

Revista Brasileira de Reumatologia



All the contents of this journal, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution License. Fonte:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042013000200008&lng=en&nrm=iso&tlng=pt&ORIGINALLANG=pt. Acesso em: 25 jan. 2021.

REFERÊNCIA

OLIVEIRA, Ana Cristina Vanderley *et al.* O que o reumatologista deve saber sobre a vacina contra febre amarela. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 53, n. 2, p. 206-210, mar./abr. 2013. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042013000200008>. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042013000200008&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 25 jan. 2021.



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo de revisão

O que o reumatologista deve saber sobre a vacina contra febre amarela

Ana Cristina Vanderley Oliveira^a, Licia Maria Henrique da Mota^{a,b,*},
Leopoldo Luiz dos Santos-Neto^b, Pedro Luiz Tauil^c

^aPrograma de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (FMUnB), Brasília, DF, Brasil

^bDepartamento de Clínica Médica, Hospital das Forças Armadas, Brasília, DF, Brasil

^cPrograma de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (FMUnB), Brasília, DF, Brasil

INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 2 de dezembro de 2011

Aceito em 13 de dezembro de 2012

Palavras-chave:

Febre amarela

Vacina contra febre amarela

Doenças reumáticas

Agentes imunossuppressores

RESUMO

Os pacientes portadores de doenças reumáticas são mais suscetíveis à infecção, quer seja pela própria doença de base ou pelo tratamento empregado. É papel do reumatologista prevenir as infecções nesse grupo de pacientes e, dentre as estratégias empregadas, encontra-se a vacinação. No grupo das doenças infecciosas que podem ser prevenidas está a febre amarela. Sua vacina é segura e eficaz na população em geral, mas, assim como as vacinas contendo organismos vivos atenuados, deve ser evitada sempre que possível em portadores de doenças reumáticas em uso de medicamentos imunossuppressores. Sendo a febre amarela endêmica em grande parte do Brasil, e estando a vacinação contra essa doença indicada para a população residente em extensa parte do território nacional (além dos viajantes para essas regiões), torna-se essencial que o reumatologista tenha conhecimento da doença, das indicações e contra-indicações da vacina contra a febre amarela. Nosso artigo tem o objetivo de destacar os principais aspectos que o reumatologista precisa conhecer sobre a vacina contra a febre amarela, para decidir por sua indicação ou contra-indicação após avaliação do risco-benefício em situações específicas.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

What a rheumatologist needs to know about yellow fever vaccine

ABSTRACT

Patients with rheumatic diseases are more susceptible to infection, due to the underlying disease itself or to its treatment. The rheumatologist should prevent infections in those patients, vaccination being one preventive measure to be adopted. Yellow fever is one of such infectious diseases that can be avoided. The yellow fever vaccine is safe and effective for the general population, but, being an attenuated live virus vaccine, it should be avoided whenever possible in rheumatic patients on immunosuppressive drugs. Considering that yellow fever is endemic in a large area of Brazil, and that vaccination against that disease is indicated for those living in such area or travelling there, rheumatologists need to know that disease, as well as the indications for the yellow fever vaccine and contraindications

Keywords:

Yellow fever

Yellow fever vaccine

Rheumatic diseases

Immunosuppressive agents

* Autor para correspondência.

E-mail: liciamhmota@yahoo.com.br (L.M.H. Mota)

to it. Our paper was aimed at highlighting the major aspects rheumatologists need to know about the yellow fever vaccine to decide about its indication or contraindication in specific situations.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

O tratamento das doenças reumáticas tem sido aprimorado ao longo dos anos.¹ A prescrição de drogas imunossupressoras, muitas vezes precoce ou mesmo agressiva, tem o objetivo de reduzir e eventualmente eliminar a atividade de doença.² Essa manipulação do sistema imune inerente à terapia associada à disfunção própria da doença autoimune, pode aumentar o risco de infecções nesse grupo de pacientes.^{2,3} O risco de infecções graves nessa população é duas vezes maior que na população em geral.¹

