

**VACINA CONTRA FEBRE AMARELA**

Em 2016, o vírus da febre amarela emergiu no extremo leste brasileiro, causando o maior surto de febre amarela silvestre observado nas últimas décadas, envolvendo principalmente os estados de Minas Gerais, Espírito Santo, São Paulo, Rio de Janeiro e Bahia.

Diante desse cenário epidemiológico, observou-se a expansão da área de circulação do vírus amarílico para Municípios das regiões Sudeste e Sul do Brasil, que não eram áreas de risco para a doença. Dessa forma, dos 3.529 municípios que eram área com recomendação de vacinação (ACRV) até 2017, ampliou-se para mais 940 municípios, totalizando 4.469 municípios classificados como ACRV.

A partir da expansão das áreas de risco, e após anúncio do Ministério da Saúde (MS) referente a ampliação da vacina febre amarela para todo o País, houve a implantação desta vacina em toda a região Sul, estados do Espírito Santo, Rio de Janeiro, Bahia e São Paulo; um município de Sergipe e um município de Alagoas, totalizando 80% dos Municípios brasileiros com a referida vacina implantada.

As áreas sem recomendação de vacinação (ASRV), são 1.101 municípios localizados na Região Nordeste, a saber: os estados do Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, parte do estado do Piauí, Alagoas (município de Delmiro Gouveia) e Sergipe (município de Canindé de São Francisco).

Para concluir a agenda da ampliação da vacina febre amarela para todo o País, conforme anunciado pelo MS, a Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI) disponibiliza orientações pertinentes as normas técnicas e operacionais de vacinação contra febre amarela nas áreas que, até o ano de 2019 eram classificadas como ASRV e que, a partir de 2020, passarão a ser ACRV. Ainda, será introduzida a dose de reforço para todas as crianças na faixa etária definida neste documento, em todo o País.

Ressalta-se que, até o momento, nos municípios que passarão a ser ACRV não há registro de evidência de circulação do vírus amarílico. Dessa forma, o momento é oportuno para a inserção da vacina febre amarela no Calendário Nacional de Vacinação, visando proteger a população alvo de forma antecipada e segura.

Para o êxito da implantação da vacina nestas novas áreas e introdução da dose de reforço em todo o Brasil é fundamental o envolvimento das três esferas do Sistema Único de Saúde (SUS) para o planejamento, capacitação, assessoria técnica e científica, no intuito de viabilizar o acesso à vacinação contra febre amarela da população alvo de forma segura e eficaz.

Em 2013, o Grupo Estratégico Assessor de Imunizações (SAGE) da Organização Mundial da Saúde (OMS), alterou a recomendação de vacinação de febre amarela para que fosse administrada apenas uma dose durante toda a vida do indivíduo, sem a necessidade de doses de reforço (1). Essa recomendação se baseou em uma revisão sistemática da literatura onde foi identificado que a maioria dos indivíduos vacinados apresentavam soroconversão à vacina após dose única e o título de anticorpos neutralizantes se mantinha acima de níveis protetores por décadas (2).

A partir dessa recomendação da OMS, o Ministério da Saúde, em abril de 2017, passou a adotar uma dose da vacina válida para toda vida, indicada para pessoas de 9 (nove) meses a 59 anos de idade. No entanto, dados recentes na literatura sugerem a necessidade de uma revisão nessas recomendações (3).

Nos artigos incluídos na revisão do SAGE a persistência de anticorpos protetores por mais de 10 anos variou de 65% a 100% (1). Dentre estes, um estudo realizado na Colômbia identificou, além de uma queda nos títulos de anticorpos com o tempo, que crianças apresentavam soroprevalência significativamente menor quando comparadas com adultos após 4 (quatro) anos da vacinação (69% vs 92,6%) (4).

Em uma revisão realizada em 2015 pelo Comitê Assessor de Imunizações (ACIP) do Centro de Controle de Doenças (CDC), foram identificados 18 casos na literatura de falha vacinal, sendo que 89% destes ocorreram em vacinados há menos de 10 anos. Com relação à persistência de anticorpos neutralizantes, foi estimado que 92% (IC:85%–96%) dos indivíduos se mantinham soropositivos após 10 anos da vacinação e 80% (IC: 74%–86%) após 20 anos. Não foram identificadas diferenças na soroconversão de crianças quando comparados com adultos nesta revisão, no entanto estes estudos não avaliaram a resposta imune em longo prazo (5).

