

Manual de Vigilância Epidemiológica de Febre Amarela

Brasília - 1999

© 1999. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

Editor:

Assessoria de Comunicação Social – Núcleo de Produção – ASCOM/PRE/FNS
Setor de Autarquias Sul, Quadra 4, Bl. N, 5º andar
70058-902 - Brasília/DF

Distribuição e Informação:

Gerência Técnica de Febre Amarela e Dengue/Coordenação de Controle de Doenças
Transmissíveis por Vetores/CCDTV/Departamento de Operações/DEOPE
Fundação Nacional de Saúde/FNS
Setor de Autarquias Sul, Quadra 4, Bloco “N”, 7º andar
Telefone: (061) 225.0359/225.9679 – Fax: (061) 226-4488
70078-902
Brasília/DF

Tiragem: 50.000 exemplares

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

ISBN: 85-7346-030-3

Manual de vigilância epidemiológica da febre amarela – Brasília : Ministério da
Saúde : Fundação Nacional de Saúde, 1999.

60 p.il.

1. Febre Amarela. 2. Arbovirose. 3. Aedes aegypti I. Ministério da Saúde. II.
Fundação Nacional de Saúde. III. Departamento de Operações. IV. Coordenação
de Controle de Doenças Transmitidas por Vetores. V. Gerência Técnica de Febre
Amarela e Dengue.

“Quando de todos os lados só vemos preparativos de festa, montes de flores e hymnos de alegria para solenizar 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)

Apresentação

O Brasil possui a maior área enzoótica de febre amarela do mundo, abrangendo cerca de 5 milhões de km², correspondendo à Região da Bacia Amazônica, que inclui as Unidades da Federação da Região Norte e Centro-Oeste e a Pré-Amazônia Maranhense.

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 milhares de localidades da região enzoótica e também em localidades infestadas pelo *Aedes aegypti* fora daquela região.

A Gerência Técnica de Febre Amarela e Dengue, da Fundação Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde, coordenou a elaboração deste Manual de Vigilância Epidemiológica da Febre Amarela, fruto da contribuição de inúmeros profissionais vinculados à pesquisa, ensino, vigilância e controle desta enfermidade.

Este trabalho foi necessário tendo em vista as alterações ocorridas nos fatores epidemiológicos da doença no Brasil e nas Américas, nos últimos anos. Incluem-se entre elas, a introdução no Continente Americano do *Aedes albopictus*, potencial vetor da febre amarela, susceptível à infecção pelo vírus amarílico, em laboratório, e o número crescente de municípios brasileiros infestados pelo *Aedes aegypti*, considerado, até o momento, o único vetor conhecido da forma urbana da doença nas Américas, a qual foi eliminada do País há mais de 50 anos.

Espera-se que a ampla divulgação deste Manual contribua para o aprimoramento da vigilância epidemiológica da febre amarela no Brasil, aumentando a sua sensibilidade, reduzindo o número de casos da forma silvestre e evitando a re-emergência da sua forma urbana.

A disseminação de conhecimentos sobre a febre amarela, acumulados ao longo de nossa história, onde eminentes sanitaristas do porte de Emílio Ribas, Adolfo Lutz, Oswaldo Cruz, Clementino Fraga e muitos outros, se destacaram internacionalmente, é o objetivo deste Manual.

É desejo da Gerência Técnica de Febre Amarela e Dengue que os profissionais do Sistema Único de Saúde, a nível federal, estadual e municipal, encontrem nele um guia seguro para desenvolvimento das atividades mais adequadas de vigilância e controle, na busca da proteção da população brasileira contra esta grave doença.

Pedro Luiz Tauil

1. Introdução	08
2 . Distribuição Geográfica e Aspectos Históricos	09
2.1 - No Mundo.....	09
2.2 - Nas Américas.....	11
2.3 - No Brasil.....	12
3 . Aspectos Epidemiológicos	17
3.1 - Definição.....	17
3.2 - Áreas Epidemiológicas	17
3.3 - Formas Epidemiológicas	18
3.4 - Agente Etiológico.....	18
3.5 - Fonte de Infecção	18
3.6 - Vetor Reservatório	19
3.7 - Modo de Transmissão.....	19
3.8 - Período de Incubação.....	20
3.9 - Período Extrínseco de Incubação	20
3.10 - Período de Transmissibilidade	21
3.11 - Suscetibilidade	21
3.12 - Imunidade.....	21
3.13 - Distribuição Segundo Tempo, Espaço e Pessoas.....	21
3.14 - Morbidade e Letalidade	23
4 . Aspectos Clínicos	24
5 . Alterações Laboratoriais	27
6 . Patogenia e Patologia	28
7 . Tratamento	31
8 . Diagnóstico Diferencial	33
8.1 - Com as Formas Leves e Moderadas	33
8.2 - Com as Formas Graves.....	33
9 . Diagnóstico Laboratorial	35
9.1 - Rede de Laboratórios de Diagnóstico de Febre Amarela	35
9.2 - Testes Laboratoriais	35
9.2.1 - Diagnóstico Viroológico.....	35
9.2.1.1 - Isolamento do Vírus	36
9.2.1.2 - Detecção de Antígenos Virais e/ou Ácido Nucleico Viral.....	36
9.2.2 - Diagnóstico Sorológico.....	37
9.2.3 - Diagnóstico Histopatológico	38
9.3 - Normas para Coleta, Rotulagem e Conservação de Material	38
9.3.1 - Coleta de Amostras	38
9.3.2 - Rotulagem das Amostras	40
9.3.3 - Conservação e Transporte das Amostras.....	40

10 . Vigilância Epidemiológica	42
10.1- Objetivos.....	42
10.2 - Definição de Caso.....	42
10.2.1 - Caso Suspeito.....	42
10.2.2 - Caso Confirmado por Critério Clínico-Laboratorial.....	43
10.2.3 - Caso Confirmado por Critério Clínico-Epidemiológico.....	43
10.2.4 - Caso Descartado.....	43
10.3 - Notificação.....	43
10.4 - Investigação Epidemiológica e Medidas de Controle.....	44
10.5 - Fatores que Condicionam o Aparecimento de Epidemias.....	46
11 . Medidas de Controle de Rotina	47
11.1 - Medidas Referentes aos Fatores de Transmissão.....	47
11.2 - Medidas Referentes ao Hospedeiro.....	47
11.2.1 - Vacinação.....	47
11.2.1.1. Características da Vacina.....	48
11.2.1.2 - Estratégias de Vacinação.....	49
11.2.2 - Informação, Educação em Saúde e Comunicação.....	50
12 . Recomendações Gerais	51
13 . Bibliografia	52
14 . Anexos	55

1. Introdução

A febre amarela é uma arbovirose (doença transmitida por inseto), sendo uma causa importante de morbidade e alta letalidade em vastas zonas das regiões tropicais da África e das Américas.

A partir do século XVII, essa doença dizimou vidas em extensas epidemias nesses dois continentes. No início deste século, o desenvolvimento de vacinas eficazes e a erradicação do vetor urbano, *Aedes aegypti*, alentaram por algum tempo a esperança de que a doença desapareceria, pelo menos no Novo Mundo. No entanto, apesar dos trabalhos realizados durante várias décadas, continuaram sendo registrados casos esporádicos em populações rurais não imunes, em decorrência do ciclo silvestre de transmissão da febre amarela.

A febre amarela silvestre é uma zoonose e, como tal, impossível de ser erradicada. Tem se mantido ativa nas zonas tropicais tanto da África como das Américas (Mapa 1). A ocorrência da febre amarela urbana, entretanto, está intimamente relacionada à distribuição e dispersão do *Aedes aegypti*. As campanhas de erradicação desse mosquito em muitas zonas urbanas da América Latina e do Caribe trouxeram como resultado a eliminação dessa modalidade da doença.

O *Aedes aegypti* foi eliminado do Brasil duas vezes (1955 e 1973). Foi novamente reintroduzido em 1976, através do porto de Salvador, na Bahia, de onde se dispersou para outros pontos do país, estando hoje presente em todas as Unidades da Federação. Sua dispersão atinge atualmente cerca de 3.000 municípios brasileiros.

Em 1986, outro mosquito, o *Aedes albopictus*, foi identificado no Brasil, estando presente atualmente em vários estados (Minas Gerais, São Paulo, Paraná, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Goiás, Distrito Federal, Amazonas, Maranhão, Bahia e Rio Grande do Norte). Sua dispersão atinge atualmente cerca de 1.400 municípios. É considerado um vetor potencial da febre amarela.

Embora a modalidade urbana da febre amarela não ocorra na América do Sul desde 1942, considera-se crescente o risco de sua emergência. Observa-se um crescimento demográfico nas zonas enzoóticas, baixas coberturas vacinais, além da reintrodução e dispersão do *Aedes aegypti* na quase totalidade dos países nos quais havia sido erradicado, inclusive em regiões de altitudes elevadas e zonas rurais da Colômbia, onde antes nunca havia sido encontrado. A situação torna-se ainda mais complicada pelo aparecimento de resistência do *Aedes aegypti* aos inseticidas, relaxamento das medidas de luta contra este mosquito em algumas regiões, além da dificuldade operacional para desenvolver ações de vigilância e combate ao vetor e o custo crescente dessas medidas.

Surtos de febre amarela ocorrem na África há muitos anos. 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.

Duas estratégias de luta foram adotadas na África durante os últimos quarenta anos: vacinação sistemática e programa de controle emergencial após o início de um surto. Em 1940, um programa obrigatório de vacinação de rotina foi instituído nos países de língua francesa da África Ocidental, onde 25 milhões de pessoas foram imunizadas em 4 anos. Em consequência, os ciclos de ocorrência das epidemias de febre amarela foram interrompidos nessa região, desaparecendo gradualmente nesses países, enquanto a atividade epidêmica e endêmica se manteve nos países sem programas de imunização. Infelizmente, a partir de 1960 essa estratégia foi negligenciada em função do decréscimo do número de casos e do próprio desinteresse pela doença. Adotou-se, então, um sistema de vacinação e de luta emergencial do tipo “apaga incêndio”, que resultou na ocorrência de uma série de epidemias de gravidade variável. O mais severo episódio ocorreu na Etiópia, em 1960/62, quando uma dramática epidemia afetou o sudoeste do país, com a notificação de 3.000 óbitos.

Em 1989, o Programa de Imunização da Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou a inclusão da vacina contra febre amarela no esquema de vacinação infantil dos 33 países de risco da África. Atualmente, apenas 17 países têm uma política nacional neste sentido e desses, apenas 3 (Burkina Faso, Gâmbia e Mauritânia) têm alcançado coberturas vacinais acima de 50% em crianças menores de 1 ano. Entretanto considerando os 33 países de risco, os níveis de cobertura vacinal não passaram de 11% em 1992 e de 7% em 1993. Vale ressaltar que 38% dos casos de febre amarela ocorridos em Ghana em 1993 e 33% dos casos durante uma epidemia do Quênia em 1992, acometeram crianças, ou seja, esse grupo etário também faz parte da população de risco.

Os países africanos expostos ao risco de febre amarela estão entre os mais pobres do mundo. Embora a vacina anti-amarílica custe menos de US\$ 0,25 por dose para os países em desenvolvimento, este preço ainda constitui um obstáculo para muitos deles.

A febre amarela continua sendo uma ameaça nas zonas endêmicas da África, apesar da existência de uma vacina eficaz. Embora a doença seja de notificação obrigatória, somente uma pequena percentagem dos casos é conhecida; apenas através de inquérito sorológico é que se conhece a verdadeira extensão e distribuição da doença. Nos últimos trinta anos, alguns surtos de febre amarela foram transmitidos por *Aedes aegypti* (Senegal-1965, 1981 e 1995; Angola-1971 e 1988; Serra Leoa-1975; Gambia-1978/79; Costa do Marfim-1982; Nigéria-1987/88), mas não tem ocorrido transmissão da forma urbana nas grandes cidades, embora esse risco exista em decorrência da infestação de muitas delas pelo *Aedes aegypti*.

Na década de 90, a Nigéria foi o país que mais registrou casos da doença na África. Dos 12.283 casos e 2.165 óbitos notificados no período de 1989 a 1995 no continente, 11.434 casos (93,1%) e 1.933 óbitos (89,3%) foram procedentes daquele país.

