



Vacina contra a febre amarela: reações adversas e populações de risco

Yellow fever vaccine: adverse reactions and at-risk populations

Ana Karolina Barreto Berselli Marinho^{1,11}, Aluce Loureiro Ouricuri^{2,11},
Cláudia França Cavalcante Valente^{3,11}, Fátima Rodrigues Fernandes^{4,11}, Gilberto Saciloto^{5,11},
Lorena de Castro Diniz^{6,11}, Mônica de Araújo Álvares da Silva^{7,11}, Antonio Condino Neto⁸,
Norma de Paula M. Rubini⁹, Dirceu Solé¹⁰

RESUMO

A febre amarela é uma doença infecciosa grave causada por um arbovírus e transmitida pelos mosquitos *Haemagogus* (ciclo silvestre) e *Aedes aegypti* (ciclo urbano). Os sintomas mais comuns são febre, calafrios, cefaleia, mialgia e náuseas. Uma parcela dos pacientes desenvolve as formas graves, que podem cursar com insuficiência hepática e renal. A partir de 2014 a febre amarela passou a ser endêmica em áreas extra-amazônicas, tornando-se um grave problema de saúde pública. Por isso, a vacinação contra a febre amarela é essencial para o controle da doença no Brasil, tornando-se a medida mais eficaz, com imunogenicidade superior a 95%. Em relação à segurança, a maioria dos eventos adversos após a vacinação são locais, e os eventos adversos graves, como a encefalite pós-vacinal, são relatados principalmente em idosos e imunossuprimidos. Por se tratar de vacina de vírus vivo atenuado, é recomendada cautela na sua indicação nesses indivíduos. Outra preocupação em relação à segurança se deve ao fato de que, por ser cultivada em ovos embrionados de galinha (maior quantidade de proteínas do ovo), a vacina febre amarela é contraindicada em indivíduos que apresentam história prévia de reação anafilática ao ovo. No entanto, diante do cenário epidemiológico atual, indi-

ABSTRACT

Yellow fever is a serious infectious disease caused by arboviruses and transmitted by *Haemagogus* (wild cycle) and *Aedes aegypti* (urban cycle) mosquitoes. The most common symptoms are fever, chills, headache, myalgia and nausea. A subgroup of patients develops severe forms that can manifest with hepatic and renal failure. As of 2014, yellow fever has become endemic in extra-Amazonian areas, and therefore it is considered a serious public health problem. Vaccination against yellow fever is essential to control the disease in Brazil, and it is the most effective measure, with an immunogenicity above 95%. With regard to safety, most post-vaccination adverse reactions are local, and serious adverse events such as post-vaccinal encephalitis are reported mainly in the elderly and in immunocompromised hosts. Because the yellow fever vaccine is live attenuated, caution is advised in these individuals. Another concern regarding safety is the fact that the vaccine is cultured in embryonated chicken eggs (high amount of egg protein), contraindicating its use in individuals with a history of anaphylactic reaction to egg. However, in view of the current epidemiological scenario, individuals with a history of mild or moderate hypersensitivity to egg may receive the vaccine,

1. Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, SP.
2. Ex-Chefe do Setor de Alergia e Imunologia do Serviço de Pediatria do Hospital Federal dos Servidores do Estado RJ. Coordenadora da Comissão de Imunodeficiências da ASBAI-RJ.
3. Setor de Alergia e Imunologia do Serviço de Pediatria do Hospital Federal dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro, RJ.
4. Serviço de Alergia e Imunologia Clínica, Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo, SP.
5. Clínica Bambina, Guarapuava, PR.
6. Clínica Privada, Goiânia, GO.
7. Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital da Criança de Brasília José Alencar, DF.
8. Departamento de Imunologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo. Coordenador do Departamento Científico de Imunodeficiências da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI).
9. Disciplina de Alergia e Imunologia, Escola de Medicina e Cirurgia, UNIRIO, RJ. Presidente da ASBAI.
10. Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Diretor Científico da ASBAI.
11. Membros do Departamento Científico de Imunizações da ASBAI.

Submetido em: 11/06/2017, aceito em: 28/06/2017.

Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(3):245-56.

víduos com história de hipersensibilidade leve ou moderada ao ovo podem recebê-la seguindo as recomendações de segurança revisadas e sugeridas neste texto. O objetivo deste documento foi revisar as indicações e contraindicações da vacina febre amarela e apresentar uma abordagem prática em situações especiais, com a finalidade de garantir a imunização à população de risco.

Descritores: Vacina, febre amarela, eventos adversos, alergia, imunossuprimidos.

observing the safety recommendations reviewed and suggested in this paper. The objective of this article is to review indications and contraindications of the yellow fever vaccine and present a practical approach in special situations to guarantee immunization of the population at risk.

Keywords: Vaccine, yellow fever, adverse events, allergy, immunosuppressed.

Introdução

A febre amarela é uma doença febril aguda, de curta duração (no máximo 12 dias) e de gravidade variável, cujo agente etiológico é um arbovírus. Tem início súbito, com sintomas gerais como febre, calafrios, dor de cabeça, dor lombar, dores musculares generalizadas, prostração, náuseas e vômitos. A forma grave caracteriza-se por apresentar insuficiência hepática e renal. Em muitos casos, evolui para óbito em aproximadamente uma semana (Brasil, 2002)¹.

