FEBRE AMARELA

CID 10:A95

Características gerais

Descrição

Doença infecciosa febril aguda, imunoprevenível, cujo agente etiológico é transmitido por artrópodes, e que possui dois ciclos epidemiológicos de transmissão distintos: silvestre e urbano. Do ponto de vista etiológico, clínico, imunológico e fisiopatológico, a doença é a mesma. Reveste-se da maior importância epidemiológica, por sua gravidade clínica e elevado potencial de disseminação em áreas urbanas.

Agente etiológico

O vírus da febre amarela é um arbovírus protótipo do gênero *Flavivirus*, da família Flaviviridae.

Hospedeiros e reservatórios

No ciclo silvestre da febre amarela, os primatas não humanos (macacos) são os principais hospedeiros e amplificadores do vírus. O homem participa como um hospedeiro acidental. No ciclo urbano, o homem é o único hospedeiro com importância epidemiológica.

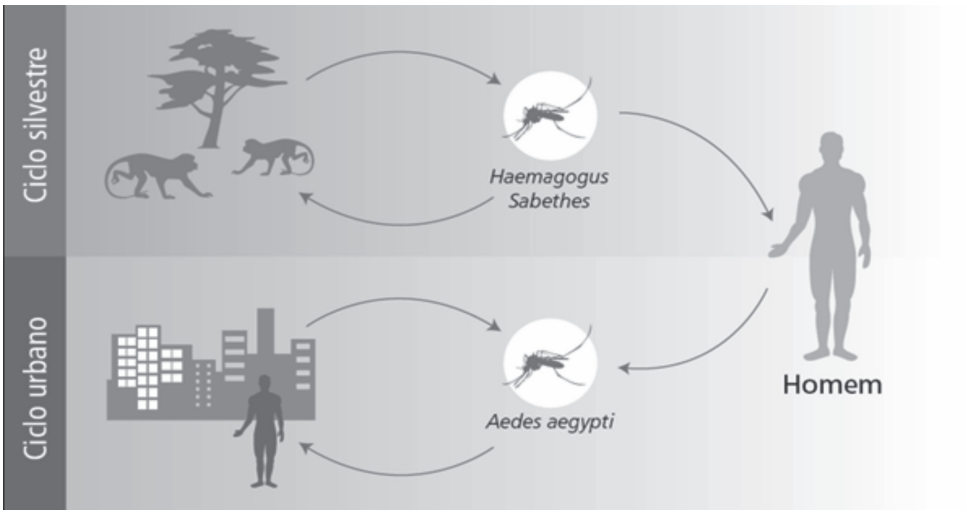
Os mosquitos são considerados os verdadeiros reservatórios do vírus da febre amarela. Uma vez infectados, permanecem assim durante toda a vida. Apenas as fêmeas transmitem o vírus, pois o repasto sanguíneo tem como intuito prover nutrientes essenciais para a maturação dos ovos e a consequente completude do ciclo gonotrófico. A transmissão também ocorre de forma vertical, na qual as fêmeas dos mosquitos podem transferir o vírus para a sua prole, favorecendo a manutenção do vírus na natureza.

Modo de transmissão

O vírus é transmitido pela picada dos mosquitos transmissores infectados. Não há transmissão de pessoa a pessoa.

No ciclo urbano, a transmissão ocorre a partir de vetores urbanos (*Aedes aegypti*) infectados (Figura 1). No ciclo silvestre, os transmissores são mosquitos com hábitos estritamente silvestres, sendo os gêneros *Haemagogus* e *Sabethes* os mais importantes na América Latina. No Brasil, a espécie *Haemagogus janthinomys* destaca-se na transmissão, embora a *Haemagogus leucocelaenus* tenha ganhado importância na última década. Outras espécies já foram encontradas naturalmente infectadas com vírus da febre amarela e possivelmente participam de forma secundária na transmissão, tais como: *Haemagogus albomaculatus*, *Sabethes glaucodaemon*, *Sabethes chloropterus*, *Sabethes cyaneus*, *Sabethes soperi*. Algumas espécies documentadas com infecção pelo vírus, como *Aedes serratus*, *Aedes scapularis* e *Psorophora ferox*, necessitam de mais estudos para definir a sua importância na epidemiologia da doença (Figura 1).

Figura 1 – Ciclos Epidemiológicos (silvestre e urbano) da febre amarela no Brasil



Período de incubação

Varia de 3 a 6 dias, embora se considere que possa se estender até 15 dias.

Período de transmissibilidade

Compreende dois ciclos: um intrínseco, que ocorre no homem, e outro extrínseco, que ocorre no vetor. A viremia humana dura, no máximo, 7 dias, e vai de 24-48 horas antes do aparecimento dos sintomas até 3 a 5 dias após o início da doença, período em que o homem pode infectar os mosquitos transmissores.

No mosquito, após um repasto com sangue infectado, o vírus migra para as glândulas salivares, onde se multiplica depois de 8 a 12 dias de incubação. A partir deste momento, a fêmea do mosquito é capaz de transmitir o vírus amarílico até o final de sua vida (6 a 8 semanas).

Suscetibilidade e imunidade

A suscetibilidade é universal.

A infecção confere imunidade duradoura. Os filhos de mães imunes podem apresentar imunidade passiva e transitória durante os 6 primeiros meses de vida.

Manifestações clínicas

O quadro clínico típico caracteriza-se por manifestações de insuficiência hepática e renal, tendo em geral apresentação bifásica, com um período inicial prodrômico (infecção) e um toxêmico, que surge após uma aparente remissão e, em muitos casos, evolui para óbito em aproximadamente uma semana.

