

Teresina, 22 de janeiro de 2018.

Diretoria de Vigilância em Saúde – FMS

Gerência de Epidemiologia/Núcleo de Doenças Imunopreveníveis

Nota Informativa 03/2018

Assunto: Vigilância da Febre Amarela.

INTRODUÇÃO

A febre amarela (FA) é uma doença viral aguda que tem como agente etiológico um arbovírus do gênero *Flavivirus*, que é transmitida, no seu ciclo silvestre, por mosquitos do gênero *Haemagogus* ou *Sabethes*, e, no seu ciclo urbano, por mosquitos *Aedes aegypti*. Ela é endêmica em regiões tropicais e atinge 47 países da África e da América do Sul e Central; epidemiologicamente, mais de 90% dos casos e óbitos pela doença ocorrem na África. Essa infecção foi responsável por cerca de 5.000 a 300.000 casos graves e entre 19.000-180.000 mortes na África em 2013.

As vacinas atuais contra a febre amarela são vivas atenuadas, fabricadas a partir de duas cepas virais 17, a dose padrão é de 0,5 mL e tem se mostrado altamente eficaz. Aproximadamente, 97,5% das pessoas vacinadas desenvolverão níveis protetores de anticorpos e proteção permanente. Em situações epidêmicas, há grande pressão para uso das reservas de vacina. Em 2016, as reservas de 6 milhões de doses tiveram de ser reabastecidas várias vezes, devido à vacinação em massa contra o surto em Angola e na República Democrática do Congo, o que levou ao uso de quase 30 milhões de doses da vacina.

As manifestações clínicas da febre amarela podem variar desde quadros inaparentes e oligossintomáticos, até formas fulminantes. A doença pode apresentar-se de forma bifásica, com um período de 24 a 48 horas de melhora ou remissão parcial dos sintomas, para retornar com sintomas progressivamente mais graves. Na forma leve, o paciente apresenta-se febril (temperatura acima de 37,8°C), com cefaleia retro-orbitária, dores musculares, calafrios, náuseas ou tonturas. Progredindo em termos de gravidade, na forma moderada, além dos sintomas relatados na forma leve, acrescenta-se icterícia, aumento das aminotransferases e de bilirrubinas, e sangramentos menores, tais como epistaxes ou gengivorragias.

Na forma grave, somam-se aos sintomas da forma moderada, a dor abdominal, sangramentos mais intensos, complicações extra-hepáticas tais como disfunção renal, com

oligúria; alterações neurológicas, caracterizadas por letargia, confusão ou agitação mental; além de comprometimento hemodinâmico com hipotensão arterial, podendo evoluir rapidamente para o óbito.

Alterações laboratoriais caracterizam-se por plaquetopenia, elevação das aminotransferases (usualmente com valores acima de 1.000 UI/L, podendo chegar a mais de 20.000 UI/L). As aminotransferases podem apresentar comportamento com AST (TGO) maior do que a ALT (TGP); a queda abrupta pode implicar mau prognóstico e risco de morte. Espera-se aumento das bilirrubinas frequentemente em níveis acima de 10 g/dL, com predomínio de bilirrubinas diretas. O tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada estão alargados, com aumento dos produtos de degradação da fibrina. O leucograma pode variar, com aumento leucométrico em situações relacionadas à gravidade do quadro ou à infecção bacteriana secundária. CPK pode elevar-se, podendo atingir valores acima de 1.000 UI/L. Proteína C reativa geralmente não supera 50 mg/L na ausência de complicações bacterianas secundárias, como pneumonia associada a ventilação mecânica ou outra infecção nosocomial. No exame anatomopatológico do fígado, há necrose multilobular severa e necrose panlobular.

CONDUTAS / PROCEDIMENTOS

A. Quando suspeitar de caso de febre amarela?

1. Paciente sem história de vacinação para febre amarela;
2. Paciente reside ou esteve nos últimos 15 dias em localidade com registros de circulação do vírus da febre amarela (casos em primatas não-humanos ou em humanos);
3. Paciente apresenta sintomas compatíveis com FA, tais como febre de início súbito ($>37,8^{\circ}\text{C}$), cefaleia retro-orbitária, mal estar, mialgias, calafrios, tonturas, dor lombar, sem *rash* cutâneo aparente;
4. Na evolução do quadro clínico, o paciente desenvolve icterícia, náuseas, vômitos, podendo ou não manifestar sangramentos (hemorragia conjuntival, epistaxes, gengivorragia, hematêmese, hemoptise).

