

Artigo Original

Análise de algoritmo diagnóstico de febre amarela em amostras de primatas não humanos encaminhadas ao Centro de Patologia do Instituto Adolfo Lutz

Ticiania Brasil Ervedosa^[1] , Pedro Enrique Navas-Suárez^[1,2] , Eduardo Ferreira Machado^[1,2] , Rodrigo Albergaria Ressio^[1] , Cinthya dos Santos Cirqueira^[1] , Isis Paixão de Jesus^[1] , Julia de Carvalho^[1] , Ketlyn Bolsachini Figueiredo^[3] , Mariana Sequetin Cunha^[4] , Leila del Castillo Saad^[5] , Tatiana Lang D'Agostini^[5] , Roberta Fernandes Spinola^[5] , Juliana Mariotti Guerra^[3] , Natália Coelho Couto de Azevedo Fernandes^[1,2] 

¹Núcleo de Anatomia Patológica | Centro de Patologia | Instituto Adolfo Lutz, Coordenadoria de Controle de Doenças | Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo-SP, Brasil

²Laboratório de Patologia Comparada de Animais Selvagens | Departamento de Patologia | Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. São Paulo-SP, Brasil

³Núcleo de Patologia Quantitativa | Centro de Patologia | Instituto Adolfo Lutz | Coordenadoria de Controle de Doenças | Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo-SP, Brasil

⁴Núcleo de Doenças de Transmissão Vetorial | Centro de Virologia | Instituto Adolfo Lutz | Coordenadoria de Controle de Doenças | Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo-SP, Brasil

⁵Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” | Coordenadoria de Controle de Doenças | Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo-SP, Brasil

Autor para correspondência

Natália C C de A Fernandes

E-mail: patologia.animal@ial.sp.gov.br

Instituição: NAP | CP | IAL | CCD/SES-SP

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, nº 355, 7º andar. CEP: 01246-000. São Paulo-SP, Brasil

RESUMO

O Centro de Patologia do Instituto Adolfo Lutz (CPA-IAL) é credenciado pelo Ministério da Saúde como laboratório de referência macrorregional para a vigilância epidemiológica de febre amarela (FA) em seres humanos e primatas não humanos (PNH) do Brasil, atuando por meio de análise histopatológica e imuno-histoquímica (IHQ). Até o ano de 2018, ambos os exames eram aplicados a todas as amostras de PNH recebidas para a pesquisa de FA. Em 2019, implantou-se um algoritmo diagnóstico baseado na triagem pelas características histopatológicas observadas no tecido hepático, possibilitando a racionalização do uso da IHQ. **Objetivo:** Avaliar a aplicação do algoritmo diagnóstico comparado ao período que antecedeu sua implantação. **Métodos:** Estudo retrospectivo de relatórios anatomopatológicos de PNH emitidos, entre 2018 e 2019, no CPA-IAL para determinação de índices de performance diagnóstica do exame histopatológico na vigilância epidemiológica de febre amarela, avaliação da sensibilidade do exame imuno-histoquímico para amostras com autólise de moderada a avançada e comparação da mediana de tempo decorrido para emissão dos relatórios em cada período. **Resultados:** Não houve diferença estatisticamente significativa na performance da detecção de FA por histologia e IHQ entre os períodos pré e pós algoritmo; houve importante redução na quantidade de exames IHQ solicitados e no tempo de liberação dos relatórios ($p < 0,0001$). **Conclusões:** O algoritmo resultou em desempenho semelhante, redução do tempo de liberação oportuno para a vigilância epidemiológica do agravo e da quantidade de reações IHQ realizadas, portanto, apresentando-se adequado para o diagnóstico de febre amarela em PNH no CPA-IAL.

PALAVRAS-CHAVE: Algoritmo, Vigilância, Febre Amarela, Primatas, Zoonose, Saúde Pública.

