

# INFORME TÉCNICO

## VACINA CONTRA FEBRE AMARELA

Divisão de Imunização/CVE  
Divisão de Zoonoses/CVE

### INTRODUÇÃO

A febre amarela é uma doença infecciosa endêmica ou enzoótica nas florestas tropicais das Américas e da África, responsável por surtos esporádicos ou epidemias de impacto em saúde pública. O vírus da febre amarela pertence ao gênero Flavivírus da família Flaviviridae e a sua transmissão ocorre em dois ciclos distintos: urbano e silvestre.

No ciclo urbano a infecção ocorre diretamente, a partir da picada do *Aedes aegypti*, sendo o próprio homem infectado propagador do vírus na população. No ciclo silvestre, os mosquitos são transmissores e reservatórios do vírus, ao contrário dos primatas não-humanos (PNH), apenas hospedeiros amplificadores do vírus. Nas Américas, os principais vetores transmissores são: *Haemagogus* e *Sabethes*.

A doença pode se manifestar desde a forma assintomática, oligossintomática, moderada até forma grave e maligna. A letalidade varia de 5% a 10%, mas entre as formas graves pode chegar a 50%. A utilização da vacina contra febre amarela é uma das melhores formas de prevenção da doença.

Considerando-se os casos de febre amarela ocorridos na década de 1950, os casos confirmados em 2000, casos humanos e epizootias em 2008 e a confirmação de nova área de transmissão do vírus de FA em 2009, o Estado de São Paulo mantém uma extensa área geográfica, com recomendação de vacinação contra a FA, predominantemente nas regiões Noroeste e Sudoeste (ver lista [www.cve.saude.sp.gov.br](http://www.cve.saude.sp.gov.br)).

No Brasil, há também uma extensa área de recomendação para vacinação contra febre amarela para o Distrito Federal e vários Estados (Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima, Goiás, Tocantins, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Maranhão e Minas Gerais), bem como parte da Bahia, Piauí, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul (ver lista [www.saude.gov.br/svs](http://www.saude.gov.br/svs)).

Nessas localidades a vacina contra a febre amarela está indicada para os residentes e os viajantes. Nessas regiões, também deve ser intensificadas as ações de vigilância de humanos, epizootias e entomológica como sinal de alerta para a ocorrência da doença.

### **Composição e apresentação**

A vacina contra febre amarela é originária da cepa 17D do vírus da febre amarela, cultivada em ovos embrionados de galinha. A composição de cada dose de 0,5 mL, após reconstituição da vacina produzida por Biomanguinhos/Fiocruz, contém no mínimo 1.000 LD50 do vírus da febre amarela (cepa 17DD), além de sacarose, glutamato de sódio, sorbitol, gelatina bovina hidrolisada, eritromicina e canamicina, sendo o diluente composto de cloreto de sódio e água para injetáveis.

Já a composição de cada dose de 0,5 mL após reconstituição da vacina produzida pela Aventis Pasteur (Stamaril®), contém no mínimo 1.000 LD50 do vírus da febre amarela (cepa 17D204) e lactose, sorbitol, cloridrato de L-histidina, L-alanina e solução salina tampão (cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato dissódico, fosfato monopotássico, cloreto de cálcio e sulfato de magnésio). O diluente é composto de cloreto de sódio e água para injetáveis.

A vacina produzida por Biomanguinhos/Fiocruz tem apresentação de 50, 10 e 5 doses, enquanto a da Aventis Pasteur (Stamaril®) tem apenas a apresentação de 10 doses.

### **Conservação**

Na vacina produzida por Biomanguinhos/Fiocruz a forma liofilizada deverá ser armazenada preferencialmente a  $-20^{\circ}\text{C}$  (em freezer, nível central ou regional) ou entre  $+2^{\circ}\text{C}$  a  $+8^{\circ}\text{C}$ , em geladeira, no nível local. A vacina reconstituída deverá ser mantida, entre  $+2^{\circ}\text{C}$  e  $+8^{\circ}\text{C}$ .

A vacina produzida pela Aventis Pasteur não pode ser congelada. Deve ser armazenada em temperaturas entre  $+2^{\circ}\text{C}$  e  $+8^{\circ}\text{C}$ .

**Reconstituição e prazo de utilização após a reconstituição**

As apresentações de 5 e 10 doses vacina contra febre amarela deverão ser reconstituídas da seguinte maneira:

- Retirar o diluente, que deverá ser colocado em geladeira pelo menos seis horas antes da sua aplicação. Injetar no frasco do liófilo e agitar suavemente, sem deixar que forme espuma de maneira a obter uma suspensão uniforme.

