



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
Departamento do Programa Nacional de Imunizações
Coordenação-Geral de Farmacovigilância

NOTA TÉCNICA Nº 18/2025-CGFAM/DPNI/SVSA/MS

1. ASSUNTO

1.1. Orientações para a vigilância de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização (ESAVI) e erros de imunização no âmbito das ações de intensificação da vacinação contra a febre amarela no Brasil.

2. INTRODUÇÃO

2.1. A febre amarela é uma doença infecciosa de início súbito e alta letalidade nas formas graves. Segundo dados atualizados da vigilância epidemiológica da febre amarela realizada pela Coordenação-Geral de Arboviroses/DETD, no período de monitoramento 2024/2025 (julho a junho), até 17/03/2025, foi registrada transmissão do vírus em primatas não humanos (PNH) em São Paulo (n = 45), Minas Gerais (n = 8), Roraima (n = 1) e Tocantins (n = 2). Foram confirmados 66 casos humanos com locais prováveis de infecção (LPI) no Pará (n = 28), São Paulo (n = 26), Minas Gerais (n = 5) e Tocantins (n = 1), dos quais 58 (87,9%) eram do sexo masculino, com idades entre 3 e 73 anos, e 28 evoluíram para o óbito (letalidade de 42,4%). Um dos indivíduos tinha histórico de vacinação em 2017, e evoluiu para o óbito.¹

2.2. A vacina febre amarela (atenuada) (VFA) é altamente eficaz, segura e está disponível nos serviços de vacinação públicos. Como qualquer outro imunobiológico ou medicamento, a VFA pode causar reações leves a moderadas, como dor local e febre, e raramente eventos graves, como manifestações neurológicas ou viscerotrópicas. A vacina é contraindicada para algumas populações, como crianças menores de seis meses e imunocomprometidos, e requer precaução em pessoas com mais de 60 anos, gestantes e lactantes. Contudo, em situações de emergência epidemiológica, esses grupos podem ser vacinados após uma avaliação de benefício-risco.^{1,2}

2.3. Com a intensificação da vacinação em áreas de circulação do vírus, é esperado um aumento nas notificações de eventos supostamente atribuíveis à vacinação ou imunização (ESAVI) e erros de imunização.^{1,3}

2.4. Esta nota técnica visa orientar a vigilância epidemiológica para a notificação e investigação oportuna de ESVI, especialmente os graves – que são de notificação compulsória imediata (até 24 horas) –, visando à prevenção, comunicação de riscos e fortalecimento da confiança no Programa Nacional de Imunizações (PNI).

3. CONTEXTO

3.1. Os ESAVI graves associados à VFA incluem as doenças neurológicas agudas (DNA-VFA), que podem se apresentar como doenças neurotrópicas ou doenças neurológicas autoimunes, e a doença viscerotrópica aguda (DVA-VFA), uma infecção multissistêmica generalizada que ocorre após a vacinação.²

3.2. O monitoramento da segurança da vacinação contra a febre amarela, realizado no Brasil entre 2015 e 2021, registrou a administração de 59.525.615 doses da VFA. Durante esse período, foram identificados 155 casos de ESAVI graves classificados como doença neurológica aguda (DNA), resultando em uma taxa de 0,16 casos por 100.000 doses administradas. Desses, dois casos (1,3%) evoluíram para óbito, correspondendo a menos de 0,01 óbito por 100.000 doses. Também foram notificados 33 casos de DVA, com uma incidência de 0,03 casos por 100.000 doses. Destes, 31 casos (93,9%) evoluíram para óbito, representando uma taxa de 0,03 óbitos por 100.000 doses administradas.

3.3. Embora a vacinação contra a febre amarela seja implementada em todo o território nacional, os casos notificados de DNA e DVA associados à vacina nos últimos sete anos concentraram-se em residentes de 11 das 27 Unidades da Federação (UF): Alagoas, Bahia, Ceará, Espírito Santo, Minas Gerais, Paraná, Piauí, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Santa Catarina e São Paulo.

3.4. Esses resultados refletem, em parte, a sensibilidade do sistema de vigilância na notificação e investigação de ESAVI relacionados à VFA ao longo do tempo. Essa variação pode estar associada a diferentes fatores, como a capacidade técnica-operacional das equipes de saúde e as particularidades do cenário epidemiológico de cada região. Portanto, é fundamental que a vigilância epidemiológica de ESAVI intensifique seus esforços para minimizar a subnotificação e melhorar a qualidade das informações coletadas durante a investigação dos casos notificados, garantindo dados mais precisos e confiáveis para a tomada de decisões em saúde pública.

3.5. Diante desse risco, é crucial que os profissionais de saúde, principalmente da atenção secundária e terciária, estejam devidamente capacitados e atentos para identificar possíveis relações temporais entre a vacinação e o surgimento dessas manifestações clínicas, garantindo um manejo clínico adequado, uma investigação laboratorial apropriada e uma resposta rápida em saúde pública.

