam estado em área de circulação de FA no Brasil. Finalmente, Rezende *et al.* (19) descreveram o caso de um paciente com hiporexia, astenia, adinamia, icterícia e aumento de transaminases hepáticas e bilirrubinas dois meses após o diagnóstico de FA, reforçando a necessidade de seguimento ambulatorial dos pacientes para monitoramento do fenômeno. Casadio *et al.* (20) postulam que um processo pró-inflamatório decorrente da presença de partículas virais após a fase aguda da doença possa estar envolvido no fenômeno da hepatite de início tardio.

Critérios de gravidade para mortalidade

De acordo com Johansson *et al.* (21), em seu estudo de estimativa de incidência de casos de FA a partir do número de casos graves, 55% (IC95% 0,37–0,74) dos casos são assintomáticos, 33% (IC95% 0,13–0,52) apresentam

5 São considerados fenômenos hemorrágicos no quadro clínico da FA: epistaxe, sangramento no ponto de punção, hematêmese, hematuria, melena, hemorragia conjuntival, hipermenorragia, escarro hemoptoico e hemoptise.

doença leve e 12% (IC95% 0,05–0,26) são formas graves. Entre as formas graves, a probabilidade de óbito é 47% (IC95% 0,31–0,62).

Não há, até o momento, um modelo preditor de critérios de gravidade para a mortalidade em FA. Após a epidemia de FA no Brasil em 2016–2018, quatro estudos (22–25) apresentaram resultados que poderão apoiar, no futuro, a validação e definição de critérios de mortalidade em pacientes com FA. Kallas *et al.* (22), em estudo de coorte observacional com dados de 76 casos com confirmação laboratorial de FA em hospitais de referência da cidade de São Paulo, Brasil, propuseram como preditores de mortalidade fatores como idade (para cada aumento de cinco anos, razão de risco 1,28 [IC95% 1,7–1,55]), neutrófilos (para cada aumento de 1.000 células/ μ L, razão de risco 1,21 [IC95% 1,09–1,34]), AST (para cada aumento de 100 U/L, razão de risco 1,01 [IC95% 1,00–1,02]), bilirrubina indireta (para cada aumento de 1 mg/dL, razão de risco 1,41 [IC95% 0,98–2,06]), creatinina (para cada aumento de 1 mg/dL, razão de risco 1,07 [IC95% 0,88–1,32]) e carga viral de FA (para cada aumento de $1 \log^{10}$ cópias/mL, razão de risco 1,27 [IC95% 1,42–2,0]).

Resultados similares foram encontrados por Ribeiro *et al.* (23) em modelo de regressão logística de coorte retrospectiva de 72 pacientes admitidos por FA em outro hospital de referência da cidade de São Paulo, Brasil. Nesse estudo, AST $>1,841$ IU/L (razão de risco ajustada 12,92 [IC95% 1,50–111,37]) e creatinina $>1,2$ mg/dL (razão de risco ajustada 81,47 [IC95% 11,33–585,71]) foram fatores de risco independentes associados à mortalidade.

Em coorte descritiva de 79 pacientes admitidos em hospital de alta complexidade da cidade de São Paulo (24), os pacientes com histórico de diabetes melito apresentaram maior taxa de letalidade em comparação aos pacientes não diabéticos. Finalmente, em coorte longitudinal de 114 pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva em um hospital de referência terciário para doenças infecciosas no estado de Minas Gerais, Brasil (25), os fatores relacionados à mortalidade incluíram RNI $>1,5$ (razão de risco 1,32 [IC95% 1,04–1,67]), escore Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II) (razão de risco 1,08 [IC95% 1,04–1,12]) e encefalopatia hepática grau IV (razão de risco 2,01 [IC95% 1,06–3,84]).

Fluxogramas de manejo do paciente com suspeita clínica de febre amarela e convalescentes

O grupo de especialistas compartilhou suas experiências para a validação de um fluxograma para manejo inicial do paciente com suspeita clínica de FA (figura 1). A avaliação do paciente com suspeita clínica de FA inicia com os seguintes aspectos:

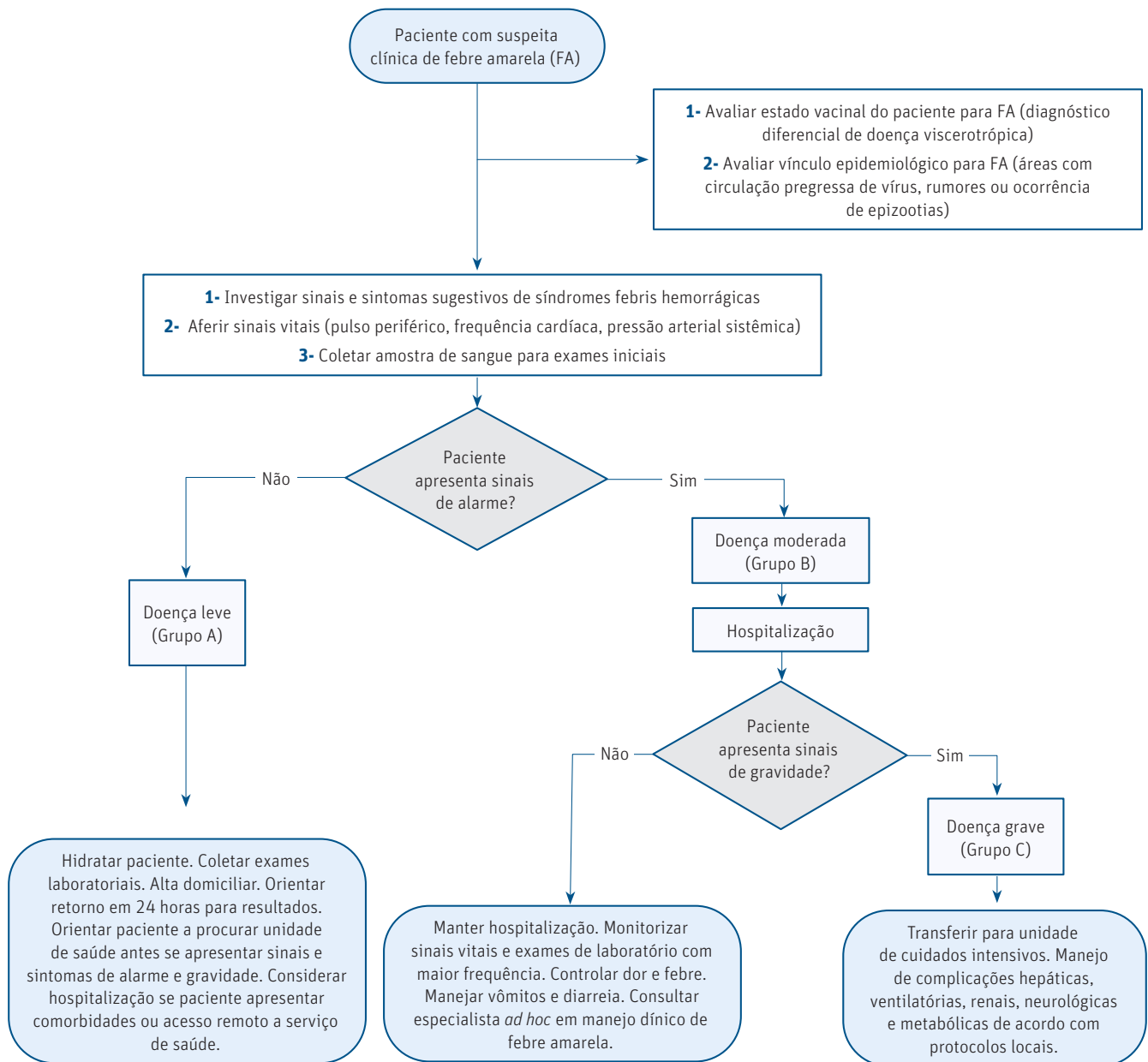
1. Avaliação do estado vacinal do paciente para FA para diagnóstico diferencial de doença viscerotrópica ou tipo de vacina administrada (dose total ou dose fracionada)⁶.
2. Avaliação do vínculo epidemiológico para FA, sobretudo em áreas com circulação pregressa de vírus ou rumores de ocorrência de epizootias.