- **Período de infecção** – dura cerca de 3 dias, tem início súbito e sintomas inespecíficos como febre, calafrios, cefaleia (dor de cabeça), lombalgia, mialgias generalizadas, prostração, náuseas e vômitos.

- **Remissão** – ocorre declínio da temperatura e diminuição dos sintomas, provocando uma sensação de melhora no paciente. Dura poucas horas, no máximo um a dois dias.
- **Período toxêmico** – reaparece a febre, a diarreia e os vômitos têm aspecto de borra de café. Instala-se quadro de insuficiência hepatorrenal caracterizado por icterícia, oligúria, anúria e albuminúria, acompanhado de manifestações hemorrágicas: gengivorragia, epistaxe, otorragia, hematêmese, melena, hematúria, sangramentos em locais de punção venosa e prostração intensa, além de comprometimento do sensório, com obnubilação mental e torpor, com evolução para coma e morte. O pulso torna-se mais lento, apesar da temperatura elevada. Essa dissociação pulso-temperatura é conhecida como sinal de Faget.

Diagnóstico

Diagnóstico laboratorial

Exames específicos

- Sorologia realizada pelo método de captura de anticorpos IgM (MAC-ELISA), junto com avaliação dos dados clínicos e epidemiológicos, considerando reações cruzadas e inespecíficas.
  - Outros métodos de sorologia podem ser utilizados, como o teste de inibição da hemaglutinação em amostras pareadas (com intervalo de 15 dias da 1ª para a 2ª coleta), ou IgG-ELISA, e requerem apoio dos dados clínicos e epidemiológicos para concluir o diagnóstico.
- Pesquisa de vírus em cultura de células, na fase inicial da doença, para isolamento viral ou detecção de genoma do vírus pela técnica da reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR), em amostras de sangue ou de tecidos, conservadas em ultrabaixas temperaturas.
- A detecção de antígeno viral (imuno-histoquímica) pode ser realizada em amostras de tecidos (principalmente do fígado) conservadas em temperatura ambiente, em formalina tamponada a 10%.
- O exame histopatológico do fígado apresenta lesões sugestivas de febre amarela, como a necrose médio-lobular ou médio-zonal e a presença de corpúsculos acidófilos de Coulcilman.

Exames complementares inespecíficos

Alguns exames inespecíficos são realizados e conhecidos como provas de função hepática e renal. As provas de função hepática buscam avaliar e manejar os pacientes com disfunção hepática, visando detectar a presença de doença hepática, fazer diagnóstico diferencial com outras doenças, avaliar a extensão da lesão do tecido hepático e orientar na condução do tratamento.

No caso de suspeita da febre amarela (FA), é importante investigar os fatores explicitados a seguir.

- B**ilirrubina no sangue**
  - Bilirrubina direta – valores de referência no adulto: 0,1 a 0,3mg/100mL sangue.
  - Bilirrubina total – valores de referência no adulto: 0,3 a 1,2mg/100mL sangue.
  - A elevação desses níveis com predomínio do aumento da bilirrubina direta sugere lesão mais intensa dos hepatócitos, com evidência importante de icterícia nas mucosas e/ou pele.
- **Aminotransferases**
  - Aspartato Aminotransferase (AST) ou Transaminase Glutâmica Oxalacética (TGO).
  - Alanina Aminotransferase (ALT) ou Transaminase Glutâmica Pirúvica (TGP).
  - Valores de referência no adulto: AST/TGO – até 40U/L; e ALT/TGP – até 30U/L.
  - Valores >1.000U/L são indicativos de doença associada com lesão extensa do tecido hepático, como o que normalmente ocorre nos casos graves de febre amarela.
- **Ureia e Creatinina**
  - Os níveis normais da creatinina no adulto variam entre 0,6 e 1,3mg/dL, e os de ureia, entre 10 e 45mg/dL.
  - As variáveis sexo, idade e peso do paciente devem ser consideradas na interpretação desses resultados.
  - Em geral, valores de creatinina acima de 1,5 ou 1,6mg/dL podem ser um indicativo de complicações e/ou de doença renal.

Diagnóstico diferencial

As formas leve e moderada da febre amarela são de difícil diagnóstico diferencial, pois podem ser confundidas com outras doenças infecciosas que atingem os sistemas respiratório, digestivo e urinário. As formas graves, com quadro clínico clássico ou fulminante, devem ser diferenciadas de malária por *Plasmodium falciparum*, leptospirose, além de formas fulminantes de hepatites, febres hemorrágicas de etiologia viral, dengue hemorrágica, outras arboviroses, septicemias e outras doenças com curso íctero-hemorrágico.

Tratamento

É apenas sintomático, com cuidadosa assistência ao paciente que, sob hospitalização, deve permanecer em repouso, com reposição de líquidos e das perdas sanguíneas, quando indicado. Nas formas graves, o paciente deve ser atendido em Unidade de Terapia Intensiva, com vista a reduzir as complicações e o risco de óbito.

Características epidemiológicas

O ciclo silvestre é endêmico nas regiões tropicais da África e das Américas. Em geral, apresenta-se sob a forma de surtos com intervalos de tempo que podem variar de 3 a 7 anos, alternados por períodos com menor número de casos. Em virtude da irregularidade

no tempo entre os intervalos epidêmicos, não é possível afirmar que apresenta um aspecto cíclico. Em geral, na população humana, o aparecimento de casos tem sido precedido de epizootias de primatas não humanos (PNH).

Desde 1942, não há registro no Brasil da forma de transmissão pelo *Aedes aegypt*i (ciclo urbano) da febre amarela. Os casos confirmados após 1942 são resultado de transmissão silvestre. Os focos endêmicos até 1999 estavam situados nos estados das regiões Norte, Centro-Oeste e área pré-amazônica do Maranhão, além de registros esporádicos na parte oeste de Minas Gerais.

