



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS - CCD
CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

NOTA TÉCNICA SOBRE FEBRE AMARELA NO ESTADO DE SÃO PAULO 2017

Introdução

A febre amarela (FA) é uma doença infecciosa febril aguda, imunoprevenível, que tem como agente etiológico um arbovírus do gênero *Flavivirus*, transmitido por artrópodes. A doença possui dois ciclos epidemiológicos de transmissão distintos: silvestre e urbano. Do ponto de vista etiológico, clínico, imunológico e fisiopatológico, a doença é a mesma. A FA se reveste da maior importância epidemiológica por sua gravidade clínica e elevado potencial de disseminação em áreas urbanas.

No ciclo silvestre da doença, os primatas não humanos (PNH, macacos) são os principais hospedeiros e amplificadores do vírus. O homem participa como um hospedeiro acidental. Nesse ciclo, os transmissores são mosquitos com hábitos estritamente silvestres, sendo os gêneros *Haemagogus* e *Sabethes* os mais importantes na América Latina e, no Brasil, o gênero *Haemagogus*. No ciclo urbano, o homem é o único hospedeiro com importância epidemiológica. Nesse ciclo, a transmissão ocorre a partir da picada do vetor urbano *Aedes aegypti*.

O vírus é transmitido pela picada dos mosquitos transmissores infectados. Não há transmissão de pessoa a pessoa. Os mosquitos são os reservatórios do vírus da febre amarela. Uma vez infectados, permanecem assim durante toda a vida. Apenas as fêmeas transmitem o vírus por meio do repasto sanguíneo que provê nutrientes essenciais para a maturação dos ovos. A transmissão também ocorre de forma vertical no mosquito, favorecendo a manutenção do vírus na natureza.

Aspectos Epidemiológicos

Desde 1942, não há registro no Brasil da forma de transmissão urbana da doença. Os casos confirmados posteriormente são resultado de transmissão silvestre. Os focos endêmicos até 1999 estavam situados nos estados das regiões Norte, Centro-Oeste e área pré-amazônica do Maranhão, além de registros esporádicos na parte oeste de Minas Gerais. Entre 2000 e 2008,

observou-se uma expansão da circulação viral no sentido leste e sul do país, detectada em áreas classificadas há várias décadas como silenciosas.

No Estado de São Paulo (ESP) os primeiros relatos de febre amarela silvestre datam de 1935, nos municípios de Rifaina, Ribeirão Preto, Viradouro, Penápolis, Tanabi, Mirassol e Monte Aprazível. Em 1936, houve registro de epidemias em municípios da região da Alta Sorocabana, especialmente nas cidades de Avaré, Piraju, Assis e Itapeva, cujo surto foi descrito em 1953.

Após quase 50 anos de silêncio epidemiológico, em 2000, houve a confirmação de dois casos autóctones de febre amarela silvestre nos municípios de Santa Albertina e Ouroeste. A circulação do vírus no estado também foi confirmada em 2008, com epizootias nos municípios de Mendonça, Nova Aliança e Urupês e dois casos humanos autóctones nos municípios de Luiz Antônio e São Carlos. Essa expansão da circulação do vírus resultou na ampliação das áreas com recomendação de vacinação para pessoas residentes e para quem se deslocasse até essas áreas.

Em fevereiro de 2009 foi detectado, na região de Botucatu, o início da transmissão de febre amarela silvestre, evento que foi considerado emergência de saúde pública de importância nacional pelo Ministério da Saúde. Vinte e oito casos foram confirmados, sendo onze com evolução para o óbito (letalidade de 39,3%). Os locais prováveis de infecção foram os municípios de Avaré, Sarutaiá, Piraju, Tejupá e Buri. Ressalta-se que todos os municípios que confirmaram circulação viral no Estado de São Paulo, bem como os que estavam no raio das ações de vigilância realizadas em 2009, se localizavam fora da área de recomendação de vacinação contra febre amarela de 2008.

