



GOVERNO DO ESTADO  
**RIO GRANDE DO SUL**  
SECRETARIA DA SAÚDE

CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA SAÚDE

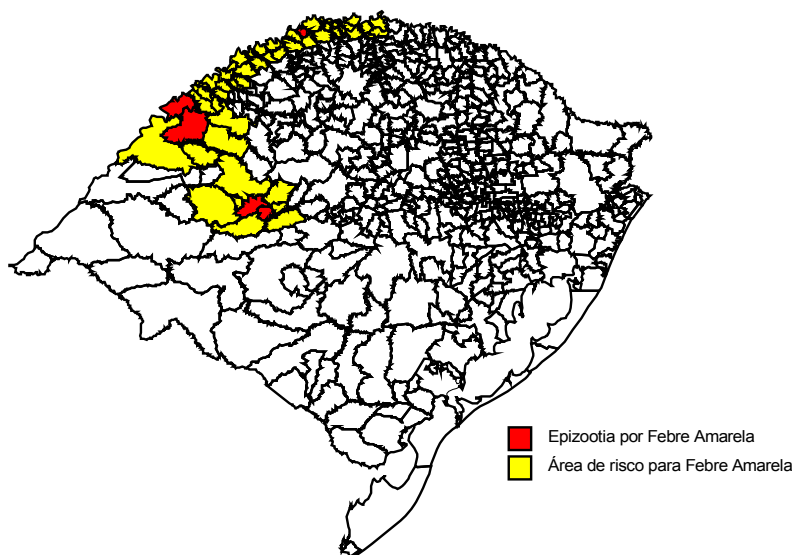
### NOTA TÉCNICA 19/11/08

## EPIZOOTIAS DE PRIMATAS NÃO HUMANOS POR FEBRE AMARELA NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL – 2001 a 2008.

No ano de 2001, registrou-se uma epizootia, morte de primatas não humanos (bugios), da espécie *Alouatta caraya* nos municípios de Santo Antônio das Missões e Garruchos. Em Santo Antônio das Missões, pelo teste imuno-histoquímico, confirmou-se a causa da morte de um bugio pelo vírus da febre amarela. Na mesma região, isolou-se o vírus de mosquitos da espécie *Haemagogus leucocelaenus* (mosquito que vive nas matas). Foi implantada vacinação para os municípios limítrofes a esta região, aqueles que estavam ao longo do Rio Uruguai e os vizinhos a estes, totalizando 43 municípios na área de risco para febre amarela no Rio Grande do Sul.

No ano de 2002, houve epizootia na mesma época em Mata e Jaguari, confirmada por febre amarela em um bugio da espécie *Alouatta g. clamitans* no município de Jaguari. A área de vacinação compreendeu os municípios em torno destes, totalizando 09 municípios.

Assim sendo, a área de risco do Rio Grande do Sul para febre amarela compreende, desde essa época, 52 municípios (**Figura 01**). Nessas áreas, a vacinação é preconizada para toda a população, estando no calendário de vacinação de rotina para crianças a partir dos 09 meses de idade (as coberturas alcançadas na série histórica encontram-se no **Anexo 1**).



**Figura 01** – Área de risco para febre amarela no Rio Grande do Sul

No início de 2008, ocorreram vários casos humanos de febre amarela no Brasil (Goiás, São Paulo, Mato Grosso do Sul, Paraná, etc.), Paraguai e Argentina. Foi feito um alerta em todo o Estado, desencadeando-se busca de



**GOVERNO DO ESTADO  
RIO GRANDE DO SUL**

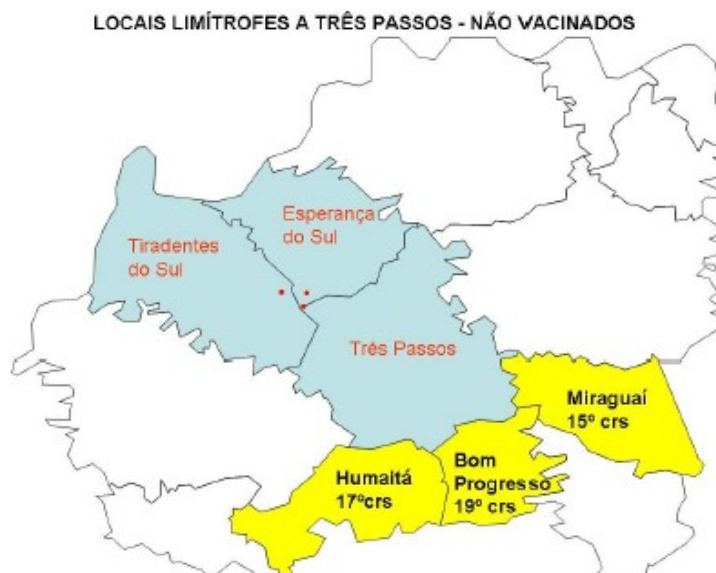
SECRETARIA DA SAÚDE

**CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA SAÚDE**

peças não vacinadas nas áreas de risco e vacinação de viajantes que se deslocassem para estas regiões.