A febre amarela continua sendo um importante problema de saúde pública, em particular nas áreas endêmicas. A maior parte do território brasileiro é considerada região endêmica (principalmente a Região Amazônica) ou área de transição. O vírus ocorre em locais de clima tropical, mais comum na América do Sul e África¹. A partir de julho de 2014, a doença voltou a ser endêmica em áreas extra-amazônicas, nos seguintes estados: Goiás, Pará e Mato Grosso do Sul. No mesmo período, foram registradas 49 epizootias (morte em primatas não humanos) nos estados de São Paulo, Goiás, Tocantins, Pará e no Distrito Federal². O surto atual no estado de Minas Gerais ocorreu em áreas de divisa com o Espírito Santo, e há relatos de morte em humanos e de epizootia em alguns municípios. A ocorrência de epizootia em macacos pode ser sinal de circulação viral e sentinela para a ocorrência de casos de febre amarela em humanos³.

O período sazonal de transmissão de febre amarela silvestre (FAS) no Brasil ocorre entre os meses de dezembro a maio. A presença de macacos mortos e/ou doentes é um indicativo de que o vírus da febre amarela pode estar presente no local onde foram encontrados aqueles animais. A identificação de uma epizootia e/ou o isolamento de vírus da febre amarela em mosquitos são eventos com impacto epidemiológico similar ao da detecção de um caso humano. As informações epidemiológicas sobre a situação da

febre amarela no Brasil são muito dinâmicas, e podem ser acessadas no portal do Ministério da Saúde⁴.

A vacinação é a medida de proteção mais eficaz contra este agravo. A vacina confere imunidade individual, sendo necessária cobertura vacinal (CV) de 100% nas áreas com recomendação de vacinação (ACRV), para que a população esteja efetivamente protegida¹.

Os pacientes com alergia alimentar ao ovo, os pacientes com imunodeficiências primárias ou secundárias e os idosos constituem populações especiais que devem ser analisadas de maneira individual no momento de indicar ou contraindicar a vacina contra febre amarela.

É de extrema importância o esclarecimento, para que toda a população esteja devidamente protegida, pois a febre amarela é uma doença de alta letalidade e a decisão de não vacinar um paciente, principalmente em áreas endêmicas e epidêmicas, pode trazer prejuízos enormes à sua saúde¹. Assim, tendo-se a necessidade de aprofundar os conhecimentos e a discussão sobre esse tema, foi elaborada essa revisão cujo objetivo principal é auxiliar o clínico na prática diária.

Vacina contra febre amarela

A vacinação é importante na eliminação da febre amarela urbana do país, pois é a forma de proteção mais eficaz contra a doença. Recomenda-se também a proteção de cada indivíduo pelo uso de repelentes e telas antimosquitos, entre outros (Tabela 1). As medidas de combate aos vetores são importantes, porém, de difícil execução⁵.

A vacinação constitui a principal estratégia de prevenção, e até 2012 todos os países das Américas com áreas enzoóticas haviam incluído a vacina nos programas nacionais de imunização, com a Argentina, Brasil e Panamá recomendando-a somente em áreas de risco potencial⁶.

Tabela 1Medidas de proteção individual - prevenção contra picadas de mosquitos⁵

Medidas
<p>Usar camisas com mangas compridas e calças</p> <p>Ficar em lugares fechados com ar condicionado ou que tenham janelas e portas com tela, para evitar a entrada de mosquitos</p> <p>Dormir debaixo de mosquiteiros, preferencialmente impregnados com permetrina</p> <p>Não usar perfumes durante caminhadas em matas silvestres, pois atraem os mosquitos</p> <p>Usar repelentes com registro oficial. Se usados como orientado, são seguros e eficazes, mesmo na gestação ou amamentação</p> <p>Seguir sempre as orientações de bula</p> <p>Evitar o uso de produtos combinados, como repelente e protetor solar, na mesma formulação</p> <p>Pode haver redução em um terço dos fatores de proteção solar quando utilizado juntamente com o DEET</p> <p>Se for usar protetor solar, aplicá-lo antes da aplicação do repelente</p>
Para crianças
<p>Não usar repelente que tenha o DEET como princípio ativo em menores de 2 anos de idade</p> <p>Os repelentes com icaridina podem ser utilizados em crianças a partir de 6 meses de idade, dependendo da concentração, conforme recomendação em bula</p> <p>Vestir as crianças com roupas que cubram braços e pernas</p> <p>Cobrir berços e carrinhos com mosquiteiro impregnado com permetrina</p> <p>Não aplicar repelente nas mãos das crianças</p> <p>Pode-se utilizar roupas impregnadas com permetrina</p> <p>Não usar produtos com permetrina diretamente na pele</p>

DEET: N,N-dimetil-meta-toluamida.

No Brasil há dois tipos de vacinas disponíveis, a produzida pela Biomanguinhos-Fiocruz, utilizada pela rede pública, e a produzida pela Sanofi Pasteur, utilizada na rede privada. Ambas compostas de vírus vivo atenuado, cepa 17D-204, que apresenta imunogenicidade superior a 95%. As vacinas são cultivadas 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 dose recomendada é 0,5 mL, via subcutânea, a partir de 9 meses de idade³.

A vacina é recomendada nas seguintes situações^{3,5}:

- rotineiramente, para todos os residentes das áreas com recomendação para vacinação com idades entre 9 meses e 59 anos;
- para indivíduos não vacinados, que se deslocam para essas áreas;
- em viagens para países que exigem a vacinação, segundo o Regulamento Sanitário Internacional.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) passou a recomendar que viajantes internacionais que queiram ir aos estados do Rio de Janeiro e São Paulo

tomem a vacina contra a febre amarela, exceto se forem a áreas urbanas das cidades do Rio de Janeiro (RJ), Niterói (RJ), São Paulo (SP) e Campinas (SP). A OMS já havia recomendado a vacinação para todos os habitantes do estado do Espírito Santo e a 69 municípios do sul e sudoeste da Bahia, assim como para todo o território de Minas Gerais (antes do surto deste ano). Segundo o Ministério da Saúde, a rápida expansão da febre amarela no país estaria relacionada à baixa cobertura vacinal em 2016⁶.