Este fluxograma pode ser adaptado a diferentes contextos e incluir outros aspectos na abordagem inicial do paciente, segundo a organização dos serviços de saúde e a disponibilidade de recursos humanos e financeiros. Houve concordância quanto à importância de não se atentar para apenas um critério de gravidade, mas de se considerar dois critérios (um critério clínico e um laboratorial, ou dois critérios clínicos e um laboratorial, por exemplo) devido às características dinâmicas da doença e, em algumas situações, da dificuldade do profissional de saúde em reconhecer de maneira precoce os quadros clínicos de FA. Desse modo, é extremamente importante

6 A doença viscerotrópica relacionada à vacinação de FA não foi discutida nas reuniões com os especialistas. Para mais informações, consultar: Organização Panamericana da Saúde. Enfermedad viscerotrópica asociada a la vacunación contra la fiebre amarilla: Casos de estudio. Versión del facilitador. Washington, DC: OPS, 2013. Disponível em <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53870>.

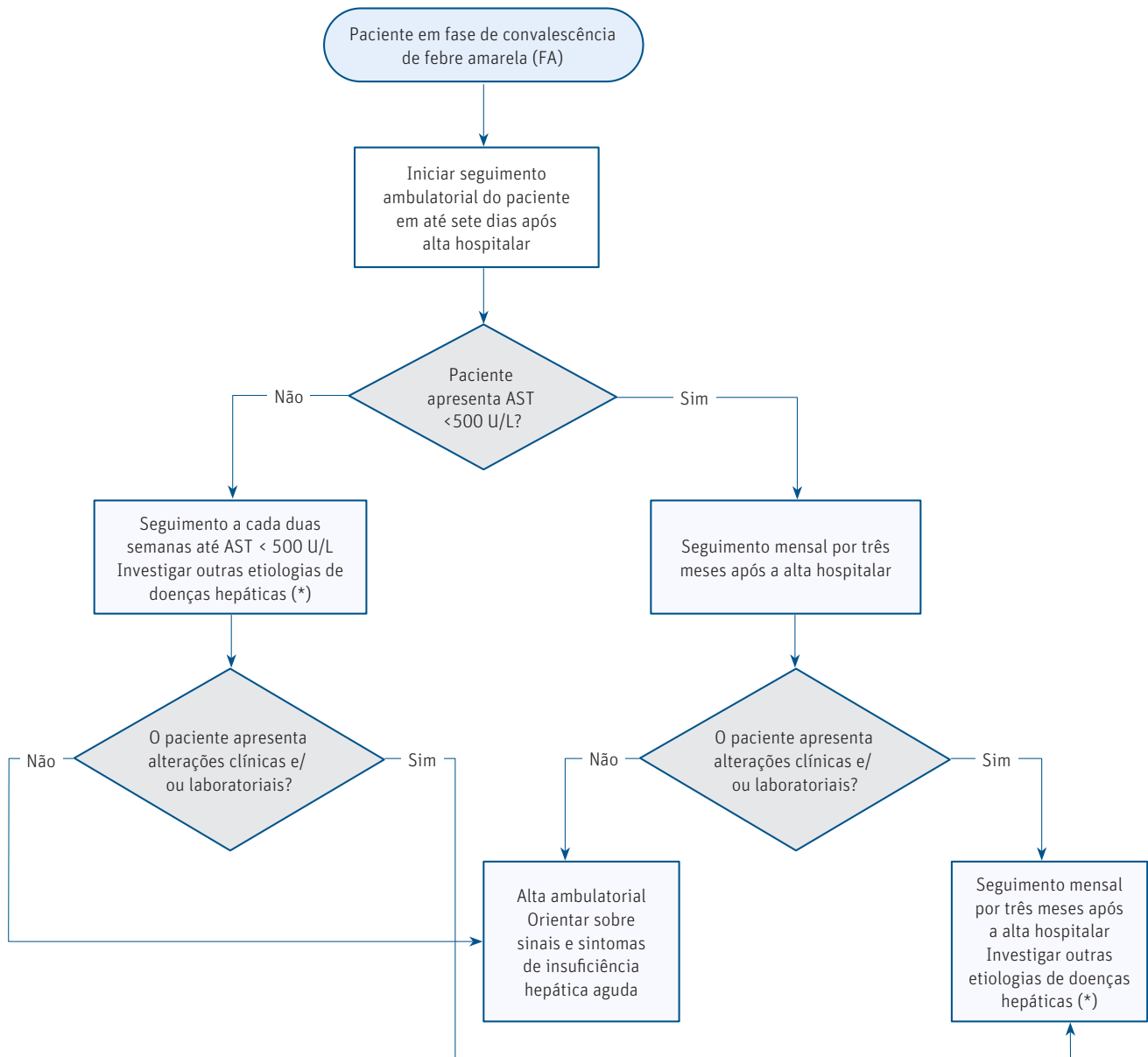
que os serviços de saúde tenham acesso ao rol mínimo de exames recomendados e que os resultados estejam disponíveis no menor tempo possível, entre 4 e 6 horas.

Figura 1. Fluxograma para manejo inicial de pacientes com suspeita clínica de febre amarela



A figura 2 apresenta o fluxograma para seguimento ambulatorial de pacientes com FA na fase de convalescência. Esse algoritmo considera como avaliação inicial o valor de AST para definir o intervalo do seguimento ambulatorial e a necessidade de investigação complementar de outras etiologias de doença hepática.

Figura 2. Fluxograma para seguimento ambulatorial de pacientes com febre amarela na fase de convalescência



(*) Doenças hepáticas: sorologias para hepatites virais B e C, sorologia para HIV e ultrassom abdominal
AST = aspartato aminotransferase.

Terapias específicas para manejo clínico de febre amarela

As terapias específicas para manejo clínico de FA, tais como uso de antivirais e outros fármacos, troca de plasma/aférese e transplante hepático, não têm benefício comprovado e, portanto, não estão indicadas até o momento⁷.

Antivirais, sofosbuvir e outros fármacos

O grupo de especialistas entende que, até o momento, não há evidências científicas robustas para recomendar agentes antivirais (tais como ribavirina ou sofosbuvir), imunomoduladores ou interferon-alfa como opções terapêuticas no manejo de FA. Ainda faltam estudos que comprovem a eficácia, o benefício e a segurança desses agentes no tratamento de FA (26, 27).

Sofosbuvir, um antiviral de ação direta aprovado para tratamento de hepatite viral C (28) e recentemente identificado como um agente capaz de inibir a atividade *in vitro* do Zika vírus (29), levou os investigadores a postularem a mesma ação virucida no tratamento de FA. Investigadores brasileiros propuseram um ensaio clínico aleatorizado (estudo SOFFA) (30) para avaliar os efeitos de sofosbuvir 400 mg por via oral, dose diária, em comparação ao tratamento padrão para pacientes com diagnóstico de FA e hospitalizados (30). Os desfechos a serem analisados incluem critério de gravidade para admissão em unidade de terapia intensiva, níveis de carga viral 72 horas após inclusão no protocolo de pesquisa, necessidade de transplante hepático e mortalidade em 60 dias.

A ivermectina, um agente antiparasitário, foi capaz de inibir a replicação *in vitro* do vírus da FA (31). No entanto, não há ensaios clínicos aleatorizados para avaliar a sua eficácia clínica e o seu uso não está recomendado para tratamento de FA.

Troca de plasma/aférese

A aférese é um procedimento médico no qual partes de componentes do sangue são substituídos por hemoderivados ou por albumina. Suas modalidades incluem a plasmaférese e a troca plasmática de alto volume e têm por objetivo retirar anticorpos e outros componentes inflamatórios que possam estar envolvidos na patogênese da doença (32). Os pacientes com insuficiência hepática aguda desenvolvem, com frequência, instabilidade hemodinâmica e choque, com hipoperfusão tecidual e falência múltipla de órgãos.