A vacinação é um dos métodos mais eficientes na prevenção de doenças infecciosas.^{2,4} No entanto, em pacientes reumáticos em uso de imunossupressores, a vacinação merece algumas considerações especiais. Sua eficácia pode estar comprometida em decorrência das alterações do sistema imune próprias desse grupo.⁴ Há também o risco de episódios de reagudização do quadro após a imunização.^{4,5}

As vacinas contendo organismos vivos atenuados devem ser evitadas sempre que possível em portadores de doenças reumáticas em uso de imunossupressores.^{2,4} Tais vacinas representam risco aumentado em pacientes incapazes ou ineficientes em debelar infecções e podem levar a quadros semelhantes à doença primária.² A vacina contra febre amarela enquadra-se nessa categoria.^{2,4}

A febre amarela é endêmica em grande parte do Brasil, e a vacinação contra essa doença é indicada para a população residente em extensa parte do território nacional (além dos viajantes para tais regiões). Assim, torna-se essencial que o reumatologista tenha conhecimento da doença e das indicações e contraindicações da vacina contra a febre amarela, objetivo de nosso estudo, a fim de que possa decidir por sua indicação ou contraindicação em situações específicas.

Febre amarela

A febre amarela é uma doença viral febril hemorrágica, infecciosa, não contagiosa, endêmica em regiões da África e da América do Sul, causada por vírus de RNA de fita simples.⁶ No Brasil, desde 2009, o Ministério da Saúde, baseando-se nas epizootias ocorridas em 2008 e 2009, dividiu as regiões consideradas para a transmissão em áreas com recomendação de vacina (ACRV), anteriormente chamadas de endêmicas e de transição, e áreas sem recomendação (ASRV), antes conhecidas como indenes. A ACRV compreende as regiões Norte e Centro-oeste, os estados do Maranhão e de Minas Gerais e parte de São Paulo, Piauí, Bahia, Paraná, Rio Grande do Sul e Santa Catarina.^{7,8} A doença é transmitida pela picada de insetos hematófagos da família *Culicidae*, em especial dos gêneros *Aedes* e *Haemagogus*.⁶ A transmissão é classificada pelo meio em que ocorre: urbano ou silvestre.⁶ No Brasil, os últimos ca-

sos urbanos foram identificados em 1942. Desde então, os casos relatados da doença têm sido de transmissão por meio do ciclo silvestre.⁶

Sua suscetibilidade é geral, sem etnia ou faixa etária com maior ou menor suscetibilidade ao vírus.⁶ Os indivíduos mais acometidos são homens jovens, pela maior exposição ao agente transmissor.⁶ O período médio de incubação é de 3-6 dias.⁶

O quadro clínico pode variar desde quadros assintomáticos ou febris leves, de curta duração, a uma infecção grave e fulminante.^{6,9} Nas formas moderada e grave, pode haver falência renal e hepática, dano cardíaco, hemorragia e choque.⁹ A taxa de letalidade global encontra-se entre 5%-10%.⁶ Estima-se que apenas 10% dos casos sejam de formas graves, associadas à elevada taxa de letalidade, variando de 40%-60% dos casos.⁶ Segundo dados do Ministério da Saúde, a taxa de letalidade média é de 52,8%, com variação de 23%-100%.⁷

A febre amarela não pode ser erradicada, pois trata-se de uma zoonose.¹⁰ Os surtos da doença ocorrem a cada 5-7 anos.⁷ Não há tratamento específico para a doença.⁶ Quanto às medidas gerais a serem tomadas, o combate ao mosquito *Aedes aegypti* é um dos principais aspectos a ser considerado no combate da forma urbana. Além disso, coleta de lixo e suprimento de água adequados, uso de larvicidas, educação em saúde por parte das instituições governamentais, aliada aos cuidados da população, que para diminuir a transmissão deve evitar situações em que a água fique parada, como em vasos de plantas, calhas ou piscinas não tratadas. Em relação à forma urbana, deve-se evitar viagens a áreas silvestres de regiões com recomendação de vacina em casos em que não se tenha feito a imunização 10 dias e por 10 anos em relação à viagem.^{6-8,10} A vacina antiamarílica é a principal forma de prevenção da doença.⁶