ABSTRACT

The Brazilian Health Department accredits the Pathology Center at the Adolfo Lutz Institute (CPA-IAL) as a macro-regional reference laboratory for yellow fever (YF) epidemiological surveillance in humans and non-human primates (NHP) in Brazil. CPA-IAL performs histopathological and immunohistochemical (IHC) analysis. Until 2018, all NHP samples for YF research were tested in both. In 2019, they implemented a screening-based diagnostic algorithm using histopathological features seen in liver tissue samples, thus carrying out more rationalized IHC tests. **Objective:** Assess the use of the diagnostic algorithm compared with the period before it was implemented. **Methods:** Retrospective study of NHP anatomopathology reports issued from 2018 to 2019 at CPA-IAL, in order to establish diagnosis performance indices of the histopathological test for YF epidemiological surveillance; to perform a

sensitivity analysis of immunohistochemical test for samples with moderate to intense autolysis; and to compare the median time required for releasing reports for each period. **Results:** There was no statistically significant difference in histology and IHC performance for detecting YF between the pre and post-algorithm periods; there was an important reduction in the number of requested IHC tests, as well as in the time span for releasing reports ($p < 0.0001$). **Conclusions:** The algorithm showed similar performance, resulting in reduced due time for its releasing to epidemiologic surveillance, and in a reduced number of IHC reactions, therefore being proper for diagnosing yellow fever in NHP at CPA-IAL.

KEYWORDS: Algorithm, Surveillance, Yellow Fever, Primates, Zoonosis, Public Health.

INTRODUÇÃO

A febre amarela (FA) é uma doença hemorrágica zoonótica não contagiosa, causada por um arbovírus do gênero *Flavivirus*, endêmico em países tropicais dos continentes africano, central e sul-americano, já tendo atingido países como EUA, Espanha, França, Inglaterra e Itália.^{1,2} No Brasil, é agravo de importância em saúde pública.³

São conhecidos dois ciclos dessa arbovirose no território brasileiro: silvestre e urbano. Controlado desde 1942, no ciclo urbano ocorre a transmissão do vírus aos seres humanos pelo mosquito *Aedes aegypti*⁴; no silvestre, presente na atualidade, a transmissão envolve principalmente mosquitos dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes*. No país os primatas não humanos (PNH) atuam na manutenção desse ciclo, por meio da amplificação do vírus.^{5,6}

São susceptíveis à doença os seres humanos e os PNH.³ Dessa forma, os primatas não humanos apresentam-se como grupo sentinela para a vigilância de epizootias de febre amarela, predizendo o risco para casos humanos.⁷ Observou-se que surtos silvestres da doença em PNH antecedem e acompanham a epizootia em humanos.^{8,4} Os primatas neotropicais compõem um grupo vasto de 174 espécies conhecidas (216 espécies/subespécies), das quais 42,1% estão ameaçadas.⁹ Em espécies com alta sensibilidade ao vírus, como ocorre com primatas do gênero *Alouatta*, em que surtos da doença afetaram gravemente populações de diferentes localidades, o monitoramento da circulação viral é importante, bem como a definição de estratégias para conservação das espécies ameaçadas pela doença.¹⁰

No Brasil, até 1999, a vigilância da FA era realizada apenas pela investigação de casos humanos. A partir de 2000, o Ministério da Saúde incorporou a vigilância do vírus em PNH ao Programa de Vigilância, Prevenção e Controle da Febre Amarela, por meio da investigação do adoecimento e óbito de primatas não humanos em território nacional. A investigação ocorre por meio da notificação de epizootias no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) por profissionais de saúde, seguida de coleta de material para diagnóstico laboratorial.^{5,11}

O Instituto Adolfo Lutz (IAL) – vinculado à Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCD/SES-SP) – atua na vigilância laboratorial de FA em seres humanos e em PNH, por meio de provas sorológicas, análises anatomopatológicas, imuno-histoquímicas (IHQ), moleculares (RT-qPCR e sequenciamento viral) e isolamento viral das amostras.¹² O seu Centro de Patologia (CPA), especificamente, executa o exame histopatológico em amostras de variados tecidos biológicos, como fígado, baço, rim, coração, pulmão e cérebro, fixados em formalina, e os exames imuno-histoquímico e de RT-qPCR em amostras de fígado emblocadas em parafina. A análise histopatológica consiste na identificação de alterações teciduais em nível microscópico.^{13,14} O IHQ constitui uma ferramenta complementar a essa análise, cujo objetivo é a localização microscópica de antígenos específicos nos tecidos analisados, por meio de uma reação antígeno-anticorpo.¹⁵