Larsen *et al.* (33) conduziram um estudo clínico aleatorizado para avaliar a eficácia de troca plasmática de alto volume (definida como troca de 8 a 15% do peso corporal por plasma fresco congelado) em pacientes com insuficiência hepática aguda pós-transplante de fígado. Houve aumento de sobrevida e redução de eventos adversos graves, como síndrome de resposta inflamatória sistêmica, além de melhora dos parâmetros sistêmicos, cerebrais e esplâncnicos (melhora do escore SOFA – em inglês, *Sequential Organ Failure Assessment*). Durante a epidemia de FA de 2016–2018 no Brasil, a terapia de aférese foi realizada em caráter modificado em hospitais de nível quaternário como terapia adjuvante em pacientes com insuficiência hepática aguda por FA (24, 34). A falta de ensaios clínicos aleatorizados, disponibilidade de insumos e recursos humanos treinados para realizar o procedimento e a presença de complicações decorrentes, tais como sangramento e choque anafilático, tornam o procedimento, do ponto de vista de saúde pública, ineficaz. Assim, o grupo de especialistas concorda em não

7 Para mais informações sobre a disponibilidade de evidências no manejo clínico de FA, consultar o anexo 2.

recomendar o procedimento em pacientes com insuficiência hepática aguda por FA, exceto em caráter experimental em contexto de estudos clínicos.

Transplante hepático

O transplante hepático é um procedimento médico complexo, de alto custo e com riscos de complicações no peri e pós-operatório. Durante a epidemia de FA de 2016–2018 no Brasil, hospitais quaternários na região Sudeste do país realizaram transplante hepático em 23 pacientes, sendo que seis (26%) sobreviveram (35). O alto custo do procedimento e a necessidade de profissional especializado para manejar o transplante hepático constituem limitações para a sua implementação como uma política de saúde pública. O Ministério da Saúde brasileiro, à época da epidemia de FA em 2016–2018, estabeleceu estratégia para assistência emergencial em casos de insuficiência hepática hiperaguda relacionada à FA por meio de portaria específica, definindo pacientes com critérios para transplante hepático e serviços especializados para manejo desses casos (36, 37). A incidência de FA em capitais com infraestrutura adequada foi o fator que permitiu acesso ao procedimento. Entretanto, o Grupo Consultor entende que o transplante hepático, no momento, não constitui opção terapêutica em casos de insuficiência hepática por FA e não recomenda o transplante para manejo de caso. Estudos futuros determinarão o papel do transplante no manejo do paciente com FA grave. O anexo 4 apresenta um resumo dos casos de transplante hepático em pacientes com FA com base nos relatos de casos publicados (35, 38-40).

Organização dos sistemas de saúde no manejo de febre amarela em contextos de surtos e epidemias

Os serviços de saúde devem estar preparados para atender à demanda de casos suspeitos e confirmados de FA e para encaminhar aos níveis de maior complexidade os casos que possam evoluir para formas mais graves ou que necessitem de seguimento mais frequente.

O Grupo Consultor reconheceu que os serviços da atenção primária não estão preparados para manejar o paciente suspeito de FA. Diante de um cenário de epidemia, deve haver um esforço da atenção primária para garantir pelo menos hemograma com contagem de plaquetas e transaminases. A partir daí, deve haver um alerta ao gestor para a situação de epidemia e para a necessidade de ajustar os serviços à demanda, transferir o paciente para um outro nível ou criar uma estrutura compacta de avaliação para permitir a chegada dos resultados dos exames dentro do período esperado.

Com o objetivo de apoiar os tomadores de decisões e gestores de saúde na organização de serviços de saúde para o manejo de casos de FA em contexto de surtos e epidemias, o Grupo Consultor sugeriu uma matriz de responsabilidades e organização dos sistemas de saúde, incluindo 1) organização da resposta, 2) manejo de casos (protocolo e diretrizes clínicas, grupo de especialistas e treinamento de profissionais de saúde) e 3) organização dos serviços de saúde (rede de serviços, insumos e laboratório), de acordo com os níveis nacional, subnacional (ou departamental) e municipal (ou distrital). A matriz de responsabilidades é apresentada na tabela 4.

Tabela 4. Organização de serviços de saúde para o manejo de casos de febre amarela no contexto de surtos e epidemias

Responsabilidades e organização dos sistemas de saúde frente a surtos e epidemias de febre amarela			
Componentes da resposta	Nível nacional	Nível subnacional ou departamental	Nível municipal ou distrital
Organização da resposta	<ul style="list-style-type: none"> – Criar comitê de investigação e resposta de surto ou epidemia. – Gerenciar e coordenar áreas técnicas em todos os níveis. – Gerenciar recursos para atividades de prevenção e controle em todos os níveis. – Avaliar a qualidade, a eficácia e o custo da resposta ao surto ou epidemia. 	<ul style="list-style-type: none"> – Articular resposta com outros níveis respeitando os protocolos e diretrizes estabelecidos pelo nível nacional. – Articular planejamento intersetorial, incluída a comunidade, de atividades de vigilância e controle. – Gerenciar a distribuição subnacional de recursos para prevenção e controle. 	<ul style="list-style-type: none"> – Coordenar a resposta com equipe técnica local. – Coordenar resposta intersetorial com participação da comunidade e da população de risco. – Gerenciar a distribuição oportuna de recursos e atividades locais de prevenção e controle.
Manejo de casos			
Protocolos e diretrizes clínicas	<ul style="list-style-type: none"> – Desenvolver protocolo nacional ou adaptar protocolos existentes para o manejo de casos de FA. 	<ul style="list-style-type: none"> – Disseminar, supervisionar e avaliar uso do protocolo nacional vigente nas unidades de saúde e treinar pessoal de saúde na gestão de casos de acordo com esse protocolo. 	<ul style="list-style-type: none"> – Realizar gestão especializada de casos em unidades de saúde. – Capacitar e avaliar o manejo de casos nas unidades de saúde locais.
Grupo de especialistas	<ul style="list-style-type: none"> – Criar grupo de especialistas <i>ad hoc</i> para apoiar o manejo de casos que estejam além da capacidade do nível subnacional. 	<ul style="list-style-type: none"> – Identificar especialistas para conformar grupo <i>ad hoc</i> que possa ser acionado em caso de o evento exceder a capacidade local. 	<ul style="list-style-type: none"> – Identificar no município/distrito especialistas que possam liderar a resposta ao surto ou epidemia, em nível local.
Treinamento de profissionais de saúde	<ul style="list-style-type: none"> – Garantir recursos para treinamento de profissionais de saúde em vigilância, controle de surtos e manejo de casos. 	<ul style="list-style-type: none"> – Organizar treinamento de profissionais de saúde em manejo de casos nos municípios/distritos de sua jurisdição. 	<ul style="list-style-type: none"> – Treinar profissionais da atenção primária para: reconhecimento precoce de casos suspeitos, referenciamento para serviços especializados, vigilância epidemiológica e controle de surtos.

Responsabilidades e organização dos sistemas de saúde frente a surtos e epidemias de febre amarela

Componentes da resposta	Nível nacional	Nível subnacional ou departamental	Nível municipal ou distrital
Organização dos serviços de saúde			
Rede de serviços	<ul style="list-style-type: none"> – Estabelecer normas e gerir recursos para a rede de referência e contrarreferência. – Identificar e habilitar unidades de tratamento especializado, incluindo UTIs. 	<ul style="list-style-type: none"> – Mapear serviços de saúde que possam constituir rede de referência e contrarreferência. – Garantir funcionamento de unidades de tratamento especializado, inclusive UTIs. 	<ul style="list-style-type: none"> – Garantir triagem adequada de pacientes com suspeita de FA na atenção primária. – Garantir seguimento ambulatorial de casos suspeitos com sinais de alarme. – Garantir hospitalização de casos suspeitos com sinais de gravidade.
Insumos	<ul style="list-style-type: none"> – Garantir insumos, inclusive hemocomponentes e derivados, medicamentos e infraestrutura. 	<ul style="list-style-type: none"> – Garantir alocação e distribuição de insumos, inclusive hemocomponentes e derivados, medicamentos e infraestrutura. 	<ul style="list-style-type: none"> – Manter estoques e distribuir insumos, inclusive vacinas, hemocomponentes e derivados e medicamentos.
Laboratório	<ul style="list-style-type: none"> – Assegurar recursos e funcionamento de laboratório(s) de referência nacional para diagnóstico laboratorial específico para FA. 	<ul style="list-style-type: none"> – Assegurar envio de amostras laboratoriais aos laboratórios de referência para diagnóstico específico de FA. 	<ul style="list-style-type: none"> – Garantir transporte adequado de amostras até laboratórios de referência para confirmação diagnóstica. – Garantir pacote mínimo de exames laboratoriais para avaliação inicial e seguimento de casos.