Entre 2000 e 2008, observou-se uma expansão da circulação viral no sentido leste e sul do país, detectada em áreas classificadas há várias décadas como silenciosas. Em outubro de 2008, procedeu-se a uma nova delimitação, a qual levou em conta vários fatores: evidências da circulação viral, ecossistemas (bacias hidrográficas, vegetação), corredores ecológicos, trânsito de pessoas, tráfico de animais silvestres e critérios de ordem operacional e organização da rede de serviços de saúde que facilitassem procedimentos operacionais e logísticos nos municípios. Foram redefinidas, então, duas áreas no país: a) área com recomendação de vacina (ACRV), correspondendo àquelas anteriormente denominadas endêmica e de transição, com a inclusão do sul de Minas Gerais, até então considerada "área indene de risco potencial"; b) área sem recomendação de vacina (ASRV), correspondendo, basicamente, às "áreas indenes", incluindo também o sul da Bahia e o norte do Espírito Santo, que antes eram consideradas "áreas indenes de risco potencial" (Figura 2).

Figura 2 – Áreas com e sem recomendação de vacina de febre amarela no Brasil, 2012

Vigilância epidemiológica

Objetivos

- Reduzir a incidência da febre amarela silvestre.
- Impedir a transmissão urbana.
- Detectar oportunamente a circulação viral para orientar as medidas de controle.

Definição de caso humano

Suspeito

Indivíduo com quadro febril agudo (até 7 dias), de início súbito, acompanhado de icterícia e/ou manifestações hemorrágicas, residente em (ou procedente de) área de risco para febre amarela ou de locais com ocorrência de epizootia confirmada em primatas não humanos ou isolamento de vírus em mosquitos vetores, nos últimos 15 dias, não vacinado contra febre amarela ou com estado vacinal ignorado.

> Em situações de surto, recomenda-se adequar a definição de caso suspeito, tornando-a mais sensível para detectar o maior número possível de casos, levando-se em conta o amplo espectro clínico da doença.

Confirmado

Critério clínico-laboratorial

Todo caso suspeito que apresente pelo menos uma das seguintes condições:

- isolamento do vírus da FA;
- detecção do genoma viral;
- detecção de anticorpos da classe IgM pela técnica de MAC-ELISA em indivíduos não vacinados ou com aumento de 4 vezes ou mais nos títulos de anticorpos pela técnica de inibição da hemaglutinação (IH), em amostras pareadas;
- achados histopatológicos com lesões nos tecidos compatíveis com FA.

Também será considerado caso confirmado o indivíduo assintomático ou oligossintomático, originado de busca ativa, que não tenha sido vacinado e que apresente sorologia (MAC-ELISA) positiva ou positividade por outra técnica laboratorial conclusiva para a febre amarela.

Critério de vínculo epidemiológico

Todo caso suspeito de febre amarela que evoluiu para óbito em menos de 10 dias, sem confirmação laboratorial, em período e área compatíveis com surto ou epidemia, em que outros casos já tenham sido confirmados laboratorialmente.

Descartado

Caso suspeito com diagnóstico laboratorial negativo, desde que comprovado que as amostras foram coletadas em tempo oportuno para a técnica laboratorial realizada; ou caso suspeito com diagnóstico confirmado de outra doença.

Notificação

A doença é de notificação compulsória e imediata, portanto todo caso suspeito deve ser prontamente comunicado por telefone, fax ou *e-mail* às autoridades, por se tratar de doença grave com risco de dispersão para outras áreas do território nacional e mesmo internacional.

A notificação deve ser registrada por meio do preenchimento da Ficha de Investigação de Febre Amarela, do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan).

A obrigatoriedade da notificação imediata à Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) sofreu alteração com o Regulamento Sanitário Internacional-2005 (RSI-2005), que passou a vigorar em todo o mundo em 15 de junho de 2007. Nesse contexto, a notificação de caso suspeito às autoridades internacionais ocorre a partir de uma avaliação de risco, por meio de instrumento de decisão aplicado pelo Ministério da Saúde. O instrumento pode classificar o evento em emergência de saúde pública de importância nacional ou internacional, e determinar a necessidade de notificar aos órgãos internacionais de saúde.

Investigação

Imediatamente após a notificação de um ou mais casos de febre amarela, deve-se iniciar a investigação epidemiológica, pois um caso pode significar a existência de um surto, o que impõe a adoção de medidas de controle em tempo oportuno. A Ficha de Investigação da Febre Amarela contém os elementos essenciais a serem coletados em uma investigação de rotina. Todos os seus campos devem ser criteriosamente preenchidos, mesmo quando a informação for negativa. Outros itens e observações podem ser incluídos, conforme as necessidades e peculiaridades de cada situação.

Roteiro da investigação

Identificação do paciente

Preencher todos os campos relativos aos dados gerais, notificação individual e dados de residência.

Coleta de dados clínicos e epidemiológicos

- **Para confirmação da suspeita diagnóstica**
  - Anotar os dados da história e manifestações clínicas.
  - Consultar o prontuário e entrevistar o médico assistente para completar as informações clínicas do paciente.
  - Estas informações servirão para definir se o quadro apresentado é compatível com a doença.
  - Fazer cópia da anamnese (história clínica), exame físico e acompanhamento da evolução do doente, com vistas ao enriquecimento das análises, e também para servirem como instrumentos de aprendizagem dos profissionais do nível local.
  - Verificar se o paciente foi vacinado previamente contra a febre amarela e registrar a data da última dose de vacina recebida. Esta informação é também utilizada como subsídio para definição dos exames laboratoriais a serem solicitados para auxiliar no esclarecimento diagnóstico.

