



**GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE**

**PROTOCOLO VACINA FEBRE AMARELA: VIGILÂNCIA DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES
(EAG) 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.

2- OBJETIVOS

- Identificar casos de eventos adversos graves após vacina contra febre amarela;
- Normatizar procedimentos operacionais para estudo dos casos acima.

3- METODOLOGIA

- Identificar casos suspeitos de eventos adversos graves associados à vacina contra febre amarela através da vigilância ativa em serviços de saúde (hospitais, emergências, unidades de pronto atendimento), para onde os casos de eventos graves serão provavelmente encaminhados, caso ocorram;

- Para definição de evento adverso grave associado à vacina, é necessário que se preencha pelo menos 1 dos seguintes critérios:

- a) Requer hospitalização por pelo menos 24 horas ou prolongamento de hospitalização já existente,
- b) Causa disfunção significativa e/ou incapacidade persistente (sequela),
- c) Resulte em anomalia congênita,
- d) Causa risco de morte (necessidade de intervenção clínica imediata para evitar o óbito),
- e) Causa o óbito.

- São 2 (dois) os principais EAG associados à vacina: Doença Viscerotrópica Aguda (DVA) e Doença Neurológica Aguda (DNA).

4- DEFINIÇÃO DE CASO:



GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

- **DOENÇA VISCEROTRÓPICA AGUDA:** para fins de vigilância, identificar e notificar os indivíduos com os seguintes eventos, ocorridos de 1 a 15 dias após a vacinação contra febre amarela:

- Febre e mais 1 dos sintomas: náuseas e vômitos, dor abdominal, astenia, mialgia, artralgia, dispnéia, cefaléia, com duração superior ou igual a 48 horas
OU
- Febre e mais 1 dos sintomas: náuseas e vômitos, dor abdominal, astenia, mialgia, artralgia, dispnéia, cefaléia, independente da duração, na presença de 1 dos seguintes: hipotensão, choque, icterícia, hemorragia.

OBS: no caso de lactentes, considerar casos com sintomatologia de sepse, no mesmo período, após vacinação contra febre amarela.

Define-se, como **caso suspeito de DVA grave**, os indivíduos com o quadro descrito acima, na presença de 1 ou mais dos seguintes sinais:

- Icterícia (bilirrubina total elevada > 1,5 vezes o valor normal);
- Disfunção hepática (elevação de AST e ALT três vezes acima do normal);
- Insuficiência renal (diminuição da taxa de filtração glomerular, medida por elevação da uréia e creatinina acima de 1,5 vezes do valor normal sem história de doença renal prévia);
- Taquicardia (frequência cardíaca > 100 bpm) ou bradicardia (< 50 bpm);
- Rabdomiólise (CPK elevada > 5 vezes acima do valor normal);
- Dificuldade respiratória (dispnéia, insuficiência da ventilação ou da oxigenação);
- Trombocitopenia (plaquetas < 100.000);
- Hipotensão (PAS < 90 mmHg em adultos ou menor que percentil 50 por idade para crianças com idade < 16 anos; queda da PAD \geq 15 mmHg comparando a posição deitada e sentada – hipotensão ortostática);
- Miocardite (anormalidades compatíveis, incluindo ECG, ECO, ou alterações 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.

- **DOENÇA NEUROLÓGICA AGUDA:** as manifestações causadas diretamente pelo vírus vacinal são denominadas doenças neurotrópicas, podendo levar a um quadro de encefalite e/ou meningite. Já as manifestações causadas pelas reações inflamatórias (manifestações



GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

auto imunes), podem se manifestar como encefalomielite aguda disseminada ou Síndrome de Guillain-Barré.

As manifestações clínicas são variadas dependendo da forma de acometimento:

- Meningoencefalite asséptica: febre, cefaléia, alterações do nível de consciência e rigidez de nuca;
- Síndrome de Guillain-Barré: paralisia flácida, simétrica e ascendente;
- Encefalomielite aguda disseminada (ADEM): convulsões, alterações da consciência e desordens motoras, como hemiplegia e ataxia.

