

NOTA TÉCNICA 17/04/2017

Febre amarela

Autores: Argus Leão, Juarez Cunha, Isabella Ballalai e Flávia Bravo

Esta nota foi originalmente publicada em 23 de janeiro de 2017 e atualizada nos dias 20 de fevereiro e 17 de abril.

Introdução

Doença infecciosa febril aguda, causada por um arbovírus da família *Flaviviridae*. A transmissão se dá pela picada de mosquitos infectados, em dois ciclos epidemiológicos descritos:

- Silvestre: no Brasil, participam deste ciclo os vetores dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes*. Os macacos (primatas não-humanos) são os principais reservatórios do vírus, e o homem é considerado hospedeiro acidental neste ciclo.
- Urbano: os principais vetores são do gênero *Aedes*; único hospedeiro é o homem, mas não se registram casos de febre amarela transmitida em ciclo urbano desde o ano de 1942.

O período máximo de incubação descrito é de 15 dias, mas em geral de 3 a 6 dias. Seis dias, inclusive, é o período de quarentena que indivíduos não vacinados devem permanecer quando viajam para países onde a vacina é exigida, segundo o Regulamento Sanitário Internacional.

A suscetibilidade à doença é universal e a infecção natural promove resposta imune duradoura, provavelmente até o fim da vida.

Clinicamente a doença é dividida em duas fases:

- A primeira, também chamada de “período de infecção” se manifesta com sintomas inespecíficos, em geral mais leves: febre, calafrios, dores pelo

corpo, prostração, náuseas e vômitos. Cerca de 90% dos pacientes tem melhora progressiva, mas os restantes 10%, após curto período de alívio dos sintomas (que dura algumas horas até 2 dias), evoluem para a segunda fase descrita a seguir;

- “Período toxêmico”: pode haver reaparecimento da febre, mas o que mais marca esta fase são os sintomas decorrentes de insuficiência hepática (icterícia, aumento das transaminases podendo atingir níveis de dezenas de milhares, alterações do coagulograma, com sangramentos em quaisquer sítios, plaquetopenia e hipoglicemia); e de insuficiência renal (oligoanúria, proteinúria, uremia – que piora ainda o prognóstico em pacientes com sangramentos ativos). Esta fase tem letalidade variável, cerca de 50% no Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde de 1980 a 2016.

Para fins de diagnóstico, existem disponíveis exame de PCR (Reação em Cadeia de Polimerase), que deve ser realizado em amostras coletadas do 1º ao 5º dia de sintomas, ou exame de sorologia por Mac ELISA, em amostras a partir do 6º dia do início de sintomas.

