



FEBRE AMARELA - INFORMATIVO PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE
(atualizado em 13/02/2017)

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 da África, e pode ocorrer sob a forma de surtos e epidemias com impacto em saúde pública.

Resumo das recomendações

- Não é recomendada a vacinação contra febre amarela 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 de recomendação. Neste grupo, a vacina é recomendada para pessoas entre 9 meses e 60 anos de idade, desde que não sejam imunossuprimidas, gestantes, mulheres em lactação e pessoas com doença no tino (*ver texto para melhor discriminação dos grupos e exceções*).
- Quando não há possibilidade de vacinação de pessoas visitando áreas endêmicas, devem-se reforçar medidas de proteção como uso de repelentes e roupas impregnadas com permetrina.
- Não usar repelentes que tenham o DEET como princípio ativo em crianças com menos de 2 anos de idade. Os repelentes que têm como princípio ativo a icaridina podem ser utilizados em crianças a partir de 6 meses de idade, dependendo da concentração, conforme recomendação em bula.
- Como a doença na forma leve não cursará com icterícia nem manifestações hemorrágicas, devem-se considerar, em situações de surtos, casos suspeitos os indivíduos com febre, provenientes 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. **Todo evento suspeito deve ser prontamente comunicado (até 24 horas após a suspeita inicial) às autoridades locais competentes pela via mais rápida (telefone, fax, e-mail etc).**



Situação epidemiológica atual da febre amarela no Brasil

Em 2017, até às 13 horas do dia 10 de fevereiro, foram notificados ao Ministério da Saúde 1170 casos suspeitos de febre amarela, sendo que desses 847 estão em investigação, 93 foram descartados e 230 foram confirmados, nos estados de Minas Gerais (201), Espírito Santo (25) e São Paulo (4). A lista de municípios com casos de febre amarela pode ser acessada pelo link http://bit.ly/tabela_casos_fa.

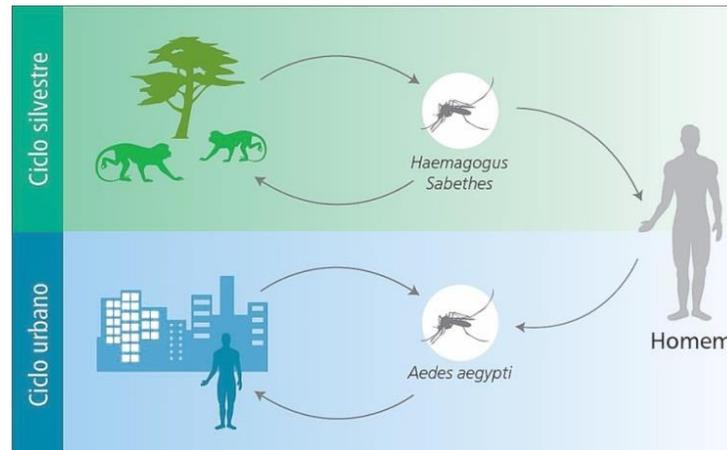
O perfil demográfico dos casos confirmados coincide com aquele geralmente observado nos surtos de febre amarela silvestre, com a maior parte dos casos em pacientes do sexo masculino e idade economicamente ativa, uma vez que esses indivíduos se expõem com maior frequência a áreas e situações de risco, sobretudo em decorrência de atividades laborais.

Do total de casos notificados, 186 evoluíram para óbito, sendo que 104 óbitos permanecem em investigação, 79 óbitos foram confirmados e 3 foram descartados. A taxa de letalidade entre os casos confirmados foi de 34,3%.

Breve histórico de transmissão da febre amarela no Brasil

O vírus da febre amarela apresenta dois ciclos epidemiológicos de transmissão distintos, silvestre e urbano, conforme a figura 1. Do ponto de vista etiológico, clínico, imunológico e fisiopatológico, a doença é a mesma nos dois ciclos. No ciclo urbano, a doença é uma antroponose, não se reconhecendo reservatórios animais de importância epidemiológica. O *Aedes aegypti* é seu principal vetor, tanto na América do Sul como na África. No ciclo silvestre, a febre amarela é uma zoonose, transmitida, no continente americano, por mosquitos de hábitos estritamente silvestres, dos gêneros *Haemagogus* (*H. janthinomys* e *H. albomaculatus*) e *Sabethes* (*S. chloropterus*). A principal fonte de infecção são primatas não humanos, principais hospedeiros e amplificadores do vírus, particularmente macacos dos gêneros *Allouata* (macaco guariba), *Cebus* (macaco prego), *Atelles* e *Callithrix*. Outros mamíferos podem ser reservatórios como alguns marsupiais e roedores. Os seres humanos não imunes podem, acidentalmente, se infectar, penetrando em áreas enzoóticas.