Para fins de vigilância, devem ser identificados e notificados indivíduos com 2 ou mais dos seguintes eventos, ocorridos de 1 a 30 dias após a vacinação contra febre amarela:

- Febre e cefaléia por mais de 24 horas;
- Confusão mental, letargia ou alterações na personalidade com duração superior a 24 horas;
- Afasia;
- Paralisia;
- Paresia;
- Ataxia;
- Sinais meníngeos;
- Convulsão de início recente ou recorrência de doença convulsiva previamente controlada.

5 - CONDUTA:

- Preencher formulário de Notificação e Investigação de Eventos Adversos Pós Vacinais (EAPV), disponível em [http://saude.es.gov.br/Media/sesa/PEI/Ficha de notificacao investigacao de eventos adversos_pos_vacinacao_\(EAPV\).pdf](http://saude.es.gov.br/Media/sesa/PEI/Ficha_de_notificacao_investigacao_de_eventos_adversos_pos_vacinacao_(EAPV).pdf);

- Enviar para o email pei@saude.es.gov.br ou fax ((27) 36368424) ou entrega no PEI – SESA;

- Seguir investigação clínica e laboratorial de acordo com a suspeita de síndrome íctero-hemorrágica ou doença neurológica aguda, com diagnóstico diferencial pertinente. É de fundamental importância tentar excluir outros diagnósticos que possam justificar o quadro clínico apresentado.

- Realizar o tratamento sintomático, conforme avaliação médica, com internação, se necessário, em hospital de referência (enfermaria ou UTI, conforme indicação clínica).



**GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE**

6 - RELAÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS RECOMENDADOS

- PARA TODOS EAG SUSPEITOS:

Espécime	Exames laboratoriais	Relação clínica
Sangue	Hemograma completo com contagem de plaquetas	Básico, auxílio no diagnóstico de infecções
Sangue	Gota espessa*	Diagnóstico de malária
Urina	Uranálise	Proteinúria, hematúria

*se suspeita clínica/epidemiológica

- PARA CASOS SUSPEITOS DE DVA:

Espécime	Exames laboratoriais	Relação clínica
Exames essenciais		
Sangue	Hemograma completo com contagem de plaquetas	Básico, auxílio no diagnóstico de infecções
	Hemocultura	Afastar bacteremia
Soro	Transaminases	Análise de função hepática
	Bilirrubina direta e indireta	
	Fosfatase alcalina	
	Gama glutamiltransferase	
	Hepatites virais, Dengue, Chikungunya, Zika, Leptospirose, conforme suspeita clínica e dados epidemiológicos	Fazer diagnósticos diferenciais
	Uréia	Análise de função renal
	Creatinina	
	Amilase	Análise de doença pancreática
	Creatinofosfoquinase	Análise de rbdomiólise
	Tempo de protrombina e tromboplastina parcial	Coagulograma
Urina	Uranálise	Análise de rbdomiólise
	Pesquisa de antígenos urinários	Excluir leptospirose
Exames recomendados (desejáveis)		
Soro	Pesquisa de anticorpos da febre amarela IgM e IgG após o 5º dia do início dos sintomas, repetindo após 14 dias da primeira coleta	Confirmar presença de anticorpos FA
	PCR/Isolamento viral nos primeiros cinco dias dos sintomas*	Confirmar presença do vírus FA

* Caso positivo: realizar sequenciamento do RNA viral para inferir a origem da infecção (vírus selvagem ou vacinal) – no laboratório de referência nacional



GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

- PARA CASOS SUSPEITOS DE DNA:

Espécimes	Exames laboratoriais	Relação clínica
Essenciais		
Líquido cefalorraquidiano (LCR)	Citologia, dosagem de proteínas, glicose, bacterioscopia, cultura	Básico, auxílio no diagnóstico diferencial (ex: meningites)
Sangue	Gota espessa (se suspeita de malária)	Excluir malária
Recomendados		
Líquido cefalorraquidiano (LCR)	Pesquisa de anticorpos da febre amarela IgM e IgG	Confirmar presença de anticorpos FA
	PCR/Isolamento viral*	Confirmar presença do vírus FA
Soro	Pesquisa de anticorpos da febre amarela IgM e IgG, após 5º dia de início dos sintomas, repetindo após 14 dias da coleta inicial	Confirmar presença de anticorpos FA
	PCR/Isolamento viral nos primeiros cinco dias dos sintomas*	Confirmar presença do vírus FA
	Teste de anticorpos	Excluir outras viroses
Fezes	Cultura viral	Pólio, enterovírus**