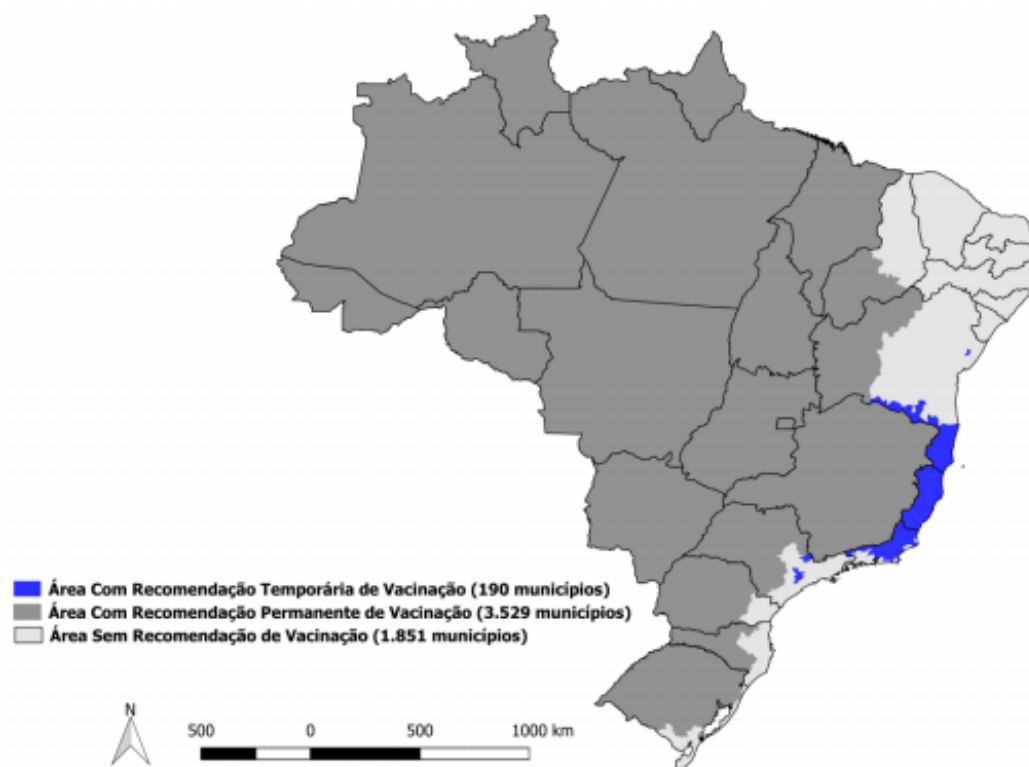
Não há tratamento específico para a febre amarela, devendo este ser baseado em suporte avançado de vida: o paciente grave demanda atenção com altos níveis de complexidade: por vezes internação em leito de terapia intensiva com monitorização invasiva, rotina laboratorial frequente, hidratação venosa vigorosa, transfusões de hemoderivados diversos e hemodiálise precoce.

Epidemiologia

A maior parte do território do país é considerada região endêmica ou área de transição. Excetuam-se as regiões contidas na grande faixa litorânea desde o Piauí até o Rio Grande do Sul (com extensão variável em direção ao continente, em alguns estados).

Com a ocorrência de casos em Minas Gerais, Espírito Santo, São Paulo, Bahia

e Rio de Janeiro, foram definidas novas áreas de vacinação chamadas de áreas de recomendação temporária, dividindo o país em áreas com recomendação da vacina, com recomendação temporária e sem esta recomendação, conforme mapa abaixo atualizado em 12/04/2017.



Fonte: Ministério da Saúde.

<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/abril/13/COES-FEBRE-AMARELA-INFORME-36-Atualizacao-em-12abril2017.pdf>

A ocorrência de epizootias em macacos é um sinal de circulação viral, e serve como sentinela para ocorrência em humanos, particularmente em bolsões de indivíduos não vacinados.

Epizootias têm sido registradas em vários estados do Brasil nas últimas semanas e meses, com destaque para os estados de Minas Gerais, Espírito Santo, São Paulo, Rio de Janeiro e Bahia. Nestas mesmas regiões, foram



notificados casos suspeitos de febre amarela silvestre em humanos. Muitos foram confirmados, outros ainda estão em investigação e outros descartados.

Não há até o momento evidências de reurbanização da febre amarela no Brasil, razão essa que justifica a introdução da vacinação somente nas regiões de risco e não vacinação universal no país.

Como são informações muito dinâmicas, o Ministério da Saúde emite informes epidemiológicos semanais, que podem ser acessados em:

<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/619-secretaria-svs/l1-svs/27300-febre-amarela-informacao-e-orientacao>.

Vacinação

A forma de proteção mais eficaz contra a febre amarela é a vacinação, importante ferramenta na eliminação da febre amarela urbana do país. Outras medidas, como combate aos vetores também são importantes, mas de difícil execução e, portanto, pouco práticas. Recomenda-se a proteção individual com o uso de repelentes e telas anti-mosquitos, entre outros cuidados, como fundamentais para a prevenção também de outras arboviroses no Brasil (dengue, chikungunya e zika).

No Brasil estão disponíveis duas vacinas: a produzida por Biomanguinhos – Fiocruz, utilizada pela rede pública e a produzida pela Sanofi Pasteur, utilizada pela rede privada. Ambas compostas de vírus vacinal amarelo vivo atenuado cultivado em ovo de galinha.