FA = Febre amarela

UTI = Unidade de terapia intensiva

Fonte: Organización Panamericana de la Salud. Control de la fiebre amarilla: guía práctica. Washington, D.C.: OPS; 2005. (Publicación Científica y Técnica No. 603). Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/722> (adaptado).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A FA é uma doença de evolução muito rápida em um transcurso de sete dias; é muito letal e requer uma intervenção rápida e certa dos serviços de saúde. Entretanto, a dificuldade de diagnóstico e de tratamento da FA é uma realidade. Até o momento, não há nenhum medicamento específico para tratamento, e as evidências com relação ao manejo clínico de casos graves são frágeis. Sendo assim, é relevante a elaboração de um guia de manejo clínico que veicule procedimentos clínicos e laboratoriais selecionados a partir de consenso e úteis para orientar os serviços, principalmente os de atenção primária, e os gestores na tomada de decisão.

Para a presente publicação, a experiência recente dos países que enfrentaram surtos em 2016–2018 foi um recurso importante frente às débeis evidências científicas e à pouca produção científica sobre o manejo clínico da doença e à falta de padronização dos dados clínicos, com enfoque nas boas práticas e no manejo clínico em áreas com recursos limitados.

A cadeia de complexidade dos sistemas de saúde é uma particularidade de cada país e deve ser levada em consideração na elaboração de um guia ou no delineamento de linha de cuidados para pacientes com suspeita clínica de FA nos serviços de saúde ou para desenvolver recomendações sobre o manejo clínico de FA. No presente documento, as consultas objetivaram a sistematização de recomendações no contexto do manejo clínico que fossem adequadas à realidade e às necessidades das instituições de saúde pública em termos de recursos humanos, técnicos e físicos. De toda forma, foi possível elaborar um documento que pode respaldar o profissional de saúde frente às dificuldades que enfrenta durante uma epidemia.

Em um guia clínico para países com poucos recursos materiais e humanos disponíveis, é importante levar em consideração a pressão que os serviços vão sofrer em uma situação de epidemia. Em geral, os médicos não estão capacitados para atender a FA, e os serviços de atenção primária não estão preparados para dar respostas rápidas. A experiência ensina que, em situação de epidemia, identificar os casos graves para hospitalização é fundamental, assim como capacitar os serviços de atenção primária para a triagem e para cuidar no nível ambulatorial daqueles que não necessitam ser hospitalizados. Garantir os resultados dos exames em tempo hábil é fundamental e, para isso, os gestores precisam organizar a rede de prestação de serviços.

PERSPECTIVAS FUTURAS

O documento resultante desse esforço expressa a síntese de muitas discussões, construída desde a perspectiva da saúde pública e incorporando recomendações positivas de caráter prático para a tomada de decisão tanto para os gestores de saúde quanto para os profissionais de saúde que estão diretamente envolvidos no cuidado com o paciente com FA. Na publicação, tanto o profissional da saúde como o gestor encontrarão informações técnico-científicas de natureza clínica e laboratorial relacionadas a como detectar a FA mediante sinais e sintomas, aos critérios de gravidade e às abordagens laboratoriais para o âmbito ambulatorial frente à suspeição de FA e para o diagnóstico diferencial importante para a triagem e as condutas necessárias. As melhores recomendações

laboratoriais e a informação sobre os tratamentos mais eficazes e seguros servirão para orientar as equipes de saúde e os tomadores de decisão. Também estão disponíveis as controvérsias e os dilemas vividos por esses profissionais da saúde no transcurso do surto da FA. Compartilhar essas experiências, desafios vividos e limitações que a realidade sanitária impõe ao profissional da saúde foi considerado oportuno para a construção coletiva do conhecimento.

Como é sabido, a FA vem sendo objeto de preocupação e ação da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) desde a sua criação. Assim, a sistematização das discussões no contexto da epidemia de FA em 2016–2018 preenche uma lacuna histórica ao tratá-la como uma entidade nosológica própria que requer identificação precoce dos casos, manejo adequado das complicações e, sobretudo, organização da rede de serviços de saúde para reduzir a morbidade associada à doença. Em 1954, o então diretor da OPAS, o Dr. Fred L. Soper, convocou uma conferência regional com diversas agências de saúde pública e tomadores de decisão para discutir os avanços da FA na Região das Américas, em virtude dos surtos em Trinidad (1953–1954) e Panamá e Costa Rica (1948–1953) (41). A conferência destacou certas lacunas no conhecimento sobre as sementes da doença e sua sobrevivência em determinadas áreas da selva e a administração de medidas de controle. É interessante observar a fala de um dos conferencistas, o Dr. Wilbur G. Downs, da Fundação Rockefeller, sobre o relato de um médico rural em Trinidad e que abre esta publicação. Nesse relato, a FA foi tratada como uma síndrome febril hemorrágica própria dos ambientes silvestres. Mais de 50 anos depois, o tema do manejo clínico de FA segue atual e, ainda, com questões a serem respondidas.

REFERÊNCIAS

1. Kerr JA. The clinical aspects and diagnosis of yellow fever. Em: McGraw-Hill Book Company I, editor. Yellow fever. 1a ed. Nova Iorque: McGraw-Hill Book Company, Inc; 1951. p. 710.
2. Monath TP, Vasconcelos PF. Yellow fever. J Clin Virol. 2015;64:160-73.
3. Organização Mundial da Saúde (OMS). WHO handbook for guideline development. 2a ed. Geneva: WHO; 2014. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>. Acessado em janeiro de 2022.
4. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Febre amarela: guia para profissionais de saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. Disponível em: https://bvsmg.saude.gov.br/bvs/publicacoes/febre_amarela_guia_profissionais_saude.pdf. Acessado em janeiro de 2022.
5. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Manejo clínico febre amarela. Belo Horizonte: SES/MG; 2017. Disponível em: https://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/Manejo%20Clinico%20Febre%20Amarela%20SES-MG_03-02-2017.pdf. Acessado em janeiro de 2022.
6. Sociedade Brasileira de Infectologia. Febre Amarela em pacientes adultos: manejo imediato das formas clínicas. 2018. Disponível em: <https://ameci.org.br/manejo-imediato-das-formas-clinicas-em-pacientes-adultos-com-febre-amarela/>. Acessado em janeiro de 2022.
7. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Epidemiological update: yellow fever. 12 January 2018. Washington, D.C.: OPAS; 2018. Disponível em: <https://www.paho.org/en/documents/12-january-2018-yellow-fever-epidemiological-update>. Acessado em janeiro de 2022.
8. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Epidemiological update: yellow fever. 25 January 2019. Washington, D.C.: OPAS; 2019. Disponível em: <https://www.paho.org/en/documents/25-january-2019-yellow-fever-epidemiological-update>. Acessado em janeiro de 2022.
9. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Actualización epidemiológica: fiebre amarilla, 20 de marzo de 2018. Washington, D.C.: OPAS; 2018. Disponível em: <https://bit.ly/3p7f2r4>. Acessado em janeiro de 2022.
10. Brasil, Ministério da Saúde. Informes de febre amarela. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2020/boletim-epidemiologico-vol-51-no-01>. Acessado em janeiro de 2022.
11. Perú, Ministerio de Salud. Salas de situación semanal. Lima: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades; 2021. Disponível em: <https://bit.ly/3FMwNSi>. Acessado em janeiro de 2022.
12. Perú, Ministerio de Salud. Sala de situación de salud — Perú a la SE 53-2020. 2020. Disponível em: https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/asis-sala/asis-sala_202053.pdf. Acessado em janeiro de 2022.