As apresentações de 50 doses deverão ser reconstituídas da seguinte maneira:

- retirar o diluente, que deverá ser colocado em geladeira pelo menos seis horas antes da sua aplicação, retirar 1,0 mL do diluente e injetar pelas bordas, no frasco do liófilo;
- agitar suavemente até a sua completa homogeneização, sem deixar que se forme espuma;
- após a reidratação, aspirar todo o conteúdo do frasco da vacina, utilizando a mesma seringa e injetar no frasco do diluente; e
- agitar suavemente e anotar no frasco o horário da reconstituição.

Laboratório produtor	Enfrascagem	Prazo de utilização após reconstituição
Biomanguinhos/Fiocruz	50 doses	4 horas
Biomanguinhos/Fiocruz	10 doses e 5 doses	6 horas
Aventis Pasteur (Stamaril®)	10 doses	6 horas

**Dose, via de administração, idade de aplicação e esquema vacinal**

Cada dose, após reconstituição, corresponde a 0,5 ml. A via de aplicação da vacina contra a febre amarela do laboratório Biomanguinhos/Fiocruz é a subcutânea. A via de administração preferencial da vacina do laboratório Aventis Pasteur é a subcutânea, no entanto, poderá ser aplicada por via intramuscular.

A idade mínima para vacinação é de 9 meses de idade. O esquema vacinal consiste de uma dose e reforços a cada dez anos. Apenas nas situações de epizootias a idade mínima será de 6 meses de idade (estas situações serão discutidas caso a caso)

**Imunidade e início da proteção**

A vacina confere imunidade a cerca de 90% a 100% dos vacinados e deve ser aplicada dez dias antes da viagem. Os estudos realizados até o momento observaram que cerca de 80% das pessoas vacinadas, mesmo após dez anos da vacinação contra febre amarela, já tinham anticorpos neutralizantes detectáveis no soro. No entanto, o Regulamento Internacional de Saúde estipula que a vacina contra febre amarela deve ser aplicada a cada dez anos.

**Contra-indicações gerais**

A vacina é contra-indicada para crianças menores de 6 meses, portadores de imunodeficiência congênita ou adquirida e neoplasia maligna. Também não deve ser aplicada em pacientes infectados pelo vírus HIV com alteração imunológica (ver item a) e pacientes em terapêutica imunodepressora – quimioterapia, radioterapia, corticóide em doses elevadas (equivalente a prednisona na dose de 2mg/kg/dia ou mais para crianças, ou 20 mg/dia ou mais, para adultos, por mais de duas semanas).

Também não devem ser vacinadas gestantes, salvo em situações de alto risco de exposição (ver item b), e pessoas com história de uma ou mais das seguintes manifestações anafiláticas após dose anterior da vacina ou após ingestão de ovo: urticária, sibilos, laringoespasma, edema de lábios, hipotensão, choque nas primeiras duas horas .

**Observações****Pacientes HIV+ (ver Quadros 1 e 2)**

A aplicação da vacina contra a febre amarela deverá levar em conta a condição imunológica do paciente HIV+ e a situação epidemiológica do local onde a vacinação está sendo indicada. Avaliar o CD4 dos últimos dois exames, preferencialmente os realizados no último ano, sendo o último realizado no máximo há três meses, e que o paciente não tenha atualmente manifestação clínica de imunodeficiência, com ou sem uso de antirretroviral. Para os menores de 13 anos de idade, valorizar preferencialmente o percentual de linfócitos CD4, pois o número absoluto é passível de maiores variações.

Para os pacientes imunodeprimidos graves que desejarem ou necessitarem viajar para áreas de alto risco, aconselhá-los a não realizarem a viagem.

**Quadro 1. Recomendações para vacinação contra febre amarela em crianças HIV+ menores de 13 anos.**

Alteração imunológica	Risco da região Alto	Médio	Baixo
Ausente	Indicar vacinação	Oferecer a vacina*	Não vacinar
Moderada	Oferecer a vacina*	Não vacinar	Não vacinar
Grave	Não vacinar	Não vacinar	Não vacinar

**Quadro 2. Recomendações para vacinação contra febre amarela em adultos e crianças maiores de 13 anos.**

Contagem de CD4	Risco da região Alto	Médio	Baixo
=350 ou = 20%	Indicar vacinação	Oferecer a vacina*	Não vacinar
200-350 ou de 15% a 24%	Oferecer a vacina*	Não vacinar	Não vacinar
< 200 ou < 15%	Não vacinar	Não vacinar	Não vacinar

\*Oferecer a vacina: o médico deverá explicar ao paciente o risco/benefício, levando em conta a possibilidade da não resposta, a ocorrência de eventos adversos e o risco epidemiológico de infecção pelo vírus da febre amarela.