Em 03 de novembro de 2008, o Instituto Evandro Chagas/PA divulgou o resultado positivo para febre amarela, pelo exame imuno-histoquímico de vísceras, de um bugio (*Alouatta caraya*) proveniente do município de Tiradentes do Sul.

Na mesma localidade, houve morte de 2 outros animais, um em setembro, no município de Três Passos e outro em outubro, no município de Esperança do Sul. Não foi possível coletar amostras destes animais. Todos eram provenientes das proximidades do arroio Caçador (**Figura 02**).



**Figura 02** - Os pontos vermelhos indicam locais de epizootia. Somente em Tiradentes do Sul foi positivo para febre amarela.

Os municípios envolvidos nesta epizootia estão na área de risco para febre amarela no Rio Grande do Sul, ou seja, a vacinação foi instituída no ano de 2001. Aplicando-se os critérios definidos para delimitação da área de transição, a confirmação da presença do vírus no município de Tiradentes do Sul/Três Passos leva à inclusão de mais três municípios limítrofes: Humaitá (17ªCRS), Miraguaí (15ªCRS) e Bom Progresso (19ªCRS). O quadro abaixo aponta a população a ser vacinada nos mesmos.



CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA SAÚDE

**NÚMERO DE DOSES APLICADAS E COBERTURA DA VACINA ONTRA  
FEBRE AMARELA, 2001 – 2008\***

| CRS | MUNICÍPIO     | População<br>2008 | Total de<br>doses | Cob. do<br>período<br>(pop 2008) |
|-----|---------------|-------------------|-------------------|----------------------------------|
| 15  | Miraguaí      | 4995              | 145               | 2,90                             |
| 17  | Humaitá       | 5024              | 1204              | 23,96                            |
| 19  | Bom Progresso | 2466              | 0                 | 0,00                             |

\*até agosto/08

Com a sensibilização da vigilância de epizootias aumentou, nos últimos dias, a notificação de mortes de primatas não humanos, registradas nos municípios de Santo Cristo, Santa Rosa, Coronel Barros, Caibaté, que se encontram em investigação.

Frente a essas ocorrências foi definido, pela Secretaria Estadual de Saúde, um Plano de Ação a ser desenvolvido em conjunto pelas Secretarias Municipais e Coordenadorias Regionais de Saúde envolvidas, sob a coordenação do Centro Estadual de Vigilância em Saúde, visando a intensificar as ações do Programa de Controle da Febre Amarela:

**Vigilância Ambiental:**

- ✓ Alerta à rede de Vigilância nos municípios para orientação à população quanto à notificação imediata de morte de macacos;
- ✓ Identificação, pelas Secretarias Municipais de Saúde de áreas de risco potencial para FA (onde exista presença de macacos)
- ✓ Notificação imediata à Coordenadoria Regional de Saúde ou Divisão de Vigilância Ambiental do CEVS (podendo ser utilizado o telefone 150 ou celular de plantão) sempre que forem encontrados primatas não humanos mortos, de forma a garantir necropsia de espécimes para investigação laboratorial;
- ✓ Vigilância vetorial, através da captura de mosquitos nas áreas em que se constatarem epizootias.



GOVERNO DO ESTADO  
**RIO GRANDE DO SUL**

SECRETARIA DA SAÚDE

## CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA SAÚDE

### Vigilância Epidemiológica:

- ✓ Sensibilização da rede assistencial para a identificação e notificação de casos suspeitos de Febre Amarela (conforme determina a Portaria MS nº05/2006)

**DEFINIÇÃO DE CASO SUSPEITO DE FEBRE AMARELA:** *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).*

- ✓ Busca ativa de casos suspeitos nos municípios envolvidos pelas equipes de vigilância epidemiológica nos serviços de saúde.
- ✓ Investigação epidemiológica de todos os casos suspeitos imediata e realizada pelas equipes municipais com apoio da CRS e CEVS, conforme orientações do capítulo sobre Febre amarela do Guia de Vigilância Epidemiológica disponível no site [www.saude.gov.br/svs/publicacoes](http://www.saude.gov.br/svs/publicacoes). As orientações sobre coleta e conservação de amostras laboratoriais encontram-se no **Anexo 2**.