Em 2016, foram confirmados dois casos de febre amarela silvestre no estado de São Paulo e ambos foram a óbito. O primeiro caso, um morador do município de Bady Bassit, mas com local provável de infecção na Mata dos Macacos em São José do Rio Preto, teve sintomas em abril. O segundo caso apresentou sintomas em dezembro e era morador do município de Ribeirão Preto, com local provável de infecção em um condomínio bem próximo à Reserva Ecológica da Mata de Santa Tereza, no mesmo Município.

A partir do primeiro caso (em de abril de 2016) tem sido intensificada a vigilância das epizootias no estado de São Paulo, juntamente com intensificação da vacinação contra febre amarela nas regiões que já eram de recomendação da vacina.

Logo no início de 2017 foi diagnosticado mais um caso humano em Batatais e um caso em Américo Brasiliense que também já era área de recomendação de vacina de febre amarela. Todos esses casos ocorreram em regiões situadas mais ao norte do estado de São Paulo. No entanto, no final de janeiro de 2017, foi diagnosticado um caso no município de Santa Cruz do

Rio Pardo, perto do estado do Paraná, ao sul do ESP. Essa já era área de recomendação de vacina, porém não era área onde houvesse notificação recente de epizootias.

O Estado de Minas Gerais e, posteriormente o Estado de Espírito Santo, começaram a registrar casos de FA no início de 2017. Isso fez com que o ESP registrasse um grande aumento na notificação de casos suspeitos de febre amarela, com local provável de infecção no estado de Minas Gerais principalmente. Muitos desses casos se confirmaram o que gerou preocupação ao sistema de vigilância paulista pelo fato dessas pessoas doentes estarem em período de viremia circulando em áreas com grande infestação de *Aedes aegypti*, o transmissor da febre amarela urbana. A partir disso, as atividades de vigilância, de diagnóstico laboratorial e controle de vetor foram intensificadas.

Foi fortalecida a parceria com a Secretaria de Estado do Meio Ambiente, no sentido de comunicar à SES sobre a ocorrência de mortes de macacos nos parques sob sua administração. Isso, aliado à ampla divulgação dos casos de FA na mídia, resultou em um grande incremento na notificação das epizootias de primatas não-humanos mortos ou doentes infectados pelo vírus da febre amarela. Os municípios que mais notificaram epizootias até o momento foram: Ribeirão Preto, São José do Rio Preto, Potirendaba, Catanduva e Catiguá.

Características Clínicas

Período de incubação

Varia de 3 a 6 dias, embora possa se estender até 15 dias.

Período de transmissibilidade

Intrínseco (homem): 7 dias, de 24-48 horas antes até 3 a 5 dias depois do início dos sintomas.

Extrínseco (mosquito): 8 a 12 dias depois do repasto sanguíneo. A partir de então, a fêmea do mosquito é capaz de transmitir o vírus pelo resto da vida (6 a 8 semanas).

Suscetibilidade e Imunidade

A suscetibilidade é universal. A infecção promove imunidade duradoura.

Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas são muito variáveis, podendo haver desde casos assintomáticos e oligossintomáticos, até casos graves com letalidade de até 50%.

O quadro clínico pode ser dividido em 3 períodos:

- **Período de infecção:** até 3 dias, início súbito, sintomas inespecíficos (febre, calafrios, cefaleia, lombalgia, mialgias generalizadas, prostração, náuseas e vômitos).
- **Período de remissão:** algumas horas até dois dias (declínio da temperatura e diminuição dos sintomas, com sensação de melhora do paciente).
- **Período toxêmico:** reaparece a febre, diarreia e vômitos em borra de café. Instala-se quadro de insuficiência hepatorenal (icterícia, oligúria, anúria, albuminúria, manifestações hemorrágicas e alteração do nível de consciência). Pode evoluir para coma e óbito. O pulso fica mais lento apesar da febre (normalmente o pulso aumenta 10 batimentos por aumento de um grau na febre), o que recebe o nome de sinal de Faget.

