

MANUAL DE VIGILÂNCIA

EPIDEMIOLÓGICA

DE FEBRE AMARELA

Brasília - 2004

“Quando de todos os lados só vemos preparativos de festa, montes de flores e hymnos de alegria para solennisar a tomada de posse da mais bella das conquistas do homem, confrange-se-nos deveras o coração quando nos saem pela frente moços de rosto carregado promptos a soltar a nota dissonante a despedaçar toda a synphonia do acto festivo. Nas minhas veias de velho sinto que corre um sangue muito vigoroso, desde que a questão da febre amarella deu um passo decisivo. Desapareceu a mancha negra do fundo do quadro: o Brasil já é outro. “Nem malária nem febre amarella!” Não mais separações intempestivas, não mais tanta viuvez, tantos orphans, tantas lágrimas! Em quanto importa a descoberta do papel transmissor do anopheles e do stegomya”.

Emílio Marcondes Ribas

(Trecho da conferência proferida em 1922, na Faculdade de Medicina da USP, 20 anos após a erradicação da febre amarela no Estado de São Paulo)

Índice

Apresentação

1. Introdução

2. Distribuição Geográfica e Aspectos Históricos 2.1 – No mundo

2.2 - Nas Américas

2.3 - No Brasil

2.4 - Sobre a Vacina

3. Aspectos Epidemiológicos

3.1 - Definição

3.2 – Áreas Epidemiológicas

3.3 - Formas Epidemiológicas

3.4 - Agente Etiológico

3.5 – Fonte de Infecção

3.6 - Vetor Reservatório

3.7 - Modo de transmissão

3.8 – Período de incubação

3.9 – Período extrínseco de incubação

3.10 – Período de transmissibilidade

3.11 – Suscetibilidade

3.12 – Imunidade

3.13 – Distribuição segundo tempo, espaço e pessoa

3.14 – Morbidade e letalidade

4. Aspectos Clínicos

4.1 – Indicadores de prognóstico

5. Patogenia e Patologia

6. Alterações Laboratoriais

7. Tratamento

8. Diagnóstico Diferencial

9. Diagnóstico Laboratorial

9.1 – Diagnóstico virológico

9.2 - Diagnóstico Sorológico

9.3 - Diagnóstico histopatológico

9.4 – Normas para coleta, rotulagem, conservação e transporte do material

10. Vigilância Epidemiológica

10.1 – Objetivos do sistema de vigilância epidemiológica da febre amarela

10.2 – Definições em febre amarela

10.3 – Processo de investigação em febre amarela

10.4 – Plano de contingência frente a uma epidemia instalada de febre amarela

11. Medidas de Controle de Rotina

11.1 – Medidas de controle vetorial

11.2 – medidas referentes ao hospedeiro

11.3 – Medidas Educativas

12. Recomendações Gerais

13. Bibliografia

APRESENTAÇÃO

A Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde apresenta o Manual de Vigilância Epidemiológica da Febre Amarela revisado, cujo conteúdo está voltado para fornecer informações técnicas para subsidiar a implementação das ações de vigilância, diagnóstico e controle da febre amarela no Brasil.

A saúde pública brasileira enfrenta atualmente um grande desafio. É necessário intensificar e aprimorar as ações de vigilância da febre amarela com a finalidade de detectar precocemente a circulação viral, se possível, antes mesmo de incidir em seres humanos, enquanto ainda atinge somente animais silvestres. É necessário ainda que as atividades de imunização alcancem altas coberturas, de forma homogênea, nas localidades da região enzoótica e também nas infestadas pelo *Aedes aegypti* fora daquela região.

Assim, esperamos que a ampla divulgação deste Manual nos serviços de vigilância das Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, contribua para uma melhor estruturação e implementação das ações, com vistas a reduzir a morbimortalidade por febre amarela no país.

JARBAS BARBOSA DA SILVA JÚNIOR
Secretário de Vigilância em Saúde

suas manifestações epizooticas e epidêmicas, a febre amarela pode extrapolar os limites geográficos assinalados e estender-se para o norte ou para o sul, até onde possa ser levada pelo mosquito.

2.1 - No Mundo

No passado, a febre amarela invadiu o sul da Europa e os Estados Unidos, quando as condições climáticas eram propícias para a proliferação do vetor. Na Ásia não existe referência de casos de febre amarela, embora o *Aedes aegypti* esteja presente, sendo importante vetor na transmissão do dengue e do vírus *Chikungunya* em zonas urbanas. Alguns autores têm levantado hipóteses para explicar esse fato, entre as quais, destacam-se: baixa competência das populações locais de *Aedes aegypti* e proteção cruzada fornecida pela hiperendemicidade do dengue (Monath, 2001).

Na África tropical, essa doença é enzoótica em macacos nas áreas florestais. Antes das campanhas de imunização em massa nesse continente ocorreram surtos urbanos em Lagos (Nigéria) em 1925/1926; em Accra (Ghana) em 1926/1927 e em 1937; em Banjul (Gâmbia) em 1934/1935. Uma epidemia de grande magnitude ocorreu no Sudão em 1940, quando 15.641 casos e 1.627 óbitos foram registrados numa população de 230.000 habitantes, com uma taxa de letalidade em torno de 10%. Estimativas baseadas em inquéritos sorológicos evidenciaram que aproximadamente 40.000 pessoas foram infectadas. A epidemia de maior magnitude foi registrada na Etiópia em 1960-1962, que afetou cerca de 100.000 pessoas com 30.000 óbitos. A Nigéria é um dos países que tem apresentado maior número de casos; no período de 1980 a 1998 foram notificados à OMS, 23.809 casos de febre amarela na África, dos quais, 21.449 (90,1%) na Nigéria.

Em 1998, o Grupo Técnico de Imunizações da Organização Mundial da Saúde (OMS)/UNICEF, na África, recomendou a inclusão da vacina contra febre amarela no esquema de vacinação (WHO Expanded Programme on Immunization - EPI) infantil dos 34 países de risco da África. Além desses, também foi incorporada recentemente (março de 2004) no EPI em outros 19 países. A WHO/AFRO (escritório regional da OMS na África) vem trabalhando com a Aliança Global para Vacinas e Imunização (GAVI) para assegurar que todos os países de risco incorporem a vacina da Febre Amarela no programa de imunização infantil e que um alto nível de cobertura seja alcançado.

2.2 - Nas Américas

Não se sabe se a febre amarela já existia no Novo Mundo antes das viagens de Colombo. Evidências levam a crer que tenha sido introduzida na América tropical através dos navios que faziam o tráfico de escravos. Presume-se que a epidemia febril que atacou os conquistadores espanhóis na Península de Yucatan, em 1648, tenha sido febre amarela. Durante os séculos XVIII e XIX e início do século XX, “a febre amarela foi o maior flagelo das regiões tropicais, fazendo inúmeras excursões estivais pelas zonas temperadas dos hemisférios boreal e austral, de tal modo que não há região no Continente Americano, que não tenha sido invadida, desde o sul, da Argentina ao Chile, até o norte, no Canadá” (Soper, 1942).

A febre amarela afetou principalmente imigrantes europeus recém-chegados, não imunes. No início do século XIX uma grande epidemia dizimou as expedições francesas enviadas ao Haiti para debelar uma rebelião. Na região do Caribe foram descritas 83 epidemias no

período de 1620 a 1900. Nos arredores de Havana (Cuba), o vírus permaneceu em atividade desde 1762 até o início deste século, quando Gorgas conduziu a erradicação do vetor.

Nos Estados Unidos era freqüente a ocorrência de casos da doença na costa do Golfo do México. Em 1905, foi registrado em Nova Orleans o último caso autóctone de febre amarela naquele país.

Por muitos anos acreditou-se que a transmissão da febre amarela se fazia através dos miasmas, do desenvolvimento espontâneo da doença nos navios negreiros e outras teorias. Foi Josiah Clark Nott (1804-1973) quem primeiro, em 1848, vagamente aventou a idéia de que a febre amarela poderia ser transmitida por mosquito. Mas o divulgador, quem primeiro a defendeu, foi o médico francês Louis Daniel Beaupérthuy que, em 23 de maio de 1854, relatou os fatos relacionados com a transmissão da febre amarela, em artigo publicado na “Gaceta Oficial de Cumaná”, nº 57, ano 4, Venezuela. Quase três décadas após, em 1881, Carlos Finlay defendeu a mesma teoria, incriminando o *Stegomyia fasciata*, hoje conhecido como *Aedes aegypti*, baseado em cuidadosas observações que, infelizmente, não receberam o crédito merecido, à época. Após a demonstração experimental, em 1901, pela Comissão Reed (Walter Reed, James Carroll, Jesse Lazear e Aristides Agramonte) de que a febre amarela podia ser transmitida de uma pessoa a outra pelo mosquito *Aedes aegypti*, ficou comprovada a teoria de Finlay.

A divulgação da descoberta desencadeou uma série de campanhas contra o mosquito nos países onde a febre amarela era um problema de saúde pública. Em Havana, Panamá, Santos, Rio de Janeiro, Equador, Peru, Colômbia, América Central e México e outros centros urbanos onde se adotou medidas de controle contra esse mosquito, as campanhas foram seguidas do completo desaparecimento da doença das vastas zonas tropicais americanas. Os últimos casos urbanos na região das Américas ocorreram em 1954, em Trinidad. Mais recentemente, em 1997, foram relatados seis casos em Santa Cruz de la Sierra, Bolívia, porém não reconhecidos oficialmente pelo governo boliviano.

A febre amarela continua confinada às matas das bacias dos rios Amazonas, Orinoco, Catatumbo, Atrato e Madalena, onde afeta pessoas não imunes. Na América do Sul, sete países notificaram casos nos últimos 14 anos: Bolívia, Brasil, Colômbia, Guiana Francesa (apenas 1 caso em 1998), Equador, Peru e Venezuela. Nesse período de 1990 a 2003 foram registrados 2.457 casos, com 1.196 óbitos e letalidade de 48,7%.

2.3 - No Brasil

A primeira epidemia de febre amarela urbana no Brasil ocorreu em Recife/PE, em 1685. No ano seguinte, a doença foi detectada na Bahia, onde causou uma epidemia de grandes proporções, com 25.000 casos e 900 óbitos. Em 1691, foi posta em prática oficialmente a primeira campanha sanitária no Brasil, em Recife /PE que resultou no controle e desaparecimento da doença. Após um longo período de silêncio que durou mais de 150 anos, a febre amarela reapareceu em Salvador/BA, em 1849 causando 2.800 mortes. Neste mesmo ano, ocorreu a primeira epidemia no Rio de Janeiro, que acometeu mais de 9.600 pessoas e registrou 4.160 óbitos. No período entre 1850 a 1899, a doença se propagou pelo país, seguindo os caminhos da navegação marítima e fluvial, o que levou à ocorrência de epidemias em quase todas as províncias do Império, desde o Amazonas até o Rio Grande do Sul.

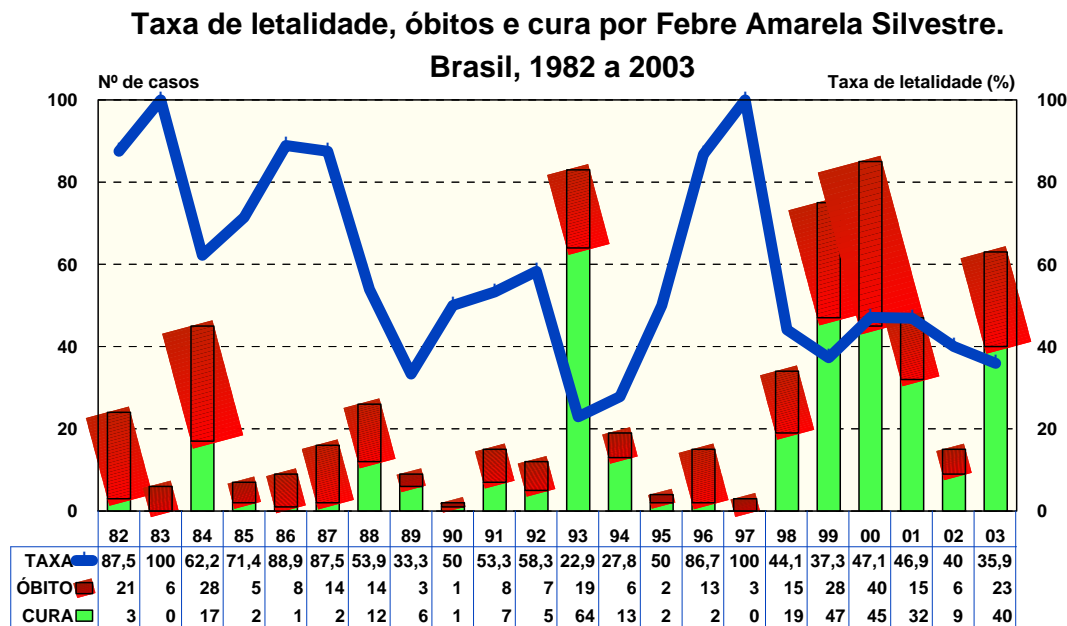
Em 1901, Emílio Ribas, diretor do Serviço Sanitário do Estado de São Paulo, com base na teoria de Finlay, promoveu na cidade de Sorocaba a primeira campanha contra a febre amarela, adotando medidas específicas contra o *Aedes aegypti*. Dois anos depois, em 1903, Oswaldo Cruz foi nomeado Diretor Geral de Saúde Pública e deu início à luta contra a doença, criando o Serviço de Profilaxia da Febre Amarela. Em 1909, a febre amarela foi considerada eliminada da capital do país (Rio de Janeiro).

Em 1920 foi diagnosticado o primeiro caso de febre amarela silvestre no Brasil, no sítio Mulungú, município de Bom Conselho do Papa Caça/PE. Mas somente em 1932 essa forma da doença foi reconhecida pela comunidade científica, com a ocorrência da primeira epidemia de transmissão silvestre, no Vale do Canaã, Espírito Santo. Nesse mesmo ano instituiu-se o Serviço de Viscerotomia, através de Decreto Federal (Dec. 21.434, de 23 de maio de 1932), que determinava a coleta de fragmento hepático em toda pessoa que houvesse falecido por doença febril com evolução de até 11 dias. A prática da viscerotomia prevaleceu até a década de 80, quando foi abandonada paulatinamente, sem que houvesse uma determinação específica por parte dos órgãos oficiais de saúde. Foi uma ferramenta de grande utilidade para a identificação do caminho do vírus amarílico através da selva.

A última epidemia registrada em um centro urbano ocorreu entre 1928 e 1929, no Rio de Janeiro, com a confirmação de 738 casos e 478 óbitos. A partir daí, a febre amarela urbana continuou a ocorrer de maneira pouco expressiva até 1942, quando foram registrados os três últimos casos no Acre, na cidade de Sena Madureira.

Nos últimos 50 anos algumas epidemias de febre amarela silvestre merecem destaque: a de maior magnitude ocorreu em 1952, com um registro de 221 casos, metade deles no Estado de São Paulo, 67 em Minas Gerais, 29 no Paraná e outros 20 casos em Goiás, Mato Grosso e Acre. A partir daí, têm ocorrido epidemias de menor magnitude, porém com grande impacto social e econômico. Em 1973, uma epidemia em Goiás envolveu 36 municípios na transmissão com 60 casos confirmados e 38 óbitos. Na década seguinte, em 1984, uma epidemia na Região Norte, teve um saldo de 45 casos e 28 óbitos. Entre 1993 e 1994 ocorreu uma Epidemia de febre amarela silvestre no Estado do Maranhão, envolvendo 4 municípios: Mirador, Barra do Corda, Esperantinópolis e Pastos Bons, com 87 casos, dos quais 12 foram a óbito. Em 1996 ocorreu um surto de febre amarela silvestre no Estado do Amazonas, com 14 casos e 12 óbitos. A partir de 1998, registrou-se uma sequência de surtos iniciados no estado do Pará, com 23 casos e 9 óbitos, continuando em 1999/2000 nos estados do Pará, Tocantins, Goiás e outros, finalizando com um registro de com 161 casos e 68 óbitos. Entre 2001 e 2003, ocorreram dois surtos em Minas Gerais, o primeiro na região centro oeste que contabilizou 32 casos e 16 óbitos; o segundo, na região nordeste do estado, no Vale Jequitinhonha (Alto Jequitinhonha), iniciou-se no final de dezembro de 2002, prosseguindo a transmissão em 2003, com o registro final de 63 casos e 23 óbitos. Na figura 2, abaixo, está representada uma série histórica de casos, óbitos e taxas de letalidade de febre amarela silvestre no Brasil no período de 1980 a 2003.

Figura 2.



Fonte: SVS/MS

2.4. Sobre a vacina

A descoberta da suscetibilidade do macaco *Rhesus* ao vírus da febre amarela, em 1927, por Stokes, Bauer e Hudson (membros da Comissão de Febre Amarela da Fundação Rockefeller na África Ocidental) conseguiu trazer o vírus ao laboratório e estabelecer métodos que permitiram o estudo da doença como infecção experimental. A partir dessa descoberta, a obtenção de um meio eficaz de vacinação contra a febre amarela passou a ser objeto de atenção por parte de numerosos investigadores.

Em 1937, logo após o desenvolvimento da cepa 17D, por Theiler e Smith, nos Laboratórios da Fundação Rockefeller e a constatação de sua capacidade imunogênica para o homem, uma quantidade desta cepa foi trazida para o Brasil.

No Brasil, com a finalidade de se obter uma metodologia que permitisse a produção da vacina em grande escala e por ser baixa a titulação então preparada por replicação do vírus *in vitro*, Smith e Henrique Penna desenvolveram e passaram a utilizar uma nova técnica de produção por inoculação do vírus 17D em ovos de galinha embrionados em desenvolvimento.

A produção da vacina contra a febre amarela pelo Instituto Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro, iniciou-se em março de 1937, e nesse mesmo ano foi usada pela primeira vez em maior escala durante o surto epidêmico de febre amarela ocorrido no município de Varginha/MG. Posteriormente, foi utilizada em programas de vacinação em outros estados brasileiros, com grande sucesso. A partir de então, a vacina passou a ser aplicada na área endêmica, de forma sistemática como a melhor alternativa para o controle da febre amarela no país.

Em abril de 1991, com a criação da Fundação Nacional de Saúde, a execução das atividades de vacinação passaram a ser de responsabilidade do Programa Nacional de Imunizações (PNI). As estratégias para a operacionalização passaram a ser estabelecidas em conjunto

com a Gerência Técnica de Febre Amarela e Dengue, levando em consideração a situação epidemiológica da doença. Em 1994, vacina foi introduzida no calendário básico de vacinação.

3. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

3.1 - Definição

A febre amarela é uma doença febril aguda, de curta duração (no máximo 12 dias) e de gravidade variável, cujo agente etiológico é um arbovírus do gênero *Flavivirus*. A forma grave caracteriza-se clinicamente por manifestações de insuficiência hepática e renal, que podem levar à morte.

3.2 - Áreas epidemiológicas

No início do século XX, quase toda a totalidade do território brasileiro era área de risco para febre amarela. Com o desaparecimento da modalidade urbana e a manutenção de casos humanos de transmissão silvestre, tem sido necessário avaliar constantemente as áreas com risco de transmissão da doença no país, considerando que o processo de circulação e manutenção do vírus é muito dinâmico. Neste sentido, o mais recente estudo epidemiológico, realizado em setembro de 2003, ao considerar aspectos epidemiológicos, ambientais e gerais, possibilitou a delimitação de quatro áreas epidemiologicamente distintas, caracterizando as áreas de matas onde o risco de infecção é maior e deve ser orientada a vacinação. (Figura 3):

- **Enzoótica ou endêmica** - área onde o vírus da febre amarela circula entre os hospedeiros naturais (principalmente macacos) e está presente na população culicidiana vetora. Os casos de febre amarela silvestre quase sempre são esporádicos e, às vezes se manifestam em forma de pequenos surtos, como consequência da presença de pessoas não imunes. Abrange os estados das regiões Norte, Centro-Oeste e o estado do Maranhão, com um total de 1.112 municípios e uma população de 29.327.171 habitantes (IBGE-2000).
- **Epizootica ou de Transição** - corresponde à área onde no início do século havia intensa circulação do vírus amarílico entre os hospedeiros naturais. No entanto, com o crescente processo de desmatamento, acredita-se que o nicho ecológico tenha sido alterado e nos últimos 30 anos a circulação viral tem sido evidenciada de forma esporádica no Estado de Minas Gerais. Abrange a área centro-sul do Piauí, oeste da Bahia, noroeste de Minas Gerais, São Paulo e Paraná, oeste de Santa Catarina e noroeste do Rio Grande do Sul. É formada por 1.149 municípios com uma população residente de 22.347.837 habitantes (IBGE –2000).
- **Indene de risco potencial** – corresponde a zonas contíguas às áreas de transição onde houve identificação recente da presença do vírus, têm ecossistemas semelhantes e apresentam maior risco para circulação do vírus da febre amarela. Fazem parte dessa nova área: centro-norte do Espírito Santo, a partir do Vale do Canaã, em direção norte, área de influência da Bacia do Rio Doce; sul da Bahia, abaixo do Rio Jequitinhonha e o sul de Minas Gerais. Compreende 268 municípios e uma população de 4.777.348 habitantes (IBGE-2000).