## Gestantes

Considerando-se o possível risco de infecção dos fetos pelo vírus vacinal, a vacina contra a febre amarela está contra-indicada em gestantes, salvo em situações de alto risco de exposição. A vacinação em gestantes deverá ser analisada caso a caso.

## Amamentação

Em 2009, no Estado do Rio Grande do Sul, após a vacinação de cerca de 3 milhões de pessoas contra a febre amarela, foram notificados dois recém-nascidos (RN) que apresentaram encefalite devido à vacinação materna. As mães de ambos os RN residiam na área urbana, sem deslocamento para área rural, e foram vacinadas contra a febre amarela após o nascimento dos seus filhos. Os RN eram amamentados e apresentaram o início dos sintomas, com febre e convulsão, cerca de 8 e 25 dias após a vacinação materna. O diagnóstico foi confirmado devido à presença de IgM reagente para febre amarela no líquido. Os RN tiveram boa evolução.

Em ambos os casos, foi considerado que a transmissão do vírus vacinal ocorreu através do leite materno. Devido à importância do aleitamento e diante da ocorrência

de transmissão do vírus vacinal pelo leite materno, deve-se recomendar o adiamento da vacinação de mães que estão amamentando até a criança completar 6 meses de vida. Na impossibilidade de adiar a vacinação, aconselhar a mãe a fazer ordenha do leite previamente à vacinação, mantendo-o congelado ou no freezer para utilização durante o período de viremia, ou seja, até 14 dias após a vacinação. A mãe também poderá ser encaminhada a um banco de leite humano.

Em situações de alto risco de exposição, a vacinação será analisada caso a caso.

### **Revacinação**

A revacinação é segura e, em geral, é acompanhada de menor frequência de eventos adversos. A revacinação antes de decorridos dez anos da última dose é desnecessária. É importante salientar que nas situações de impossibilidade de comprovação de dose anterior a vacina contra febre amarela deverá ser aplicada novamente.

### **Vacinação de idosos e de portadores de doenças crônicas**

De acordo com a literatura internacional, a primovacinação em pessoas após os 60 anos de idade apresenta maior risco de evento adverso grave. Até o momento, não se sabem os motivos.

Os benefícios da vacinação superam os possíveis riscos, e a vacina não está contra-indicada para quem reside ou vai viajar para áreas de risco. Por isso, é fundamental perguntar se residem ou vão viajar para áreas de risco para febre amarela. As pessoas imunodeprimidas não deverão ser vacinadas, ou seja, a vacina é contra-indicada para quem faz tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia e utiliza corticosteróides em doses elevadas.

As pessoas que fazem tratamento para pressão alta, diabetes ou cardiopatia poderão ser vacinadas.

### **Situações em que se recomenda o adiamento da vacinação:**

- até três meses após o tratamento com imunodepressores ou com corticóides em dose elevada; e
- vigência de doenças febris graves, sobretudo para que seus sinais e sintomas não sejam atribuídos ou mesmo confundidos com os possíveis eventos da vacina.

### **Vacinação simultânea e intervalo entre as vacinas virais atenuadas**

A vacina contra febre amarela poderá ser aplicada simultaneamente, no mesmo dia, com qualquer vacina do Programa Nacional de Imunizações, do Ministério da Saúde:

- nas situações em que as vacinas contra a febre amarela, sarampo, caxumba e rubéola não forem aplicadas no mesmo dia, quando possível, aguardar um intervalo de 15 dias; e
- nas situações em que a vacina contra varicela não puder ser aplicada no mesmo dia que as vacinas contra febre amarela, sarampo, caxumba e rubéola, quando possível, aguardar um intervalo de 28 dias.

### **Eventos adversos**

A vacina contra a febre amarela é bem tolerada. Cerca de 2% a 5% dos vacinados poderão apresentar, a partir do 3º e 4º, dia febre cefaléia e mialgia.

Na literatura internacional há a descrição da ocorrência da disseminação do vírus vacinal contra febre amarela em algumas pessoas vacinadas. O quadro clínico da doença viscerotrópica aguda (DVA) se assemelha com a doença causada pelo vírus selvagem e poderá evoluir com insuficiência de múltiplos órgãos. Há descrição de casos de DVA com ambas as cepas vacinais. Com a cepa 17 DD já foram descritos no mundo 26 casos, sendo 21 no Brasil e 5 em outros países – 19 foram confirmados, 4 prováveis e 3 suspeitos. Desses, 10 eram do sexo masculino e 15 feminino; a letalidade foi de 92,30% (24/26). O risco desse evento é muito raro, variando no Brasil entre 0,043 e 2,13 para cada 1 milhão de doses aplicadas.