Até o ano de 2018 todas as amostras de PNH preservadas em formalina encaminhadas ao CPA-IAL eram submetidas ao IHQ, independente dos achados histopatológicos. Embora seja uma ferramenta de grande importância diagnóstica, esse exame representa um custo adicional, sendo indicado como auxiliar confirmatório da histopatologia.

A epidemia recente de febre amarela no país possibilitou maior conhecimento sobre as lesões histológicas, padrão de imunomarcção, carga viral e susceptibilidade de grupos de primatas não humanos neotropicais. Em meio ao decreto de emergência pública, visando à agilidade na conclusão das investigações e rápida resposta pelo Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” (CVE/CCD/SES-SP), foi desenvolvido e implantado, em 2019, no CPA-IAL, um algoritmo diagnóstico para sistematização de exames imuno-histoquímicos, mantendo a eficiência diagnóstica no contexto da vigilância epidemiológica de FA em PNH.

Este trabalho objetiva avaliar a implantação desse algoritmo por meio da concordância entre resultado histopatológico e análise imuno-histoquímica, da determinação da performance dos exames e da avaliação do tempo mediano de liberação dos laudos, antes e após implantação do algoritmo.

METODOLOGIA

Amostragem

Foram revisados os relatórios anatomopatológicos de primatas não humanos emitidos pelo Sistema de Informação e Gestão Laboratorial entre junho de 2018, período anterior à implantação do algoritmo, e abril de 2019, momento em que o algoritmo foi aplicado à rotina de PNH recebida pelo Centro de Patologia do Instituto Adolfo Lutz para pesquisa de FA, em conformidade com o Programa Nacional de Vigilância Epidemiológica de Febre Amarela.