4. DIRETRIZES GERAIS

4.1. Doença neurológica aguda (DNA-VFA)

4.1.1. A DNA associada à VFA surge geralmente de uma a quatro semanas após a vacinação (com variação de 2 a 56 dias) e, em geral, tem bom prognóstico. De maneira geral, as complicações neurológicas relacionadas à VFA são causadas pela invasão do vírus vacinal no sistema nervoso central, chamada de doença neurotrópica, apresentando-se como encefalites e/ou meningites, ou, mais raramente, por reações inflamatórias e desmielinizantes, representadas por doenças neurológicas autoimunes, nas quais anticorpos e/ou células T produzidas em resposta à vacina causam lesão ao sistema nervoso central ou periférico.⁴

4.1.2. As manifestações neurológicas da DNA-VFA apresentam uma ampla variedade de sinais e sintomas clínicos, como febre, cefaleia, rigidez de nuca e alterações da consciência em casos de meningoencefalite asséptica, assim como paralisia flácida em pacientes com síndrome de Guillain-Barré (SGB), além de sintomas motores, como hemiplegia e ataxia em casos de encefalomielite disseminada aguda (ADEM).²

4.1.3. Inicialmente, deve-se estabelecer o diagnóstico clínico de DNA para posteriormente buscar-se se há associação causal entre a doença neurológica e a VFA. Para isso, utiliza-se uma classificação de nível de certeza do diagnóstico clínico dividida em níveis e subníveis, sendo que: o Nível 1 representa os sinais e sintomas de alerta para a vigilância epidemiológica e o Nível 2, e seus subníveis 2a, 2b e 2c, representam os sinais e sintomas clínicos de cada tipo de DNA citados anteriormente (**Anexo 1**).⁵

4.1.4. Deve-se realizar a investigação laboratorial de todos casos suspeitos de DNA-VFA, obedecendo os critérios estabelecidos para amostras necessárias, exames recomendados e suas respectivas relações clínicas (**Anexo 2**), fundamentais para o diagnóstico diferencial e confirmação etiológica.^{2,5}

4.1.5. Para mais informações sobre esses ESAVI, consulte o [Manual de Vigilância de ESAVI](#) (4^a ed. atu.), capítulo 11 - Páginas 141 a 142.

4.2. Doença viscerotrópica aguda (DVA-VFA)

4.2.1. A DVA associada à VFA é definida como disfunção aguda de múltiplos órgãos, que pode ocorrer após a vacinação e está associada à replicação exacerbada do vírus vacinal 17D ou 17DD da febre amarela. A DVA-VFA é uma condição grave, assemelhando-se clinicamente e, até certo ponto, fisiopatologicamente, à febre amarela causada pelo vírus selvagem. É um evento raro, possui letalidade em torno de 50%, e requer terapia intensiva. O manejo é exclusivamente de suporte, pois não há tratamento específico disponível contra o vírus.^{4,6}

4.2.2. Inicialmente, os sinais da DVA-VFA são inespecíficos e incluem febre, cefaleia, astenia, mialgia, artralgia, náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal, semelhantes às manifestações da febre amarela pelo vírus selvagem. Com a progressão da doença, podem ocorrer icterícia, trombocitopenia, elevação das transaminases hepáticas, bilirrubinas e creatinina. Nos casos mais graves, podem surgir complicações como hipotensão, hemorragias, insuficiência renal aguda e insuficiência respiratória.²

4.2.3. Assim como ocorre na avaliação de DNA, o diagnóstico clínico de DVA deve ser inicialmente confirmado com base nas definições da Brighton Collaboration (**Anexo 3**). Essa abordagem utiliza níveis de certeza diagnóstica que se baseiam em critérios maiores e menores, relacionados a sinais clínicos provenientes de diferentes sistemas orgânicos. Sempre que forem utilizados um ou mais critérios maiores, ou a combinação de critérios maiores e menores, é necessário que cada critério represente um sistema de órgãos distinto (por exemplo: hepático e renal; respiratório e coagulopatia, entre outros).⁷

4.2.4. Para a investigação laboratorial dos casos suspeitos de DVA-VFA (**Anexo 4**), deve-se atentar aos critérios para amostras necessárias, os exames recomendados e suas respectivas relações clínicas, fundamentais para o diagnóstico diferencial e confirmação etiológica. Na investigação *post mortem*, as amostras de necropsia ou biópsia *post mortem* devem incluir, prioritariamente, fragmentos de fígado, rim, baço, coração, pulmão e cérebro, e serem enviadas ao laboratório de duas formas: em formol ou bloco de parafina e tecidos sem conservantes congelados. Mais informações sobre a investigação *post mortem* de DVA-VFA estão descritas no **Anexo 5**.⁵

4.2.5. A indicação da VFA em **pessoas com histórico familiar de DVA-VFA** deve ser cuidadosamente avaliada, considerando o benefício-risco, pois há

evidências de maior risco de ocorrência de DVA-FVA nesse grupo, sugerindo uma relação genética na fisiopatologia da doença viscerotrópica associada ao vírus vacinal.²

4.2.6. Para mais informações sobre esse ESAVI, consulte o [Manual de Vigilância de ESAVI](#) (4^a ed. atu.) – capítulo 11, páginas 142 a 144.

