

ROTINA DE NOTIFICAÇÃO IMEDIATA PARA SUSPEITA DE EVENTOS ADVERSOS APÓS VACINA PARA FEBRE AMARELA

Ivana R. Santos Varella¹; Renate Mohrdieck²; Maria Tereza Schermann²

A Febre Amarela (FA) é uma doença infecciosa aguda febril, viral, que ocorre essencialmente nas áreas tropicais da América Central, América do Sul e África subsaariana, e apresenta alta taxa de mortalidade, que varia de 20% a 50% nas formas graves. A doença pode ser prevenida por uma vacina de vírus vivo e atenuado, preparada a partir da linhagem 17D, que induz soroconversão em mais de 95% dos indivíduos vacinados¹. Esta vacina tem sido considerada uma das mais seguras e eficazes entre as vacinas de vírus vivos e atenuados já desenvolvidas. A vacina para FA 17D origina as linhagens 17D-204 e 17DD². A vacina tipo 17D-204 é usada nos Estados Unidos e Austrália, enquanto que o tipo 17DD é usado no Brasil, sendo produzida por Bio-Manguinhos/Fiocruz¹. A vacina é bem tolerada e raramente associada a eventos adversos graves².

Alguns desses eventos representam associações temporais com doenças intercorrentes, ou manifestações de doenças que os indivíduos já tinham, antes da vacinação. Outras vezes, tais eventos representam reações mais intensas ou graves à vacina contra FA, devido à maior suscetibilidade individual, por fatores conhecidos e ainda desconhecidos³.

Há alguns sinais e sintomas que podem indicar maior gravidade das reações e que implicam em atendimento médico, se necessário com hospitalização²:

- Febre, mal estar, mialgia intensas e com duração acima de 3 dias;
- Prostração ou sensação de fraqueza intensa e prolongada;
- Cefaléia intensa e progressiva, nos primeiros 30 dias após a vacinação;
- Além das manifestações supracitadas, alterações gastrintestinais, como náusea, vômitos e diarreia, e dor abdominal intensa e prolongada são *sinais de alerta* para possível agravamento do quadro.

¹ Hospital Nossa Senhora da Conceição; ² Equipe de Imunizações Secretaria Estadual da Saúde

Embora em vários casos a causa das reações mais intensas ou graves seja desconhecida, há indicações de que algumas situações podem implicar em maior risco^{1,2}:

- Portadores de imunodeficiências congênitas ou adquiridas;
- Pessoas com história de doenças do timo;
- Pessoas recebendo medicamentos imunodepressores;
- Pessoas com alergia de tipo anafilático a ovo de galinha, gelatina, eritromicina ou canamicina;
- Pessoas que, após dose anterior da vacina contra FA, tenham tido reações alérgicas graves à vacina contra FA;
- Crianças com menos de seis meses de idade;
- A primovacinação em pessoas mais idosas, especialmente após os 70 anos de idade. Segundo o CDC o risco aumenta em indivíduos com idade superior ou igual a 65 anos^{2,3};
- Portadoras de doenças auto-imunes, como lúpus eritematoso sistêmico;

Estes indivíduos não devem ser vacinados, porém em situações de alto risco para FA, cada caso deverá receber avaliação médica cuidadosa analisando risco *versus* benefício, ou seja, se a situação epidemiológica justificar o risco^{1,2}.

Os dados do sistema de informação de eventos adversos pós-vacinação mostram que a revacinação é segura e em geral se acompanha de menor frequência de eventos adversos, mas a revacinação antes de decorridos 10 anos da última dose é desnecessária e por isso não recomendada, além de sobrecarregar o sistema de saúde sem nenhum benefício para o vacinado⁴.

A figura 1 apresenta a distribuição dos eventos adversos após a vacina contra a FA no Rio Grande do Sul, conforme grupo etário, no período entre outubro/2008 a março/2009.