A vacina produzida por Biomanguinhos apresenta em sua formulação a presença de gelatina bovina, eritromicina, canamicina, cloridrato de L-histidina,



L-alanina, cloreto de sódio e água para injeção. Já a da Sanofi Pasteur contém: lactose, sorbitol, cloridrato de L-histidina, L-alanina e solução salina.

Ambas tem perfis de segurança e eficácia semelhantes, estimados em 95%.

Recomendações

- Para residentes em áreas com recomendação para vacinação (mesmo que temporária) e para indivíduos que se deslocam para estas áreas: vacinar todos entre 9 meses a 59 anos de idade, desde que não apresentem contraindicação.
- Para indivíduos em viagens para países que exigem a vacinação, segundo o Regulamento Sanitário Internacional: vacinar todos entre 9 meses a 59 anos de idade, pelo menos 10 dias antes da viagem, desde que não apresentem contraindicação. Nesses casos, e também para pessoas com idade acima de 60 anos, deve-se emitir o certificado de isenção da vacinação contra febre amarela com a justificativa da isenção, documento esse que permite a entrada de não vacinados nos países que exigem o CIVP de pessoas provenientes de regiões endêmicas.
- Para indivíduos residentes em áreas onde há casos de epizootias (febre amarela em macacos) ou casos da doença em humanos e para indivíduos que se deslocam para estas áreas: vacinar todos entre 9 meses e 59 anos de idade, desde que não apresentem contraindicação.

Precauções

Alguns grupos devem ser vacinados apenas quando expostos a risco de infecção pelo vírus da febre amarela. Nestes casos, o médico deve avaliar os riscos (possibilidade de se infectar versus possibilidade de evento adverso

grave) e os benefícios para seu paciente (Quando o risco de se infectar é maior que o risco de evento adverso grave).

Nutrizes - O vírus vacinal da febre amarela é transmitido pelo leite. Portanto é como se estivéssemos vacinando o bebê. Dessa forma, visto a vacina ser contraindicada para menores de 6 meses pelo risco de encefalite causada pelo vírus vacinal, mulheres amamentando menores de 6 meses não devem se vacinar. Exceção a essa regra ocorre quando o risco da mulher adoecer existe e, nesse caso, a amamentação deve ser interrompida por 10 dias e sob orientação do pediatra para que o desmame não prejudique a criança.

Gestantes - Vacinas atenuadas são de risco teórico para o feto, apesar de não haver na literatura médica relato de qualquer malefício ao feto, deve-se evitar a vacinação. No entanto, em situações de surto, quando o risco de adoecer existe, a gestante deve ser vacinada.

Pessoas com 60 anos ou mais - Estudos indicam que pessoas com 60 anos ou mais têm mais chances, ainda que pequenas, de apresentarem eventos adversos graves, especialmente quando vacinados pela primeira vez. No entanto, em situações de surtos, o benefício da imunização pode ser superior aos riscos de reações. Cabe ao médico definir o que é melhor para o paciente.

Pessoas vivendo com HIV/Aids sem imunodepressão – Quando avaliado pelo médico e não houver risco para o paciente (CD4, viremia, entre outros critérios), devem ser vacinados.

Contraindicações

- Crianças abaixo de 6 meses de idade.
- Indivíduos infectados pelo HIV, sintomáticos e com imunossupressão grave comprovada por exame de laboratório.



- Pessoas com imunodepressão grave por doença ou uso de medicação.
- Pacientes que tenham apresentado doença neurológica desmielinizante no período de seis semanas após a aplicação de dose anterior da vacina.
- Pacientes submetidos a transplante de órgãos.
- Pacientes com câncer.
- Pessoas 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).

Esquema de doses

Até março de 2017, o Brasil, apesar das evidências apresentadas pela OMS sobre proteção em longo prazo conferida após a aplicação de uma única dose da vacina febre amarela, era o único país a manter o esquema de duas doses, recomendando reforço após 10 anos nas áreas de recomendação ou persistindo o risco epidemiológico para viajantes que se destinam a essas áreas.. Esse posicionamento do Ministério da Saúde baseou-se em publicações internacionais e brasileiras que indicam queda da imunidade contra febre amarela após uma dose, a longo prazo, nos indivíduos que receberam apenas uma dose.