- Acompanhar a evolução dos pacientes e os resultados dos exames laboratoriais específicos.

- **Para identificação da área de transmissão**
  - Verificar se o local de residência ou de visitação corresponde a uma área de provável transmissão do vírus amarílico.
  - Investigar minuciosamente: deslocamentos do caso, de familiares e/ou amigos (considerar todos aqueles que antecederam 15 dias do início dos sintomas, inclusive os de curta duração) para caracterizar se houve permanência em local de provável circulação viral; notícias de adoecimento e/ou mortes de macacos naquele período, bem como averiguar esta ocorrência em anos anteriores; os procedimentos devem ser feitos mediante entrevista com o paciente, familiares ou responsáveis, bem como com lideranças da comunidade – tais dados permitirão identificar o provável local de transmissão do vírus amarílico e verificar se trata-se de área com recomendação de vacinação.
  - Quando o paciente residir em área reconhecidamente com recomendação de vacinação, a caracterização do local de transmissão é facilitada. Entretanto, a história dos deslocamentos de todos os casos suspeitos permitirá definir com maior grau de certeza o local provável de infecção (LPI). É importante observar que mesmo a permanência de poucas horas em local de risco pode resultar em infecção.

A identificação da área onde se deu a transmissão é de fundamental importância para nortear o processo de investigação e definir as áreas de extensão da aplicação de intensificação da vigilância e adoção das medidas de prevenção e controle.

- **Para determinação da extensão da área de transmissão**
  - Busca ativa de casos humanos.
  - Após a identificação do possível local de transmissão, iniciar imediatamente busca ativa de outros casos humanos suspeitos, casa a casa e em unidades de saúde.
  - Além daqueles com sinais e sintomas evidentes de febre amarela, deve-se considerar os óbitos com quadros sugestivos da doença, ocorridos nos dias anteriores na comunidade, e os oligossintomáticos, inclusive todos os indivíduos da área que apresentaram febre (vigilância de casos febris), com ou sem outras manifestações clínicas, pois os resultados dos exames laboratoriais irão esclarecer o diagnóstico.
  - Na suspeita de transmissão urbana, o procedimento é o mesmo e a delimitação da busca também se baseia na área onde se suspeita ter havido a transmissão.
  - Recomenda-se, quando possível, a realização de inquérito sorológico em indivíduos sem sintomatologia, residentes na área de ocorrência dos casos suspeitos, para detecção de anticorpos IgM (casos agudos).

- Indivíduos com infecção assintomática representam fonte de infecção para os mosquitos vetores durante a fase de viremia.
- Preferencialmente, incluem-se no inquérito sorológico os indivíduos suspeitos de terem sido expostos à infecção, excluindo-se os vacinados há mais de 10 dias e há menos de 10 anos.
- Esses inquéritos devem ser organizados rapidamente, buscando-se apoio técnico e logístico de profissionais dos níveis hierárquicos superiores e laboratórios de referência.
- O percentual de positividade dará uma ideia da magnitude do surto e a análise individual de todos os casos positivos encontrados no levantamento indicará se todos procedem da área de transmissão delimitada no início da investigação.
- Os resultados servirão como mais um elemento para avaliar se as medidas de controle adotadas são suficientes ou precisam ser redimensionadas.

- **Coleta e remessa de material para exames**
  - Logo após a suspeita clínica de febre amarela, coletar material de todos os casos (óbitos, formas graves ou oligossintomáticas), de acordo com as normas técnicas apresentadas no Anexo A, observando criteriosamente todas as recomendações.
  - É da responsabilidade dos profissionais da vigilância epidemiológica e/ou dos laboratórios centrais (Lacen) ou de referência viabilizar, orientar ou mesmo proceder a essas coletas. Não se deve aguardar os resultados dos exames para o desencadeamento das medidas de controle e outras atividades da investigação, embora sejam imprescindíveis para a confirmação de casos e para nortear o encerramento das investigações.
  - Atentar para a interpretação dos resultados de sorologias, considerando as datas de coleta e dias de aparecimento dos sintomas, necessidade de amostras pareadas se não for dosagem de IgM, além do estado vacinal do paciente, que pode levar a resultados falso-positivos.

Relatório final

Os dados da investigação deverão ser sumarizados em um relatório com as principais conclusões, das quais se destacam:

- se o caso foi decorrente de falhas de vacinação, principalmente de baixa cobertura vacinal na área ou conservação inadequada da vacina, o que impõe a adoção de medidas de aprimoramento dos serviços de saúde no território;
- se o indivíduo foi infectado acidentalmente, por ser turista ou um novo habitante da área, e se não tinha conhecimento de que deveria ser vacinado 10 dias antes do deslocamento para a área endêmica;
- se a área era considerada indene e/ou que medidas especiais de vacinação para a proteção de todas as populações sob risco foram e ainda devem ser adotadas e/ou estendidas;

- descrição das situações em que houve proximidade da área de circulação viral com centros urbanos infestados pelo *Ae. aegypti*, ou se os pacientes foram deslocados para hospitais situados nesses centros; quais as medidas adotadas para evitar a transmissão, e se foi dado o alerta do risco de urbanização às autoridades estaduais e nacionais. Lembrar que, nas atuais condições de infestação do país pelo *Ae. aegypti*, podem ser indicadas amplas campanhas vacinais emergenciais.