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. As tripulações dos barcos que navegavam pelas rotas transatlânticas e costeiras em águas equatoriais constituíam uma fonte permanente de vítimas com o vetor se adaptando à vida de bordo, utilizando os recipientes de água doce como locais de proliferação. Dessa maneira, a febre amarela se transformou na “praga dos mares”, fazendo vítimas em praticamente todos os portos que recebiam essas embarcações.

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 Nott 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 Beauperthuy 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 *Aedes aegypti*, baseado em cuidadosas observações que, infelizmente, não receberam o crédito merecido, à época.

As campanhas anti-culicidianas realizadas em Havana, Panamá, Santos, Rio de Janeiro e outros centros urbanos, após a demonstração experimental, em 1909, dos Dr. Reed, Carroll, Lazear e Agramonte, de que a febre amarela podia ser transmitida de uma pessoa a outra pelo mosquito *Aedes aegypti*, resultaram no desaparecimento da doença das vastas zonas tropicais americanas, onde se adotou medidas de controle contra esse mosquito. Do mesmo modo, as campanhas organizadas no Equador, Peru, Colômbia, América Central e México foram seguidas do completo desaparecimento da doença.

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, a doença vem sendo registrada a cada ano, basicamente em 5 países: Bolívia, Equador, Peru, Colômbia e Brasil, onde no período de 1989 a 1995 foram registrados 1.373 casos silvestres, com 762

óbitos e letalidade de 56%. Em 1998, a Venezuela notificou um surto de febre amarela silvestre em área indígena yanomami, após 11 anos sem registro da doença.

2.3 - No Brasil

“A febre amarela foi o principal problema de saúde pública já enfrentado pelo Brasil, tanto pelo alto índice de letalidade da própria doença, como pelo desconhecimento da sua profilaxia e tratamento, na segunda metade do século passado, quando ela se instalou no litoral brasileiro e depois se alastrou pelo interior do país.

Foi criado um clima de terror. Ninguém sabia como e nem porque começavam as epidemias, se do ar, do solo, da água ou do contato entre objetos e pessoas. A única coisa que se sabia era que as epidemias vinham todos os anos e se alastravam rapidamente, matando mais de um terço das pessoas contagiadas por ela. Essa terrível certeza tirava o sossego e a segurança de todos. Desde os pobres, que viviam em área insalubres e eram as vítimas mais numerosas, até os barões do café que, embora isolados em suas fazendas, temiam as conseqüências das epidemias na economia do país.

Enquanto isso, o transmissor continuava livre, sem barreiras que o impedissem de se deslocar para os mais distantes lugares para se procriar. As condições sanitárias das cidades brasileiras no fim do século passado eram as mais precárias possíveis. As redes de esgoto praticamente inexisteriam. Na grande maioria das casas não se conheciam as mais rudimentares noções de higiene e, mesmo nas residências mais abastadas e mais limpas, havia tinas permanentemente cheias de água parada para não ressecar as tábuas do barril serrado, servindo de criadouro para o mosquito.

Além de matar mais que uma guerra, durante mais de meio século o “tifo americano” travou também o desenvolvimento do país, ao afugentar os estrangeiros que aqui pretendiam trabalhar tanto nas fazendas de café como investir capitais no incipiente comércio ou na quase inexistente indústria da jovem nação.

O trabalho de combate até a erradicação da febre amarela no Brasil durou mais de 50 anos e não foi obra de uma só pessoa. Entre todos os abnegados trabalhadores dessa campanha, destaca-se o médico paulista, de Pindamonhangaba, Emílio Marcondes Ribas, que precedeu Oswaldo Cruz no combate ao mosquito vetor da febre amarela.” (O Estado de São Paulo, nº 63 - Suplemento do Centenário, 06.03.76).

Um resumo da história da febre amarela e do percurso dos vetores envolvidos com essa doença no Brasil, é exposto a seguir:

1685 - Primeira epidemia de febre amarela no Brasil, em Recife/PE.

1686 - Presença de *Aedes aegypti* na Bahia, causando epidemia de febre amarela (25.000 doentes e 900 óbitos).

1691 - Primeira campanha sanitária posta em prática, oficialmente no Brasil, em Recife/PE.

1849 - A febre amarela reaparece em Salvador/BA, causando 2.800 mortes. Neste mesmo ano, o *Aedes aegypti*, instala-se no Rio de Janeiro, provocando a

primeira epidemia da doença naquele estado, que acomete mais de 9.600 pessoas com o registro de 4.160 óbitos.

- 1850 a 1899 - O *Aedes aegypti* se propaga pelo país, seguindo os caminhos da navegação marítima e fluvial, o que leva à ocorrência de epidemias em quase todas as províncias do Império, desde o Amazonas até o Rio Grande do Sul.
- 1881 - Comprovação, pelo médico cubano Carlos Finlay, que o *Stegomyia fasciata* ou *Aedes aegypti* é o transmissor da febre amarela.
- 1898 - Adolpho Lutz observa casos de febre amarela silvestre no interior do Estado de São Paulo, na ausência de larvas ou adultos do *Stegomyia* (fato na ocasião não convenientemente considerado).
- 1899 - Emílio Ribas informa sobre epidemia no interior de São Paulo, em plena mata virgem, quando da abertura do “Núcleo Colonial Campos Sales”, sem a presença do *Stegomyia* (também não foi dada importância a esse acontecimento).
- 1901 - Com base na teoria de Finlay, Emílio Ribas inicia, na cidade de Sorocaba/SP, a primeira campanha contra a febre amarela, adotando medidas específicas contra o *Aedes aegypti*.
- 1903 - Oswaldo Cruz é nomeado Diretor-Geral de Saúde Pública e inicia a luta contra a doença, que considerava uma "vergonha nacional", criando o Serviço de Profilaxia da Febre Amarela.
- 1909 - Eliminada a febre amarela da capital federal (Rio de Janeiro).
- 1919 - Surtos de febre amarela em seis estados do nordeste. Instala-se o Serviço Anti-amarílico no Recife.
- 1920 - Diagnosticado o primeiro caso de febre amarela silvestre no Brasil, no Sítio Mulungu, município de Bom Conselho do Papa Caça/PE. A febre amarela deixa de ser considerada "doença de cidade".
- 1928 a 1929 - Nova epidemia de febre amarela no Rio de Janeiro, com a confirmação de 738 casos, leva o Professor Clementino Fraga a organizar nova campanha contra a doença, cuja base era o combate ao mosquito na sua fase aquática.
- 1931 - O Governo brasileiro assina convênio com a Fundação Rockefeller. O Serviço de Febre Amarela é estendido a todo o território brasileiro. O convênio é renovado, sucessivamente, até 1939. Técnica adotada: combate às larvas do *Aedes aegypti* mediante a utilização de petróleo.
- 1932 - Identificada a primeira epidemia de febre amarela silvestre, no Vale do Canaã, no Espírito Santo.
- 1932 - Instituiu-se o Serviço de Viscerotomia, através de Decreto Federal.

- 1937 - Advento e uso da vacina anti-amarílica no Serviço de Profilaxia da Febre Amarela.
- 1938 - É demonstrado que os mosquitos silvestres *Haemagogus capricornii* e *Haemagogus leucocelaenus* podem ser transmissores da febre amarela silvestre. Posteriormente, comprova-se que *Haemagogus spegazzinii*, *Aedes scapularis*, *Aedes fluviatilis* e *Sabethes cloropterus* são também transmissores silvestres.
- 1940 - É proposta a erradicação do *Aedes aegypti* como resultado do sucesso alcançado pelo Brasil na erradicação do *Anopheles gambiae*, transmissor da malária que, vindo da África, havia infestado grande parte do nordeste do país.
- 1942 - Últimos 3 casos de febre amarela urbana no Brasil, em Sena Madureira/Acre.
- 1947 - Adotado o emprego de dicloro-difenil-tricloroetano (DDT) no combate ao *Aedes aegypti*.
- 1950 - A Organização Panamericana da Saúde (OPAS) recomenda aos países membros a erradicação continental do *Aedes aegypti*.
- 1955 - Eliminado o último foco de *Aedes aegypti* no Brasil.
- 1958 - A XV Conferência Sanitária Panamericana, realizada em Porto Rico, declara erradicado do território brasileiro o *Aedes aegypti*.
- 1967 - Reintrodução do *Aedes aegypti* na cidade de Belém, capital do Pará.
- 1969 - Detectada a presença de *Aedes aegypti* em São Luís e São José do Ribamar, no Maranhão.
- 1972/73 - Epidemia de febre amarela silvestre no Estado de Goiás que atingiu 36 municípios, com 71 casos e 44 óbitos.
- 1973 - Eliminado o último foco de *Aedes aegypti* em Belém do Pará. O vetor é mais uma vez considerado erradicado do território brasileiro.
- 1976 - Nova reintrodução do vetor no Brasil, na cidade de Salvador/BA.
- 1978 a 1984 - Registrada a presença do vetor em quase todos os estados brasileiros, com exceção da região amazônica e extremo sul do país.
- 1985 - A OPAS recomenda aos países a opção pelo controle ou pela erradicação do *Aedes aegypti*.
- 1986 - Em julho, é encontrado pela primeira vez no Brasil o *Aedes albopictus*, em terreno da Universidade Rural do Estado do Rio de Janeiro (município de Itaguaí).

- 1993/94 - Epidemia de febre amarela silvestre no Estado do Maranhão em 4 municípios (Mirador, Barra do Corda, Esperantinópolis e Pastos Bons), com 86 casos, dos quais 12 foram a óbito.
- 1995 - O *Aedes aegypti* foi identificado em 25 dos 27 Estados, exceto Amazonas e Amapá.
- 1996 - Surto de febre amarela silvestre no Estado do Amazonas, com 14 casos e 12 óbitos.
- 1996 - Identificado o *Aedes aegypti* em Manaus/AM, totalizando 2.617 municípios infestados por esse vetor.
- 1997 - Identificado foco do *Aedes aegypti* no município de Oiapoque/AP, evidenciando sua presença em todos os estados e abrangendo 2.719 municípios.
- 1998 - O *Aedes aegypti* continua sua dispersão abrangendo 2.921 municípios, atingindo inclusive áreas enzoóticas.
- 1998 - O *Aedes albopictus* dispersa-se para 1.465 municípios de 13 estados, adaptando-se ao ambiente urbano, muitas vezes ocupando os mesmos criadouros do *Aedes aegypti*.
- 1998 - Surto de febre amarela silvestre no Estado do Pará, com 23 casos e 9 óbitos.

3. Aspectos Epidemiológicos

3.1 - Definição

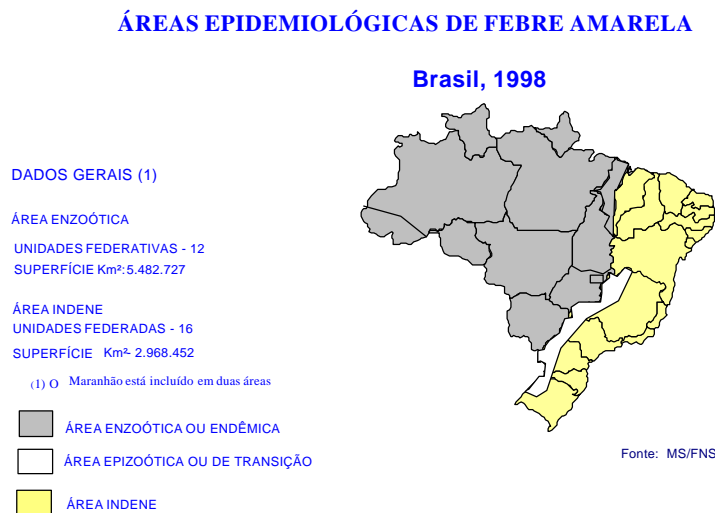
A febre amarela é uma doença febril aguda, de curta duração (no máximo 12 dias) e de gravidade variável, cujo agente etiológico é um arbovírus do gênero *Flavivirus*. A forma grave caracteriza-se clinicamente por manifestações de insuficiência hepática e renal, que podem levar à morte.