No entanto, devido à expansão da circulação do vírus de febre amarela na América Latina e África, diversos países incluíram a vacina febre amarela na rotina de seus programas de imunização ou realizam campanhas de vacinação. Ocorre que o número de produtores da vacina diminuiu nos últimos 20 anos. Hoje, são 10 produtores sendo que apenas três pré-qualificados pela Organização Mundial de Saúde: Bio-Manguinhos (Brasil), Sanofi - Pasteur (França) e Instituto Pasteur (Senegal).

O crescente registro de casos em nosso país e a necessidade de vacinar nossa população impõe a tomada de decisões de saúde pública que permitam proteger o maior número possível de pessoas e, assim, bloquear os surtos notificados.

Dessa forma, em 05/04/2017, o Ministério da Saúde divulgou novas recomendações de vacinação, em consonância com as recomendações da Organização Mundial da Saúde: *a partir de abril de 2017, dose única da vacina febre amarela será adotada em todo o país para todas as faixas etárias. Portanto, pessoas que já receberam uma dose da vacina, mesmo que há muitos anos, não serão revacinadas, mesmo em situações de risco.*

Importante dizer que essas medidas, adequadas nesse momento para controle da situação epidemiológica que vivemos hoje, podem não ser definitivas e serão revistas pelo Programa Nacional de Imunizações.

Em caso de viagem a países que exigem o CIVP, o Regulamento Sanitário Internacional exige somente uma dose, que também deve ser aplicada pelo menos 10 dias antes da viagem e é considerada válida por toda vida.

Eventos adversos

Entre os eventos locais, dor no local de aplicação ocorre em 4% dos adultos vacinados, evento menos frequente em crianças pequenas, com duração de um ou dois dias, geralmente de intensidade leve a moderada.

Manifestações sistêmicas como febre, dor de cabeça e muscular não são raros, acometendo cerca de 4% dos vacinados pela primeira vez e menos de 2% nas segundas doses. Apesar de muito raros, podem acontecer eventos graves:

- Reações alérgicas;
- Doença neurológica (encefalite, meningite, doenças autoimunes com envolvimento do sistema nervoso central e periférico);

- doença visceral (infecção pelo vírus vacinal causando danos semelhantes aos da doença).

No Brasil, entre 2007 e 2012, a ocorrência destes eventos graves foi de 0,42 caso por 100 mil vacinados. Reações alérgicas como erupções na pele, urticária e asma acontecem com frequência de um caso para 130 mil a 250 mil vacinados. Entre 1999 e 2009, ocorreu anafilaxia na proporção de 0,023 caso para cem mil doses aplicadas. Entre 2007 e 2012, aconteceram 116 casos (0,2 caso em cem mil vacinados) de doença neurológica, principalmente quando se tratava de primeira dose e em idosos. Já a disseminação do vírus vacinal pelos órgãos, chamada “doença viscerotrópica”, neste mesmo período, ocorreu em 21 pessoas (0,04 casos em 100 mil vacinados).

São dados americanos sobre as ocorrências desses eventos: evento adverso neurológico: 1,8 episódios para cada 100 mil doses aplicadas na população com 60 anos ou mais *versus* 0,8 para cada 100 mil doses aplicadas nos menores de 60 anos; visceralização: 1,4 episódios para cada 100 mil doses aplicadas na população com 60 anos ou mais *versus* 0,4 para cada 100 mil doses aplicadas nos menores de 60 anos.

Plano de contingência

Em 05/04/2017, o Ministério da Saúde anunciou um Plano de Contingência que poderá ser adotado se houver necessidade de conter a expansão da doença em novas regiões metropolitanas muito povoadas (como São Paulo, Rio de Janeiro e Salvador): o fracionamento da dose da vacina febre amarela.