Figura 1. Ciclos epidemiológicos da febre amarela no Brasil.



Fonte: Guia de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde - 2016.

Os primeiros registros da doença no Brasil remontam a 1685, quando uma primeira epidemia da doença foi registrada em Recife (PE), tendo sido levada por uma embarcação vinda de São Tomé, na África. Neste período, a doença já atingia países da América 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 (BA) e se dissemina para outras capitais, inclusive a capital do Império, quando mais de quatro mil mortes foram registradas em 1850. Ressalta-se que, nessa época, a doença era descrita em 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 em uma lei de defesa sanitária do país. Antes mesmo de se conhecer o agente etiológico e a forma de transmissão, as principais medidas de controle constavam de desinfecção de navios, isolamento, quarentena, medidas sanitárias coletivas, como aterramento de valas e limpeza de esgotos.

O ciclo da febre amarela nesse 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. Nessa época, 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 (AC), 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. Na década de 1980, novas técnicas sorológicas facilitaram a detecção da doença e da atuação da vigilância e na década de 1990, 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.

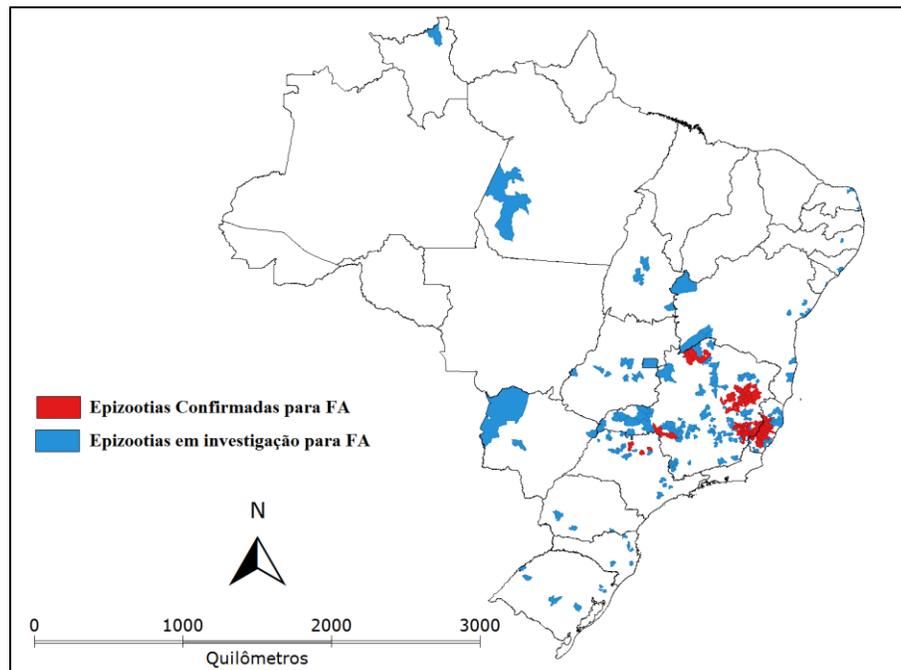
Observa-se aumento da incidência da febre amarela nos anos de 1984, 1993, nos intervalos entre 1999-2003 e nos anos de 2008 e 2009. O último surto da doença estendeu as áreas de recomendação da vacina especialmente nos estados de São Paulo e Rio Grande do Sul, onde os maiores números de casos foram registrados. Nesse período, casos no Paraguai e na 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, veem-se os locais em que epizootias foram registradas. O surto atual em Minas Gerais ocorre em áreas de fronteira com o estado do Espírito Santo, e há relatos de morte em casos humanos e de morte de primatas não humanos (PNH) em alguns municípios, incluindo a Região Metropolitana de Belo Horizonte (MG). 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 2. Distribuição geográfica das epizootias em primatas não humanos suspeitas de febre amarela notificadas à SVS/MS até 9 de fevereiro de 2017, às 13h, com data de ocorrência a partir de 1 dezembro de 2016, por município do Local Provável de Infecção (LPI) e classificação.



Fonte: Ministério da Saúde, 2017.



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% dos casos, 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 hepatorrrenal.

✓ 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, exceto 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

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.

Na forma maligna, ocorre toxemia abrupta, náuseas, icterícia, hemorragias diversas e encefalopatia. Em torno de 5 a 7 dias instala-se insuficiência hepatorrrenal e 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, incluída com outras doenças febris hemorrágicas, por meio do isolamento do vírus amarelo em células VERO ou clone C6/36. 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, que devem ser coletados preferencialmente dentro das primeiras oito horas após o óbito.

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

Quadro 1. Métodos diagnósticos da febre amarela.