3.2 - Áreas Epidemiológicas

No início deste século, quase toda a totalidade do território brasileiro era área de risco de febre amarela.

Com o desaparecimento da modalidade urbana da doença e a manutenção de casos humanos de febre amarela silvestre, estudos epidemiológicos anteriores à década de 70 tornaram possível a delimitação de 3 áreas epidemiologicamente distintas no país (**Mapa 2**):

Mapa 2



- **Enzoótica ou endêmica** - corresponde à área onde o vírus amarelo circula entre os hospedeiros naturais (principalmente macacos, marsupiais e outros), há a presença de vetores silvestres e o homem é infectado de forma acidental. Abrange os estados das regiões Centro-Oeste e Norte e a parte pré-amazônica do Maranhão.
- **Epizootica ou de transição** - corresponde à área onde no início do século havia intensa circulação do vírus amarelo 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 foi evidenciada de forma esporádica no Estado de Minas Gerais. Abrange uma faixa na área noroeste de Minas Gerais, São Paulo, Paraná, oeste de Santa Catarina e noroeste do Rio Grande do Sul. Mais aceita hoje como área de transição, será objeto de estudos para melhor delimitação.

- **Indene** - corresponde à área onde não há circulação do vírus amarelo. Abrange os estados das regiões Nordeste, Sudeste e Sul.

3.3 - Formas Epidemiológicas

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 dizem respeito à localização geográfica, espécie vetorial e tipo de hospedeiro.

A febre amarela silvestre ocorre acidentalmente pela penetração do homem no ciclo enzootico 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 *et al.*, 1983). Ao mesmo tempo, não havendo população sítima disponível, o vírus movimenta-se para encontrar novos hospedeiros viáveis visando à manutenção natural. Assim, no decurso da epidemia de 1934 até 1940, o vírus amarelo se deslocou desde o Estado de Mato Grosso até os Estados de Santa Catarina e Espírito Santo através de sete ondas sucessivas (Hervé *et al.*, 1983). 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 amarelo é o protótipo do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*, que inclui pelo menos 68 membros. É um RNA vírus. Apresenta antígeno grupo-específico com outros flavivírus, tais como Uganda S, Zika e Wesselsbron, sendo o vírus Zika que ocorre na África, o mais antigenicamente relacionado ao vírus amarelo. Estas afinidades sorológicas podem corroborar a teoria da origem africana da espécie.

3.5 - Fonte de Infecção

Na forma silvestre, os primatas não humanos são os principais hospedeiros do vírus amarelo, principalmente os macacos pertencentes ao gênero *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 amarelo. 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* (*H. janthinomys* e *H. albomaculatus*) e os do gênero *Sabethes* são os mais importantes na América Latina. No Brasil, a espécie *H. janthinomys* é a que mais se destaca na manutenção do vírus. Esses mosquitos têm hábitos diurnos e 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. Esta atividade é estimulada pelo crescente processo de desmatamento. O *H. albomaculatus* apresenta maior autonomia de vôo que os demais vetores, por isso é o único que pode chegar ao domicílio ou peridomicílio para picar o homem.

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. Outras 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 amarelo (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.

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 lhes repassam o vírus. O homem susceptível infecta-se ao penetrar na mata e ser picado acidentalmente por mosquitos infectados, e desta forma é inserido no ciclo de transmissão: **macaco → mosquito silvestre → homem. (Figura1).**

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 irá transmitir o vírus a outras pessoas susceptíveis, iniciando o ciclo de transmissão: **homem → Aedes aegypti → homem (Figura1).**

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, em média, e é tanto menor quanto maior for a temperatura. Tem-se encontrado períodos mais curtos, como por exemplo, 4 dias a 37°C, 5 dias a 36°C e 6 dias a 31°C, e mais longos a temperaturas mais baixas (18 dias a 18°C). Uma vez infectado, o mosquito assim permanece durante toda a vida.

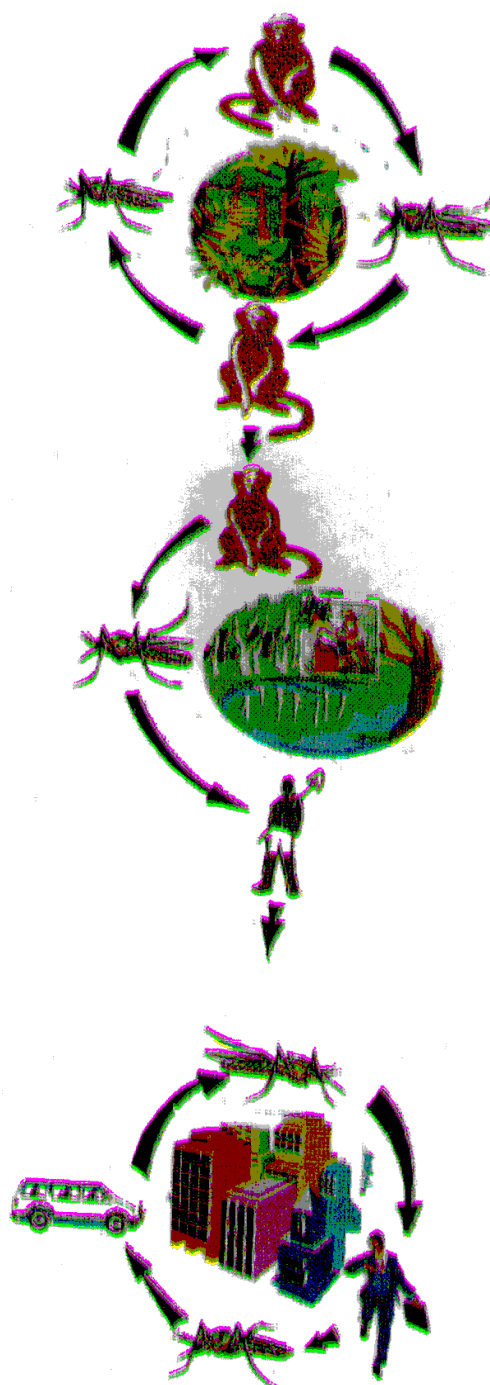
Figura 1

Ciclo de Transmissão da Febre Amarela

Vetores Silvestres

- ◆ *Haemagogus* (Brasil)
- ◆ *Sabethes* (Brasil)
- ◆ *Aedes* (África)

CICLO SILVESTRE



Vetor Urbano

- ◆ *Aedes aegypti*

CICLO URBANO

3.10 - Período de Transmissibilidade

Começa 1 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). Não se transmite por contágio direto, nem através de objetos contaminados.

3.11 - Suscetibilidade

É universal.

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.

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

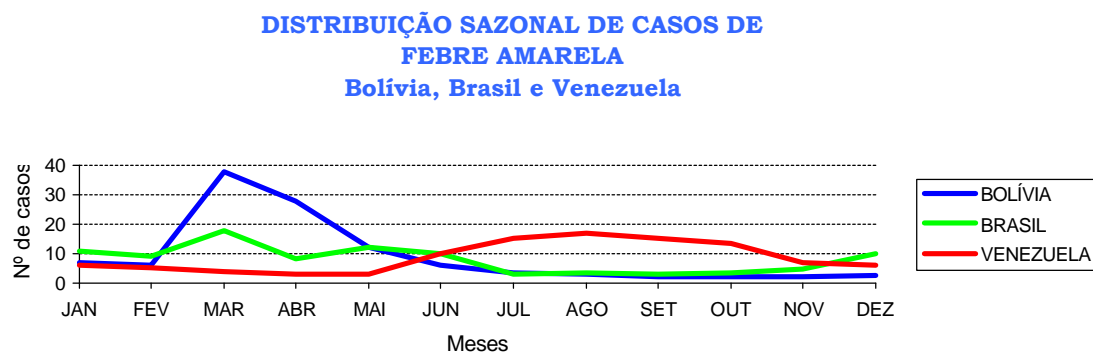
3.13 - Distribuição Segundo Tempo, Espaço e Pessoas

A comparação da epidemiologia da febre amarela silvestre em três países da América Latina (Bolívia, Brasil e Venezuela) revela características comuns quanto à distribuição dos casos da doença segundo tempo, espaço e pessoas.

- **Tempo**

A doença ocorre com maior frequência no final da temporada de chuvas (**Gráfico 1**), quando a densidade da população vetorial é elevada e as pessoas se dedicam ao desmatamento. 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.

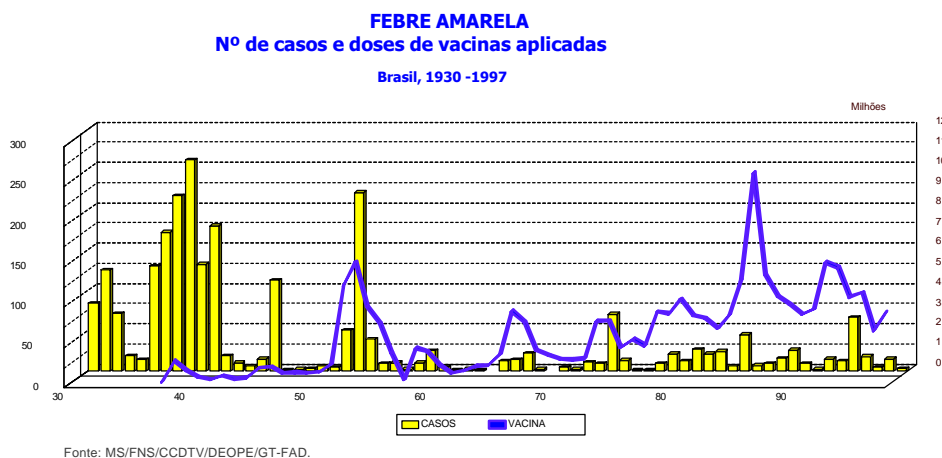
Gráfico 1



Fonte: Bol of Saint Panam 102(4), 1987.

Uma série temporal, representativa dos casos de febre amarela registrados no Brasil no período de 1930 a 1997 (**Gráfico 2**), evidencia uma tendência cíclica da ocorrência da doença a cada 5 ou 7 anos.

Gráfico 2



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 bastante evidente a partir do advento da vacina em 1937, havendo uma queda importante do número de casos da doença, que evoluiu para a eliminação da forma urbana, à medida em que se formava uma barreira de imunidade coletiva na população.

Quanto a sazonalidade, a análise da série histórica da incidência da febre amarela silvestre, a partir de sua descoberta em 1932, revela oscilações periódicas e regulares, prevalecendo entre os meses de janeiro a junho, que correspondem à temporada de chuvas na área enzoótica, ocasião em que a densidade vetorial é mais elevada.

- **Espaço**

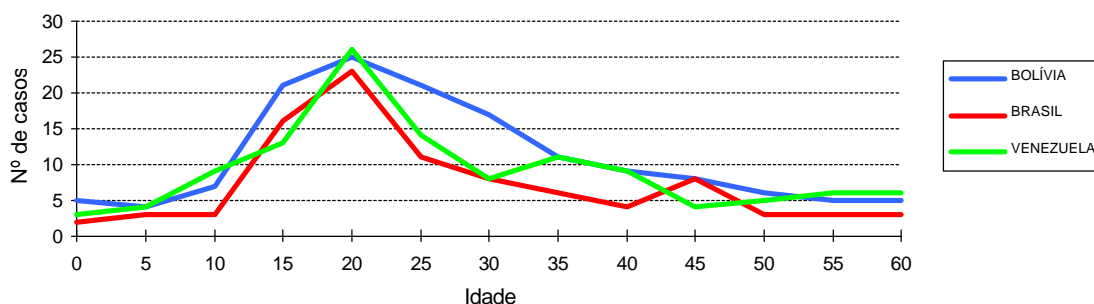
Conforme já mencionado anteriormente, a doença é própria da região de matas onde circula o vírus amarílico. Entretanto, a forma urbana pode ocorrer em qualquer localidade desde que exista população humana susceptível, presença do *Aedes aegypti* e introdução do vírus.