- **Índene** - corresponde à área onde não há circulação do vírus amarelo. Abrange os estados das regiões Nordeste, Sudeste e Sul. Compreende 14 estados, sendo que 7 deles estão parcialmente inseridos em área de risco para circulação viral. Possui 2.978 municípios e uma população de 109.660.162 habitantes (IBGE-2000).

Figura 3



3.3 - Formas epidemiológicas

A doença apresenta-se sob duas formas epidemiologicamente distintas: febre amarela silvestre e febre amarela urbana. Semelhantes dos pontos de vista etiológico, fisiopatológico, imunológico e clínico, as diferenças entre elas se referem à localização geográfica, espécie vetorial e tipo de hospedeiro.

A febre amarela silvestre é uma zoonose que ocorre em primatas não-humanos (macacos), o homem é infectado acidentalmente ao penetrar no ciclo enzoótico natural. Esta forma epidemiológica da doença é uma séria ameaça às populações rurais e um risco permanente para a introdução do vírus nas grandes cidades e pequenas localidades infestadas pelo *Aedes aegypti*.

Em intervalos cíclicos de cinco a sete anos, a febre amarela silvestre pode aparecer em surtos, conseqüentes a epizootias em macacos. Nestes animais, a doença manifesta-se periodicamente num intervalo suficiente para o surgimento de novas populações suscetíveis, após cada grande epizootia (Amaral & Tauil, 1983). Ao mesmo tempo, não havendo população símia disponível, o vírus mantém-se em mosquitos silvestres (vetores/reservatórios) e são transmitidos a novos hospedeiros visando à manutenção natural. Já na população humana, as epidemias podem não ser registradas regularmente em função de fatores que interferem na susceptibilidade aos vetores silvestres infectados, como é o caso de uma boa cobertura vacinal da população exposta ao risco (Amaral *et al.*, 1983)

ou de um Sistema de Vigilância Epidemiológica que não consegue identificar todos os surtos.

3.4 - Agente etiológico

O vírus amarelão é o protótipo do gênero *Flavivirus*, da família *Flaviviridae* (do latim *flavus* = amarelo). É um RNA vírus. Pertence ao mesmo gênero e família de outros vírus que causam doenças no homem, tais como o Dengue, o West Nile, o Rocio e a encefalite de St. Louis.

3.5 - Fonte de infecção

Na forma silvestre, os primatas não humanos são os principais hospedeiros do vírus amarelão, principalmente os macacos pertencentes aos gêneros *Cebus* (macaco prego), *Alouatta* (guariba), *Ateles* (macaco aranha) e *Callithrix* (sagui).

Os macacos *Alouatta*, assim como os *Callithrix* e *Ateles*, são muito sensíveis ao vírus e apresentam taxa de letalidade elevada. Já os *Cebus* infectam-se facilmente, mas apresentam baixas taxas de letalidade e geralmente desenvolvem imunidade.

Diversos mamíferos também são suscetíveis à doença, destacando-se os marsupiais e alguns roedores que funcionam possivelmente como reservatórios do vírus na natureza. Inquéritos sorológicos em áreas endêmicas e estudos durante epidemias têm mostrado a participação do gambá, porco espinho e do morcego no ciclo silvestre da doença. Contudo, a importância epidemiológica destes animais na manutenção da doença ainda não é conhecida.

Na forma urbana, o homem se constitui no único hospedeiro. Os animais domésticos não parecem ser suscetíveis ao vírus amarelão. A infecção experimental destes animais mostra baixo nível de suscetibilidade, embora os cães desenvolvam resposta febril após inoculação periférica. (Monath, 1988).

3.6 - Vetor reservatório

Nas áreas silvestres, os mosquitos do gênero *Haemagogus* (*Hg. janthinomys*, *Hg. albomaculatus* e *Hg. leucocelaenus*) e os do gênero *Sabethes* são os mais importantes na América Latina. No Brasil, a espécie *Hg. janthinomys* é a espécie que mais se destaca na manutenção do vírus. Esses mosquitos são primatófilos, isto é, têm preferência alimentar por sangue de macacos, tornando os primatas em amplificadores (produzindo altas viremias nos 6 primeiros dias de infecção) e disseminando, passivamente, o vírus (ao se deslocarem dentro de e entre florestas). Essas epizootias originam-se em uma localidade e migram por meio destes, enquanto houver macacos susceptíveis e mosquitos vetores em seu território, possibilitando a ocorrência de casos humanos acidentais, quando estes adentram as áreas completando a tríade mosquito infectado, macacos e humano suscetíveis. O *Hg. janthinomys*, uma vez infectado permanece assim por toda a vida (aproximadamente 3 meses) e pode manter o vírus por meio dos postura de ovos infectados. Suas fêmeas podem voar longas distâncias de até 11 km, inclusive entre áreas de florestas separadas por cerrados. Seus hábitos são diurnos e estritamente silvestres, vivem nas copas das árvores, onde habitam os hospedeiros, descendo às vezes ao solo na presença do homem ou quando a quantidade de macacos é pequena. O *Hg. albomaculatus* apresenta maior autonomia de vôo

que os demais vetores, por isso pode chegar ao domicílio ou peridomicílio para picar o homem. (Consoli, R. A.G.B, Oliveira, R.L. Principais Mosquitos de Importância Sanitária no Brasil no Brasil, Editora Fiocruz, 1994, RJ. 228p)

Na África, os vetores são mosquitos do gênero *Aedes*, particularmente o *Ae. africanus* e *Ae. simpsoni*. O primeiro é responsável pela transmissão na copa das árvores, principalmente entre macacos, enquanto o *Ae. simpsoni* é responsável pela transmissão da doença dos macacos para o homem, na África Oriental. Estudos apontaram que pelo menos 21 espécies de mosquitos africanos são capazes de transmitir o vírus da febre amarela (Hamon *et al*, 1971). Algumas espécies de *Aedes* (*Ae. furcifer*, *Ae. taylori* e *Ae. luteocephalus*) são importantes vetores nas áreas de savana na África Ocidental.

Nas áreas urbanas, o mosquito *Aedes aegypti* é o principal vetor em ambos os Continentes.

Em relação ao *Aedes albopictus*, ainda não se sabe qual o papel que ele pode desempenhar na transmissão da febre amarela. Por sua ampla valência ecológica, adaptando-se facilmente aos ambientes rural, urbano e peri-urbano, presume-se que possa servir de ponte entre os ciclos silvestre e urbano da doença (Monath, 1987). Estudos realizados em laboratório já demonstraram sua capacidade de transmitir o vírus amarelíco (Miller *et al.*, 1989).

Observação: Em função da posição central que os macacos ocupam no ciclo silvestre, estes não podem ser considerados como reservatórios do vírus, mas como hospedeiros, embora desempenhem o duplo papel de amplificadores e disseminadores da infecção. Devido à persistência do vírus em seu organismo por tempo mais longo do que nos macacos, os mosquitos seriam os verdadeiros reservatórios, além de vetores (WHO, 1986).

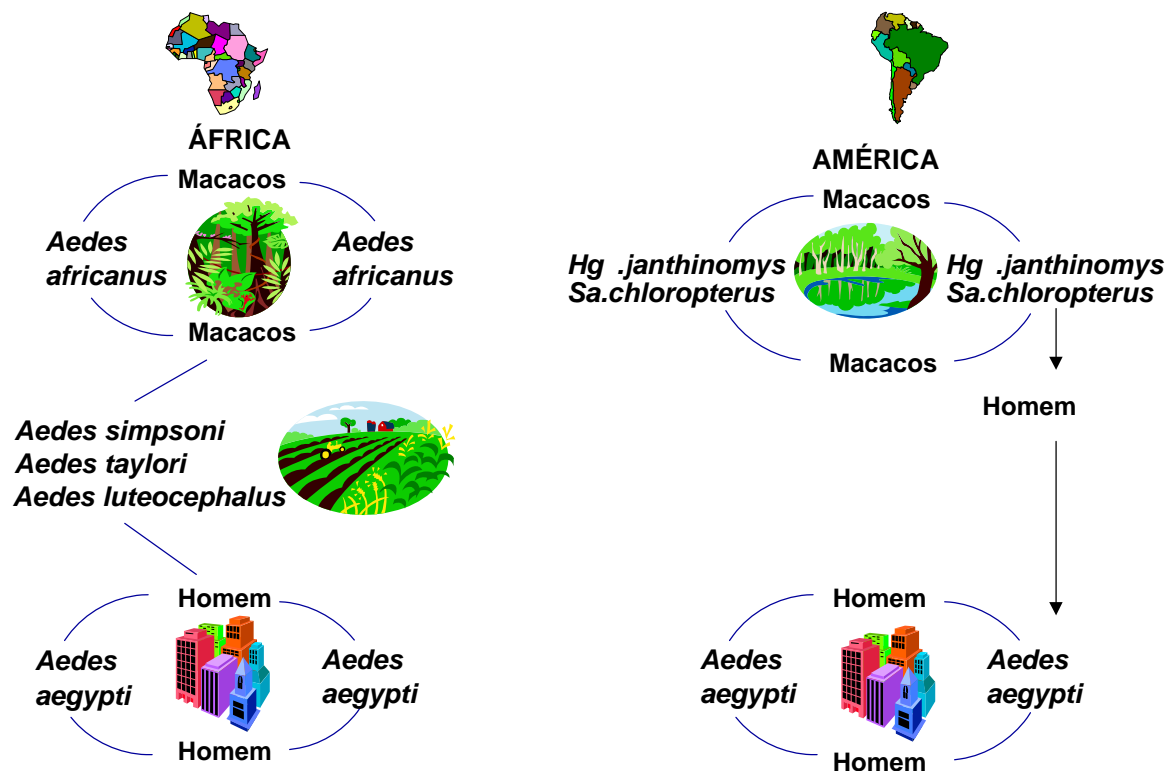
3.7 - Modo de transmissão

Na febre amarela silvestre, o vírus circula entre os macacos que, no período de viremia, ao serem picados pelos mosquitos silvestres lhe repassam o vírus. O homem susceptível infecta-se ao penetrar na mata e ser picado por mosquitos infectados e, desta forma, é inserido acidentalmente no ciclo de transmissão: **macaco → mosquito silvestre → homem.** (Figura 4)

Na febre amarela urbana, o vírus é introduzido no ciclo pelo homem em período de viremia. Ao ser picado pelo *Aedes aegypti*, este vetor torna-se infectado, passa pelo período de incubação extrínseca e estará apto a transmitir o vírus para outras pessoas susceptíveis, iniciando o ciclo de transmissão: **homem → *Aedes aegypti* → homem.**

Não se transmite por contágio direto, nem através de objetos contaminados.

Figura 4. Ciclo da Febre Amarela



O ciclo da febre amarela está representado esquematicamente na figura 4. No Continente Africano os padrões de transmissão envolvem três “zonas de transmissão”, relacionadas com o tipo de vegetação que refletem os padrões de chuva e determinam a abundância e distribuição dos mosquitos vetores e hospedeiros vertebrados: nas **zonas endêmicas**, de floresta equatorial, a atividade viral é baixa mas durante todo o ano ocorre transmissão enzoótica entre macacos e mosquitos *Aedes africanus*. Nas regiões de savana úmida e semi-úmida, conhecidas como zona intermediária de transmissão ou **zona de emergência**, nas proximidades das áreas endêmicas, é habitual a transmissão homem a homem através de mosquitos silvestres do gênero *Aedes*, em pequenas aldeias ou glebas de cultivo agrícola e de pastoreio. Esse padrão africano não tem sido observado de forma explícita no Brasil.

3.8 - Período de incubação

Varia de 3 a 6 dias após a picada do mosquito infectante. Algumas infecções produzidas em laboratório apresentaram um período de incubação de até 10 dias.

3.9 - Período extrínseco de incubação

É o tempo entre a infecção do mosquito vetor e o momento a partir do qual ele se torna infectante. Esse período é de 9 a 12 dias e é tanto menor quanto maior for a temperatura (variando de 12 dias, a 18°C, até 2 dias a 30°C; abaixo de 18°C a transmissão é muito reduzida). Uma vez infectado, o mosquito assim permanece durante toda a vida.

3.10 - Período de transmissibilidade

Começa um dia antes do início dos sintomas e vai até o terceiro ou quarto dia de doença, o que corresponde ao período de viremia (período em que o vírus permanece no sangue).

3.11 - Suscetibilidade

É universal. Desconhece-se maior ou menor resistência em relação a cor, sexo ou idade.

3.12 - Imunidade

Imunidade ativa: a doença confere imunidade ativa natural, permanente, não se conhecendo recidivas. A vacina confere imunidade ativa artificial por um período mínimo de 10 anos e deve ser administrada a partir dos 9 meses de vida.

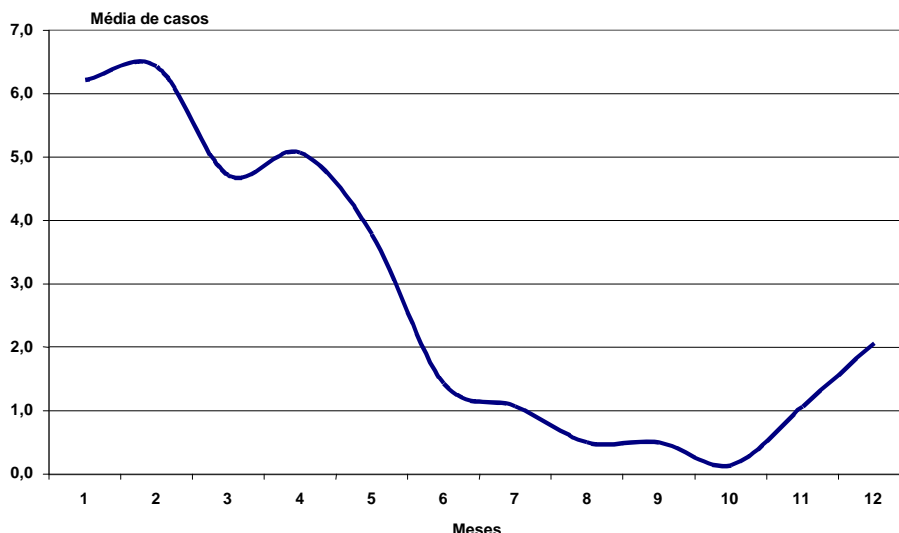
Imunidade passiva natural: lactentes filhos de mães imunes podem apresentar imunidade passiva até o 6º mês de vida.

3.13 - Distribuição segundo tempo, espaço e pessoas

- **Tempo**

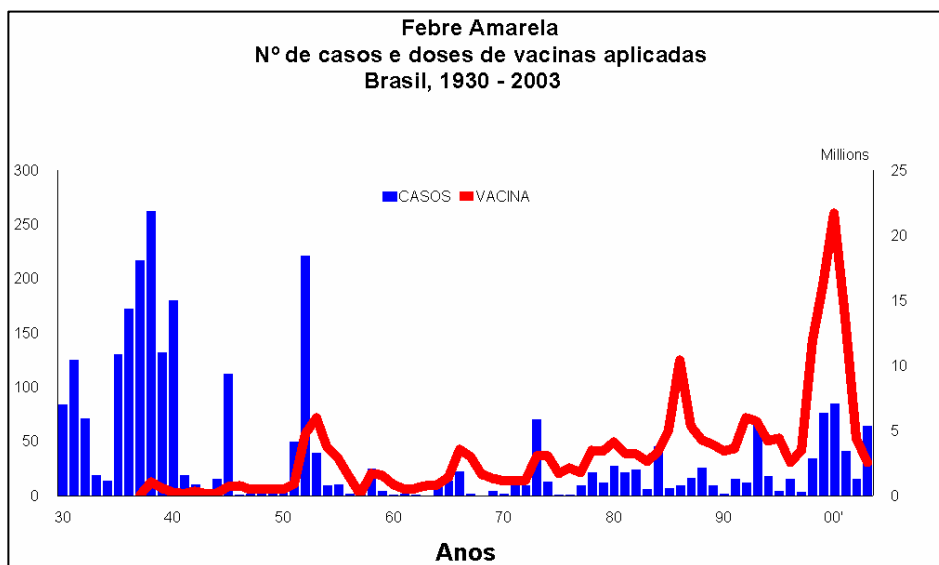
A doença ocorre com maior frequência no final da temporada de chuvas, quando a densidade da população vetorial é elevada e as pessoas se dedicam a atividades relacionadas a ambiente de matas. A distribuição sazonal dos casos difere de um país para outro, segundo a latitude e outros fatores que afetam o começo da temporada de chuvas. No Brasil, a análise da série histórica revela oscilações periódicas e regulares, prevalecendo entre os meses de janeiro a junho, que correspondem à temporada de chuvas na área enzoótica (Figura 5).

Figura 5. Média mensal de ocorrência dos casos de febre amarela silvestre. Brasil, 1990 a 2003.



Intervenções pontuais, como vacinação em massa ou mesmo intensificação da vacinação de rotina, influenciam a tendência geral da ocorrência da febre amarela, de forma decrescente. Esse impacto foi evidente a partir do advento da vacina, em 1937, havendo uma queda importante do número de casos da doença (Figura 6).

Figura 6



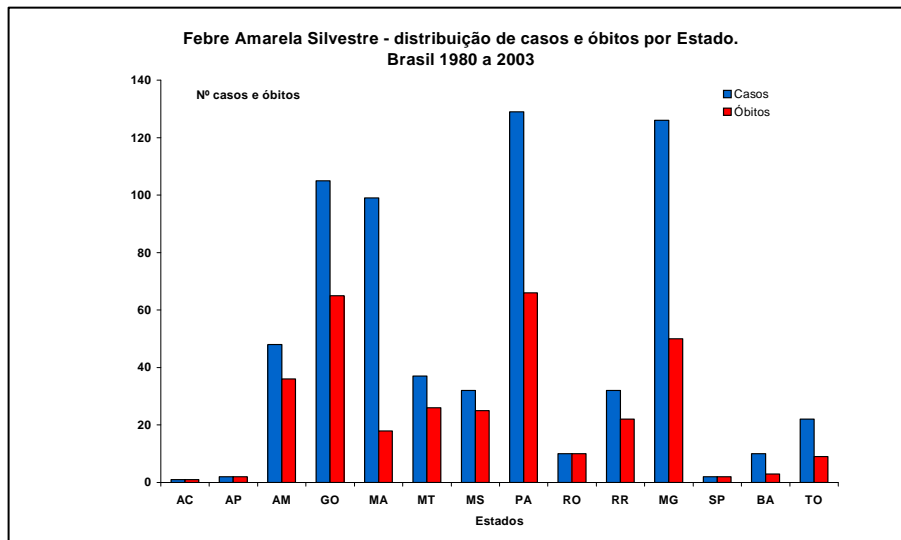
• Espaço

Conforme já mencionado, a doença é própria da região de matas onde circula o vírus amarelo. Entretanto, a forma urbana pode ocorrer em qualquer localidade desde que exista população humana susceptível, presença do *Aedes aegypti* e introdução do vírus.

No Brasil, após a eliminação da modalidade urbana, a febre amarela tem se manifestado mais frequentemente nos estados das regiões norte e centro-oeste, áreas mais propícias à circulação do vírus. Entretanto, no período de 1980 a 2003, extrapolou por várias vezes as fronteiras endêmicas, reaparecendo em estados silenciosos há cerca de cinquenta anos, como a Bahia, São Paulo e Distrito Federal e com manifestações epidêmicas no Estado de Minas

Gerais. A figura 7 mostra a distribuição de casos e óbitos por estado nesse período. Observa-se que o maior número de casos ($n = 129$) ocorreu no Pará, seguido de Minas Gerais ($n = 126$), Goiás ($n = 105$) e Maranhão ($n = 99$).

Figura 7.



