

9 Vacina febre amarela (atenuada) – VFA

9.1 Introdução

Na última década, a febre amarela silvestre (FAS) tem se apresentado com um padrão epizootico-epidêmico, manifestando-se como uma doença reemergente em novas áreas do território brasileiro, fora da área considerada endêmica (região Amazônica e Centro-Oeste e Estado do Maranhão). Neste período foi observada uma expansão da circulação viral no País, demonstrando a presença do vírus amarílico nas regiões oeste de Minas Gerais, sul da Bahia, bem como no Estado de São Paulo e no Rio Grande do Sul.

A VFA é altamente imunogênica (confere imunidade em 95% a 99% dos vacinados) e tem sido utilizada para a prevenção da doença desde 1937. Em humanos, a melhor evidência da eficácia vacinal está baseada no acompanhamento da situação epidemiológica, que demonstra a redução na incidência de casos após a introdução da vacina.

É reconhecidamente uma das vacinas mais eficazes e seguras, entretanto, eventos adversos graves e até fatais têm sido notificados e estão relacionados à disseminação do vírus vacinal.

A frequência de notificações de eventos adversos relacionados à VFA em campanhas de imunização tem sido maior que na rotina, particularmente em áreas onde a vacina não era realizada anteriormente. É reconhecido que essas estratégias de vacinação em massa constituem situação potencialmente favorável ao aumento da percepção de risco em relação às vacinas, podendo, também, existir aumento de erros programáticos.

9.2 Descrição do produto

Pó liofilizado injetável composto por vírus vivo atenuado da febre amarela cepa 17DD ou equivalente, cultivado em ovos embrionados de galinha. Contém sacarose, glutamato, sorbitol, gelatina bovina, eritromicina e canamicina. Diluente água para injeção.

9.3 Precauções gerais e contraindicações

9.3.1 Precauções gerais

- Nos casos de doenças agudas febris moderadas ou graves recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.
- Indivíduos infectados pelo HIV, assintomáticos e com imunossupressão moderada, de acordo com a contagem de células CD4.
- Nutrizes ou lactantes amamentando crianças abaixo dos 6 meses de idade, a vacinação deve ser evitada, ou postergada até a criança completar 6 meses de idade. Na impossibilidade de adiar a vacinação, deve-se apresentar a mãe opções para evitar o risco de transmissão do vírus vacinal pelo aleitamento materno, tais como: previamente à vacinação praticar a ordenha do leite e manter congelado por 28 dias, em *freezer* ou congelador, para planejamento de uso durante o período da viremia, ou seja, por 28 dias ou, pelo menos por 15 dias após a vacinação. Caso a ordenha não seja possível, encaminhar a mãe à rede de banco de leite humano.
- Primovacinação de indivíduos com 60 anos e mais.

- A administração da VFA em indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico ou com outras doenças de etiologia potencialmente autoimunes deve ser avaliada caso a caso, tendo em vista a possibilidade de imunossupressão.
- Pacientes que tenham desencadeado doença neurológica de natureza desmielinizante (SGB, Adem e esclerose múltipla) no período de seis semanas após a aplicação de dose anterior da VFA. Tal recomendação baseia-se em dados de literatura para a vacina *influenza*.
- Pacientes transplantados de células tronco hematopoiéticas (medula óssea) devem ser avaliados caso a caso, considerando o risco epidemiológico. Caso se decida pela vacinação, deve ser respeitado o prazo mínimo de 24 meses após o transplante.

9.3.2 Contraindicações

- Crianças menores de 6 meses de idade.
- Pacientes com imunodepressão de qualquer natureza.
- Pacientes infectados pelo HIV com imunossupressão grave, com a contagem de células CD4 <200 células/mm³ ou menor de 15% do total de linfócitos para crianças menores de 6 anos.
- Pacientes em tratamento com drogas imunossupressoras (corticosteroides, quimioterapia, radioterapia, imunomoduladores).
- Pacientes submetidos a transplante de órgãos.
- Pacientes com imunodeficiência primária.
- Pacientes com neoplasia.
- Indivíduos com história de reação anafilática relacionada a substâncias presentes na vacina (ovo de galinha e seus derivados, gelatina bovina ou outras).
- Pacientes com história pregressa de doenças do timo (miastenia gravis, timoma, casos de ausência de timo ou remoção cirúrgica).
- Gestantes. A administração deve ser analisada caso a caso na vigência de surtos.