- **Pessoas**

A maioria dos casos se verificam entre adultos de 15 a 40 anos de idade (**Gráfico 3**). Em relação ao sexo, os homens são afetados com uma frequência quatro vezes maior do que as mulheres. A distribuição por idade e sexo se explica pela exposição ocupacional durante as atividades agrícolas e outras relacionadas ao ambiente silvestre, tais como: garimpeiros, caminhoneiros, pescadores, desmatadores, caçadores, turistas, etc. Entretanto, em algumas regiões tem variado esta distribuição. Por exemplo, em 1981, em Rincón del Tigre na Bolívia, onde as mulheres e os meninos desempenham papel importante no trabalho agrícola, cerca de 25% dos casos corresponderam a meninos menores de 10 anos e a proporção entre homens e mulheres afetados foi de 1:1,3.

Gráfico 3

DISTRIBUIÇÃO DE CASOS DE FEBRE AMARELA POR FAIXA ETÁRIA Bolívia, Brasil e Venezuela



Fonte: Bol of Saint Panam 102(4), 1987.

3.14 - Morbidade e Letalidade

Em inquéritos realizados após surtos da doença, demonstrou-se que até 90% da população apresenta anticorpos recém adquiridos.

No Brasil, no período de 1980 a 1997, foram registrados 342 casos de febre amarela silvestre, dos quais 201 foram a óbito, evidenciando uma taxa média de letalidade de 58,8%, variando desde 22,9% até 100%. Isso representa uma média de 19 casos por ano.

A letalidade da febre amarela grave é de aproximadamente 50%. No entanto, considerando todas as formas clínicas da doença, é da ordem de 5%.

4. Aspectos Clínicos

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

- as diferenças entre as cepas dos vírus;
- a quantidade dos vírus infectantes;
- a exposição anterior a outros flavivírus.

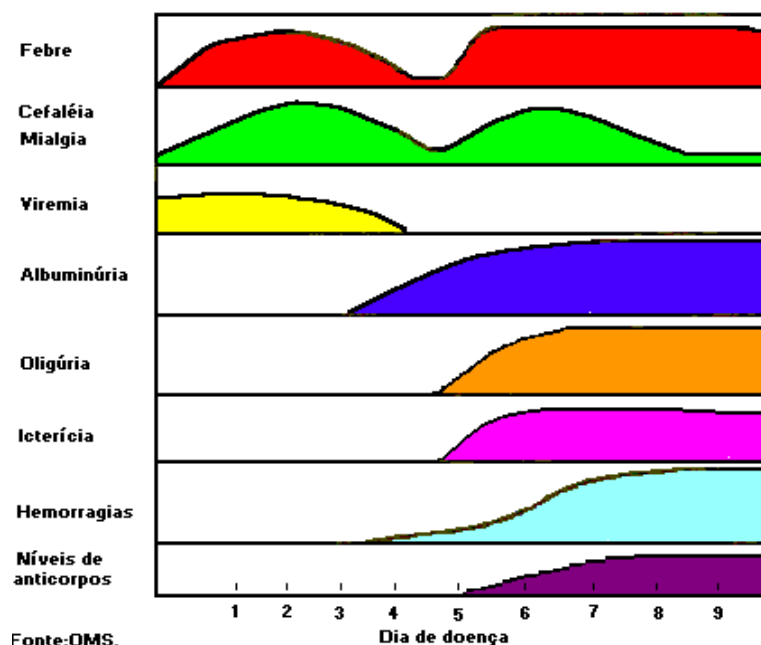
A febre amarela é caracterizada por apresentar um quadro clínico bifásico. As duas fases são separadas por um curto período de remissão. A viremia ocorre durante a primeira fase, quando o quadro clínico é inespecífico e corresponde às formas leves e moderadas. A segunda fase é caracterizada por disfunção hepato-renal e hemorragias e corresponde às formas graves.

O número de casos das formas leves e moderadas representa 90% de todos os casos da infecção. As formas graves são responsáveis pela quase totalidade dos casos hospitalizados e fatais, representando 10% do número total de casos. Durante epidemias as formas graves são de fácil diagnóstico.

Na primeira fase o quadro clínico inicia-se de maneira abrupta, com febre alta e pulso lento em relação à temperatura (sinal de Faget), cefaléia intensa, dores musculares, náuseas e vômitos, prostração e às vezes, calafrios (**Figura 2**).

Figura 2

Tempo de Duração das Principais Manifestações Clínicas da Febre Amarela



Geralmente, no 3º ou 4º dia de doença pode haver remissão do quadro, que se caracteriza por ausência de febre e melhora clínica. O caso pode evoluir para cura ou, horas depois do período de remissão, evoluir para a forma grave que se caracteriza por aumento da febre, diarreia e reaparecimento dos vômitos com aspecto de borra de café. Surgem também icterícia, dor abdominal alta, e outras manifestações hemorrágicas, tais como: equimoses, gengivorragias e epistaxes. Podem surgir oligúria e outros sinais de insuficiência renal. Pode haver também comprometimento do sensorio, com obnubilação mental, torpor e, na fase final, evolução para coma.

Ao exame físico, destacam-se a prostração, sinais de desidratação, dor epigástrica intensa que dificulta a palpação, hepatomegalia moderada, icterícia de grau variável com congestão conjuntival, manifestações hemorrágicas, inicialmente ao nível do tubo digestivo ou da pele mas que, nos casos mais graves, podem atingir as vias aéreas superiores e até mesmo o ouvido, locais de punção venosa e de injeções intramusculares.

Podem ser observadas alterações do ritmo respiratório, soluços e tendência à bradicardia em presença de hipotensão.

A convalescença costuma ser rápida e a recuperação completa, mas ocasionalmente pode ser prolongada acompanhando-se de severa astenia por uma a duas semanas. Muito raramente podem ocorrer óbitos tardios após a convalescença, devidos principalmente à sepse, necrose tubular aguda e pneumonia bacteriana.

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.

Podem ocorrer formas atípicas fulminantes, levando à morte precoce em 24 a 72 horas após o início da doença. A apresentação clínica é bizarra, com início abrupto dos sintomas, predominando os prodrômicos, com discreta ou mesmo ausência de comprometimento hepato-renal. O quadro toxêmico pode instalar-se antes do 4º dia, não havendo evolução bifásica. O prognóstico é grave, registrando-se alta letalidade, mesmo em regime de terapia intensiva. Esses quadros são raros e geralmente são devidos à coagulação intravascular disseminada.

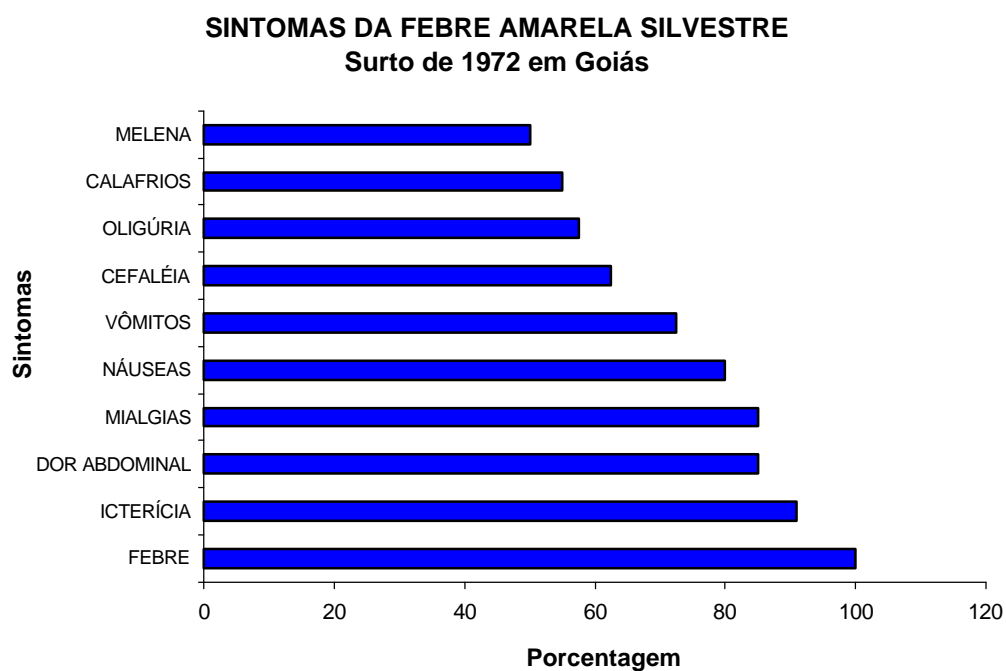
Em síntese, o quadro clínico pode se apresentar de acordo com a seguinte classificação **(Quadro 1):**

Quadro 1

FORMA		QUADRO CLÍNICO	DURAÇÃO MÉDIA
LEVE OU FRUSTA		Discreto aumento de temperatura e cefaléia, de duração fugaz e evolução para a cura	Até 2 dias
MODERADA		Febre e cefaléia de início abrupto, náuseas, vômitos, epistaxe, icterícia e sinal de Faget (dissociação pulso-temperatura)	Até 2 dias
GRAVE			
Períodos	Infecioso ou congestivo	Início súbito, febre alta, cefaléia, mialgias, artralgia, dores ósseas generalizadas, náuseas, vômitos e sinal de Faget	Geralmente até 2 dias
	Remissão	Melhora clínica dos sintomas	Poucas horas a 2 dias
	Toxêmico	Novo aumento de temperatura, exacerbação das manifestações clínicas descritas nas formas anteriores, insuficiência renal, do tipo pré-renal que evolui para a insuficiência renal intrínseca, apresentando oligúria e anúria. Os sintomas de insuficiência hepática são evidenciados pela icterícia, melena, hematêmese e outras manifestações hemorrágicas (epistaxes, gengivorragias e otorragias)	Até 2 dias

No surto de febre amarela silvestre ocorrido em 1972, no Estado de Goiás, foram observadas as seguintes manifestações clínicas, em ordem decrescente: febre 100%, icterícia 91%, dor abdominal 85%, mialgias 85%, náuseas 80%, vômitos 72,5%, cefaléia 62,5%, oligúria 57,5%, calafrios 55%, melena 50% (**Gráfico 4**).

Gráfico 4



Fonte: FNS/CR/GO.

5. 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:**
 - transaminases bastante aumentadas (em geral acima de 1.000 UI), sendo que o aumento maior se faz às custas da TGP, refletindo a intensa necrose do tecido hepático causada pelo vírus amarelado;
 - aumento das bilirrubinas, com predomínio da bilirrubina direta, podendo alcançar 20 mg% 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, hematúria e cilindrúria. Nos casos graves ocorre oligúria com baixa densidade, em consequência de dano tubular renal;
- **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.

Observação: 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.