Exame	Amostra	Quantidade	Nº de Amostras	Período de Coleta	Coleta
Sorologia	Sangue Total: Obtenção da amostra por punção venosa ou intracardiaca (óbitos)	Criança: 2-5mL Adulto: 10mL	1 ou 2	1ª Amostra: Após o 5º dias de início dos sintomas; 2ª Amostra: 14-21 dias após a coleta da 1ª amostra. Ou Amostra única: Após o 5º dias de início dos sintomas	Frasco estéril de plástico ou vidro com tampa de rosca.
Isolamento Viral	Sangue Total: Obtenção da amostra por punção venosa ou intracardiaca (óbitos)	Criança: 2-5mL Adulto: 10mL	1	Até o 5º dia após início dos sintomas	Tubo estéril de plástico com tampa de rosca a vácuo.
	Tecido: Fígado, rins, coração, baço, linfonodos. Obtenção da amostra por necropsia ou viscerotomia ou agulha de biópsia	Fragmento de 1 cm ³	1 fragmento de cada víscera	Logo após óbito, no máximo até 24 horas	Frasco estéril de plástico ou vidro com tampa de rosca, a fresco (sem adição de conservantes)
Histopatologia / Imunohistoquímica	Tecido: Fígado, rins, coração, baço, linfonodos. Obtenção da amostra por necropsia ou viscerotomia ou agulha de biópsia	Fragmento de 1 cm ³	1 fragmento de cada víscera	Logo após óbito, no máximo até 12 horas	Frasco estéril de plástico ou vidro com tampa de rosca, com solução de Formalina a 10% tamponada

Fonte: Ministério da Saúde - 2017.



b. Diagnóstico laboratorial inespecífico

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

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

Na análise urinária observam-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 que tenham o DEET como princípio ativo em crianças com menos de 2 anos de idade.
 - ✓ Os repelentes que têm como princípio ativo a icaridina podem ser utilizados em crianças a partir de 6 meses de idade, dependendo da concentração, conforme recomendação em bula.
 - ✓ 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.

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 sua resposta imunológica.

No momento, está indicada a vacina apenas para as pessoas que vivem ou viajam para as áreas de recomendação. A população que não vive na área de recomendação ou não vai se dirigir a essas áreas não precisa buscar a vacinação neste momento. Todas as pessoas que vivem nesses locais devem tomar duas doses da vacina ao longo da vida, seguindo orientações do quadro 2. A lista de municípios com indicação de vacinação, atualizada pelo Ministério da Saúde do Brasil, pode ser acessada pelo link: http://bit.ly/mun_vacina_fa.



Quadro 2. Recomendação para vacinação contra febre amarela para residentes em áreas endêmicas ou viajantes

Indicação	Esquema
Crianças de 9 meses a 4 anos, 11 meses e 29 dias de idade	1ª dose: 9 meses e 2ª dose (reforço): 4 anos (intervalo mínimo de 30 dias entre as doses). Se a criança não foi vacinada nas idades recomendadas (9 meses e 4 anos de idade), deverá comparecer no Serviço de Saúde o quanto antes para avaliação e vacinação; OBSERVAÇÃO IMPORTANTE: em situações de surto, vacinação é antecipada para os 6 meses de idade, devendo ser realizada uma segunda dose aos 9 meses e um reforço aos 4 anos de idade.
Pessoas acima de 5 anos de idade que receberam 1 dose da vacina antes de completar os 5 anos	Uma dose de reforço, mesmo depois de adulto (com intervalo mínimo de 30 dias entre as doses)
Pessoas acima de 5 anos de idade nunca vacinadas ou sem comprovante de vacinação	Uma dose da vacina e uma dose de reforço após 10 anos
Pessoas acima de 5 anos idade que receberam 2 doses da vacina	Imunizado
Pessoas com mais de 60 anos nunca vacinadas ou sem comprovante de vacinação	Apenas após avaliação médica
Gestantes (independente do estado vacinal)	Avaliar risco/benefício
Mulheres amamentando crianças <6 meses (independente do estado vacinal materno)	Contra-indicado. Em surtos, avaliar risco/benefício Se recebeu vacina, suspender aleitamento por 28 dias
Viajantes	Para viajantes internacionais: seguir as recomendações do Regulamento Sanitário Internacional; Para viagens dentro do país: vacinar 10 dias antes, no caso de 1ª vacinação. 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 pelo menos quatro semanas após a vacinação para doar sangue e/ou órgãos.

✓ **Eventos adversos:**

Os eventos adversos descritos pós-vacinação (EAPV) estão descritos no quadro 3.