Considerações

1. Crianças menores de 2 anos de idade não devem receber a vacina tríplice viral ou a tetravalente (sarampo-rubéola-caxumba-varicela) simultaneamente, devendo aguardar o intervalo mínimo de 30 dias entre essas vacinas e a vacina contra a febre amarela.
2. Em situações de surto em que a vacina é antecipada para os 6 meses de idade, não é considerado vacinação de rotina, devendo ser realizada uma segunda dose aos 9 meses de idade⁷.
3. Em maio de 2014, o Regulamento Sanitário Internacional foi alterado, estendendo a validade do certificado internacional de vacinação contra

a febre amarela dos atuais 10 anos para toda a vida do vacinado. Isso estaria relacionado à forte memória imunológica conferida pela vacina contra a febre amarela cepa 17D. No entanto, são necessários melhores estudos, sobretudo na população pediátrica. Para efeito do Certificado Internacional de Vacinação, a partir de 2017 o Brasil seguirá a modificação já aprovada pelo Regulamento Sanitário Internacional, considerando a vacina febre amarela como de imunidade permanente, sem necessidade de revacinação^{6,8}.

4. 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 situação de risco. Esta medida pode ser modificada posteriormente dependendo da situação epidemiológica da febre amarela³ (Tabela 2).

Eventos adversos pós-vacinais

A vacina febre amarela (atenuada) é uma das vacinas mais eficazes e seguras; entretanto, raramente eventos adversos graves (EAG) e até fatais têm sido notificados, e estão associados à disseminação do vírus vacinal⁹.

A maioria dos eventos adversos pós-vacinais (EAPV) são locais. 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. Manifestações sistêmicas podem se apresentar como febre, cefaleia e mialgia. Eventos adversos graves são raros, e incluem as reações de hipersensibilidade (anafilaxia e manifestações alérgicas), 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 entre 2007 e 2012, a incidência de EAG associados à vacina febre amarela foi de 0,42 casos por 100.000 doses administradas².

Ressalta-se a importância da avaliação pelo serviço de saúde da vacinação nas pessoas com critérios

de precaução ou contraindicação, pois a frequência de notificação de eventos adversos associados à vacina febre amarela tem sido maior nas campanhas do que na rotina, particularmente em áreas onde a vacina não era realizada anteriormente.

Destaca-se a importância de ser observado o protocolo de investigação, diante de uma suspeita de um evento adverso grave. Portanto, os eventos adversos graves observados após a vacinação devem ser informados e notificados imediatamente (em até 24 horas).

Os eventos adversos após a vacinação contra a febre amarela estão descritos na Tabela 3.

Considerações

1. A aplicação da vacina é subcutânea (0,5 mL) e não necessita de cuidados especiais no local da aplicação. A administração é realizada, de preferência, na região do deltoide, na face externa superior do braço. Se o paciente estiver febril, recomenda-se adiar a aplicação.
2. Alguns estudos publicados registraram aumento limitado e reversível de enzimas hepáticas nas duas primeiras semanas de vacinação, sem manifestações clínicas.
3. Outros eventos neurotrópicos relatados são síndrome de Guillain-Barré, paralisia de Bell, mononeurite e doença autoimune com envolvimento de sistema nervoso central ou periférico.
4. A doença viscerotrópica aguda é caracterizada por quadro clínico semelhante à febre amarela selvagem, com febre, astenia, mialgias, icterícia, oligúria, instabilidade cardiovascular, insuficiência renal, insuficiência respiratória, hemorragias e necrose hepática. Todos os casos descritos ocorreram após a primeira dose da vacina^{2,11,12}.

Contraindicações absolutas e relativas: situações especiais

Pacientes com comprometimento do sistema imunológico, tanto por imunodeficiências primárias como secundárias, incluindo a infecção por HIV ou uso de drogas imunossupressoras, apresentam risco aumentado de infecções, e estas, quando ocorrem, são potencialmente mais graves. A imunização se faz necessária para protegê-los das infecções imunopreveníveis ou, pelo menos, diminuir o risco de complicações mais graves e o óbito^{10,11}.

Tabela 2

Orientações para a vacinação contra febre amarela para residentes em áreas com recomendação da vacina ou viajantes para essas áreas^{1,3,8}