6. Patogenia e Patologia

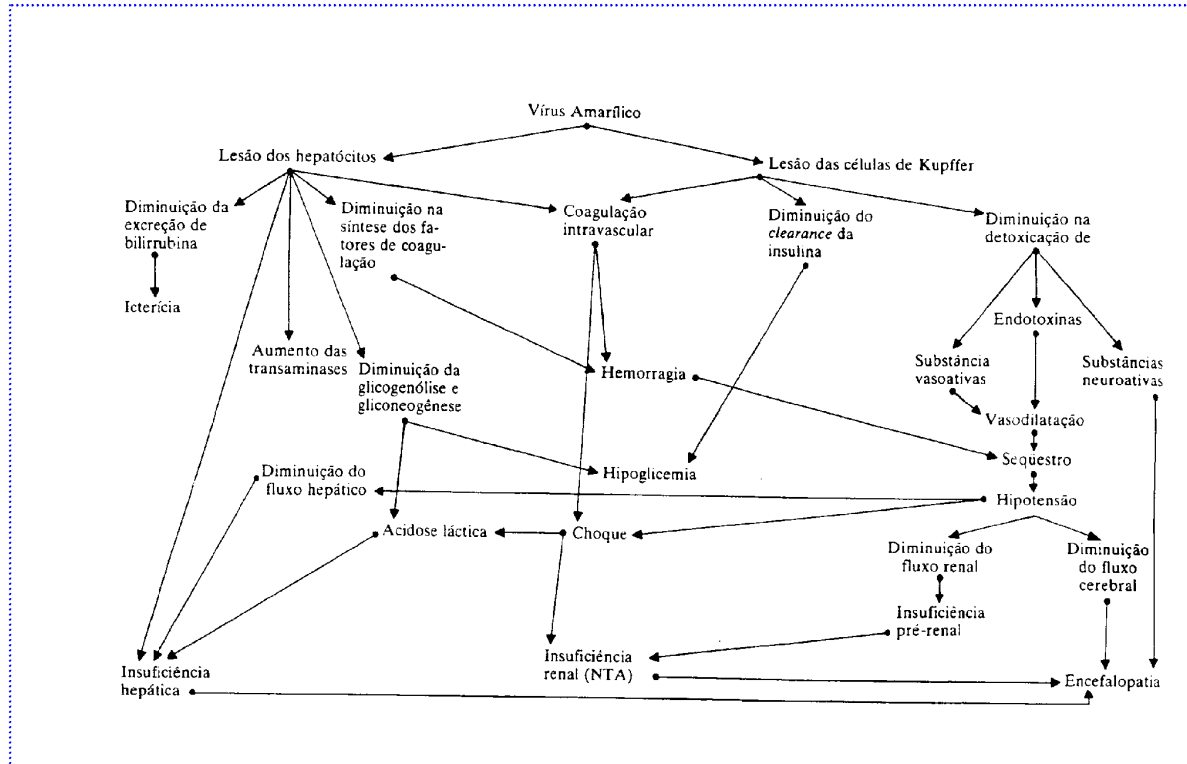
Os conhecimentos sobre a patologia da febre amarela baseiam-se em estudos experimentais em macacos, bem como nas alterações morfológicas observadas em casos humanos fatais. Pouco se conhece sobre as alterações histopatológicas das formas leves e moderadas, embora se saiba que elas são as mais frequentes.

Após a inoculação pelo mosquito, o vírus localiza-se nos gânglios linfáticos regionais, onde se multiplica silenciosamente durante 3 a 6 dias, após os quais ocorre viremia e localização 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 amarelíco 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 3**).

Figura 3

GÊNESE DAS PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA FEBRE AMARELA



Fonte: Adaptado de MONATH, T. P., 1984. In VERONESI, Doenças Infecciosas e Parasitárias. 8ª ed. cap. 21, Guanabara Koogan, 1991.

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 frequentemente apresentam coloração amarela intensa. No tubo digestivo, principalmente no estômago e intestino delgado, além de lesões petequiais da mucosa ou mesmo pequenas erosões, observa-se a presença de sangue. A vesícula biliar frequentemente ultrapassa o gradil costal, apresentando-se distendida em consequência do grande volume de sangue ali contido. 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:** 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 medio-zonal 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 alterações de menor importância pode haver reação inflamatória mínima com 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. Frequentemente

são observados cristais arredondados e birrefringentes. O epitélio tubular, principalmente ao nível do túbulo contornado 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 macrofágico 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 mostrar-se edemaciado e com hemorragia petequial.

Observação: Estudos recentes sobre a coagulação sanguínea, 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.

7. Tratamento

Nas formas leves e moderadas faz-se apenas o tratamento sintomático da febre, cefaléia, mialgias e artralgias.

Nas formas graves os pacientes geralmente demandam atendimento em unidades de saúde e, por se tratar de uma doença sistêmica com comprometimento de múltiplos órgãos, se necessário, o paciente deve ser atendido em Unidade de Terapia Intensiva. Estes cuidados reduzem as complicações e a letalidade.

Não há tratamento específico. É o tratamento suportivo o único disponível para os casos graves de febre amarela. Este é fundamentado na sintomatologia apresentada. Entretanto, deve visar à correção das alterações freqüentemente encontradas em pacientes graves, que apresentam disfunções hepáticas, renal, da coagulação e hemodinâmica. Neste sentido, o tratamento inespecífico procura tratar a insuficiência hepática, insuficiência renal, hemorragias e alterações metabólicas, bem como os sintomas gerais mais exuberantes, quais sejam, febre, cefaléia, náuseas, vômitos e agitação.

Para o combate à febre e cefaléia, 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. Esta droga seda o paciente sem alterar o nível de consciência.

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.

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 sanguíneo baixo (azotemia pré-renal) ou decorrente de necrose tubular aguda. No caso de azotemia pré-renal conseqüente a um fluxo sanguíneo 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.

- **Hemorragias**

Ainda que o estômago se constitua no sítio de maior sangramento na febre amarela, pouca atenção foi 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.

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).

8. Diagnóstico Diferencial

8.1 - Com as Formas Leves e Moderadas

O diagnóstico diferencial é amplo, devendo ser feito com as doenças infecciosas do trato respiratório, digestivo e urinário. Na evolução observa-se aumento discreto das transaminases reforçando a suspeita clínica de febre amarela.

8.2 - Com as Formas Graves

- **Leptospirose** - manifestações digestivas são menos pronunciadas. Hemorragias são mais tardias. Os níveis de transaminases estão discretamente aumentados. Hemossedimentação e mucoproteínas aumentadas são favoráveis à leptospirose;
- **Malária por *P. falciparum*** - as formas graves, nos primeiros dias, apresentam quadro clínico compatível com o de febre amarela. Na malária a anemia é precoce, com a presença de esplenomegalia, menor tendência hemorrágica e aumento discreto das transaminases. A pesquisa do parasita no sangue confirma imediatamente o diagnóstico. Pode haver concomitância das duas doenças, uma vez que ambas podem ser adquiridas nas mesmas condições epidemiológicas;
- **Hepatite viral** - pode ser confundida com a febre amarela, 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;
- **Septicemia por gram negativo cursando com icterícia** - apresenta menor frequência de hemorragias e há aumento discreto das transaminases. 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 **Quadro 2**.

Quadro 2

PRINCIPAIS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DA FEBRE AMARELA

FORMA	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	OBSERVAÇÕES
Leve e Moderada	-Doenças infecciosas do trato respiratório, digestivo e urinário. -Hepatite subaguda	O aumento discreto das transaminases reforça a suspeita de febre amarela.
Grave (formas íctero-digestiva, íctero-hemorrágica e íctero-hemorrágica-renal).	-Leptospirose -Malária -Hepatite viral -Septicemia com icterícia -Febre Maculosa -Febre Hemorrágicas virais -Intoxicações por fósforo, halotano e outros.	As possíveis hipóteses diagnósticas devem ser corroboradas por dados epidemiológicos, clínicos e exames específicos.

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.

9.1 - Rede de Laboratórios de Diagnóstico de Febre Amarela

O diagnóstico laboratorial da febre amarela requer pessoal especialmente treinado, infra-estrutura 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 regras de biossegurança devem ser observadas rigorosamente nesses casos.

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

9.2 - Testes Laboratoriais

A confirmação laboratorial de febre amarela é realizada através do:

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

9.2.1 - Diagnóstico Viroológico

Faz-se pelas seguintes técnicas:

- isolamento do vírus da febre amarela e/ou
- detecção de antígenos virais e/ou ácido nucleico viral.

9.2.1.1 - Isolamento do Vírus

O isolamento é realizado através 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* **AP61**. É um método relativamente rápido, sensível e econômico.
 - 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 emprego de mosquitos, tais como, o *Toxorhynchitesamboinensis*, tem-se mostrado útil, uma vez que o vírus multiplica-se muito bem após a inoculação intratorácica. Não sendo espécie hematófaga, não apresenta perigo para a disseminação do vírus na comunidade, como é o caso da utilização de mosquitos do gênero *Aedes*.

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

9.2.1.2. Detecção de Antígenos Virais e/ou Ácido Nucleico Viral

Não são utilizados na rotina. 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 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 (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.

9.2.2 Diagnóstico Sorológico

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

- Reação imunoenzimática de captura de IgM (MAC - ELISA);
 - Inibição da Hemaglutinação (IH);
 - Teste de Neutralização (N);
 - Fixação de Complemento (FC);
- O **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 nos outros testes. É uma prova simples e rápida, baseada na detecção de anticorpos da classe IgM específicos de febre amarela. Pode fornecer um resultado presuntivo utilizando apenas uma amostra de soro. Esta deve ser coletada a partir do 5º dia de doença, quando o organismo já começa a responder com a produção de anticorpos. A duração dos anticorpos IgM é desconhecida e parece ser bastante variável. Em pessoas vacinadas com a cepa 17D, os anticorpos IgM neutralizantes estão presentes até 18 meses após a imunização. Na infecção primária, anticorpos IgG específicos são encontrados regularmente e anticorpos IgM são *altamente específicos* e usualmente presentes.

Observação: 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.

- A **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 persistem por um longo período de tempo, talvez pela vida inteira e são usualmente 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 à 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.
- O **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 a redução em placa em cultura celular e o teste de proteção de camundongos. Atualmente, a redução em placa é a técnica padrão para avaliar resposta à vacina anti-amarela.

- **A Fixação de Complemento** é um teste mais específico que a IH. A presença de anticorpos é indicativo de infecção recente. Os anticorpos detectados aparecem durante a 5ª semana após o início dos sintomas e declinam rapidamente a baixos níveis, 6 a 12 meses após a infecção. No entanto, em alguns estudos os anticorpos podem persistir em títulos moderados ou elevados por períodos mais prolongados (até 2 anos).

As provas sorológicas produzem resultados bem definidos quando se realizam em um 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.

9.2.3. Diagnóstico Histopatológico

O diagnóstico histopatológico da febre amarela grave é realizado a partir de espécimes obtidos “*post-mortem*”.

As lesões anatomo-patológicas podem ser encontradas no fígado, rins, baço, coração e linfonodos. As maiores alterações encontram-se no fígado e rins (Patogenia e Patologia - **ítem 6**).

9.3 - 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.

9.3.1 - 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 2,0cm.

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

Observação: É importante 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.

9.3.2 - 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);
- 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);
- 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 2), 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.

9.3.3 - 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.

Um resumo destas informações está contido no **Quadro 3**:

Quadro 3

COLETA, ROTULAGEM, CONSERVAÇÃO E TRANSPORTE DAS AMOSTRAS PARA O DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE FEBRE AMARELA

TIPO DE AMOSTRA		MOMENTO DA COLETA	RETRAÇÃO DO COÁGULO	ARMAZENAMENTO	TRANSPORTE
SANGUE <i>(Fase aguda)</i>	a) Isolamento viral	1° - 5° dias	2 - 6 horas a 4°C	Soro a -70°C	Nitrogênio líquido ou gelo seco
	b) Diagnóstico sorológico	após o 5° dia	2 - 6 horas à temperatura ambiente	Soro a -20° C	Gelo seco ou gelo reciclável
SANGUE <i>(Fase convalescente)</i>	Diagnóstico sorológico	14 a 21 dias após a 1ª coleta	2 - 6 horas à temperatura ambiente	Soro a -20° C	Gelo seco ou gelo reciclável
TECIDOS <i>(óbitos)</i>	1. Isolamento viral	Tão cedo quanto possível (ideal < 8 horas; no máximo 12 horas após o óbito)b		A -70° C	Nitrogênio líquido ou gelo seco
	2. Histopatologia/ Detecção viral			Em formalina	Temperatura ambiente

10. Vigilância Epidemiológica

A vigilância epidemiológica da febre amarela é um dos componentes do Programa de Controle de Febre Amarela e Dengue (PCFAD), cujo objetivo é manter erradicada a febre amarela urbana e evitar surtos de febre amarela silvestre.

A febre amarela é uma doença de notificação compulsória internacional, objeto de vigilância pela Organização Mundial da Saúde (OMS), de acordo com o Regulamento Sanitário Internacional.

Fazem parte deste grupo de doenças a peste, o cólera e a febre amarela. Nestas doenças é obrigatória a notificação imediata de todos os casos suspeitos às autoridades de saúde (Município, Estado, Ministério da Saúde, Organização Mundial da Saúde) por telefone, fax, via Internet ou qualquer outro meio rápido de comunicação.

Na maioria dos países onde a febre amarela é endêmica, a vigilância epidemiológica é realizada de forma passiva. Como resultado, tem-se um conhecimento limitado sobre a situação epidemiológica, já que nem todos os casos clínicos são notificados, inclusive as formas graves diagnosticadas. Em consequência, há focos de transmissão que não são detectados e nenhuma medida de controle é acionada.

