



## **Carta aberta aos médicos e profissionais de saúde**

As Sociedades Brasileiras de Medicina Tropical (SBMT), Infectologia (SBI), Imunizações (SBI-M) e Pediatria (SBP), em função a baixa adesão à vacinação contra a febre amarela, do avanço da doença no território brasileiro e considerando:

- A gravidade e letalidade da febre amarela;
- A epidemia atual: a maior de nossa série histórica desde 1980;
- O registro da doença, desde 2017, em regiões antes não consideradas de risco;
- A difícil previsão, hoje, de próximos municípios de risco;
- O registro de números de casos e óbitos pela doença que vem crescendo;
- O registro de 1131 casos em humanos confirmados e 338 óbitos pela doença no Brasil no período de 01/07/17 a 27/03/2018 (Informe 19 2017/18 – Ministério da Saúde);
- A letalidade registrada nesse período de cerca de 35-40%;
- Eventos adversos graves são muito raros. O risco é considerado baixo se comparado ao risco de adquirir a doença em área com transmissão. A expansão da circulação viral para áreas densamente povoadas que nunca foram alvo de programas de vacinação;
- O fato de a vacinação contra a febre amarela não permitir a imunidade de rebanho, visto que a infecção é transmitida por vetores e não de pessoa para pessoa;
- Ser fundamental garantir elevadas e homogêneas coberturas vacinais para impedir a expansão da doença e evitar a possibilidade de reurbanização no país.

Endossam as recomendações do Ministério da Saúde (MS), sob a forma de **Plano Estratégico de Vacinação contra Febre Amarela**, e convocam médicos e profissionais da saúde a orientarem seus pacientes a se vacinarem, desde que não haja contraindicações. Para a devida orientação, junto com essa carta, publicam nota técnica elaborada com objetivo de dar o suporte necessário para a prescrição responsável e desmitificar alguns mitos relacionados à vacina.

As entidades esperam que o documento, que apresenta os principais pontos e evidências científicas sobre as recomendações, contraindicações, precauções e também sobre o uso da vacina em dose fracionada, possa contribuir para que as metas de cobertura vacinal sejam atingidas em curto prazo para o Brasil se proteger do risco de expansão da febre amarela silvestre e da reurbanização da doença.

Sinval Pinto Brandão Filho  
Presidente da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical

Sergio Cimerman  
Presidente da Sociedade Brasileira de Infectologia

Isabella Ballalai  
Presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações

Luciana Rodrigues Silva  
Presidente da Sociedade Brasileira de Pediatria



## **Nota Técnica Informativa – 28.03.2018 – Febre Amarela**

As Sociedades Brasileiras de Medicina Tropical (SBMT), Infectologia (SBI), Imunizações (SBI-M) e Pediatria (SBP) esclarecem alguns pontos com o objetivo de dar a segurança necessária aos médicos e aos outros profissionais da saúde envolvidos na orientação da população brasileira para, desta forma, aumentar a adesão à vacinação contra a febre amarela.

Embora as evidências apontem que o mosquito *Aedes aegypti*, nos dias atuais, tenha pouca competência para transmitir o vírus da febre amarela, ainda que este risco seja teórico, é fundamental garantir elevadas coberturas vacinais e assim evitar qualquer possibilidade da reurbanização da doença no país.

### **Racional para o uso de dose fracionada**

O fracionamento de doses da vacina febre amarela é considerado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) estratégia fundamental na contenção de surtos da doença, pois viabiliza o aumento da cobertura vacinal em áreas de risco em curto período de tempo, o que auxilia no combate aos novos casos que o Brasil e outros países vêm enfrentando. Além disso, permite evitar a reurbanização da febre amarela.

O Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas da Organização Mundial da Saúde (OMS) revisou em outubro de 2016 dois estudos de dose-resposta da vacina febre amarela produzidos por Bio-Manguinhos/Fiocruz e constatou resultados que demonstraram ser possível proteção com o uso da dose fracionada similar à dose padrão<sup>[1]</sup>.

Em estudo de dose-resposta realizado por Bio-Manguinhos em 2009, verificou-se que até a potência de 587 UI/dose, ou seja, uma diluição de aproximadamente 50 vezes da dose padrão, foi possível obter soroconversão de 97% cerca de 30 dias após a primovacinação, percentual que se manteve durante pelo menos 10 meses<sup>[2]</sup>. Com isso, concluiu-se que doses  $\geq 3013$  UI são equivalentes à dose padrão<sup>[3]</sup>.

Estudo anterior com menor amostragem, também conduzido por Bio-Manguinhos, mostrou resultados similares<sup>[4]</sup> e uma revisão sistemática feita pela OMS, levando em conta primordialmente os estudos de Bio-Manguinhos<sup>[5]</sup>, demonstrou que doses até 1:10 da dose padrão induzem resposta vacinal similar. Diante das evidências, a dose fracionada de 1:5, (o que significa a aplicação de 1/5 da dose padrão, portanto 0,1mL) da vacina Bio-Manguinhos/Fiocruz, passou a ser recomendada para a utilização em situações estratégicas e por tempo limitado.



A experiência com a dose fracionada da vacina Bio-Manguinhos/Fiocruz para a contenção de surto de febre amarela em curto período de tempo ocorreu em 2016, na cidade de Kinshasa, na República Democrática do Congo, e foi bem sucedida.