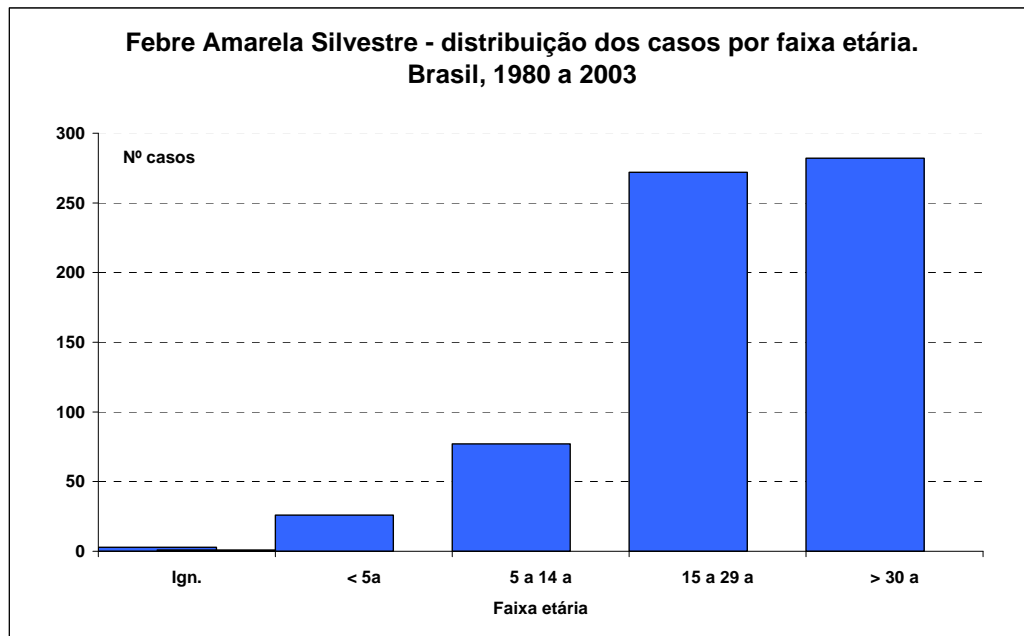
- **Pessoas**

Figura 8

A maioria dos casos se verifica entre adultos de 15 a 40 anos de idade (Figura 8). A frequência nesta faixa etária pode ser explicada por ser a faixa economicamente ativa e, portanto, maior exposição ocupacional durante as atividades agrícolas e outras relacionadas ao ambiente silvestre, tais como: agricultores, caminhoneiros, pescadores, desflorestadores, caçadores, turistas, etc.

Em relação ao sexo, os homens são afetados com uma frequência quatro vezes maior do que as mulheres. Do total de 660 casos confirmados no Brasil no período de 1980 a 2003, 517 eram do sexo masculino e 143 do sexo feminino. A preferência pelo sexo masculino pode ser explicada pela resistência para se vacinar, bem como maior exposição por atividades ocupacionais ou lazer, diferente das mulheres que, por terem o hábito de levar as crianças às salas de vacinação, têm maior acesso à informação e à vacina

Figura 8



3.14 - Morbidade e Letalidade

Inquéritos realizados após surtos da doença têm evidenciado que até 90% da população apresenta anticorpos recém adquiridos, demonstrando que muitas infecções passam despercebidas. Na prática, existe muita dificuldade de identificação das formas leves e moderadas, exceto em situações de surtos. A letalidade observada nas formas graves, que apresentam quadro clínico exuberante, pode chegar a 50% ou mais, entretanto, quando se consideram todas as formas clínicas da doença, essa taxa não ultrapassa 5% a 10%.

No Brasil, no período de 1980 a 2003, foram confirmados 660 casos da doença, dos quais 337 foram a óbito, evidenciando uma taxa média de letalidade de 51,1%, com variação de 24,1% até 100%. A menor taxa encontrada nesse período foi registrada no ano de 1993, quando importante surto ocorreu em quatro municípios do Maranhão e uma busca ativa de casos suspeitos acompanhada de coleta de amostra de soro foi capaz de identificar muitos casos oligossintomáticos (ao todo foram 74 casos e 11 óbitos). Nesse surto específico, a letalidade foi de 14,9%. A taxa encontrada para o país atingiu 24,1% em função da ocorrência de 9 casos em outros estados, todos com evolução para óbito.

4. ASPECTOS CLÍNICOS

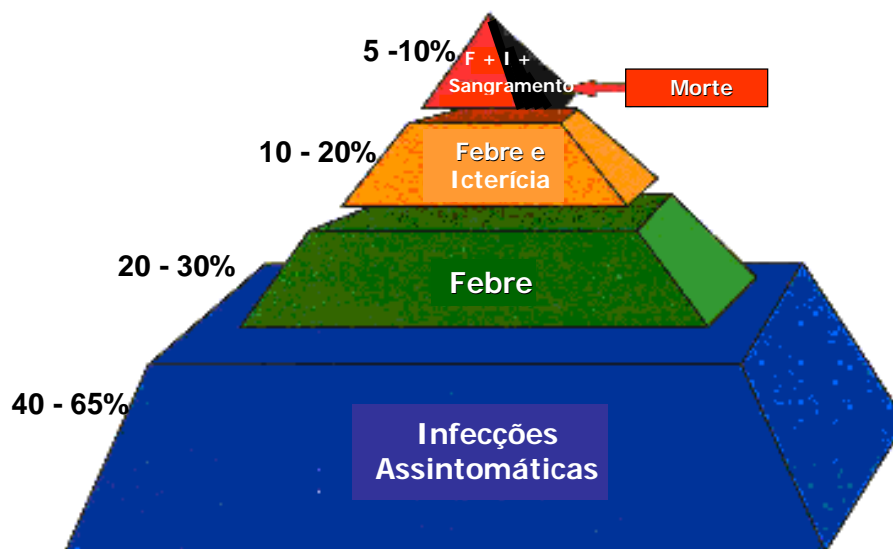
Os fatores que influem na gravidade clínica da febre amarela não estão claramente identificados, entretanto devem ser considerados:

- As diferenças entre as cepas dos vírus
- A quantidade dos vírus infectantes
- A exposição anterior a outros flavivírus
- Possíveis determinantes genéticos individuais que regulam a relação vírus X hospedeiro

A febre amarela tem um espectro clínico muito amplo, podendo apresentar desde infecções assintomáticas e oligossintomáticas até quadros exuberantes com evolução para a morte, nos quais está presente a **tríade clássica que caracteriza a falência hepática da febre amarela: icterícia, albuminúria e hemorragias**. A “pirâmide da febre amarela” elaborada pela OMS (Figura 9) permite uma visualização mais clara desse espectro clínico. O número de casos das formas leves e moderadas representa 90% de todos os casos da infecção. Já as formas graves são responsáveis pela quase totalidade dos casos hospitalizados e fatais, representando 5 a 10% do número total de casos.

Figura 9.

Pirâmide da febre amarela: manifestações clínicas



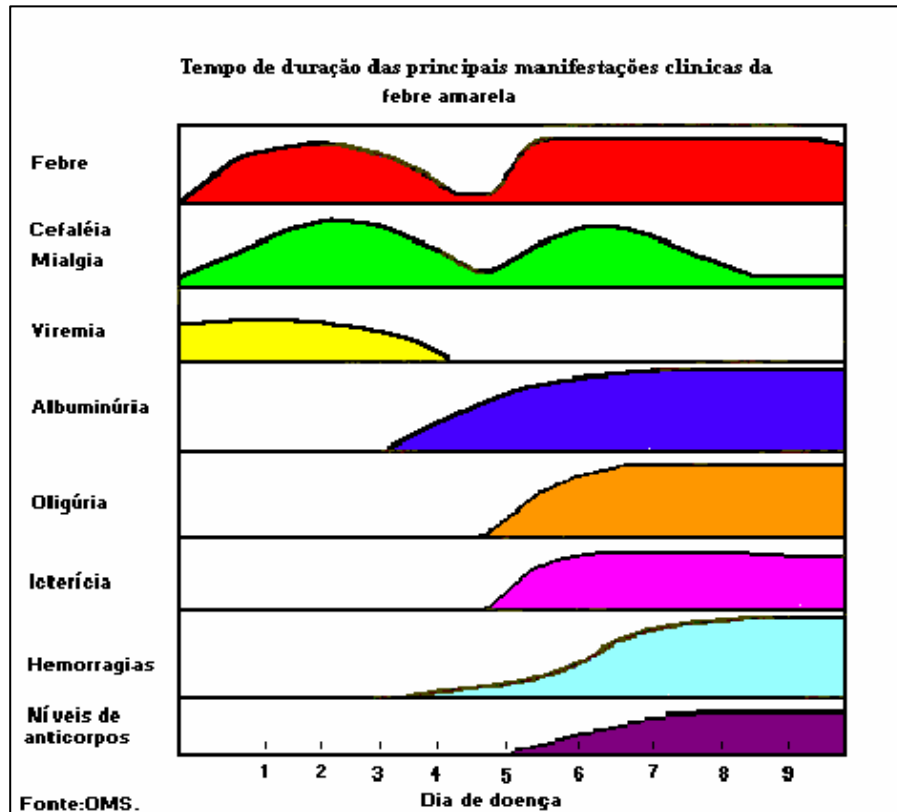
Fonte: OPAS/OMS

A forma clássica é caracterizada por apresentar um quadro clínico bifásico (Figura 10). As duas fases são separadas por um curto período de remissão. A viremia ocorre durante a primeira fase, quando o quadro clínico é inespecífico e corresponde às formas leves e moderadas.

A primeira fase é caracterizada pelas formas leves e moderadas. De um modo geral, os sintomas da forma leve restringem-se a febre moderada de início súbito, acompanhada ou não de cefaléia, mal-estar e tontura. Esse quadro tem duração rápida, de algumas horas a dois dias, com evolução espontânea para cura. Na forma moderada o quadro clínico inicia-se de maneira abrupta, com febre alta e cefaléia intensa, congestão conjuntival, dores musculares, náuseas e vômitos, prostração e às vezes, calafrios. Inicialmente o pulso é rápido, mas por volta do segundo dia de doença é comum apresentar-se lento em relação à temperatura (sinal de Faget). Icterícia leve pode aparecer nesta forma. Entretanto, entre 48 a 72 horas após o início dos sintomas, uma elevação das aminotransferases séricas pode preceder o aparecimento da icterícia. Essa primeira fase da doença é chamada de “*período de infecção*” e corresponde ao período de viremia, podendo durar de 2 a 4 dias.

Geralmente, em torno do 3º dia de doença pode haver remissão do quadro, com desaparecimento de febre e dos demais sintomas, caracterizando o “*período de remissão*”, que dura de poucas horas até 1 ou 2 dias, geralmente 24 horas. A partir daí, o caso pode evoluir para cura ou para a segunda fase.

Figura 10



A segunda fase ou “*período de intoxicação ou de localização*” corresponde às formas graves. Sua duração varia de 3 a 8 dias. Nesta fase o vírus deixa a circulação sanguínea e localiza-se no fígado, baço, linfonodos e outros órgãos e, em consequência, o curso da doença vai refletir disfunções nesses órgãos e sistemas. Caracteriza-se pelo reaparecimento da febre, que se mantém elevada, dor epigástrica, diarreia e vômitos. Surge também icterícia (do tipo verdínica). A tendência hemorrágica é manifestada ao nível do tubo digestivo como hematêmese (vômitos com aspecto de “borra de café”, típicos da febre amarela), melena, sangramentos na pele (petéquias e equimoses); nos casos mais graves podem surgir hemorragias de vias aéreas superiores e até mesmo o ouvido, nos locais de punção venosa e de injeções intramusculares e através da urina (hematúria). Pode-se observar metrorragia nas mulheres.

Em torno de 5º ao 7º dia instala-se a insuficiência renal, marcada por albuminúria, diminuição do volume urinário (oligúria) e, se não for devidamente tratada, o paciente evolui com um quadro de anúria, conseqüente à instalação de necrose tubular aguda. Alguns pacientes com a forma grave que sobrevivem à fase hepática aguda morrem posteriormente em conseqüência de necrose tubular aguda.

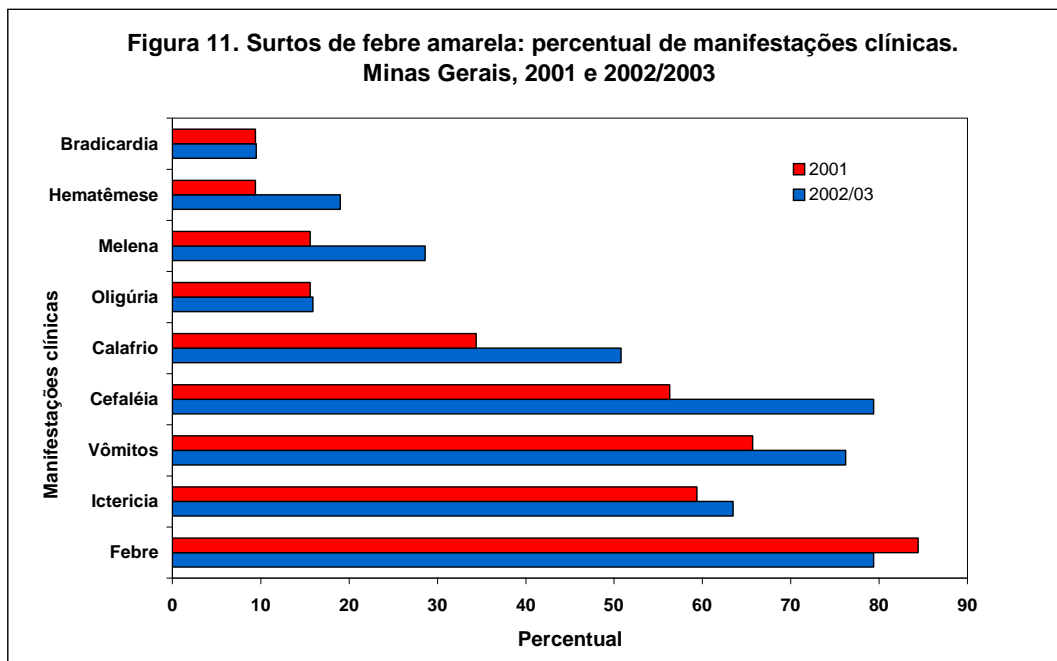
Ao exame físico, destacam-se a prostração, sinais de desidratação, dor epigástrica intensa que dificulta a palpação, com hepatomegalia moderada. O paciente pode apresentar tendência à bradicardia em presença de hipotensão. Podem ser observadas alterações eletrocardiográficas, como o prolongamento dos intervalos PR e QT. Entre os eventos que precedem a morte podem ser observadas alterações do ritmo respiratório (respiração de Cheyne-Stokes), soluços intratáveis, acidose metabólica, hipercalemia, hipoglicemia e hipotermia. Pode haver também comprometimento do sensorio, com obnubilação mental, delírio, torpor e, na fase final, evolução para coma.

O óbito costuma ocorrer após o 6º ou 7º dia do início dos sintomas, raramente após o 10º dia, quando parte dos doentes evolui para a cura espontânea.

A convalescença costuma ser rápida e a recuperação completa, mas ocasionalmente pode ser prolongada acompanhando-se de severa astenia por uma a duas semanas. Às vezes ocorrem complicações, como pneumonia bacteriana e sepse associada com a recuperação da necrose tubular aguda. Muito raramente podem ocorrer óbitos tardios após a convalescença, atribuídos a miocardite, arritmia ou falência cardíaca, porém não estão bem documentados (Kirk, 1941). Em alguns casos, elevação das aminotransferases e icterícia podem persistir por meses.

Podem ocorrer formas atípicas fulminantes, levando à morte precoce em 24 a 72 horas após o início da doença. O quadro clínico é de início abrupto, predominando a insuficiência renal com discreta ou mesmo ausência de comprometimento hepato-renal, não havendo evolução bifásica. O prognóstico é grave, registrando-se alta letalidade, mesmo em regime de terapia intensiva. Esses quadros têm sido observados na África, porém são raros.

Nos surtos de febre amarela silvestre ocorridos em 2001 e 2002/2003, no Estado de Minas Gerais, foram observadas as seguintes manifestações clínicas, respectivamente: febre (84,4% e 79,4%); icterícia (59,4 e 63,5%); vômitos (65,7 e 76,2%); cefaléia (56,3 e 79,4%); calafrio (34,4 e 50,8%); oligúria (15,6 e 15,9%); melena (15,6 e 28,6%); hematêmese (9,4% e 19,0%) e bradicardia (9,4% e 9,5%), conforme observado na Figura 11. Vale ressaltar que os casos afebris são resultantes de busca ativa durante as investigações.



4.1. Indicadores prognósticos

Algumas características clínicas da febre amarela se relacionam com grande probabilidade de morte (OPS, 1987):

- Rápida progressão do período de intoxicação e aumento acelerado da bilirrubina sérica;
- Diátese (tendência) hemorrágica grave e aparecimento de coagulação intravascular disseminada;
- Insuficiência renal causada por necrose tubular aguda;
- Aparecimento precoce de hipotensão;
- Choque;
- Coma e convulsões;

Os níveis séricos das transaminases, juntamente com os da uréia e creatinina, são importantes indicadores laboratoriais da gravidade da doença.

Por outro lado, os níveis das bilirrubinas direta e indireta, colesterol e fosfatase alcalina, embora constantemente elevados, não guardam correlação com a evolução clínica da doença, não se prestando, portanto, para indicação prognóstica.

Classificação sintética do quadro clínico da Febre Amarela

Períodos	Forma de apresentação	Quadro clínico	Duração média
Infeccioso ou Congestivo	Leve ou Frusta	Febre discreta e cefaléia, às vezes tontura e mal-estar de evolução fugaz	Algumas horas a 2 dias
	Moderada	Febre alta e cefaléia de início abrupto, náuseas, vômitos, calafrios, mialgias, prostração, congestão conjuntival, icterícia leve e sinal de Faget (pulso lento e temperatura elevada)	De 2 a 4 dias
Remissão			Poucas horas a 2 dias
Toxêmico	Grave	Exacerbação dos sintomas descritos nas formas anteriores; dor epigástrica, diarreia e vômitos com aspecto de “borra de café”; oligúria e anúria; sintomas de insuficiência hepática evidenciados pela icterícia, melena, hematêmese; outras manifestações hemorrágicas (epistaxes, gengivorragias, otorragias, sangramentos nos locais de punção venosa)	De 3 a 8 dias

5. PATOGENIA E PATOLOGIA

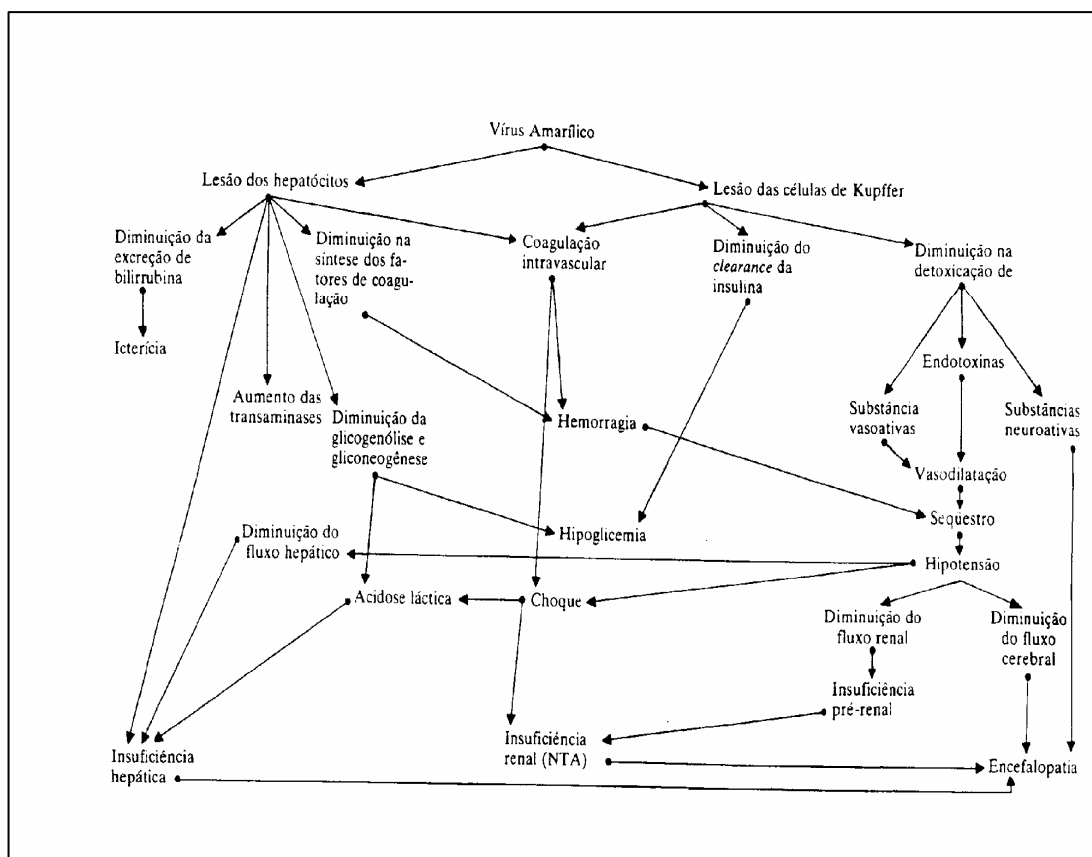
Os conhecimentos sobre os aspectos patogênicos da febre amarela baseiam-se em estudos experimentais em macacos e nas alterações morfológicas observadas em casos humanos fatais. Nos seres humanos as alterações histopatológicas são muito semelhantes às observadas em macacos.

Duas propriedades são inerentes à virose do tipo selvagem da febre amarela: *viscerotropismo* (habilidade de causar viremia, infectar e causar danos no fígado, baço, rins e coração) e *neurotropismo* (habilidade de infectar o parênquima cerebral e causar encefalite). Em roedores, como hamsters e camundongos, o vírus é principalmente neurotrópico e o único órgão que apresenta replicação viral é a glândula adrenal (Theiler, 1951). Em laboratório, observou-se a ação neurotrópica do vírus (encefalite) em roedores após inoculação intracerebral, intranasal ou intraocular. Na natureza, somente seres humanos e primatas não humanos desenvolvem infecções viscerotrópicas (Monath, 2003).