Vacina antiamarílica

A vacina 17D contra a febre amarela encontra-se disponível no Brasil desde 1937.^{10,11} Desde então, mais de 500 milhões de pessoas foram imunizadas, sendo considerada uma das mais eficazes e seguras vacinas do mundo.¹² Oferece proteção por pelo menos 10 anos, e até mesmo para a vida toda.^{6,13} Dentro de 30 dias, mais de 90% dos vacinados desenvolvem anticorpos contra a febre amarela,⁹ e cerca de 98%-100% dos indivíduos tornam-se imunizados.^{13,14} Ainda assim, a Organização Mundial de Saúde recomenda o reforço a cada 10 anos.¹³ A vacinação deve ser realizada a partir dos 9 meses de idade nas ACRV, segundo o Ministério da Saúde. Em situações de epidemia ou surto, deve ser feita a partir de 6 meses de idade.⁷

A cepa 17D original foi desenvolvida a partir de 176 passagens da cepa selvagem Asabi em tecidos de murinos e galináceos.¹³ As vacinas utilizadas atualmente são derivadas de duas subcepas - 17DD e 17D204,^{11,13} obtidas a partir de 287-289 e 235-240 passagens, respectivamente.¹³ O objetivo das pas-

sagens é diminuir a virulência.¹¹ No Brasil, a vacina utilizada é a 17DD, produzida em Biomanguinhos, órgão da Fundação Oswaldo Cruz.⁶

Após a imunização, uma baixa viremia é detectada em metade dos vacinados.¹³ Há rápida indução de resposta humoral, e a imunoglobulina M (IgM) pode ser detectada em 7–10 dias.¹³ Títulos de anticorpos neutralizantes tão baixos como 1:10 são suficientes para conferir proteção.¹³

A cepa 17D é um potente indutor de resposta T citotóxica CD4+ e CD8+.¹³ O sistema imune inato também é envolvido, pois a cepa 17D replica-se de forma mínima em células dendríticas, podendo levar à apoptose das mesmas.¹³ Os receptores toll like (TLR) 2, 3, 7, 8 e 9 são estimulados e há aumento de IFN- α / β / γ , TNF- α e IL-1 β .^{13,15}

Efeitos adversos

Embora seja uma vacina segura, a 17DD ainda apresenta efeitos adversos, em geral bem-tolerados. Dor local, inflamação, cefaleia de fraca intensidade, mialgia, dor lombar e elevação transitória de transaminases são efeitos considerados leves, que costumam ocorrer entre 2 e 11 dias da vacinação.^{13,16}

A anafilaxia secundária à vacina contra febre amarela é outro aspecto relevante, e ocorre na frequência de 0,9–1,8 por 100.000 doses, sendo atribuída à alergia ao ovo ou à gelatina utilizada em sua produção.^{12,16,17}

Em relação aos efeitos adversos graves (SAEs – *serious adverse effects*), os mais relevantes são a doença neurotrópica (YEL-AND) e a doença viscerotrópica (YEL-AVD) associadas à vacina contra febre amarela.^{6,13,18} De acordo com os dados do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde, houve 1.994 efeitos adversos reportados no período de 2000–2008, quando 101.564.083 doses da 17DD foram aplicadas.¹⁷ Os SAEs ocorrem mais frequentemente após a administração da primeira dose. Houve 0,023 casos de choque anafilático, 9 casos de hipersensibilidade e 0,84 episódios de YEL-AND a cada 1.000.000 de doses. Foram identificados 26 casos de doença viscerotrópica. Nesse período, foi possível observar aumento das publicações sobre SAEs no país.¹⁷

Doença neurotrópica associada à vacina contra febre amarela (YEL-AND)

A incidência mundial de YEL-AND é estimada entre 0,4 e 9,9 a cada 100.000 doses.¹² É mais frequente em menores de 6 meses de idade, com incidência nessa faixa etária de 0,5–4 casos a cada 1.000 vacinas.¹⁹ Portanto, sua ocorrência diminuiu após a suspensão da administração nesse grupo etário.²⁰

A doença pode se manifestar como encefalite, meningite, neuropatia, mielite ou síndrome de Guillain-Barré.^{12,16,19} Seu quadro clínico é tipicamente brando, com recuperação completa.¹⁹