13. Brasil, Ministério da Saúde. Violência interpessoal contra pessoas com deficiência/transtorno no Brasil; Situação epidemiológica da febre amarela no monitoramento 2019/2020. Boletim Epidemiológico. 2019;51(46). Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/edicoes/2020/boletim_epidemiologico_svs_46.pdf/view). Acessado em janeiro de 2022.
14. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Epidemiological update: yellow fever. 6 March 2019. Washington, D.C.: OPAS; 2019. Disponível em: <https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-update-yellow-fever-6-march-2019>. Acessado em janeiro de 2022.
15. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Epidemiological Update: Yellow Fever. 28 December 2021. Washington, D.C.: OPAS; 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-update-yellow-fever-28-december-2021>. Acessado em janeiro de 2022.
16. Wamala JF, Malimbo M, Okot CL, Atai-Omoruto AD, Tenywa E, Miller JR, et al. Epidemiological and laboratory characterization of a yellow fever outbreak in northern Uganda, October 2010–January 2011. *Int J Infect Dis.* 2012;16(7):e536-e42.
17. Stephen J. Thomas, Timothy P. Endy, Alan L. Rothman. Flaviviruses (dengue, yellow fever, Japanese encephalitis, West Nile encephalitis, St. Louis encephalitis, tick-borne encephalitis, Kyasanur Forest disease, Alkhurma hemorrhagic fever, Zika). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases.* vol 2. 8th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2015. chap 155, 1881-1903
18. Denis B, Chirio D, Ponscarne D, Brichler S, de Verdiere NC, Simon F, et al. Hepatitis rebound after infection with yellow fever virus. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(6):1248-9.
19. Rezende IM, Pereira LS, Fradico JRB, Pascoal Xavier MA, Alves PA, Campi-Azevedo AC, et al. Late-relapsing hepatitis after yellow fever. *Viruses.* 2020;12(2):222.
20. Casadio L, Nastri AC, Malta FM, Araujo J, Silva JB, Salomao J, et al. Late-onset relapsing hepatitis associated with yellow fever. *N Engl J Med.* 2020;382(21):2059-61.
21. Johansson MA, Vasconcelos PF, Staples JE. The whole iceberg: estimating the incidence of yellow fever virus infection from the number of severe cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2014;108(8):482-7.
22. Kallas EG, D'Elia Zanella L, Moreira CHV, Buccheri R, Diniz GBF, Castiñeiras ACP, et al. Predictors of mortality in patients with yellow fever: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(7):750-8.
23. Ribeiro AF, Cavalin RF, Abdul Hamid Suleiman JM, Costa JA, Vasconcelos MJ, Sant'Ana Málaque CM, et al. Yellow fever: factors associated with death in a hospital of reference in infectious diseases, São Paulo, Brazil, 2018. *Am J Trop Med Hyg.* 2019;101(1):180-8.
24. Ho YL, Joelsons D, Leite GFC, Malbouisson LMS, Song ATW, Perondi B, et al. Severe yellow fever in Brazil: clinical characteristics and management. *J Travel Med.* 2019;26(5):taz040.
25. de Ávila RE, Fernandes HJ, Barbosa GM, Araújo AL, Gomes TCC, Barros TG, et al. Clinical profiles and factors associated with mortality in adults with yellow fever admitted to an intensive care unit in Minas Gerais, Brazil. *Int J Infect Dis.* 2020;93:90-7.
26. Julander JG. Experimental therapies for yellow fever. *Antiviral Res.* 2013;97(2):169-79.

27. Monath TP. Treatment of yellow fever. *Antiviral Res.* 2008;78(1):116-24.
28. Poordad F, Dieterich D. Treating hepatitis C: current standard of care and emerging direct-acting antiviral agents. *J Viral Hepat.* 2012;19(7):449-64.
29. Sacramento CQ, de Melo GR, de Freitas CS, Rocha N, Hoelz LV, Miranda M, et al. The clinically approved antiviral drug sofosbuvir inhibits Zika virus replication. *Sci Rep.* 2017;7:40920.
30. Figueiredo-Mello C, Casadio LVB, Avelino-Silva VI, Yeh-Li H, Sztajn bok J, Joelsons D, et al. Efficacy of sofosbuvir as treatment for yellow fever: protocol for a randomised controlled trial in Brazil (SOFFA study). *BMJ Open.* 2019;9(11):e027207.
31. Mastrangelo E, Pezzullo M, de Burghgraeve T, Kaptein S, Pastorino B, Dallmeier K, et al. Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(8):1884-94.
32. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue. *J Clin Apher.* 2019;34(3):171-354.
33. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomised controlled trial. *J Hepatol.* 2016;64(1):69-78.
34. Melo RCB, Li HY, Tatsui NH, Nakamura MM, Inowe EK, Carvalho HB, et al. Papel da troca plasmática na insuficiência hepática aguda pós-infecção pelo vírus da febre amarela – descrição da experiência de um serviço quaternário. *Hematology, Transfusion, and Cell Therapy*; 2018. Pôster apresentado no Congresso Brasileiro de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular – HEMO, 31 de outubro a 3 de novembro de 2018.
35. Song ATW, D’Albuquerque LAC. Yellow fever: prevention in transplant candidates and emerging treatment data for liver transplant. Em: Morris MI, Kotton CN, Wolfe C, editores. *Emerging transplant infections: clinical challenges and implications.* Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 1-16.
36. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 2.117, de 11 de julho de 2018. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a estratégia para assistência emergencial em casos de Insuficiência Hepática Hiperaguda relacionada à febre amarela - IHHFA, por meio da análise e acompanhamento específicos dos transplantes de fígado. Brasília: Diário Oficial da União; 2018. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/31548007/DiarioOficialdaUniao. Acessado em janeiro de 2022.
37. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.232, de 6 de agosto de 2018. Concede habilitação a estabelecimentos de saúde para transplante de fígado em febre amarela. Brasília: Diário Oficial da União; 2018. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/35901350/do1-2018-08-08-portaria-n-1-232-de-6-de-agosto-de-2018-35901341. Acessado em janeiro de 2022.
38. Song ATW, Abdala E, de Martino RB, Malbouisson LMS, Tanigawa RY, Andrade GM, et al. Liver transplantation for fulminant hepatitis attributed to yellow fever. *Hepatology.* 2019;69(3):1349-52.
39. Vieira V, Pacheco L, Demetrio L, Balbi E, Bellinha T, Toledo R, et al. Liver transplantation for acute liver failure due to yellow fever: a case report. *Transplant Proc.* 2019;51(5):1625-8.

40. Duarte-Neto AN, Cunha MDP, Marcilio I, Song ATW, de Martino RB, Ho YL, et al. Yellow fever and orthotopic liver transplantation: new insights from the autopsy room for an old but re-emerging disease. *Histopathology*. 2019;75(5):638-48.
41. Yellow Fever Conference: 21–22 December, 1954. *Am J Trop Med Hyg*. 1955;4(4):571-661.

ANEXOS

ANEXO 1. DOCUMENTOS TÉCNICOS DE FEBRE AMARELA DOS PAÍSES DA REGIÃO DAS AMÉRICAS

Documentos oficiais, guias e/ou protocolos públicos disponíveis on-line com componentes de resposta a surtos de febre amarela (FA) em 12 países com carga de FA na Região das Américas (listagem revisada na semana epidemiológica 3/2022, 20 de janeiro de 2022).