No homem, após a introdução do vírus na circulação pela picada do mosquito, em poucas horas o vírus atinge os gânglios linfáticos regionais, onde se multiplica silenciosamente nas células do sistema reticuloendotelial. Posteriormente, com a liberação das partículas virais pelas células, ocorre viremia, que corresponde clinicamente ao início dos pródromos da doença e, em particular, com a febre. Através da corrente sanguínea o vírus atinge e localiza-se no fígado, rins, coração, sistema nervoso central, pâncreas, baço e demais órgãos linfóides. A intensa multiplicação do vírus nos órgãos atingidos produz necrose seletiva das células de origem epitelial com escassa reação inflamatória. As lesões tissulares são mais proeminentes no fígado e nos rins, com destruição de grande quantidade de células parenquimatosas.

As disfunções orgânicas são causadas diretamente pelo vírus amarelo ou são decorrentes de reações secundárias desta agressão. Nos casos fatais, a agressão ao organismo é de caráter universal, havendo comprometimento simultâneo, em maior ou menor grau, de praticamente todos os órgãos. A hemorragia e a congestão vascular intensa são as alterações mais constantes (Figura 12).

Figura 12. Gênese das principais manifestações clínicas da Febre



Fonte: MONATH, TP. 1984. In VERONESI, *Doenças Infecciosas e Parasitárias*. 8ª ed. cap. 21, 1991.

Patologia

Ao exame macroscópico, nota-se coloração amarela da pele e mucosas, bem como manchas equimóticas, às vezes extensas. Nas cavidades torácica e abdominal observa-se aumento dos líquidos pleural e ascítico, que freqüentemente apresentam coloração amarela intensa. No tubo digestivo, principalmente no estômago e intestino delgado, observa-se a presença de sangue, além de lesões petequiais na mucosa ou mesmo pequenas erosões. A vesícula biliar apresenta-se distendida devido ao grande volume de sangue e, freqüentemente, ultrapassa o gradil costal. Na bexiga observam-se sufusões hemorrágicas da mucosa, com áreas de franca hemorragia. Os achados histopatológicos, mesmo no fígado, onde são mais intensos, raramente apresentam caráter maciço, ressaltando uma nítida desproporção entre a gravidade das manifestações clínicas e as alterações morfológicas encontradas nas necrópsias.

Fígado: na febre amarela é o órgão mais afetado. À macroscopia mostra-se, em geral, pouco aumentado de volume, sendo bastante raro o aspecto de atrofia aguda. Apresenta consistência suave e cor variável, predominando o tom amarelo, principalmente após escoamento do sangue. Observam-se ainda focos hemorrágicos subcapsulares e parenquimatosos.

No fígado encontram-se as alterações histopatológicas características da doença: a necrose mediozonal dos lóbulos hepáticos, esteatose e degeneração eosinofílica dos hepatócitos.

- Necrose medio-zonal: caracterizada pela necrose dos hepatócitos na zona média do lóbulo hepático e zona 2 do ácino de Rapaport, sem acometimento das células que circundam a veia central, não havendo distorção da arquitetura lobular. Nos casos graves, a necrose é caracterizada pela destruição de grandes zonas do fígado.
- Degeneração eosinofílica de hepatócitos: resulta na formação dos *corpúsculos de Councilman*, de localização citoplasmática e dos *corpúsculos de Margarino Torres*, intranucleares. Estes corpúsculos consistem em material amorfo, protéico e desprovido de partículas virais. Na verdade, denotam a lesão hepatocítica sob a forma de “apoptose”.
- Esteatose: a infiltração de lípidos no citoplasma de hepatócitos, é uma alteração constante na febre amarela, principalmente nas fases mais tardias e, para alguns pesquisadores, o diagnóstico não poderia ser feito na ausência desta.

Entre as de menor importância estão:

- reação inflamatória mínima: pode haver hipertrofia das células de Kupffer e dilatação sinusoidal com preservação da estrutura reticular.

Os corpúsculos de Councilman são típicos da febre amarela, mas não patognomônicos, pois também podem ser encontrados na hepatite viral, queimaduras graves, infecções por *Plasmodium falciparum*, mononucleose infecciosa, doença de Kyasanur e outras febres hemorrágicas.

Rins: à macroscopia apresentam-se aumentados de volume, tensos, de córtex amarelo-pálido e de aspecto gorduroso. Observa-se franca hiperemia e mesmo hemorragia nas pirâmides, seguindo a direção dos túbulos coletores. Há edema intersticial e discreto infiltrado inflamatório mononuclear. Os túbulos apresentam em seu interior cilindros de textura e cor diversas, ressaltando os cilindros hemáticos e os grânulos acastanhados constituídos de bilirrubina. Freqüentemente são observados cristais arredondados e

birrefringentes. O epitélio tubular, principalmente ao nível do túbulo contorcido proximal, pode apresentar desde degeneração turva até franca necrose com descamação. Nos casos graves há necrose por coagulação; os espaços de Bowman apresentam substâncias semelhantes às encontradas nos túbulos, inclusive hemácias. Alguns glomérulos apresentam aumento do mesângio e espessamento da parede capilar, às vezes com obstrução da sua luz. As alterações glomerulares são relativamente insignificantes: alterações da membrana basal glomerular à coloração pelo ácido periódico de Schiff (PAS), associadas a alterações da permeabilidade a proteínas e albumina. Pode haver edema, pequena infiltração de leucócitos e hemorragias.

Coração: à microscopia observam-se zonas de hemorragia. As miofibrilas podem apresentar-se edemaciadas, degeneradas e com infiltração gordurosa. Em alguns pontos há evidente infiltrado mononuclear macrófágico configurando um quadro histopatológico de miocardite serosa.

Pulmões: apresentam-se congestos. À microscopia observam-se extensas áreas de hemorragia intra-alveolar.

Pâncreas: comumente apresenta hemorragia capsular e trabecular focal, além de intensa congestão das ilhotas de Langerhans.

Baço: mostra-se com volume pouco aumentado e congesto. À microscopia observam-se diminuição dos folículos linfóides e o aparecimento de grandes células reticulares mononucleares, ao lado de fenômenos degenerativos linfocitários.

Supra-renais: em geral são encontrados hiperemia e focos de necrose acometendo principalmente a camada fascicular do córtex.

Cérebro: pode se mostrar edemaciado e com hemorragia petequial.

OBS: Estudos recentes sobre a coagulação sangüínea, tanto em doença experimental de macacos como na doença humana, trouxeram evidências de que um processo de coagulação intravascular disseminada, além da localização e multiplicação do vírus nos tecidos, pode desempenhar importante papel na fisiopatologia da doença, principalmente no que se refere a dano renal, pulmonar e manifestações hemorrágicas.

6. ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

Nas formas leves e moderadas, que apresentam quadro clínico benigno e autolimitado, não há alterações laboratoriais importantes. Nas formas graves podem ser encontradas as seguintes alterações:

Leucograma: na fase inicial da doença observa-se discreta leucocitose com neutrofilia e intenso desvio à esquerda com eosinopenia. A partir do 3º ou 4º dia o quadro hematológico altera-se para leucopenia com linfocitose, permanecendo o desvio à esquerda e a eosinopenia.

Bioquímica:

- As aminotransferases (transaminases) aumentam consideravelmente (em geral acima de 1.000 UI, mas pode alcançar valores muito mais altos; na epidemia de Minas Gerais, em 2002/2003, registraram-se níveis de aminotransferases acima de 20.000 U em casos fatais), sendo que os níveis de AST (aspartato aminotransferase, antiga TGO), excedem os de ALT (alanino aminotransferase, antiga TGP), provavelmente devido à lesão viral direta sobre o miocárdio e músculo esquelético. Isso distingue a FA de outras hepatites virais (Monath, 1999; Vasconcelos, 2003). Essas enzimas geralmente começam a aumentar em torno do segundo ou terceiro dia, alcançam seu ponto máximo entre o quinto e o oitavo dia e, nos pacientes que sobrevivem, podendo persistir ligeiras elevações durante um período de até dois meses (OPS, 1987).
- Aumento das bilirrubinas, com predomínio da fração direta, podendo alcançar 30 mg/L ou mais.
- Aumento do colesterol e da fosfatase alcalina.
- Níveis de uréia e creatinina muito elevados, podendo alcançar até 5 ou 6 vezes os valores normais ou até mais altos.

Urina: caracteristicamente observa-se proteinúria (a concentração de proteína na urina atinge valores entre 3 e 20 g/L), hematúria e cilindrúria. Nos casos graves ocorre oligúria com baixa densidade, em conseqüência de dano tubular renal, com evolução para anúria.

Coagulograma: nos casos graves há aumento do tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial e tempo de coagulação. Diminuição dos fatores de coagulação sintetizados pelo fígado (II, V, VII, IX e X). Nos casos de coagulação intravascular disseminada há diminuição do fator VIII e fibrinogênio, além de trombocitopenia.

7. TRATAMENTO

Não existe tratamento antiviral específico para febre amarela. Vários estudos realizados com a ribavirina em macacos falharam. O uso de corticosteróides no tratamento de febre amarela não tem sido bem avaliado. Assim, o tratamento é apenas sintomático, com cuidadosa assistência ao paciente que, sob hospitalização, deve permanecer em repouso, com reposição de líquidos e das perdas sangüíneas, quando indicado. Nas formas graves, o paciente deve ser atendido numa Unidade de Terapia Intensiva, o que reduz as complicações e letalidade.

O tratamento de suporte para os casos graves é fundamentado na sintomatologia apresentada e deve visar à correção das alterações freqüentemente encontradas em pacientes graves que apresentam disfunções hepática, renal, da coagulação e hemodinâmica, bem como os sintomas gerais mais exuberantes, como cefaléia, náuseas, vômitos, agitação e choque.

Para o combate à febre e cefaléia devem ser evitadas drogas que contenham em sua fórmula ácido acetil-salicílico ou derivados pela possibilidade de agravar o quadro hemorrágico. O paracetamol é a droga mais indicada. Preconiza-se o uso de 500 mg a cada intervalo de 6 horas. O tratamento das náuseas e vômitos deve ser feito com antieméticos, sendo a metoclopramida a droga de eleição. Nos casos graves, a via endovenosa é a mais indicada. Nos casos moderados, podem ser usados supositórios via retal. A dose varia de acordo com o caso, mas em média 80mg, com o intervalo de 8 horas entre as aplicações, geralmente é suficiente. Para tratar a agitação é preferível administrar o Diazepam, na dose inicial de 10 mg

via endovenosa e, de acordo com a resposta, ajustam-se a dose e horário de aplicação. As infecções secundárias devem ser tratadas com antibióticos.

As outras medidas terapêuticas preconizadas estão voltadas para tratar as seguintes complicações:

Insuficiência hepática

É crucial o tratamento nas primeiras manifestações de descompensação hepática, como alteração do tempo de protrombina e tempo da tromboplastina parcial. O tempo de protrombina é considerado como o melhor marcador de disfunção hepática quando está duas vezes maior que o valor normal. A manutenção de uma dieta adequada e a prevenção de hipoglicemia como o uso de soluções hipertônicas de glicose estão recomendadas. Especial cuidado deve ser tomado na administração do volume do soluto glicosado, especialmente na iminência de insuficiências renal ou cardíaca. Atenção especial deve ser dada à hipoperfusão e oxigenação, pois podem agravar a lesão hepatocitária.

Insuficiência cardíaca e choque

Todos os pacientes que se encontram na fase de intoxicação devem ter seu balanço rigorosamente sob controle. A monitoração constante desses pacientes justifica a transferência dos mesmos para unidades de tratamento intensivo. A hipotensão, que é devida ao seqüestro de fluidos ou perdas excessivas, requer um tratamento cuidadoso para evitar posteriormente uma hipervolemia que pode ter repercussões danosas, principalmente na vigência de insuficiência cardíaca; deve-se fazer reposição de fluidos e administrar drogas vasoativas (dopamina).

A medida da pressão venosa central também auxilia na orientação das medidas terapêuticas. São muito importantes os dados relativos aos sinais vitais. Estes devem ser tomados de 2 em 2 horas ou menos, de acordo com a gravidade do caso.

Outros dados que são de grande ajuda são as dosagens dos gases arteriais e eletrólitos. A frequência dos exames está em função da gravidade do caso. O uso de oxigênio está indicado na vigência de hipoxemia arterial e quando a diferença na relação de oxigenação entre sangue arterial e venoso é muito grande.

Insuficiência renal

O tratamento depende se a insuficiência renal é devida a um fluxo sangüíneo baixo (azotemia pré-renal) ou decorrente de necrose tubular aguda. No caso de azotemia pré-renal conseqüente a um fluxo sangüíneo renal diminuído, está indicado o uso de diuréticos, como a furosemida. Caso a insuficiência seja devida à necrose tubular aguda, a indicação de diálise peritoneal ou hemodiálise é o melhor caminho para se tentar fazer o controle da falência renal. O momento de iniciar a diálise peritoneal depende da evolução do paciente, dos valores de uréia e creatinina, da resposta aos diuréticos e da evolução do paciente. Níveis de creatinina acima de 4mg% associados ou não a uréia sérica de 200mg% são parâmetros considerados razoáveis, ressaltando-se, entretanto, que em níveis menores na presença de anúria, mantém-se a indicação (Vasconcelos, 2003).

Hemorragias

Ainda que o estômago se constitua no sítio de maior sangramento na febre amarela, pouca atenção tem sido dada para prevenir hemorragia gastrointestinal. Monath (1987) preconiza o uso de infusão venosa de cimetidina associada à aspiração do conteúdo estomacal por sonda nasogástrica, como medida simples para diminuir os riscos de sangramentos.

Quanto ao tratamento da coagulopatia na febre amarela, ainda é matéria bastante controversa. Há consenso apenas na origem, já que todos concordam dever-se à queda dos níveis dos fatores de coagulação. Nos casos de sangramentos severos o uso de plasma fresco ou sangue total deve ser imediatamente indicado para manter o tempo de protrombina em 25-30 segundos.

Para reduzir os sangramentos o uso de heparina e vitamina K tem sido defendido por uns autores, mas combatidos por outros. Ademais, parece não ter ação nos casos de necrose hepática fulminante (Monath, 1987).

A avaliação do paciente grave deve ser contínua, sendo importante o acompanhamento diário com alguns exames inespecíficos: hemograma, plaquetas, fatores de coagulação, sumário de urina e verificação das funções hepática (dosagem das aminotransferases, bilirrubina e gama GT) e renal (dosagem de uréia e creatinina e monitoramento do balanço hídrico) (Vasconcelos, 2003).

8. 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.

Nas formas graves, com quadro clínico clássico ou fulminante, o diagnóstico diferencial é amplo, devendo ser feito com as doenças infecciosas que cursam com icterícia e/ou hemorragias (Anexo 2). Na vigência de epidemias, quando outros casos já são conhecidos, a suspeita de febre amarela não é difícil, mas fora dessas situações, principalmente em áreas endêmicas, é importante uma abordagem sindrômica para melhora da sensibilidade e oportunidade do reconhecimento e da vigilância dessas patologias. A história clínica, os antecedentes epidemiológicos e a realização precoce de alguns exames laboratoriais são fundamentais para esclarecimento do diagnóstico. Algumas dessas doenças são listadas abaixo:

- **Leptospirose** – as manifestações digestivas são menos pronunciadas e as hemorragias mais tardias. Os níveis de aminotransferases (transaminases) estão discretamente aumentados. Hemossedimentação acelerada e mucoproteínas aumentadas são dados favoráveis à leptospirose.
- **Malária por *P. falciparum*** – as formas graves, nos primeiros dias, apresentam quadro clínico compatível com febre amarela. Na malária a anemia é precoce, com a presença de esplenomegalia, menor tendência hemorrágica e aumento discreto das aminotransferases. A pesquisa do parasita no sangue confirma imediatamente o

diagnóstico. Pode haver concomitância das duas doenças, uma vez que ambas podem ser adquiridas em condições epidemiológicas semelhantes.

- **Hepatite viral** – quase sempre é o primeiro diagnóstico referido na maioria dos estados brasileiros, uma vez que a icterícia, sintomas digestivos e sangramento são comuns em ambas. Na hepatite a febre é pouco acentuada ou ausente. Os níveis sanguíneos de uréia e creatinina são normais e há ausência de albuminúria. As aminotransferases não atingem níveis tão elevados como ocorre na febre amarela.
- **Septicemia por gram negativo cursando com icterícia** - apresenta menor frequência de hemorragias e há aumento discreto das aminotransferases. A existência de portas de entrada e hemocultura positiva fecham o diagnóstico.
- **Febre Maculosa Brasileira** - lesões de porta de entrada e lesões exantemáticas que surgem após o 3º dia da doença, bem como o início tardio da icterícia, permitem orientar o diagnóstico na presença de dados epidemiológicos compatíveis.
- **Febres hemorrágicas virais** - este grupo complexo de doenças, produzidas por arbovírus, que inclui a febre hemorrágica do dengue, constitui o maior problema de diagnóstico diferencial, uma vez que os dados clínicos e epidemiológicos têm vários pontos comuns. O diagnóstico diferencial é possível mediante investigação epidemiológica, identificação do vírus, estudos sorológicos, alterações histopatológicas típicas e conhecimento de áreas de incidência dessas doenças.

Existem outros diagnósticos diferenciais da febre amarela, mas de menor frequência, como febre tifóide, febre recorrente, intoxicações por fósforo, tetracloreto de carbono, halotano, etc. Os principais diagnósticos diferenciais estão resumidos no Anexo 2.

9. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O objetivo principal da vigilância laboratorial da febre amarela é a detecção precoce da presença do vírus em primatas não humanos e outros animais que possam contribuir para a disseminação da doença, assim como em populações humanas, alertando para o acionamento das medidas de prevenção e controle, como a vacinação e o combate ao vetor.

As formas frustas e leves da febre amarela geralmente não são diagnosticadas com base nos sintomas clínicos, sendo que na maioria das vezes a infecção é inaparente. Com frequência, os inquéritos sorológicos revelam uma ampla transmissão do vírus em áreas onde são detectados os poucos casos clínicos. Nos últimos anos tem-se desenvolvido diversas técnicas laboratoriais que tornam o diagnóstico de mais fácil execução, mais rápido e de maior confiabilidade. Algumas técnicas são usadas atualmente para o diagnóstico rápido, como o MAC-ELISA e outras em centros especializados, para detecção de antígenos ou genoma do vírus mediante técnicas moleculares.

Inquéritos entomológicos, inquéritos sorológicos na população de macacos ou ainda macacos sentinelas podem ser usados para detectar circulação recente do vírus em áreas endêmicas.

Rede de Laboratórios de diagnóstico de febre amarela

O diagnóstico laboratorial da febre amarela requer pessoal especialmente treinado, infraestrutura apropriada e reagentes confiáveis. O pessoal do laboratório incluindo o pessoal de manutenção e administrativo, deve estar vacinado com a vacina 17D. Seu estado imunológico deve ser avaliado periodicamente e a revacinação deverá ser feita a intervalos de 10 anos ou quando for detectado o declínio dos anticorpos protetores. As normas de biossegurança devem ser observadas rigorosamente nesses casos.

A rede de laboratório que realiza o diagnóstico de febre amarela é mostrada no Anexo 1.

Testes laboratoriais

A confirmação laboratorial de febre amarela é realizada através do:

- Diagnóstico virológico e/ou
- Diagnóstico sorológico e/ou
- Diagnóstico histopatológico

9.1. Diagnóstico Viroológico

É o teste confirmatório “padrão ouro”. Pode ser realizado pelas seguintes técnicas:
- isolamento do vírus da febre amarela e/ou
- detecção de antígenos virais e/ou ácido nucleico viral.

9.1.1. Isolamento do vírus

O isolamento é realizado por meio da inoculação do material do paciente e/ou animal (sangue e derivados ou tecidos) nos seguintes meios:

a) Culturas celulares: muito utilizadas recentemente por apresentarem boa sensibilidade. Após 3 a 5 dias da inoculação, o vírus causa efeito citopatogênico caracterizado por alterações morfológicas das células. As células mais usadas são:

- Cultura de células de mosquitos *Aedes albopictus*, clone *C6/36*, atualmente a mais utilizada no diagnóstico. Utiliza-se também o *Aedes pseudoscutellaris AP 61*.
- ◆ Cultura de células de vertebrados:
 - VERO (rim de macaco africano)
 - BHK-21 (rim de *hamster* recém-nascido)
 - LLC-MK2 (rim de macaco *Rhesus*)

Identificação do vírus – uma vez isolado, o vírus é identificado através dos testes de Fixação do Complemento e de Imunofluorescência Indireta.

b) Camundongos brancos Swiss, recém-nascidos: após inoculação intracerebral, os animais são observados diariamente, durante 2 a 3 semanas. Dos que evidenciam sinais de doença, geralmente 6 a 12 dias após a inoculação, retira-se material para novas passagens ou para a identificação viral pelos testes sorológicos. Uma vez isolado o vírus, a identificação é feita utilizando as técnicas de Fixação de Complemento e Neutralização.

c) Mosquitos adultos ou larvas: O mosquito selecionado é o *Toxorhynchites amboinensis*, espécie não hematófaga onde o vírus multiplica-se muito bem após a inoculação intratorácica, entretanto esta prática não é recomendada.