Doença viscerotrópica associada à vacina contra febre amarela (YEL-AVD)

Em 2001, foram relatados os primeiros casos de YEL-AVD,^{18,21,22} embora uma análise retrospectiva indique ocorrência na década de 1970.¹³ No Brasil, a frequência esperada é de 0,006–1,32 casos por 100.000 doses.¹³ O risco de YEL-AVD aumenta

com o passar da idade. O risco para pacientes entre 60 e 69 anos é de 4,2 a cada 100.000 doses, podendo chegar a 12,6 a cada 100.000 doses nos maiores de 75 anos.¹⁶

É um quadro grave, com taxa de letalidade esperada em torno de 60%.¹³ Os sintomas iniciam em média quatro dias após a vacinação, e o quadro é idêntico à infecção pelo vírus selvagem.^{6,23}

Há poucos estudos sobre a YEL-AVD, devido ao pequeno número de casos.¹³ A maioria dos casos relatados, à exceção do surto em Ica (Peru), estão relacionados a lotes diferentes de vacinas.^{13,23} Thomas et al.,²⁴ em uma revisão sistemática, estimaram entre 11,1 e 15,6 SAEs por milhão de doses aplicadas.

O sequenciamento genético de pessoas com YEL-AVD é idêntico ao das cepas vacinais correspondentes.^{12,23} Isso sugere que a YEL-AVD parece estar mais relacionada às condições do hospedeiro, que não é capaz de controlar a replicação vacinal, do que às mutações do vírus vacinal.¹²

Considerando esses achados, alguns fatores de risco para SAEs já foram identificados: idade avançada (maior que 60 anos), gênero masculino, timectomia, uso de imunossuppressores.¹³

Vacina antiamarilica e os pacientes reumáticos

Pacientes reumáticos crônicos em uso de imunossuppressores são mais expostos à infecção e, por isso, a imunização nesse grupo tem sido cada vez mais estudada e recomendada.¹⁴

No entanto, segundo as recomendações vigentes, a vacina antiamarilica deve ser evitada ou até mesmo contraindicada nesse grupo de pacientes, por tratar-se de vacina de vírus vivo atenuado e haver risco de replicação viral vacinal descontrolada.^{4,13,25,26} O consenso europeu (*European League Against Rheumatism – EULAR*) postula que as vacinas de vírus vivo devem ser evitadas e o risco deve ser balanceado.⁴ Segundo o Grupo Britânico de Reumatologia Pediátrica, vacinas de vírus vivo são contraindicadas em todos os pacientes em uso de drogas citotóxicas.²⁷ Já o Consenso de imunização para crianças e adolescentes com doenças reumatológicas traz a orientação que “crianças e adolescentes com doenças reumatológicas que recebem imunossuppressores não devem receber vacinas com vírus vivo” ao tratar especificamente da febre amarela.²⁶ Da Luz³ afirma que “não se deve administrar a vacina em pacientes imunocomprometidos, pois apresentam risco elevado de encefalite”. Hayes¹² contraindica a vacinação nesse grupo de pacientes e defende a criação de novas vacinas. Todavia, não há recomendações específicas em relação aos pacientes reumatológicos que se encontram em áreas de risco, temporariamente ou não, e que são suscetíveis à doença. Ainda em relação aos pacientes reumáticos, há casos de YEL-AVD relatados em portadores de lúpus eritematoso sistêmico e polimialgia reumática.^{17,22,23} Portanto, faz-se necessária uma análise do risco de infecção e dos possíveis SAEs associados à vacina nessa população.

