



FEBRE AMARELA - INFORMATIVO PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

A febre amarela é uma doença infecciosa não contagiosa, causada por um vírus do gênero *Flavivirus* da família *Flaviviridae*. A doença é endêmica nas áreas de florestas tropicais da América do Sul e África, pode ocorrer sob a forma de surtos e epidemias com impacto em saúde pública.

Resumo das recomendações

- Não é recomendada a vacinação contra FA de pessoas vivendo fora de áreas endêmicas, uma vez que o risco da vacina suplanta seus benefícios.
- Só é recomendada a vacinação para febre amarela em pessoas vivendo ou que vão viajar para áreas endêmicas para febre amarela, conforme mapa do Ministério da Saúde (Figura 1).
- Neste grupo, a vacina é recomendada para pessoas entre 9 meses e 60 anos de idade, desde que não estejam imunossuprimidas, gestantes, mulheres em lactação e pessoas com doença no timo (ver texto para melhor discriminação dos grupos e exceções).
- Pessoas com mais de 60 anos deverão ser avaliadas em relação ao risco/benefício para recomendação de vacinação.
- Quando não há possibilidade de vacinação de pessoas visitando áreas endêmicas, deve-se reforçar medidas de proteção como uso de repelentes e roupas impregnadas com permetrina.
- Repelentes podem ser utilizados em crianças a partir de 2 meses de idade, segundo recomendações internacionais.
- No Brasil, a ANVISA só recomenda a utilização de repelentes a partir de 6 meses de idade (ver texto para melhor discriminação das recomendações).
- Os casos suspeitos devem ser imediatamente notificados aos CIEVS de cada Estado.



Situação epidemiológica atual da febre amarela no Brasil

A região mais recentemente afetada por focos de febre amarela foi a região Sudeste do país. Em março de 2016, um óbito foi confirmado no município de Bady Bassitt, em São Paulo. A partir de então, o número de epizootias de primatas não humanos (PNH) notificadas no estado aumentou. O último evento confirmado foi um óbito humano em Ribeirão Preto (dezembro/2016).

No estado de Minas Gerais, entre 01 e 19/01/2017, foram notificados 206 casos suspeitos de febre amarela, sendo que desses 34 são casos confirmados. Quanto aos óbitos, há 54 óbitos suspeitos. Desses, 23 óbitos foram confirmados. Essas mortes ocorreram nos municípios de Ladainha (7), Piedade de Caratinga (2), Ipanema (3), Malacacheta (2), Imbé de Minas (1), São Sebastião do Maranhão (2), Frei Gaspar (1), Itambacuri (2), Poté (1), Setubinha (1), Teófilo Otoni (1).

Breve histórico de transmissão da febre amarela no Brasil

Os primeiros registros de febre amarela no Brasil remontam a 1685, quando uma primeira epidemia da doença foi registrada em Recife, tendo sido levada por uma embarcação vinda de São Tomé, na África. Neste período, a doença já atingia países da América e Central e ilhas do Caribe. Após esse período, há registros regulares de surtos e epidemias ocorrendo em outras cidades litorâneas, com longos períodos de ausência de atividade viral. No século XIX, a doença emerge novamente em Salvador e se dissemina para outras capitais, inclusive a capital do Império, quando mais de quatro mil mortes foram registradas em 1850. Cabe lembrar que nessa época a doença era descrita destes países ao sul, como Argentina e também atingia países da América do Norte, como Estados Unidos.

No ano de 1850, grande campanha implementada pelo governo imperial foi capaz de controlar a epidemia e motivou a criação de uma comissão de engenheiros e uma junta de Higiene Pública que resultou numa lei de defesa sanitária do país. Antes mesmo de se conhecer o agente etiológico e forma de transmissão, as principais medidas de controle constavam de desinfecção de navios, isolamento, quarentena, medidas sanitárias coletivas tais como aterramento de valas e limpeza de esgotos.

Lembrar que o ciclo de doença neste período era predominantemente urbano. Com o avanço do conhecimento da doença, o isolamento viral e a definição do agente etiológico, as medidas de controle foram mais direcionadas a controle de vetor, especialmente sob liderança de Oswaldo Cruz. Nesse período, também se identificou a existência dos ciclos silvestre e urbano da



doença. Com a introdução da vacina em 1937 e com grandes campanhas de erradicação do vetor, conseguiu-se o controle e a eliminação da doença em áreas urbanas, sendo os últimos casos registrados na cidade de Sena Madureira, no Acre, em 1942. Após esse período, o principal vetor urbano da febre amarela, *Aedes aegypti*, foi declarado erradicado do Brasil em 1958 pela Organização Mundial da Saúde, voltando a reinfestar nosso território a partir de 1976.