A maioria dos casos não chega ao período toxêmico, havendo melhora espontânea no período de remissão sem o agravamento posterior.

Diagnóstico

Específico:

Pode ser feito por meio da demonstração de anticorpos no sangue (IgM em amostra de fase aguda ou aumento de 4 x o título de IgG em duas amostras coletadas com intervalo de 15 dias) ou da presença do agente, através de isolamento viral ou detecção de partículas virais (PCR). O diagnóstico pode ser feito também depois do óbito, por meio dos exames de sangue citados anteriormente ou do exame de amostras de vísceras encaminhadas para anatomia patológica e/ou imuno-histoquímica.

Exames laboratoriais inespecíficos

Podem estar alterados e corroborar a suspeita de febre amarela:

- Bilirrubina no sangue (ocorre elevação da bilirrubina total às custas de bilirrubina direta)

- Enzimas hepáticas (ocorre aumento das transaminases, podendo chegar a níveis muito elevados, encontrados apenas em hepatite fulminante, geralmente com predomínio da TGO)
- Ureia e creatinina (aumentadas, denotando insuficiência renal)

Diagnóstico diferencial

As formas leves e moderadas se confundem com outras doenças infecciosas. As formas graves devem ser diferenciadas de malária por *Plasmodium falciparum*, leptospirose (mas não costuma haver aumento tão grande de enzimas hepáticas) e formas fulminantes de hepatite, outras febres hemorrágicas, incluindo dengue, e septicemias.

Tratamento

Apenas sintomático e de suporte.

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 confirmada 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). No Brasil, com o maior risco de exposição, o MS recomenda duas doses durante a vida. 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

Determinação da extensão da área de transmissão:

É feita por meio da busca ativa de casos humanos.

Coleta e remessa de material para exames

Orientações para coleta e transporte de material para diagnóstico laboratorial de febre amarela

| Exame | Tipo de amostra | Volume/ quantidade | Período da coleta | Acondicionament o | Transporte |
|---------------------------|---|---------------------------------|--|---|--|
| Sorologia | Soro Soro intracardíaco | 3 ml | A partir do 6º dia após início dos sintomas | Refrigerado (2 a 8º C) | Caixa térmica com gelo reciclável ou gelo seco |
| Isolamento viral e RT-PCR | Soro Soro intracardíaco | 3 ml | Do 1º ao 5º dia após o início dos sintomas | Congelado a -20º C no período por até 48 horas após a coleta. Após 48 horas da coleta, é obrigatória a conservação em freezer -80º C ou botijão de nitrogênio | Caixa térmica com gelo reciclável ou gelo seco no dia da coleta. Acondicionad o em botijão de nitrogênio para envio posterior. |
| Isolamento viral e RT-PCR | Vísceras <i>in natura</i> (fígado e baço) | Fragmento de 1 cm ³ | Deverá ser realizada o mais rapidamente possível (no máximo 24 horas após o óbito) | Congelado a -20º C por até 48 horas após a coleta. Depois disso, é obrigatória a conservação em freezer -80º C ou botijão de nitrogênio | Caixa térmica com gelo reciclável ou gelo seco no dia da coleta. Acondicionad o em botijão de nitrogênio para envio posterior |
| Histopatológico e imuno- | Vísceras em formalina | Fragmentos de 1 cm ³ | Deverá ser realizada o | Colocar os fragmentos de | Colocar os frascos em |

| | | | | | |
|--|------------------------------------|--|--|---|--|
| histoquímico (coleta <i>post mortem</i>) | tamponada 10% (fígado, baço) | | mais rapidament e possível (no máximo 24 horas após o óbito) | vísceras separadamente em frasco estéril identificado com o nome do paciente e o tipo de fragmento com tampa de rosca contendo formalina tamponada. Conservar em temperatura ambiente. | caixa térmica sem gelo (temperatura ambiente) |
|--|------------------------------------|--|--|---|--|

É muito importante que as amostras sejam enviadas com a ficha SINAN devidamente preenchida. Em caso de dúvida, poderá entrar em contato com o telefone 0800-555466, plantão do CVE.