No Brasil, esta situação é extremamente preocupante pelo risco de reurbanização, considerando que todas as Unidades Federadas que fazem parte da área endêmica para febre amarela silvestre têm a presença do *Aedes aegypti*.

10.1 - Objetivos

- manter zero a incidência de febre amarela urbana;
- reduzir a incidência de febre amarela silvestre;
- detectar precoce e oportunamente a circulação viral;
- conhecer o estado imunológico para estimar a população sob risco de adoecer;
- conhecer o comportamento epidemiológico da febre amarela.

10.2 - Definição de Caso

10.2.1 - Caso Suspeito

Paciente com quadro febril agudo (há menos de 7 dias), de início súbito, acompanhado de icterícia e que apresente pelo menos um dos seguintes achados clínicos e/ou laboratoriais ou paciente com quadro (há menos de 7 dias), de início súbito, procedente de área endêmica para febre amarela silvestre e/ou de ocorrência de casos de febre amarela:

- sinal de Faget;
- manifestações hemorrágicas (epistaxe, gengivorragia, hematúria, hematêmese e melena);
- dor abdominal alta;
- albuminúria;
- oligúria.

10.2.2 - Caso Confirmado por Critério Clínico-Laboratorial

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

- detecção de anticorpos do tipo IgM pela técnica de MAC ELISA;
- isolamento do vírus amarelíco;
- laudo histopatológico compatível, com vínculo epidemiológico (procedência de área endêmica e/ou de transição para febre amarela silvestre);
- detecção do genoma viral;
- demonstração de um aumento de 4 vezes ou mais nos títulos de anticorpos IgG através da técnica de IH.

10.2.3 - Caso Confirmado por Critério Clínico-Epidemiológico

É o caso suspeito de febre amarela que evoluiu para óbito em menos de 10 dias, sem confirmação laboratorial, no curso de surto ou epidemia em que outros casos já tenham sido comprovados laboratorialmente.

10.2.4 - 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 laboratorial de outra doença.

10.3 - Notificação

Para que o objetivo da vigilância epidemiológica seja alcançado, todo caso suspeito deve ser notificado à Secretaria Estadual de Saúde imediatamente, pela via mais rápida. O fluxo de notificação deve acompanhar os fluxos das doenças de notificação compulsória de cada município ou Unidade Federada, lembrando que se trata de uma doença de notificação compulsória internacional.

Deve ser notificada toda e qualquer mortandade de macacos (epizootia) referida pela comunidade e/ou profissionais da área de saúde.

Não se conhece exatamente a incidência real da febre amarela silvestre no Brasil, uma vez que muitos casos não são diagnosticados como tais e, por isso mesmo, não são notificados. São várias as causas dessa sub-notificação:

- ocorrência da doença em áreas muito distantes dos serviços de saúde;
- desconhecimento da doença por parte dos profissionais de saúde, levando a um baixo índice de suspeição;
- quadro clínico compatível com outras doenças endêmicas, tais como hepatite viral, malária, especialmente no início do surto, quando a alta taxa de letalidade ainda não é evidente;
- dificuldade de acesso ao diagnóstico laboratorial específico;
- carência de informações sobre a doença e pouca divulgação junto a comunidade.

10.4 - Investigação Epidemiológica e Medidas de Controle

A investigação epidemiológica é uma atividade essencial para identificar o mais precocemente possível a transmissão da doença na população.

Para direcionar as condutas a serem tomadas, os passos de uma investigação diante de um caso suspeito estão descritos a seguir (**Anexo 3**):

- notificar imediatamente às autoridades de saúde, de acordo com o fluxo estabelecido no Estado;
- iniciar a investigação, utilizando a Ficha de Investigação Epidemiológica de Febre Amarela (FIE), já disponível no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN (**Anexo 2**). Com este instrumento serão coletados os dados básicos para o conhecimento do caso;
- o caso suspeito deve ser atendido por um profissional médico que, após análise dos dados clínicos e epidemiológicos, deverá solicitar exame de sangue para confirmação laboratorial;
- o material coletado para exame será enviado ao laboratório de referência, devidamente acondicionado, com cópia da FIE. O resultado (em duas vias) deve ser encaminhado ao médico para dar retorno ao paciente e à vigilância epidemiológica do município;
- após as devidas complementações na FIE, e mesmo que alguns dados estejam pendentes, a mesma deverá ser enviada ao nível hierárquico superior, ainda que o caso não tenha sido confirmado. A 2ª via deverá ser mantida na Unidade para acompanhamento do caso e complementação posterior dos dados;
- se o paciente refere ter se deslocado para áreas de risco (endêmica e de transição para febre amarela silvestre) nos últimos 10 dias anteriores à data do início dos sintomas, especificar as localidades e municípios visitados para identificar, o mais rápido possível, o local provável de infecção;
- verificar se o caso suspeito tem antecedentes de vacina contra febre amarela e levantar a cobertura vacinal da(s) localidade(s) e município(s) provável(is) de infecção, nos últimos 10 anos;
- levantar as coberturas vacinais, localidade por localidade, de acordo com a população residente nas áreas urbana e rural, não só no município em que se identificaram os casos suspeitos, mas também nos municípios circunvizinhos.

Observação: É importante lembrar que na forma silvestre o vírus circula ciclicamente entre os primatas e, portanto, segue o itinerário destes. Por essa razão, a circulação viral ocorre preferencialmente às margens dos rios. Consequentemente, a população que reside nas áreas rurais está mais exposta à infecção.

- verificar nessa(s) localidade(s)/município(s) prováveis de infecção se há referências recentes de mortandade de macacos (epizootias) e, se porventura outros casos ou óbitos suspeitos de febre amarela foram atendidos nas Unidades de Saúde, ou se há relatos destes fatos na comunidade. Fazer levantamento do número de casos e óbitos suspeitos e confirmados de febre amarela nos últimos 10 anos, nestas localidades;

- realizar vacinação de bloqueio dos não imunes nos locais prováveis de infecção, buscando atingir a meta de 100% de cobertura vacinal;
- coletar espécimes do vetor silvestre no local provável de infecção para identificação;
- coletar, de acordo com as normas de biossegurança, espécimes vivos do vetor silvestre para tentativa de isolamento viral no Instituto Evandro Chagas (IEC);
- se houver relatos de epizootia na área, coletar fragmentos de fígado dos macacos mortos e encaminhar ao IEC para tentativa de isolamento viral;
- realizar busca ativa de casos suspeitos no local provável de infecção;
- solicitar pesquisa entomológica no local provável de infecção, bem como nos locais onde o paciente esteve no período de viremia. Se houver a presença de *Aedes aegypti*, iniciar imediatamente as medidas de controle pertinentes, com vistas a reduzir os índices de infestação a níveis menores de 5%;
- agilizar a confirmação do caso. Se for positivo, notificar ao nível hierárquico superior;
- 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 atividades de rotina das unidades de saúde;
- se o paciente for a óbito é obrigatória a coleta de fragmentos de tecidos (fígado, baço e linfonodos) para isolamento do vírus;
- se houver confirmação laboratorial, enviar cópia do resultado ao nível hierárquico superior.

Observação: na maioria das Unidades Federadas o resultado é encaminhado pelo laboratório ao nível central da Secretaria Estadual da Saúde, devendo esta encaminhar ao município. O importante é que ambos os níveis tenham conhecimento do resultado para o fechamento do caso e acionamento das medidas de controle.

- recomenda-se que diante do caso suspeito, as autoridades de saúde em conjunto com a equipe técnica, avaliem imediatamente a necessidade de realizar a vacinação de bloqueio seletiva nos locais onde o paciente esteve no período de viremia. Esta avaliação deve levar em consideração diversos fatores: presença de *Aedes aegypti*, índices de infestação predial do *Aedes aegypti*, coberturas vacinais, densidade demográfica, disponibilidade da vacina e capacidade operacional;
- como se trata de doença de notificação internacional, o repasse dos dados deve ser feito imediatamente pelo meio mais rápido disponível (fax, telefone, e-mail, etc.), até o nível central (Fundação Nacional de Saúde);
- diante de um caso confirmado em que a investigação epidemiológica concluiu ser de transmissão urbana, está caracterizada uma grave situação de emergência na saúde pública do município, do estado e do país: a reurbanização da febre amarela. Neste caso, a vacinação deve ser ampliada imediatamente de forma a atingir 100% de cobertura vacinal no menor espaço de tempo possível, vacinando-se inclusive

gestantes e crianças, a partir de 4 meses de idade. As autoridades de saúde devem ter pleno conhecimento da situação, sendo imprescindível que as ações de informação, educação e comunicação sejam acionadas desde o primeiro momento e permeiem as atividades de controle a serem desencadeadas. Deve ser colocado imediatamente em prática um Plano Nacional com a participação de todas as esferas de governo, para impedir a propagação do agravo na Unidade Federada e sua posterior dispersão para outras regiões do país.

10.5 - Fatores de Risco para o Aparecimento de Epidemias

Em relação à febre amarela urbana, constituem condições favoráveis para a ocorrência de epidemias:

- alta infestação (superior a 5%) por *Aedes aegypti*;
- presença de uma quantidade suficiente de pessoas susceptíveis;
- proximidade de um foco enzoótico, particularmente se está ativo, de onde o vírus possa deslocar-se para a área urbana;
- melhoria dos meios de transporte, favorecendo o rápido deslocamento de pessoas infectadas para áreas com a presença do *Aedes aegypti*.

Em relação à febre amarela silvestre, as condições favoráveis para o aparecimento de surtos são:

- deslocamento, por motivos diversos, de pessoas susceptíveis para a área endêmica de febre amarela silvestre;
- abundância de vetores, freqüentemente relacionada a fatores meteorológicos;
- baixa cobertura vacinal da população residente nas áreas endêmicas e de transição para febre amarela silvestre;
- presença de primatas que, por apresentar altas viremias, são verdadeiros amplificadores e disseminadores do vírus;
- aparecimento de macacos mortos sem causa determinada.

11. Medidas de Controle de Rotina

11.1 - Medidas Referentes aos Fatores de Transmissão

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 “**Manual de Normas Técnicas - Instruções para pessoal de combate ao vetor**” - FNS/MS, 1997.

11.2 - Medidas Referentes ao Hospedeiro

11.2.1 - Vacinação

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) possibilitou a análise laboratorial do vírus e o estabelecimento de 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 isolamento 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 anti-amarílica no Brasil, em março de 1937, permitiu pela primeira vez o seu uso 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, aplicando-se anualmente, cerca de 4 milhões de doses.

Em abril de 1991, com a criação da Fundação Nacional de Saúde, a execução das atividades de vacinação passou 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 febre amarela.

11.2.1.1 Características da Vacina

- **Composição:** a vacina preparada pela Fundação Oswaldo Cruz é da cepa 17D constituída por vírus vivo atenuado, procedente da amostra africana *Asibi*. Na preparação da vacina, o vírus é repassado em embrião de pinto de 7 a 10 dias, visando conseguir a titulação recomendada, ou seja, em cada 0,5 ml existem 1.000 doses letais para 50 camundongos jovens.
- **Apresentação:** a vacina é apresentada sob a forma liofilizada em frasco-ampola de 50 doses, acompanhada de diluente. Cada frasco ampola deve trazer o número do lote e sua validade.
- **Idade de aplicação:** a partir dos 6 meses, sem limite de idade.
- **Via de administração:** subcutânea.
- **Reações adversas:** 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, geralmente em menores de 6 meses. Reações de hipersensibilidade imediata, causadas por erupção e urticária, são incomuns (incidência < 1/1.000.000) e ocorrem principalmente em pessoas com histórico de alergia a derivados de galinha.
- **Esquema:** dose única (0,5 ml).

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

Recomenda-se que a vacina anti-amarílica esteja disponível de forma permanente nos Serviços de Saúde, fazendo parte do Calendário de Vacinação, com vistas a proteger efetivamente a população sob risco.

Recomenda-se que toda a população residente na área endêmica (Região Norte, Centro-Oeste e área pré-amazônica do Maranhão) seja periodicamente vacinada.