B. Como proceder no caso suspeito?

1. Considere e trate o paciente como caso incidente provável de febre amarela;
2. Notificar imediatamente o caso suspeito, comunicando por telefone, fax ou e-mail às autoridades (centros de vigilância epidemiológica das secretarias de saúde dos estados e municípios);
3. Solicite os exames inespecíficos: hemograma, coagulograma (TAP, TTPA), AST (TGO), ALT (TGP), bilirrubinas, ureia, creatinina, sódio, potássio, urina tipo I (sumário de urina ou EAS).
4. Exame específico: RT-PCR (entre o 1º e o 5º dia de sintomas) ou Sorologia para Febre Amarela (a partir do 6º dia do início dos sintomas, devendo ser coletada uma segunda amostra do 14º ao 21º dia). Proceda a coleta de sangue total (5 ml em criança e 10 ml adulto) e envie a amostra imediatamente acondicionada em caixa térmica com gelox para o Lacen-PI acompanhada da ficha de notificação e do cadastro Gal (**Anexo- Quadro 4**);
5. Avalie a necessidade ou não de internação;
6. Atue, enquanto equipe multidisciplinar, buscando integrar o apoio da administração e do conjunto de profissionais;
7. Uso de precauções padrão;
8. Mantenha a investigação de diagnósticos diferenciais: malária, hepatites virais, leptospirose e outras arboviroses (dengue e chikungunya).

C. Quais pacientes devem ser internados?

Deve ser internado o paciente que apresentar **peelo menos uma das seguintes condições:**

- Piora clínica dos sinais e sintomas;
- Dor abdominal intensa;
- Hemorragias (gengivorragia, epistaxes, hematêmese, hemoptise);
- Elevação de aminotransferases (acima de 10 vezes o valor de referência);
- Icterícia;
- Alterações no coagulograma, com aumento nos TP ou TTPA;
- Diminuição da diurese;
- Alterações respiratórias;
- Alterações neurológicas;
- Alterações hemodinâmicas.

D. Qual a conduta do paciente em acompanhamento ambulatorial, com formas clínicas não severas de febre amarela?

1. Orientar hidratação oral na dose de 60 mL/kg/dia. Em caso de impossibilidade da hidratação por via oral, utilizar 30 mL/kg/dia de cristaloides (Soro fisiológico 0,9% ou Ringer lactato) por via venosa;
2. Prescrever sintomáticos:
 - Não usar o ácido acetilsalicílico (AAS) e anti-inflamatórios não esteróides (AINEs);
 - Evite o uso do paracetamol, dando prioridade ao uso da dipirona por via oral;
 - No caso de necessidade uso de paracetamol (alergia a dipirona), não prescrever doses superiores a 3 gramas por dia. Medidas de resfriamento físico para a diminuição da temperatura corporal podem ser usadas;
3. Solicitar exames laboratoriais: hemograma, coagulograma (TAP, TTPA), AST (TGO), ALT (TGP), bilirrubinas, ureia, creatinina, sódio, potássio, urina tipo I (sumário de urina ou EAS). **Repetir a cada 24 horas;**
4. Manter o paciente em observação clínica e laboratorial pelo período de 7 a 10 dias. Realizar busca ativa em caso de não comparecimento do paciente para reavaliação no período máximo de 24 horas.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

Definição de Caso Humano Suspeito

Indivíduo com quadro febril agudo (até 7 dias), de início súbito, acompanhado de icterícia e/ou manifestações hemorrágicas, residente em (ou procedente de) área de risco para febre amarela ou de locais com ocorrência de epizootia em primatas não humanos ou isolamento de vírus em mosquitos vetores, nos últimos 15 dias, não vacinado contra febre amarela ou com estado vacinal ignorado.

Em situações de surto, recomenda-se adequar a definição de caso suspeito, tornando-a mais sensível para detectar o maior número possível de casos, levando-se em conta o amplo espectro clínico da doença.

Definição de Caso Humano Confirmado

Critério clínico-laboratorial:

Todo caso suspeito (quadro clínico-epidemiológico sugestivo ou pelo menos que não exclua o diagnóstico em situações de surtos ou epidemias) que apresente pelo menos um dos seguintes resultados de exames laboratoriais:

- Isolamento do vírus da febre amarela
- Detecção do genoma viral
- Detecção de anticorpos da classe IgM pela técnica de MAC-ELISA em indivíduos não vacinados ou com aumento de 4 vezes ou mais nos títulos de anticorpos pela técnica de inibição da hemaglutinação (IH) em amostras pareadas
- Achados histopatológicos com lesões nos tecidos compatíveis com febre amarela ou detecção do antígeno viral através de técnica de imuno-histoquímica (IHQ).