### Imunização:

- ✓ Intensificação da vacinação. Apesar das altas coberturas registradas nos municípios da área de transição desde 2001, parte da população vacinada é de viajantes, inclusive considerando-se a situação de fronteira daquela região. Na atual investigação, foram encontradas pessoas residentes em área de risco ainda não vacinadas. Portanto, é essencial **buscar os grupos suscetíveis da população da área atingida**, através de ações extramuros integradas com as equipes da Atenção Básica.
- ✓ Vacinar contra a febre amarela a população dos municípios limítrofes com Três Passos que não estavam incluídos na área de transição definida em 2001 e 2002: Humaitá (17ªCRS), Miraguaí (15ªCRS) e Bom Progresso (19ªCRS). (Informe Técnico em **Anexo 3**)



**GOVERNO DO ESTADO**  
**RIO GRANDE DO SUL**  
SECRETARIA DA SAÚDE

**CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA SAÚDE**

- ✓ Intensificar a vacina de forma seletiva para todas as pessoas acima de nove meses de idade, **não vacinadas ou vacinadas há mais de dez anos, residentes ou visitantes dos municípios da área de risco;**
- ✓ Intensificar a orientação à população alertando que não está indicada a revacinação contra a febre amarela antes dos dez anos de aplicação da última dose.
- ✓ Recomendar vacinação, com pelo menos dez dias de antecedência, aos indivíduos não vacinados, que forem se deslocar para as áreas de ocorrência de epizootias, assim como adeptos do ecoturismo ou turismo rural e trabalhadores que adentram as matas.

Para maiores esclarecimentos, contatar com:

- ✓ Divisão de Vigilância Ambiental em Saúde (DVAS) – Laura Cruz F 51 3901-1106 ou 51 8501-6869;
- ✓ Divisão de Vigilância Epidemiológica (DVE) – Marilina Bercini F 51 3901-1157 ou 51 8501-6872; Maria Tereza Schermann F 3091-1124 ou 51 8501-6858;
- ✓ Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde/RS (CIEVS/RS) – Alethéa Sperb F 51 3901-1138 e Disque Vigilância – 150.



**GOVERNO DO ESTADO**  
**RIO GRANDE DO SUL**  
SECRETARIA DA SAÚDE

**CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA SAÚDE**

**ANEXO 1**

**VACINA CONTRA FEBRE AMARELA**  
**VACINAÇÃO EM MUNICÍPIOS DA ÁREA DE TRANSIÇÃO - RS**

**NÚMERO DE DOSES APLICADAS E COBERTURA DA VACINA**  
**CONTRA A FEBRE AMARELA 2001 a 2008\***

| <b>CRS</b> | <b>MUNICÍPIO</b>                 | <b>Total de doses</b> | <b>cob do período (pop 2008)</b> |
|------------|----------------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| <b>4ª</b>  | <b>JAGUARI</b>                   | <b>12.839</b>         | <b>108,45</b>                    |
|            | <b>JARI</b>                      | <b>4.044</b>          | <b>106,39</b>                    |
|            | <b>MATA</b>                      | <b>17.423</b>         | <b>322</b>                       |
|            | <b>NOVA ESPERANÇA DO SUL</b>     | <b>15.470</b>         | <b>305</b>                       |
|            | <b>SANTIAGO</b>                  | <b>42.130</b>         | <b>82,47</b>                     |
|            | <b>SÃO FRANCISCO DE ASSIS</b>    | <b>15.713</b>         | <b>78,92</b>                     |
|            | <b>SÃO PEDRO DO SUL</b>          | <b>5.034</b>          | <b>29,47</b>                     |
|            | <b>SÃO VICENTE DO SUL</b>        | <b>1.761</b>          | <b>20,39</b>                     |
|            | <b>TOROPI</b>                    | <b>11.322</b>         | <b>359,89</b>                    |
| <b>10ª</b> | <b>SÃO BORJA</b>                 | <b>60.525</b>         | <b>95,68</b>                     |
| <b>12ª</b> | <b>BOSSOROCA</b>                 | <b>7916</b>           | <b>100,46</b>                    |
|            | <b>DEZESSEIS DE NOVEMBRO</b>     | <b>3672</b>           | <b>123,47</b>                    |
|            | <b>GARRUCHOS</b>                 | <b>5002</b>           | <b>141,78</b>                    |
|            | <b>ITACURUBI</b>                 | <b>4098</b>           | <b>110,88</b>                    |
|            | <b>PIRAPÓ</b>                    | <b>4128</b>           | <b>136,87</b>                    |
|            | <b>PORTO XAVIER</b>              | <b>11941</b>          | <b>107,14</b>                    |
|            | <b>ROQUE GONZALES</b>            | <b>9640</b>           | <b>129,60</b>                    |
|            | <b>SANTO ANTÔNIO DAS MISSÕES</b> | <b>8811</b>           | <b>89,43</b>                     |
|            | <b>SÃO LUIZ GONZAGA</b>          | <b>46237</b>          | <b>131,41</b>                    |
|            | <b>SÃO NICOLAU</b>               | <b>7051</b>           | <b>117,40</b>                    |



