

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 líquórica (maior que 1,5 vezes o valor normal)
DOENÇA NEUOTRÓPICA	
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 ≥ 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 ≥ 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 $< 100.000/\mu\text{L}$	Distúrbio plaquetário	Petéquias ou púrpura presentes
Hipotensão	Necessidade de medicamentos vasopressores	Hipotensão	Adultos: PA sistólica <90 mmHg Crianças ($<16a$): PA sistólica $<5^{\circ}$ 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	• 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).

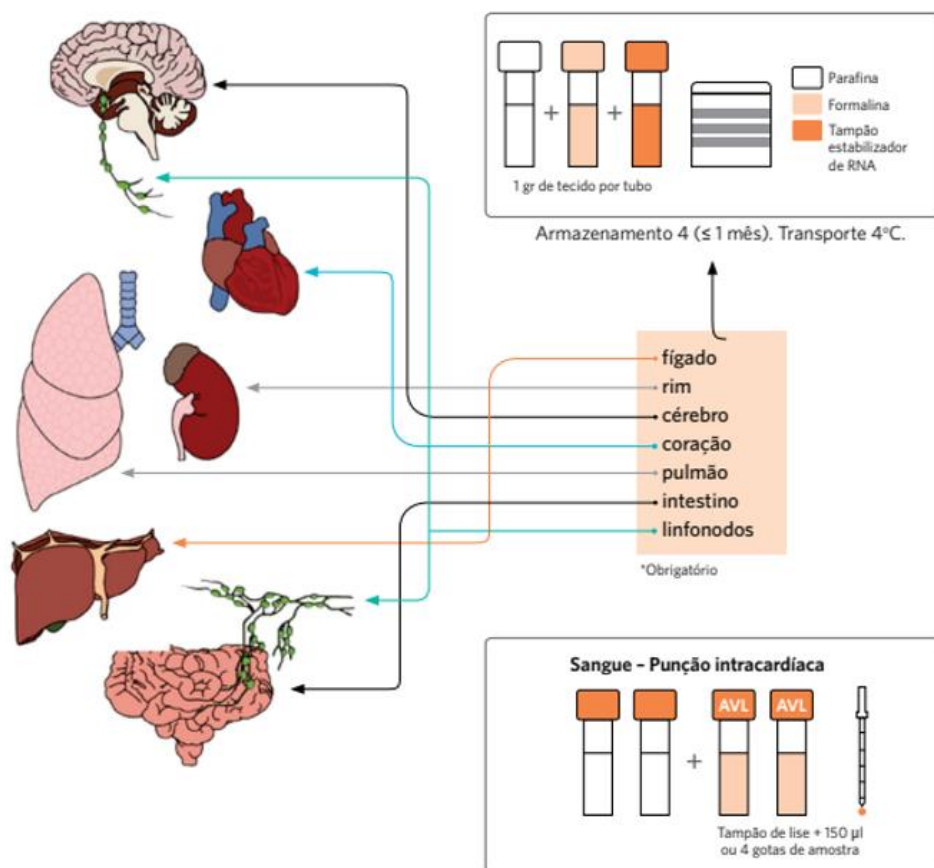
As amostras de necropsia ou biópsia *post mortem* devem incluir, prioritariamente, fragmentos de fígado, rim, baço, coração, pulmão e cérebro.

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/ 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 NEUROTROPICA 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 NEUROTROPICA 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 log₁₀ pfu/mL (isolamento viral) colhido em qualquer dia após a vacinação

CASO CONFIRMADO DE DOENÇA NEUROTROPICA 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.