Também será considerado caso confirmado o indivíduo assintomático ou oligossintomático, originado de busca ativa que não tenha sido vacinado e que apresente sorologia (MAC-ELISA) positiva ou positividade por outra técnica laboratorial conclusiva para a febre amarela.

Critério de vínculo epidemiológico:

Todo caso suspeito de febre amarela que evoluiu para óbito em menos de 10 dias, sem confirmação laboratorial, em período e área compatíveis com surto ou epidemia, em que outros casos já tenham sido confirmados laboratorialmente.

Definição de Caso Humano Descartado

Caso suspeito com diagnóstico laboratorial negativo, desde que comprovado que as amostras foram coletadas em tempo oportuno para a técnica laboratorial realizada; ou caso suspeito com diagnóstico confirmado de outra doença.

Notificação

É doença de notificação compulsória e imediata, à simples suspeita. A notificação deve ser feita por meio mais rápido disponível e registrada na ficha de investigação de Febre Amarela do SINAN.

Investigação

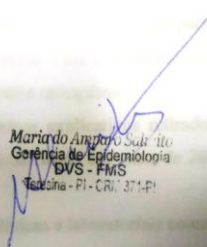
Imediatamente após a notificação, deve-se iniciar a investigação. A própria ficha do SINAN já apresenta um roteiro dos dados mais necessários. Todos esses dados precisam ser adequadamente preenchidos. Principalmente:

- Data do início dos sintomas: importante para determinar qual o exame específico mais relevante, o período de viremia e eventual possibilidade de transmissão e a história natural da doença.
- Vacinação anterior contra febre amarela: hoje se considera que uma dose da vacina protege a pessoa durante a vida toda na maior parte dos casos (por isso a OMS só exige uma dose). Portanto, ter sido vacinado praticamente exclui a possibilidade de doença.
- Deslocamentos: ida e volta. Muito importante para determinar o Local Provável de Infecção (LPI) e também para verificar onde o paciente esteve em período de viremia, quando há possibilidade de contaminar outros mosquitos.

Seguem em anexo os quadros explicativos retirados do Guia para Profissionais de saúde, elaborado pelo Ministério da Saúde em maio de 2017, para visualização mais rápida sobre:

- Quadro 1- Manifestações clínicas e laboratoriais comuns da febre amarela;
- Quadro 2 - Uso de analgésicos no manejo de arboviroses;
- Quadro 3 – Sinais de alerta para formas graves de febre amarela;
- Quadro 4 - Métodos diagnósticos de febre amarela.

Quaisquer informações adicionais, a FMS disponibiliza os seguintes contatos: **(86) 3213-7213; (86) 3215-7736; (86) 3215-7711 e imunoprev@gmail.com.**



Maria do Amparo Salmito
Gerência de Epidemiologia
DVS - FMS
Teresina - PI - CR: 371-PI

Maria do Amparo Salmito
Gerência de Epidemiologia
DVS - FMS

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Infectologia. Associação Médica Brasileira. Febre amarela em pacientes adultos: manejo imediato das formas clínicas. Janeiro/ 2017. Disponível em < <https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/125/2018/01/878e426ce2333a48916ef481b55f7e883d36d5eaad2ffd287691ae86702f76ae.pdf>>.
2. Governo do Estado de São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo. Nota Técnica sobre Febre Amarela no Estado de São Paulo 2017. 20/02/2017. Disponível em < http://www.saude.sp.gov.br/resources/sucen/homepage/downloads/arquivos-de-febre-amarela/famarela17_nota_tecnica.pdf >.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Febre amarela: guia para profissionais de saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde. 2017. Disponível em < http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/febre_amarela_guia_profissionais_saude.pdf >.

ANEXOS

Quadro 1 – Manifestações clínicas e laboratoriais comuns da febre amarela

Forma	Sinais e sintomas	Alterações laboratoriais
Leve / moderada	Febre, cefaleia, mialgia, náuseas, icterícia ausente ou leve	Plaquetopenia Elevação moderada de transaminases Bilirrubinas normais ou discretamente elevadas (predomínio de direta)
Grave	Todos os anteriores Icterícia intensa Manifestações hemorrágicas Oligúria Diminuição de consciência	Plaquetopenia intensa Aumento de creatinina Elevação importante de transaminases
Maligna	Todos os sintomas clássicos da forma grave intensificados	Todos os anteriores Coagulação intravascular disseminada

Guia para Profissionais de saúde. Ministério da Saúde. Maio/2017.

