



GOVERNO DO ESTADO
RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DA SAÚDE

CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA SAÚDE

**INFORME TÉCNICO SOBRE
VACINA CONTRA FEBRE AMARELA
04/12/08**

1. Indicação.

A vacina é indicada para prevenir a doença e pode ser aplicada a partir dos seis meses de idade nas áreas endêmicas (onde há casos humanos).

Nas regiões onde há casos de febre amarela entre macacos (áreas enzoóticas ou epizooticas), mas não em seres humanos, a vacina deve ser utilizada a partir dos **nove meses**.

No Rio Grande do Sul, a orientação é para administrar a vacina contra febre amarela, a partir dos nove meses de idade, nos municípios com morte de macacos e seus limítrofes.

A oferta da vacina contra febre amarela, nestes municípios, deve ser na rotina, **diariamente, durante todo o período de atendimento**, e em estratégias extramuros especiais para atingir a população de áreas rurais.

A finalidade da vacinação é imunizar as pessoas de forma a constituir uma barreira de proteção que se oponha à propagação geográfica da doença.

Considerando o intenso fluxo de viajantes deslocando-se para áreas endêmicas, áreas de transição e áreas de risco potencial, a informação sobre a indicação de vacinação deve sempre ser atualizada e intensamente realizada.

Os municípios do interior do Estado que passam a fazer parte das áreas de risco potencial deverão ofertar a vacina contra febre amarela em pelo menos uma sala de vacinação, diariamente, durante todo o período de atendimento.

2. Contra Indicação.

A vacina é contra-indicada em situações gerais para as vacinas de vírus vivos atenuados.

- Pessoas com doenças febris agudas;
- Estados de imunodepressão- os pacientes com leucemias, linfomas, câncer generalizado, ou aqueles em uso de cortico esteróides em esquemas imunodepressores (2mg/kg/dia de prednisona durante duas semanas ou mais, em crianças ou doses correspondente de outros glicocorticóides) ou submetidas a outras terapêuticas imunodepressoras (quimioterapia antineoplásica, radioterapia, antimetabólicos)



CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA SAÚDE

- Pessoas com imunodeficiência congênita ou adquirida;
- Pessoas com história de hipersensibilidade a proteína do ovo e outros derivados de galinha.
- O Ministério da Saúde contra-indica a vacinação em gestantes, exceto em situações de emergência epidemiológica (municípios com ocorrência de casos)

3. Composição.

A vacina é constituída de vírus vivos atenuados, derivados da linhagem 17DD, cultivados em ovos embrionados de galinha.

No Brasil a vacina é produzida na Fundação Osvaldo Cruz - Bio-Manguinhos.

4. Apresentação.

A vacina contra febre amarela é apresentada sob a forma liofilizada, em frasco multidoses.

5. Conservação.

No município, deve ser conservada entre +2°C e +8°C.

6. Dose e Volume.

O esquema básico corresponde a uma dose. O Regulamento Sanitário Internacional exige uma dose de reforço a cada dez anos.

O volume correspondente a uma dose é de 0,5ml.

7. Via de Administração.

A vacina é administrada por via subcutânea. A injeção é feita, de preferência na região do deltóide.

8. Reconstituição e Administração da Vacina.

Retirar a vacina e o diluente do refrigerador ou da caixa térmica, verificando o nome da vacina, bem como o prazo de validade.

O diluente, no momento da reconstituição, deve estar na mesma temperatura da vacina, ou seja, entre +2°C e +8°C. Para esfriar o diluente colocá-lo no refrigerador, pelo menos, seis horas antes da reconstituição.

Reidratar o líófilo, injetando 1ml do diluente no frasco da vacina. Após a reidratação, aspirar toda a vacina reidratada e injetá-la no frasco do diluente.

O frasco multidose da vacina contra febre amarela, após a diluição, pode ser utilizado até, no máximo, quatro horas, desde que mantido



CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA SAÚDE

em temperatura de +2°C a +8°C e adotados os cuidados que evitem a sua contaminação. Vencido este prazo, desprezar o resto da vacina. O prazo de validade é indicado pelo fabricante e deve ser respeitado rigorosamente.

A vacina reconstituída não deve ser utilizada quando permanecer em temperatura acima de +8°C.

Aspirar o volume a ser administrado, verificando na graduação da seringa se a dosagem está correta.

Ao aspirar cada dose, perfurar a borracha em locais diferentes, evitando a parte central da tampa.