Em um ensaio clínico randomizado multicêntrico realizado no Brasil, comparando a imunogenicidade de crianças de 9 (nove) a 23 meses de idade às vacinas 17DD ou 17D-213/77, a soroconversão foi de 84.8% e 85.8% respectivamente, sendo esta taxa inferior àquela encontrada habitualmente em adultos. A divergência nesse achado quando comparado com o encontrado na revisão da ACIP pode ser justificada por diferenças nas características da população, bem como nas diferenças metodológicas entre os diversos estudos (6).

Outro estudo observacional brasileiro também identificou queda precoce nos títulos de anticorpos neutralizantes, na imunidade celular e na memória imune em crianças vacinadas entre os 9 (nove) a 12 meses de idade. Após 4 (quatro) anos da vacinação menos de 60% das crianças apresentavam títulos de anticorpos neutralizantes acima do valor considerado protetor (7).

No Brasil, o ciclo de transmissão da febre amarela é, fundamentalmente, silvestre, de tal forma que indivíduos não imunes não podem contar com a imunidade de rebanho para se proteger. Consequentemente é essencial que toda a população com risco de exposição ao vírus seja imunizada, ou seja, que elevadas coberturas vacinais sejam atingidas, para evitar o adoecimento.

Portanto, considerando a existência de evidências que demonstram: relato de casos de falhas vacinais (5); queda mais precoce da imunidade nas pessoas vacinadas quando crianças (4,7,8); evidência sugerindo menor resposta imune nas crianças brasileiras (6); um risco significativamente reduzido de eventos adversos graves após doses adicionais da vacina (5); entende-se ser necessário atualizar a recomendação atual de vacinação para febre amarela no Brasil de acordo com o descrito no Quadro 1 do item 4.

**Quadro 1 - Esquema vacinal para vacina febre amarela (atenuada) recomendado pelo Ministério da Saúde. Brasil, 2020.**

População Alvo	Indicação
Crianças com 9 (nove) meses de vida	1 (uma) dose
Crianças com 4 (quatro) anos de idade	Dose de reforço
Pessoas com 5 (cinco) a 59 anos de idade, não vacinado ou sem comprovante de vacinação	1(uma) dose

**Fonte:** Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações/Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde, Brasil.

O detalhamento das orientações para a vacinação encontra-se no item 8.

**Volume da dose e via de administração:** o volume da dose a ser administrada é de 0,5mL, exclusivamente por via subcutânea.

**ORIENTAÇÕES PARA VACINAÇÃO CONTRA FEBRE AMARELA, EM TODO O BRASIL**

Indicação	Esquema Vacinal
Crianças de 9 (nove) meses a 4 anos 11 meses e 29 dias de idade, não vacinada ou sem comprovante de vacinação.	Administrar 1(uma) dose aos 9 (nove) meses de vida e 1 (uma) dose de reforço aos 4 (quatro) anos de idade.
Pessoas a partir de 5 (cinco) anos de idade, que receberam uma dose da vacina antes de completarem 5 anos de idade.	Administrar uma dose de reforço, com intervalo mínimo de 30 dias entre a dose e o reforço.
Pessoas de 5 (cinco) a 59 anos de idade, que nunca foram vacinadas ou sem comprovante de vacinação.	Administrar 1 (uma) dose vacina
Pessoas de 5 (cinco) a 59 anos de idade que receberam 1 dose da vacina.	Considerar vacinado. Não administrar nenhuma dose.
Pessoas com 60 anos e mais, que nunca foram vacinadas ou sem comprovante de vacinação.	O serviço de saúde deverá avaliar a pertinência da vacinação, levando em conta o risco da doença e o risco de eventos adversos nessa faixa etária e/ou decorrentes de comorbidades.
Gestantes, que nunca foram vacinadas ou sem comprovante de vacinação.	A vacinação está contraindicada para as gestantes, no entanto, 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 a pertinência da vacinação.

Mulheres que estejam amamentando crianças com até 6 (seis) meses de vida, que nunca foram vacinadas ou sem comprovante de vacinação.	<p>A vacinação não está indicada, devendo ser adiada até a criança completar 6 (seis) meses de vida. 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 a pertinência da vacinação.</p> <p>Importante ressaltar que previamente à vacinação, o aleitamento materno deve ser suspenso por 28 dias (mínimo 10 dias), com acompanhamento do serviço do Banco de Leite de referência.</p> <p>Em caso de mulheres que estejam amamentando e receberam a vacina de forma inadvertida, o aleitamento materno deve ser suspenso preferencialmente por 28 dias após a vacinação (com um mínimo de 10 dias).</p>
Viajantes Internacionais	Para efeito de emissão do Certificado Internacional de Vacinação ou Profilaxia (CIVP) seguir o Regulamento Sanitário Internacional (RSI) que recomenda uma única dose na vida. O viajante deverá vacinar pelo menos, 10 dias antes da viagem.