Vacina febre amarela

Considerando-se os casos de febre amarela ocorridos na década de 1950, os casos em humanos confirmados no ano de 2000, os casos humanos e epizootias em 2008 e a área de transmissão do vírus de FA em 2009, o Estado de São Paulo mantém uma extensa área geográfica com recomendação de vacina febre amarela, predominantemente na região noroeste e sudoeste. Essa área corresponde a uma região geográfica com 455 municípios (70% do total dos municípios paulistas), onde residem cerca de 10 milhões de pessoas (Figura 1 e 2).

É uma vacina altamente imunogênica e tem sido utilizada para prevenção da doença desde 1937 e confere imunidade de 90 a 100% dos vacinados e deve ser aplicada 10 dias antes da viagem. A vacina FA da cepa 17DD está disponível nas unidades de saúde públicas e a cepa 17D204 nas clínicas privadas. Ambas as vacinas têm excelente proteção.

A vacina contra a febre amarela tem como objetivo a proteção individual e coletiva, na prevenção de epidemias.

Esquema Vacinal

Quadro 1: Orientações para a vacinação contra febre amarela para residentes em área com recomendação da vacina ou viajantes para essa área⁴.

| Idade | Situação vacinal | Esquema indicado |
|--|---|--|
| Crianças entre 9 meses até 4 anos 11 meses e 29 dias de idade. | Sem nenhuma dose | Aplicar uma dose aos 9 meses de idade e reforço único aos 4 anos de idade (intervalo mínimo de 30 dias entre as doses) |
| A partir de 5 anos idade | Sem nenhuma dose | Aplicar uma dose e reforço único após 10 anos |
| | Com uma dose antes dos 5 anos de idade | Aplicar reforço único, assim que possível (intervalo mínimo de 30 dias entre as doses) |
| | Com uma dose a partir dos 5 anos de idade | Aplicar reforço único após 10 anos |
| | Com duas doses ou mais | Considerar vacinado e não aplicar nenhuma dose |

Fonte: Ministério da Saúde

Quadro 2: Situações especiais de indicação da febre amarela

| Situação Especial | Recomendação |
|--|--|
| Pessoas com 60 anos e mais, que nunca foram vacinadas ou sem comprovante de vacinação. | A Doença Viscerotrópica Aguda pós-vacina é um evento adverso muito raro que ocorre na primovacinação. A maioria dos casos descritos não apresentavam imunossupressão ou alguma doença de base. Recomenda-se como precaução que as pessoas com LES, Doença de Addison, artrite reumatóide, pessoas submetidos a timectomia e outras doenças autoimunes sejam, avaliadas pelo serviço de saúde. Se não estiverem usando drogas imunossupressoras e/ou coricóide em doses elevadas e estiverem clinicamente bem, nesse momento, poderão ser vacinadas |
| Gestantes, independentemente do estado vacinal. | A vacinação está contraindicada. Na impossibilidade de adiar a vacinação, como em situações de emergência epidemiológica, vigência de surtos, epidemias ou viagem para área de risco de contrair a doença, avaliar o benefício/risco da vacinação. |
| Mulheres que estejam amamentando crianças com até 6 meses de idade, independentemente do estado vacinal. | A vacinação está contraindicada, devendo ser adiada até a criança completar 6 meses de idade. Na impossibilidade de adiar a vacinação, como em situações de emergência epidemiológica, vigência de surtos, epidemias ou viagem para área de risco de contrair a doença, o médico deverá avaliar o benefício/risco da vacinação. Em caso de mulheres que estejam amamentando e foram vacinadas o aleitamento materno deverá ser suspenso preferencialmente por 28 dias após a vacinação (com um mínimo de 15 dias). |
| Viajantes | Viagens internacionais: seguir as recomendações do Regulamento Sanitário Internacional (RSI). Viagens para áreas com recomendação de vacina, no Brasil: vacinar, de acordo com as normas do PNI, pelo menos 10 dias antes da viagem, no caso de primovacinação. O prazo de 10 dias não se aplica no caso de revacinação. |