* Caso positivo: realizar sequenciamento do RNA viral para inferir a origem da infecção (vírus selvagem ou vacinal)

** caso seja necessária a investigação de paralisia flácida aguda

7 - FLUXOGRAMA PARA INVESTIGAÇÃO DE EAG

7.1 – DOENÇA VISCEROTRÓPICA AGUDA

- Coletar as amostras de sangue para as investigações laboratoriais em **4 tubos**;
- Identificar os tubos com nome completo do paciente, local e hora da coleta;
- Enviar as amostras para o laboratório de destino preferencialmente em até 24 horas após a coleta.



GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

Tubos 1 e 2:

Coletar sangue total em 2 tubos com 6 ml cada (sem anticoagulante). Separar o soro em tubo estéril e conservá-lo em gelo seco ou freezer a -70°C , assim como os coágulos. Enviar para o LACEN em caixa com gelo seco ou reciclável.

Tubo 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.

Tubo 4:

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

OBS: Em caso de óbito, coletar 4 amostras de vísceras (2cm³ cada) incluindo fígado e cérebro (prioridades), pulmão, timo, coração, baço, linfonodo e rim. Sendo que 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.

7.1.1 - ESQUEMA DOS PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS

Amostra 1: Diagnóstico etiológico e diferencial

- Sorologia Febre amarela, hepatites A, B e C, leptospirose, riquettsioses, mononucleose, dengue, infecções por citomegalovírus e outras infecções ou condições mórbidas que sejam pertinentes.

Amostra 2: Estudo virológico

- Isolamento viral em células C6/36;
- Detecção do genoma viral por RT-PCR;
- Sorologia para FA;
- Identificação genética do vírus: seqüenciamento do RNA viral.

Amostra 3: Estudo imunológico e genético do paciente

- Citometria de fluxo;
- Imunofenotipagem de leucócitos do sangue periférico exvivo;



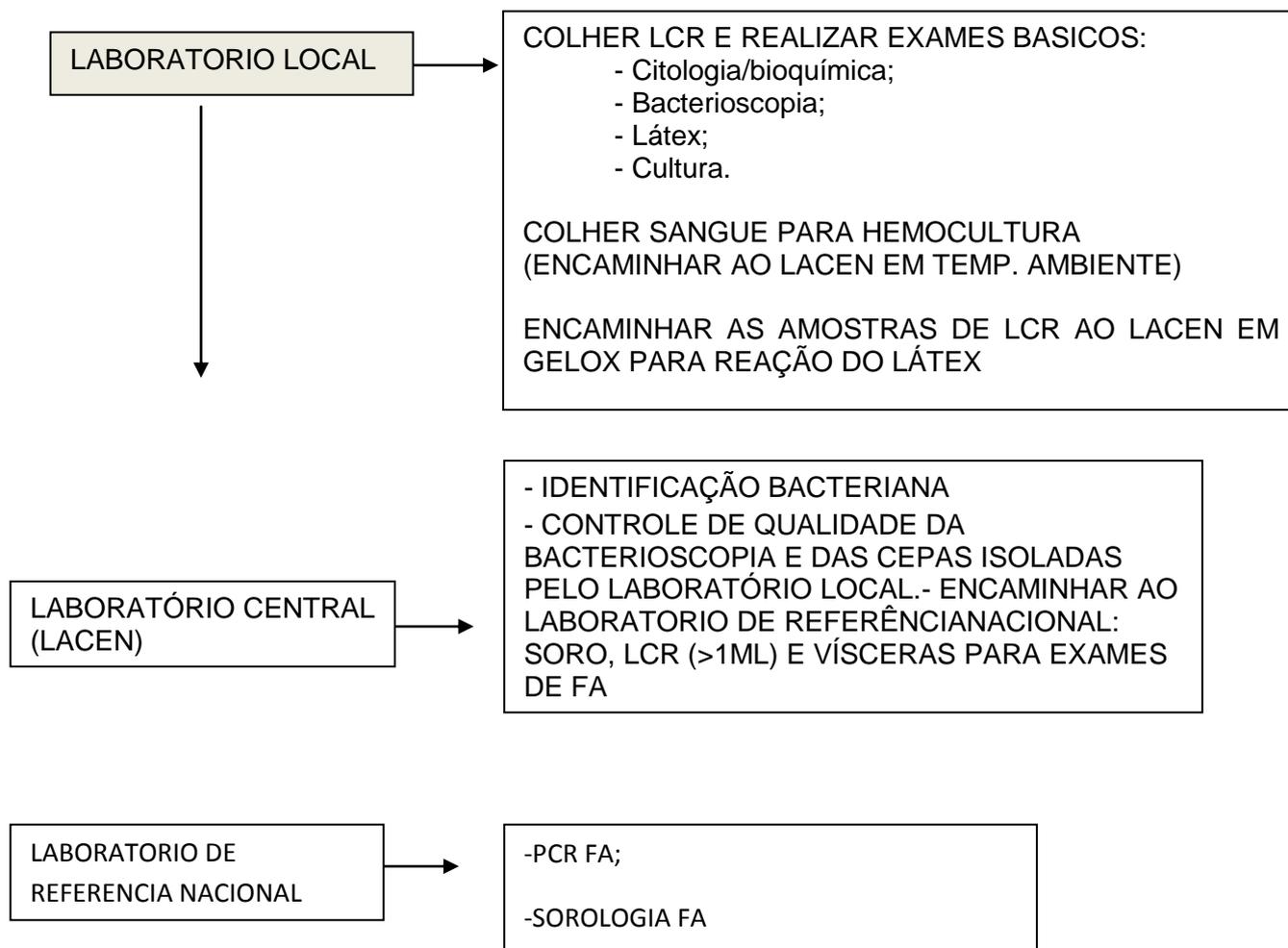
**GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE**