Destaca-se que os indivíduos que receberam dose fracionada da vacina febre amarela devem ser considerados adequadamente imunizados, já que os estudos demonstram proteção conferida com esta dosagem de pelo menos oito anos.

#### VACINAÇÃO SIMULTÂNEA

A vacina febre amarela pode ser administrada simultaneamente com a maioria das vacinas do Calendário Nacional de Vacinação, sem necessidade de qualquer intervalo, exceto com as vacinas tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) ou tetraviral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela) em crianças menores de 2 (dois) anos de idade. Neste caso, deve ser respeitado o intervalo mínimo de 30 dias entre as duas vacinas, salvo em situações especiais que impossibilitem manter esse intervalo.

Em situações onde exista o risco epidemiológico concomitante para a febre amarela e o sarampo ou a rubéola, em pessoas sem vacinação prévia, entende-se que o risco da não vacinação supera potenciais impactos negativos na resposta imune. Dessa forma a vacinação simultânea deverá ser realizada sem levar em conta o intervalo entre as doses. Ressalta-se que a dose administrada deverá ser considerada válida e as doses de reforço deverão ser agendadas conforme o Calendário de Vacinação vigente, de modo a respeitar o intervalo mínimo de 30 dias entre as doses.

Para crianças a partir 2 (dois) anos de idade e adultos em qualquer idade, pode ser administrada de forma simultânea com as vacinas tríplice viral, tetra viral e varicela, visando aproveitar a oportunidade da visita aos serviços para atualização da situação vacinal. No entanto, se não forem administradas simultaneamente, essas vacinas devem ser administradas com intervalo mínimo de 30 dias.

#### PRECAUÇÕES PARA VACINAÇÃO

Casos de doenças agudas febris moderadas ou graves: recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro clínico, com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.

- Crianças menores de 13 (treze) anos, infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), assintomáticas e com alteração imunológica ausente: indicar a vacinação.
  - Crianças menores de 13 (treze) anos infectadas pelo HIV, assintomáticas e com alteração imunológica moderada: oferecer a vacinação, avaliando parâmetros clínicos e risco epidemiológico.
  - Adolescentes e adultos infectados pelo HIV, com  $>350$  CD4/mm<sup>3</sup> ( $\geq 20\%$  de linfócitos): indicar a vacinação.
  - Adolescentes e adultos infectados pelo HIV, com 200-350 CD4/mm<sup>3</sup> (15% a 19% de linfócitos): oferecer a vacinação, avaliando parâmetros clínicos e risco epidemiológico.
  - Indivíduos com doenças de etiologia potencialmente autoimune: devem ser avaliados caso a caso, pois há indicações de maior risco de eventos adversos nesse grupo.
  - Pacientes com histórico pessoal de doença neurológica de natureza desmielinizante (síndrome de Guillain-Barré, encefalomielite aguda disseminada e esclerose múltipla): avaliar caso a caso anteriormente à vacinação.
  - Pacientes transplantados de 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.
- 
- História de evento adverso grave após a vacina febre amarela em familiares próximos (pais, irmãos, filhos): avaliar caso a caso anteriormente à vacinação, pois há indicações de maior risco de eventos adversos nesse grupo.

## CONTRAINDICAÇÕES

- Crianças menores de 6 (seis) meses de idade.
- Crianças menores de 13 (treze) anos infectadas pelo HIV com alteração imunológica grave. Adultos infectados pelo HIV com  $<200$  CD4/mm<sup>3</sup> ( $<15\%$  do total de linfócitos). Pacientes em tratamento com drogas imunossupressoras (corticosteroides, quimioterapia, radioterapia).
- Pacientes em tratamento com medicamentos modificadores da resposta imune (Infliximabe, Etanercepte, Golimumabe, Certolizumabe, Abatacept, Belimumabe, Ustequinumabe, Canaquinumabe, Tocilizumabe, Rituximabe, inibidores de CCR5 como Maraviroc).
- Pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos.
- Pacientes com imunodeficiências primárias graves.
- Pacientes com neoplasia maligna.
- Indivíduos com história de reação anafilática grave relacionada a substâncias presentes na vacina (ovo de galinha e seus derivados, gelatina bovina ou outras).
- Pacientes com história progressiva de doenças do timo (miastenia gravis, timoma, casos de ausência de timo ou remoção cirúrgica).
- Pacientes portadores de doença falciforme em uso de hidroxiureia e contagem de neutrófilos menor de 1500 cels/mm<sup>3</sup>.
- Pacientes recebendo corticosteroides em doses imunossupressoras (prednisona 2mg/kg por dia nas crianças até 10 kg por mais de 14 dias ou 20 mg por dia por mais de 14 dias em adultos)