Indicação	Esquema
Crianças com 6 a 8 meses de vida (não vacinada)	Não administrar dose considerada válida
Crianças com 6 a 8 meses de vida (vacinada)	Administrar uma dose aos 9 meses
Crianças de 9 meses a 4 anos de vida (não vacinada)	Administrar uma dose
Pessoas a partir de 5 anos de idade, que receberam uma dose da vacina antes dos 5 anos de idade	Não administrar nenhuma dose. Considerar vacinada
Pessoas a partir de 5 anos de idade, que nunca foram vacinadas ou sem comprovante de vacinação	Administrar uma dose da vacina
Pessoas a partir dos 5 anos de idade que foram vacinadas	Não administrar nenhuma dose. Considerar vacinada
Pessoas com 60 anos e mais, que nunca foram vacinadas ou sem comprovante de vacinação	O médico deverá avaliar o benefício/risco da vacinação, levando em conta o risco da doença e o risco de eventos adversos nessa faixa etária e/ou decorrentes de comorbidades
Gestantes vacinadas	Não administrar nenhuma dose. Considerar vacinada
Gestantes não vacinadas	Administrar uma dose em gestante (qualquer período gestacional) que reside em local próximo onde ocorreu a confirmação de circulação do vírus (epizootias, casos humanos e vetores)
Mulheres que estejam amamentando crianças com até 6 meses de idade, vacinadas	Não administrar nenhuma dose. Considerar vacinada
Mulheres que estejam amamentando crianças com até 6 meses de idade, não vacinadas	Administrar uma dose na lactante que reside em local próximo onde ocorreu a confirmação de circulação do vírus. Deve-se suspender o aleitamento materno por 10 dias após a vacinação – procurar o serviço de saúde para orientação sobre o retorno a amamentação
Viajantes	Viagens internacionais: seguir as recomendações do Regulamento Sanitário Internacional (RSI). Viagens para áreas com recomendação de vacina, no Brasil: vacinar, de acordo com as normas do PNI, pelo menos 10 dias antes da viagem, no caso de primovacinação
Pessoas com doença aguda febril	Adiar a vacinação até que o indivíduo tenha se restabelecido*
Mulheres em idade fértil	Orienta-se evitar a gravidez até 30 dias após a vacinação
Doadores de sangue	Aguardar 4 semanas após a vacinação para realizar doação

* Na impossibilidade de adiar a vacinação, como em situações de emergência epidemiológica, vigência de surtos, epidemias ou viagem para área de risco de contrair a doença, o médico deverá avaliar o benefício/risco da vacinação.

Tabela 3

Eventos adversos pós-vacina (EAPV) febre amarela

EAPV	Descrição	Intervalo pós-vacina	Frequência do EAPV	Notificação	Revacinação
Locais	Dor, eritema, endurecimento por 1 a 2 dias	1 a 2 dias	4%	Abscessos ou lesões extensas	Não há contra-indicação
Gerais	Febre, mialgia e cefaleia por 1 a 2 dias	Após 3º dia	4% (2% em revacinação)	Notificar	Não há contra-indicação
Hipersensibilidade	Urticária, sibilos, laringoespasma, edema de lábio, hipotensão, choque	Menos de 2 horas	0,8 casos em 100 mil doses	Notificar	Contraindicada
Encefalite	Febre, torpor, meningismo, paresia, convulsões	7 a 21 dias	0,8 casos em 100 mil doses	Notificar	Contraindicada
Doença viscerotrópica aguda	Síndrome icterico-hemorrágica	Primeiros 10 dias	0,42 casos em 100 mil doses	Notificar	Contraindicada

No entanto, dependendo do risco do paciente adoecer devido à infecção natural, e levando também em consideração o grau de imunossupressão, a vacinação poderá ser recomendada após análise criteriosa e individualizada.

A indicação de vacinas com componentes vivos atenuados em pacientes imunodeprimidos continua sendo um tema controverso. De modo geral, as vacinas atenuadas, como é a vacina contra febre amarela, são contraindicadas em pacientes com imunodeficiências primárias ou secundárias.

De acordo com a nota informativa do Ministério da Saúde de fevereiro de 2017, são consideradas contraindicações para a administração da vacina contra a febre amarela, as seguintes situações:

- crianças menores de 6 meses de idade;
- pacientes com imunossupressão de qualquer natureza;
- pacientes com neoplasia;
- 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, imunobiológicos);
- pacientes submetidos a transplante de órgãos;

- pacientes com história pregressa de doença do timo (timoma, miastenia grave).

Apesar das contraindicações gerais, em algumas situações devemos reconsiderar a administração da vacina contra a febre amarela:

- indivíduos infectados pelo HIV, assintomáticos e com imunossupressão moderada, de acordo com a contagem de células CD4+. Deve-se avaliar o risco/benefício em casos de exposição inevitável ao vírus amarelo em pacientes HIV+ adultos assintomáticos e que tenham contagem de células CD4+ \geq 200 células/mm³. Em crianças infectadas pelo HIV e assintomáticas, maiores de 9 meses e com até 5 anos, deve-se considerar a contagem de células T CD4+ \geq 15% para análise de risco/benefício da vacinação.
- indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou com outras doenças de etiologia potencialmente autoimune devem ser avaliados caso a caso tendo em vista a possibilidade de maior risco de eventos adversos. Na Tabela 4 estão descritas as orientações em relação ao uso de imunobiológicos e vacinas vivas atenuadas como a febre amarela. Deve-se suspender por cinco meias-vidas antes de administrar vacinas vivas atenuadas. Em relação ao Rituximabe, só devemos vacinar após seis meses¹³ (Tabela 4).

Tabela 4

Imunobiológicos utilizados e intervalo de descontinuidade para a vacinação com vacinas de vírus vivos atenuados

Biológico	Indicação	Meia-vida
Infliximabe	DII, AR, SPA, AP, psoríase	9 dias
Etanercepte	AR, AIJ, AP, SPA, psoríase	5 dias
Golimumabe	AR, SPA, AP	14 dias
Certolizumabe	AR	14 dias
Adalimumabe	AR, SPA, AP, DII, psoríase	14 dias
Abatacept	AR, AIJ	14 dias
Belimumabe	LES	21 dias
Ustequinumabe	AP e psoríase	21 dias
Canaquinumabe	CAPS	21 dias
Tocilizumabe	AR, AIJ sistêmica	13 dias

Modificada do Guia de Imunização em Reumatologia SBIm/SBR- Reumatologia 2014-2015¹³.

DII: doença intestinal inflamatória, AR: artrite reumatoide, SPA: espondiloartropatias, AP: artrite psoriásica, CAPS: criopirinopatias,

LES: lúpus eritematoso sistêmico, AIJ: artrite idiopática juvenil.