A ocorrência de manifestações neurológicas associadas à vacina contra a febre amarela também é muito rara. No Brasil, até o momento, já foram confirmados 46 casos de encefalites e meningites, com IgM reagente no líquido para febre amarela. Há o risco também do envolvimento do sistema nervoso periférico.

A vacina contra a febre amarela tem elevada eficácia e papel fundamental no controle da doença, estando indicada apenas para as pessoas que residem ou vão viajar para as áreas de risco. Nessas situações os benefícios superam os possíveis riscos.

**REFERÊNCIAS**

1. ACIP. Yellow fever vaccine. Recommendation of the advisory committees on immunization practices. MMWR. 2010;59(RR-7):1-27.
2. Brasil. Nota técnica 05/2010. CGPNI/DEVEP/SVS/MS. <<acessado quando, [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota\\_tecnica\\_05\\_2010\\_atual.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_tecnica_05_2010_atual.pdf).
3. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância epidemiológica dos eventos adversos pós-vacinação. 2. ed. Brasília, 2008. p. 184.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 3.ed. Brasília, 2006.
5. Camacho LAB, Freire MS, Leal MLF, Aguiar SG, Nascimento JP, Iguchi T, et al. and Collaborative Group for the Study of Yellow fever Vaccines. Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17DD yellow fever vaccines: a randomized trial. Rev Saúde Pública. 2004;38(5):671-8.
6. Camacho LAB, Aguiar SG, Freire MS, Leal MLF, Nascimento JP, Iguchi T, et al. and Collaborative Group for the Study of Yellow fever Vaccines. Reactogenicity of yellow fever vaccines in a randomized, placebo-controlled trial. Rev Saúde Pública. 2005;39(3):413-20.
7. Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Yellow fever Vaccine. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP), 2002.
8. Couto AM, Salomão MR, Schermann MT, Mohrdieck R, Suzuli A, Cravalho SMD, Moniz G, et al. Transmission of yellow fever vaccine virus through breast-feeding-Brazil, 2009. MMWR 2010;59(5);130-2.
9. Groot H, Ribeiro RB. Neutralizing and haemagglutination inhibiting antibodies to yellow fever 17 years after vaccination with 17D vaccine. Bull WHO. 1962; 27:669-707.

10. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, Kohl KS, Bradshaw RD, Chen RT, et al. The yellow fever vaccine safety working group. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine*. 2005;23:3256-63.
11. McMahon AW, Eidex RB, Marfin AA, Russel M, Sejvar JJ, Markoff L, et al. The Yellow Fever working group. Neurologic disease associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of 15 cases. *Vaccine*. 2007;25:1727-34.
12. Monath TP, Centron MS, Teuwen DE. Yellow fever. In: Plotkin AS, Orestein WA, editores. *Vaccines*. 5. ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008. p. 959-1055.
13. Nota técnica nº 05/2010/CGPNI/DEVEP/SVS/MS. Recomendação da vacina contra febre amarela (atenuada) em mulheres que estão amamentando. Disponível em: [HTTP://portal.saude.gov.br/portal/aarquivos/pdf/nota\\_treina\\_05\\_2010\\_cgpni.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/aarquivos/pdf/nota_treina_05_2010_cgpni.pdf).
14. Poland JD, Calisher CH, Ponath TP. Persistence of neutralizing antibody 30-35 years after immunization with 17D yellow fever vaccine. *Bull WHO*. 1981;59(6):895-900.
15. Rosenzweig EC, Babione RW, Wisseman CL. Immunological studies with group B arthropod-borne viruses IV. Persistence of yellow fever vaccine. *Am J Trop Med Hyg*. 1963;12:230-5.
16. São Paulo (Estado). Secretaria de Estado da Saúde. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof Alexandre Vranjac". Norma técnica do programa de imunização, 68p, 2008.
17. Struchiner CJ, Luz PM, Dourado I, Sato HK, Aguiar SG, Ribeiro JGL et al. Risk of fatal adverse events associated with 17 DD yellow fever vaccine. *Epidemiol Infect*. 2004;1-8.
18. Suzano CES, Amaral E, Sato HK, Papaiordanou PM and The Campinas group yellow fever immunization during pregnancy. The effects of yellow fever immunization (17DD) inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brasil. *Vaccine*. 2006;24:1421-6.