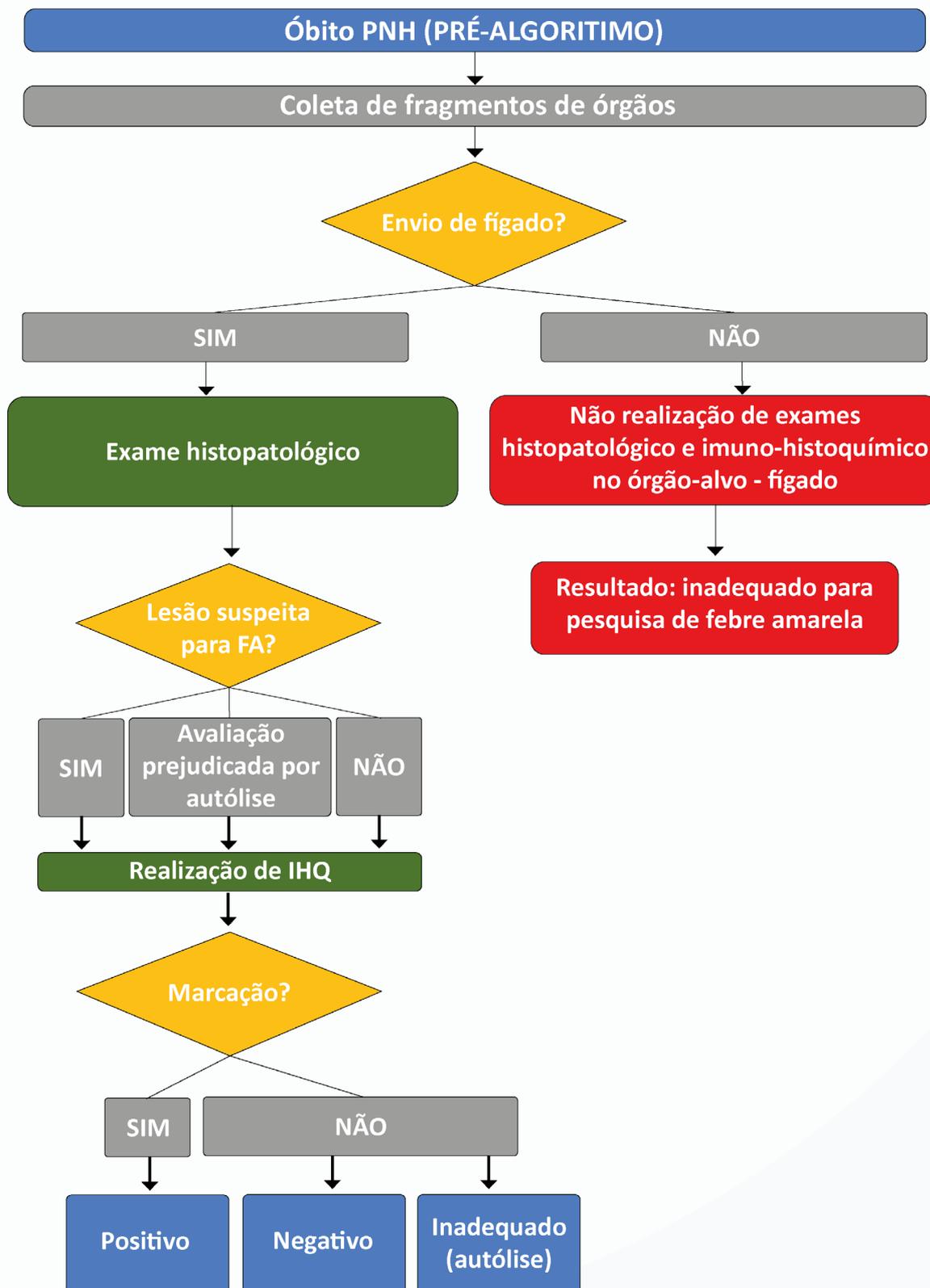
Para a análise da eficiência do algoritmo diagnóstico foi estabelecida seleção de 400 casos, sendo 200 relatórios referentes ao período anterior à sua implantação e 200 relatórios ao período posterior. Para atingir a meta proposta foram triados 546 relatórios anatomopatológicos de PNH, com a exclusão de 146 casos. Os critérios definidos para a seleção dos casos para este estudo foram o envio obrigatório de fígado conservado em formalina 10% para análise histopatológica, com autólise de discreta à ausente, possibilitando a adequada avaliação morfológica das alterações microscópicas e a realização de exame de RT-qPCR em amostra de fígado fresco congelado.

Foram verificadas e analisadas as informações relativas ao gênero de primata não humano, caracterização histopatológica e imuno-histoquímica dos fragmentos de fígado representados, providos pelo Centro de Patologia, e os resultados de teste molecular por RT-qPCR, providos pelo Centro de Virologia, ambos do IAL.

Algoritmo

No período anterior à implantação do algoritmo diagnóstico para FA, todas as amostras de fígado de PNH recebidas no Centro de Patologia eram submetidas obrigatoriamente às análises histopatológica, para caracterização morfológica das alterações teciduais em nível microscópico e imuno-histoquímico, para pesquisa de antígenos do vírus amarelo nos tecidos, independente dos tipos de alterações encontradas pelo exame histopatológico. Apenas nos casos em que fragmentos de fígado não eram encaminhados, realizava-se o exame histopatológico dos tecidos enviados, mas o caso era considerado inadequado para pesquisa do vírus, não se procedendo à investigação imuno-histoquímica. O fluxo diagnóstico seguido nesse período está demonstrado da [Figura 1](#).

Figura 1. Fluxo diagnóstico de amostras de PNH para a vigilância de FA no Centro de Patologia do Instituto Adolfo Lutz, em período anterior à implantação do algoritmo diagnóstico em 2019.



Análise de algoritmo diagnóstico de febre amarela em amostras de primatas não humanos encaminhadas ao Centro de Patologia do Instituto Adolfo Lutz
 Ervedosa TB, Navas-Suárez PE, Machado EF, Figueiredo KB, Sequetin M, D'Agostini TL et al.