- pacientes que tenham desencadeado doença neurológica de natureza desmielinizante (Síndrome de Guillain-Barré e esclerose múltipla) no período de seis semanas após a aplicação de dose anterior da vacina febre amarela, devem ser avaliados caso a caso;
- pacientes transplantados com 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;
- imunodeficiências primárias: as contraindicações de vacinas em pacientes com imunodeficiências primárias vão depender do compartimento do sistema imunológico envolvido. Pacientes com defeitos no complemento a princípio podem receber a vacina contra febre amarela. Paciente com imunodeficiências humorais, celulares, combinadas e síndrome bem definidas que cursam com redução de linfócitos T e/ou B não devem receber a vacina contra febre amarela. Os membros saudáveis da família de pacientes com imunodeficiência grave de células T e B devem ser vacinados. Em relação à deficiência de IgA, são necessários estudos que avaliem a segurança em relação à vacina contra a febre amarela^{14,17} (Tabela 5).

Tabela 5

Precauções e contraindicações da vacina febre amarela

Crianças menores de 6 meses de idade

Gestantes

Pessoas com histórico de anafilaxia ao ovo ou a outros componentes da vacina febre amarela

Imunossupressão grave: HIV, neoplasias, doenças congênitas

Transplantados ou em quimioterapia

Uso de drogas imunossupressoras e imunobiológicos

História de doenças do timo (timoma, miastenia gravis)

Lupus eritematoso sistêmico e outras doenças autoimunes

Modificado da Portaria GM/MS n°1533/2016, Diário Oficial da União publicado em 19/08/2016, seção 1, ISSN:1677-7042,160¹⁷.

Deve-se levar em consideração:

1. o uso de doses elevadas de corticosteroide sistêmico (acima de 20 mg/dia) contraindicam a vacinação; porém, o de corticosteroide inalatório não a contraindica;
2. pacientes em uso de corticoides são considerados com potencial de imunossupressão quando recebem altas doses de prednisona (dose \geq 20 mg/dia ou \geq 2 mg/kg/dia ou equivalente) por período maior que 14 dias. Nesse caso, deve-se evitar a administração de vacinas vivas atenuadas por até um mês após a interrupção do tratamento;

3. em idosos, embora raro, a doença viscerotrópica associada à vacina febre amarela pode ocorrer especialmente quando vacinados pela primeira vez. No entanto, durante surtos epidêmicos, o benefício da imunização pode ser superior aos riscos de reações. Cabe ao médico definir o que é melhor para o paciente. Em estudo prospectivo realizado por um Centro de Imunizações em São Paulo, entre 2009 e 2010, foram avaliados os eventos adversos pós vacinação contra febre amarela em indivíduos maiores que 60 anos de idade. Poucos eventos foram relatados, mostrando que a vacinação pode ser segura em idosos desde que uma avaliação clínica criteriosa seja feita em relação a condições de imunossupressão^{17,18}.

Vacina febre amarela e alergia ao ovo

A vacina febre amarela está disponível para uso clínico desde 1930, e já foram aplicadas mais de 540 milhões de doses no mundo. A maioria dos EAPV relatados são dor local, mal-estar, cefaleia, dores musculares e febre baixa em 2 a 5 % dos vacinados, e ocorrem entre o 5° e o 10° dia após a vacinação².

Nos EUA, foram relatados pelo VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*) 938 eventos adversos à aplicação da vacina febre amarela entre 2007 e 2013. Cabe ressaltar que naquele país a vacina não faz parte do calendário vacinal sistemático, e é indicada somente para viajantes que se dirigem a áreas endêmicas de febre amarela. Mais de 90% dos eventos adversos relatados nos EUA foram não graves, sendo a vacina considerada segura. A taxa de ocorrência de anafilaxia foi de 1,3/100.000 doses, sendo maior entre os menores de 18 anos, e foi 2,7/100.000 doses⁶.

Há relatos de que a taxa de EAG à vacina febre amarela seja de 4,7/100.000 doses. No Brasil, no período de 2007 a 2012, a ocorrência de EAG associados à vacina febre amarela foi 0,42/100.000 doses administradas².

Os principais EAG associados à vacina febre amarela são: anafilaxia, doença neurológica associada à vacina febre amarela e a doença viscerotrópica associada à vacina febre amarela. É importante lembrar que qualquer EAG deve ser informado e notificado em até 24 horas após a sua ocorrência^{2,12}.

A anafilaxia é a forma mais grave de reação de hipersensibilidade IgE mediada, envolve mais de um órgão ou sistema e é potencialmente fatal. Os critérios clínicos para o diagnóstico de anafilaxia incluem uma das definições abaixo¹⁹.

1. Doença de início agudo (minutos a horas) com envolvimento da pele e/ou mucosas (urticária, prurido ou rubor facial, angioedema) e comprometimento respiratório (dispneia, broncoespasmo, estridor, redução do pico de fluxo expiratório, hipoxemia) ou redução da pressão arterial/sintomas de disfunção de órgão terminal (síncope, convulsão, incontinência).
2. Duas ou mais das seguintes manifestações que ocorrem em minutos a horas após a exposição a um provável alérgeno: envolvimento de pele/mucosas, comprometimento respiratório; redução da pressão sanguínea ou sintomas associados; sintomas gastrointestinais persistentes (cólicas, vômitos).
3. Redução da pressão sanguínea após exposição (minutos a horas) a um alérgeno conhecido para determinado paciente.

Em relação a vacinas disponíveis no Brasil que contêm ovo, sabemos que a tríplice viral SCR (sarampo, caxumba e rubéola) é cultivada em fibroblastos de galinha, sendo a quantidade de proteína do ovo nela encontrada desprezível (picogramas) e insuficiente para causar uma reação em pacientes alérgicos a ovo².