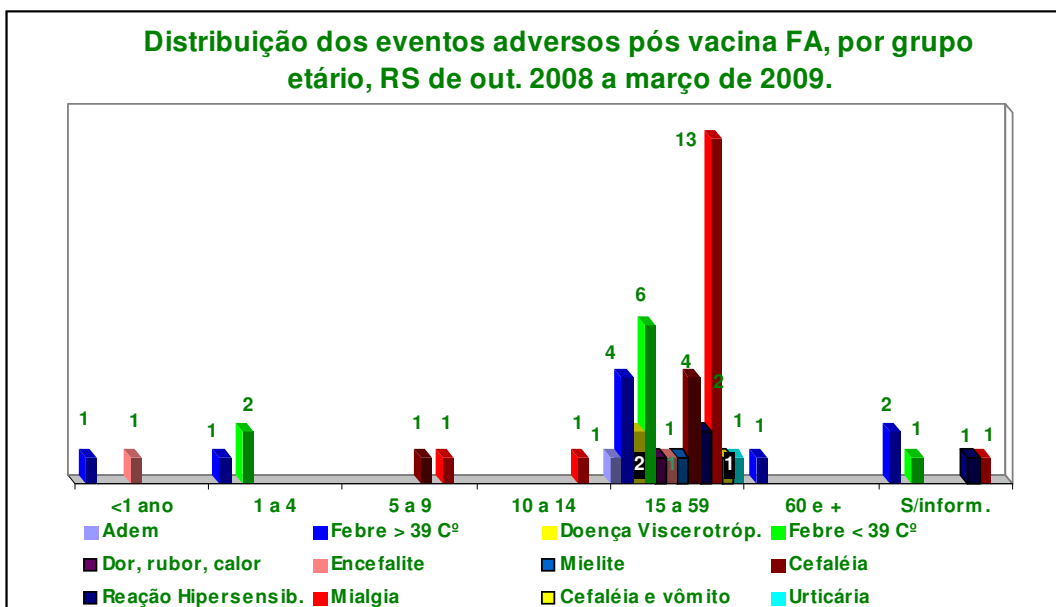


Figura 1. Distribuição dos eventos adversos pós vacina contra a FA, por grupo etário, no RS, entre outubro/2008 e março/2009.

Fonte: Programa Estadual de Imunizações/CEVS/SES/RS

Recomendações para a vacinação^{1,2}

- A partir dos 9 meses de idade para residentes ou visitantes de áreas endêmicas, áreas de transição e aquelas de risco potencial para FA definidas pelo programa de controle da doença;
- A revacinação é indicada a cada 10 anos.

Contra-indicações¹

- Crianças abaixo de 6 meses de idade devido ao risco de encefalite;
- História de reação anafilática após ingestão de ovo de galinha e seus derivados ou a outras substâncias presentes na vacina além dos vírus vivos atenuados (sacarose, glutamato, sorbitol, gelatina bovina, eritromicina e kanamicina);
- Imunodepressão transitória ou permanente, induzida por doenças (neoplasias, aids) ou tratamento com drogas imunossupressoras (ex: radioterapia, etc.). O uso de baixas doses de corticosteróides sistêmicos ou de injeções intra-articulares (isto é, 20mg de prednisona/dia ou equivalente), por curto período de tempo (< 2 semanas) não caracteriza

um efeito imunossupressor suficiente para aumentar o risco de evento adverso da vacina contra FA².

- Gestação em qualquer fase constitui contra-indicação relativa a ser analisada para cada caso na vigência de surtos ou exposição em áreas com comprovada circulação viral. A taxa de soroconversão após vacinação de gestantes deve ser marcadamente reduzida comparada com outras mulheres saudáveis. Portanto, segundo o CDC, testes sorológicos devem ser considerados para determinar se ocorreu resposta imune, nestas situações. Em nosso meio, estes testes confirmatórios de vacinação ainda não foram adotados na prática clínica.
- Indivíduos com doenças autoimunes, doenças neurológicas ou outros problemas de saúde crônicos deverão ser avaliados caso a caso, preferencialmente pelo médico que o acompanha, considerando a evolução clínica, os antecedentes vacinais e o risco de FA na área onde se encontram.