A situação epidemiológica da febre amarela no Brasil exige uma vigilância ativa de casos, visando identificar oportunamente qualquer suspeita de urbanização. Toda suspeita da doença impõe uma investigação bastante criteriosa, para que se possa verificar se houve transmissão urbana, pois falhas na coleta de informações podem levar a falsas conclusões.

Admite-se que houve ocorrência de transmissão urbana quando o caso preencher os três critérios abaixo:

- confirmação de caso de febre amarela em ambiente urbano infestado com *Ae. aegypti*, com níveis de infestação acima de 5%, em indivíduo que não reside nem se deslocou para ambiente silvestre;
- evidência de que, no centro urbano, houve permanência de indivíduos com diagnóstico de febre amarela silvestre, com aparecimento de novos casos;
- isolamento do vírus da febre amarela – *Ae. aegypti* em ambiente urbano onde houve confirmação de caso da doença.

Se algum desses critérios for preenchido, a Secretaria de Vigilância em Saúde deve ser alertada.

Vigilância de epizootias

A vigilância de epizootias de primatas não humanos (macacos) é um eixo do programa de vigilância da febre amarela que visa à detecção oportuna da circulação viral, além de ser útil na delimitação das áreas de transmissão, orientando locais com populações sob risco e mapeando áreas para intensificação das ações de vigilância, prevenção e controle.

- **Definição de caso** – primata não humano de qualquer espécie, encontrado morto (incluindo ossadas) ou doente, em qualquer local do território nacional.

A notificação da morte de macacos deve servir como evento de alerta do risco de transmissão silvestre de febre amarela; após investigação, pode subsidiar planos de ações em áreas afetadas (com transmissão ativa) ou ampliadas (áreas próximas), para efeito da intensificação da vigilância e adoção, oportuna e adequada, das medidas de prevenção e controle.

Todo caso de epizootia suspeita deve ser notificado, utilizando-se a Ficha de Notificação/Investigação de Epizootia e, com base nas características levantadas a partir dos achados da investigação, as epizootias notificadas devem ter a classificação a seguir especificada.

Epizootia indeterminada

Rumor do adoecimento ou morte de macaco, com histórico consistente, sem coleta de amostras para diagnóstico laboratorial. Incluem-se nessa classificação aqueles eventos em que a investigação epidemiológica não reuniu amostras para investigação da causa da epizootia.

Epizootia em primata "em investigação"

Morte de macaco, constatada em investigação local, com coleta de amostras do animal objeto da notificação ou com coleta de amostras secundárias na investigação (amostras de primatas remanescentes da área, contactantes do animal doente ou morto). Adicionalmente, a investigação na área do LPI pode reunir amostras indiretas para contribuírem na investigação, tais como vetores para pesquisa de vírus, casos humanos sintomáticos ou indivíduos assintomáticos não vacinados, identificados na busca ativa.

Epizootia confirmada para febre amarela

Por laboratório: resultado laboratorial conclusivo para a febre amarela em pelo menos um animal do LPI.

- **Por vínculo epidemiológico** – epizootia em primata associada à evidência de circulação viral em vetores, outros primatas ou humanos no LPI. Devem ser considerados o tempo e a área de detecção, avaliando caso a caso, em conjunto com as Secretarias Estaduais de Saúde (SES) e a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS).

Epizootia descartada para febre amarela

Resultado laboratorial negativo para febre amarela ou com confirmação de óbito por outras causas.

Roteiro básico de investigação epidemiológica de epizootias

A informação da morte de macaco pode partir de qualquer cidadão ou instituição e deve ser repassada para as autoridades de saúde locais da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) ou Unidades Regionais, e às SES, que devem notificar imediatamente (até 24 horas) ao nível central do Sistema Único de Saúde (SUS).

Iniciar a investigação local, visando verificar a veracidade da informação. Os responsáveis pela investigação devem se deslocar para o local, para estimar a magnitude do evento, considerando o histórico, o número de animais acometidos (doentes ou mortos), o período de ocorrência, o LPI, a fim de determinar a intensidade da transmissão e a área de abrangência.

Depois de constatada a veracidade dos fatos, completar a ficha de notificação e o relatório de investigação de epizootias, considerando os aspectos abaixo.

- O preenchimento de informações detalhadas da área e do entorno do LPI; convém avaliar detalhes da presença de população de primatas e mosquitos na área, outros animais, tipo de vegetação, cultura, bacia hidrográfica (rios, lagos, lagoas) e, se possível, registro fotográfico, georreferenciando os locais de destaque da investigação.
- A coleta de amostras para diagnóstico deve ser feita preferencialmente no local onde o animal foi encontrado doente ou morto, principalmente pelo risco de dispersão de agentes patogênicos de uma área supostamente afetada para outra área supostamente não afetada.
- O material de eleição para o diagnóstico de FA em primatas doentes é sangue/soro; e de animais mortos, os materiais são: fígado, baço, rim, pulmão, coração e linfonodos.

- Acondicionar o material coletado para pesquisa de vírus da FA (sangue ou vísceras) em nitrogênio líquido ou gelo seco (temperatura ultrabaixa); por sua vez, as amostras de tecidos para exame anátomo-patológico e imuno-histoquímica necessitam de acondicionamento em frascos separados, com formol a 10%, em temperatura ambiente.
- Realizar coleta de cérebro para diagnóstico diferencial da raiva, principalmente em animais de vida livre, cujo estado de sanidade é desconhecido. Não acondicionar as amostras para diagnóstico de raiva em formol.
- O encaminhamento das amostras deve seguir o fluxo de envio de amostras de material biológico, de acordo com sua região, e/ou fluxo da Coordenação Geral de Laboratórios (CGLAB). O Lacen é o responsável pelo encaminhamento das amostras para os laboratórios de referência regional (LRR) e nacional (LRN).
- Avaliar, em conjunto com as diferentes esferas de gestão, a necessidade de ações adicionais de intensificação da vigilância, vacinação, comunicação e controle vetorial.