A alergia a ovo pode ser causa de hipersensibilidade à vacina influenza e febre amarela. A vacina influenza é cultivada em fluido alantoide de ovos embrionados de galinha, podendo conter alguma quantidade de proteína do ovo. No geral, as vacinas influenza comercializadas hoje contêm menos do que 1,2 µg/mL²⁰.

A alergia a ovo já foi considerada uma contraindicação à vacina influenza, mas estudos que incluíram 4.300 indivíduos com história de alergia a ovo, dos quais 650 referiram reação anafilática, mostraram ter boa tolerância à vacina. Hoje a recomendação é que pacientes com anafilaxia a ovo recebam a vacina influenza e permaneçam em observação por 30 a 60 minutos²¹⁻²².

A vacina febre amarela é cultivada em ovos embrionados de galinha. Os embriões são homogeneizados e centrifugados. A vacina não é aquecida em nenhum momento de sua produção, assim quantidades residuais de proteína do ovo podem estar presentes. Níveis variáveis de ovalbumina, entre 0,067 µg/0,5 mL e 2,21 µg/0,5 mL, foram documentados em diferentes lotes de vacinas produzidas pelo mesmo fabricante entre as comercializadas nos EUA e Reino Unido²³.

Além da ovalbumina, podem ser considerados como possíveis causadores de reação de hipersensibilidade à vacina febre amarela: o próprio agente vacinal (vírus vivo atenuado da febre amarela), gelatina bovina, eritromicina, canamicina, látex (sendo estes quatro últimos presentes apenas em algumas apresentações da vacina), e proteína da galinha. A ocorrência de anafilaxia é muito baixa, variando de 0,8 a 1,8 casos /100.000 doses aplicadas^{2,23}.

O questionamento sobre alergia a ovo é considerado adequado para todas as pessoas que irão receber a vacina febre amarela. Devemos lembrar que em crianças sem qualquer história clínica compatível com alergia a ovo e que estejam em introdução da alimentação complementar, não há nenhuma evidência sobre a necessidade de ingestão prévia do ovo à vacinação de febre amarela²¹⁻²³.

Se o indivíduo tem diagnóstico ou suspeita clínica de alergia a ovo, deve ser encaminhado ao alergologista para a realização de investigação de possível sensibilização a ovo pelos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata ou a quantificação de IgE específica sérica (Figura 1). Se o teste for negativo, a vacina será administrada e o indivíduo

mantido sob supervisão por algum tempo. Caso o resultado seja positivo, confirmada a sensibilização a ovo, o paciente será dessensibilizado empregando-se a vacina em doses fracionadas conforme algoritmo sugerido (Figura 2). Tanto o teste quanto a dessensibilização devem ser realizadas sem o uso prévio de medicações (corticosteroides, anti-histamínicos, por exemplo)^{22,24,25}.

Um aspecto importante a ser considerado é se o paciente refere tolerar o ovo cozido ou frito, mas não sabe se tolera o ovo cru. Como a vacina febre amarela não é aquecida em nenhum momento de seu processo de fabricação, mesmo o paciente que tolera o ovo cozido/frito pode apresentar reação à vacina²⁵.

Conduta diante de suspeita de reações alérgicas à vacina febre amarela ou algum de seus componentes

1. Reações locais leves e sintomas constitucionais, como febre, são comuns após vacinação e não caracterizam alergia. Não contraindicam doses futuras.

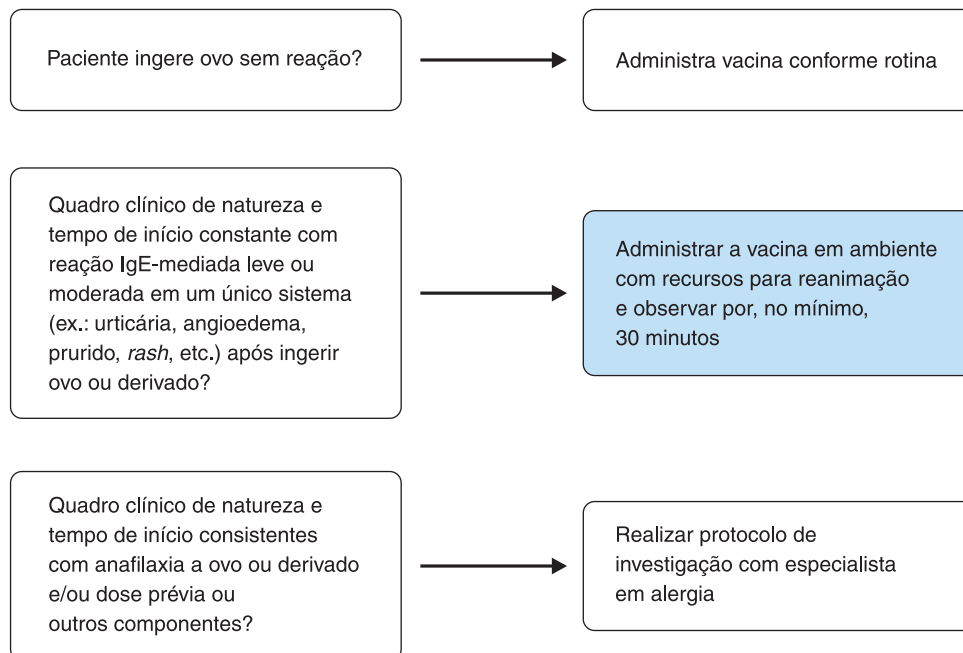


Figura 1
 Algoritmo para condução de casos suspeitos de alergia a ovo e aplicação da vacina febre amarela.
 Adaptado de Kelso et al., 2010²⁰

2. Reação de hipersensibilidade tardia causada por constituintes das vacinas e caracterizada por um nódulo no local da aplicação, é rara e também não contraindica doses futuras.
3. Colher história clínica minuciosa e definir a natureza e o tempo de início de ocorrência dos sintomas após ingestão de ovo e/ou seus derivados. Sintomas inespecíficos como flatulência, cefaleia e mal-estar isolados não caracterizam alergia.