5. RECOMENDAÇÕES PARA VIGILÂNCIA DE ESAVI

5.1. Detecção e notificação

5.1.1. Todos os casos de ESAVI graves devem ser notificados ao sistema de informações e-SUS Notifica ([e-SUS Notifica - módulo ESAVI](#)) de forma imediata - em até 24 horas a partir da detecção - para desencadear uma investigação oportuna pela vigilância epidemiológica local. Em áreas com transmissão ativa do vírus selvagem, em que houve detecção em primatas não-humanos ou em humanos, a notificação e investigação do caso suspeito de febre amarela deve acontecer concomitantemente, seguindo os fluxos e protocolos estabelecidos pelo Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica da Febre Amarela (SNVEFA), a fim de esclarecer eventos em indivíduos recém-vacinados que potencialmente estiveram expostos ao risco de infecção pelo vírus selvagem.

5.1.2. Os profissionais de saúde devem estar atentos a manifestações clínicas associadas à DNA/DVA, como febre, cefaleia, icterícia, paralisia, alterações neurológicas e histórico recente de vacinação contra a febre amarela (até 30 dias após a injeção).

5.1.3. Os Núcleos de Epidemiologia Hospitalar (NHE) devem fazer busca ativa de pacientes hospitalizados com suspeita de febre amarela e relação temporal com a vacinação, visando a detecção e notificação oportunas de ESAVI grave. A investigação deve incluir a busca de informações sobre o histórico vacinal, exames laboratoriais e evolução clínica dos pacientes atendidos ou hospitalizados com suspeita de DNA/DVA. O registro dessas informações iniciais deve ser realizado no e-SUS Notifica durante o momento da notificação do caso suspeito.

ATENÇÃO

O campo “**Reação/evento adverso**” do sistema e-SUS Notifica (módulo ESAVI) deve ser preenchido com os termos que caracterizam o quadro clínico ou o diagnóstico definitivo, quando houver, dos casos suspeitos de DNA/DVA.

5.2. Investigação

5.2.1. A partir da notificação, a investigação deve iniciada o quanto antes (em até 48 horas) e deve ser conduzida de forma integrada entre imunização, vigilância epidemiológica, vigilância sanitária, laboratórios ([Laboratório Central de Saúde Pública - LACEN](#) e Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública - CGLAB) e serviços de saúde, sejam eles públicos ou privados.²

5.2.2. **É extremamente importante a coleta oportuna de amostras biológicas para a pesquisa de diagnósticos diferenciais**, visando a adequada classificação de causalidade e encerramento do caso. Entre os principais diagnósticos diferenciais estão arboviroses (febre amarela, dengue, chikungunya, zika), assim como infecções por enterovírus, herpesvírus, malária, doenças

autoimunes. Para isso deve-se coletar amostras como LCR, soro e sangue (gota espessa), conforme as orientações de boas práticas laboratoriais (**Anexo 6**).⁵

ATENÇÃO

O campo “**Reação/evento adverso**” do sistema e-SUS Notifica (módulo ESAVI) deve ser atualizado sempre que houver mudanças no quadro clínico ou diagnóstico definitivo dos casos suspeitos de DNA/DVA.

Quando o diagnóstico for definitivo, deve-se selecionar a opção correspondente no sistema, utilizando os termos “**Doença viscerotrópica associada à vacina de febre amarela**” ou “**Doença neurológica associada à vacina de febre amarela**”, conforme o caso.

5.3. **Associação causal com a vacina febre amarela**

5.3.1. Para fins de avaliação de causalidade, as definições de caso para a DNA associada à VFA dividem-se em suspeitos, prováveis e confirmados, com base em achados clínicos, laboratoriais e de imagem, onde os suspeitos possuem quadros clínicos compatíveis com doença neurotrópica (1 e 2A) ou doença neurológica autoimune acometendo o SNC (1 e 2B) ou o SNP (1 e 2C), os prováveis que possuem também diagnósticos laboratoriais inespecíficos e os confirmados que possuem diagnósticos laboratoriais padrão ouro demonstrando a presença do vírus vacinal 17DD (**Anexo 7**).⁵

5.3.2. Da mesma forma e utilizando critérios semelhantes são definidos os casos de DVA-VFA em suspeitos, prováveis e confirmados (**Anexo 8**). Importante atentar que se nenhum teste diagnóstico de febre amarela tiver sido realizado ou, mesmo quando realizado, e os resultados não atenderem a nenhum dos critérios de causalidade de caso suspeito, provável ou confirmado, não será possível estabelecer a relação causal devido à insuficiência de dados para tal.⁷

5.3.3. Os Comitês Estaduais de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos (CEFAVI) são fundamentais no processo de avaliação de causalidade dos ESAVI graves e reuniões integradas com o Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos (CIFAVI) podem ser realizadas, conforme as recomendações da [Nota Técnica n.º 319/2022 – CGPNI/DEIDT/SVS/MS](#).

5.4. **Monitoramento, Avaliação e Comunicação**

5.4.1. A farmacovigilância deve monitorar indicadores de segurança da VFA e realizar revisões periódicas do benefício-risco da vacinação em todas as esferas de gestão do SUS, incluindo:

- Taxa de notificação de ESAVI: calcular e acompanhar o número de casos notificados em relação às doses administradas.
- Oportunidade: analisar o tempo entre as etapas da vigilância (atendimento, notificação e investigação) necessários para desencadear as ações de saúde pública necessárias para a avaliação,

compreensão, comunicação e prevenção no âmbito da segurança vacinal.