O grau de imunossupressão deve ser avaliado e varia de acordo com a doença, as drogas imunossupressoras utilizadas, dose e tempo de medicação.²⁶ A doença influencia na intensidade da imunodeficiência porque também define dose e duração do tratamento.²⁸ Não há consenso sobre a dose mínima causadora de imunossupressão clínica, e há poucas evidências publicadas sobre a imunodeficiência conferida

por drogas citotóxicas em doses usadas em doenças reumáticas.²⁷ Em relação aos corticoides, o uso de prednisona em doses equivalentes a 10 mg/dia não está associado ao aumento de infecção.²⁸ A prednisona em doses equivalentes a 2 mg/kg/dia por mais de uma semana ou 1 mg/kg/dia por mais de um mês contraindicam vacinas de vírus vivo nesses pacientes.²⁷ O Grupo Britânico de Reumatologia Pediátrica admite a imunização com vírus vivo em pacientes portadores de artrite idiopática juvenil naqueles que não se encontram em uso de drogas imunodepressoras,²⁷ indicando que a imunossupressão pode estar mais relacionada à terapêutica que à doença de base.

Outro fator a ser considerado é a capacidade de soroconversão desses pacientes, que é inversamente proporcional ao grau de imunossupressão.²⁵ Em relação à resposta imune em pacientes reumáticos, há um estudo em que foram avaliados 17 pacientes portadores de artrite reumatoide em uso de terapia biológica que foram vacinados contra a febre amarela. Foram dosadas a IgG e IgM pré- e pós-vacinais, utilizando método com sensibilidade e especificidade semelhantes ao teste de neutralização por redução de placas (padrão ouro para avaliação da resposta imune protetora). A comparação entre os títulos de anticorpos de pacientes e controles mostrou uma tendência de resposta reduzida no grupo do estudo, embora não tenha sido possível análise estatística devido ao pequeno número de pacientes.²⁹

Quanto aos efeitos adversos nessa população, o único estudo existente apresenta uma série de casos com 70 pacientes, com idade média de 46 anos, portadores de diversas doenças reumáticas que foram inadvertidamente vacinados com a vacina anti-amarela. Daqueles pacientes, 16 (22,5%) relataram efeitos adversos menores, dado compatível com o esperado para a população hígida.³⁰

Cabe ainda lembrar que as vacinas em geral podem estar relacionadas ao desenvolvimento de doenças autoimunes. Estruturas moleculares virais são capazes de induzir a ativação imune de células do sistema de defesa inato, podendo levar à inflamação crônica autossustentada.³¹ O tempo entre a vacinação e a ocorrência de autoimunidade pode variar de dias a anos, o que dificulta sua identificação.⁵ Há relatos de caso em que a vacina contra a febre amarela desencadeou doenças autoimunes como esclerose múltipla, mielite transversa e doença de Kawasaki.³²⁻³⁴ Em associação com a vacina da hepatite A, já foram descritos casos de hepatite autoimune e a síndrome dos múltiplos pontos brancos evanescentes.^{35,36} Infecções e imunizações também podem promover a imunomodulação, levando à redução da atividade inflamatória exacerbada.³¹ Células T reguladoras ativadas nesse processo podem ser exploradas no controle da inflamação e autoimunidade.³¹ A "hipótese higiênica", semelhante à utilizada na alergologia, sugere que a relativa ausência de infecções seria responsável pela incidência de doenças autoimunes.³¹

Considerações finais

A recomendação atual é que pacientes em uso de imunossuppressores não devem ser vacinados contra a doença.^{2,4} A vacina com o vírus inativado está em desenvolvimento e apresen-

ta boa resposta imune protetora em murinos.³⁷ No entanto, a ocorrência de surtos periódicos traz a possibilidade de novos casos antes da disponibilização da vacina à população.

O que fazer, então, em casos de pacientes moradores de áreas endêmicas, próximos a ambientes silvestres ou que precisem se expor durante o trabalho?

Não há outros estudos que avaliem a resposta ou os efeitos adversos após a vacinação contra a febre amarela em pacientes reumáticos em uso de imunossuppressores. Por motivos éticos, a vacinação não pode ser aplicada nesses pacientes com fins de pesquisa científica. Além disso, resultados conclusivos só podem ser fornecidos a partir da avaliação de grande número de pacientes, pois os efeitos adversos parecem ser raros, mesmo nessa população. Para uma avaliação custo-benefício, é preciso considerar se o risco de contrair a infecção é maior que o risco de contrair a doença.²⁵