9.4 Eventos adversos

Eventos adversos associados à VFA podem ocorrer como reações locais e sistêmicas, estas últimas variando de moderadas a graves, inclusive com óbito.

Para conhecimento das definições de casos, reporte-se ao Capítulo 23.

9.4.1 Reações locais

A VFA é administrada pela via subcutânea e a manifestação mais frequentemente referida é a dor no local de aplicação (4% em adultos, e um pouco menos em crianças pequenas), de curta duração (primeiro e segundo dias depois da aplicação), autolimitada e de intensidade leve ou moderada.

Notificação e investigação

Notificar as reações locais graves, bem como os casos de abscesso e “surtos” de reações locais que podem estar relacionados ao lote vacinal e/ou ao erro de técnica (erros de imunização).

Conduta

- Tratamento sintomático ou específico segundo indicação do caso.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

9.4.2 Manifestações sistêmicas

Manifestações gerais

Febre, cefaleia e mialgia têm sido os eventos mais frequentemente relatados após a VFA. A combinação dos três sintomas foi atribuível à VFA em aproximadamente 4% dos primovacinados e em menos de 2% dos indivíduos revacinados, nos três primeiros dias após a vacinação.

A elevação limitada e reversível de enzimas hepáticas, sem manifestações clínicas, nas duas primeiras semanas após a vacinação foi relatada por alguns autores, porém a hipótese de que a VFA induz a formas leves de dano hepático não foi confirmada em estudos posteriores.

Notificação e investigação

Estes eventos sistêmicos não graves devem ser notificados e investigados se detectados acima do esperado (“surto”).

Conduta

- Medicamentos sintomáticos e observação.
- Não há contraindicação para doses subsequentes.

Eventos adversos graves e VFA (EAG-VFA)

Os eventos adversos graves incluem as reações de hipersensibilidade, doença neurológica aguda (encefalite, meningite, doenças autoimunes com envolvimento do sistema nervoso central e periférico) e doença viscerotrópica aguda (infecção multissistêmica generalizada, semelhante às formas graves da doença).

No Brasil, no período de 2007 a 2012, a incidência de EAGs relacionados à vacina febre amarela foi de 0,42 casos por 100 mil doses administradas.

Reações de hipersensibilidade associadas à vacina febre amarela

Anafilaxia e manifestações alérgicas são eventos raros e podem ocorrer como reação a qualquer um dos componentes da vacina.

De acordo com a OMS, em boletim epidemiológico publicado em 2008, a frequência estimada de reações tais como *rash*, urticária e asma foi de um caso para 130 mil a 250 mil doses distribuídas e para as reações anafiláticas foi de 0,8 por 100 mil doses distribuídas.

No Brasil, em estudos de pós-comercialização, a taxa de anafilaxia foi de 0,023 casos por 100 mil doses aplicadas, para o período de 1999 a 2009.

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos.

Conduta

- Tratamento sintomático (ver Capítulo 24).
- Há contraindicação para doses subsequentes.
- Em situações de risco elevado para febre amarela, os indivíduos com história de hipersensibilidade leve ou moderada ao ovo de galinha e seus derivados devem receber a VFA em serviços capacitados para o atendimento de reações de hipersensibilidade aguda.

Doença neurológica aguda associada à vacina febre amarela (DNA-VFA)

A doença neurológica aguda (DNA) associada à VFA surge de uma a quatro semanas após a aplicação e, em geral, tem bom prognóstico. Cefaleia intensa e prolongada é um sintoma frequente e pode ocorrer na fase inicial após a vacinação, sendo ainda um sinal de alerta para possíveis complicações.

Tanto o sistema nervoso central como o periférico podem ser acometidos. De maneira geral, as complicações neurológicas relacionadas à VFA podem ser causadas diretamente pela invasão do vírus vacinal no sistema nervoso central ou pelas reações inflamatórias e desmielinizantes, representadas por manifestações autoimunes nas quais, anticorpos e/ou células T produzidas em resposta à vacina causam lesão ao sistema nervoso central e periférico.