- Qualidade dos dados: verificar a consistência e completude da investigação, permitindo a avaliação de causalidade com maior clareza e robustez.
- Monitoramento: realização de análises contínuas e sistemáticas para identificar tendências (temporais e/ou espaciais) e possíveis melhorias para detectar possíveis sinais de segurança, agindo rapidamente para garantir a segurança da vacinação e comunicação efetiva.
- Avaliação: discutir os resultados em reuniões multiprofissionais com as áreas envolvidas e no CEFAVI, documentando o resultado e as ações realizadas quando necessário.

5.5. Capacitação e sensibilização de profissionais de saúde

- Promover capacitações para os profissionais de saúde sobre vigilância de ESAVI, incluindo notificação, investigação, avaliação, comunicação e prevenção ([Vigilância ESAVI: ênfase na notificação, investigação e no uso do e-SUS Notifica](#))
- Minimizar erros de imunização nos serviços de vacinação conforme o disposto na [Nota Técnica n.º 29/2024 – GFAM/DPNI/SVSA/MS](#)⁸
- Enfrentar a desinformação relacionada à vacinação por meio de fontes confiáveis, como o projeto de governo [Saúde com Ciência](#) e as páginas disponíveis na Plataforma Gov.BR sobre [Vacinação](#) e [Segurança das Vacinas](#)

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

6.1. O cumprimento das recomendações deste documento é essencial para garantir a segurança das ações de vacinação contra a febre amarela, fortalecer a farmacovigilância pós-comercialização e aumentar a confiança da população nas ações de saúde pública.

6.2. A colaboração entre os diferentes níveis de gestão e a adoção de boas práticas são fundamentais para a prevenção, comunicação eficaz dos riscos e resposta rápida no âmbito da segurança das vacinas.

7. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Articulação Estratégica em Saúde e Ambiente. **Guia de Vigilância em Saúde: volume 2** [Internet]. 6. ed. rev. Vol. 2. Brasília: Ministério da Saúde; 2024. 1-560 p. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_v2_6edrev.pdf
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**. [Internet]. 4. ed. atu.

Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 340 p. : il. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vacinacao-imunizacao-pni/manual_eventos_adversos_pos_vacinacao_4ed_atualizada.pdf

3. Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Doenças Transmissíveis. Departamento do Programa Nacional de Imunizações. **NOTA TÉCNICA CONJUNTA N° 27: Alerta aos viajantes que se deslocarão para as regiões com detecções de Febre Amarela** [Internet]. Brasil; 2025 p. 6. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2025/nota-tecnica-conjunta-no-27-2025-dedt-dpni-svsa.pdf>
4. Gershman M, Staples JE. Yellow Fever. In: CDC Yellow Book 2024 [Internet]. **Health Information for International Travel**; 2023 [cited 2025 Feb 10]. p. 16. Available from: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/yellow-fever>
5. World Health Organization (WHO). **Detection and investigation of serious adverse events following yellow fever vaccination: Guidance from an informal consultation of experts, 18-19 November 2008** [Internet]. Geneva, Switzerland; 2010. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/detection-and-investigation-of-serious-adverse-events-following-yellow-fever-vaccination>
6. Staples JE, Monath TP, Gershman MD, Barrett ADT. **Yellow Fever Vaccines**. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. **Plotkin's Vaccines**. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 1181-1265.e20.
7. Gershman MD, Staples JE, Bentsi-Enchill AD, Breugelmans JG, Brito GS, Bastos Camacho LA, et al. **Viscerotropic disease: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data**. **Vaccine** [Internet]. 2012 Jul 13 [cited 2025 Mar 11];30(33):5038-58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22561144/>
8. Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Doenças Transmissíveis. Departamento do Programa Nacional de Imunizações. **NOTA TÉCNICA N° 29: Orientações para a Notificação e o Manejo dos Principais Erros de Imunização no Âmbito do Sistema Nacional de Vigilância (SNV) de Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização (ESAVI)**. [Internet]. Brasil; 2024 p. 7. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2024/nota-tecnica-no-29-2024-cgfam-dpni-svsa-ms.pdf>



Documento assinado eletronicamente por **Eder Gatti Fernandes, Diretor(a) do Departamento do Programa Nacional de Imunizações**, em 25/03/2025, às 12:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jadher Percio, Coordenador(a)-Geral de Farmacovigilância**, em 25/03/2025, às 15:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).

Documento assinado eletronicamente por **Rivaldo Venancio da Cunha, Secretário(a) de Vigilância em Saúde e Ambiente substituto(a)**, em 27/03/2025, às 14:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0046738750** e o código CRC **2880A308**.

Referência: Processo nº 25000.040853/2025-71

SEI nº 0046738750

Coordenação-Geral de Farmacovigilância - CGFAM
SRTVN 701, Via W5 Norte Edifício PO700, 6º andar - Bairro Asa Norte, Brasília/DF, CEP 70719-040
Site - saude.gov.br

Anexo 1

Sinais e sintomas das doenças neurológicas agudas (DNA) conforme níveis de diagnóstico clínico.