Recomendações para a administração em casos de anafilaxia – algoritmo e doses

A Figura 1 apresenta algoritmo a ser seguido em pacientes com suspeita de história prévia de reação alérgica ao ovo.

Na Figura 2 é proposto um protocolo de investigação e conduta para pacientes com suspeita de alergia ao ovo ou a componentes da vacina febre amarela e que necessitam ser vacinados segundo Muñoz-Cano e colaboradores²⁵.

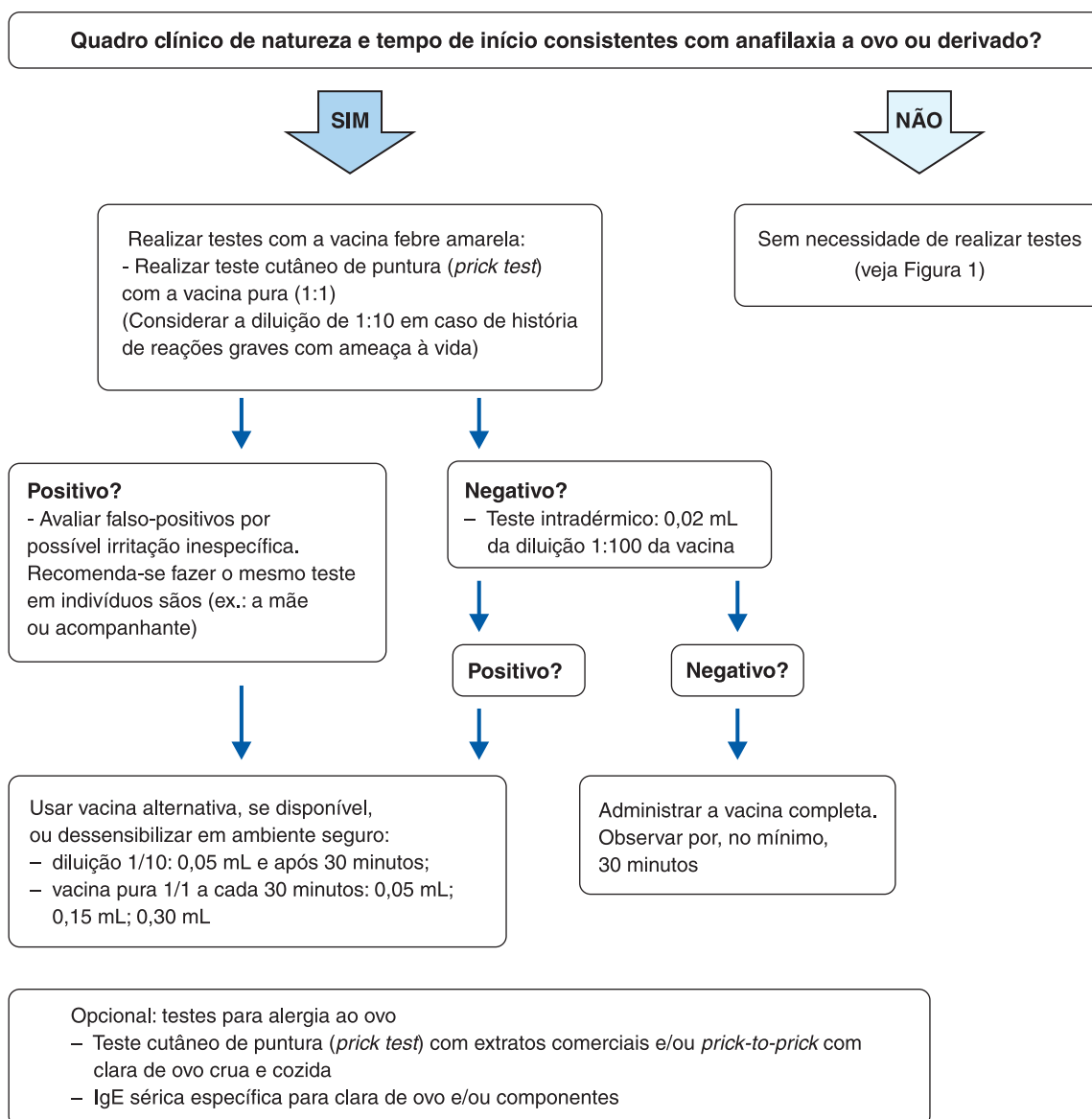


Figura 2

Protocolo de investigação e conduta em pacientes com história de anafilaxia a ovo e/ou derivado que necessitam receber a vacina febre amarela. Adaptado de Muñoz-Cano et al.²⁵

Dentre as vacinas hoje comercializadas no Brasil, somente a produzida por BioManguinhos contém gelatina bovina, eritromicina ou canamicina, por ser embalada em frascos de multidoses. Desta forma, pacientes com história de alergia a algum destes componentes podem receber a vacina produzida pelo laboratório Sanofi Pasteur® que não contém tais componentes².