Desde então, a vigilância da febre amarela tem sido feita por meio da observação de primatas não humanos, como sentinelas da atividade do arbovírus. O desaparecimento da doença urbana não fez desaparecer o risco do retorno, uma vez que o vetor, o *A. aegypti*, poderia retornar em qualquer ponto do país. Nos anos 80, novas técnicas sorológicas facilitaram a detecção da doença e da atuação da vigilância e nos anos 90 o sistema de vigilância da febre amarela foi reestruturado com as diretrizes básicas publicadas em manual:

- ✓ Manter zero a incidência de febre amarela urbana;
- ✓ Reduzir a incidência de febre amarela silvestre;
- ✓ Detectar precoce e oportunamente a circulação viral;
- ✓ Conhecer o estado imunológico para estimar a população de risco de adoecer;
- ✓ Conhecer o comportamento epidemiológico da febre amarela.

Até 1999, a vigilância da febre amarela era pautada no achado de casos humanos suspeitos, mas a partir daquela data, a observação de mortes de macacos em municípios de Tocantins e Goiás precedendo o surgimento de casos humanos, passou a sinalizar eventual risco de febre amarela humana. A circulação do vírus em populações de primatas não humanos (PNH) e consequente morte dos animais (epizootia) é definida como evento sentinela, e define medidas de intensificação de vacinação nos moradores das regiões afetadas.

Dados acumulados do Ministério da Saúde desde 1980 mostram que os casos humanos de febre amarela apresentam aspecto irregular, com períodos longos de relativa estabilidade com casos isolados, alternados com períodos epidêmicos ou epizooticos, quando o vírus afeta populações de áreas com baixas coberturas vacinais, geralmente nas regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul do Brasil.

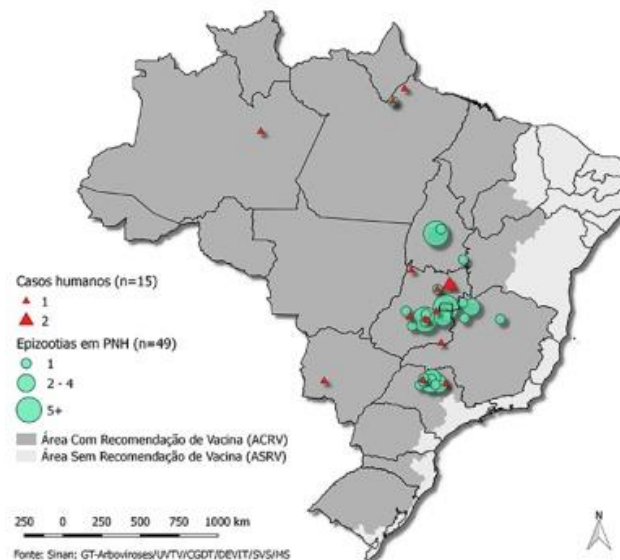
Observa-se aumento da incidência da febre amarela nos anos de 1984, 1993, nos intervalos entre 1999-2003 e nos anos de 2008 e 2009. O último surto da doença estendeu as áreas de recomendação da vacina especialmente nos estados de São Paulo e Rio Grande do Sul, onde os maiores números de casos foram registrados. Nesse período, casos no Paraguai e Argentina foram relatados e chegou-se a considerar o risco de reurbanização da doença.

Desde então, a doença voltou a ter um comportamento de endemia em áreas principalmente amazônicas; porém, a partir de julho de 2014, há evidências de reemergência da

doença em áreas extra-amazônicas com 15 casos humanos nos seguintes locais de provável infecção: Goiás (9), Pará (2) e Mato Grosso do Sul (1). No mesmo período, foram registradas 49 epizootias em primatas não humanos nos seguintes estados: São Paulo (16), Goiás (12), Distrito Federal (8), Tocantins (7) e Pará (1).

No mapa abaixo, vê-se os locais em que casos humanos e epizootias foram registrados, todos dentro das áreas sabidamente com recomendação de vacinação. O surto atual em Minas Gerais ocorre em áreas de fronteira com o estado do Espírito Santo e há relatos de morte casos humanos e de morte de primatas não humanos (PNH) em alguns municípios. Até o momento, a Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo não considera a inclusão do estado como área de risco e os casos aguardam definição diagnóstica. Medidas de contenção com vacinação, no entanto, já foram iniciadas.

Figura 1 - Distribuição dos casos humanos e epizootias de primatas não humanos (PNH) confirmados para Febre Amarela, por semana epidemiológica de início de sintomas ou ocorrência, Brasil, julho/2014 - dezembro/2016.



Quadro clínico

Nas áreas endêmicas as manifestações são leves e moderadas, confundindo com leptospirose, malária, hepatites virais, febre tifoide, mononucleose infecciosa, septicemias, púrpura trombocitopênica e acidentes por animais peçonhentos.



Em aproximadamente 90%, o quadro clínico é assintomático ou oligossintomático. A febre amarela pode ser assintomática, leve, moderada, grave e maligna, com letalidade entre 5% a 10%, podendo atingir 50% nos casos graves, com manifestações icterohemorrágica e hepatorenal.