NÍVEIS DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE DOENÇA NEUROLÓGICA AGUDA	
Nível 1: SINAIS E SINTOMAS DE ALERTA PARA A VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA	
Um ou mais dos seguintes sinais ou sintomas:	
Febre (T.ax > 38°C, por mais de 24 horas) e cefaleia (duração superior a 24 horas)	Sintoma neurológico focal (inclusive, mas não limitado a ataxia, afasia e paresia) e sinais meníngeos
Alterações do nível de consciência com duração superior a 24 horas (confusão mental, letargia ou alterações de personalidade)	Convulsões de início recente ou recorrência de doença convulsiva previamente controlada
Exame do LCR: Pleocitose (>5 células/mm ³)	Elevação da proteína liquórica (maior que 1,5 vezes o valor normal)
DOENÇA NEUROTRÓPICA	
Nível 2A: SINAIS E SINTOMAS CLÍNICOS DA DOENÇA	
Nível 1 E	
Pelo menos um dos seguintes sinais:	
Alterações de neuroimagem compatíveis com doença inflamatória com ou sem natureza desmielinizante	Achados eletroencefalográficos compatíveis com encefalopatia
DOENÇA NEUROLÓGICA AUTOIMUNE COM ACOMETIMENTO DO SNC	
Nível 2B: SINAIS DA DOENÇA	
Nível 1 E	
Alterações de neuroimagem compatíveis com doença desmielinizante disseminada ou multifocal	
DOENÇA NEUROLÓGICA AUTOIMUNE COM ACOMETIMENTO DO SNP	
Nível 2C: SINAIS DA DOENÇA	
Nível 1 E	
Pelo menos dois ou mais dos seguintes sinais ou sintomas:	
Fraqueza nos membros com hiporreflexia ou arreflexia	Alterações nos nervos cranianos
Achados eletromiográficos compatíveis com a síndrome de Guillain-Barré	Dormência ou parestesias das extremidades
Disautonomias (inclusive, mas não limitado a, hipotensão postural, arritmias, sudorese anormal, alterações na motilidade gástrica)	

Fonte: adaptado de WHO, 2010⁵

Anexo 2
Investigação laboratorial da doença neurotrópica (DNA).

Amostras	Exames laboratoriais	Relação clínica
Líquido cefalorraquidiano (LCR)	Citologia, dosagem de proteínas, dosagem de glicose, bacterioscopia e cultura.	Básico, auxílio no diagnóstico diferencial (ex.: meningites bacterianas, meningites por vírus que não FA vacinal, outras doenças de SNC)
	Prioridade: sorologia IgM para FA, dengue, zika, chikungunya e painel viral. Se possível: teste de soroneutralização por redução de placas de lise (PRNT) para FA e dengue.	Estabelecer etiologia do quadro neurológico
	PCR nos primeiros 10 dias	Confirmar a presença do vírus FA vacinal
Soro	PCR para FA	Confirmar a presença do vírus FA vacinal
	Sorologia* IgM para FA, dengue, zika, chikungunya e confirmatório PRNT * Outras sorologias devem ser incluídas caso quadro clínico/epidemiológico justifiquem	Diagnóstico diferencial
Sangue	Gota espessa	Diagnóstico diferencial com malária (a depender da situação epidemiológica local)

LCR: Líquido cefalorraquidiano; FA: Febre Amarela; PCR: reação em Cadeia da Polimerase; SNC: Sistema Nervoso Central.

Fonte: adaptado de Brasil, 2021²

Anexo 3

Sinais de doença viscerotrópica aguda (DVA) conforme níveis de certeza diagnóstica da Brighton Collaboration.

NÍVEIS DE CERTEZA DIAGNÓSTICA DE DOENÇA VISCEROTRÓPICA AGUDA	
Nível 1	3 ou mais critérios maiores
Nível 2	2 critérios maiores OU 1 critério maior e 2 ou mais critérios menores
Nível 3	3 ou mais critérios menores OU 1 critério maior e 1 critério menor
Nível 4	evidências insuficientes para atender à definição de caso de DVA
Nível 5	Não é DVA

*Sempre que 1 ou mais critérios maiores ou critérios maiores e menores forem usados para atender à definição de caso, cada um deles deve representar diferentes sistemas de órgãos (Ex.: hepático e renal, respiratório e coagulopatia, etc.).

CRITÉRIOS MAIORES		CRITÉRIOS MENORES	
Hepático	Bilirrubina total \geq 1,5 vezes o limite superior normal ou do valor basal do paciente (se conhecido) OU ALT/AST \geq 3 vezes o limite superior normal ou do valor basal do paciente (se conhecido)	Hepático	Icterícia
Renal	Creatinina \geq 1,5 vezes o limite superior normal ou do valor basal do paciente (se conhecido)	Renal	Adultos: Débito urinário $<$ 500 mL/24h Crianças ($<$ 13a): Débito urinário $<$ 0,5 mL/kg/h
Musculo-esquelético	CPK \geq 5 vezes o limite superior normal	Musculo-esquelético	Teste de urina positivo para sangue com exame de microscopia de urina negativo para hemácias
Respiratório	Saturação de oxigênio \leq 88% em ar ambiente OU necessidade de ventilação mecânica	Respiratório	Aumento da frequência respiratória para a idade: 6–11 meses: $>$ 50 resp/min 1–5 anos: $>$ 40 resp/min $>$ 6 anos: $>$ 20 resp/min
Distúrbio plaquetário	Plaquetas $<$ 100.000/ μ L	Distúrbio plaquetário	Petéquias ou púrpura presentes
Hipotensão	Necessidade de medicamentos vasopressores	Hipotensão	Adultos: PA sistólica $<$ 90 mmHg Crianças ($<$ 16a): PA sistólica $<$ 5º percentil para a idade
Coagulopatia	INR \geq 1,5 OU tempo de protrombina \geq 1,5 vezes o limite superior normal OU tempo de tromboplastina parcial ativada \geq 1,5 vezes o limite superior normal OU PDF elevado OU hemorragia de mais de um local (ver locais hemorrágicos em critérios menores - coagulopatia)	Coagulopatia	Hemorragia clinicamente evidente (epistaxe, hematêmese, melena, hematoquezia, hemoptise, metrorragia ou menorragia, hemorragia gengival ou sangramento persistente em locais de punção de agulha)