País	Autoridade normativa	Documento	Componente
Argentina	Ministerio de Salud de Argentina https://www.argentina.gob.ar/salud ; https://www.argentina.gob.ar/salud/febreamarilla	– Intensificación de la vigilancia de fiebre amarilla ante la presencia de epizootias en Brasil cercanas a la frontera con Argentina	– Vigilancia/humanos – Vigilancia/epizootias – Laboratório – Imunizações
		– Diagnóstico de fiebre Amarilla – Guía para el equipo de salud	– Manejo clínico
		– Vigilancia de epizootias de monos por fiebre amarilla	– Vigilancia/epizootias
Bolivia (Estado Plurinacional da)	Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia https://www.minsalud.gob.bo/ https://pai.minsalud.gob.bo/pagina/22	– Manual de Vigilancia de Enfermedades Inmunoprevenibles	– Vigilancia/humanos – Vigilancia/epizootias – Laboratório – Imunizações
		– Vacuna contra la Fiebre Amarilla	– Imunizações

País	Autoridade normativa	Documento	Componente
Brasil	Ministério da Saúde do Brasil https://www.gov.br/saude/pt-br/ ; https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/f/febre-amarela	– Plano de Contingência para Resposta às Emergências em Saúde Pública - Febre Amarela - 2ª Edição	– Vigilância/humanos – Vigilância/epizootias
		– Manual de manejo clínico da Febre Amarela	– Manejo clínico
		– Ministério da Saúde – Febre Amarela	– Vigilância/humanos
		– Guia de Vigilância em Saúde: volume único	– Vigilância/epizootias – Laboratório – Imunizações
		– Guia de Vigilância de Epizootias em Primatas Não Humanos e Entomologia aplicada à Vigilância da Febre Amarela	– Vigilância/epizootias
Colômbia	Ministerio de Salud y Protección Social https://www.minsalud.gov.co/Paginas/default.aspx	– Plan nacional para la prevención y control de la fiebre amarilla en Colombia 2017 – 2022	– Vigilância/humanos – Vigilância/epizootias – Laboratório
		– Protocolo de Vigilancia en Salud Pública – Fiebre Amarilla	– Imunizações
		– Guía de atención de la Fiebre amarilla	– Manejo clínico
		– Manual de procedimientos del subsistema alerta acción SIVE-Alerta	– Vigilância/humanos – Vigilância/epizootias – Laboratório
		– Manual de vacunas para enfermedades inmunoprevenibles	– Imunizações
Guiana	Ministry of Health https://www.health.gov.gy	– Nenhum documento localizado para os componentes considerados	
Panamá	Ministerio de Salud http://www.minsa.gob.pa/ http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/epidemiologia	– Guia Nacional de Epidemiologia 2018	– Vigilância/humanos
		– Esquema nacional de vacunación	– Imunizações

País	Autoridade normativa	Documento	Componente
Paraguay	Ministerio de Salud y Bienestar Social http://www.mspbs.gov.py/build/index.php .	– Fiebre Amarilla: Riesgo de importación a través de los viajeros y aparición de epizootias 2019	– Vigilância/humanos – Vigilância/epizootias – Laboratório – Manejo clínico – Imunizações
		– Guía de vigilancia de epizootias en primates no humanos, con sospecha de fiebre amarilla. 2019	– Vigilância/epizootias
		– Normas nacionales de vacunación técnico administrativas y de vigilancia del Programa Nacional de Enfermedades Inmunoprevenibles y PAI. 2016	– Imunizações
Peru	Ministerio de Salud https://www.gob.pe/minsa/	– Protocolos de vigilancia epidemiológica – Parte I	– Vigilância/humanos – Vigilância/epizootias
		– Herramientas para la vigilancia epidemiológica	– Laboratório – Imunizações
		– Protocolo sanitario de urgencia para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con fiebre amarilla. 2016.	– Vigilância/humanos – Manejo clínico
Suriname	Ministerie van Volksgezondheid https://gov.sr/ministerie-van-volksgezondheid/	– Nenhum documento localizado para os componentes considerados	
Trinidad e Tobago	Ministry of Health http://www.health.gov.tt/	– Nenhum documento localizado para os componentes considerados	
Venezuela (República Bolivariana da)	Ministerio del Poder Popular para la Salud http://www.mpps.gob.ve/	– Nenhum documento localizado para os componentes considerados	

ANEXO 2. PERGUNTAS PICO PARA MANEJO CLÍNICO DE FEBRE AMARELA

Para apoiar as discussões do Grupo Consultor sobre aspectos específicos do manejo clínico de FA, foram elaboradas três perguntas com base na estratégia PICO:

1. Em pacientes com febre amarela (FA), o uso de antivirais reduz morte, dias com febre ou tempo de hospitalização em comparação ao não uso de antivirais?
2. Em pacientes com FA, o transplante hepático resulta em taxas de sobrevivência melhores do que a não intervenção?
3. Em pacientes com FA, a troca de plasma/aférese resulta em taxas de sobrevivência melhores em comparação a não intervenção?

A pesquisa foi realizada nas seguintes bases, desde seu início até 16/novembro/2021:

- Scielo (<https://search.scielo.org/>)
- Lilacs (<https://bvsalud.org/es/>)
- Medline/PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)
- Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org/>)

Não houve restrição de idioma.

O quadro A2.1 apresenta os critérios de inclusão e exclusão para os estudos avaliados sobre manejo clínico de FA.

Quadro A2.1. Critérios de inclusão e exclusão para os estudos avaliados sobre manejo clínico de febre amarela

Critérios de inclusão

- Estudos clínicos em seres humanos
- Estudos sobre pacientes com febre amarela e qualquer uma das seguintes intervenções: uso de antivirais (sofosbuvir ou ribavirina), transplante hepático, troca plasmática ou plasma/aférese
- Estudos que apresentem qualquer um dos seguintes desfechos: morte, dias com febre, tempo de permanência hospitalar, sobrevivência
- Estudos de coorte prospectivos ou retrospectivos, estudos de caso-controle
- Sem restrição de idioma

Critérios de exclusão

- Comentário sobre estudos
- Ensaio clínico de fase 1
- Estudo *in vitro*
- Estudo pré-clínico
- Protocolo de ensaio clínico
- Protocolo em andamento
- Revisão narrativa
- Sem acesso ao texto completo

Finalmente, a figura A2.1 apresenta as etapas do processo de seleção dos estudos. Para avaliação dos estudos, foi utilizado o software Endnote® 2021 Clarivate Analytics e a diretriz PRISMA (em inglês *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)¹. Na fase de identificação dos estudos, foram identificados inicialmente 31 estudos (P1, 30 estudos; P2, 0 estudo; e P3, 1 estudo). Após a remoção de 12 estudos duplicados, foram avaliados 19 estudos. Esses estudos foram excluídos pelas seguintes causas: comentário ($n = 3$), ensaio clínico de fase 1 ($n = 1$), estudo *in vitro* ($n = 1$), estudo pré-clínico ($n = 7$), protocolo de ensaio clínico ($n = 2$), revisão narrativa ($n = 4$) e sem acesso ao texto completo ($n = 1$). A tabela A2.1 apresenta as causas de exclusão dos estudos incluídos na revisão de literatura.

Pergunta 1: Em pacientes com febre amarela, o uso de antivirais reduz morte, dias com febre ou tempo de hospitalização em comparação ao não uso de antivirais?

P yellow fever patients

I use of antivirals (sofosbuvir, ribavirin)

C placebo / non-intervention

O death, days of fever, length of stay

Search terms

“Yellow Fever”[mh]

“Antiviral Agents”[mh]

“Ribavirin”[mh]

“Sofosbuvir”[mh]

Strategy

Database	#	Query	Hits
	1	"Yellow Fever"[MeSH Terms]	2,847
Medline/PubMed	2	"Antiviral Agents"[MeSH Terms] OR "Ribavirin"[MeSH Terms] OR "Sofosbuvir"[MeSH Terms]	142,711
	3	#1 AND #2	20
LILACS	1	"Febre Amarela" AND db:("LILACS")	701
	2	"Antivirais" AND db:("LILACS")	1,472
	3	"Ribavirina" AND db:("LILACS")	1,575
	4	"Sofosbuvir" AND db:("LILACS")	1,581
	5	#1 AND (#2 OR #3 OR #4)	2

1 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

Database	#	Query	Hits
SciELO	1	“febre amarela” (Todos os índices)	211
	2	antivirais (Todos os índices)	81
	3	ribavirina (Todos os índices)	113
	4	sofosbuvir (Todos os índices)	30
	5	#1 AND (#2 OR #3 OR #4)	0
Epistemonikos	1	“yellow fever”	171
	2	antiviral OR ribavirin OR sofosbuvir	8,769
	3	#1 AND #2	8

Pergunta 2: Em pacientes com febre amarela, o transplante hepático resulta em taxas de sobrevivência melhores do que a não intervenção?