GOVERNO DO ESTADO  
**RIO GRANDE DO SUL**  
SECRETARIA DA SAÚDE

CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA SAÚDE

| CRS             | MUNICÍPIO               | Total de doses | cob do período (pop 2008) |
|-----------------|-------------------------|----------------|---------------------------|
| 14 <sup>a</sup> | ALECRIM                 | 8701           | 117,90                    |
|                 | CAMPINA DAS MISSÕES     | 8326           | 129,71                    |
|                 | CÂNDIDO GODÓI           | 7916           | 117,07                    |
|                 | DOUTOR MAURÍCIO CARDOSO | 5794           | 105,10                    |
|                 | HORIZONTALINA           | 19160          | 100,77                    |
|                 | NOVA CANDELÁRIA         | 3097           | 110,61                    |
|                 | NOVO MACHADO            | 4807           | 111,97                    |
|                 | PORTO LUCENA            | 6438           | 113,61                    |
|                 | PORTO MAUÁ              | 7126           | 273,87                    |
|                 | PORTO VERA CRUZ         | 3113           | 149,66                    |
|                 | SANTO CRISTO            | 15685          | 107,25                    |
|                 | SÃO PAULO DAS MISSÕES   | 7674           | 112,67                    |
|                 | TUCUNDUVA               | 10006          | 166,16                    |
|                 | TUPARENDI               | 13.147         | 147,12                    |

| CRS             | MUNICÍPIO            | Total de doses | cob do período (pop 2008) |
|-----------------|----------------------|----------------|---------------------------|
| 17 <sup>a</sup> | CRISSIUMAL           | 14434          | 95,49                     |
| 19 <sup>a</sup> | ALPESTRE             | 10002          | 110,92                    |
|                 | AMETISTA DO SUL      | 7865           | 93,19                     |
|                 | BARRA DO GUARITA     | 3283           | 107,22                    |
|                 | CAIÇARA              | 4936           | 93,56                     |
|                 | DERRUBADAS           | 3615           | 105,58                    |
|                 | ESPERANÇA DO SUL     | 3450           | 98,63                     |
|                 | FREDERICO WESTPHALEN | 29669          | 104,86                    |
|                 | IRAÍ                 | 8186           | 95,26                     |
|                 | PALMITINHO           | 7316           | 102,72                    |
|                 | PINHEIRINHO DO VALE  | 4093           | 89,04                     |
|                 | PLANALTO             | 12502          | 115,80                    |
|                 | TENENTE PORTELA      | 17128          | 120,00                    |
|                 | TIRADENTES DO SUL    | 11119          | 157,85                    |
|                 | TRÊS PASSOS          | 23759          | 99,00                     |
| VICENTE DUTRA   | 4703                 | 83,36          |                           |
| VISTA ALEGRE    | 3102                 | 105,51         |                           |
| VISTA GAÚCHA    | 2667                 | 95,28          |                           |
| Total           |                      | 589.576        | 108,17                    |

Fonte: SI-API/Programa de Imunizações/DVE/CEVS

\* Dados Preliminares até agosto de 2008.



**GOVERNO DO ESTADO**  
**RIO GRANDE DO SUL**  
SECRETARIA DA SAÚDE

**CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA SAÚDE**

**ANEXO 2**

**Coleta e conservação de material para diagnóstico de febre amarela**

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



GOVERNO DO ESTADO  
**RIO GRANDE DO SUL**  
SECRETARIA DA SAÚDE

CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA SAÚDE

ANEXO 3

## INFORME TÉCNICO SOBRE VACINA CONTRA FEBRE AMARELA

### 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, em municípios priorizados a partir da confirmação de circulação do vírus em primatas não humanos (considerados área de Risco Potencial).**

A oferta da vacina contra febre amarela, nestes municípios, deve ser **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



**CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA SAÚDE**

doses correspondente de outros glicocorticóides) ou submetidas a outras terapêuticas imunodepressoras (quimioterapia antineoplásica, radioterapia, antimetabólicos)

- 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.