A adoção desta medida é uma estratégia já utilizada com sucesso em países como Angola e República do Congo, onde também houve aumento da incidência de casos de febre amarela silvestre e risco de expansão para cidades densamente povoadas e sem recomendação para vacinação de rotina.



Com isso, é possível imunizar um maior número de pessoas em menor prazo, em situações emergenciais.

O fracionamento permite a otimização do frasco de vacina (um frasco pode ser aplicado em cinco vezes mais pessoas), com evidência de proteção por pelo menos um ano - estudo brasileiro demonstrou soroconversão de 97% após 30 dias, em indivíduos que receberam dose fracionada.

A necessidade de revacinação de pessoas que receberam dose fracionada será avaliada posteriormente pelo Ministério da Saúde.

Para fins de atender a exigências internacionais do Certificado de Vacinação (CIVP), a dose fracionada não é aceita.

Referências

1) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. COES – Febre Amarela. CENTRO DE OPERAÇÕES DE EMERGÊNCIAS EM SAÚDE PÚBLICA SOBRE FEBRE AMARELA. INFORME – No 32/2017.

2) World Health Organization. Yellow fever vaccination booster not needed. 17 MAY 2013. GENEVA. Disponível em http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/yellow_fever_20130517/en/ (acesso em 07.04.17).

3) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Febre Amarela. Orientação para profissionais da saúde sobre febre amarela silvestre. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/619-secretaria-svs/l1-svs/27300-febre-amarela-informacao-e-orientacao> (Acesso em 20.03.2017).

4) Governo do Estado do Espírito Santo. Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo. Saúde: exame confirma febre amarela em macaco. Atualizado em 21 jan 2017; acesso em 21 jan 2017. Disponível em: <http://saude.es.gov.br/Not%C3%ADcia/saude-exame-confirma-febre-amarela-em-macaco>



- 5) International Society for Infectious Diseases. ProMED mail. Disponível em: <http://www.promedmail.org/pt>
- 6) Governo do Estado de Minas Gerais. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Informe Epidemiológico da Febre Amarela 20/01. Atualizado em 20 jan 2017; Disponível em: <http://www.saude.mg.gov.br/component/gmg/story/8979-informe-epidemiologico-da-febre-amarela-20-01> acesso em 21 jan 2017.
- 7) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis. Nota Informativa nº 143 / CGPNI/DEVIT/SVS/MS. Recomendações da vacinação contra febre amarela, após declaração da Organização Mundial da Saúde. Brasília, 2014.
- 8) Brasil. Ministério da Saúde. Orientações e indicação de dose única da vacina febre amarela. Nota Informativa no. 94 de 2017/CGPNI/ DEVIT/ SVS/ MST. Brasília, abril 2017.
- 9) Ana Carolina Campi-Azevedo, Christiane Costa-Pereira, Lis R Antonelli, Cristina T Fonseca, Andréa Teixeira-Carvalho, Gabriela Villela-Rezende et al. Booster dose after 10 years is recommended following 17DD-YF primary vaccination. Human Vaccines & Immunotherapeutics Vol. 12 , Iss. 2,2016. Disponível em <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2015.1082693>, (acesso em 10.04.17).
- 10) Collaborative group for studies on yellow fever vaccines, Duration of post-vaccination immunity against yellow fever in adults. Vaccine 32 (2014) 4977–4984.
- 11) Reinaldo M. Martins, Maria de Lourdes S. Maia, Roberto Henrique G. Farias, Luiz Antonio B. Camacho, Marcos S. Freire, Ricardo Galler et al. 17DD yellow fever vaccine. A double blind, randomized clinical trial of immunogenicity and safety on a dose-response study. Human Vaccines & Immunotherapeutics 9:4, 1–10; April 2013.
- 12) World Health Organization. Fractional dose yellow fever vaccine as a dose-sparing option for outbreak response. Julho/2016. Disponível em <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246236/1/WHO-YF-SAGE-16.1-eng.pdf>. (acesso 10.04.17).

Entretítulos (open sans 12, negrito. Texto na linha abaixo, sem par)



Texto