✓ Forma leve

O quadro clínico é autolimitado com febre e cefaleia com duração de dois dias. Geralmente, não há direcionamento para o diagnóstico de febre amarela, com exceção em inquéritos epidemiológicos, surtos e epidemias.

✓ Forma moderada

O paciente apresenta, por dois a quatro dias, sinais e sintomas de febre, cefaleia, mialgia e artralgia, congestão conjuntival, náuseas, astenia e alguns fenômenos hemorrágicos como epistaxe. Pode haver subicterícia. Essa forma, assim como a leve, envolve sem complicações ou sequelas.

✓ Forma grave

Em pessoas nunca vacinadas podem ocorrer formas graves da doença. Nos quadros graves, após 5 a 6 dias de período de incubação, o início dos sintomas é abrupto e perdura por 4-5 dias com febre alta, acompanhada do sinal de Faget (diminuição da pulsação), cefaleia intensa, mialgia acentuada, icterícia, epistaxe, dor epigástrica e hematêmese e melena.

Mesmo nos casos graves, pode ocorrer involução em torno de sete dias.

✓ Forma maligna

Ocorre toxemia abrupta, náuseas, icterícia, hemorragias diversas e encefalopatia. Em torno de 5 a 7 dias instala-se a insuficiência hepatorenal, coagulação intravascular disseminada. A letalidade é alta, em torno de 50%, entretanto, o paciente pode envolver dos sintomas em uma semana.

✓ Complicações

A doença pode envolver completamente ainda que possa ocorrer persistência de mialgia e astenia por semanas. Tardiamente podem ocorrer óbitos por lesões cardíacas tardias.



Diagnóstico laboratorial

a. Diagnóstico laboratorial específico

A investigação laboratorial é importante, incluindo em outras doenças febris hemorrágicas, por meio do isolamento do vírus amarelo em células VERO ou clone C6/36. A coleta é realizada com 1 mL de sangue total colocado sob refrigeração, de imediato, com nitrogênio líquido, gelo seco ou freezer. O vírus é identificado por testes de fixação do complemento e imunofluorescência indireta. Faz-se ainda a Reação em Cadeia de Polimerase (PCR).

O diagnóstico pode ser confirmado por detecção de antígenos virais e do RNA viral, além de sorologia com captura de IgM em ensaio enzimático, o MAC-ELISA em pessoas não vacinadas ou com aumento de quatro vezes ou mais nos títulos de anticorpos pela técnica de inibição da hemaglutinação (IH), em amostras pareadas.

Em casos fatais, sem tempo para obtenção de amostras *in vivo*, faz-se detecção de antígenos específicos por imunohistoquímica em tecidos de fígado, rins, coração, baço ou cérebro que devem ser coletados preferencialmente dentro das primeiras oito horas após o óbito. Duas amostras de tecidos de pelo menos 1 cm³ devem ser obtidas e colocadas estéreis com tampa rosca de duas formas: congelada a -70° C (para isolamento viral) e outra fixada em formalina, à temperatura ambiente (para estudos histopatológicos e/ou detecção de antígenos virais).

Os materiais coletados devem ser encaminhados para os Laboratórios de Referência dos locais de ocorrência dos casos.

Quadro 1. Informações sobre coleta, acondicionamento e transporte de material para exames específicos.

Método de Diagnóstico	Tipos de Espécimes Biológico	Quantidade	Período de Coleta	Armazenamento e Acondicionamento	Transporte
Isolamento Viral	<i>Sangue</i> Obtenção da amostra: punção venosa ou punção intracardíaca (Óbito)	Crianças: 2-5 mL Adultos: 10 mL	1° ao 5° dia de doença	- 70° C - no Freezer ou nitrogênio líquido	Nitrogênio líquido ou gelo seco e menos de 24 horas após a coleta.
	<i>Tecidos</i> Obtenção da amostra: necropsia ou viscerotomia	Fragmento de 1 cm.	Logo após o óbito (menos de 12	- 70° C - no Freezer ou nitrogênio líquido	Nitrogênio líquido ou gelo seco e menos de 24 horas após a



	ou usando agulha de biópsia		horas e máximo de 24 horas)		coleta.
Sorológico	<i>Sangue/soro</i> Obtenção da amostra: punção venosa ou punção intracardiaca (óbito)	Crianças: 2-5 mL Adultos: 10 mL	S1: após o 5º dia de doença. S2: 14 a 21 dias após S1. S: amostra única após o 5º dia de doença.	- 20 ° C - Freezer	Gelox ou gelo seco.
Histopatológico e Imunohistoquímica	<i>Tecido</i> Obtenção da amostra: necropsia ou viscerotomia ou usando agulha de biópsia	_____	Logo após o óbito (menos de 12 horas e máximo de 24 horas)	Temperatura ambiente, em formalina tamponada	Temperatura ambiente até 24 horas.