Para isolar o vírus do sangue ou do soro, a amostra deve ser coletada nos primeiros 5 dias após o início da febre.

9.1.2. Detecção de antígenos virais e/ou ácido nucleico viral

Gradativamente essas técnicas estão sendo incorporadas na rotinas dos laboratórios e muitas vezes selam o diagnóstico em situações em que não é possível fazê-lo pelas técnicas habituais. Podem ser detectados antígenos ou ácido nucleico viral no sangue e tecidos humanos, de macacos e mosquitos, mediante os seguintes métodos:

- **Imunofluorescência:** a detecção de antígenos virais em tecidos criopreservados pode ser feita após isolamento viral, pela técnica de imunofluorescência direta ou indireta.
- **Imunohistoquímica:** na mesma amostra de tecidos usada para diagnóstico histopatológico pode-se fazer a detecção de antígenos virais em tecidos fixados em formalina, utilizando anticorpo marcado com uma enzima (fosfatase alcalina ou peroxidase).
- **Hibridização “in situ”:** é possível detectar os genomas virais específicos usando sondas radiativas (radioisótopos) ou não radiativas (enzimas), inclusive em materiais conservados por muitos anos.
- **Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa (RT-PCR) :** permite a detecção de quantidades reduzidas de ácido nucleico viral presente nos espécimes, pela amplificação do c-DNA obtido a partir do RNA viral utilizando sondas (primers) apropriadas para amplificar seqüências específicas do vírus da febre amarela. O sucesso desse método depende em parte da preservação do espécime clínico, sendo recomendado mantê-los na menor temperatura possível.

9.2. Diagnóstico Sorológico

Existem vários testes empregados no diagnóstico sorológico de febre amarela, sendo os mais freqüentemente utilizados:

- Reação imunoenzimática de captura de IgM (MAC - ELISA)
- Inibição da Hemaglutinação (IH)
- Teste de Neutralização (N)
- Fixação de Complemento (FC)

9.2.1. MAC-ELISA - é um dos métodos mais úteis para o diagnóstico de infecção recente e para diagnóstico dos casos onde existem reações cruzadas para flavivírus. Baseia-se na detecção de anticorpos da classe IgM específicos de febre amarela, e pode fornecer um resultado presuntivo utilizando apenas uma amostra de soro. Por estas razões, é o teste de escolha na rotina da vigilância epidemiológica. A amostra deve ser coletada após o 5º dia de doença, quando o organismo já começa a responder com a produção de anticorpos. Os

anticorpos IgM desenvolve-se rapidamente após o 5º dia da doença em 80% dos casos e entre o 6º e 10º dia 93 a 99% dos pacientes apresentam IgM detectáveis. Esses níveis declinam rapidamente entre 30 a 60 dias, podendo em alguns casos ser detectado em até 90 dias. Portanto, uma reação positiva de MAC-ELISA indica uma infecção em curso ou recente por vírus amarelo, ocorrida nos últimos dois a três meses.

Pesquisas realizadas em pessoas vacinadas com a cepa 17D foram detectados anticorpos IgM neutralizantes através de reação de MAC-ELISA até 18 meses após a imunização. A magnitude da resposta de IgM em casos de infecção primária de febre amarela é significativamente maior, que em pacientes com exposição prévia à outros flavivírus. A Administração de vacinas em voluntários sem imunização prévia ou não expostos à flavivírus demonstrou que os anticorpos IgM aparecem por volta do 8 a 9 dia após vacinação, tendo seus títulos elevado entre o 14 a 17 dia, declinando gradualmente. Nas primeiras 4 a 6 semanas após vacinação, os títulos de anticorpos IgM encontrados foram bem mais elevados que os títulos de anticorpos IgG, que aparecem por volta do 10 a 17 dia após vacinação tendendo a permanecer estável ou significativamente aumentado. Anticorpos IgA aparecem quase que ao mesmo tempo que os anticorpos IgG mas desaparecem em torno de 80 dias após a imunização.

Obs: O resultado deve ser considerado presuntivo onde houver circulação de vários flavivírus. Se o MAC-ELISA for negativo para outros flavivírus (ex: dengue, Ilhéus, encefalite St. Louis, etc.) o resultado é altamente indicativo de febre amarela, principalmente na presença de clínica e epidemiologia compatíveis. Em casos duvidosos, deve-se levar em conta outros resultados de laboratório.

9.2.2. Inibição da Hemaglutinação - é um teste sensível, de fácil execução e requer equipamentos simples, porém é a menos específica. É ideal para inquéritos sorológicos, uma vez que os anticorpos IH tem seu pico entre 30 a 60 dias após a infecção e um significativo declínio de títulos ocorrem após 6 meses. São frequentemente detectados em casos de resposta primária, a partir da primeira semana da doença. Em casos de resposta secundária, altos títulos de anticorpos IH podem ser precocemente detectados (2 a 3 dias após o início da febre). Às vezes podem ocorrer reações cruzadas com outros flavivírus, dificultando a interpretação. A IH não é boa para avaliar resposta à vacina e é frequentemente negativa em pessoas que demonstram soroconversão pelo teste de neutralização. A limitação deste teste deve-se a necessidade de coletar 2 amostras com intervalo de 15 dias. Considera-se positivo quando há soroconversão, representada pelo aumento de pelo menos 4 vezes os títulos de anticorpos em relação à primeira amostra.

9.2.3. Teste de Neutralização - é o mais específico. Detecta anticorpos neutralizantes que aparecem tão precocemente quanto os anticorpos IH, durante a primeira semana da doença e permanecem por muitos anos, provavelmente por toda a vida. Os anticorpos neutralizantes são protetores e se caracterizam pela capacidade de reduzir ou eliminar a infectividade do vírus. As técnicas usadas para detecção dos anticorpos neutralizantes incluem o Teste de Neutralização por Redução em Placa de lise (PRNT - "Plaque Reduction Neutralization Test") em cultura celular e o teste de proteção de camundongos. Atualmente, o PRNT é a técnica padrão para avaliar resposta à vacina anti-amarela.

9.2.4. Fixação de Complemento - é um teste mais específico que a IH. Os anticorpos FC aparecem durante a segunda semana após o início dos sintomas, se elevam no período de convalescência e declinam rapidamente a baixos níveis entre 4 a 12 meses após a infecção.

No entanto, em alguns estudos os anticorpos FC podem persistir em títulos moderados ou elevados por períodos mais prolongados (até 2 anos).

As provas sorológicas produzem resultados bem definidos quando realizadas em paciente exposto pela primeira vez a um flavivírus. Os anticorpos específicos aparecem nos primeiros dias, alcançando níveis bastante elevados em comparação aos anticorpos heterólogos. No entanto, *quando a pessoa foi exposta anteriormente a outro flavivírus*, a reação é rápida e intensa em função da memória imunológica prévia. Neste caso, os anticorpos heterólogos são iguais ou mais elevados que os específicos. Estas considerações permitem entender a dificuldade na interpretação das reações sorológicas em casos de exposição anterior a outros flavivírus.

9.3. Diagnóstico Histopatológico

O diagnóstico histopatológico da febre amarela grave é realizado a partir de espécimes obtidos "*post-mortem*". As lesões anatomopatológicas podem ser encontradas no fígado, rins, baço, coração e linfonodos. As maiores alterações encontram-se no fígado e rins (Patogenia e Patologia - ítem 5).

9.4- Normas para coleta, rotulagem e conservação de material

A confiabilidade dos resultados dos testes laboratoriais depende dos cuidados durante a coleta, manuseio, acondicionamento e transporte das amostras.

Coleta de amostras

É necessário realizar os procedimentos de coleta com assepsia, usando materiais esterilizados. As amostras a serem colhidas são:

- **Sangue**

Recomenda-se coletar a 1ª amostra de sangue na primeira consulta do paciente, e a 2ª, após 14 a 21 dias.

O sangue deve ser colhido em frascos estéreis, hermeticamente fechados, com tampa rosca ou em tubos à vácuo. Preferencialmente devem ser coletados 10 ml de sangue (mínimo de 5 ml). Em crianças pequenas, procurar colher o maior volume possível (2 a 5 ml).

Nos casos de óbito, o sangue deverá ser puncionado diretamente do coração.

Para evitar risco de hemólise deve-se fazer a separação do soro antes de enviá-lo ao laboratório: deixar o sangue na temperatura ambiente por 20 a 30 minutos para permitir a retração do coágulo. Centrifugar a 1.500 rpm durante 10 minutos para separar o soro. Se não for disponível uma centrífuga, deixar repousar na temperatura ambiente por 2 a 6 horas (se for para sorologia) ou na geladeira a 4° C (fora do congelador), por um período máximo de 6 horas (se for para isolamento viral). O soro assim obtido deve ser decantado ou aspirado com pipeta Pasteur e congelado imediatamente, a -20° C (se for para sorologia) ou a -70° C (se for para isolamento viral).

- **Vísceras e órgãos**

Para manter uma efetiva vigilância da febre amarela é necessário que sejam coletadas amostras “*post-mortem*” de tecidos humanos e de macacos e remetidas ao laboratório para confirmação diagnóstica.

Os tecidos a serem coletados durante a necrópsia são: fígado, rins, coração, baço, linfonodos e cérebro. Pode-se obter amostra de fígado usando viscerótomo ou qualquer agulha grossa e comprida, como as usadas para a realização de biópsias de fígado, pleura, rim, etc., sendo a mais adequada a agulha tipo TRU-CUT, que permite obter fragmentos cilíndricos com diâmetro superior a 0,2 cm e extensão superior a 2,0 cm.

A coleta deve ser feita o mais cedo possível após a morte, preferencialmente dentro das primeiras 8 horas. Passadas 12 ou mais horas torna-se mais difícil a realização do diagnóstico. As possibilidades de êxito são menores após 24 horas, mesmo assim, recomenda-se que a amostra seja enviada ao laboratório.

É terminantemente contra-indicada a realização de biópsias enquanto o paciente estiver vivo, pelos riscos de sangramento devido às alterações de coagulação próprias da doença.

Duas amostras de tecidos de pelo menos 1cm³ devem ser obtidas e colocadas em frascos estéreis com tampa rosca, sendo:

- uma congelada a -70° C (para isolamento viral) e
- outra, maior, fixada em formalina, à temperatura ambiente (para estudos histopatológicos e/ou detecção de antígenos virais).

Solução de Formalina

Solução de formol concentrado (40%)100 ml
PBS 7.2 900 ml

Obs: É importante observar que o volume de fixador seja superior a 10 vezes o volume do tecido a examinar.

Os tecidos podem ser estudados mediante isolamento viral, detecção de antígenos e genomas virais ou estudos histopatológicos.

Rotulagem das amostras

A rotulagem correta e completa das amostras é importante para a confirmação laboratorial. Uma amostra não identificada adequadamente é inútil e significa perda de tempo, de materiais e de trabalho.

O frasco com a amostra deverá ser identificado usando uma etiqueta escrita a lápis ou caneta que possua tinta resistente aos meios de conservação (nitrogênio, frio, etc.), conforme modelo abaixo, onde deverão constar:

- as abreviaturas: FA (de febre amarela), seguida de Hu (caso humano), An (animal).
- o nome completo do paciente, por extenso e sem abreviaturas (ou se for animal, identificar a espécie);
- a data da coleta;
- a natureza da amostra (sangue ou tipo de tecido) e
- o número da coleta da amostra, 1ª ou 2ª coleta (somente para coleta de sangue).

Modelos de Rotulagem das Amostras

FA - Hu Julio Cesar das Chagas 20/03/97 Fígado
--

FA - Hu Julio Cesar das Chagas 20/03/97 Sangue (2ª)

FA - An Macaco 20/04/97 Fígado

A amostra deverá ser enviada com uma cópia da Ficha de Investigação Epidemiológica de Febre Amarela (Anexo 4), devidamente preenchida. É de responsabilidade do médico o preenchimento da ficha, de forma correta e completa, o que garantirá um resultado laboratorial confiável.

Se não houver disponibilidade da ficha, enviar as amostras com as seguintes informações:

- » nome completo do paciente, idade e sexo
- » endereço do paciente
- » nome, endereço e telefone do médico, laboratório ou hospital solicitante
- » antecedente de vacina anti-amarílica
- » história anterior de dengue
- » data do início dos sintomas
- » resumo da história clínica
- » data da coleta e natureza da amostra e
- » quando possível, resultados de exames já realizados.

Conservação e transporte das amostras

Os soros obtidos para realização de testes sorológicos podem ficar em temperatura ambiente por 6 horas e conservados a -20° C (no freezer) até o momento do transporte ou da realização dos testes. Os tubos de soros deverão ser enviados ao laboratório devidamente identificados, envolvidos em plástico e colocados em caixa de isopor contendo gelo seco ou gelo reciclável (placas, gelox, etc.).

Os soros destinados a isolamento viral podem ficar a 4° C, no máximo por 6 horas. Após esse período devem ser congelados no freezer a -70° C ou no nitrogênio líquido. Para o transporte deste material é aconselhável usar um botijão criobiológico contendo nitrogênio líquido. Os tubos deverão ser de plástico, previamente esterilizados, com tampa rosca, devidamente rotulados, lacrados com fita durex, envolvidos por gaze ou saco plástico, antes

de serem colocados no nitrogênio. Na falta de nitrogênio líquido poderão ser transportados em gelo seco (CO₂).

Amostras de tecidos obtidos “*post-mortem*” para isolamento viral devem ser mantidas a -70° C e transportadas no nitrogênio líquido ou em gelo seco. Amostras fixadas no formol devem ser mantidas e transportadas à temperatura ambiente.

As amostras de tecidos para estudos histopatológicos e imuno-histoquímicos devem ser transportadas à temperatura ambiente, devendo chegar ao laboratório até 24 horas após a coleta, conforme quadro abaixo:

COLETA E CONSERVAÇÃO DE MATERIAL PARA DIAGNÓSTICO DE FEBRE AMARELA

Tipo de diagnóstico	Tipo de material	Quantidade	Nº Amostras	Período da coleta	Recipiente	Armazenamento/ Conservação	Transporte
Isolamento viral	Sangue Obtenção da amostra: punção venosa ou punção intracardíaca (óbito)	Crianças: 2 - 5ml Adulto: 10ml	1	1º – 5º dia da doença	Tubo estéril de plástico com tampa de rosca com vácuo	-70° C - no freezer ou nitrogênio líquido	Nitrogênio líquido ou gelo seco e menos de 24 horas após a coleta
Isolamento viral	Tecido (Fígados, rins, coração, baço, linfonodos) Obtenção da amostra: necropsia ou viscerotomia ou usando agulha de biópsia	Fragmento de 1cm	1	Logo após o óbito. Menos de 12 horas, máximo de 24 horas	Frasco estéril de plástico ou vidro com tampa de rosca	-70° C - no freezer ou nitrogênio líquido	Nitrogênio líquido ou gelo seco e menos de 24 horas após a coleta
Sorológico	Sangue Obtenção da amostra: punção venosa ou punção intracardíaca (óbito)	Crianças: 2 - 5ml Adulto: 10ml	1	S1 = após o 5º dia de doença. S2 = 14 - 21 dias após S1. S = amostra única após o 5º dia do início da doença	Tubo estéril de plástico ou vidro com tampa de rosca com vácuo	-20° C - no freezer	Gelox ou gelo seco
Histopatologia ou imuno-histoquímico ou técnicas moleculares	Tecido Obtenção da amostra: necropsia ou viscerotomia ou usando agulha de biópsia	-	Amostra	Logo após o óbito ou menos de oito horas, máximo de 12 horas	Frasco estéril de plástico ou vidro com tampa de rosca	Temperatura ambiente, em formalina tamponada	Temperatura ambiente e até 24 horas

Observações:

- Todo material deverá ser enviado devidamente identificado e acompanhado de cópia da Ficha de Investigação Epidemiológica, que servirá para orientar os técnicos do laboratório quanto aos exames indicados, de acordo com o período que antecedeu a suspeita da infecção.
- A informação sobre história vacinal dos casos suspeitos, é muito importante para subsidiar a análise adequada dos resultados de testes sorológicos.
- Não coletar tecidos para exame histopatológico em pacientes vivos, devido ao risco de sangramento.
- Lembrar que o perfeito acondicionamento das amostras para remessa é de fundamental importância para o êxito dos procedimentos laboratoriais.

10. VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

A febre amarela é uma das doenças de notificação compulsória internacional, portanto é objeto de vigilância pela Organização Mundial da Saúde (OMS), de acordo com o Regulamento Sanitário Internacional, compondo o grupo juntamente com a peste e o cólera. Na ocorrência de casos suspeitos de Febre Amarela em algum dos países membros da Organização Mundial de Saúde, devem realizar a notificação aos seus respectivos escritórios regionais, no caso do Brasil a notificação é feita à Organização Pan-Americana de Saúde/OPAS sendo realizada pelo Ministério da Saúde.

No Brasil, a febre amarela é uma doença de **notificação compulsória e imediata**, ou seja, diante de um caso suspeito de febre amarela, o profissional de saúde ou qualquer pessoa deve notificar à Secretaria Municipal de Saúde pela via mais rápida (ex: telefone, rádio, fax ou e-mail). É muito importante que não aguarde os resultados laboratoriais para realizar a notificação e que esta seja feita em um prazo máximo de 24 horas (se possível).

A Portaria Nº. 2.325/GM, de 08/12/2003 regulamenta a lista de doenças de notificação compulsória. Para maiores informações acesse o site www.saude.gov.br/svs.

10. 1. Objetivos do Sistema de Vigilância de Febre Amarela

Geral:

Reduzir a incidência de febre amarela silvestre em casos humanos e manter erradicada a febre amarela urbana.

Específicos:

- Estabelecer as definições de caso suspeito, confirmado e descartado de febre amarela, para fins de notificação e investigação.
- Estudar a distribuição e os determinantes da ocorrência de febre amarela nas populações humanas.
- Fortalecer e aprimorar a vigilância epidemiológica com vistas à detecção da circulação viral por meio da vigilância de epizootias e entomológica, visando à adoção oportuna de medidas de prevenção e controle.
- Divulgar e disponibilizar informações analisadas sobre os aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais da febre amarela no Brasil, para a população em geral e profissionais de saúde por meio de mídia impressa e/ou eletrônica.

10.2 Definições em febre amarela

10.2.1. Definição de caso suspeito

Indivíduo com quadro febril agudo (até 7 dias), de início súbito, com icterícia, **residente ou procedente** de área de risco para febre amarela (Fig. 3) **ou** de locais com ocorrência de epizootias em primatas não humanos **ou** isolamento de vírus em mosquitos, nos últimos 15 dias, **sem comprovação de ser vacinado¹ contra febre amarela** (apresentação do cartão de vacina).

Obs: em situações de surto a definição de caso suspeito pode ser adequada, visando torna-la mais sensível para detectar o maior número possível de casos, levando em conta o amplo espectro clínico da febre amarela.

¹ Ver item sobre vacinação 11.2.1

10.2.2. Definição de caso confirmado

a) Todo caso suspeito que contemple pelo menos uma das seguintes condições:

- Detecção de anticorpos do tipo IgM pela técnica de MAC-ELISA em indivíduos não vacinados.
- Aumento de 4 vezes ou mais nos títulos de anticorpos do tipo IgG, pela técnica de Inibição da Hemaglutinação, em amostras pareadas.
- Isolamento do vírus da febre amarela em sangue, soro ou tecido.
- Achados histopatológicos compatíveis com infecção pelo vírus da febre amarela.
- Detecção de genoma viral do vírus da febre amarela.

b) Todo indivíduo **assintomático** ou **oligossintomático** procedente de inquérito sorológico em área suspeita e/ou confirmada de circulação viral em humanos, macacos ou em mosquitos, que não tenha sido vacinado há pelo menos 10 anos e que apresente sorologia (MAC-ELISA) positiva para febre amarela.

10.2.3. Definição de caso confirmado por critério clínico-epidemiológico

É o caso suspeito procedente de área com ocorrência de surto ou epidemia de febre amarela, cuja evolução para o óbito tenha ocorrido até 10 dias a partir da data de início dos sintomas, e que fique impossibilitada a confirmação laboratorial.

10.2.4. Definição de caso descartado

Caso suspeito com diagnóstico laboratorial negativo desde que se comprove que as amostras foram coletadas e transportadas adequadamente **ou** caso suspeito com diagnóstico confirmado de outra doença.

10.3. Processo de investigação em febre amarela

10.3.1. Notificação

Deve ser notificado como suspeita de febre amarela qualquer uma das seguintes situações:

- a) **Casos humanos:** Paciente que se enquadrar na definição de caso suspeito.
- b) **Epizootia:** Ocorrência de epizootias em primatas não-humanos com ou sem confirmação laboratorial¹
- c) **Vetores:** Detecção de vírus em vetores¹.

¹ (Ver manual de Vigilância de Epizootias em Primatas não-humanos do Ministério da Saúde – www.saude.gov.br/svs).