Por meio do algoritmo, as amostras de fígado passaram a ser triadas pelo padrão de alterações teciduais microscópicas. E aquelas que foram compreendidas pelo escopo de lesões causadas pelo vírus da febre amarela foram encaminhadas para pesquisa de antígenos do vírus por exame complementar imuno-histoquímico. A Tabela 1 ilustra os achados histopatológicos suspeitos.

Com a implantação do algoritmo, definiram-se quatro categorias para as amostras de primatas não humanos, as quais estão ilustradas na [Figura 2](#).

Tabela 1. Lesões histológicas observadas em infecção pelo vírus da FA em PNH.

Achados histológicos suspeitos	
Achados clássicos	Hepáticos: necrose/apoptose hepatocitária, mediozonal a panlobular maciça com presença de corpúsculos apoptóticos hipereosinofílicos (Councilman-Rocha Lima).
Achados frequentes	Hepáticos: escassez de infiltrado inflamatório, predominantemente mononuclear; esteatose macro e microgoticular, em especial a de padrão moruliforme. Baço: depleção linfóide.
Achados ocasionais	Hepáticos: hemorragia e hemossiderose. Rim: necrose tubular aguda, material proteináceo intratubular. Pulmão: hemorragia intra-alveolar.

Figura 2. Fluxo diagnóstico de FA em PNH após implantação de algoritmo em 2019 no Centro de Patologia do Instituto Adolfo Lutz.



Análise de algoritmo diagnóstico de febre amarela em amostras de primatas não humanos encaminhadas ao Centro de Patologia do Instituto Adolfo Lutz
 Ervedosa TB, Navas-Suárez PE, Machado EF, Figueiredo KB, Sequetin M, D'Agostini TL et al.

Análise estatística

Os resultados dos exames histopatológicos, imuno-histoquímicos e de RT-qPCR das amostras frescas foram tabulados e analisados. Foram calculados os seguintes índices de performance: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia do conjunto de análises laboratoriais utilizadas para pesquisa de febre amarela nos períodos pré e pós-algoritmo, por meio do programa MedCalc Software. Já o valor Kappa de concordância com o resultado molecular de RT-qPCR foi obtido pelo software GraphPad, San Diego, California (EUA), cujo resultado foi considerado como padrão-ouro. Para cálculo de performance e concordância foram considerados, no período pré-algoritmo: positivos os casos com IHQ positiva e negativos com IHQ negativa. No pós-algoritmo: positivos os casos com IHQ positiva e negativos os casos com histologia não sugestiva de febre amarela e casos com IHQ negativa.

Para o tempo necessário para a liberação dos resultados, calculou-se a significância estatística com base nas medianas de cada período, através do teste estatístico de Wilcoxon, pelo programa MedCalc Software.

RESULTADOS

No período anterior à implantação do algoritmo diagnóstico para FA em PNH, as amostras analisadas foram representadas pelos seguintes gêneros: 77% (154/200) *Callithrix*, 9,5% (19/200) *Alouatta*, 5% (10/200) *Sapajus*, 0,5% (1/200) *Callicebus*; em 8% (16/200) o gênero não foi identificado.

Após a análise histopatológica, a investigação laboratorial de todos os casos foi complementada por exame imuno-histoquímico, com 4% (8/200) de resultados positivos para antígenos do vírus. O exame molecular de RT-qPCR foi positivo em 5% (10/200) dos casos. Houve excelente concordância entre os resultados dos exames histopatológico e imuno-histoquímico e o resultado de RT-qPCR ($\kappa = 0.884$, IC 95%: 0.724 a 1.000). Esse fluxo de investigação apresentou a seguinte performance: 80% de sensibilidade (IC 95%: 44,39% a 97,48%), 100% de especificidade (IC 95%: 98,08% a 100,00%), valor preditivo positivo (VPP) de 100%, valor preditivo negativo (VPN) de 98,96% (IC 95%: 96,49% a 99,70%) e acurácia de 99% (IC 95%: 96,43% a 99,88%).