**GOVERNO DO ESTADO  
RIO GRANDE DO SUL**

SECRETARIA DA SAÚDE

#### **CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA SAÚDE**

Reidratar o líofilo, 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 multidoso da vacina contra febre amarela, após a diluição, pode ser utilizado até, no máximo, quatro horas, desde que mantido 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.



GOVERNO DO ESTADO  
**RIO GRANDE DO SUL**

SECRETARIA DA SAÚDE

CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA SAÚDE

Amostras 1 e 2

Amostras de vísceras

Coletar sangue total em 2 tubos com 6 ml cada (sem anticoagulante). Extrair 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 (2cm<sup>3</sup> 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.



GOVERNO DO ESTADO  
**RIO GRANDE DO SUL**

SECRETARIA DA SAÚDE

**CENTRO ESTADUAL DE VIGILÂNCIA SAÚDE**

**Dados clínicos mais freqüentes em casos de visceralização (literatura)**

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.

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

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**

**Ficha de investigação epidemiológica da febre amarela – SINAN NET**

República Federativa do Brasil  
Ministério da Saúde

**SINAN**

SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO

Nº

FICHA DE INVESTIGAÇÃO DE FEBRE AMARELA

**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/ença  | <b>FEBRE AMARELA</b>   | Código (CID10) 3 Data da Notificação   |
|   | 4 UF   | 5 Município de Notificação   | Código (IBGE)  |
|   | 6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)   | Código   | 7 Data dos Primeiros Sintomas  |
| Notificação Individual  | 8 Nome do Paciente   | 9 Data de Nascimento   |  |
|   | 10 (ou) Idade  | 11 Sexo M - Masculino <input type="checkbox"/> F - Feminino <input type="checkbox"/> 1 - Ignorado  | 12 Gestante 1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4- Idade gestacional Ignorado 5-Não se aplica 6-Não se aplica   |
|   | 13 Raça/Cor  | 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9- Ignorado  |  |
|   | 14 Escolaridade  | 1-1º 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 |  |
|   | 15 Número do Cartão SUS  | 16 Nome da mãe   |  |
| Dados de Residência   | 17 UF  | 18 Município de Residência   | Código (IBGE)  |
|   | 19 Distrito  | 20 Bairro  |  |
|   | 21 Logradouro (rua, avenida,...)   | Código   |  |
|   | 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 <input type="checkbox"/> 3 - Periurbana 9 - Ignorado  | 30 País (se residente fora do Brasil)  |
|   | <b>Dados Complementares do Caso</b>  |  |  |
| Ocupação  | 31 Data da Investigação  | 32 Ocupação  |  |
|   | 33 Informar os dados da investigação entomológica (mosquitos) e de epizootias  |  |  |
| Antecedentes Epidemiológicos  | <input type="checkbox"/> Ocorrência de Epizootias (Mortandade de macacos: conhecidos como guariba, bugio, saguis, micos, macaco aranha, macaco prego, guigó, soim, etc.)<br><input type="checkbox"/> Isolamento de vírus em mosquitos<br><input type="checkbox"/> Presença de mosquito <i>Aedes aegypti</i> em área urbana (Observar período de viremia do paciente) |  |  |
|   | 34 Vacinado Contra Febre Amarela   | 1-Sim 2-Não 9-Ignorado   | 35 Caso Afirmativo, Data   |
|   | 36 UF  | 37 Município   | Código (IBGE)  |
| Dados Clínicos  | 38 Unidade de Saúde  | Código   |  |
|   | 39 Sinais e Sintomas   | 1-Sim 2-Não 9-Ignorado   | <input type="checkbox"/> Sinais hemorrágicos (hematêmese, melena, epistaxe, gengivorragia, etc.)<br><input type="checkbox"/> Distúrbios de excreção renal (oligúria e/ou anúria) |
| Atendimento   | 40 Ocorreu Hospitalização?   | 1-Sim 2-Não 9-Ignorado   | 41 Data da Internação  |
|   | 42 UF  | 43 Município   | Código (IBGE)  |
| Dados do Laboratório  | 44 Unidade de Saúde  | Código   |  |
|   | 45 Exames Inespecíficos (anotar o maior valor encontrado, independente da data de coleta)  |  |  |
| Bilirrubina Total _____ mg/dl      AST (TGO) _____ UI<br>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](http://www.saude.gov.br/svs/publicações).