As manifestações causadas diretamente pelo vírus vacinal são denominadas doenças neutrópicas, podendo acometer o encéfalo e as meninges e levar a um quadro de encefalite e/ou meningite. As afecções desmielinizantes podem acometer tanto o encéfalo quanto as raízes nervosas, causando, respectivamente, a encefalomielite aguda disseminada (Adem) ou a síndrome de Guillain-Barré (SGB).

A frequência estimada de doença neurológica varia entre 0,4 e 0,8 casos para cada 100 mil doses distribuídas. No Brasil, os casos de DNA-VFA notificados ao SIEAPV, no período 2007 a 2012, foram de 116 casos, ou seja, 0,2 casos por 100 mil doses aplicadas.

As manifestações clínicas dos eventos adversos neurológicos causados pela vacinação são variadas e assemelham-se àquelas comumente verificadas entre os indivíduos não vacinados. Febre, cefaleia, alterações do nível de consciência e rigidez de nuca podem estar presentes nos pacientes com meningoencefalite asséptica. A paralisia flácida, simétrica e ascendente é um sintoma comumente encontrado nos pacientes com SGB. Convulsões, alterações da consciência e desordens motoras (hemiplegia, ataxia, entre outras) também podem estar presentes nos pacientes com Adem.

Os eventos adversos neurológicos relacionados à VFA são classificados segundo os níveis de certeza em: possíveis, prováveis e confirmados, de acordo com critérios específicos definidos pela OMS e disponíveis para consulta no Anexo E (página 246).

Notificação e investigação

Notificar e investigar todos os casos. Salienta-se que as notificações podem chegar por intermédio do sistema de vigilância das meningites, devendo ser investigadas em caso de relação temporal com a vacinação contra a febre amarela.

Conduta

- O tratamento deve ser conduzido por profissional médico treinado de acordo com o recomendado para cada situação clínica.
- A investigação clínica e laboratorial é a mesma que deve ser realizada entre os pacientes que apresentem estas condições clínicas que não estão relacionadas à VFA.
- Há contraindicação para doses subsequentes.

Doença viscerotrópica aguda associada à vacina febre amarela (DVA-VFA)

De acordo com o Brighthon Collaboration Viscerotropic Disease Working Group a doença viscerotrópica aguda associada à vacina febre amarela (DVA-VFA) é definida como uma disfunção aguda de múltiplos órgãos que ocorre após a vacinação.

Sua gravidade varia desde sintomas leves até um quadro grave de falência de múltiplos órgãos e óbito e a doença é resultante da replicação e da disseminação do vírus 17D ou 17DD demonstrada por estudos virológicos em amostras de necropsia dos pacientes vacinados.

A presença do vírus ou partículas virais em tecidos pode ser detectada usando técnicas de isolamento viral, RT-PCR e imuno-histoquímica (IH). A cepa vacinal pode ser detectada no sangue, por cultura viral ou amplificação do RNA viral, por intermédio da reação de cadeia de polimerase-transcriptase reversa (RT-PCR). A viremia ocorre normalmente após a primeira dose de vacina, não se repetindo nas doses subsequentes (reforço), tendo sido demonstrada acontecendo geralmente nos primeiros três a sete dias após a vacinação. O pico da viremia é menor de 1.000 PFU/mL. Estes dados se constituem importante instrumento para estabelecer os níveis de certeza de causalidade entre a vacina e a doença viscerotrópica.

O quadro histológico e imuno-histoquímico (HI) não se diferenciam dos casos da doença causada pelo vírus selvagem. A presença de corpúsculos de Councilman e de necrose média zonal encontrada no fígado dos casos fatais, causados pelo vírus selvagem da febre amarela e pelo vírus vacinal, é semelhante. O teste IH tem como limitação o uso de anticorpo policlonal que reage tanto com o vírus selvagem quanto com o vírus vacinal. Portanto, devido à falta de especificidade para o vírus vacinal, os testes de IH e histopatologia devem ser interpretados levando em consideração a possibilidade de exposição ao vírus selvagem durante o período de vacinação (como residir ou ter história de deslocamento para áreas epidêmicas ou endêmicas de febre amarela dez dias antes do início dos sintomas).