INR: Índice de Normalização Internacional; PDF: produtos de degradação da fibrina

Fonte: Adaptado de Gershman, 2012⁷

Anexo 4
Investigação laboratorial da doença viscerotrópica (DVA).

Objetivo do Exame	Amostra	Exames laboratoriais	O que ele diz?
Diagnóstico Diferencial	Soro/ Amostras respiratórias	Sorologias para hepatites A, B e C, leptospirose, rickettsioses, mononucleose, dengue, zika, chikungunya, citomegalovírus, hantavírus, PCR para covid-19 e outras doenças respiratórias, além de outras infecções ou condições que sejam pertinentes, conforme epidemiologia local e quadro clínico.	Descartar outras causas
	Urina	Pesquisa de antígenos urinários específicos para leptospirose	Excluir leptospirose
Pesquisa Específica para o Vírus da Febre Amarela	Sangue/Soro/ Tecido	<ul style="list-style-type: none"> • 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 em tempo real linhagem específico para febre amarela. • Sorologia específica para FA; • 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 sequência de nucleotídeos dos produtos de PCR cobrindo regiões específicas ou o genoma inteiro. • Quantificação de anticorpos neutralizantes pelo teste de soroneutralização em células Vero (PRNT) 	Confirmar etiologia

Fonte: Adaptado de WHO, 2010.⁵

Anexo 5

Investigação post mortem de casos de doença viscerotrópica (DVA).

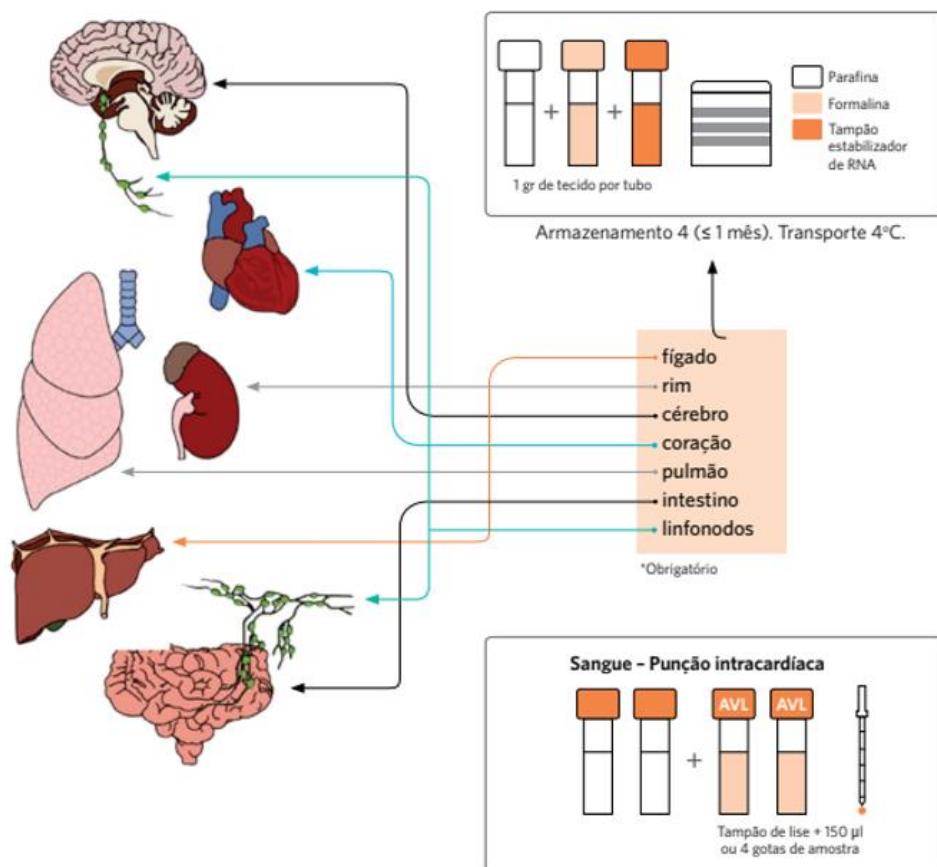
As amostras de necropsia ou biópsia *post mortem* devem incluir, prioritariamente, fragmentos de fígado, rim, baço, coração, pulmão e cérebro.

