



## **NOTA TÉCNICA 23/01/2017**

### **Febre Amarela**

*Colaboração: Argus Leão Araújo*

#### **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, mas 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 referidos 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 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 prognóstico em pacientes com sangramentos ativos). Esta fase é marcada por letalidade variável, no Brasil, em média cerca de 50%, 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 existe 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 para febre amarela. 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). Portanto existem

áreas com recomendação da vacina e áreas sem esta recomendação, conforme mapa abaixo:

Figura 2 – Áreas com e sem recomendação de vacina de febre amarela no Brasil, 2012



Fonte: Guia de Vigilância em Saúde 8ª ed.

A ocorrência de epizootias em macacos pode ser sinal de circulação viral, e sentinela para ocorrência de casos em humanos, particularmente em bolsões de indivíduos não vacinados ou que receberam apenas 1 dose da vacina (esquema incompleto, considerando as recomendações do Ministério da Saúde).

Várias epizootias aconteceram em estados do Sudeste nas últimas semanas e meses, com destaque para o estado de São Paulo (São José do Rio Preto, Ibirá, Jaboticabal, Potirendaba, Pindorama, Adolfo, Catanduva, Monte Alto, Cajobi, Severínia e Catiguá), o estado do Espírito Santo (confirmados em Colatina e Irupi; outros diversos municípios da Zona da Mata capixaba, principalmente os que fazem fronteira com Minas Gerais) e Minas Gerais (regiões das macrorregionais de Governador Valadares, Manhumirim, Teófilo Otoni e Coronel Fabriciano). Nestas mesmas regiões do estado de MG, já foram identificados casos suspeitos e prováveis (exames iniciais com



resultado positivo) em humanos: segundo última atualização da Secretaria de Estado da Saúde (20/01), já houve 272 casos suspeitos (47 confirmados), com 71 óbitos (25 confirmados). No estado de São Paulo houve dois óbitos confirmados em 2016: em março no município de Bady Bassit e em dezembro em Ribeirão Preto. No Espírito Santo ainda não há confirmação em humanos: existem 11 casos suspeitos e 1 óbito em investigação. Todos procedentes de zonas rurais. Não há até o momento evidências de reurbanização da febre amarela no Brasil.

## **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 amarílico vivo atenuado cultivado em ovo de galinha e podem conter em sua formulação sacarose, glutamato, sorbitol, gelatina bovina, eritromicina, canamicina, cloridrato de L-histidina, L-alanina, cloreto de sódio e água para injeção. A eficácia estimada dessas vacinas é de 95%.

## **Recomendações**

A vacina é recomendada nas seguintes situações:



1. Rotineiramente, para todos os residentes das áreas com recomendação para vacinação;
2. Para indivíduos que se deslocam para estas áreas;
3. Em viagens para países que exigem a vacinação, segundo o Regulamento Sanitário Internacional.

### **Contraindicações e precauções**

- 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.
- Mulheres amamentando crianças abaixo de 6 meses de idade. Se a vacinação não puder ser adiada até o bebê completar 6 meses, a mãe deve realizar, antes da vacinação, a ordenha do leite e manter congelado por 28 dias, em freezer ou congelador, para uso durante 28 dias (no mínimo 15 dias), período em que há risco de transmitir o vírus vacinal pelo leite e contaminar o bebê.
- 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).
- Em princípio há contraindicação para gestantes, mas a administração deve ser analisada de acordo com o grau de risco, por exemplo, na vigência de surtos.

A vacinação de indivíduos a partir de 60 anos deve ser evitada, a menos que haja alto risco de infecção.



## Esquemas de doses

### 1. Nas áreas brasileiras com recomendação de vacinação:

- **Rotina:** duas doses - aos 9 meses e aos 4 anos de idade;
- **Pessoas não vacinadas na rotina ou em atraso com esquema de duas doses:** devem se vacinar a qualquer momento:
  - **Crianças menores de 4 anos:** aplicar a primeira dose a partir dos 9 meses e segunda dose aos 4 anos, respeitando intervalo mínimo de 30 dias entre elas;
  - **Pessoas a partir de 5 anos de idade, que receberam a primeira dose da vacina antes de completar 5 anos:** aplicar a segunda dose, com intervalo mínimo de 30 dias entre elas;
  - **Pessoas a partir de 5 anos de idade, que nunca foram vacinadas ou sem comprovante de vacinação:** aplicar a primeira dose da vacina e depois de 10 anos, a segunda;
  - **Pessoas com 60 anos ou mais que receberam a primeira dose há mais de 10 anos, que nunca foram vacinadas ou sem comprovante de vacinação:** faixa etária com maior risco de eventos adversos, portanto apenas aplicar a primeira dose após avaliação médica do risco-benefício e agendar segunda dose depois de 10 anos; para a revacinação não é necessária avaliação médica;
  - **Pessoas de qualquer faixa etária que receberam duas doses da vacina são consideradas**