No período posterior, em 2019, as amostras analisadas foram representadas pelos seguintes gêneros: 76% (152/200) *Callithrix*, 12,5% (25/200) *Alouatta*, 5% (10/200) *Sapajus*, 0,5% (1/200) *Callicebus* e 0,5% (1/200) *Ateles*; em 5,5% (11/200) o gênero não foi identificado. Nesse momento, 17% (34/200) dos casos apresentaram lesões suspeitas

para febre amarela e foram encaminhados para exame imuno-histoquímico. Os demais casos (83%; 166/200) não apresentaram lesões suspeitas e foram concluídos.

Foram positivos para FA por imuno-histoquímica 8,8% (3/34) dos casos, enquanto o exame molecular de RT-qPCR, realizado em todas as amostras, foi positivo em 2% (4/200). Houve excelente concordância ($\kappa = 0,855$, IC 95%: 0,573 a 1.000) entre os resultados do conjunto de exames realizados e o resultado do exame molecular. Após o algoritmo, houve a seguinte performance: 75% de sensibilidade (IC 95%: 19,41% a 99,37%), 100% de especificidade (IC 95%: 98,14% a 100,00%), VPP de 100%, VPN de 99,49% (IC 95%: 97,29% a 99,91) e acurácia de 99,5% (IC 95%: 97,25% a 99,99). Os índices de performance do conjunto de análises laboratoriais utilizadas antes e depois da implantação do algoritmo está compilado na Tabela 2. A estimativa de prevalência da doença no período analisado se manteve constante.

O tempo de investigação laboratorial nos períodos anterior e posterior à implantação do algoritmo, desde a chegada da amostra na recepção do IAL até a liberação do resultado no Sistema Interno de Gerenciamento Hospitalar (SIGH), foi representado por mediana de 17 (de 5 a 52) e 13 dias (de 2 a 34), respectivamente ($p < 0,0001$).

As amostras excluídas da análise do algoritmo foram representadas em 10,4% (57/546) de casos com moderado a marcante grau de autólise hepática, para os quais a análise imuno-histoquímica foi positiva em 3,5% (2/57), com confirmação por exame molecular. Os demais exames foram considerados inadequados e a análise molecular foi negativa.

Tabela 2. Performance do conjunto de análises laboratoriais utilizados antes e após a implantação do algoritmo

	Pré-algoritmo	Pós-algoritmo
Coefficiente de concordância Kappa das análises laboratoriais com o resultado RT-qPCR	$\kappa = 0,884$ (IC 95%: de 0,724 a 1.000)	$\kappa = 0,855$ (IC 95%: de 0,573 a 1.000)
Sensibilidade	80% (IC 95%: 44,39% a 97,48%)	75% (IC 95%: 19,41% a 99,37%)
Especificidade	100% (IC 95%: 98,08% a 100,00%)	100% (IC 95%: 98,14% a 100,00%)
Valor preditivo positivo	100%	100%
Valor preditivo negativo	98,96% (IC 95%: 96,49% a 99,70%)	99,49% (IC 95%: 97,29% a 99,91%)
Acurácia	99% (IC 95%: 96,43% a 99,88%)	99,5% (IC 95%: 97,25% a 99,99%)
Mediana do tempo para liberação de laudos em dias*	17	13

* $p < 0,0001$.

DISCUSSÃO

A vigilância de epizootias é um componente importante de programas de prevenção e controle de doenças de relevância para a saúde pública, sendo útil na detecção precoce e ação em tempo adequado, no monitoramento e na avaliação de intervenções.¹⁶ Sua adequada execução exige coleta constante e sistemática, análise, interpretação de dados e disseminação integrada dos resultados obtidos para agentes responsáveis pelas ações de prevenção e controle de doenças.^{17,18}

Em um programa de vigilância de doenças infecciosas, o exame histopatológico representa uma ferramenta valiosa, consistindo na avaliação microscópica da morfologia tecidual, o que permite a identificação de anormalidades. Dessa forma, caracteriza-se como exame de triagem, em que a identificação de padrões de injúria conduz ao diagnóstico ou à determinação de suspeitas etiológicas.¹⁴ Para determinados agentes infecciosos, a confirmação de suspeitas pelo exame histopatológico necessita de complementação por outros testes, sendo os mais utilizados na rotina diagnóstica os exames imuno-histoquímicos e moleculares por PCR.^{13,14}