Fonte: http://www.saude.goiania.go.gov.br/docs/divulgacao/NOTA_TECNICA_05_FA_FINAL.pdf.

b. Diagnóstico laboratorial inespecífico

Observa-se leucopenia, linfocitose e plaquetopenia acentuada nas formas graves sem correlação direta com níveis e sangramentos. Nos assintomáticos e oligossintomáticos, o hemograma pode ser normal.

Nos casos graves, observa-se leucocitose acentuada, aminotransferases muito elevadas, alteração dos fatores de coagulação, principalmente protrombina, fator VIII e tromboplastina com modificação dos tempos de sangria e de coagulação se encontram alterados.

Na análise urinária observa-se bilirrubinúria, hematúria, proteinúria acentuada, com valores acima de 500 mg/100 mL de urina.

Tratamento

Não existem medicamentos específicos contra o vírus da febre amarela.

Não devem ser utilizados anti-inflamatórios e ácido acetilsalicílico (AAS).



Se o caso for grave, deve ser tratado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), para hidratação endovenosa e reposição do sangue perdido nas hemorragias. Pode ser necessário diálise quando houver insuficiência renal.

Medidas de proteção individual - Prevenção contra picadas de mosquitos

- Usar camisas de mangas compridas e calças.
- Ficar em lugares fechados com ar condicionado ou que tenham janelas e portas com tela, para evitar a entrada de mosquitos.
- Dormir debaixo de mosquiteiros, preferencialmente impregnados com permetrina.
- Não usar perfumes durante caminhadas em matas silvestres, pois perfumes atraem os mosquitos.
- Usar repelentes registrados oficialmente. Quando usados como orientado são seguros e eficazes, mesmo na gestação ou amamentação.
 - Sempre seguir as orientações das bulas.
 - Evitar uso de produtos com associação de repelente e protetor solar na mesma formulação. Ocorre diminuição em um terço dos fatores de proteção solar quando utilizado juntamente com o DEET.
 - Se for usar protetor solar, aplicá-lo antes da aplicação do repelente.
- Para crianças
 - Não usar repelente em crianças com menos de dois meses de idade.
 - Vestir as crianças com roupas que cubram braços e pernas.
 - Cobrir berços e carrinhos com mosquiteiro impregnado com permetrina.
 - Não aplicar repelente nas mãos das crianças.
- Pode-se utilizar roupas impregnadas com permetrina.
 - Não usar produtos com permetrina diretamente na pele.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) só recomenda o uso de repelentes em crianças maiores de 2 anos. Internacionalmente, recomenda-se o uso a partir de 2 meses, exceto o eucalipto limão que só deve ser usado a partir de 3 anos.



Vacinação contra febre amarela

A forma mais eficaz de evitar a febre amarela é por meio da vacinação. A vacina contra febre amarela elaborada com vírus vivo atenuado cepa 17DD é segura e eficaz a partir dos 9 meses de idade em residentes e viajantes para áreas endêmicas, e a partir dos 6 meses em situações de surto. O nível de anticorpos será adequado para proteção após 10 dias da sua aplicação, mas somente na primeira aplicação, não sendo necessário aguardar esse período na dose de reforço.

A imunogenicidade da vacina de febre amarela é alta, com soroconversão de 97,5% em adultos, fortalecendo a ideia de que dose de reforço é desnecessária; porém, são necessários melhores estudos, sobretudo na população pediátrica, pois há relato isolado de estudo brasileiro evidenciando que a aplicação simultânea dessa vacina com a tríplice viral (sarampo-rubéola-caxumba) diminui a imunogenicidade da vacina de febre amarela. Por esta razão, o Programa Nacional de imunizações (PNI)/Ministério da Saúde (MS) faz as recomendações para a população que vive no Brasil, que difere da recomendação feita pelo Regulamento Sanitário Internacional, conforme descritas abaixo:

Quadro 1. Recomendação para vacinação contra febre amarela para residentes em áreas endêmicas ou viajantes

Indicação	Esquema
Crianças de 9 meses a 4 anos de idade (4 anos 11 meses e 29 dias)	1 dose aos 9 meses e 1 dose de reforço aos 4 anos (intervalo mínimo de 30 dias entre as doses)
Pessoas >5 anos de idade que receberam 1 dose da vacina antes de completar os 5 anos	1 dose única de reforço (com intervalo mínimo de 30 dias entre as doses)
Pessoas >5 anos de idade nunca vacinadas ou sem comprovante de vacinação	1 dose da vacina e 1 dose de reforço em 10 anos
Pessoas >5 anos idade que receberam 02 doses da vacina	Considerar vacinado. Não administrar nenhuma dose.
Pessoas com >60 anos nunca vacinadas ou sem comprovante de vacinação	Avaliar risco/benefício para vacinação.
Gestantes (independente do estado vacinal)	Contraindicada. Em surtos, avaliar risco/benefício
Mulheres amamentando crianças >6 meses (independente do estado vacinal materno)	Contraindicada. Em surtos, avaliar risco/benefício Se recebeu vacina, suspender aleitamento por 28 dias
Viajantes	Devem seguir o Regulamento Sanitário Internacional (RSI). Para viagens dentro do país, a recomendação do PNI deve ser seguida, sendo realizada a vacina no mínimo 10 dias antes da viagem (somente na primovacinação. Se reforço, não há tempo mínimo)