Estudos complementares não demonstraram mutação significativa no genoma viral nem viscerotropismo quando inoculados em modelos animais. Estes achados reforçaram a hipótese de se tratar de suscetibilidade individual relacionada com uma resposta idiossincrásica ao vírus vacinal. A presença ou ausência de anticorpos específicos para vírus da febre amarela (IgM ou IgG), não tem correlação ou valor preditivo para determinar causalidade entre a vacina febre amarela e caso de DVA.

Em boletim epidemiológico publicado em 2008, a OMS divulgou que a frequência estimada para doença viscerotrópica foi de 0,3 a 0,4 casos por 100 mil doses distribuídas de vacinas.

No Brasil, no período de 2007 a 2012, o risco de doença viscerotrópica aguda relacionada à vacina febre amarela (DVA-VFA) foi de 21 casos, ou seja 0,04 casos por 100 mil doses administradas.

Em 2009, durante a campanha de vacinação no Estado de São Paulo a frequência de DVA-VFA foi de 0,31 casos por 100 mil doses aplicadas e no Rio Grande do Sul, a frequência observada foi de 0,11 por 100 mil doses aplicadas.

Em março de 2010, o Brighton Collaboration identificou 60 relatos publicados e não publicados de DVA-VFA na Ásia, Austrália, Europa e américas do Norte e do Sul. Todos os casos ocorreram em primovacinados. As vacinas eram de diferentes subcepas do vírus 17D e produzidas por diversos fabricantes. O intervalo entre a vacinação e o início dos sintomas foi, em média, de três dias (variando de um a oito dias); o intervalo entre a vacinação e o óbito foi de dez dias (variando de sete a 30 dias).

Os sintomas iniciais de DVA-VFA são inespecíficos, incluindo febre, cefaleia, astenia, mialgia, artralgia, náusea, vômito, diarreia e dor abdominal semelhantes às manifestações da doença febre amarela. Com a progressão da doença, pode ocorrer icterícia, trombocitopenia, elevação de transaminases hepáticas, bilirrubinas totais e creatinina. O quadro mais grave é caracterizado por hipotensão, hemorragia, insuficiência renal aguda e insuficiência respiratória. Manifestações menos frequentes incluem rabdomiólise e coagulação intravascular disseminada.

O tratamento para a DVA-VFA é de suporte. Não existe terapia específica. Mais de 60% dos casos relatados foram fatais.

A DVA-VFA é classificada segundo os níveis de certeza em: possíveis, prováveis e confirmados de acordo com critérios específicos definidos pela OMS disponíveis para consulta no Anexo F.

Notificação e investigação

Notificar *imediatamente* ao setor de vigilância epidemiológica do município e/ou do estado, por telefone, fax e correio eletrônico.

Investigar todos os casos suspeitos: indivíduos com pelo menos dois dos seguintes eventos clínicos, nos 30 dias após a administração da VFA: febre persistente, hemorragia e/ou icterícia, hipotensão ou choque.

Conduta

- Trata-se de emergência médica a ser tratada em unidades de terapia intensiva.
- A investigação clínica e laboratorial nesses casos é imperiosa e fundamental para elucidação do diagnóstico etiológico já que o quadro clínico tem múltiplas causas.
- Há contraindicação para doses subsequentes.

9.5 Classificação de eventos adversos graves associados à VFA, segundo a causalidade

Os casos de doença neurológica aguda (DNA) e de doença viscerotrópica aguda (DVA) relacionados à VFA são classificados segundo os níveis de certeza em: *possíveis/suspeitos, prováveis e confirmados*, de acordo com critérios específicos definidos pela OMS.

9.5.1 Doença neurológica aguda associada à VFA – DNA-VFA

A doença neurológica associada à VFA pode ser causada pela invasão direta do vírus vacinal (neurotrópica) ou autoimune.

O paciente enquadra-se na definição de caso *nível 1* de acordo com os critérios específicos, definidos pela OMS, para classificação da doença neurológica aguda relacionada à VFA.