**adequadamente imunizadas**, não sendo recomendadas outras doses.

2. Para viajantes para áreas com recomendação de vacinação uma dose deve ser aplicada até 10 dias antes da viagem. Se o risco persistir uma segunda dose está indicada após a primeira. 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.

**3. Em situações de surto e portanto alto risco epidemiológico, como ocorre em regiões do leste mineiro, é recomendável adiantamento da vacinação ou até ampliação dos grupos** vacinados, situações que devem ser avaliadas individualmente:

- **Crianças de 6 a 9 meses incompletos de idade:** aplicar uma dose da vacina, que não será considerada válida para fins de rotina da vacinação (menor eficácia, interferência de anticorpos maternos), devendo a criança receber outras duas doses conforme calendário do PNI, e sempre respeitando intervalo mínimo de 30 dias entre a dose acima referida e a dose dos 9 meses de idade;
- **Crianças e adultos previamente imunizados:** antecipar a segunda dose (com intervalo mínimo de 30 dias).
- **Gestantes:** considerar aplicação de uma dose após criteriosa avaliação médica do risco-benefício; se a gestante não reside, mas pretende viajar para áreas de risco, tentar ao máximo abolir ou adiar a viagem, antes de recomendar a vacinação;
- **Nutrizes:** após sexto mês de vida da criança, a nutriz já pode receber a vacina; antes disso, visto os riscos de eliminação do vírus vacinal pelo leite materno para lactentes que ainda não podem receber a vacina, a nutriz deve tentar adiar a vacinação conforme orientação para as gestantes. Caso não seja possível, o aleitamento deve ser suspenso por período mínimo de 15 dias (ideal 28 dias)



após a vacinação. A nutriz deve ser orientada a ordenhar o leite em quantidade suficiente para o período referido e mantê-lo congelado; se a ordenha não é possível, a nutriz deve ser encaminhada para banco de leite humano.

#### **Considerações importantes:**

- A **idade mínima** para aplicação da vacina é de 6 meses, momento em que pode haver recomendação de vacinar, em situações de surto.
- Não há **idade máxima** para a vacinação, no entanto, pessoas com mais de 60 anos apresentam risco maior da ocorrência de eventos adversos (principalmente quando da primeira dose) e, nesses casos, devem ser vacinadas quando realmente há riscos de infecção pelo vírus da febre amarela.
- Pessoas que receberam a primeira dose há mais de 10 anos, não precisam recomeçar esquema de doses, bastando a aplicação da segunda dose.
- O intervalo mínimo entre duas doses é de 30 dias e pode ser recomendado em situações de surto.

#### **Efeitos e 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 doença nos órgãos, chamada “viscerotrópica”, neste mesmo período, ocorreu em 21 pessoas (0,04 casos em 100 mil vacinados).

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.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde 8ªed. Capítulo 6: Febre Amarela, p. 419-36. Brasília, 2014.



2. World Health Organization. International Health Regulations (2005). 3ª ed. Geneva, 2005. 84p.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Febre Amarela. Situação Epidemiológica / Dados. Atualizado em dez 2016; acesso em 21 jan 2017. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/situacao-epidemiologica-dados-febre-amarela>
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; acesso em 21 jan 2017. Disponível em: <http://www.saude.mg.gov.br/component/gmg/story/8979-informe-epidemiologico-da-febre-amarela-20-01>
7. Sociedade Brasileira de Imunizações SBIm. Calendários de Imunização. Disponível em: <http://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao> . Acesso em 21 jan 2017.
8. 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.

9. U.S. Government. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR. Yellow Fever Vaccine – Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Atlanta, Vol. 59, No. RR-7, 2010. Disponível em:

<https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5907.pdf>

10. U.S. Government. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR. Yellow Fever Vaccine Booster Doses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. Atlanta, Vol64, No. 23, 2015. p. 647-50. Disponível em:

<https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6423.pdf>