Fonte: Adaptado de Norma Informativa nº 143/CGPNI/DEVIT/SVS/MS/2014



Considerações:

- Crianças menores de 2 anos de idade não devem receber a vacina tríplice viral ou a tetravalente (sarampo-rubéola-caxumba-varicela) simultaneamente, devendo aguardar o intervalo mínimo de 30 dias entre essas vacinas e a vacina contra febre amarela.
- Em situações de surto em que a vacina é antecipada para os 6 meses de idade, não é considerado vacinação de rotina, devendo ser realizada uma segunda dose aos 9 meses, e o reforço aos 4 anos de idade.
- Mulheres que estão amamentando bebês menores de 6 meses de idade e para as quais a vacinação não pode ser postergada, o aleitamento deve ser interrompido por 28 dias (no mínimo 15 dias), período em que há risco de transmitir o vírus vacinal pelo leite e contaminar o lactente. A paciente pode fazer a ordenha do leite antes da aplicar a vacina, mantendo congelado por 28 dias em freezer ou congelador.
- Adultos acima de 60 anos de idade devem ser avaliados individualmente analisando relação risco/benefício.
- Pessoas vacinadas devem aguardar quatro semanas após a vacinação para doar sangue e/ou órgãos.

✓ **Eventos adversos:**

Os eventos adversos descritos pós-vacinação (EAPV) estão descritos no quadro abaixo:

Quadro 2. Eventos adversos pós-vacinação (EAPV) contra a febre amarela.

EAPV	Descrição	Intervalo pós-vacina	Frequência do EAPV	Notificação	Revacinação
Manifestações locais	Dor, eritema, enduração por 1-2 dias	1-2 dias	4%	Abscessos ou lesões extensas	Não há contraindicação
Manifestações gerais	Febre, mialgia e cefaleia por 1-2 dias	A partir do 3º dia	4% (2% em revacinação)	Notificar	Não há contraindicação
Hipersensibilidade	Urticária, sibilos, laringoespasmos, edema de lábio, hipotensão, choque	Menos de 2 horas	0,8 casos em 100 mil doses	Notificar	Contraindicada
Encefalite	Febre, torpor, meningismo, paresia, convulsões	7-21 dias	0,8 casos em 100 mil doses	Notificar	Contraindicada
Doença Viscerotrópica Aguda	Síndrome icterico-hemorrágica	Primeiros 10 dias	0,42 casos em 100 mil doses	Notificar	Contraindicada

Fonte: Adaptado do Manual de Vigilância Epidemiológica de EAPV, Ministério da Saúde, 2008



Considerações:

- A aplicação da vacina é subcutânea (0,5 mL) e não necessita de cuidados especiais no local da aplicação. A administração é realizada, de preferência, na região do deltoide, na face externa superior do braço. Se paciente estiver febril, recomenda-se adiar a aplicação.
- Alguns estudos publicados registraram aumento limitado e reversível de enzimas hepáticas nas duas primeiras semanas de vacinação, sem manifestações clínicas.
- Outros eventos neurotrópicos relatados são síndrome de Guillain Barré, paralisia de Bell, mononeurite e doença autoimune com envolvimento de sistema nervoso central ou periférico).
- A doença viscerotrópica aguda é caracterizada por quadro clínico semelhante à febre amarela selvagem com febre, astenia, milagias, icterícia, oligúria, instabilidade cardiovascular, insuficiência renal, insuficiência respiratória, hemorragias e necrose hepática. Todos os casos descritos ocorreram após a primeira dose da vacina.

✓ **Contraindicações para vacinação:**

- Crianças menores de 6 meses de idade;
- Pessoas com imunodepressão grave por doença ou uso de medicação;
- Pacientes HIV sintomáticos ou CD4 abaixo de 200 células/mm³ (crianças menores do que 6 anos com <15%);
- Pacientes com neoplasias em quimioterapia ou radioterapia;
- Pacientes que tenham apresentado doença neurológica desmielinizante no período de seis semanas após a aplicação de dose anterior da vacina;
- Pacientes que realizaram transplante de órgãos em uso de terapia imunossupressora;
- Pacientes que realizaram transplante de medula óssea devem ser avaliados, considerando o estado imunológico e o risco epidemiológico, respeitando-se o período mínimo de 24 meses após o transplante;
- Pessoas com história de reação anafilática relacionada a substâncias presentes na vacina. Se alergia a ovo de galinha e seus derivados, avaliar risco/benefício pela hipersensibilidade;



- Pacientes com história progressiva de doenças do timo (*miastenia gravis*, timoma, casos de ausência de timo ou remoção cirúrgica).