A. Doença neurotrópica

1. Caso suspeito: é considerado caso suspeito de doença neurotrópica aguda associada à VFA quando:
 - a. apresenta início dos sintomas entre 1 a 30 dias após a vacinação isolada ou associada a outras vacinas e
 - b. paciente enquadra-se na definição de caso de nível 2a (doença neurotrópica) e
 - c. Ausência de outros diagnósticos diferenciais.
2. Caso provável: é considerado caso provável de doença neurotrópica aguda associada à VFA quando preenche a definição de caso suspeito acompanhado de um ou mais dos parâmetros a seguir:
 - a. isolamento do vírus vacinal em sangue (após sete dias da vacinação) **ou**
 - b. concentração viral no soro maior que 3 log₁₀ pfu/mL, colhido em qualquer dia após vacinação.
3. Caso confirmado: é considerado caso confirmado de doença neurotrópica aguda associada à VFA quando preenche a definição de caso suspeito acompanhado de um ou mais dos parâmetros:
 - a. detecção no LCR (líquor) de anticorpos IgM específicos para febre amarela **ou**
 - b. isolamento do vírus vacinal 17 DD em líquido **ou**
 - c. amplificação do vírus vacinal 17 DD em líquido.

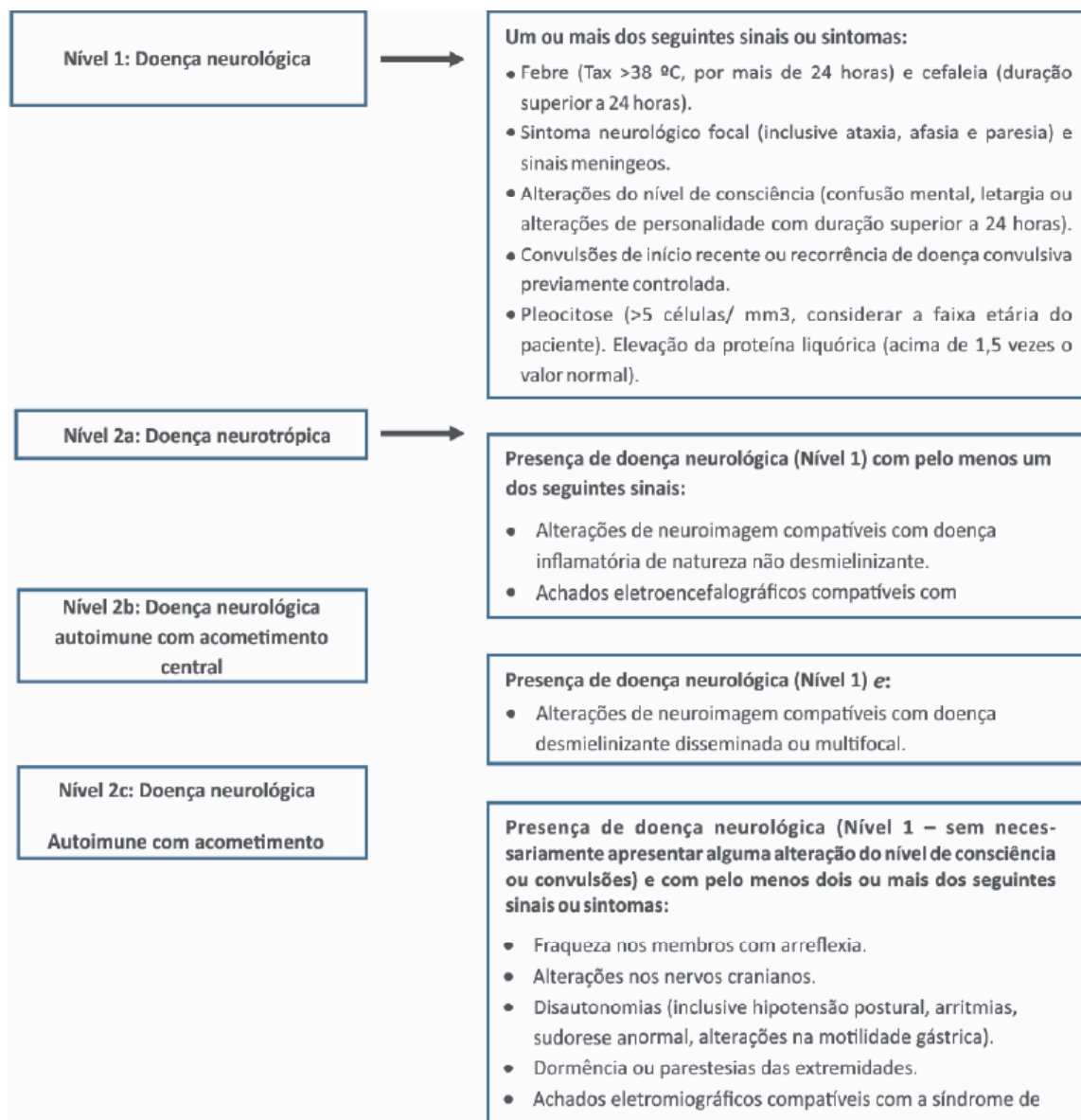
B. Doença neurológica autoimune associada à VFA