Por fim, cabe ressaltar que essa iniciativa compõe um planejamento para o desenvolvimento e consolidação da rede de vigilância de epizootias aplicada à vigilância da Febre Amarela, cujo escopo é ampliar a sensibilidade do sistema e sua aceitabilidade.

Informações complementares, assim como documentos e fichas necessários para a Vigilância de Epizootias podem ser obtidos no Guia de Vigilância de Epizootias em Primatas Não Humanos, ou ainda, na página do Ministério da Saúde.

Vigilância entomológica

Ferramenta complementar da vigilância da febre amarela, cujo objetivo é contribuir na determinação da causa de casos humanos e epizootias em primatas não humanos suspeitos de febre amarela.

O isolamento do vírus amarílico em amostras de vetores coletadas nas áreas de ocorrência dos eventos suspeitos permite a confirmação por vínculo epidemiológico. Assim, a investigação entomológica é recomendada quando se apresentar como alternativa para atribuição de causa de eventos suspeitos, tais como casos humanos ou epizootias em primatas não humanos sem coleta de amostras, com coleta inoportuna de amostras ou com resultado laboratorial não conclusivo para febre amarela. Adicionalmente, aplica-se a outras situações de relevância epidemiológica em que a investigação entomológica possa contribuir na determinação da causa do evento e das espécies vetoras envolvidas, bem como na avaliação do risco de transmissão local.

Roteiro básico de investigação entomológica

A investigação entomológica de eventos suspeitos de febre amarela deverá ser planejada de forma integrada entre o Laboratório de Entomologia, as Vigilâncias Epidemiológica e/ou Ambiental e o Lacen, a fim de viabilizar fluxos e encaminhamentos de amostras de mosquitos para diagnóstico adequado e oportuno.

Em situações de focos naturais de transmissão do vírus em atividade, as capturas de vetores do vírus da febre amarela devem levar em consideração a notificação prévia de mortes de PNH e casos humanos suspeitos. De maneira geral, deve-se atentar para as recomendações a seguir.

- Realizar a investigação entomológica no LPI dos casos humanos e epizootias em PNH, a partir da investigação epidemiológica, do histórico de deslocamentos (exposição a situações de risco) e do histórico clínico-epidemiológico do paciente (data de início dos sintomas *versus* período de incubação do vírus). No caso de epizootia em PNH, a investigação deverá ser conduzida no local onde o animal foi encontrado morto ou doente.
- A equipe de investigação deverá ser composta por no mínimo 2 profissionais capacitados, devidamente imunizados contra FA, além de raiva, tétano, hepatite B e outras vacinas recomendadas, para execução de atividades de campo, os quais deverão exercer as atividades de acordo com as recomendações de biossegurança vigentes.
- Capturar os mosquitos durante pelo menos três dias consecutivos, das 9:00h às 16:00h, para produzir amostra representativa da fauna potencialmente vetora do local (coleta direcionada para as espécies com implicação na epidemiologia da FA) e suficientemente grande, aumentando as possibilidades de isolamento viral. A captura deverá almejar mosquitos adultos, os quais deverão ser coletados com puçá entomológico e aparelho de sucção oral (com ou sem reservatório).
- Selecionar pelo menos dois pontos de captura, definidos a partir de um ponto de referência (LPI), distando de 100 a 200 metros um do outro. Quando o LPI for próximo de áreas com adensamento populacional ou aglomerado urbano, deverá ser realizada a investigação também no ambiente habitado (antropizado), utilizando-se a mesma metodologia descrita, visto que o evento pode se configurar como risco de reurbanização da transmissão por *Ae. aegypti* ou *Ae. albopictus*.
- Em áreas de mata fechada com dossel florestal elevado, obter as amostras de mosquitos adultos tanto no nível do solo quanto no nível da copa das árvores. Na impossibilidade de realizar capturas em nível de copa, seja por ausência de profissionais devidamente capacitados para essa atividade ou por ausência de equipamentos adequados, desenvolver a investigação entomológica com capturas apenas no nível do solo.
- A Ficha de Investigação Entomológica de Febre Amarela deverá ser preenchida com as informações da investigação e, obrigatoriamente, encaminhada junto com as amostras, por meio de ofício, do Lacen para o Laboratório de Referência.

Medidas de prevenção e controle

Imunização

A vacina contra febre amarela (VFA) é a medida mais importante e eficaz para prevenção e controle da doença. É constituída por vírus vivos atenuados da cepa 17DD, derivada de uma amostra africana do vírus amarílico. Apresenta eficácia acima de 95%.

Conservação

A conservação e a manipulação da vacina devem ser realizadas de acordo com normas técnicas estabelecidas pelo laboratório produtor, sendo de vital importância para a manutenção da sua qualidade imunogênica. Portanto, algumas orientações devem ser rigorosamente obedecidas:

- na instância central ou regional, deverá ser conservada a -20°C, em *freezer* ou câmara fria negativa;
- na sala de vacinação, a conservação é feita em geladeira, com temperatura variando entre 2 e 8°C.

Reconstituição

A vacina reconstituída deve ser mantida em temperatura de 2 a 8°C, preferencialmente a 5°C. Mantidas essas condições, o prazo de validade após reconstituição é de 6 horas.

O diluente deve estar na mesma temperatura da vacina e colocado na geladeira, no mínimo, 6 horas ou 1 dia antes de ser utilizado.