✓ **Situações especiais**

a. Prevenção vacinal em pacientes imunodeprimidos

No caso de paciente que fará uso de drogas imunossupressoras, o ideal é vacinar antes de iniciar o tratamento imunossupressor para que seja possível atingir a melhor eficácia e segurança das vacinas atenuadas. A indicação de vacinas com componentes vivos atenuados em pacientes imunodeprimidos continua sendo um tema controverso. De modo geral, as vacinas atenuadas, como é a vacina contra febre amarela, são contraindicadas durante o tratamento imunossupressor.

I. Pacientes reumatológicos

Em geral, a vacina contra febre amarela é contraindicada durante o tratamento com doses elevadas de corticosteroides (prednisona de 2mg/kg por dia nas crianças até 10 kg por mais de 14 dias ou 20 mg por dia por mais de 14 dias em adultos), com medicações antimetabólicas (por exemplo, a ciclofosfamida) e também com MMCDs (medicamentos modificadores do curso da doença) sintéticos como metotrexato e ciclosporina. Em relação aos pacientes reumáticos, há casos de doença viscerotrópica associada à vacina contra febre amarela relatados em portadores de lúpus eritematoso sistêmico e polimialgia reumática.

Entretanto, é possível administrar a vacina contra febre amarela se a medicação for suspensa temporariamente. O tempo recomendado entre a descontinuidade destes medicamentos e a administração de vacinas atenuadas varia conforme a droga está exposto nos Quadros 3 e 4. A reintrodução das drogas imunossupressoras não deve ser em tempo inferior a três semanas após a administração da vacina.

O Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre vacinação em pacientes com artrite reumatoide ressalta que cabe ao médico a orientação quanto às áreas endêmicas, 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, em situações específicas e altamente selecionadas.



Deve ser enfatizado que estas recomendações são baseadas na opinião de especialistas, uma vez que a maior parte dos estudos avaliando imunogenicidade e segurança da imunização em pacientes imunodeprimidos foi realizada apenas com vacinas com vírus inativados e recombinantes, portanto, o desafio futuro inclui a normatização da indicação da vacina contra febre amarela, nesta população, baseada em protocolos regionais e nacionais.

Quadro 3. Uso de drogas imunossupressoras e intervalo de descontinuidade de tratamento para aplicação de vacinas atenuadas.

DROGAS	INTERVALO
Corticoides	4 semanas
Metotrexato	Nenhum
Leflunomida	Nenhum
Sulfassalazina	Nenhum
Antimaláricos	Nenhum
Antiproliferativos (azatioprina e ciclofosfamida)	3 meses
Inibidores de calcineurinas (ciclosporinas, sirolimus, tacrolimus)	3 meses para doses altas

Fonte: Adaptado do Calendário de Vacinação: Pacientes Especiais /SBI/ 2015-2016.

Quadro 4. Uso de medicamentos modificadores do curso da doença e intervalo de descontinuidade de tratamento para aplicação de vacinas atenuadas.

DROGAS	INTERVALO
Infliximabe	45 dias
Etanercepte	25 dias
Golimumabe	70 dias
Certolizumabe	70 dias
Abatacept	70 dias
Belimumabe	105 dias
Ustequinumabe	105 dias
Canaquinumabe	105 dias
Tocilizumabe	65 dias
Ritoximabe	6 meses

Fonte: adaptado do Calendário de Vacinação: Pacientes Especiais /SBI/ 2015-2016.

Vacinas atenuadas são contraindicadas na vigência de imunossupressão.

II. Pacientes soropositivos para o HIV

A indicação da vacina contra febre amarela se baseia na avaliação do estado imunológico do paciente e do risco epidemiológico, demonstrados no Quadro 5, de acordo com os Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) do Ministério da Saúde.



Quadro 5. Parâmetros Imunológicos para indicação de Vacinas Atenuadas em Adultos com HIV/Aids.

CONTAGEM DE CÉLULAS CD4/mm ³	RECOMENDAÇÃO
> 350 (≥ 20%)	Indicar uso
200 - 350 (15% a 19%)	Avaliação individual do risco/benefício
<200 (< 15%)	Não vacinar

Fonte: adaptado do Manual dos CRIEs/MS, 2014.

III. Pacientes oncológicos

No caso de paciente oncológico que fará uso de drogas imunossupressoras, o ideal é vacinar antes de iniciar o tratamento. A vacina contra febre amarela está contraindicada para pacientes oncológicos e/ou em vigência de quimioterapia e por até pelo menos três meses após o encerramento da mesma.

IV. Transplante de Células Progenitoras da Medula Óssea

A indicação da vacina contra febre amarela se baseia na avaliação do estado imunológico do paciente e do risco epidemiológico. Pode ser administrada a partir de 24 meses após o transplante, se não houver GVHD e/ou recaída da doença de base.