Precaução

- Nos casos de doenças agudas febris moderadas ou graves recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro com o objetivo de não se atribuir à vacina as manifestações da doença¹.
- Existe um risco teórico de encefalite devido infecção pelo vírus vacinal da FA em pacientes com AIDS ou infectados pelo HIV. Pessoas infectadas pelo HIV, mas sem AIDS ou outras manifestações de infecção pelo HIV, e com verificação laboratorial de adequada função do sistema imunológico ($CD4 > 350/mm^3$) e que não podem evitar exposição potencial ao vírus da FA deve-se oferecer a vacinação e monitorar possíveis eventos adversos. Entretanto, a soroconversão ocorreu em 70% das pessoas assintomáticas e infectadas pelo HIV com contagem de linfócitos T $CD4^+ > 200/mm^3$. Portanto, a medida da resposta à vacina a partir de anticorpos neutralizantes nesta população deve ser considerada antes da viagem. Familiares de pacientes com

imunossupressão ou com infecção pelo HIV, sem contraindicação à vacina devem receber a vacina para FA².

- Na amamentação: foi relatado caso de encefalite pelo vírus vacinal da FA, transmitido a um RN pelo aleitamento materno, durante a vacinação contra a doença no Rio Grande do Sul. Até então, não existiam registros de transmissão do vírus vacinal da mãe para o bebê, portanto, como precaução, a vacinação em nutrizes deve ser evitada devido ao risco desta possível transmissão, pelo menos até os quatro meses de vida da criança, conforme está orientado no ACIP - 2002. Se eventual viagem a áreas endêmicas não puder ser evitada ou postergada, a nutriz deverá ser vacinada².

O Ministério da Saúde, através do Programa Nacional de Imunizações, está definindo junto aos *experts* do Comitê Técnico Assessor de Imunizações (CTAI) orientações atualizadas relativas a vacinação em nutrizes.

Administração simultânea de outras vacinas

A determinação de quando administrar a vacina para FA e outros imunobiológicos simultaneamente deve ser feita com base na conveniência para o viajante em completar as vacinas antes de viajar considerando possíveis interferências. Limitados estudos têm demonstrado que a resposta sorológica para a vacina para a FA não é inibida pela administração de outras vacinas simultaneamente ou administradas com intervalo entre 1 dia a 1 mês. Vacinas para sarampo, varíola e FA têm sido administradas em combinação. Não há relato de interferência entre a administração simultânea de BCG e FA, nem de vacinas para hepatite A ou B e FA. Adicionalmente, a vacina para FA tem sido administrada simultaneamente com a vacina para febre tifóide e vacina meningocócica sem evidência de efeito na resposta imune de qualquer uma destas três vacinas e de eventos adversos não usuais².

Eventos adversos

Manifestações locais: a vacina é administrada por via subcutânea^f e a manifestação mais freqüente é a dor no local da aplicação, de curta duração (primeiro e segundo dias depois da aplicação), autolimitada e de intensidade leve ou moderada¹.

- Notificação e investigação: notificar e investigar os casos com abscessos ou outras reações locais muito intensas (edema, vermelhidão extensos, linfadenopatia, limitação acentuada e duradoura de movimentos do membro em que foi injetada a vacina. Notificar surtos de reações locais¹.
- Conduta: tratamento sintomático ou específico, conforme o caso, sem contraindicação de doses subsequentes¹.

Manifestações sistêmicas:

- Manifestações gerais: febre, cefaléia e mialgia têm sido os eventos mais frequentemente relatados e foram atribuíveis à vacina em 6% dos casos primovacinados e inferior a 1% em revacinados¹.

- Notificação e investigação: estes eventos sistêmicos não graves devem ser notificados se detectados acima do percentual esperado (surtos)¹.
- Conduta: sintomáticos e observação. Não há contraindicação de doses subsequentes¹.

- Reações de hipersensibilidade: foram relatados raros casos de erupção cutânea, urticária, broncoespasmo e reações anafiláticas, inclusive com choque. Geralmente ocorrem na primeira hora após a exposição ao alérgeno¹.

- Notificar e investigar todos os casos.
- Conduta: tratamento sintomático e contra-indicação para doses subsequentes. Em situações de risco elevado de febre amarela considerar a aplicação da vacina nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) ou hospitais ou emergências com

^f Nota: nos casos de desvios importantes de técnicas de aplicação o acompanhamento do vacinado deve ser providenciado para detecção de possíveis eventos adversos.

recursos para assistência ao paciente com reações de hipersensibilidade¹.