Via de administração

Subcutânea, em dose única de 0,5mL.

Indicação da vacina

É recomendada para toda a população a partir dos 9 meses de idade, com reforço de 10 em 10 anos, tanto às pessoas residentes nas áreas de risco de transmissão quanto às que eventualmente se exponham ao risco de adoecer de febre amarela (motoristas, agricultores, turistas, caminhoneiros, pescadores, caçadores, garimpeiros). Em situações de epidemias, recomenda-se a vacinação a partir de 6 meses, por via subcutânea, em dose única de 0,5mL, e reforço de 10 em 10 anos.

Imunidade

Os anticorpos protetores aparecem entre o 7º e o 10º dia após a aplicação da vacina, razão pela qual a imunização deve ocorrer 10 dias antes de se ingressar em área de transmissão. Uma só dose confere imunidade por um período mínimo de 10 anos, o que faz necessária dose de reforço a cada 10 anos.

Gestação

Não é recomendada a administração da vacina em gestantes, exceto em situações de emergência epidemiológica, vigência de surtos ou epidemias ou viagem para área de risco, avaliadas por um médico.

Contraindicações

- Crianças menores de 6 meses de idade.
- Indivíduos com história de reação anafilática relacionada a substâncias presentes na vacina (gelatina bovina, ovo de galinha e seus derivados, por exemplo).

- Pacientes com alguma das condições abaixo:
  - infectados pelo HIV com imunossupressão grave, com a contagem de células CD4 <200 células/mm^3 ou menos de 15% do total de linfócitos para crianças menores de 6 anos;
  - em tratamento com drogas imunossupressoras (corticosteroides, quimioterapia, radioterapia, imunomoduladores);
  - submetidos a transplante de órgãos;
  - imunodeficiência primária;
  - imunodepressão de qualquer natureza;
  - neoplasia;
  - história pregressa de doenças do timo (miastenia *gravis*, timoma, casos de ausência de timo ou remoção cirúrgica).

Precauções

- Nos casos de doenças agudas febris moderadas ou graves, recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro, com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença em curso.
- Indivíduos infectados pelo HIV, assintomáticos e com imunossupressão moderada, de acordo com a contagem de células CD4.
- Em nutrizes ou lactantes amamentando crianças abaixo dos 6 meses de idade, a vacinação deve ser evitada, ou postergada até a criança completar 6 meses de idade. Na impossibilidade de adiar a vacinação, deve-se apresentar à mãe opções para evitar o risco de transmissão do vírus vacinal pelo aleitamento materno, tais como:
  - previamente à vacinação, praticar a ordenha do leite e mantê-lo congelado por 28 dias, em *freezer* ou congelador, para planejamento de uso durante o período da viremia, ou seja, por 28 dias, ou pelo menos por 15 dias após a vacinação;
  - caso a ordenha não seja possível, encaminhar a mãe à rede de banco de leite humano.
- Primovacinação de indivíduos com 60 anos de idade ou mais.
- A administração da VFA em indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico ou com outras doenças de etiologia potencialmente autoimune deve ser avaliada caso a caso, tendo em vista a possibilidade de imunossupressão.
- Pacientes que tenham desencadeado doença neurológica de natureza desmielinizante (Síndrome de Guillain-Barré, encefalomielite disseminada aguda e esclerose múltipla) no período de 6 semanas após a aplicação de dose anterior da VFA.
- Pacientes transplantados de células-tronco hematopoiéticas (medula óssea) devem ser avaliados caso a caso, considerando o risco epidemiológico. Caso se decida pela vacinação, deve ser respeitado o prazo mínimo de 24 meses após o transplante.

Eventos adversos

As manifestações mais comuns são dor local, mal-estar, cefaleia, dores musculares e febre baixa, o que ocorre em 2 a 5% dos vacinados, por volta do 5º ao 10º dia. Essas manifestações duram de 1 a 2 dias.

Reações de hipersensibilidade imediata, como erupção, urticária, angioedema e choque anafilático podem ocorrer de 30 minutos até duas horas após a administração do imunobiológico, porém são incomuns (incidência menor que 1/1.000.000 hab.) e mais frequentes em pessoas com histórico de alergia a proteínas do ovo. Anafilaxia e manifestações alérgicas são eventos raros e podem ocorrer como reação a qualquer um dos componentes da vacina.

Embora menos frequentes, podem ocorrer também eventos adversos mais graves. No Brasil, tem sido observado maior risco de ocorrência dessas situações em áreas onde não há recomendação de vacina na rotina.

Os eventos adversos graves incluem reações de hipersensibilidade, doença neurológica aguda associada à VFA (DNA-VFA) – encefalite, meningite, doenças autoimunes com envolvimento do sistema nervoso central e periférico. Foram descritos raros casos de encefalite pós-vacinal, na maioria das vezes em menores de 6 meses.

Entretanto, a doença viscerotrópica aguda associada à VFA (DVA-VFA) é o evento adverso de maior letalidade. Trata-se da disseminação do vírus vacinal para diversos órgãos, com choque, derrame pleural e abdominal e falência múltipla dos órgãos.

Algumas situações e indivíduos têm sido identificados como de maior risco para eventos adversos graves após a vacinação contra FA, a exemplo de pessoas portadoras de doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, e primovacinação em idosos com mais de 70 anos de idade. Em tais situações, a vacinação requer avaliação médica e análise cuidadosa de risco *versus* benefício. No último caso, justifica-se a vacinação quando o idoso residir em área com risco de transmissão de FA ou para lá se dirigir.