10.3.2. Investigação

a) Como investigar a partir da notificação de casos em humanos.

A partir da notificação de um caso suspeito de febre amarela, o investigador deverá levantar as seguintes informações:

- Aspectos clínicos:

- Confirmar se o caso se enquadra na definição de caso suspeito.
- Colher informações complementares por meio do prontuário.
- Confirmar a data de início dos sintomas.

- Aspectos laboratoriais:

- Providenciar e/ou acompanhar a coleta, identificação, conservação e envio da amostra de sangue ou soro ao LACEN para confirmação laboratorial (ver quadro da página xx coleta e conservação).
- Verificar se na data da primeira coleta o paciente está em período de viremia (Item 4).
- Se o paciente for a óbito é indicada a coleta de fragmentos de tecido (fígado, baço e linfonodos) para exames específicos (ver procedimento no item 9.4).

- Aspectos epidemiológicos:

Do paciente:

- Completar a ficha de investigação
- Colher informações complementares por meio de avaliação do prontuário do paciente e/ou entrevista com o paciente ou familiares.
- Identificar os locais freqüentados pelo paciente nos últimos 15 dias a partir da data de início dos sintomas e descrevê-los na ficha de investigação.

Busca ativa de outros casos:

- Verificar se haviam outras pessoas com o paciente no local provável de infecção. Entrevistá-las para complementar informações, verificar o estado vacinal e/ou identificar novos casos.
- Verificar se há aumento de casos de síndrome febril icterica aguda sem causa definida nas proximidades, por meio de registros de atendimentos médicos nos serviços de saúde e/ou perguntando diretamente às pessoas da comunidade.

- Verificar retrospectivamente, em registros médicos, se ocorreram óbitos por doença febril icterica e/ou hemorrágica aguda sem causa definida. Se possível, obter amostras de soro ou de tecidos e enviá-las ao laboratório de referência.

Identificar a população sob risco

- Levantar a cobertura vacinal da população de todas as localidades frequentadas pelo caso suspeito e dos municípios vizinhos, utilizando o método de monitoramento rápido de cobertura vacinal preconizado pelo Programa Nacional de Imunizações;

- Aspectos ambientais:

- Investigar se há referências de epizootias nas localidades próximas, com o intuito de estabelecer um mapa de área de risco e detectar populações sob risco.
- Procurar informações sobre os tipos de mosquitos na área rural e urbana.
- Verificar o Índice de Infestação Predial (IIP) nos bairros ou áreas frequentados pelo paciente durante o período de viremia (Item 3.10).
- Registrar o local provável de infecção (área de mata), os locais de epizootias e/ou captura de mosquitos com a utilização de GPS (Sistema de Posicionamento Global), se estiver disponível. Caso contrário, elaborar croqui de área.

a.1) Orientar as ações de prevenção e controle

- Fora da área urbana, realizar a vacinação seletiva de bloqueio dos não imunes nos locais prováveis de infecção, com o objetivo de atingir a meta de 100% de cobertura vacinal; para aqueles que informarem vacinação anterior, solicitar a apresentação do cartão de vacina para confirmação;
- Em área urbana, verificar as localidades frequentadas pelo paciente no período de viremia, solicitar pesquisa entomológica nestas áreas para verificar a densidade vetorial para *Aedes aegypti*; se o Índice de Infestação Predial (IIP) for igual ou maior que 5%, realizar vacinação seletiva de bloqueio num raio de 800 metros (Honório, 1999) e intensificar as ações controle de vetores preconizadas pelo Programa Nacional de Controle da Dengue.

a.2) Informação, Educação e Comunicação

- Garantir a comunicação permanente entre a Vigilância Epidemiológica, Laboratório, Programa Nacional de Imunizações e profissionais de assistência.
- Elaborar ações de educação em saúde permanentes para a população de risco sobre as formas de transmissão da doença, sintomas e medidas de prevenção e controle.
- Elaborar relatório técnico sobre o trabalho desenvolvido.

Obs.: Se os resultados laboratoriais forem negativos e a análise dos dados da investigação concluir pelo descarte, encerrar o caso e interromper as ações de vacinação de bloqueio, disponibilizando a vacina nas salas de vacinação da rede pública do município.

Havendo confirmação laboratorial, é preciso estabelecer um rápido diagnóstico epidemiológico para compreender a magnitude do problema, isto é, caracterizar a existência de uma epidemia para planejar as medidas de controle adequadamente.

b) Como investigar a partir da notificação de epizootia¹ ou detecção de vírus em mosquito

- Aspectos Epidemiológicos

- Verificar a ocorrência de óbitos por causa não determinada cujos sintomas sejam compatíveis com Síndrome Febril Ictérica Aguda e/ou Hemorrágica Aguda (SFIHA).
- Realizar levantamento de casos não concluídos, nos últimos 60 dias, e que foram notificados como outras doenças: hepatites virais, leptospirose, dengue, malária, febre maculosa, doença meningocócica, etc.
- Comunicar, alertar e questionar as equipes médicas das áreas próximas sobre a ocorrência de casos que cursaram com SFIHA. (**Obs:** considerar os últimos 60 dias a partir da data de início dos sintomas do primeiro caso. Entretanto não deve ficar restrito a esse período, quando houver indicativos por parte da equipe médica da ocorrência de casos suspeitos em datas anteriores).
- Verificar e intensificar as coberturas vacinais no município de ocorrência e municípios vizinhos.
- Implementar as ações de investigação frente a um caso suspeito conforme especificado no item para casos humanos.

- Aspectos Ambientais

- Investigar junto a comunidade rural se há relato de epizootias em outros locais.
- Registrar o local de epizootias e/ou captura de mosquitos com a utilização de GPS (Sistema de Posicionamento Global), se estiver disponível. Caso contrário, elaborar croqui de área.
- Realizar investigação entomológica para identificar os vetores e verificar a circulação viral.
- Estabelecer parceria com outros órgãos: IBAMA, Secretarias Estaduais e Municipais de Meio Ambiente, Incra, cooperativas de trabalhadores rurais, empresas de apoio ao trabalhador rural, etc.

¹ **Epizootia:** Transmissão intensa de um agente patogênico entre os animais hospedeiros naturais.

10.4 - Plano de Contingência frente a uma epidemia instalada de FA

Algumas informações devem ser consideradas para se estabelecer um diagnóstico da situação epidemiológica. São elas:

- O local provável de infecção, que pode estar situado em área indene, indene de risco potencial ou em área endêmica e de transição silenciosa;
- Baixas coberturas vacinais (com especial atenção à área rural);
- Trânsito intenso de indivíduos susceptíveis (localidades turísticas, rotas comerciais, áreas recém-ocupadas, etc.);
- Proximidade de centros urbanos com altos índices de infestação por *Aedes aegypti*.

Para esclarecer a ocorrência dos eventos é necessário proceder a investigação epidemiológica, atividade obrigatória de todo sistema local de saúde. A investigação epidemiológica é um trabalho de campo, realizado a partir de casos notificados (cl clinicamente declarados ou suspeitos) e seus contatos. O principal objetivo da investigação

de uma epidemia de febre amarela é interromper a transmissão e prevenir a ocorrência de novos casos da doença.

Uma vez caracterizada a situação como epidêmica, deve-se instituir um plano de contingência, avaliando-se a capacidade de resposta pelo sistema local e estadual de saúde e atribuindo-se papéis a todos os níveis.

10.4.1. Planejamento do Trabalho de Campo

1. Formação do comitê gerenciador - frente a uma situação epidêmica de febre amarela, faz-se necessário formar um comitê para controle da epidemia e de equipes de campo. O comitê deverá reunir-se diariamente para a tomada de decisões, avaliação dos dados, documentação e divulgação da epidemia.

Cabe ao comitê:

1. Assegurar que os materiais e equipamentos necessários (vacinas, material de laboratório, veículos, etc.) sejam fornecidos adequadamente;
2. Prever a necessidade de deslocamentos e outros recursos que dependam da aprovação de terceiros e tomar as providências necessárias;
3. Definir as equipes, suas atribuições e as atividades específicas a serem desenvolvidas na investigação;
4. Orientar as equipes para que possam partir para o campo com informações acerca de encaminhamento de pacientes para tratamento, material para coleta de amostras biológicas, roteiro de procedimento de coleta e transporte de amostras, laboratórios de referência, critérios para vacinação, entre outras;
5. Garantir que notas diárias sejam divulgadas com presteza à imprensa e autoridades de saúde. A divulgação das informações deve ser centrada na figura do Secretário de Saúde ou da autoridade de saúde local.

O comitê deverá ser formado por representantes das instituições de saúde envolvidas:

- Secretário de Saúde
- Vigilância Epidemiológica
- Vigilância Ambiental
- Laboratório
- Imunizações
- Educação em Saúde
- Vigilância Sanitária

Determinar um coordenador para as ações, visando organizar as informações.

2. Formação das equipes de campo

As equipes de campo serão responsáveis pela investigação de novos casos, colheita de material para exames de diagnóstico, pela imunização e pela investigação de fatores ambientais. Para a investigação de novos casos, seja em campo ou nos serviços de saúde, deve-se utilizar um instrumento padronizado de coleta de dados (a Ficha de Investigação Epidemiológica ou outro instrumento de coleta com informações complementares).

As ações de investigação e de imunização devem ser conduzidas simultaneamente e baseadas em critérios que levem em consideração as características de dispersão da doença e a população sob risco.

Obs: Todos os integrantes da equipe devem estar vacinados contra febre amarela, pelo menos 10 dias antes do deslocamento para o campo

As atividades de campo devem ser distribuídas entre as seguintes áreas:

1. Assistência ao paciente:

Todo paciente que apresentar quadro clínico compatível com febre amarela necessita de atenção especial, dada a possibilidade de evolução para um quadro grave. Desta forma, faz-se necessário ser providenciada assistência médica ao paciente, com o objetivo de reduzir as conseqüências da doença para o indivíduo. Observar também a qualidade da assistência, devendo ser providenciada unidade de saúde com capacidade para prestar assistência adequada e oportuna.

2. Diagnóstico laboratorial:

A orientação sobre coleta de material para exames laboratoriais, obedece as normas preconizadas neste manual à página XY. A equipe de campo deverá realizar a busca ativa em torno dos locais prováveis de infecção, coletando uma amostra de soro de todos aqueles que não tiverem antecedente de vacina contra FA, sintomáticos ou não;

3. Vigilância Epidemiológica:

Torna-se necessário verificar se a suspeita diagnóstica enquadra-se na definição de caso suspeito ou confirmado de febre amarela. Em geral, no início da investigação emprega-se uma definição de caso mais sensível, que abrange casos confirmados e prováveis, a fim de facilitar a identificação, a extensão do problema e os grupos populacionais mais atingidos.

São responsabilidades da vigilância epidemiológica;

a - detectar todos os casos sintomáticos e oligossintomáticos para confirmar a existência de uma epidemia, seguindo os seguintes passos:

- orientar a definição de caso em todos os serviços de saúde;

- percorrer todos os serviços de saúde da localidade em busca de casos suspeitos;
- instituir a notificação negativa – os serviços de saúde devem se reportar diariamente ao comitê gerenciador, mesmo que não tenham tido nenhum caso suspeito.

b - Identificar a população sob risco (conduzir a investigação epidemiológica)A análise das informações deve ser sistemática e realizada paralelamente à busca ativa em campo e tem o objetivo de detectar grupos e áreas, em que a vacinação possa ser mais eficaz para deter a epidemia. Deve permitir a avaliação da magnitude do problema, da adequação das medidas adotadas logo de início visando impedir a transmissão humana, e indicar as ações de prevenção que devem ser mantidas a curto e médio prazos na área, incluindo o combate ao vetor urbano da doença, quando indicado. Para tanto, os dados devem ser analisados por *pessoa, lugar e tempo*. A consolidação dos dados, considerando as características de pessoa, tempo e principalmente de área geográfica, permitirá uma caracterização detalhada do episódio, para avaliação da necessidade de extensão das medidas de prevenção em curto e médio prazos.

Passos a serem seguidos:

3.1. Organizar os dados por *pessoa*

- Determinar taxa de letalidade: $Tx \text{ letalidade} = \frac{n^\circ \text{ de óbitos}}{n^\circ \text{ de casos}}$, multiplicado por 100

O cálculo da taxa de letalidade é um indicador da sensibilidade da VE em detectar novos casos. Considerando-se todas as formas da doença, espera-se uma taxa de letalidade em torno de 5 a 10%. Uma taxa de letalidade além desses valores sugere uma baixa capacidade de detecção de formas leves.

- Calcular as taxas de incidência por faixa etária e sexo

O conhecimento de grupos sob maior risco é fundamental para a orientar onde as ações de controle devem ser priorizadas.

Procedimentos para calcular a taxa de incidência específica por idade:

- a) Calcular o número de pessoas na faixa etária sob investigação
- b) Dividir por 100 o número de pessoas da faixa.
- c) Contar o número de casos por faixa etária e por um período selecionado de tempo
- d) Multiplicar o resultado do item 2 pelo número de casos da faixa etária.
- e) Resultado é a taxa de incidência específica por 100.000 habitantes.

Obs.: caso não haja a distribuição da população por faixa etária, adotar a seguinte:

Faixa etária	% da população^(*)
0-4 anos	10
5-14 anos	21
15-29 anos	28
30-44 anos	25
>45 anos	16

3.2. Organizar os dados por tempo

- Organizar os dados por tempo e verificar se há aumento do número de casos, através da construção da curva epidêmica (a unidade de tempo pode ser dia ou semana).

A distribuição temporal é útil para indicar se a epidemia está em expansão ou não e para avaliar o impacto das medidas de controle adotadas.

3.3. Organizar os dados por lugar

- Com o auxílio de mapas, indicar os locais prováveis de infecção dos casos (suspeitos e confirmados) por data de início de sintomas.
- Indicar também a ocorrência de epizootias e informações sobre cobertura vacinal da localidade e presença de serviços médicos.

A análise da distribuição espacial dos dados da epidemia (casos humanos, epizootias e isolamento em mosquitos) irá auxiliar na compreensão dos seguintes aspectos: extensão e tendência de distribuição geográfica da epidemia, organização dos serviços de saúde, delimitação da área a ser instituída a vacinação. **c - Orientar e implementar as medidas de controle**

As medidas de controle devem ser imediatamente implementadas, pois este é o objetivo primordial da investigação epidemiológica.

São responsáveis por estas ações as equipes de Imunização, de vigilância de epizootias e de controle vetorial, sempre trabalhando em sintonia com a vigilância epidemiológica:

A imunização deve providenciar:

- Vacinação de bloqueio seletiva num raio de 30 km da localização dos casos e de local de transmissão viral;
- Vacinação de 100% da população sob risco, sendo casa-a-casa na zona rural;

A equipe de vigilância de epizootias e controle vetorial deve:

- Verificar os índices de IIP por *Ae. aegypti* nas zonas urbanas dos municípios acometidos e intensificar as ações de controle vetorial quando o IIP for maior que 5%.
- Investigar a ocorrência de epizootias e providenciar a captura para identificação da espécie vetora e se possível, para confirmação da circulação viral em vetores silvestres.

d - Informar

A equipe responsável pela vigilância epidemiológica deverá:

- Elaborar relatórios diários da situação da epidemia e, ao término, elaborar relatório final;
- Notificar os níveis hierárquicos superiores;
- Divulgar amplamente entre os profissionais da assistência à saúde o protocolo de abordagem de caso suspeito e o de tratamento de casos graves.

Admite-se que houve ocorrência de transmissão urbana de febre amarela quando o caso preencher um ou os dois critérios abaixo:

- a) confirmação de caso de febre amarela em ambiente urbano infestado com *Aedes aegypti*, em indivíduo que não reside nem se deslocou para ambiente silvestre;
- b) evidência de que no centro urbano houve permanência de indivíduos com diagnóstico de Febre Amarela Silvestre, com aparecimento de novos casos.

Caso algum desses critérios seja preenchido, alertar os dirigentes do nível nacional do Sistema Único de Saúde.

Obs: É papel da Assessoria de Comunicação:

- Utilizar várias metodologias disponíveis no local para desencadear as ações de educação em saúde. Podem ser utilizados os meios de comunicação de massa (rádios, canais de TV, etc), escolas, igrejas, associações de bairro e de classe. Podem ainda ser confeccionados panfletos, cartazes, utilizadas barreiras rodoviárias, etc.
- Instruir o Secretário Municipal ou Estadual de Saúde ou autoridade local para divulgação de notas diárias à imprensa (ou de acordo com a necessidade).

e - Avaliar o impacto das medidas adotadas

Uma vez implementadas, é preciso avaliar o impacto das medidas de controle. Com a finalidade de monitorar a eficiência do sistema de vigilância de FA, a Organização Panamericana da Saúde recomenda a utilização dos seguintes **indicadores** e **metas**:

- 80% das unidades notificadoras reportando semanalmente (em situação de surto);
- 100% dos casos suspeitos investigados nas primeiras 48 horas após a notificação;
- 100% dos casos com amostras de soro enviadas ao laboratório nas primeiras 72 horas após a notificação;
- 100% dos resultados de laboratório (sorologia) nas primeiras 72 horas após a entrada da amostra;
- 100% dos casos confirmados com desencadeamento das medidas de controle adequadas;
- 100% dos casos suspeitos com investigação encerrada em 60 dias;
- cobertura vacinal igual a 100% nos municípios das áreas de risco.

Recomenda-se a implementação de pelo menos um sítio sentinela com base laboratorial para vigilância de síndrome febril icterica e/ou hemorrágica por regional de saúde. Para efeito desta vigilância, toda amostra de soro de paciente icterico enviada ao Laboratório de Saúde Pública para diagnóstico de hepatite viral, leptospirose, septicemia, febre tifóide, abscesso hepático amebiano, entre outras, deverá ser processada para febre amarela, uma vez descartada a hipótese diagnóstica inicial.

Obs: um Roteiro de Investigação Epidemiológica é apresentado no Anexo 3.

f - Elaborar relatório final *Relatório final: os dados da investigação deverão ser sumarizados em um relatório com as principais conclusões encontradas na análise da epidemia, entre as quais destacam-se:*

- se a epidemia foi decorrente de falhas de vacinação, principalmente, de baixa cobertura vacinal na área, o que impõe a adoção de medidas de aprimoramento dos serviços de saúde naquele território;
- se a área era considerada indene e/ou que medidas especiais de vacinação para 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 *Aedes aegypti*, ou se os pacientes foram deslocados para hospitais situados nestes centros, quais as medidas que foram adotadas para evitar a transmissão e se foi dado o alerta às autoridades estaduais e nacionais do risco de urbanização. Lembrar que nas atuais condições de infestação do país pelo *Aedes aegypti*, podem ser indicadas amplas campanhas vacinais emergenciais, nestas situações.
- A atual situação epidemiológica da febre amarela no Brasil exige uma vigilância ativa de casos, visando identificar precocemente qualquer suspeita de urbanização. Toda suspeita da doença impõe uma investigação bastante criteriosa, para que se possa confirmar ou não se houve transmissão urbana, desde quando falhas na coleta de informações pode levar a falsas conclusões.

11. MEDIDAS DE CONTROLE DE ROTINA

11.1. Medidas de controle vetorial

Na forma silvestre, onde os vetores estão amplamente distribuídos e com hábitos silvestres, não é possível a aplicação de medidas de controle.

Na forma urbana, onde o vetor é o *Aedes aegypti*, há risco de transmissão quando os índices de infestação são superiores a 5%. Devem ser aplicadas as medidas de combate a esse vetor, de acordo com as técnicas preconizadas no “**Dengue - Instruções para pessoal de combate ao vetor - Manual de Normas Técnicas**” - FUNASA/MS, 2001.

11.2. Medidas referentes ao hospedeiro

11.2.1. Vacinação

11.2.1.1. Características da Vacina

Composição: a vacina produzida no Brasil desde 1937 pela Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos é da cepa 17DD, sendo constituída por vírus vivos atenuados, derivados de uma amostra africana do vírus amarelado selvagem denominada *Asibi*, em homenagem ao paciente do qual foi isolada em 1927. É produzida em ovos embrionados de galinhas. Em sua apresentação final, cada 0,5 ml contém 1000 MLD50 (“MLD: Mice Lethal Dose”), Unidade Formadora de Placa de Lise, ou seja, 1000 doses suficientes para matar 50% dos camundongos de um determinado grupo inoculado

experimentalmente com a vacina. Excipientes: sacarose, glutamato de sódio, sorbitol, gelatina bovina hidrolisada, eritromicina e kanamicina. Diluente: água para injetáveis.

Apresentação: a vacina é apresentada sob a forma liofilizada em frasco-ampola de 5 doses, acompanhada de diluente de 2,5ml. Cada frasco ampola deve trazer o número do lote e sua validade.

Idade de aplicação: a partir dos 9 meses, sem limite de idade. Em situações de epidemias recomenda-se a vacinação a partir de 6 meses

Via de administração: subcutânea.