Na área indene, esta atividade deve ser direcionada à população de risco (motoristas, agricultores, turistas, caminhoneiros, pescadores, caçadores, garimpeiros, dentre outros) que se dirigem esporádica e/ou freqüentemente à área endêmica. A vacina deve ser aplicada, no mínimo, 10 dias antes do deslocamento.

- **Imunidade:** a Organização Mundial da Saúde considera que a vacina confere pelo menos 10 anos de imunidade. Estudos realizados mostram que 97,1% das pessoas vacinadas têm anticorpos protetores contra o vírus após 18 anos.

Os anticorpos aparecem depois de um período de conversão de 10 dias após aplicação da vacina.

- **Contra-indicação:** história de hipersensibilidade a ovos de galinha e seus derivados, idade inferior a 6 meses, gestação (exceto em situações de emergência epidemiológica), doença infecciosa aguda em estado febril (acima de 38,5°C) e estados de imunodepressão.

- **Conservação:** conservar a vacina liofilizada, preferencialmente em -20°C (freezer) ou entre 4°C e 8°C (geladeira). Após reconstituição, deve ser mantida a temperaturas comprovadamente inferiores a 8°C, preferencialmente em torno de 2°C e ao abrigo da luz. Devendo ser utilizada, no máximo, dentro de 4 horas.

11.2.1.2. Estratégias de Vacinação

A vacina anti-amarílica é o único meio eficaz para prevenir e controlar a doença, já que interrompe o ciclo de transmissão.

Tem por objetivos:

- conferir proteção individual;
- conferir proteção coletiva na população;
- bloquear a propagação geográfica da doença criando uma barreira de imunidade;
- prevenir epidemias.

A vacinação requer estratégias que garantam a cobertura e proteção efetiva da população sob risco de adoecer e morrer de febre amarela. Neste sentido, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) adota 5 estratégias:

- vacinação regular - disponível na rotina da Rede Básica de Saúde;
- vacinação por equipes móveis - utilizada nas zonas rurais da área endêmica para febre amarela silvestre;
- campanhas de Multivacinação - a vacina contra febre amarela é disponibilizada para a população das áreas endêmicas, de forma a imunizar os susceptíveis que não foram vacinados na rotina dos serviços;
- campanhas de Intensificação - realizadas diante de surtos de febre amarela silvestre e baixas coberturas vacinais, tendo em vista o risco de reurbanização da doença;
- vacinação de bloqueio - vacinação imediata e seletiva da população sob risco de adoecer de febre amarela silvestre, na vigência de surtos. Realizada também após constatação de baixas coberturas vacinais em áreas de comprovada circulação viral e áreas circunvizinhas, considerando o risco de reurbanização.

Para efeito de controle de surtos epidêmicos de febre amarela silvestre e prevenção da febre amarela urbana, recomenda-se priorizar a vacinação nos municípios segundo a estratificação abaixo:

- 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*.

É responsabilidade do PNI garantir a aquisição e a administração dos insumos para a aplicação da vacina contra febre amarela na população.

11.2.2. Informação, Educação em Saúde e Comunicação

É de fundamental importância no controle de todos os agravos. No que diz respeito à febre amarela, este componente permeia todas as atividades, visando a difundir e informar sobre a prevenção, ressaltando a importância da vacinação e outras medidas de proteção individual. Deve ser dirigida especialmente à população residente nas áreas endêmicas, à população migrante e a grupos de risco em seus locais de procedência, antes do deslocamento para essas áreas.

Devem participar todas as instituições envolvidas, inclusive organizações não governamentais, empresas de transporte aéreo e terrestre, agências de turismo, etc., priorizando as áreas de saúde, educação e saneamento.

Deve ser estimulada 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.

12. Recomendações Gerais

- Implementar a vigilância clínica das Síndromes Febris Ictéricas (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 ampliar o arco de diagnóstico laboratorial e aumentar a sensibilidade.
- Estabelecer a vigilância laboratorial das Síndromes Febris Ictéricas. 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-HBs Ag 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 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.
- 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.20 (1) : 43 – 50, 1991.
2. ALMEIDA NETO, J.C., LEITE, M.S.B., *Febre amarela*. In : VERONESI, R. *Doenças infecciosas e parasitárias*. 8ª ed. Rio de Janeiro : Guanabara-Koogan, 1991. Cap. 21.
3. AMARAL, R., TAUIL, P. L. *Duas ameaças de um mosquito : febre amarela e dengue*. A Saúde no Brasil, v.1, n.4, out./dez. 1983.
4. BOULOS, M. *Tratamento da febre amarela*. In : SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE FEBRE AMARELA E DENGUE. *Cinqüentenário da introdução da cepa 17 D no Brasil*. Rio de Janeiro : maio, 1988.
5. BRASIL. Fundação Nacional de Saúde. *Manual de dengue – vigilância epidemiológica e atenção ao doente*. 2. Ed. Brasília : 1996.
6. BRASIL. Superintendência de Campanhas de Saúde Pública. *Febre amarela : manual de instruções para coleta de material destinado ao diagnóstico de laboratório*. Brasília : 1985.
7. _____. *Manual de vacinação anti-amarílica : instruções para vacinadores*. Brasília : 1985.
8. CRUZ, O. G. *Prophylaxia da febre amarella*. (Memória apresentada ao 4º Congresso Médico Latino-Americano. In : Opera Omnia. Rio de Janeiro : 1909.
9. DE VERA, M. V., GUILLEN, A. T., LEON, S. E., et al. *La Fiebre amarela*. Maracay, Venezuela : agosto 1984. (mimeo).
10. DÉGALIER, N., TRAVASSOS DA ROSA. A. P. A., HERVÉ, J. P. et al. *A comparative study of yellow fever in África and South America*. *Ciência e Cultura*, vol. 44, n. 2/3, march/june 1992.
11. DÉGALIER, N., TRAVASSOS DA ROSA. A. P. A., TRAVASSOS DA ROSA, J. F. S. et al. *New entomological and virological data on the vectors of sylvatic yellow fever in Brazil*. *Ciência e Cultura*, v. 44, n. 2/3, march/june, 1992.
12. 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*, v. 10, n. 5, p. 289-294, set./out. 1968.
13. FRANCO, O. *História da febre amarela no Brasil*. Rio de Janeiro : SUCAM/Ministério da Saúde, 1976.
14. HERVÉ, J. P., TRAVASSOS DA ROSA, A. P. C. *Ecologia da febre amarela no Brasil*. *Rev. Fund. SESP*, vol. 28, nº 1, 1983.
15. MANDELL, D., BENNETH, S. *Principles and practice of infectious diseases*. 4. Ed. New York : Churchill Livingstone, 1995. Vol. 2.

16. MANGABEIRA, C.J,S., PEREIRA, S. Febre Amarela. In : BRASIL. Fundação Nacional de Saúde. *Guia de Vigilância Epidemiológica*. Brasília : 1994. Cap. 13.
17. MILLER, B. R., MITCHELL, C. J., BALLINGER, M. E. Replication, tissue tropisms and transmission of yellow fever virus in *Aedes albopictus*. *Trans Royal Soc. Trop. Med. Hyg.*, v. 83, n. 2, p. 252-255, Mar./Apr. 1989.
18. MONATH, T. P. Yellow fever. In : THE ARBOVIRUSES : epidemiology and ecology. Boca Raton, Florida : CRC Press, 1988. vol.5. p. 139-231.
19. _____. Yellow fever : a medically neglected disease : report on a seminar. *Rev. Infec. Dis.*, v.9, n.1, p.165-175, Jan./Feb. 1987.
20. NOBRE, A., ANTEZANA, D., TAUIL, P. Febre amarela e dengue no Brasil : epidemiologia e controle. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v. 27 (Suplemento III), p. 59-66, Out./Dez. 1994.
21. O ESTADO DE SÃO PAULO. *Suplemento do Centenário*. São Paulo : n. 63, 06.03.76.
22. OPAS. *Controle das doenças transmissíveis no homem*. 13. Ed. Washington : 1983. (Publicação científica, 442).
23. _____. *Guías para la vigilancia, prevencion y control de la fiebre amarilla*. Washington : 1981. (Publicacion científica, 410).
24. _____. *Manual sobre la fiebre amarilla y su diagnostico diferencial histopatologico*. Washington : 1975. (Publicacion científica, 299).
25. _____. *Situacion actual de la fiebre amarilla: Memorandum de una reunion de la OPS*. Bol. Sanit. Panam., v. 102, n. 4, 1987.
26. PAHO. *Report Seminar on treatment and laboratory diagnosis of yellow fever, 2-6 April 1984*. Brasília : 1984.
27. PEREIRA, M. G. *Epidemiologia : teoria e prática*. Rio de Janeiro : Guanabara-Koogan, 1985, Cap. 11. P. 245-267.
28. PERU. Ministério de la Salud. *Doctrina, normas y procedimientos para el controle de la fiebre amarilla en el Peru*. Lima : Mayo 1995.
29. PINHEIRO, F. P. et al. An epidemic of yellow fever in Central Brazil, 1972-1973. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 27, n. 1, p. 125-132, 1978.
30. SÃO PAULO. Secretaria de Estado da Saúde. *Manual de vigilância epidemiológica de febre amarela*. São Paulo : 1992. (mimeo).
31. SOPER, F. L. *Febre amarela*. (Separata de “O Hospital”, Rio de Janeiro : 1942).
32. STRANO, A. J., DOOLEY, J. R., ISHAK, K. G. *Manual sobre la fiebre amarilla y su diagnóstico diferencial histopatológico*. Washington : OPAS, 1975. (Publicacion Cientifica, 299).

33. STRODE, G., BUGHER, J. et al. *Yellow fever*. New York : McGraw-Hill, 1951.
34. VASCONCELOS, P. F. C., RODRIGUES, S. G., DEGALIER, N. et al. An epidemic of selvatic yellow fever in the southeast region of Maranhão State, Brazil, 1993-1994 : epidemiologic and antomologic findings. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v. 57, n. 2, p. 132-137, 1997.
35. VASCONCELOS, P. F. C., TRAVASSOS DA ROSA, A. P.A., PINHEIRO, F. P. et al. Febre amarela. In : LEÃO, R. N. Q. (Coord). *Doenças infecciosas e parasitárias : enfoque amazônico*. Belém : CEJUP : UEPA : Instituto Evandro Chagas, 1997.
36. WHO. *Prevention and control of yellow fever in Africa*. Belgium : 1986.
37. _____. WER, n. 10, March 1995. Geneva : 1995.
38. _____. WER. n. 42, October 1996. Geneva : 1996.
39. _____. WHO *Expert Committee on Yellow Fever : third report*. Geneva : 1971. (Technical Report Series, 479).
40. _____. *Yellow fever : the immunological basis for immunization*. Geneva : 1993.

Rede Nacional de Laboratórios de Saúde Pública para o Diagnóstico de Febre Amarela

1. Atual

- Centro de Referência Nacional para Arboviroses
Instituto Evandro Chagas (Belém/PA).
Realiza exames virológicos, sorológicos e histopatológicos.
- Laboratórios Colaboradores
Instituto Oswaldo Cruz (Laboratório de Flavivírus)/FIOCRUZ (Rio de Janeiro/RJ).
Realiza exames sorológicos, virológicos e histopatológicos.

Instituto Adolfo Lutz (São Paulo/SP).
Realiza exames sorológicos, virológicos e histopatológicos.
- Outros laboratórios que realizam o diagnóstico
Instituto de Medicina Tropical de Manaus (Manaus/AM).
Realiza exames sorológicos e histopatológicos.
- Centros de referência internacional para diagnóstico de febre amarela
National Center for Infectious Diseases -Division of Vector-Borne Infectious Diseases, CDC, Fort Collins, Co 80522 – USA. E.mail djg2@cdc.gov
US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USAMRIID) - Fort Detrick Frederick, Md 21702-5011 USA.