Antes de aspirar cada dose, fazer um movimento rotativo com o frasco da vacina para homogeneização, evitando, assim, reações locais mais intensas e após limpar a tampa de borracha com algodão seco.

Utilizar na administração da vacina a mesma agulha que aspira a dose.

Atenção: Não é mais orientada a manutenção de uma agulha no frasco; a borracha utilizada atualmente apresenta melhor resistência às múltiplas perfurações, em consequência do constante aperfeiçoamento dos materiais.

A vacina contra febre amarela deve ser aplicada simultaneamente ou com intervalo de duas semanas para as outras vacinas virais vivas.
A única exceção é para a vacina oral contra a poliomielite, que pode ser aplicada simultaneamente ou com qualquer intervalo.

9. Eventos Adversos.

A manifestação mais freqüente é a dor no local de aplicação, de curta duração e autolimitada.

A ocorrência de abscessos está muitas vezes relacionada com infecção secundária ou com erros na técnica de manuseio ou aplicação da vacina.

Dois a cinco por cento das pessoas vacinadas apresentam, depois do sexto dia, febre, mialgia (dores musculares), e cefaléia (dor de cabeça), com duração de um a dois dias.

Reações de hipersensibilidade imediatamente após aplicação da vacina, nos primeiros trinta minutos até duas horas, do tipo erupção multiforme, urticária e/ ou asma em pessoas com história de alergia a proteína do ovo. sendo relatado, na literatura, a freqüência de um caso para 1.000.000 doses aplicadas .

Casos de encefalite são extremamente raros.



GOVERNO DO ESTADO
RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DA SAÚDE

CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA SAÚDE

10. *Conduta frente a eventos adversos.*

Tratamento sintomático ou segundo indicação do caso.

É apresentado, a seguir, o protocolo nacional de “VIGILÂNCIA SENTINELA DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES ASSOCIADOS TEMPORALMENTE À VACINA 17 DD CONTRA A FEBRE AMARELA” que permitirá conhecer a frequência de eventos adversos.

11. *Notificação e Investigação.*

Devem ser notificados os casos de reações locais intensas e todos os casos de reações sistêmicas.

12. *Registro das Doses Aplicadas*

As doses aplicadas da vacina devem ser registradas no Boletim Diário de Doses Aplicadas de Vacina Específico Contra Febre Amarela, consolidadas e lançados no SI –API, conforme fluxo normal de envio da informação.



CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA SAÚDE

**PROTOCOLO VACINA FEBRE AMARELA: VIGILÂNCIA SENTINELA DE
EVENTOS ADVERSOS GRAVES ASSOCIADOS TEMPORALMENTE À
VACINA 17 DD CONTRA A FEBRE AMARELA**

1 Introdução

O presente documento procura orientar de maneira prática a conduta frente a eventos adversos graves após vacinação contra febre amarela (visceralização), facilitando ainda o trabalho integrado de todos os laboratórios envolvidos com pesquisas nesta área.

2.2 Objetivos

1. Identificar casos de eventos adversos graves (visceralização) após vacina contra febre amarela.
2. Normatizar procedimentos operacionais para estudo dos casos acima.

2.3 Metodologia

Identificar casos suspeitos de eventos adversos graves associados à vacina contra febre amarela através de vigilância ativa em serviços de saúde (hospitais, emergências, unidades mistas), para onde os casos de visceralização serão mais provavelmente encaminhados, se ocorrerem.

Identificar casos com pelo menos dois dos seguintes eventos clínicos, nos primeiros 15 dias após a vacinação contra febre amarela: (1) febre, (2) hipotensão ou choque, (3) icterícia e/ou hemorragia. V. quadro 2.

Em crianças, especialmente menores de um ano, os sinais e sintomas podem ser bastante inespecíficos e manifestar-se um quadro de síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

- Notificar por telefone ou fax ao Posto de Saúde mais próximo.
- Preencher as Fichas de Investigação dos Eventos Adversos Pós-Vacinais (cap. 2) e de Vigilância Epidemiológica da Febre Amarela (Anexo 1) e notificar à unidade de saúde para iniciar o seguinte fluxo:

Unidade de Saúde → SMS → CRS → SES → SVS

Reforçar a vigilância de eventos graves nas áreas onde forem conduzidas intensificações vacinais ou campanhas.