O Brasil apresenta uma diversidade de gêneros de primatas não humanos, dentre os quais há diferença na susceptibilidade à infecção pelo vírus da febre amarela e óbito por falência hepática aguda. O gênero *Alouatta* é o mais susceptível ao óbito por essa infecção viral, observando-se no exame histopatológico do fígado um espectro completo de lesões, como necrose e apoptose de hepatócitos, com presença de corpúsculos de Councilman-Rocha Lima, esteatose macro e microgoticular e hemorragia. Outros gêneros que também se apresentaram susceptíveis e desenvolveram lesões hepáticas similares foram *Callicebus* e *Sapajus*. O gênero *Callithrix* foi o grupo com maior amostragem no Instituto Adolfo Lutz durante o surto de FA de 2017. No entanto, foi o que apresentou menor proporção de casos positivos e menor carga viral, em comparação com o gênero *Alouatta*, além de ser o principal grupo com animais positivos discordantes, caracterizados pela detecção do vírus por PCR, porém com ausência de lesões histológicas e de detecção de antígeno viral por imuno-histoquímica no tecido hepático.¹²

A sensibilidade, tanto no período pré como no pós-algoritmo, pode ter sido afetada pela ocorrência de casos positivos discordantes. Por fim, no grupo excluído devido à autópsia destacou-se a presença de casos com antígeno detectável, mostrando a importância da realização da IHQ em tecidos nessa condição.

Com os resultados obtidos, portanto, a implantação de um algoritmo diagnóstico para febre amarela em PNH no Centro de Patologia IAL demonstrou ser uma alternativa

interessante por manter capacidade diagnóstica equiparável ao período anterior à sua implantação, ao mesmo tempo em que reduziu significativamente a quantidade de exames imuno-histoquímicos solicitados, o custo e o tempo dispendidos para conclusão da investigação laboratorial. Isso permitiu o redirecionamento de tempo e recursos para investigação de outras doenças de interesse em saúde pública e para a conservação da fauna silvestre, um aspecto importante no contexto de atuação em saúde. Para qualidade na aplicação do algoritmo, ressalta-se a importância de equipe multidisciplinar que inclua patologistas veterinários com conhecimento em patologia de animais selvagens, especialmente primatas não humanos.¹⁴

CONCLUSÃO

O algoritmo diagnóstico apresentou performance semelhante ao modelo previamente aplicado, mostrando-se apto para compor a rotina diagnóstica de febre amarela em PNH. Como benefícios, reduziu-se a quantidade de exames imuno-histoquímicos solicitados e o tempo de liberação de relatórios de investigação para que a vigilância epidemiológica da CCD/SES-SP possa realizar as ações preventivas e de controle deste agravo em tempo oportuno.

REFERÊNCIAS

1. Franco O, organizador. A história da febre amarela no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 1969.
2. Bonadio, G. O pioneirismo brasileiro no combate à febre amarela. ASBRAP. 1997;4:59-69.
3. Vasconcelos, PFC. Febre amarela (yellow fever). Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2003;36(2):275-93.
4. Costa ZGA, Romano APM, Elkhoury ANM, Flannery B. Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil. RPAS. 2011;55(61), 11-26.
5. Ministério da Saúde. Guia de vigilância de epizootias em primatas não humanos e entomologia aplicada à vigilância da febre amarela. Brasília (DF); 2017.
6. Pan American Health Organization. Control of yellow fever - field Guide. Washington; 2005.
7. Almeida MAB, Cardoso JC, dos Santos E, da Fonseca DF, Cruz LL, Faraco FJC, et al. Surveillance for