1. Caso suspeito de doença neurológica autoimune com envolvimento do *sistema nervoso central*: é considerado caso suspeito quando:
 - a. apresenta início dos sintomas (descritos nos – níveis 1 e 2a) entre 1 a 30 dias após a vacinação isolada ou relacionada a outras vacinas **e**
 - b. paciente enquadra-se na definição de caso de nível 2b (doença neurológica) **e**
 - c. ausência de outros diagnósticos após investigação.
2. Caso provável de doença neurológica autoimune com envolvimento do *sistema nervoso central* é considerado caso provável quando um caso preenche a definição de caso suspeito e recebeu a vacina febre amarela aplicada **isoladamente** e não associada a outras vacinas.
3. Caso suspeito de doença neurológica autoimune com envolvimento do *sistema nervoso periférico* é considerado caso suspeito quando:
 - a. apresenta início dos sintomas como descritos acima entre 1 a 30 dias após a vacinação isolada ou associada a outras vacinas **e**
 - b. paciente enquadra-se na definição de caso de nível 2c (doença autoimune com envolvimento do sistema nervoso periférico) **e**
 - c. ausência de outros diagnósticos após investigação.
4. Caso provável de doença neurológica autoimune com envolvimento do *sistema nervoso periférico*: é considerado caso provável quando:
 - a. um caso preenche a definição de caso suspeito **e**
 - b. recebeu a vacina febre amarela aplicada **isoladamente** e não associada a outras vacinas.

9.5.2 Doença viscerotrópica associada à vacina febre amarela (DVA – VFA)

1. Caso suspeito: é considerado caso suspeito de doença viscerotrópica associada à VFA quando:
 - a. apresenta início dos sintomas entre 1 a 30 dias após a vacinação isolada ou associada a outras vacinas **e**
 - b. paciente enquadra-se na definição de caso de nível 2 da doença viscerotrópica, com evidência de disfunção hepática **e**
 - c. ausência de outros diagnósticos após investigação.
2. Caso provável: é considerado caso provável de doença viscerotrópica associada à VFA quando preenche a definição de caso suspeito acompanhado de um ou mais dos parâmetros a seguir:
 - a. histopatologia compatível com febre amarela (presença de necrose médio zonal, corpúsculos de Councilman);
 - b. isolamento no sangue do vírus vacinal 17DD, (>7 dias após vacinação);
 - c. concentração no sangue do vírus vacinal 17DD, excedendo a $3 \log^{10}$ PFU/mL, em qualquer dia, após a vacinação.
3. Caso confirmado: é considerado caso confirmado de doença viscerotrópica associada à VFA quando preenche a definição de caso suspeito acompanhado de um ou mais dos parâmetros:
 - a. presença de antígeno específico do vírus da febre amarela em tecidos, demonstrado pela imuno-histoquímica (IH);
 - b. isolamento do vírus vacinal 17DD em tecidos;
 - c. amplificação do RNA do vírus 17DD em de tecidos.

9.5.3 Critérios específicos para a classificação da doença neurológica aguda associada à VFA (DNA/VFA) (OMS, 2008)



9.5.4 Critérios específicos para a classificação da doença viscerotrópica aguda associada à VFA (DVA/VFA) (OMS, 2008)