P yellow fever patients

I hepatic transplantation

C non-intervention

O survival

Search terms

“Yellow Fever”[mh]

“Liver Transplantation”[mh]

Strategy

Database	#	Query	Hits
Medline/PubMed	1	“Yellow Fever”[MeSH Terms]	2,847
	2	“Liver Transplantation”[MeSH Terms]	59,936
	3	#1 AND #2	0
LILACS	1	mh:(“Febre Amarela”) AND db:(“LILACS”)	701
	2	mh:(“Transplante de Fígado”) AND db:(“LILACS”)	1,036
	3	#1 AND #2	0
SciELO	1	“febre amarela” (Todos os índices)	211
	2	“transplante de fígado” (Todos os índices)	282
	3	#1 AND #2	0
Epistemonikos	1	“yellow fever”	171
	2	“liver transplantation”	3,259
	3	#1 AND #2	0

Pergunta 3: Em pacientes com FA, a troca de plasma/aférese resulta em taxas de sobrevida melhores em comparação a não intervenção?

P yellow fever patients

I plasma exchange / plasmapheresis

C non-intervention

O survival

Search terms

“Yellow Fever”[mh]

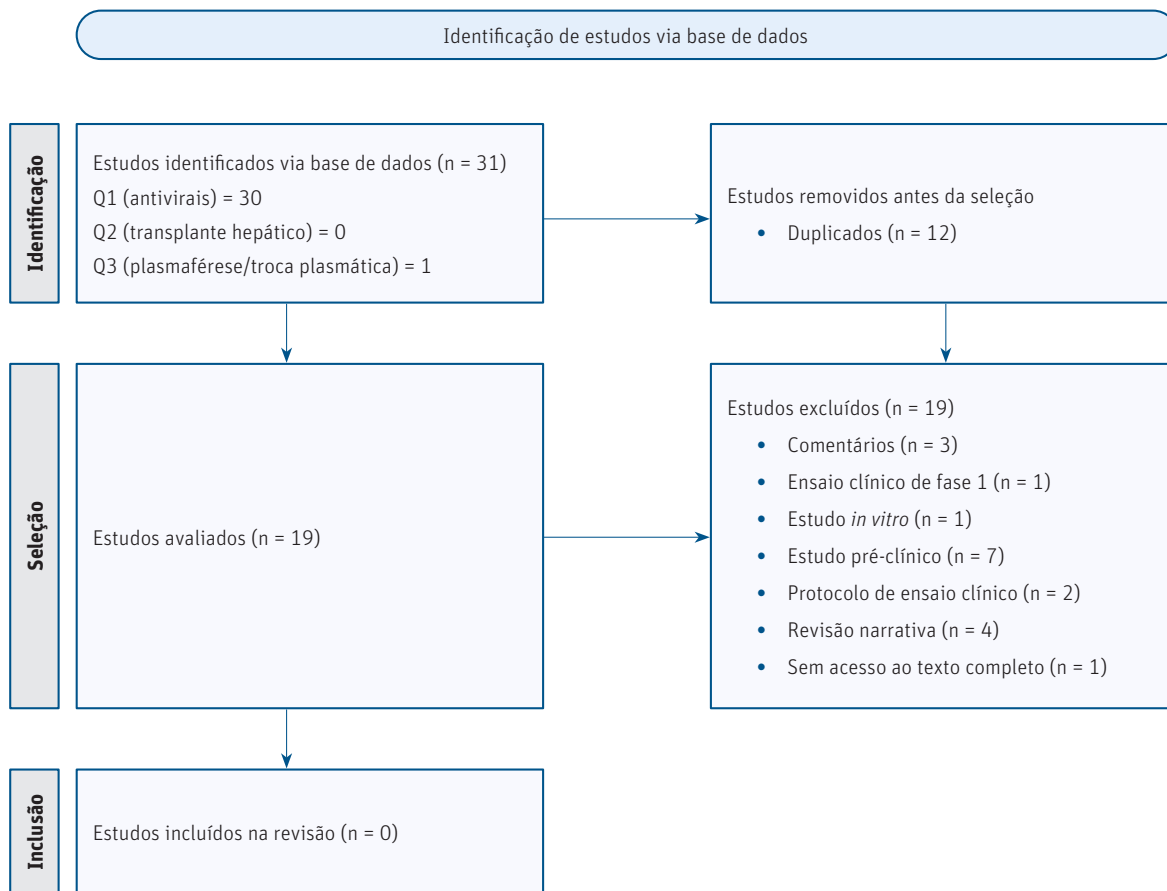
“Plasma Exchange”[mh]

“Plasmapheresis”[mh]

Strategy

Database	#	Query	Hits
Medline/PubMed	1	“Yellow Fever”[MeSH Terms]	2,847
	2	“Plasma Exchange”[Mesh] OR “Plasmapheresis”[Mesh]	14,996
	3	#1 AND #2	1
LILACS	1	mh:(“Febre Amarela”) AND db:(“LILACS”)	701
	2	mh:(“Troca Plasmática”) AND db:(“LILACS”)	28
	3	mh:(“Plasmaferese”) AND db:(“LILACS”)	239
	4	#1 AND #2	0
SciELO	1	“febre amarela” (Todos os índices)	211
	2	“troca plasmática” (Todos os índices)	81
	3	plasmaferese (Todos os índices)	36
	4	#1 AND (#2 OR #3)	0
Epistemonikos	1	“yellow fever”	171
	2	“plasma exchange” OR plasmapheresis	945
	3	#1 AND #2	0

Figura A2. 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos



Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Tabela A2.1. Motivos de exclusão dos estudos identificados na revisão de literatura

#	Referência	Causas de exclusão
1	Siqueira-Batista R., De Souza Bayao T., Do Carmo Cupertino M., Alfred Joseph Mayers N., Patricia Gomes A. Sofosbuvir use for yellow fever: a new perspective treatment. <i>Pathog Global Health</i> [Internet]. 2019;113(5):207-8. Disponível em: http://www.tandfonline.com/loi/ypgh#.VwHiPU1f1Qs	Comentário
2	Avelino-Silva V.I., Figueiredo-Mello C., Casadio L.V.B., Nastro A.C.S.S., Marcilio I., Ribeiro A.F., et al. Perspective piece confronting the multidimensional challenges of research in the context of emerging infectious diseases in Brazil: The example of yellow fever. <i>Am J Trop Med Hyg</i> [Internet]. 2020;103(1):38-40. Disponível em: http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.19-0559	Comentário
3	Grossi PA. Urban Spread of Flaviviruses: A New Challenge in Solid-organ Transplant Recipients. <i>Clin Infect Dis</i> . 1 de enero de 2020;70(1):149-51.	Comentário
4	Low J.G., Ng J.H.J., Ong E.Z., Kalimuddin S., Wijaya L., Chan Y.F.Z., et al. Phase 1 trial of a therapeutic anti-yellow fever virus human antibody. <i>New Engl J Med</i> [Internet]. 2020;383(5):452-9. Disponível em: http://www.nejm.org/medical-index	Ensaio clínico de fase 1