Quadro 3. 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%	Notificação de abscessos ou lesões extensas	Não há contra-indicação
Manifestações gerais	Febre, mialgia e cefaleia por 1-2 dias	A partir do 3º dia	1-6% (menor em revacinados)	Notificar	Não há contra-indicação
Hipersensibilidade	Urticária, sibilos, laringoespasma, edema de lábio, hipotensão, choque	Menos de 2 horas	1,9-7,7: 1.000.000 vacinados	Notificar	Contra-indicada
Encefalite	Febre, torpor, meningismo, paresia, convulsões	7-21 dias	0,4-1,0: 1.000.000 doses	Notificar	Contra-indicada
Doença Viscerotrópica Aguda	Síndrome icterico-hemorrágica	Primeiros 10 dias	0,19-5,0: 1.000.000 doses	Notificar	Contra-indicada

Fonte: Adaptado do Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação - Ministério da Saúde - 2014.

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 o indivíduo 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, mialgias, icterícia, oligúria, instabilidade cardiovascular, insuficiência renal, insuficiência respiratória, hemorragias e necrose hepática.



- Estudos sobre eventos adversos sérios após a revacinação (dose de reforço) evidenciaram que 7% dos indivíduos, estavam recebendo a segunda dose da vacina. Dentre os que evoluíram para doença vicerotrópica, 3% haviam sido revacinados. Considerando tais riscos e a elevada imunogenicidade após 20 anos de aplicação de apenas uma dose da vacina (86%), a Organização Mundial da Saúde (OMS) e Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) aboliram a indicação da revacinação. Esses órgãos recomendam a revacinação para trabalhadores de saúde com alto risco de contaminação (profissionais de laboratório de pesquisa que manuseiam o vírus), indivíduos imunossuprimidos, com imunidade recuperada, que irão ou permanecerão, em área de risco e que receberam a primeira dose da vacina no período de imunossupressão. Da mesma forma as grávidas, que excepcionalmente receberam a vacina, devem ser revacinadas após a gravidez, respeitando-se as restrições do período de lactação.

✓ **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 pregressa 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 4 e 5. 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 4. Uso de medicamentos imunossupressores e intervalo de descontinuidade de tratamento para aplicação de vacinas atenuadas.

Medicamentos	Intervalo
Corticoides	4 semanas
Metotrexato	6 meses
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 e British Association of Dermatologists - 2017.

Quadro 5. Uso de medicamentos modificadores do curso da doença e intervalo de descontinuidade de tratamento para aplicação de vacinas atenuadas.

Medicamentos	Intervalo
Infliximabe	45 dias
Etanercept	25 dias
Golimumabe	70 dias
Certolizumabe	70 dias
Adalimumabe	70 dias
Abatacept	70 dias
Belimumabe	105 dias
Ustequinumabe	105 dias
Canaquinumabe	105 dias
Tocilizumabe	65 dias
Ritoximabe	6 meses
Tofacitinibe	24 horas

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 6. Parâmetros imunológicos para indicação de vacinas de vírus vivos atenuados em adultos vivendo com HIV/Aids.

Contagem de células CD4/mm ³	Recomendações
>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. Essa 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 2.

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.

Como a doença na forma leve não cursará com icterícia nem manifestações hemorrágicas, em situações de surto considerar caso suspeito o indivíduo febril, mesmo que não apresente esses sinais.

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 dez 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 pode se constituir em fonte de infecção.



Adotar ações emergenciais de eliminação do *A. 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 epizoóticas.
- 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. Anvisa. Resolução RDC nº 19, de 11 de abril de 2013. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0019_10_04_2013.html. Acesso em: 08 fev. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde: [recurso eletrônico]. 1. ed. atual. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/agosto/25/GVS-online.pdf>. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Acesso em: 09 fev. 2017.



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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. COES - Febre Amarela. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Febre Amarela. Informe - Nº 13/2017. Brasília. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Vigilância Epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. 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. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. NOTA INFORMATIVA Nº 02/2017. Brasília. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Situação Epidemiológica no Brasil. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/situacao-epidemiologica-dados-febreamarela>. Acesso em: 09 fev. 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.

British Association of Dermatologists. Immunisation Recommendations for Children and Adult Treated With Immune-Suppressing Medicines. Disponível em: <http://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?id=210&itemtype=document>. Acesso em: 10 fev. 2017.

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.



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.

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: 09 fev. 2017.



- ❖ Consultores que participaram da elaboração/revisão desse documento: Dr. Alberto Chebabo, Dr. Carlos Ernesto Ferreira Starling, Dr. Edson Abdala, Dra. Helena Brígido, Dr. Jessé Reis Alves, Dr. Kleber Giovanni Luz, 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, Infecções em Transplantados e Medicina de Viagem, 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.

Sergio Cimerman

Presidente

Sociedade Brasileira de Infectologia