A dose de imunossupressor utilizada é fundamental para tomada de decisão do médico. Segundo a American Academy of Pediatrics, prednisona em doses equivalentes ou maiores que 2 mg/kg/dia ou 20 mg por dia contraindicam a vacinação com vacinas de vírus vivo (*Varicella Zoster*).³⁸ O Consenso de imunização para crianças e adolescentes com doenças reumatológicas, da Sociedade Brasileira de Reumatologia, afirma que a população abordada não deve receber vacinas com vírus vivo ao tratar sobre vacina anti-amarela, e que esse tipo de vacina é habitualmente contraindicado em imunossuprimidos.²⁶

Em casos específicos, pode haver uma janela de oportunidade antes do início do uso de drogas imunossupressoras, em que as vacinas de vírus vivo podem ser administradas.²⁷ De acordo com a British Society of Rheumatology, a vacinação deve ocorrer duas semanas antes do início do tratamento.²⁷ Segundo o mesmo grupo, o prazo a ser aguardado para imunização com tais vacinas é de pelo menos três meses.²⁷ Os especialistas argumentam a favor da análise do risco/benefício em usuários de corticoides e/ou drogas citotóxicas. Os especialistas do EULAR afirmam que tais vacinas devem ser evitadas, mas que os riscos e benefícios devem ser balanceados.

Cabe ao médico a orientação quanto às ACRV, epidemias e surtos, bem como a avaliação do risco individualizado de infecção e do grau de imunossupressão de cada paciente para que se possa indicar ou não a vacina nessa população.

Suporte financeiro

A autora Ana Cristina Vanderley Oliveira recebeu bolsa da CAPES-CNPq.

Conflitos de interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Glück T, Müller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis*. 2008;46(9):1459-65.