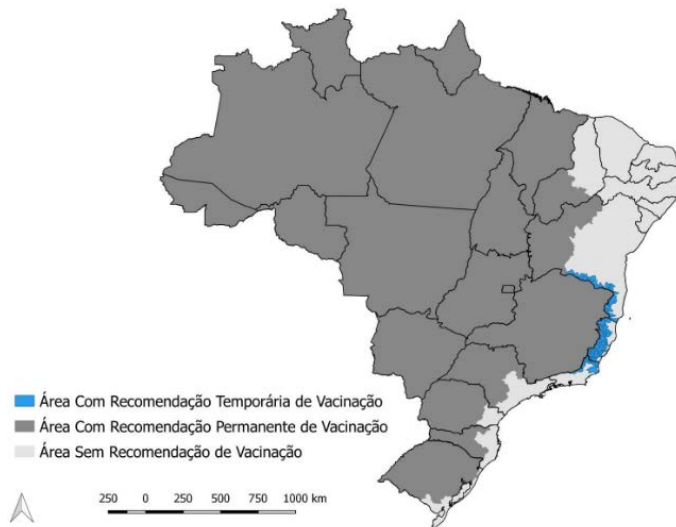
Fonte: Ministério da Saúde(modificado).

Vacinação de bloqueio:

Nas situações da chegada de pessoas com febre amarela (suspeitas ou confirmadas) de áreas onde estão ocorrendo casos de febre amarela, para municípios sem recomendação de vacina, nesse momento, não está recomendado a vacinação de bloqueio.

Recomenda-se o controle químico através da nebulização, visando a eliminação dos alados seguido do controle larvário.

Figura 1: Área com e sem recomendação para vacinação contra a febre amarela



Mapa – Área com e sem recomendação de vacinação contra Febre Amarela. Estado de São Paulo, 2016



Importante: Documento completo sobre questões referentes à vacina da febre amarela disponível em http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/doc/famarela/famarela17_informe_vacina_fev.pdf

Controle de Vetores

As ações de vigilância e controle vetorial são desencadeadas a partir da notificação de casos humanos e/ou de primatas não humanos (suspeitos ou confirmados). Os locais prováveis de infecção (LPI) devem ser caracterizados quanto aos deslocamentos, períodos de viremia, presença de mata (fragmentos, corredores verdes, bosques), proximidade de córregos e aglomerados humanos.

O controle químico (nebulização) deverá ser priorizado, tanto nos casos suspeitos, quanto nos confirmados, importados ou autóctones, visando a eliminação de alados, seguido do controle larvário nos recipientes que podem servir de criadouros do vetor, em LPI situado na área urbana e periurbana.

A pesquisa entomológica, após avaliação da indicação, deverá ser realizada visando a identificação das espécies e para isolamento viral nos exemplares, em LPI situado em áreas silvestre, periurbana e urbana.

Ressaltamos a importância da intensificação da mobilização da população e das medidas para o controle de *Aedes aegypti* para redução da infestação vetorial em todo o município.

Referências

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia e Serviços.

Governo do Estado de Minas Gerais. Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais. Manejo Clínico Febre Amarela. Versão 1 – 27/01/2017

Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. 1ª edição atualizada. Brasília – DF, 2016

São Paulo, 20 de fevereiro de 2017

Centro de Vigilância Epidemiológica
Coordenadoria de Controle de Doenças
Secretaria de Estado da Saúde