Eventos Adversos

- 2 a 5% dos vacinados podem apresentar do 5º ao 10º dia após a vacinação, mal estar, cefaléia, dores musculares e febre baixa. Esta reação dura 1 a 2 dias.
- Raros casos de encefalite pós vacinal foram descritos. Nos EUA foram registrados 1/17.000.000, geralmente em menores de 6 meses.
- Reações de hipersensibilidade imediata de 30 minutos até 2 horas, como erupção, urticária, angioedema e choque anafilático são incomuns (incidência < 1/1.000.000) e ocorrem principalmente em pessoas com histórico de alergia a proteínas do ovo.
- Na literatura foram descritos casos de eventos adversos graves após a vacinação contra febre amarela. Nos EUA há registro de 4 casos e 3 óbitos em 1996 e 1998 com a cepa 17D do Laboratório CONNAUGHT. Na Austrália, em 2001, foi registrado 1 caso com óbito com a cepa 17D do Laboratório Aventis Pasteur.
- No Brasil, no período de 1999 a 2003 foram notificados 4 casos de eventos adversos graves após a vacinação contra febre amarela, com evolução para óbito. O quadro clínico foi semelhante ao provocado pelo vírus da febre amarela. A criteriosa investigação realizada permitiu o isolamento do vírus vacinal nos 4 casos com posterior sequenciamento genético. Juntamente com os achados histopatológicos pós-mortem sugeriram relação entre a vacina e os quadros ocorridos. Contudo, estudos realizados com os vírus isolados dos casos não evidenciaram nenhuma mutação genética e a sua inoculação experimental em animais não levou a qualquer efeito patológico com viscerotropismo nos mesmos, mostrando que o fenotipo do vírus 17DD permanece atenuado. O pequeno número de casos avaliados e a ampla utilização desta vacina no mundo associados aos dados disponíveis destes casos, apontam para uma predisposição individual ainda não conhecida ou capaz de ser identificada previamente ao uso da vacina.

Esquema: dose única (0,5 ml).

Obs: o reforço deve ser de 10 em 10 anos.

Imunidade: A imunidade ocorre a partir do 10º dia após a vacinação, perdurando por um período mínimo de 10 (dez) anos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabelece esse período mínimo de 10 anos de imunidade para o recebimento de doses de reforço.

Contra-indicações

- Crianças menores de 6 meses de idade;
- Pessoas com história de reação anafilática após ingestão de ovo e seus derivados;
- Doença infecciosa aguda em estado febril (acima de 38,5°C);

- Portadores de imunodeficiência congênita ou adquirida, neoplasia maligna e pacientes sintomáticos infectados pelo vírus HIV;
- Pacientes em terapêutica imunodepressora (quimioterapia, radioterapia, corticóide em doses elevadas e estados de imunodepressão);
- Indivíduos com história de hipersensibilidade a Kanamicina e /ou Eritromicina;
- Gestação (exceto em situações de emergência epidemiológica, vigência de surtos ou epidemias e viagem para área de risco). Estudo prospectivo realizado em 441 gestantes inadvertidamente vacinadas contra febre amarela em 2002, em Campinas/SP, demonstrou que na amostra avaliada, a idade gestacional média na vacinação era de 6 semanas e a idade média das gestantes no momento da vacinação era de 24 anos. Após o 6º dia de vacinação, 10% apresentaram cefaléia, mas não houve relato de evento grave. A taxa de aborto foi de 2,7%, índice menor que os descritos na literatura (15 a 20%). Os defeitos congênitos observados foram semelhantes aos descritos na literatura em relação à população total (3%). A soropositividade pós vacinação foi de 98,2%, o que reforça a efetividade da vacina durante a gravidez inicial. O estudo concluiu que a vacina administrada durante a fase inicial da gravidez é segura, não havendo evidência de aumento das perdas gestacionais, malformações, infecção congênita clínica ou infecção sorológica, identificadas pela presença de IgM. A evolução perinatal (aborto tardio, prematuridade, mortalidade perinatal) em gestantes vacinadas contra a febre amarela é similar àquela observada na população geral de gestantes (Susano, 2002).

Observações:

A administração da vacina poderá ser feita simultaneamente com outras vacinas virais vivas ou com intervalo mínimo de 2 (duas) semanas para aplicação.

Recomenda-se o adiamento da vacina no período de três meses após o tratamento com imunodepressores (sangue total ou plasma).

Não são contra-indicações: vacinação recente contra poliomielite, exposição recente ao sarampo ou rubéola, bem como alergia que não seja de natureza anafilática.

Após transplante de medula óssea, o adiamento deverá ser de anos.

Conservação: Na instância central ou regional conservar a vacina liofilizada a -20°C (freezer ou câmara fria negativa). Na sala de vacinação conservar em geladeira entre +2°C a +8°C. A vacina reconstituída deve ser mantida à temperatura de +2° a +8°C, preferencialmente a +2°C. Após a sua diluição deverá ser utilizada até 4 (quatro) horas. O diluente deverá estar na temperatura da vacina, para tanto, colocar o mesmo na geladeira no mínimo 6 horas ou 1 (um) dia antes de ser utilizado.

11.2.1.2 - Estratégias de Vacinação

A vacina contra a febre amarela deverá estar disponível de forma permanente nos Serviços de Saúde da rede pública. A partir de 2004, o Ministério da Saúde passou a adotar três calendários obrigatórios de vacinação em todo o território nacional. A Portaria 597/Ministério da Saúde, de 08 de abril de 2004, estabelece as vacinas, doses e períodos de vacinação do Calendário Básico de Vacinação da Criança, do Calendário de Vacinação do Adolescente e do Calendário de Vacinação do Adulto e do Idoso. Para efeito de recebimento de benefícios sociais, matrícula em escolas, alistamento militar e contratação trabalhista, será exigido comprovante de vacinação atualizado. A vacina contra a febre amarela está inserida nesses três calendários.

Recomenda-se:

- para toda a população residente na área endêmica, área de transição e área de risco potencial: a partir de 9 meses de idade
- na área indene: esta atividade deve ser direcionada à população de risco (caminhoneiros, motoristas, turistas, pescadores, caçadores, garimpeiros, dentre outros) que se dirigem esporádica e/ou freqüentemente às áreas de risco. A vacina deve ser aplicada, no mínimo, 10 dias antes do deslocamento.

Objetivos da vacinação

- Conferir proteção individual
- Conferir proteção coletiva na população
- Bloquear a propagação geográfica da doença criando uma barreira de imunidade na prevenção de epidemias.

A vacinação requer estratégias que garantam a cobertura de 100% de forma homogênea para a proteção efetiva da população suscetível com risco de adoecer e morrer de febre amarela. Neste sentido, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) adota as seguintes estratégias:

- **Vacinação de rotina** – disponível nas salas de vacinação da Rede Básica de Saúde das áreas endêmicas, de transição, de risco potencial e indene.
- **Vacinação por equipes móveis** – utilizada nas zonas urbanas e rurais das áreas endêmica e de transição para febre amarela silvestre e em situações de intensificação.
- **Campanhas de Multivacinação** – é uma estratégia de mobilização da comunidade, na qual foi inserida a vacina contra a febre amarela para a população das áreas endêmicas, de transição e de risco potencial, de forma a vacinar os susceptíveis que não foram vacinados na rotina dos serviços.
- **Campanhas de Intensificação** – realizadas diante de surtos de febre amarela silvestre em locais com baixas coberturas vacinais, tendo em vista o risco de reurbanização da doença.
- **Vacinação de bloqueio** – vacinação imediata e seletiva da população suscetível de adoecer de febre amarela, na vigência de surtos em áreas urbanas e rurais. Realizada também após constatação de baixas coberturas vacinais em áreas de comprovada circulação viral e áreas circunvizinhas, tendo em vista o risco de reurbanização. O limite mínimo da abrangência para realização do bloqueio é de 30 km ao redor do caso suspeito.

Além das estratégias citadas para os municípios das áreas de risco, para efeito de organização de serviços em caso de surtos de febre amarela, recomenda-se estabelecer prioridades de vacinação segundo a existência do *Aedes aegypti* nos municípios, como se segue:

Prioridade 1 – município da área endêmica e de transição para febre amarela silvestre com *Aedes aegypti*.

Prioridade 2 – município da área endêmica e de transição para febre amarela silvestre sem *Aedes aegypti*.

Prioridade 3- município de área indene para febre amarela silvestre com infestação domiciliar de *Aedes aegypti*.

Prioridade 4 - município de área indene para febre amarela silvestre sem infestação de *Aedes aegypti*.

12.3. Medidas Educativas

As atividades de educação em saúde devem permear todas as ações de vigilância e controle da febre amarela, o que requer o envolvimento das equipes multiinstitucionais e multiprofissionais, inclusive organizações não governamentais, empresas de transporte aéreo e terrestre, agências de turismo, etc., com vistas a um trabalho articulado. Para isso, é importante capacitar equipes com vistas a difundir e informar a população sobre os riscos de ocorrência da doença e modo de transmissão, ressaltando a importância da vacinação como a melhor forma de prevenção e outras medidas de proteção individual.

Devem ser dirigidas especialmente à população residente nas áreas endêmicas e de transição, à população migrante e grupos de risco em seus locais de procedência, antes do deslocamento para essas áreas.

Devem se buscar técnicas pedagógicas apropriadas que estimulem a participação da comunidade no controle efetivo da febre amarela, sensibilizando-a sobre o impacto social e a magnitude do dano sanitário que essa doença representa.

13. RECOMENDAÇÕES GERAIS

- Implementar a vigilância clínica das síndromes febris ictericas e/ ou hemorrágicas (doenças que fazem diagnóstico diferencial com a febre amarela), através da divulgação, capacitação e treinamento em serviço dos profissionais de saúde, com o objetivo de aumentar a sensibilidade da vigilância da febre amarela.
- Estabelecer a vigilância laboratorial das síndromes febris ictericas e/ ou hemorrágicas: toda amostra de soro negativa para hepatites virais, leptospirose, malária *falciparum* e febres hemorrágicas virais devem ser testadas para febre amarela, considerando algumas particularidades:
 - aumento de 4 vezes ou mais nas transaminases;
 - pacientes suspeitos de hepatite com os seguintes testes sorológicos negativos: anti-HAV IgM, anti-HBsAg e anti-HBc IgM, anti-HCV.
- Reforçar junto às Secretarias de Saúde e seu corpo clínico, a importância da realização dos exames complementares (função hepática e renal) como uma triagem para sorologia.
- Dar cumprimento às normas de vigilância sanitária, exigindo o Certificado Internacional de Vacinação contra febre amarela para todo viajante internacional que ingressar no país, procedente de área endêmica, assim como para todo brasileiro que se dirigir para países de risco.

- Incentivar a captura de mosquitos silvestres (vivos) na área endêmica para tentar o isolamento viral com vistas a prevenção de casos da doença.
- Atentar para a mortandade de macacos sem causa determinada, situação que requer o rápido estabelecimento de uma barreira de imunidade na população sob risco (ver normas e diretrizes no **Manual de Vigilância de Epizootias/Ministério da Saúde, 2004**).
- Cada município deverá dispor de um técnico ou responsável pela vigilância epidemiológica da febre amarela, que se encarregará da notificação positiva imediata.

13. BIBLIOGRAFIA

1. ALMEIDA NETO, J.C. - *Aspectos clínicos e fisiopatológicos da Febre Amarela*. Rev. Pat. Trop., jan/jun, 1991.
2. ALMEIDA NETO, J.C., LEITE, M.S.B., *Febre amarela*. In VERONESI, Doenças Infecciosas e Parasitárias. 8ª ed. cap. 21, Guanabara Koogan, 1991.
3. AMARAL, R., TAUIL, P. L. - *Duas ameaças de um mosquito: febre amarela e dengue*. A Saúde no Brasil 1 (4) out/dez. 1983.
4. BOULOS, M - *Tratamento da febre amarela*. In: Simpósio Internacional sobre Febre Amarela e Dengue. Cinquentenário da introdução da cepa 17 D no Brasil. Rio de Janeiro, maio, 1988.
5. CRUZ, O. G. - *Prophylaxia da febre amarela*. Memoria apresentada ao 4º Congresso Medico Latino-Americano. In Opera Omnia, Rio de Janeiro, 1909.
6. CVE/SES/SP - *Manual de Vigilância Epidemiológica de Febre Amarela*. Mimeo. São Paulo, 1992.
7. DE VERA, M. V., GUILLEN, A. T., LEON, S. E., LOPEZ, N. Y. B., MORENO, J., TIRADO, E. M. H. - *La Fiebre Amarela*. Mimeo. Maracay, Venezuela, agosto de 1984.
8. DÉGALIER, N., TRAVASSOS DA ROSA. A. P. A., HERVÉ, J. P., TRAVASSOS DA ROSA, J. F. S., VASCONCELOS, P. F. C., MANGABEIRA, C. J. S., BARROS, V. L. R. S., DIAS, L. B., TRAVASSOS DA ROSA, E. S., RODRIGUES, S. G. - *A comparative study of yellow fever in África and South America*. Ciência e Cultura, vol. 44(2/3), march/june, 1992.
9. DÉGALIER, N., TRAVASSOS DA ROSA. A. P. A., TRAVASSOS DA ROSA, J. F. S., VASCONCELOS, P. F. C., TRAVASSOS DA ROSA, E. S., RODRIGUES, S. G., SÁ FILHO, G. C., - *New entomological and virological data on the vectors of sylvatic yellow fever in Brazil*. Ciência e Cultura, vol44(2/3), march/june, 1992.
10. FNS/MINISTÉRIO DA SAÚDE - *Manual de Dengue - Vigilância Epidemiológica e Atenção ao Doente*. 2ª ed. Brasil, 1996.
11. FNS/MINISTÉRIO DA SAÚDE - *Manual de Normas de Vacinação – Programa Nacional de Imunizações*. 3ª ed. Brasil, 2001.
12. FNS/MINISTÉRIO DA SAÚDE - *Manual de Procedimentos de Rede de Frio – Programa Nacional de Imunizações*. 3ª ed. Brasil, 2001.
13. FNS/MINISTÉRIO DA SAÚDE - *Manual de Procedimentos de Vacinação – Programa Nacional de Imunizações*. 4ª ed. Brasil, 2001.
14. FRAHIA, H. - *Reinfestação do Brasil pelo Aedes aegypti. Considerações sobre o risco de urbanização do vírus da febre amarela silvestre na região infestada*. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo 10(5):289-294, set-out, 1968.
15. FRANCO, O. - *História da febre amarela no Brasil*. SUCAM/MS. Rio de Janeiro, Brasil, 1976.
16. HAMON, J., PICHON, G., CORNET, M. - *La transmission du virus amaril em Africa Occidentale. Écologie, répartition, fréquence et contrôle des vecteurs et observations concernant l'épidémiologie de la fièvre jaune*. Cah. ORSTOM, Ser. Ent. Med. Parasitol., 9, 3-60, 1971.
17. HERVÉ, J. P., TRAVASSOS DA ROSA, A. P. C. - *Ecologia da febre amarela no Brasil*. Rev. Fund. SESP, vol. 28, Nº 1, 1983.
18. HONÓRIO, N.A. - *Estudos de aspectos da biologia do Aedes aegypti (Linnaeus, 1762) e Aedes albopictus (Skuse, 1894), em área endêmica de dengue, no estado do Rio de Janeiro*. Dissertação de Mestrado. ENSP, FIOCRUZ, Dezembro, 1999.
19. KIRK, R. *Epidemic of yellow fever in Nuba Mountains, Anglo-Egyptian Sudan*. Ann Trop Med parasitol 35:67, 1941.

20. MANDELL, D. and BENNETH's – *Principles and practice of infectious diseases*. Fourth edition vol 2, Churchill Livingstone Inc./New York NY 10011. Edited by Gerald L. Mandell, John E. Benneth, Raphael Dolin, 1995.
21. MANGABEIRA, C.J,S; PEREIRA, S. - *Febre Amarela*. In: Guia de Vigilância Epidemiológica, MS/FNS/CENEPI. Cap. XIII. Brasília, 1994.
22. MILLER, B. R., MITCHELL, C. J., BALLINGER, M. E. – *Replication, tissue tropisms and transmission of yellow fever virus in Aedes albopictus*. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. London, 83(2), 252-255, mar/apr. 1989.
23. MINISTERIO DE SALUD – *Doctrina, normas y procedimientos para el control de la fiebre amarilla en el Perú*. Lima, Mayo de 1995.
24. MONATH, T. P. – *Yellow fever*. In: Plotkin SA, Orenstein, WA, eds. Vaccines, 4^a edição. Philadelphia, W.B. Saunders, 1095-1176, 2003.
25. MONATH, T. P. – *Yellow fever: a medically neglected disease*. Report on a seminar. Reviews of Infectious Disease. V.9, n.1, p.165-175, jan/feb. 1987.
26. MONATH, T. P. - *Yellow fever: update*. THE LANCET Infectious Diseases Vol 1 August 2001.
27. MONATH, T. P. – *Yellow fever*. In: The arboviruses: Epidemiology and ecology. Boca Raton (Florida): CRC Press. V.5, p. 139-231, 1988.
28. NOBRE, A., ANTEZANA, D., TAUIL, P. - *Febre amarela e dengue no Brasil: epidemiologia e controle*. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 27(Suplemento III): 59-66, out-dez, 1994.
29. OPS - *Guías para la vigilancia, prevencion y control de la fiebre amarilla*. Publicación Científica No. 410. Washington D.C., 1981.
30. OPAS - *Controle das doenças transmissíveis no homem*. Publicação científica No. 442. 13^a ed. Washington, D.C., EUA. Impresso no México, 1983.
31. OPS - *Manual sobre la fiebre amarilla y su diagnostico diferencial histopatologico*. Publicación científica n° 299. Instituto de Patologia de las Fuerzas Armadas, Washington. D. C., 1975.
32. OPS - *Situacion actual de la fiebre amarilla*: Memorandum de una reunion de la OPS. Bol. of Sanit. Panam. 102(4), 1987. Washington D. C., 1987.
33. PAHO - *Report Seminar on treatment and laboratory diagnosis of yellow fever*. 2-6 april, Brasília, Brasil, 1984.
34. PEDRO F. C. VASCONCELOS, SUELI G. RODRIGUES, NICOLAS DEGALIER, MARIO A. P. MORAES, JORGE F. S. TRAVASSOS DA ROSA, ELIZABETH S. TRAVASSOS DA ROSA, BERNARD MONDET, VERA L.. R. S. BARROS and AMELIA P. A. TRAVASSOS DA ROSA – *An epidemic of selvatic yellow fever in the southeast region of Maranhão State, Brazil, 1993-1994: epidemiologic and entomologic findings*. Am. J. Trop. Med. Hyg., 57(2), pp. 132-137, 1997.
35. PEREIRA, M. G. – *Epidemiologia – Teoria e Prática*. Cap. 11 – pág. 245-267. Ed. Guanabara Koogan S.A. Rio de Janeiro, 1995.
36. PINHEIRO, F. P. *et al* - *An epidemic of yellow fever in Central Brazil, 1972 - 1973*. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. Lawrence, v. 27, n1, pp. 125-132, 1978.
37. SOPER, F. L. - *Febre Amarela*. Separata de “O Hospital”. Oficinas Gráficas de A NOITE. Fundação Rockefeller, Rio de Janeiro, 1942.
38. STRANO, A. J., DOOLEY, J. R., ISHAK, K. G. - *Manual sobre la fiebre amarilla y su diagnóstico diferencial histopatológico*. OPS. Publicação Científica, 299, 1975.
39. STRODE, G., BUGHER, J. *et al*. - *Yellow fever*. McGraw-Hill Book Company, New York, 1951.