2. Kavanaugh A. Infection prophylaxis in antirheumatic therapy: emphasis on vaccination. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(4):419-24.
3. da Luz KR, de Souza DCC, Ciconelli RM. Vacinação em Pacientes Imunossuprimidos e com Doenças Reumatológicas Autoimunes. *Revis Bras Reumatol*. 2007;47(2):106-13.
4. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):414-22.
5. Dell'Era L, Esposito S, Corona F, Principi N. Vaccination of children and adolescents with rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(8):1358-65.
6. Vasconcelos PF. Yellow Fever. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36(2):275-93.
7. Ministério da Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 8 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
8. Ministério da Saúde. 2008 [cited 2011 3 de fevereiro]; Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_fa.pdf.
9. Vellozzi C, Mitchell T, Miller E, Casey CG, Eidex RB, Hayes EB. Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease (YEL-AVD) and corticosteroid therapy: eleven United States cases, 1996-2004. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75(2):333-6.
10. Tauil PL. Critical aspects of yellow fever control in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2010;44(3):555-8.
11. Frierson JG. The yellow fever vaccine: a history. *Yale J Biol Med*. 2010;83(2):77-85.
12. Hayes EB. Is it time for a new yellow fever vaccine? *Vaccine*. 2010;28(51):8073-6.
13. Barrett AD, Teuwen DE. Yellow fever vaccine – how does it work and why do rare cases of serious adverse events take place? *Curr Opin Immunol*. 2009;21(3):308-13.
14. Monath TP, Cetron MS, McCarthy K, Nichols R, Archambault WT, Weld L, et al. Yellow fever 17D vaccine safety and immunogenicity in the elderly. *Hum Vaccin*. 2005;1(5):207-14.
15. Neves PC, Matos DC, Marcovistz R, Galler R. TLR expression and NK cell activation after human yellow fever vaccination. *Vaccine*. 2009;27(41):5543-9.
16. Lindsey NP, Schroeder BA, Miller ER, Braun MM, Hinckley AF, Marano N, et al. Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine*. 2008;26(48):6077-82.
17. Martins RM, Maia MLS, Santos EM, Cruz RLS, Santos PG, Carvalho SMD, et al. Yellow Fever Vaccine Post-marketing Surveillance in Brazil. *Procedia in Vaccinology*. 2010;2:178-83.
18. Vasconcelos PF, Luna EJ, Galler R, Silva LJ, Coimbra TL, Barros VL, et al. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet*. 2001;358(9276):91-7.
19. Fernandes GC, Camacho LA, Sa Carvalho M, Batista M, de Almeida SM. Neurological adverse events temporally associated to mass vaccination against yellow fever in Juiz de Fora, Brazil, 1999-2005. *Vaccine*. 2007;25(16):3124-8.
20. McMahon AW, Eidex RB, Marfin AA, Russell M, Sejvar JJ, Markoff L, et al. Neurologic disease associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of 15 cases. *Vaccine*. 2007;25(10):1727-34.
21. Chan RC, Penney DJ, Little D, Carter IW, Roberts JA, Rawlinson WD. Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. *Lancet*. 2001;358(9276):121-2.
22. Martin M, Tsai TF, Cropp B, Chang GJ, Holmes DA, Tseng J, et al. Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of four cases. *Lancet*. 2001;358(9276):98-104.
23. Whittembury A, Ramirez G, Hernández H, Ropero AM, Waterman S, Ticona M, et al. Viscerotropic disease following yellow fever vaccination in Peru. *Vaccine*. 2009;27(43):5974-81.
24. Thomas RE, Lorenzetti DL, Spragins W, Jackson D, Williamson T. Active and passive surveillance of yellow fever vaccine 17D or 17DD-associated serious adverse events: systematic review. *Vaccine*. 2011;29(28):4544-55.
25. Bruyand M, Receveur MC, Pistone T, Verdière CH, Thiebaut R, Malvy D. Yellow fever vaccination in non-immunocompetent patients. *Med Mal Infect*. 2008;38(10):524-32.
26. Silva CAA, Terreri MTRA, Barbosa CMPL, Hilário MOE, Pileggi GCS, Ferriani VPL, et al. Consenso de imunização para crianças e adolescentes com doenças reumatológicas. *Rev Bras Reumatol*. 2009;49(5):562-89.
27. Davies K, Woo P. Immunization in rheumatic diseases of childhood: an audit of the clinical practice of British Paediatric Rheumatology Group members and a review of the evidence. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(8):937-41.
28. Cutolo M, Serriolo B, Pizzorni C, Secchi ME, Soldano S, Paolino S, et al. Use of glucocorticoids and risk of infections. *Autoimmun Rev*. 2008;8(2):153-5.
29. Scheinberg M, Guedes-Barbosa LS, Manguera C, Rosseto EA, Mota L, Oliveira AC, et al. Yellow fever revaccination during infliximab therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(6):896-8.
30. Mota LM, Oliveira AC, Lima RA, Santos-Neto LL, Tauil PL. Vaccination against yellow fever among patients on immunosuppressors with diagnoses of rheumatic diseases. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(1):23-7.
31. Cooke A, Ferraccioli GF, Herrmann M, Romani L, Schulze C, Zampieri S, et al. Induction and protection of autoimmune rheumatic diseases. The role of infections. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(1 Suppl 48):S1-7.
32. Schmöeller D, Keiserman MW, Staub HL, Velho FP, de Fatima Grohe M. Yellow fever vaccination and Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(11):1037-8.
33. Gout O. Vaccinations and multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2001;22(2):151-4.
34. Chaves M, Riccio P, Patrucco L, Rojas JI, Cristiano E. Longitudinal myelitis associated with yellow fever vaccination. *J Neurovirol*. 2009;15(4):348-50.
35. Stangos A, Zaninetti M, Petropoulos I, Baglivo E, Pournaras C. Multiple evanescent white dot syndrome following simultaneous hepatitis-A and yellow fever vaccination. *Ocul Immunol Inflamm*. 2006;14(5):301-4.
36. Perumalswami P, Peng L, Odin JA. Vaccination as a triggering event for autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis*. 2009;29(3):331-4.
37. Monath TP, Lee CK, Julander JG, Brown A, Beasley DW, Watts DM, et al. Inactivated yellow fever 17D vaccine: development and nonclinical safety, immunogenicity and protective activity. *Vaccine*. 2010;28(22):3827-40.
38. American Academy of Pediatrics. Committee of Infectious Diseases. *Red Book*. 28.ed. Elk Grove Village, IL; 2009. p. 72-86.