2. Proposta para 1999

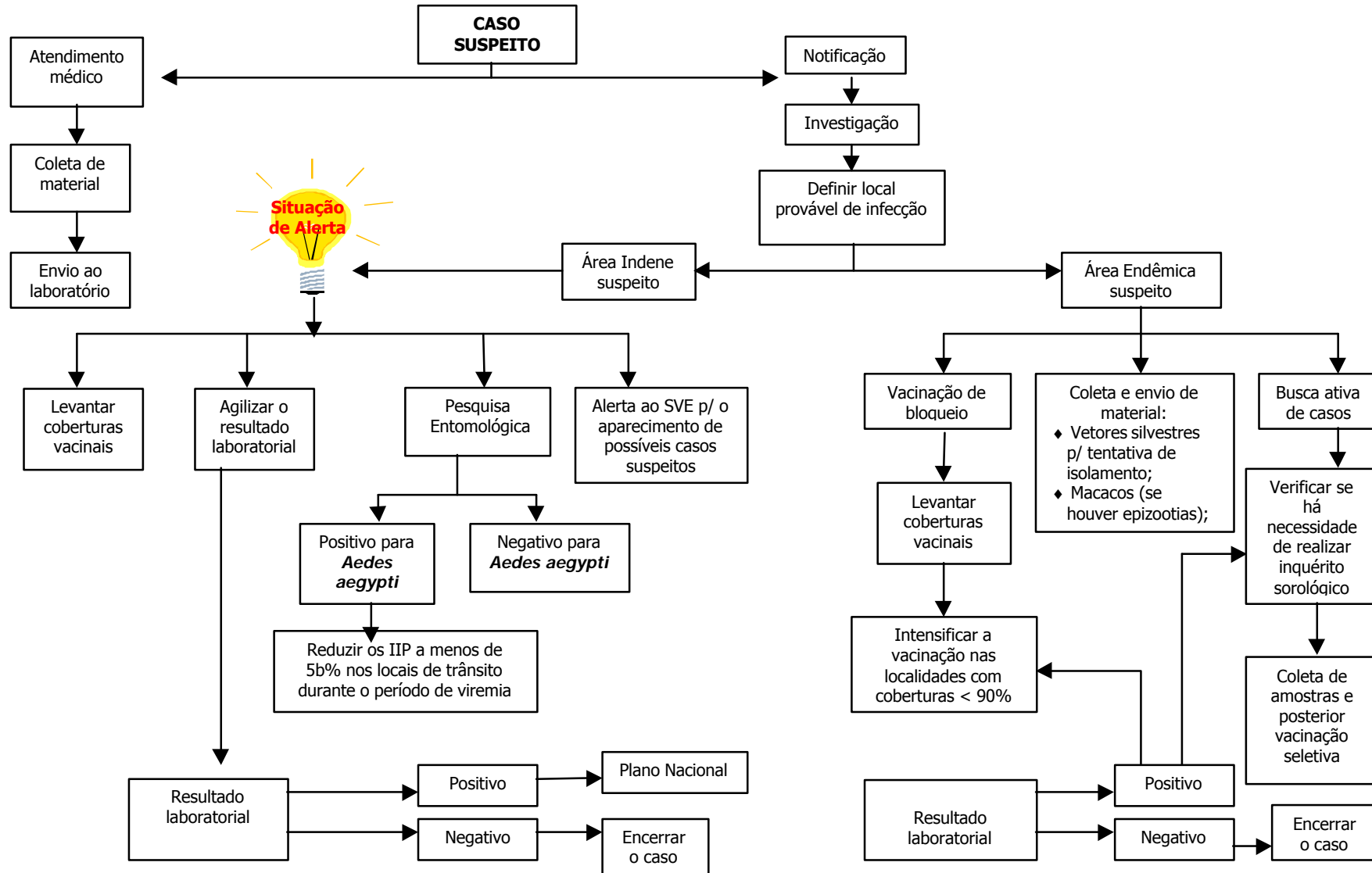
- Centro de Referência Nacional para Arboviroses
Instituto Evandro Chagas
- Laboratórios Colaboradores
Instituto Oswaldo Cruz (Laboratório de Flavivírus)/FIOCRUZ
Instituto Adolfo Lutz.
- Laboratórios de Referência Regional
 - REGIÃO NORTE: **Instituto Evandro Chagas-PA**
Área de abrangência: AC, AM, AP, PA, MA, RR.
 - REGIÃO NORDESTE: **LACEN-PE**
Área de abrangência: CE, PI, RN, PB, PE, AL, SE

- REGIÃO CENTRO-OESTE: **ISDF-DF**
Área de abrangência: DF, GO, TO, MT, RO

- REGIÃO SUDESTE: **FIOCRUZ-RJ**
Área de abrangência: RJ, ES, BA, MG

- REGIÃO SUL: **Instituto Adolfo Lutz-SP**
Área de abrangência: SP, MS, PR, SC, RS

Anexo 3 - Fluxograma de Atividades diante do Caso Suspeito de Febre Amarela



Equipe de Elaboração:

Disney Antezana Urquidi – GT-FAD/FNS e SES/DF
Elizabeth Silva de Oliveira Araújo – FNS/CR/GO
Mirtha Suzana Tanaka Yamada – COLAB/FNS
Zouraide Guerra Antunes Costa – GT-FAD/FNS

Colaboração:

Amélia Travassos da Rosa – IEC/FNS
Gizelda Katz – CVE/SES/SP
Joaquim Caetano de Oliveira Neto – UFGO
Luiza Therezinha Madia de Souza – IAL/SES/SP
Pedro Luiz Tauil – UNB
Rita Nogueira – FIOCRUZ
Venâncio Avancini Ferreira Alves – IAL/SES/SP

Apoio Administrativo:

Cátia Cilene Serafim Parreira – GT-FAD/FNS
Marli de Mesquita Silva - GT-FAD/FNS
Itamar de Freitas – FNS/CR/GO

Capa:

Claudia Helena Batista – ASCOM/PRE/FNS
Edmar Chaperman – ASCOM/PRE/FNS

Diagramação:

Cláudia Helena Batista – ASCOM/PRE/FNS

Revisão Editoração:

Maria Liliane M. Montefusco dos Santos – ASCOM/PRE/FNS

Revisão Bibliografia:

Raquel Machado Santos – ASCOM/PRE/FNS

Apoio:

Organização Pan-Americana de Saúde – OPAS/OMS

Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2- Individual	2 Data da Notificação
	3 Município de Notificação	Código (IBGE)
	4 Unidade de Saúde (ou out	Código

Dados do Caso	5 Agravado FEBRE AMARELA	Código (CID10) A 9 5 9	6 Data dos Primeiros Sintomas	
	7 Nome do Paciente	8 Data de Nascimento		
	9 (ou) Idade D - dias M - meses A - anos	10 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	11 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado	12 Escolaridade (em anos de estudo concluídos) 1-Nenhuma 2-De 1 a 3 3-De 4 a 7 4-De 8 a 11 5-De 12 e mais 9-Ignorado
	13 Número do Cartão SUS	14 Nome da mãe		

Dados de Residência	15 Logradouro (rua, avenida,...)	Código	16 Número
	17 Complemento (apto., casa, ...)	18 Ponto de Referência	19 UF
	20 Município de Residência	Código (IBGE)	
	21 Bairro	Código (IBGE)	22 CEP
	23 (DDD) Telefone	24 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Urbana/Rural 9 - Ignorado	25 País (se residente fora do Brasil)

Dados Complementares do Caso

Ocupação	26 Data da Investigação	27 Ocupação e Ramo de Atividade
----------	-------------------------	---------------------------------

Antecedentes Epidemiológicos	28 Deslocamento (datas e locais frequentados no período de 10 dias anteriores ao início de sinais e sintomas)			
	Data	Município	UF	País
29 Dados Entomológicos e Epizootias	1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado			
<input type="checkbox"/> Presença de Vektor Silvestre	<input type="checkbox"/> Presença de Vektor Aedes Aegypti	<input type="checkbox"/> Ocorrência de Epizootias (Mortandade de Macacos)		
30 Vacinado Contra Febre Amarela	<input type="checkbox"/>	31 Caso Afirmativo. Data	32 Local	
1-Sim 2-Não 9-Ignorado				
33 UF	34 Município			

Dados Clínicos	35 Sinais e Sintomas	<input type="checkbox"/> Febre	<input type="checkbox"/> Vômitos	<input type="checkbox"/> Icterícia	<input type="checkbox"/> Hematúria	<input type="checkbox"/> Oligúria	<input type="checkbox"/> Bradicardia	<input type="checkbox"/> Choque
	1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	<input type="checkbox"/> Cefaléia	<input type="checkbox"/> Calafrios	<input type="checkbox"/> Melena	<input type="checkbox"/> Hematêmese	<input type="checkbox"/> Anúria	<input type="checkbox"/> Coma	<input type="checkbox"/> Sinal de Faget

Atendimento	36 Origem do Caso	<input type="checkbox"/> Demanda Espontânea	<input type="checkbox"/> Busca Ativa	<input type="checkbox"/> Resultado do Inquérito	<input type="checkbox"/> Outro	37 Assistência Médica	<input type="checkbox"/>
	1-Sim 2-Não 9-Ignorado					1-Sim 2-Não 9-Ignorado	
	38 Ocorreu Hospitalização?	<input type="checkbox"/>	39 Data da Internação	40 UF	41 Município do Hospital		
	1-Sim 2-Não 9-Ignorado						
42 Nome do Hospital							
43 Endereço do Hospital						44 (DDD) Telefone	

Dados do Laboratório	45 Exames Inespecíficos	BT _____ mg/dl	AST (TGO) _____ UI	Albumina _____ mg/dl
	1 - Sim	BD _____ mg/dl	ALT (TGP) _____ UI	Uréia _____ mg/dl
	2 - Não	BI _____ mg/dl		Creatinina _____ mg/dl
	3 - Não Realizado			
	9 - Ignorado			

Exame Sorológico

Dados do Laboratório	46 Data da Coleta (1ª Amostra)	47 Data da Coleta (2ª Amostra)	52 Resultado
	48 Data da Entrega (1ª Amostra)	49 Data da Entrega (2ª Amostra)	
	50 Data do Resultado (1ª Amostra)	51 Data do Resultado (2ª Amostra)	
			<p style="text-align: right;">Titulos</p> <p>1 - Reagente IgM IgG</p> <p>2 - Não Reagente S1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _____</p> <p>3 - Inconclusivo S2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _____</p> <p>4 - Não Realizado</p>

Dados Laboratoriais	53 Histopatologia <input type="checkbox"/>	54 Imunohistoquímica <input type="checkbox"/>
	1 - Compatível 2 - Negativo 3 - Não Realizado	1 - Negativo 2 - Positivo 3 - Não Realizado
	55 Outros	Resultado:
	Téc. Utilizada _____ <input type="checkbox"/>	1 - Negativo
	Téc. Utilizada _____ <input type="checkbox"/>	2 - Positivo

Isolamento Viral

56 Material Coletado <input type="checkbox"/>	57 Caso Afirmativo, Quais? <input type="checkbox"/>	58 Resultado <input type="checkbox"/>
1 - Sim 2 - Não	1 - Sim 2 - Não <input type="checkbox"/> Soro <input type="checkbox"/> Tecidos	1-Detectado 2-Não Detectado

Medidas de Controle	59 Realizadas	1 - Sim	
		2 - Não	
		3 - Não Se Aplica	<input type="checkbox"/> Bloqueio Vacinal
		9 - Ignorado	<input type="checkbox"/> Controle do Vetor

Conclusão	60 Classificação Final <input type="checkbox"/>	61 Critério de Confirmação/Descarte <input type="checkbox"/>
	1 - Febre Amarela Urbana	1 - Laboratorial
	2 - Febre Amarela Silvestre	2 - Vínculo Epidemiológico <input type="checkbox"/>
	3 - Descartado (especificar _____)	3 - Clínico

Local Provável de Infecção

62 UF	63 País	64 Município
65 Bairro	66 Distrito	
67 Doença Relacionada ao Trabalho <input type="checkbox"/>	68 Evolução do Caso <input type="checkbox"/>	69 Data do Óbito
1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	1-Cura 2-Óbito 9-Ignorado	
		70 Data do Encerramento

Observações:

Investigador	71 Município/Unidade de Saúde	72 Código da Unid. de Saúde
	73 Nome	74 Função
		75 Assinatura