40. SUCAM/MS - *Febre Amarela Manual de instruções para coleta de material destinado ao diagnóstico de laboratório*. Brasília, 1985.
41. SUCAM/MS - *Manual de Vacinação anti-amarílica/Instruções para vacinadores*. Brasília, 1987.
42. SUZANO.S.E.C. Estudo prospectivo de gestantes inadvertidamente vacinadas contra a febre amarela na região de Campinas em fevereiro e março de 2000. Dissertação de mestrado, UNICAMP-2002.
43. THEILER, M. The virus. In: STRODE, G.K. (ed). *Yellow Fever*. New York, McGraw Hill, 46-136, 1951.
44. VASCONCELOS, P. F. C., TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A. , PINHEIRO, F. P., DEGALIER, N., TRAVASSOS DA ROSA, J. F. S. - *Febre Amarela*. In: *Doenças Infecciosas e Parasitárias: Enfoque Amazônico* – cap. 17/Raimundo Nonato Queiroz de Leão (coordenador). – Belém: Cejup: UEPA: Instituto Evandro Chagas, 1997.
45. VASCONCELOS. P.F.C. *Febre amarela*. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 36(2): 275-293, mar-abr, 2003.
46. VASCONCELOS. P.F.C., LUNA J.E. *et al* - Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *The LANCET*, 358 (14), 2001.
47. WHO - *Prevention and control of yellow fever in Africa*. Geneva, Switzerland. WHO, 1986.
48. WHO - Technical Report Series. Nº 479. WHO Expert Committee on Yellow Fever, third report. Geneva, 1971.
49. WHO – WER, Nº 10, march. Geneva, 1995.
50. WHO – WER. Nº 42, october. Geneva, 1996.
51. WHO – *Yellow Fever. The Immunological Basis for Immunization*. Geneva, 1993

**ANEXO 1 - REDE NACIONAL DE LABORATÓRIOS DE SAÚDE PÚBLICA PARA
O DIAGNÓSTICO DE FEBRE AMARELA**

CENTRO DE REFERÊNCIA NACIONAL

- **Instituto Evandro Chagas – IEC**
Av. Almirante Barroso, 492
Belém – PA

Responsáveis:

- ✓ Pedro Fernando Vasconcelos
Chefe de Serviço
Tel.: (91) 211-4409
Fax: (91) 211-4418
E-mail: pedrovasconcelos@iec.pa.gov.br
- ✓ Suely Guerreiro Rodrigues
Sorologia
Tel.: (91) 211-4465
- ✓ Elizabete Salbé Travassos da Rosa
Isolamento Viral
Tel.: (91) 211-4433
- ✓ Ana Cecília Ribeiro Cruz
Biologia Molecular
Tel.: (91) 211-4467
- ✓ Vera Lúcia S. Barros
Patologia
Tel.: (91) 214-2130

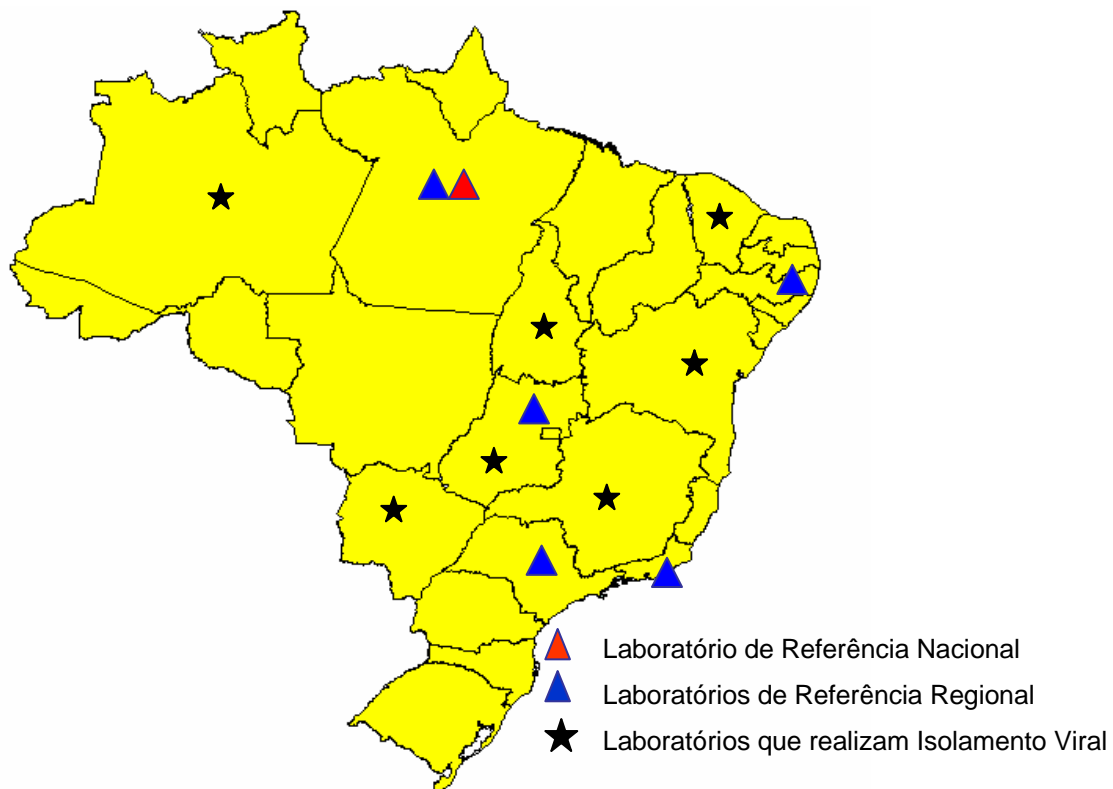
LABORATÓRIOS DE REFERÊNCIA REGIONAL

- **Instituto Evandro Chagas**
- **Laboratório Central de Saúde Pública de Pernambuco – FUSAM/PE**
Serviço de Virologia
Responsável: Marly Tenório
Tel.: (81) 412-6307
- **Laboratório Central de Saúde Pública do Distrito Federal – LACEN/DF**
Responsável : José Marcos Sócrates Teixeira
Tel: (61) 321-2772

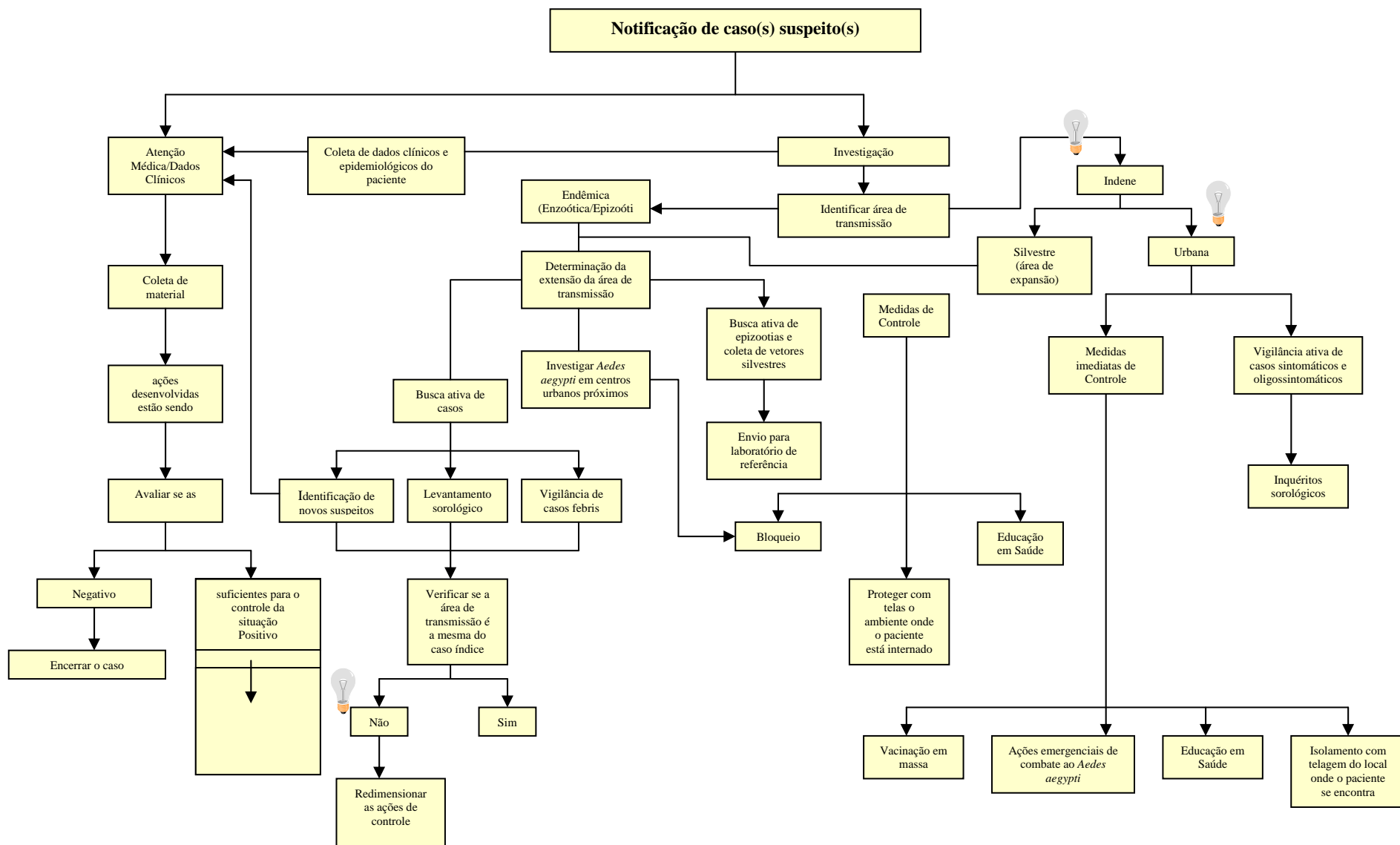
Laboratório de Flavivírus da FIOCRUZ / RJ

Responsável: Rita Maria Nogueira
Tel.: (21) 2598-4373

- **Instituto Adolfo Lutz – IAL / SP**
Responsável: Luiza Terezinha Madia de Souza
Tel.: (11) 3068-2904



ANEXO 3. ROTEIRO DE INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA FEBRE AMARELA



ANEXO 2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS DOENÇAS FEBRIS ÍCTERO-HEMORRÁGICAS

DOENÇA	AGENTE INFECCIOSO	PERÍODO DE INCUBAÇÃO	MODO DE TRANSMISSÃO	QUADRO CLÍNICO	ICTERÍCIA	MANIFESTAÇÕES HEMORRÁGICAS	LABORATÓRIO	TGO/TGP
FEBRE AMARELA	Vírus da febre amarela Gênero <i>Flavivirus</i>	3 a 6 dias	URBANA – Vetor urbano: <i>Aedes aegypti</i> SILVESTRE – Vetores silvestres: <i>Haemagogus</i> , <i>Sabethes</i>	Início súbito febre alta, cefaléia, desidratação, dores musculares generalizadas, prostração intensa, calafrios, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal alta	Sim, precoce	Em torno do 3º a 4º dia: tubo digestivo (hematêmese, melena), vias aéreas superiores, epistaxe, locais de punção, equimoses, gengivorragias	Leucopenia, desvio à esquerda, linfocitose, eosinopenia, VHS ↑; Bilirrubinas ↑ (mais às custas da bilirrubina direta)	Muito aumentadas (acima de 1.000 UI)
LEPTOSPIROSE	<i>Leptospira interrogans</i> (Espiroquetas)	4 a 19 dias, em média 10 dias	Contato da pele escoriada ou mucosas com água ou alimentos contaminados com urina de animais infectados, principalmente ratos.	Início súbito cefaléia, calafrios, febre, dores musculares (panturrilhas, região lombar), anorexia, náuseas, vômitos e prostração.	Presente, tardia em 15% dos casos	Tardia	Leucocitose, Neutrofilia, desvio à esquerda, Eosinopenia, VHS ↑ Mucoproteínas ↑ Plaquetopenia Uréia ↑ Creatinina ↑	Discretamente elevadas (não mais que 500 UI)
MALÁRIA por <i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>	Em média 12 dias após a picada do mosquito	Pela picada do mosquito <i>Anopheles</i>	Febre periódica, esplenomegalia e anemia (tríade clínica) cefaléia, náuseas, vômitos, prostração, frio intenso, tremores, sudorese, baço doloroso. Pode ter confusão mental, hemorragia gástrica.	Presente	Menor tendência hemorrágica	Anemia precoce, leucócitos contendo pigmento palúdico, leucopenia, monocitose.	Aumento discreto

DOENÇA	AGENTE INFECCIOSO	PERÍODO DE INCUBAÇÃO	MODO DE TRANSMISSÃO	QUADRO CLÍNICO	ICTERÍCIA	MANIFESTAÇÕES HEMORRÁGICAS	LABORATÓRIO	TGO/TGP
HEPATITES VIRAIS	Vírus das hepatites A (DNA vírus- <i>Picornaviridae</i>) B (DNA vírus – <i>Hepadnaviridae</i>) C (RNA vírus – <i>Flaviviridae</i>) D (RNA vírus – Partícula viral híbrida com o HbsAg) E Não definido (semelhante aos <i>Calicivírus</i>)	A – 15 a 50 dias (média 28 a 30 dias) B – 45 a 180 dias (média 60 a 90 dias) C – 2 a 6 semanas (média 6 a 9 semanas) D – Não há precisão exata no homem) E – 15 a 64 dias (média 26 a 42 dias)	A – transmissão fecal-oral. B – transfusão de sangue, injeções e transmissão sexual. C – transfusão de sangue, injeções e transmissão sexual. D – transfusão de sangue, injeções e transmissão sexual. Ainda, requer infecção prévia pelo vírus B. E – transmissão fecal-oral.	Febre leve ou ausente, anorexia, mal estar, dor abdominal, náuseas, cefaléia, mialgia generalizada, fadiga	Presente	Podem estar presentes, principalmente no trato gastro-intestinal nas formas subaguda ou fulminante.	Uréia normal, creatinina normal, ausência de albuminúria, leucopenia, neutropenia, linfocitose, desvio a esquerda.	Muito elevadas. Pode haver inversão da relação TGO/TGP.
SEPTICEMIA	Bactérias Gram-negativas	3 a 7 dias	Infecção hospitalar e/ou contaminação de feridas cirúrgicas ou escaras	Início abrupto, febre alta, prostração, toxemia, calafrios, náuseas, vômitos, hipotensão, choque	Pode estar presente	Podem estar presentes	Leucocitose ou leucopenia com desvio à esquerda	Aumento discreto
FEBRE HEMORRÁGICA DO DENGUE	Vírus do dengue (<i>Flavivírus</i>)	3 a 14 dias	Através da picada do mosquito <i>Aedes aegypti</i>	Febre alta, cefaléia, artralgia, mialgia, hipovolemia, dor abdominal, hepatomegalia, choque	Ausente	Petéquias, epistaxe, gengivorragia, equimoses	Prova do laço positiva, Plaquetopenia, Hemoconcentração Albumina ↓	Discretamente elevadas
FEBRE MACULOSA BRASILEIRA	<i>Rickettsia rickettsii</i>	3 a 14 dias	Através da picada de carrapato infectado	Início abrupto, febre alta, mialgia, cefaléia, anorexia, prostração, náuseas, vômitos, dor abdominal, lesões de porta de entrada e lesões exantematosas após o 3º dia de doença	Presente tardiamente	Petéquias Equimoses	Leucócitos normais Plaquetopenia Hiponatremia	Normais

DOENÇA	AGENTE INFECCIOSO	PERÍODO DE INCUBAÇÃO	MODO DE TRANSMISSÃO	QUADRO CLÍNICO	ICTERÍCIA	MANIFESTAÇÕES HEMORRÁGICAS	LABORATÓRIO	TGO/TGP
FEBRE HEMORRÁGICA ARGENTINA, BOLIVIANA e VENEZUELANA	<i>Arenavírus:</i> - Vírus <i>Junin</i> do grupo <i>Tacaribe</i> - Vírus <i>Machupo</i> - Vírus <i>Guanarito</i>	7 a 16 dias	Inalação de aerossóis de saliva e excretas de roedores contaminados. Pode ser também por ingestão ou contato com cortes ou úlceras de pele.	Início lento e gradual, febre, mal estar, cefaléia, mialgia generalizada, náuseas, vômitos, edema de pálpebras, choque	Ausente	Petéquias nas axilas e tórax, epistaxe, hematêmese, melena	Leucopenia, Plaquetopenia, Hemoconcentração Azotemia intensa, Proteinúria, Diminuição de Albumina	Normais
HANTAVIROSE COM SÍNDROME RENAL	<i>Hantavírus</i> Familia <i>Bunyaviridae</i>	12 a 16 dias, podendo variar de 5 a 42 dias	Inalação de aerossóis de saliva e excretas de roedores contaminados.	Início abrupto, febre alta (40°C – 41°C), calafrios, mialgia severa, cefaléia frontal, rubor de face, choque irreversível	Ausente	Hematêmese, hemoptise, melena, hemorragia ocular, petéquias no palato mole, faringe, axilas, tórax, omoplatas e braços	Grande proteinúria, oligúria, creatinina↑, (5 a 6 mg/dL) leucocitose, linfócitos atípicos, plaquetopenia, TAP (tempo de ação da protrombina) normal, hemoconcentração	Normais
FEBRE DE LASSA	Vírus <i>Lassa</i>	6 a 21 dias	Contato direto ou indireto com excretas de roedores contaminados	Calafrios acentuados, dores musculares intensas, muito cansaço, febre alta (>39°C), dor em orofaringe, cefaléia, dor torácica, faringite e amigdalite com pseudomembrana, choque irreversível	Ausente	Petéquias, sangramento nos locais de punção, hemorragias generalizadas	Leucopenia, proteinúria, isolamento do vírus em swab de orofaringe, urina e sangue.	Normais
FEBRE CHIKUNGUNYA	Vírus <i>Chikungunya</i> Familia <i>Togaviridae</i>	3 a 12 dias	Através da picada de <i>Aedes aegypti</i>	Febre alta, artralgia, mialgias intensas, cefaléia, erupção maculopapular, vômitos, púrpura	Ausente	Raramente	Leucopenia, isolamento do vírus nos 5 primeiros dias de doença	Normais

DOENÇA	AGENTE INFECCIOSO	PERÍODO DE INCUBAÇÃO	MODO DE TRANSMISSÃO	QUADRO CLÍNICO	ICTERÍCIA	MANIFESTAÇÕES HEMORRÁGICAS	LABORATÓRIO	TGO/TGP
Vírus <i>Mayaro</i>	Vírus <i>Mayaro</i>	3 – 11 dias	Através da picada de <i>Mansonia y Haemagogus</i>	Febre, artralgias ou artrites sobretudo de punhos, joelhos e cotovelos, erupção maculopapular, enantema de boca e paladar, linfadenopatia cervical. As vezes não há febre.	Ausente	Ausente	Leucopenia (leucócitos abaixo de 3.000/ml) com moderada linfocitose	Dentro dos limites normais
Febre do OROPOUCHE	Vírus <i>Oropouche-Bunyavirus</i> do grupo Simbu	3 – 12 dias	Através da picada de <i>Culicoides paraensis</i>	Febre, cefaléia, mal-estar, conjuntivite, fotofobia moderada, artralgia e mialgia, às vezes náuseas e vômitos. Meningoencefalite é uma complicação ocasional.	Ausente		Leucopenia (leucócitos podem chegar a 2.000/ml) com neutropenia. Pode ocorrer leucocitose em alguns casos. Nos casos de meningoencefalite há pleocitose e aumento de proteínas no LCR	Normais ou moderadamente aumentadas sem ultrapassar 135 UI
FEBRE Q	<i>Coxiella burnetii</i>	2 a 3 semanas	Via aérea ou ingestão de leite e alimentos contaminados	Início súbito, febre alta, cefaléia retroorbital intensa, prostração, artralgias, mialgias (panturrilhas e região lombar), calafrios, anorexia, náuseas	Raramente	Ausentes	Provas sorológicas e isolamento da bactéria	Normais

Bibliografia consultada:

Enfermedades Infecciosas – Braude, Abraham I., 1994
 El Control de las Enfermedades Transmisibles em el Hombre – OPS, 1992
 Doenças Infecciosas e Parasitárias – Veronesi, 1994
 French's Index of Differential Diagnosis – F. Dudley Hart., 1990
 Doenças Infecciosas e Parasitárias – Enfoque Amazônico – R.N.Q.Leão, 1997
 Manual de Vigilância Epidemiológica - MS

Equipe de Elaboração:

1. Disney Antezana Urquidi – GT-FAD/ FUNASA
2. Elizabeth Silva de Oliveira Araújo – FUNASA/CR/GO
3. Mirtha Suzana Tanaka Yamada – COLAB/ FUNASA
4. Zouraide Guerra Antunes Costa – GT-FAD/ FUNASA

Colaboração:

1. Amélia Travassos da Rosa – IEC/ FUNASA
2. Gizelda Katz – CVE/SES/SP
3. Joaquim Caetano de Oliveira Neto – UFGO
4. Luiza Therezinha Madia de Souza – IAL/SES/SP
5. Pedro Fernando Vasconcelos – IEC/SVS/MS
6. Iray Rocco – IAL/SES/SP
7. Marly Tenório – FUSAN/SES/PE
8. José Marcos Sócrates – LACEN/DF
9. Hermann Gonçalves Schatzmayr – IOC/FIOCRUZ
10. Pedro Luiz Tauil – UNB
11. Rita Nogueira – FIOCRUZ
12. Venâncio Avancini Ferreira Alves – IAL/SES/SP

Apoio Administrativo

1. Cátia Cilene Serafim Parreira – GT-FAD/FUNASA
2. Marli de Mesquita Silva - GT-FAD/FUNASA
3. Itamar de Freitas – FUNASA/CR/GO

Equipe de Revisão:

1. Gisele Araújo - Episu/SVS/MS
2. Marly Galdino de Almeida – CGPNI/DEVEP/SVS/MS
3. Suely Esashika – CGLAB/ DEVEP/SVS/MS
4. Suely Hiromi Tuboi – Episu/FUNASA/MS
5. Vera Lúcia Carvalho da Silva – COVEV/CGDT/DEVEP/SVS/MS
6. Wanderson Kleber Oliveira – COVEV/CGDT/DEVEP/SVS/MS
7. Zouraide Guerra Antunes Costa – COVEV/CGDT/DEVEP/SVS/MS

Apoio Administrativo - revisão

1. Rodrigo Gurgel do Amaral – COVEV/CGDT/DEVEP/SVS/MS