#	Referência	Causas de exclusão
5	Faddy H.M., Fryk J.J., Hall R.A., Young P.R., Reichenberg S., Tolksdorf F., et al. Inactivation of yellow fever virus in plasma after treatment with methylene blue and visible light and in platelet concentrates following treatment with ultraviolet C light. <i>Transfusion</i> [Internet]. 2019;59(7):2223-7. Disponível em: http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1537-2995	Estudo <i>in vitro</i>
6	Alavala R.R., Kulandaivelu U., Bonagiri P., Boyapati S., Jayaprakash V., Subramaniam A.T. Synthesis and antiviral activity of dihydropyrimidines - ciprofloxacin mannich bases against various viral strains. <i>Anti-Infect Agents</i> [Internet]. 2015;13(2):154-65. Disponível em: http://www.eurekaselect.com/article/71421	Estudo pré-clínico
7	Cannalire R., Tarantino D., Piorkowski G., Carletti T., Massari S., Felicetti T., et al. Broad spectrum anti-flavivirus pyridobenzothiazolones leading to less infective virions. <i>Antiviral Res</i> [Internet]. 2019;167((Cannalire, Massari, Felicetti, Barreca, Sabatini, Tabarrini, Cecchetti, Manfroni Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Universita degli Studi di Perugia, Via del Liceo, Perugia 1-06123, Italy):6-12. Disponível em: http://www.elsevier.com/locate/antiviral	Estudo pré-clínico
8	de Freitas C.S., Higa L.M., Sacramento C.Q., Ferreira A.C., Reis P.A., Delvecchio R., et al. Yellow fever virus is susceptible to sofosbuvir both in vitro and in vivo. <i>PLoS Negl Trop Dis</i> [Internet]. 2019;13(1):e0007072. Disponível em: https://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0007072&type=printable	Estudo pré-clínico
9	Gupta A.K., Raushan R., Singh J., Roy P.P. Exploring the QSAR analysis of imidazole-4, 5- and pyrazine-2,3-dicarboxamides derivatives using online available resources. <i>Lett Drug Des Discov</i> [Internet]. 2016;13(10):1047-54. Disponível em: https://www.eurekaselect.com/article/77076	Estudo pré-clínico
10	Gwon Y.-D., Strand M., Lindqvist R., Nilsson E., Saleeb M., Elofsson M., et al. Antiviral activity of benzavir-2 against emerging flaviviruses. <i>Viruses</i> [Internet]. 2020;12(3):351. Disponível em: https://www.mdpi.com/1999-4915/12/3/351	Estudo pré-clínico
11	Lu X., Xiao H., Li S., Pang X., Song J., Liu S., et al. Double Lock of a Human Neutralizing and Protective Monoclonal Antibody Targeting the Yellow Fever Virus Envelope. <i>Cell Rep</i> [Internet]. 2019;26(2):438. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science/journal/22111247	Estudo pré-clínico
12	Zandi K., Amblard F., Amichai S., Bassit L., Tao S., Jiang Y., et al. Nucleoside analogs with antiviral activity against yellow fever virus. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> [Internet]. 2019;63(9):e00889-19. Disponível em: https://aac.asm.org/content/aac/63/9/e00889-19.full.pdf	Estudo pré-clínico
13	Tysana Pte Ltd. Safety and Tolerability of an Antibody Against Yellow Fever Virus (TY014) in Humans. clinicaltrials.gov [Internet]. 2018; Disponível em: http://www.epistemonikos.org/documents/86e05da20e19d01915b43e9b519f2327a8774518	Protocolo de ensaio clínico
14	BioCryst Pharmaceuticals. A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Antiviral Effects of Galidesivir in Yellow Fever. clinicaltrials.gov [Internet]. 2020; Disponível em: http://www.epistemonikos.org/documents/a60bf4889697e0afbe34bef9bc024240ffcbc63e	Protocolo de ensaio clínico
15	Figueiredo-Mello C., Casadio L.V.B., Avelino-Silva V.I., Yeh-Li H., Sztajn bok J., Joelsons D., et al. Efficacy of sofosbuvir as treatment for yellow fever: Protocol for a randomised controlled trial in Brazil (SOFFA study). <i>BMJ Open</i> [Internet]. 2019;9(11):e027207. Disponível em: http://bmjopen.bmj.com/content/early/by/section	Revisão narrativa

#	Referência	Causas de exclusão
16	Julander J.G. Experimental therapies for yellow fever. <i>Antiviral Res.</i> 2013;97(2):169-79.	Revisão narrativa
17	Andrei G., De Clercq E. Molecular approaches for the treatment of hemorrhagic fever virus infections. <i>ANTIVIRAL RES.</i> 1993;22(1):45-75.	Revisão narrativa
18	Winch P., Kendall C., Gubler D. Effectiveness of community participation in vector-borne disease control. <i>HEALTH POLICY PLANN.</i> 1992;7(4):342-51.	Revisão narrativa
19	Organización Panamericana de la Salud. División de Vacunas e Inmunización. Programa Ampliado de Inmunización. Brote de fiebre amarilla selvática en Minas Gerais, Brasil. <i>OPS Boletín Informativo PAI</i> [Internet]. abril de 2002;24(2):5-6. Disponible en: http://www.paho.org/Spanish/HVP/HVI/sns2402.pdf	Sem acesso ao texto completo

ANEXO 3. CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES DE FEBRE AMARELA SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO

Referência e local do caso	Caso	Sexo e idade*	Sintomatologia	Tempo de evolução da doença (em dias)				Desfecho
				Exposição a icterícia	Sintomatologia à admissão hospitalar	Sintomatologia ao transplante hepático	Tempo de hospitalização	
Song <i>et al.</i> (37), Rio de Janeiro, Brasil	1	Masculino, 54	Febre, cefaleia, mialgia, icterícia	3	3	14	19	Sobrevida
Vieira <i>et al.</i> (38), São Paulo, Brasil	2	Feminino, 27	Febre, cefaleia, mialgia, icterícia, convulsão, IRA	NR	3	10	41	Sobrevida
Song <i>et al.</i> (37), São Paulo, Brasil	3	Masculino, 25	Febre, cefaleia, mialgia, icterícia, dor abdominal, sangramento gastrointestinal, encefalopatia hepática, choque, IRA	NR	4	6	10	Óbito
	4	Feminino, 16	Febre, cefaleia, vômito, mialgia, icterícia, dor abdominal, sangramento gastrointestinal, encefalopatia hepática, choque, IRA	NR	9	11	18	Óbito
Duarte-Neto <i>et al.</i> (39), São Paulo, Brasil	5	Masculino, 28	Febre, cefaleia, mialgia, icterícia, dor abdominal, sangramento gastrointestinal, encefalopatia hepática, choque, IRA	NR	6	7	5	Óbito
	6	Masculino, 40	Febre, cefaleia, mialgia, icterícia, dor abdominal, sangramento gastrointestinal, encefalopatia hepática, choque, IRA	NR	6	7	5	Óbito
	7	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Sobrevida
	8	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Sobrevida
	9	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Sobrevida
Song <i>et al.</i> (34), São Paulo, Brasil	10 a 75	59 do sexo masculino (mediana de idade 39)	NR	NR	NR	NR	NR	12 casos: óbito; 53 casos: sobrevida

IRA = insuficiência renal aguda; NR = não registrado.

* idade em anos

As ondas de transmissão de febre amarela ocorridas na Região das Américas de 2016 a 2018 envolveram o maior número de casos humanos e epizooticos registrados em várias décadas. A febre amarela é uma doença hemorrágica viral grave que representa um desafio para o profissional de saúde: requer reconhecimento precoce de sinais e sintomas muitas vezes inespecíficos e que podem mimetizar outras síndromes febris agudas. A detecção precoce dos casos suspeitos ou confirmados, a monitorização de sinais vitais e as medidas de suporte de vida e terapêutica de manejo de insuficiência hepática aguda continuam sendo as estratégias recomendadas para o manejo dos casos.

Este informe é resultado das discussões de experiência de especialistas das Américas quanto ao manejo clínico de pacientes com febre amarela, especialmente em surtos e epidemias, contextualizando essa experiência no conjunto atual de evidências médico-científicas e considerando as diretrizes técnicas já disponíveis nos países da Região. Apresenta fluxogramas para a abordagem inicial do paciente com suspeita clínica de febre amarela e sugere um pacote de exames laboratoriais mínimos que pode ser útil em contextos com poucos recursos; ainda, detalha aspectos da organização dos sistemas de saúde para o enfrentamento de surtos e epidemias de febre amarela.

OPAS



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
ESCRITÓRIO REGIONAL PARA AS
Américas