V. Transplante de Órgãos Sólidos

A vacina contra a febre amarela está contraindicada no pós-transplante de órgãos sólidos em uso de drogas imunossupressoras.

b. Vacinação para o viajante internacional

Em maio de 2014, a Organização Mundial de Saúde aprovou alteração do anexo 7 da última edição de Regulamento Sanitário Internacional (RSI) publicada em 2005 modificando a recomendação de revacinações a cada 10 anos, para apenas uma dose ao longo da vida. Esta alteração entrou em vigor em junho de 2016, com a pronta adesão da quase totalidade dos países signatários do RSI. Os atestados emitidos passam a ter validade indeterminada. Porém, em território nacional, o Ministério da Saúde do Brasil manteve a recomendação de duas doses ao longo da vida, conforme descrito no Quadro 1.



Vigilância Epidemiológica

A redução do número dos casos silvestres e a manutenção da eliminação dos casos urbanos são os dois principais objetivos do controle da febre amarela no Brasil. A detecção oportuna da circulação viral do vírus da febre amarela é mais um objetivo da vigilância e que orienta as medidas de controle da doença.

✓ **Definição de caso humano**

a. 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 (PNH) ou isolamento de vírus em mosquitos vetores, nos últimos 15 dias, não vacinado contra febre amarela ou com estado vacinal ignorado.

b. Confirmado

I. Critério clínico-laboratorial

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

- Isolamento do vírus da febre amarela;
- 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 febre amarela.

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.

II. 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.



III. 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 (centros de vigilância epidemiológica das secretarias de saúde dos estados e municípios), 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).

ATENÇÃO! Caso o profissional de saúde receba ou fique sabendo de algum macaco morto encontrado pela população, orientar que todo macaco morto deve ser capturado e encaminhado (com urgência) para realização de exames. O serviço de captura é realizado gratuitamente por profissionais dos órgãos competentes definidos pelas secretarias de saúde locais.

✓ Vigilância de epizootias

A vigilância de epizootias de primatas não humanos (macacos) integra o programa de vigilância da febre amarela que visa a detecção oportuna da circulação viral, além de ser útil na delimitação das áreas de transmissão, orientando locais com populações sob risco. É o evento sentinela para intensificação das ações de vigilância, prevenção e controle para os moradores das áreas afetadas.

a. Definição de caso

Primata não humano (PNH) 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.

b. 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.

c. 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 local provável de infecção (LPI) pode reunir amostras indiretas para contribuir na investigação, tais como vetores para pesquisa de vírus, casos humanos sintomáticos ou indivíduos assintomáticos não vacinados, identificados na busca ativa.

d. Epizootia confirmada para febre amarela

- Por laboratório – resultado laboratorial conclusivo para a febre amarela em pelo menos um animal do local provável de infecção (LPI).
- Por vínculo epidemiológico – epizootia em primata associada a evidencia de circulação viral em vetores, outros primatas ou humanos no local provável de infecção (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).

e. Epizootia descartada para febre amarela

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



✓ **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 as áreas de transmissão, visando reduzir os índices de infestação para zero.

✓ **Estratégias de prevenção da reurbanização da febre amarela**

- Induzir a manutenção de altas taxas de cobertura vacinal em áreas infestadas por *A. aegypti* nas áreas com recomendação de vacina no país.
- Orientar o uso de proteção individual contra picadas de insetos das pessoas que vivem ou adentram áreas enzoóticas ou epizooticas.
- Eliminar o *A. aegypti* em cada território ou manter os índices de infestação muito próximos de zero.
- Isolar os casos suspeitos durante o período de viremia, em áreas infestadas pelo *A. 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.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. - Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Febre Amarela. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, Ministério da Saúde, 1999.



BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. - 3. ed. - Brasília. 2014.p 73-81.

BRASIL. Ministério da Saúde. 2014. Norma Informativa nº 143/CGPNI/DEVIT/SVS/MS/2014. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/HOTSITE/VIAJANTE/VACINAFEBREAMARELA.PDF>. Acesso em: 15 jan. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Parecer n. 05, de 2015/CGPNI/DEVIT/SVS/MS. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/HOTSITE/VIAJANTE/VACINAFEBREAMARELA.PDF>. Acesso em: 16 jan. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Situação Epidemiológica no Brasil. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/situacao-epidemiologica-dados-febreamarela>. Acesso em: 16 jan. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Série B. Textos Básicos de Saúde Cadernos de Atenção Básica, n. 22. Vigilância em Saúde - Zoonoses. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília. 2009.