Quadro 2 – Uso de analgésicos no manejo de arboviroses

Medicamento	Apresentação	Posologia	Observações
Dipirona comprimidos	Comprimidos de 500 mg e de 1 g	500 mg a 1g até 4 vezes ao dia	
Dipirona gotas	Gotas	20 a 40 gotas até 4 vezes ao dia	
Paracetamol* comprimidos	Comprimidos de 500 e 750 mg	500 mg 4/4 ou 6/6 horas (máximo 8 cps/dia) ou 750 mg 6/6 ou 8/8 horas (máximo 5 cps/dia)	Dose máxima: 4 g/dia
Paracetamol* gotas	200 mg/mL (1 mL = 15 gotas = 200 mg; 1 gota = 13 mg)	25 a 50 gotas 3 a 5 vezes ao dia (dose máxima 55 gotas até 5 vezes ao dia)	

Fonte: SAS/MS.

* O uso de paracetamol deve ser evitado ao máximo devido à possibilidade de hepatotoxicidade relacionada com doses acima de 4 g por dia. Aspirina, anti-inflamatórios não hormonais e corticosteroides são expressamente contraindicados em casos suspeitos de febre amarela.

Guia para Profissionais de saúde. Ministério da Saúde. Maio/2017.

Quadro 3 – Sinais de alerta para formas graves de febre amarela

Clínicos	Laboratoriais
Icterícia (pele ou escleras amareladas) Hemorragias Colúria – urina “cor de coca-cola” Oligúria – diminuição de volume urinário Vômitos constantes Diminuição do nível de consciência Dor abdominal intensa	Hematócrito em elevação (20% acima do valor basal prévio ou valor de referência) Transaminases acima de 10 vezes o valor de referência (TGO é geralmente mais elevada que TGP, diferentemente da hepatite aguda) Creatinina elevada Coagulograma alterado (ex.: Tempo de Coagulação >20 min).

Fonte: SAS/MS.

Guia para Profissionais de saúde. Ministério da Saúde. Maio/2017.

Quadro 4 – Métodos diagnósticos de febre amarela

Exame	Amostra	Quantidade	Nº de Amostras	Período de Coleta	Coleta	Armazenamento e Conservação	Transporte
Sorologia	Sangue Total: Obtenção da amostra por punção venosa ou intracardiaca (óbitos)	Criança: 2-5 ml Adulto: 10 ml	1 ou 2	1ª Amostra: Após o 5º dias de início dos sintomas; 2ª Amostra: 14-21 dias após a coleta da 1ª amostra. Ou Amostra única: Após o 5º dias de início dos sintomas	Frasco estéril de plástico ou vidro com tampa de rosca.	-20°C ou Freezer	Gelox ou Seco
Exame	Amostra	Quantidade	Nº de Amostras	Período de Coleta	Coleta	Armazenamento e Conservação	Transporte
Biologia Molecular (RT-PCR)	Sangue Total: Obtenção da amostra por punção venosa ou intracardiaca (óbitos)	Criança: 2-5 ml Adulto: 10 ml	1	Até o 5º dia após início dos sintomas.	Frasco estéril de plástico ou vidro com tampa de rosca.	-70°C	Nitrogênio Líquido
	Tecido: Fígado, rins, coração, baço, linfonodos. Obtenção da amostra por necropsia ou viscerotomia ou agulha de biópsia	Fragmento de 1 cm ³	1 fragmento de cada viscera	Logo após óbito, no máximo até 24 horas	Frasco estéril de plástico ou vidro com tampa de rosca, a fresco (sem adição de conservantes)	-70°C	Nitrogênio Líquido
Exame	Amostra	Quantidade	Nº de Amostras	Período de Coleta	Coleta	Armazenamento e Conservação	Transporte
Isolamento Viral	Sangue Total: Obtenção da amostra por punção venosa ou intracardiaca (óbitos)	Criança: 2-5 ml Adulto: 10 ml	1	Até o 5º dia após início dos sintomas	Tubo estéril de plástico com tampa de rosca à vácuo.	-70°C	Nitrogênio Líquido
	Tecido: Fígado, rins, coração, baço, linfonodos. Obtenção da amostra por necropsia ou viscerotomia ou agulha de biópsia	Fragmento de 1 cm ³	1 fragmento de cada viscera	Logo após óbito, no máximo até 24 horas	Frasco estéril de plástico ou vidro com tampa de rosca, à fresco (sem adição de conservantes)	-70°C	Nitrogênio Líquido
Histopatologia / Imuno-histoquímica	Tecido: Fígado, rins, coração, baço, linfonodos. Obtenção da amostra por necropsia ou viscerotomia ou agulha de biópsia	Fragmento de 1 cm ³	1 fragmento de cada viscera	Logo após óbito, no máximo até 12 horas	Frasco estéril de plástico ou vidro com tampa de rosca, com solução de Formalina a 10% Tamponada	Temperatura Ambiente	Temperatura Ambiente