Manifestações neurológicas: o mais grave dos eventos adversos neurotrópicos é a encefalite, caracterizada por febre e manifestações neurológicas variadas (meningismo, convulsão, parestia) associadas a alterações liquóricas e iniciadas entre o 7º até o 21º dia após a vacinação. A incidência parece ser maior entre o sexo masculino. Habitualmente evoluem para cura sem seqüelas. A frequência estimada deste evento durante campanhas vacinais foi de 5,8 por milhão na África¹. Estima-se que o risco para doença neurotrópica associada à vacina seja inferior a um caso entre 8 milhões de pessoas². Foram observados 2 casos entre mais de 34 milhões de pessoas vacinadas nos Estados Unidos e um caso entre 22,8 milhões de doses aplicadas no Brasil¹.

- **Notificar e investigar todos os casos: quando houver líquido compatível com meningite asséptica e relato de realização da vacina para febre amarela há menos de 30 dias deve-se enviar o líquido ao Lacen, pelo menos 1 ml, e preencher a ficha de evento adverso pós vacina, além da ficha de notificação e investigação de meningite¹.**
- **Conduta: tratamento de meningoencefalite. Há contra-indicação para doses subseqüentes¹.**

Doença Viscerotrópica Aguda (DVA): é uma nova, rara e grave complicação envolvendo vacinas contra a FA de diferentes fabricantes e cepas. O quadro clínico inicia na primeira semana após a vacinação, com febre, astenia, icterícia, oligúria, instabilidade cardiovascular, hemorragia e necrose hepática (na autópsia). Até o ano 2003, foram relatados 19 casos (11 óbitos) em vários países, sendo 7 (5 óbitos) no Brasil. Em relação aos óbitos ocorridos no Brasil, não houve alteração do genoma viral e foi concluído que a complicação resultou de suscetibilidade individual. Estima-se a frequência de 1 óbito para 450.000 doses aplicadas¹.

- **Definição de caso suspeito de DVA:** presença de pelo menos dois dos seguintes eventos clínicos, nos primeiros 15 dias após a vacinação contra a febre amarela: febre, hipotensão ou choque, icterícia e/ou hemorragia. Em crianças, especialmente menores de 1 ano, os sinais e sintomas podem ser inespecíficos e manifestarem-se como um quadro de resposta inflamatória sistêmica¹.
- **A notificação deve ser imediata por telefone ao NHE/HNSC, se ocorrer de 2ª à 6ª feira, das 7h às 17h nos ramais 2091 ou 2744. Nos demais horários e finais de semana a notificação imediata deve ser realizada à Equipe de Vigilância de Doenças Transmissíveis da Secretaria Municipal da Saúde (EVDT/SMS) através do telefone: 93185191.**
- **Conduta: tratamento em Unidade de Terapia Intensiva. Há contraindicação para doses subsequentes¹.**
- **Rotina para coleta de amostras a serem enviadas ao LACEN¹:**
 - **Diagnóstico diferencial:** verificar história epidemiológica do evento, anotando precisamente a data da realização da vacina e a data do início dos sintomas para avaliar o diagnóstico diferencial com leptospirose, hepatites e sepse. Solicitar os exames complementares: TGO, TGP, Uréia, Creatinina, Hemograma com plaquetas e hemocultura com teste. Acrescentar outros exames complementares, conforme necessário.
 - **É importante a coleta de soro, 2 a 3 ml, para envio ao LACEN.**
 - **Em caso de óbito:** coletar duas amostras de fígado a partir de punção hepática. Uma amostra deve ser conservada em solução de formalina a 10%, mantidas à temperatura ambiente e uma amostra em soro fisiológico conservada em refrigeração no Laboratório Central do HNSC. Avisar a EVDT/SMS imediatamente após a coleta do material para providenciar o transporte do material coletado.