CAVALCANTE, KRLJ; TAUIL, PL. Características epidemiológicas da febre amarela no Brasil, 2000-2012. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, 25(1):11-20, jan-mar 2016.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Yellow fever. Disponível em: <https://www.cdc.gov/yellowfever>. Acesso em: 15 jan. 2017.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. General Recommendations on Immunization. Disponível em <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/genrec.html>. Acesso em: 15 jan. 2017.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Yellow Fever Vaccine Booster Doses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR*, 2015, 64: 23. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6423a5.htm>. Acesso em: 15 jan. 2017.

COSTA, ZGA; ROMANO, APM; ELKHOURY, ANM; FLANNERY, B. Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil. *Rev Pan-Amaz Saúde*, v.2 n.1 Ananindeua mar. 2011; 2(1):11-26.

GOIÁS. NOTA TÉCNICA Nº 05/2016 - ORIENTAÇÕES SOBRE FEBRE AMARELA. Disponível em: http://www.saude.goiania.go.gov.br/docs/divulgacao/NOTA_TECNICA_05_FA_FINAL.pdf. Acesso em 19 jan. 2017.

JEAN K, DONNELLY CA, FERGUSON NM, GARSKE T. A Meta-Analysis of Serological Response Associated with Yellow Fever Vaccination. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2016;95(6):1435-1439.



MASCHERETTI M, TENGAN CH, SATO HK, SUZUKI A, SOUZA RP, MAEDA M, et al. Febre amarela silvestre: reemergência de transmissão no estado de São Paulo, Brasil, 2009. *Rev Saúde Pública*. 2013;47(5):881-9.

MONATH TP, VASCONCELOS PF. Yellow fever. *J Clin Virol*. 2015; 64:160-173.

RUBIN LG, LEVIN MJ, LJUNGMAN P, DAVIES EG, AVERY R, TOMBLYN M et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis* 2014;58: 309-18.

SÃO PAULO. Prefeitura do Município de São Paulo Secretaria Municipal da Saúde Coordenação de Vigilância em Saúde - COVISA. Alerta FEBRE AMARELA. Alerta 001/CCD/2017. São Paulo. 2017.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE MINAS GERAIS. Atualização sobre a investigação de casos suspeitos de febre amarela silvestre, Minas Gerais, 2017. Disponível em: http://saude.mg.gov.br/images/Atualiza%C3%A7%C3%A3o_FA_-_DVA_19jan2017_1.pdf. Acesso em 19 jan. 2017.

Sociedade Brasileira de Imunizações - SBIm / Sociedade Brasileira de Reumatologia - SBR. Guia de Imunização SBIm/SBR - Reumatologia 2014/2015. Disponível em: <http://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao>. Acesso em: 16 jan. 2017.

Sociedade Brasileira de Imunizações - SBIm, Sociedade Brasileira de Infectologia - SBI. Guia de Imunização HIV/AIDS. SBIm/SBI 2016/2017. Disponível em: <http://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/125/2016/10/guia-HIV-SBIm-SBI-2016-2017-160915a-bx.pdf>. Acesso em: 16 jan. 2017.

Sociedade Brasileira de Imunizações - SBIm. Calendário de Vacinações - Pacientes Especiais 2015/2016. Disponível em: <http://sbim.org.br/images/calendarios/calend-pacientes-especiais-sbim-161028-web.pdf>. Acesso em: 16 jan 2017.

TAUIL, PL. Controle da febre amarela no Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2010;44(3):555-8.

THOMAS, RE. Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease: current perspectives. *Drug Design, Development and Therapy*. 2016; 10: 3345-3353.

VASCONCELOS, P.F.C.; QUARESMA, J.; AZEVEDO, R.S.S.; MARTINS, L.C. Febre Amarela. In: LEÃO, Raimundo Nonato Queiroz (Coord.). *Medicina Tropical e Infectologia da Amazônia*. Belém. Ed. Samauma, 2013. p. 556-559.

World Health Organization. Yellow fever. Fact sheet. May 2016. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs100/en>. Acesso em: 15 jan. 2017.

World Health Organization. Yellow Fever. Disponível em: http://www.who.int/topics/yellow_fever/en. Acesso em: 15 jan. 2017.



- ❖ Consultores que participaram da elaboração desse documento: Dr. Alberto Chebabo, Dr. Edson Abdala, Dra. Helena Brígido, Dr. Jessé Reis Alves, Dr. Leonardo Weissmann, Dra. Lessandra Michelim, Dra. Priscila Rosalba D. de Oliveira, Dra. Raquel Silveira Bello Stucchi, Dr. Sergio Cimerman e Dra. Tânia do Socorro Souza Chaves, com a participação dos Comitês de Arboviroses, Imunizações e Medicina do Viajante, da Sociedade Brasileira de Infectologia.
- ❖ Em caso de dúvidas, entre em contato conosco pelo e-mail faleconosco@infectologia.org.br, pela nossa página no *Facebook* (facebook.com/SociedadeBrasileiradeInfectologia) ou procure o seu médico infectologista.

São Paulo, 19 de janeiro de 2017.

Sergio Cimerman

Presidente

Sociedade Brasileira de Infectologia