- Seguir investigação clínica e laboratorial de acordo com a suspeita de síndrome íctero-hemorrágica com diagnóstico diferencial pertinente (Anexo 3). É de fundamental importância tentar excluir outros diagnósticos que possam justificar o quadro clínico apresentado.



CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA SAÚDE

- Coletar as amostras de sangue para as investigações laboratoriais, em 4 tubos (v. fluxograma).
- Identificar os tubos com nome completo do paciente, local e hora da coleta, diagnóstico de evento adverso grave após vacina contra febre amarela.
- Acondicionar as amostras em caixas de isopor, uma para cada tubo, de acordo com as instruções.
- Colocar os endereços dos laboratórios de destino nas caixas de isopor, o nome, endereço e telefone/fax de contato do remetente e avisar por telefone aos laboratórios de destino sobre o envio do material.
- Enviar as amostras para os laboratórios de destino, com a recomendação de que sejam entregues, na medida do possível, até 24 horas após a coleta.

3. Fluxograma

FLUXOGRAMA PARA ESTUDO DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES APÓS VACINAÇÃO CONTRA FEBRE AMARELA

Em caso de suspeita de viscerotropismo:

1. **Identificação de paciente com** pelo menos dois dos seguintes eventos clínicos, nos primeiros 15 dias após a vacinação contra febre amarela: (1) febre, (2) hipotensão ou choque, (3) icterícia e/ou hemorragia; no caso de lactentes, casos com sintomatologia de sepsis no mesmo período após vacinação contra febre amarela.
2. **Entrar em contato com (nome e tel. do responsável na V. Epidemiológica).**
3. ***Preencher Ficha de Vigilância Epidemiológica e de Notificação dos Eventos Adversos Pós-vacinais***

A unidade de destino deve ter uma escala de sobreaviso para recebimento das amostras.

Amostra 3

Coletar 9,0 mL de sangue total em 2 tubos com 4,5mL cada um contendo citrato, conservar e transportar em temperatura ambiente. Deve chegar ao destino o mais rapidamente possível, no máximo 48 horas após a coleta.

Amostra 4

Coletar 5 mL de sangue total em tubo com heparina, conservar e transportar em temperatura ambiente, devendo chegar ao destino em até 24 horas após a coleta.

Amostras 1 e 2

Amostras de vísceras



GOVERNO DO ESTADO
RIO GRANDE DO SUL

SECRETARIA DA SAÚDE

CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA SAÚDE

Coletar sangue total em 2 tubos com 6 ml cada (sem anticoagulante).
Extraír o soro e conservar em gelo seco ou freezer a -70°C*.
Coágulos - enviar em temperatura ambiente para o Lacen.

**A
A
m
os
tr
a
1 -
L
A
C
E
N
Es
ta
du**

Em caso de óbito coletar 4 amostras de vísceras (2cm³ cada) incluindo fígado e cérebro (prioridades), pulmão, timo, coração, baço, linfonodo, rim e cérebro. 2 amostras devem ser conservadas em solução de formalina a 10% em tampão fosfato (PBS), mantidas a temperatura ambiente e 2 amostras em frascos estéreis conservadas e transportadas a -70°C ou em gelo seco.

*Caso não se disponha de gelo seco, é aceitável a utilização de gelo reciclável ou gelo comum envolto em papel (como jornal) na caixa térmica, para evitar contato direto do gelo com os tubos, enviando a imediatamente para o destino. A temperatura de acondicionamento destas amostras deverá estar entre 4 e 8 °C ou abaixo de - 70°C. ***A pior temperatura para as mesmas é em torno de 20°C.***

Esquema dos procedimentos laboratoriais

Amostra 1

Diagnóstico etiológico e diferencial - sorologia

Febre amarela; hepatites A, B e C; leptospirose; rickettsioses; mononucleose; dengue; infecções por citomegalovírus, hantavírus e outras infecções ou condições mórbidas que sejam pertinentes.

Amostra 2

Estudo virológico

- Isolamento viral em células C6/36, VERO e camundongos neonatos.
- Quantificação da viremia expressa por unidade formadora de placas de lise em células VERO e por PCR em tempo real.
- Detecção do genoma viral por RT-PCR. Sorologia específica para FA:
- Quantificação de anticorpos neutralizantes pelo teste de redução de placas de lise em células VERO.



CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA SAÚDE

Identificação genética do vírus

A partir do vírus isolado ou suspensão de tecidos realizar o isolamento do RNA viral e amplificação do genoma por PCR. Determinação da seqüência de nucleotídeos dos produtos de PCR cobrindo regiões específicas ou o genoma inteiro.