Considerações finais

A experiência clínica com o uso da vacina febre amarela é vasta no Brasil. Entretanto, publicações são necessárias para avaliar o risco real entre a associação de alergia a ovo e a vacina febre amarela. Talvez, no futuro, possamos chegar às mesmas conclusões já alcançadas sobre o uso da vacina influenza nos pacientes alérgicos a ovo.

Em relação aos indivíduos em outras condições especiais, é importante a avaliação individualizada e criteriosa para não perdermos a oportunidade de vacinação.

No Brasil, a maior parte do território é considerada área endêmica ou área de risco para febre amarela. Segundo a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, de dezembro de 2016 a março de 2017 foram notificados 1.558 casos suspeitos de febre amarela, sendo 424 confirmados. Do total de casos, 259 evoluíram para óbito, sendo a taxa de letalidade da febre amarela nos casos confirmados de 32,2%. Frente a este cenário epidemiológico, temos que ser cautelosos ao contraindicar a vacinação contra a febre amarela, uma doença com alta letalidade e para a qual não há tratamento específico. A vacinação continua sendo a forma eficaz de proteção contra a doença.

Referências

1. 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 /GPNI/DEVIT/SVS/MS. Recomendações da vacinação contra febre amarela, após declaração da Organização Mundial da Saúde. Brasília, 2014.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 3ª ed, Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 250 p.: il.
3. SBIm - Sociedade Brasileira de Imunizações. Nota Técnica 23/01/2017 – Revisada em 17/04/2017 – Febre Amarela. Disponível em www.sbim.org.br. Acessado em 01/06/2017.
4. Brasil. Ministério da Saúde. 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>. Acessado em 02/06/2017.
5. SBI - Sociedade Brasileira de Infectologia. Febre Amarela – Informativo para Profissionais de Saúde (atualizado em 13/02/2017) – disponível em www.infectologia.com.br. Acessado em 01/03/2017.
6. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR. Yellow Fever Vaccine-Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2010; 59(RR-7). Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5907.pdf>. Acessado em 20 de março de 2017.
7. Sociedade Brasileira de Pediatria. Documento Científico. Departamento Científico de Imunizações. Febre amarela: Nota informativa. N° 3, fevereiro de 2017.
8. Ministério da Saúde. Nota Informativa nº 94 de 2017, CGPNI/SVS/MSTDEVI. Orientações e Indicações de dose única da vacina febre amarela. <https://central3.to.gov.br/arquivo/344399/>. Acessado em 24/06/2017.
9. Lindsey NP, Rabe IB, Miller ER, Fischer M, Staples JE. Adverse event reports following yellow fever vaccination, 2007-2013. *J Travel Med*. 2016;23(5):1-6.
10. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, Nicklas RA, Bernstein DI, Blessing-Moore J, et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):25-43.
11. Kelso JM, Greenhawt MJ. Adverse Reactions to Vaccines for Infections Diseases. In: Adkinson NF et al. (ed). *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 8ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.
12. Rafferty E, Duclos P, Yactayo S, Schuster M. Risk of yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease among the elderly: a systematic review. *Vaccine*. 2013;31:5798-805.
13. Guia de Imunizações SBIm/SBR - Reumatologia – 2015-2016 – disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/guia-reumato-sbim-sbr-141014-141205a-web.pdf>.
14. Shearer WT, Fleisher TA, Buckley RH, Ballas Z, Ballow M, Blaese RM, et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):961-6.
15. Martins RM, Maia MLS, Farias RHG, Camacho LAB, Freire MS, Galler R, et al. 17DD yellow fever vaccine. A double blind, randomized clinical trial of immunogenicity and safety on a dose- response study. *Hum Vaccines Immunother*. 2013;9:4,1-10.
16. Martins RM, Maia MLS, Farias RHG, Camacho LAB, Freire MS, Galler R, et al. 17DD yellow fever vaccine. A double blind, randomized clinical trial of immunogenicity and safety on a dose-response study. *Hum Vaccines Immunother*. 2013;9:4,1-10.
17. Guia de Imunização SBIm/ASBAI - Asma, Alergia e Imunodeficiências 2015-2016 - disponível em: <http://sbim.org.br/images/files/guia-sbim-asbai-151110-bx.pdf>
18. Miyaji KT, Luiz AM, Lara AN, do Socorro Souza Chaves T, Piorelli Rde O, Lopes MH, et al. Active assessment of adverse events following yellow fever vaccination of persons aged 60 years and more. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9:277-82.
19. Bernd LAG, Sá AB, Watanabe AS, Castro APM, Solé D, Castro FM, et al. Guia Prático para o manejo da anafilaxia – 2012. *Rev Bras Alerg Imunopatol*. 2012;35:53-70.
20. Kelso JM. Administering influenza vaccine to egg allergic persons. *Exp Ver Vaccines*. 2014;13(8):1049-57.

21. Echeverría-Zudaire LA, Ortigosa-del Castillo L, Alonso-Lebrero E, Álvarez-García FJ, Cortés-Álvarez N, García-Sánchez N, et al. Consensus document on the approach to children with allergic reactions after vaccination or allergy to vaccine components. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(3):304-25.
22. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummell DS, Edwards KM, et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J*. 2016;9(1):32.
23. Smith D, Wong P, Gomez R, White K. Ovalbumin content in the yellow fever vaccine. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(5):794-5.
24. Rutkowski K, Ewan PW, Nasser SM. Administration of yellow fever vaccine in patients with egg allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161(3):274-8.
25. Muñoz-Cano R, Sanchez-Lopez J, Bartra J, Valero A. Yellow fever vaccine and egg allergy: really a problem? *Allergy*. 2010;65(4):533-4.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Ana Karolina B. B. Marinho
E-mail: ana.marinho@hc.fm.usp.br