Para estudo histopatológico com a aplicação de técnicas histoquímicas como H&E e colorações especiais, e para a imunohistoquímica, para pesquisa de antígenos virais de febre amarela, são necessárias amostras teciduais fixadas em formol tamponado a 10% e/ou bloco de parafina, podendo ser armazenadas e transportadas em temperatura ambiente.

Para isolamento viral, detecção do genoma viral por RT-PCR e identificação genética do vírus, as amostras NÃO podem ser colocadas em formol ou incluídas em parafina.

As amostras devem constituir tecidos secos, sem nenhum tipo de conservante ou solução salina, e ser acondicionadas separadamente, em frascos limpos e rotulados com a identificação do paciente e do tecido. Armazenar em congelamento (-70°C ou -20°C) e transportar o mais rapidamente possível ao laboratório de referência, em gelo seco ou bolsas de gel congelante reutilizável.

Orientações para estudo histopatológico e imunohistoquímica de doença viscerotrópica associada à vacina febre amarela (DVA-VFA).



AVL: reagente de tampão, com uso avaliado para estabilizar suspensões virais, permitindo a coleta e a manipulação de amostras potencialmente infecciosas.

Fonte: Adaptado de WHO, 2010⁵.

Anexo 6

Orientações sobre tipo de amostras laboratoriais a serem pesquisadas em caso de ESAVI grave após vacina febre amarela (atenuada).

Finalidade	Material biológico	Quantidade	Tubo	Acondicionamento o/ transporte
Diagnóstico Diferencial	Soro	Mínimo de 5 mL, idealmente 10 mL.	Seco	Transportar em gelo ou gelo seco
Pesquisas específicas para o vírus FA	Soro	Mínimo de 5 mL, idealmente 10 mL	Seco	Transportar em gelo seco ^a
Diagnóstico diferencial quando for aplicável usar este material	Urina	Mínimo de 5 mL em tubo de ensaio	Seco	Idem ao soro
Diagnóstico Diferencial de causas infecciosas	Sangue para hemocultura	Conforme método de hemocultura local (unidade de saúde)	Recipiente para hemocultura	Conforme recomendação local para hemocultura
Diagnóstico diferencial e pesquisas de vírus FA quando for aplicável usar este material	Líquor	Crianças: 1 mL, adultos: 3 mL. Colocar em vários tubos com 0,5 mL cada	Seco	Idem ao soro ^c
Diagnóstico diferencial quando for aplicável usar este material	Outros (ex.: líquido pleural/ peritoneal) – quando aplicável	Mínimo de 200 µL em tubo de ensaio	Seco	Idem ao soro

^aSoro para isolamento viral/PCR. ^bSangue total para estudos imunológicos. ^cLíquor para isolamento viral/PCR. Fonte: Adaptado de WHO, 2010⁵.

Observações importantes:

- Para obtenção de soro, não usar anticoagulantes; pode-se usar ativador de coágulo. Deixar formar o coágulo durante 30 minutos à temperatura ambiente e centrifugar para separar o soro.
- No laboratório, deve ser mantido a -70°C (freezer a -70°C). Quando não for possível, o material pode ser mantido em freezer a -20°C ou, ainda, no congelador (parte mais fria da geladeira), até que possa ser transportado, o que deve ser feito o mais rapidamente possível e em gelo seco.
- Deve-se evitar alternância de temperaturas. Se o material não puder ser transportado em gelo seco, deve ser mantido entre +2°C e +8°C (temperatura da geladeira ou temperatura de gelo úmido) e transportado em gelo úmido até chegar ao laboratório, no prazo máximo de 6h após a coleta, onde deve ser armazenado a -70°C.
- Raramente se consegue detecção viral no líquido cefalorraquidiano (LCR), mesmo utilizando RT-PCR. Diante disso, deve-se priorizar a sorologia de IgM para febre amarela no LCR e, se possível, dengue, zika e chikungunya.

Anexo 7

Definições de caso das doenças neurológicas agudas associadas à vacina febre amarela (DNA-VFA).⁵

I) Doença neurotrópica associada à VFA

CASO SUSPEITO DE DOENÇA NEUROTRÓPICA ASSOCIADA À VFA

Nível de diagnóstico clínico 2A com início dos sinais e sintomas descritos no Nível 1 entre 1 e 30 dias após a administração da vacina febre amarela isoladamente ou com outras vacinas

E Sem evidência de outros diagnósticos diferenciais

CASO PROVÁVEL DE DOENÇA NEUROTRÓPICA ASSOCIADA À VFA

CASO SUSPEITO

E Isolamento do vírus vacinal 17DD no sangue (> 7 dias após a vacinação)

OU Concentração do vírus vacinal 17DD no soro maior que $3 \log_{10}$ pfu/mL (isolamento viral) colhido em qualquer dia após a vacinação

CASO CONFIRMADO DE DOENÇA NEUROTRÓPICA ASSOCIADA À VFA

CASO SUSPEITO

E Detecção de anticorpos IgM para febre amarela no LCR (Idealmente ter sorologia IgM não reagente para dengue, Zika, chikungunya, SARS-CoV-2)

OU Isolamento do vírus vacinal 17DD no LCR

OU Amplificação do RNA do vírus vacinal 17DD no LCR

IgM: imunoglobulina M; LCR: Líquido cefalorraquidiano; ácido ribonucleico.