Amostra 3

Estudo Imunológico e genético do paciente

Citometria de fluxo:

- Imunofenotipagem de leucócitos do sangue periférico *ex vivo*.
- Imunofenotipagem de leucócitos após cultura rápida *in vitro* na presença do antígeno vacinal.
- Pesquisa de citocinas.

Outros estudos:

- Identificação de situações de imunodeficiências primárias ou adquiridas.
- Tipagem de HLA e polimorfismo genético de loci específicos.
- Polimorfismo de genes envolvidos na resposta imune.

Amostra 4

Estudo Imunológico do paciente

Citometria de fluxo:

- Imunofenotipagem de leucócitos do sangue periférico *ex vivo*.
- Imunofenotipagem de leucócitos após cultura rápida *in vitro* na presença do antígeno vacinal.
- Pesquisa de citocinas.

Outros estudos:

- Identificação de situações de imunodeficiências primárias ou adquiridas.

Amostras de vísceras

Histopatologia

- Técnica de hematoxilina-eosina e histoquímica.
- Imuno-histoquímica.
- Pesquisa de antígeno do vírus da FA.
- Pesquisa de citocinas teciduais.

Dados clínicos mais freqüentes em casos de visceralização (literatura)



**GOVERNO DO ESTADO
RIO GRANDE DO SUL**

SECRETARIA DA SAÚDE

CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA SAÚDE

Os dados clínicos mais freqüentemente encontrados nos casos relatados de visceralização são os seguintes:

Quadro 2 - Informação clínica de casos suspeitos de doença viscerotrópica associada a vírus vacinal da febre amarela.

Doença viscerotrópica	<ul style="list-style-type: none">• Febre > 39,0°C (> 48 horas de duração),• Náusea• Vômitos• Astenia (duração > 72 horas)• Mialgia (duração > 24 horas)• Artralgia (duração > 24 horas)• Dispnéia• Icterícia (bilirrubinas > 1.5 X o valor normal)• Dsfunção hepática (elevação de AST e ALT 3 X normal)• Dsfunção renal (diminuição da filtração glomerular, elevação de uréia e creatinina 1.5 X o normal sem história de doença renal prévia)• Taquicardia (frequência cardíaca >100 bpm) ou bradicardia (<50 bpm)• Rbdomiólise (> 5 X o valor normal de CPK)• Insuficiência respiratória (respiração encurtada, disfunção de ventilação ou oxigenação)• Trombocitopenia (plaquetas < 100,000/μL)• Hipotensão (Pressão sistólica > 90 mm Hg para adultos ou menor do que o 5^o. percentil para crianças com idade < 16 anos; hipotensão postural com queda de > 15 mm Hg na pressão diastólica, síncope ortostática ou tontura ortostática)• Miocardite (anormalidades compatíveis ao ECG, ECO, ou alteração de enzimas cardíacas, ou evidência de inflamação em biópsia de tecido)• Coagulação intravascular disseminada (elevação do tempo de protrombina ou do tempo de tromboplastina parcial ativada com elevação de produtos de degradação do fibrinogênio)• Hemorragia
------------------------------	--

A **Ficha de Notificação dos Eventos Adversos Pós-vacinais** do Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de Vigilância Epidemiológica - Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações, deve ser cuidadosamente preenchida e enviada ao nível central, junto com as amostras biológicas coletadas do paciente (vide capítulo 2). O mesmo se aplica à **Ficha de Investigação Epidemiológica da Febre Amarela**, apresentada a seguir:



**GOVERNO DO ESTADO
RIO GRANDE DO SUL**

SECRETARIA DA SAÚDE

CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA SAÚDE

República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde

SINAN
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO
FICHA DE INVESTIGAÇÃO DE FEBRE AMARELA

Nº

CASO SUSPEITO: Paciente com febre aguda (de até sete dias), de início súbito, com icterícia, procedente de área de risco para febre amarela ou de locais com ocorrência de epizootias em primatas não-humanos ou isolamento de vírus em vetores, nos últimos 15 dias, sem comprovação de ser vacinado contra febre amarela (apresentação do cartão de vacina).

Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual		
	2	Agravado/doença		Código (CID10)	3 Data da Notificação	
	FEBRE AMARELA		A 9 5.9			
	4 UF	5 Município de Notificação	Código (IBGE)			
Notificação Individual	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7 Data dos Primeiros Sintomas	
	8	Nome do Paciente		9 Data de Nascimento		
	10 (ou) Idade	11 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	12 Gestante 1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4- Ixode gestacional/ Ignorado 5-Não 6- Não se aplica	13 Raça/Cor		
	14 Escolaridade	1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4-Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5-Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6-Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7-Educação superior incompleta 8-Educação superior completa 9-Ignorado 10- Não se aplica				
Dados de Residência	15	Número do Cartão SUS		16 Nome da mãe		
	17 UF	18 Município de Residência	Código (IBGE)	19 Distrito		
	20	Bairro		21 Logradouro (rua, avenida,...)		
	22	Número		23 Complemento (apto., casa, ...)		
	24	Geo campo 1		25 Geo campo 2		
	26	Ponto de Referência		27 CEP		
	28	(DDD) Telefone		29 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado	30 País (se residente fora do Brasil)	
	Dados Complementares do Caso					
Antecedentes Epidemiológicos	31	Data da Investigação		32 Ocupação		
	33	Informar os dados da investigação entomológica (mosquitos) e de epizootias				
Dados Clínicos	1- Sim 2- Não 9- Ignorado		Ocorrência de Epizootias (Mortandade de macacos: conhecidos como guariba, bugio, saguis, micos, macaco aranha, macaco prego, guigó, soim, etc.)			
			Isolamento de vírus em mosquitos			
			Presença de mosquito <i>Aedes aegypti</i> em área urbana (Observar período de viremia do paciente)			
Atendimento	34	Vacinado Contra Febre Amarela		35	Caso Afirmativo, Data	
	36	1-Sim 2-Não 9-Ignorado		37	UF	
Dados do Laboratório	37	Município		Código (IBGE)	38	Unidade de Saúde
	39	Sinais e Sintomas		1-Sim 2-Não 9-Ignorado		
40		Ocorreu Hospitalização?		1-Sim 2-Não 9-Ignorado		
41		Data da Internação		42 UF		
43		Município		Código (IBGE)	44	Unidade de Saúde
45		Exames Inespecíficos (anotar o maior valor encontrado, independente da data de coleta)				
Bilirrubina Total		_____ mg/dl		AST (TGO) _____ UI		
Bilirrubina Direta		_____ mg/dl		ALT (TGP) _____ UI		



GOVERNO DO ESTADO
RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DA SAÚDE

CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA SAÚDE

Diagnóstico diferencial laboratorial das doenças febris ictero-hemorrágicas

(Extraído, com pequenas modificações, do documento: Treinamento Básico de Vigilância de Febre Amarela, do Ministério da Saúde)

FEBRE AMARELA

1. Hemograma.

- Leucocitose com neutrofilia e desvio à esquerda (inicial).
- Leucopenia com linfocitose e desvio à esquerda (3º a 4º dia) + eosinopenia.
- Hematócrito elevado (hemoconcentração).

2. Transaminases.

TGO e TGP > 1.000 UI

3. Uréia e creatinina.

Aumentadas nas formas graves.

4. Amilase.

Aumento significativo.

5. Urina.

Proteinúria / Hematúria / Cilindrúria / Oligúria nas formas graves.

6. Exames Específicos.

6.1. Isolamento viral.

- Soro deverá ser coletado até o 5º dia do início dos sintomas.
- Técnicas utilizadas: inoculação em camundongos e células (C6/36 e VERO).

6.2. Diagnóstico Sorológico.

- ELISA – ensaio imunoenzimático de captura de IgM (padrão ouro). O soro deverá ser coletado a partir do 6º dia do início dos sintomas.
- Inibição da hemaglutinação.
- Fixação do complemento.
- Neutralização.

7. Diagnóstico histopatológico.

-Fígado: necrose médio-zonal dos lóbulos hepáticos. Esteatose. Degeneração eosinofílica dos hepatócitos (corpúsculos de Councilman).

8. Imunohistoquímica.

-Detecção de antígenos virais em tecidos, utilizando anticorpo marcado com enzima (fosfatase alcalina ou peroxidase).



GOVERNO DO ESTADO
RIO GRANDE DO SUL
SECRETARIA DA SAÚDE

CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA SAÚDE

9. Biologia molecular

- Reação em cadeia de polimerase (PCR).
- Permite detecção de fragmentos do ácido nucleico viral presentes nos tecidos.

Todas as informações sobre eventos adversos se encontram no Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação, disponível no site www.saude.gov.br/svs/publicações.