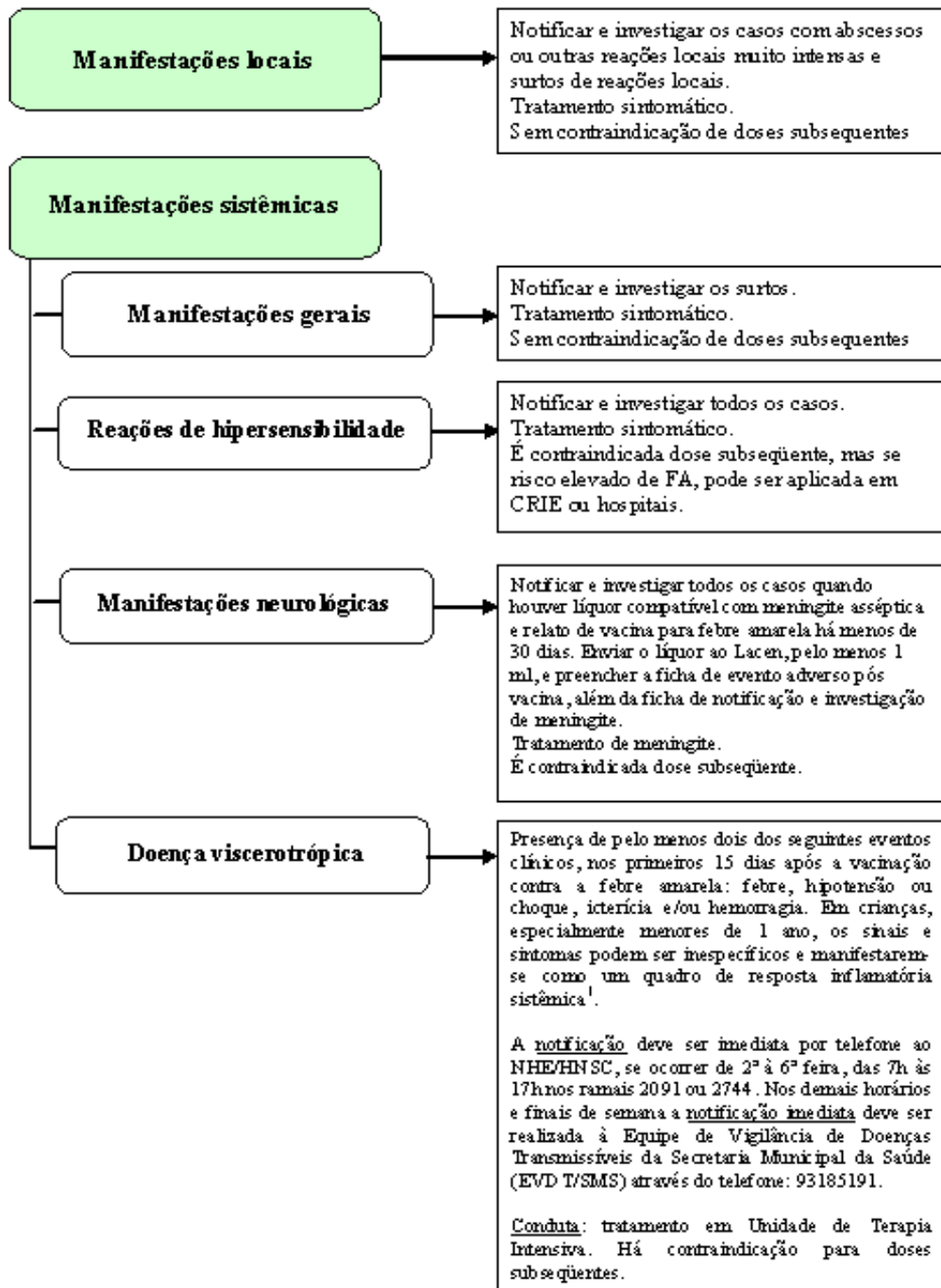


Figura 2. Algoritmo para notificação e investigação de evento adverso de vacina para Febre Amarela.

Referências bibliográficas:

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 184 p.

CENTERS for Diseases Control and Prevention. **Yellow fever vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)**, 2002. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5117a1.htm>.> Acesso em: 22 jul. 2009.

MARTIN, Michael et al. Advanced age a risk factor for illness temporally associated with yellow fever vaccination. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 7, n. 6, p. 945-951, nov./dec. 2001. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/Ncidod/eid/vol7no6/pdf/martin.pdf>.> Acesso em: 27 jul. 2009.

EVENTOS adversos associados à vacina contra a Febre Amarela: nota técnica. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_febre_amarela_adversos.pdf.> Acesso em: 27 jul. 2009.