- yellow fever virus in non-human primates in Southern Brazil, 2001-2011: a tool for prioritizing human populations for vaccination. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2014; 8(3):1-7.
8. Moreno ES, Spinola R, Tengan CH, Brasil RA, Siciliano MM, Coimbra TLM, et al. Epizootias de febre amarela em primatas não humanos no estado de São Paulo, Brasil, 2008-2009. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*. 2013; 55(1), 45-50.
 9. The International Union for Conservation of Nature. Global primate biodiversity [internet]. Washington (DC); 2022, 1 Apr. [acesso em 15 jul 2021]. Disponível em: http://www.primate-sg.org/primare_diversity_by_region/
 10. Fialho MS, Printes RC, Almeida MAB, Laroque PO, Santos E, Jerusalinsky L. Avaliação do impacto da epizootia de febre amarela sobre as populações de primatas não humanos nas unidades de conservação do Rio Grande do Sul, Brasil. *Biotemas*. 2012; 25(3):217-25.
 11. Secretaria de Estado da Saúde (SC). Programa de Vigilância e Controle da Febre Amarela em Santa Catarina. Florianópolis (SC); 2020.
 12. Fernandes NCCA, Guerra JM, Díaz-Delgado J, Cunha MS, Saad LC, Iglezias SD, et al. Differential yellow fever susceptibility in new world nonhuman primates, comparison with humans, and implications for surveillance. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(1):47-56.
 13. Gupta E, Bhalla P, Khurana N, Singh T. Histopathology for the diagnosis of infectious diseases. *Indian J Med Microbiol*. 2009;27(2):100-6.
 14. Santos ALM, Nagamori FO, Jesus IP, Ferreira CSS., Nascimento PM, Silva SA, et al. Estudo descritivo: histopatologia e imuno-histoquímica para a detecção de patógenos em amostras de fauna selvagem recebidas pelo Instituto Adolfo Lutz, Brasil [internet]. *BEPA*. 2021;18:1-12. Disponível em: https://www.saude.sp.gov.br/resources/ccd/homepage/bepa/edicoes-2021/edicao_205-_janeiro.pdf
 15. Cartun RW, Taylor CR, Dabbs DJ. Techniques of immunohistochemistry: principles, pitfalls, and standardization. In: Dabbs DJ. *Diagnostic Immunohistochemistry – Theranostic and genomic applications*. Philadelphia (EUA): Elsevier; 2019. p 1-2.
 16. Thacker SB. Surveillance. In: Gregg MB, organizador. *Field epidemiology*. 2º ed. New York: Oxford University Press; 2002. p 26-50.
 17. Nsubuga P, White ME, Thacker SB, Anderson MA, Blount SB, Broome CV et al. Public health surveillance: a tool for targeting and monitoring interventions. In: Jamilson DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB et al., editors. *Disease control priorities in developing countries*. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development/New York: Oxford University Press; 2006. p 997. Chapter 53.
 18. Thacker S, Berkelman R. Public health surveillance in the United States. *Epidemiol Rev*. 1998;10:164-90.

Histórico

Recebimento

30/06/2022

Aprovação

19/07/2022

Publicação

19/07/2022

Como citar

Brasil Ervedosa T, Enrique Navas-Suárez P, Ferreira Machado E, dos Santos Cirqueira C, Paixão de Jesus I, de Carvalho J, Bolsachini Figueiredo K, Sequetin Cunha M, del Castillo Saad L, Lang D'Agostini T, Fernandes Spinola R, Mariotti Guerra J, Coelho Couto de Azevedo Fernandes N, Albergaria Ressio R. Análise de algoritmo diagnóstico de febre amarela em amostras de primatas não humanos encaminhadas ao Centro de Patologia do Instituto Adolfo Lutz. Bepa [Internet]. 19º de julho de 2022 [citado 30º de dezembro de 2022];19:1-26. Disponível em: <https://periodicos.saude.sp.gov.br/BEPA182/article/view/37902>

Acesso aberto



Análise de algoritmo diagnóstico de febre amarela em amostras de primatas não humanos encaminhadas ao Centro de Patologia do Instituto Adolfo Lutz
Ervedosa TB, Navas-Suárez PE, Machado EF, Figueiredo KB, Sequetin M, D'Agostini TL et al.