Fonte: adaptado de WHO, 2008⁵.

II) Doença neurológica autoimune associada à vacina febre amarela – acometimento do sistema nervoso central

CASO SUSPEITO DE DOENÇA NEUROLÓGICA AUTOIMUNE COM ENVOLVIMENTO DO SNC ASSOCIADA À VFA

Nível de diagnóstico clínico 2B com início dos sinais e sintomas descritos no Nível 1 entre 1 e 30 dias após a administração da vacina febre amarela isoladamente ou com outras vacinas

E Sem evidência de outros diagnósticos diferenciais

CASO PROVÁVEL DE DOENÇA NEUROLÓGICA AUTOIMUNE COM ENVOLVIMENTO DO SNC ASSOCIADA À VFA

CASO SUSPEITO

E Vacina febre amarela administrada isoladamente, ou seja, nenhuma outra vacina concomitante

Fonte: adaptado de WHO, 2010⁵.

- III) Doença neurológica autoimune associada à vacina febre amarela – acometimento do sistema nervoso periférico (SNP).

CASO SUSPEITO DE DOENÇA NEUROLÓGICA AUTOIMUNE COM ENVOLVIMENTO DO SNP ASSOCIADA À VFA

Nível de diagnóstico clínico 2C com início dos sinais e sintomas descritos no Nível 1 entre 1 e 30 dias após a administração da vacina febre amarela isoladamente ou com outras vacinas

E Sem evidência de outros diagnósticos diferenciais

CASO PROVÁVEL DE DOENÇA NEUROLÓGICA AUTOIMUNE COM ENVOLVIMENTO DO SNP ASSOCIADA À VFA

CASO SUSPEITO

E Vacina febre amarela administrada isoladamente, ou seja, nenhuma outra vacina concomitante

Fonte: adaptado de WHO, 2010⁵.

Anexo 8

Definições de caso de doença viscerotrópica aguda associada à vacina febre amarela (DVA-VFA).

Para serem classificados como associados à vacina contra a febre amarela, os casos de DVA-VFA devem ter **início dos sinais e sintomas em até 10 dias após a vacinação** e **NENHUMA evidência laboratorial de outro diagnóstico**.

DADOS INSUFICIENTES PARA DETERMINAR A CAUSALIDADE ASSOCIADA À VACINA CONTRA FEBRE AMARELA	
Pelo menos um dos seguintes:	
Nenhum teste diagnóstico de febre amarela realizado	OU Realizado teste diagnóstico de febre amarela, porém os resultados do teste não atendem a nenhum dos critérios de causalidade de caso suspeito, provável ou confirmado
CASO SUSPEITO DE DOENÇA VISCEROTRÓPICA AGUDA ASSOCIADA À VFA	
Caso de DVA com nível de certeza diagnóstica 1, 2 ou 3 E Pelo menos um dos seguintes:	
Histopatologia consistente com febre amarela (necrose médio zonal hepática, corpúsculos de <i>Councilman</i>) E histórico de ter estado em área com transmissão de febre amarela até 10 dias antes do início dos sintomas	Antígeno específico do vírus em tecido demonstrado por imunohistoquímica E histórico de ter estado em área com transmissão de febre amarela até 10 dias antes do início dos sintomas
CASO PROVÁVEL DE DVA-VFA	
Caso de DVA com nível de certeza diagnóstica 1, 2 ou 3 E Pelo menos um dos seguintes:	
Isolamento do vírus 17DD no sangue entre 8 e 10 dias após a vacinação	Concentração do vírus 17DD no sangue ≥ 2 e < 3 log ₁₀ pfu/mL entre 1 e 10 dias após a vacinação
Amplificação do RNA viral 17DD do sangue ≥ 11 e < 14 dias após a vacinação	Isolamento do vírus 17DD OU amplificação do RNA viral 17DD no tecido
Histopatologia consistente com febre amarela (necrose hepática médio zonal, corpúsculos de <i>Councilman</i>), SEM histórico de ter estado em área com transmissão de febre amarela até 10 dias antes do início dos sintomas	
CASO CONFIRMADO DE DVA-VFA	
Caso de DVA com nível de certeza diagnóstica 1, 2 ou 3 E Pelo menos um dos seguintes:	
Isolamento do vírus da febre amarela 17DD do sangue > 10 dias após a vacinação	Concentração do vírus 17DD no sangue > 3 log ₁₀ pfu/mL em qualquer dia após a vacinação
Amplificação do RNA viral 17DD do sangue ≥ 14 dias após a vacinação	Isolamento do vírus 17DD OU amplificação do RNA viral 17DD no tecido E histopatologia consistente com febre amarela (necrose hepática médio zonal, corpúsculos de <i>Councilman</i>)
Antígeno específico do vírus FA em tecido com distribuição característica associada à vacina (envolvimento de células extra-hepáticas ou mesenquimais) demonstrado por imunohistoquímica E Histopatologia consistente com febre amarela (necrose hepática médio zonal, corpúsculos de <i>Councilman</i>), SEM histórico de ter estado em área com transmissão de febre amarela até 10 dias antes do início dos sintomas	

Fonte: adaptado de Gershman, 2012⁷.