Muitos dos eventos relatados após a vacinação contra FA constituem-se em sinais e/ou sintomas de diversas doenças frequentes na população, por isso nem sempre é possível distinguir os que são causados pela vacina e os causados por outros problemas coincidentes temporalmente. O pequeno número de casos de doença viscerotrópica avaliados e a ampla utilização desta vacina no mundo, associados aos dados de estudos dos casos, apontam para uma predisposição individual ainda não conhecida, muito difícil de ser identificada previamente ao uso da vacina.

Notificação e investigação

- Devem-se notificar as reações locais graves, bem como os casos de abscesso e "surtos" de reações locais que podem estar relacionados com o lote vacinal e/ou erro de técnica (erros de imunização).
- Eventos sistêmicos não graves devem ser notificados e investigados se detectados acima do esperado ("surto").
- Notificar e investigar todos os casos de eventos adversos graves.

A administração da vacina poderá ser feita simultaneamente com outras vacinas vivas ou com intervalo mínimo de duas semanas para aplicação.

Não são contraindicações: vacinação recente contra poliomielite, exposição recente ao sarampo ou rubéola, e alergia que não tenha sido de natureza anafilática.

Outras informações podem ser consultadas no Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação.

Recomendações para a vacinação

A vacina contra febre amarela objetiva conferir proteção individual e coletiva, bloqueando a propagação geográfica da doença, na prevenção de epidemias.

Deverá estar disponível de forma permanente nos serviços de saúde da rede pública.

As estratégias recomendadas para o alcance da cobertura de 100%, de forma homogênea, são:

- vacinação de rotina nas unidades de saúde;
- vacinação por equipes móveis nas zonas urbana e rural;
- utilização de campanhas de multivacinação.

Diante de risco de febre amarela urbana, realizar campanha de vacinação em massa e ações emergenciais de combate ao *Ae. aegypti*. Na zona rural, realizar a vacinação casa a casa e monitoramento rápido de cobertura vacinal.

A vacinação de bloqueio é feita diante de um caso humano suspeito, de epizootias confirmadas para febre amarela ou de confirmação da circulação viral em vetores silvestres, numa área de abrangência de 30km ao redor do caso.

Controle vetorial

Evitar o acesso de mosquitos transmissores urbanos ou silvestres ao doente, mediante utilização de tela no seu local de permanência, pois ele pode se constituir em fonte de infecção. Adotar ações emergenciais de eliminação do *Ae. aegypti*, principalmente no ambiente onde os casos estão internados. Fortalecer as ações de combate vetorial nos municípios situados próximos às áreas de transmissão, visando reduzir os índices de infestação para zero. O detalhamento das ações de controle vetorial deve seguir as orientações do Programa Nacional de Controle da Dengue.

Estratégias de prevenção da reurbanização da febre amarela

- Induzir a manutenção de altas taxas de cobertura vacinal em áreas infestadas por *Ae. aegypti*, nas áreas com recomendação de vacina no país.
- Orientar o uso de proteção individual das pessoas que vivem ou adentram áreas enzoóticas ou epizoóticas.
- Eliminar o *Ae. aegypti* em cada território ou manter os índices de infestação muito próximos de zero (consultar o capítulo sobre dengue neste Guia).
- Isolar os casos suspeitos durante o período de viremia, em áreas infestadas pelo *Ae. aegypti*.
- Realizar identificação oportuna de casos para pronta intervenção da vigilância epidemiológica.
- Implementar a vigilância laboratorial das enfermidades que fazem diagnóstico diferencial com febre amarela.

- Implementar a vigilância sanitária de portos, aeroportos e fronteiras: recomenda-se solicitar apresentação do certificado internacional de vacinação, com menos de dez anos da última dose aplicada para viajantes procedentes de países ou áreas endêmicas de febre amarela.

Bibliografia

ARAÚJO, F. A. A.; RAMOS, D. G.; SANTOS, A. L.; PASSOS, P. H. O.; ELKHOURY, A. N. S. M.; COSTA, Z. G. A.; LEAL, S. G.; ROMANO, A. P. M. Epizootias em primatas não humanos durante reemergência do vírus da febre amarela no Brasil, 2007 a 2009. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 20; n. 4, p. 519-526, out./dez. 2011.

BARNETT, E. D. Yellow Fever: Epidemiology and Prevention. **Emerging Infections**, Atlanta, v. 44, n.15, p. 850-856, Mar., 2007.

BARRETT, A. D. T. Yellow fever vaccines. **Biologicals**, London, v. 25, p. 17-25, 1997.

BARRETT, A. D. T., MONATH, T. P. Epidemiology and ecology of yellow fever virus. **Adv. Virus Res**., [S.l.], v. 61, p. 291-315, 2003.

COSTA, Z. G. A. et al. Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, Ananindeua, PA, v. 2, n. 1, mar. 2011.

MONATH, T. P. Yellow fever: An update. **Lancet Infectious Diseases**, [S.l.], v. 1, p. 11-20, 2001.

ROMANO, A. P. M. et al. Febre amarela no Brasil: recomendações para a vigilância, prevenção e controle. **Epidemiol. Serv. Saúde**., Brasília, v. 20, n. 1, p. 101-106, jan./mar. 2011.

SOPER, F. L. The Newer Epidemiology Of Yellow Fever. **American Journal of Public Health**, Boston, v. 27, n. 1, Jan. 1937.

TAUIL, P. L. Aspectos críticos do controle da febre amarela no Brasil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 44, n. 3, p. 555-558, 2010.

VASCONCELOS, P. F. C. Febre Amarela. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.l.], v. 36, n. 2, p. 275-293, mar./abr. 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Control de fiebre amarilla. **Guía práctica**, [S.l.], n. 603, p. 7-58, 2005.