- Imunofenotipagem de leucócitos após cultura rápida in vitro na presença do antígenovacinal;
- Pesquisa de citocinas.

Amostra 4: outros estudos

- Identificação de situações de imunodeficiências primárias ou adquiridas;
- Histopatologia (em vísceras);
- Técnica de hematoxilina-eosina e histoquímica;
- Imuno-histoquímica;
- Pesquisa de antígeno do vírus da FA;
- Pesquisa de citocinas teciduais.

7.2- DOENÇA NEUROLÓGICA AGUDA





GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

8 – AMOSTRAS, CONDICIONAMENTO E TRANSPORTE PARA INVESTIGAÇÃO DE EAG DA
VACINA FEBRE AMARELA

Material biológico	Quantidade	Tubos coletores	Acondicionamento/Transporte
Sangue total	Mínimo de 5 ml e preferencialmente 15 ml (quantidade deve ser adaptada em caso de crianças pequenas)	Tubo estéril sem anticoagulante	Transportar em gelo seco, não congelar. Nos laboratórios locais, centrifugar sangue separando as células e armazenar o soro a -70°C ou nitrogênio líquido
Sangue total	Mínimo de 5 ml e preferencialmente 15 ml (quantidade deve ser adaptada em caso de crianças pequenas)	Citrato de sódio	Transportar em gelo seco, não congelar. Nos laboratórios locais, centrifugar sangue separando as células e armazenar o soro a -70°C ou nitrogênio líquido
Soro	Mínimo de 5 ml e preferencialmente 10 ml (quantidade deve ser adaptada em caso de crianças pequenas)	Tubo estéril	Transportar em gelo seco ou congelado a -70°C
Urina	Mínimo de 5 ml em tubo de ensaio	Seco	Idem ao soro
Saliva	Mínimo de 0,2 ml em tubo de ensaio	Seco	Idem ao soro
Fezes	Mínimo de 1 grama em tubo de ensaio	Seco	Idem ao soro
Líquor (LCR)	5 ml e, em caso de crianças, 3 ml. Colocar em vários tubos com 0,5 ml cada.	Tubo estéril	Idem ao soro
Outros (ex.: líquido pleural, peritoneal, outros)	Mínimo de 200 microlitros em tubo de ensaio	Seco	Idem ao soro

Vitória, 06 de março de 2016.

Dra. Martina Zanotti
INFECTOLOGIA
CRM-ES 7829

Martina Zanotti Carneiro Valentim
Referência Estadual em Vigilância de Eventos Adversos Pós-vacinação



**GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE**

9 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Ministério da Saúde. **Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação**: 3ª Edição, 2014.