O resultado de efetividade, somado aos dados de estudos, inclusive sorológicos<sup>[5,6]</sup> realizados durante o mesmo surto em Kinshasa, embasaram a decisão do Ministério da Saúde em recomendar o uso de dose fracionada (1:5), a partir de janeiro 2018, nos estados de São Paulo, Bahia e Rio de Janeiro. O objetivo é proteger um grande contingente de pessoas, no menor prazo possível, nas localidades onde há risco de transmissão do vírus e também impedir o avanço geográfico da doença.

Portanto, ante a possibilidade de expansão da febre amarela silvestre para áreas urbanas de cidades populosas, que exigem um quantitativo de vacina acima da capacidade de disponibilização em curto prazo, a opção pelo uso da vacina fracionada, neste momento, é imperativa.

### **Segurança da vacina febre amarela**

Os principais eventos adversos associados à vacina febre amarela são considerados leves. Os mais comuns, que afetam cerca de 5% dos vacinados, são manifestações locais, como dor, eritema e enduração por 1 a 2 dias ou manifestações sistêmicas: mal estar, cansaço, febre em geral baixa, cefaleia discreta e mialgia. Essas sintomatologias são passageiras e costumam acontecer de 3 a 7 dias após a vacinação e geralmente duram de 1 a 3 dias.

O risco de eventos adversos graves é raro se comparado ao risco de adquirir a doença em área com transmissão. São classificados como:

- a. Doença viscerotrópica - – 0,25 a 0,4: 100.000 doses<sup>1,2,3</sup>  
É caracterizada por hipotensão, hemorragia, insuficiência renal aguda e insuficiência respiratória. Manifestações menos frequentes incluem rabdomiólise e coagulação intravascular disseminada.
- b. Doença neurológica: 0,20 a 0,8:100.000 doses<sup>1,2,3,4</sup>
  - doença neurotrópica: se caracteriza pela invasão do sistema nervoso central pelo vírus vacinal;
  - doença neurológica autoimune: doença autoimune pós-vacinação com envolvimento dos sistemas nervoso central e/ou periférico.
- c. Reação de hipersensibilidade severa (anafilaxia).



Ressalta-se que, diante da necessidade de ampliação da vacinação de milhões de indivíduos em áreas onde anteriormente não havia vacinação de rotina para febre amarela, um aumento no número de notificações de eventos adversos pós-vacinação (EAPV) pode ocorrer. No entanto, esse aumento está relacionado ao elevado número de pessoas vacinadas em curto prazo de tempo e não à segurança ou ao volume da dose aplicada (padrão ou fracionada).

### **Recomendações para a vacinação contra a febre amarela**

#### **Quem deve se vacinar**

- ✓ A vacina febre amarela (VFA) está recomendada como rotina para todas as pessoas a partir dos nove meses de idade que vivem ou se deslocam para áreas com recomendação para vacinação;
- ✓ Pessoas com doenças crônicas sem imunossupressão devem ser vacinadas na rotina. Não há risco para elas;
- ✓ Em crianças menores de dois anos de idade, a vacina febre amarela não deve ser aplicada simultaneamente com a vacina tríplice viral (sarampo, caxumba, rubéola) ou a tetraviral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela). Um intervalo mínimo de 30 dias deve ser respeitado, salvo em situações especiais que impossibilitem manter este intervalo (com um mínimo de 15 dias). A partir de dois anos de idade, não há esta restrição: elas podem ser aplicadas simultaneamente.

#### **Quem deve ser avaliado pelo serviço de saúde antes de ser vacinado (ver roteiro de triagem ao fim do documento).**

- ✓ Pessoa com doenças imunossupressoras ou em tratamento com medicamentos imunossupressores;
- ✓ Gestantes;
- ✓ Pessoas maiores de 60 anos de idade;
- ✓ Mulheres amamentando lactentes com menos de seis meses de idade;

#### **Quem deve ser avaliado pelo médico antes de ser vacinado**

- ✓ Pessoas que vivem com HIV/Aids;
- ✓ Pessoas com doenças autoimunes, como lúpus, doença de Addison e artrite reumatoide;



### **Quem não deve ser vacinado**

- ✓ Crianças menores de seis meses de idade;
- ✓ Paciente com reação de hipersensibilidade grave a algum componente da vacina;
- ✓ Paciente em uso de medicamentos biológicos em geral, anticitocinas, como: Infiximabe, Etanercepte, Golimumabe, Certolizumabe, Abatacept, Belimumabe, Ustequinumabe, Canaquinumabe, Tocilizumabe, Secuquinumabe, Natalizumabe, Vedolizumabe, medicamentos depletore de células B (como Rituximabe);
- ✓ Pacientes em uso de medicamentos imunossupressores como: ciclofosfamida, ciclosporina, tracolimus, azatioprina, micofenolato, tofacitinibe.
- ✓ Pessoas com história pregressa de doença do timo (miastenia gravis, timoma);

Para as pessoas com contraindicação para vacinação, recomenda-se que outras medidas de proteção individual sejam adotadas, tais como: usar repelente de insetos na pele e ambientais; proteger a maior extensão possível da pele com o uso de roupas compridas; evitar, na medida do possível, o deslocamento para áreas rurais e, principalmente, ao adentrar em matas, seja a trabalho ou turismo, passar o maior tempo possível em ambientes refrigerados, com portas e janelas fechadas e/ou protegidas por telas com trama adequada para impedir a entrada de mosquitos, além de dormir sob mosquiteiros. Crianças menores de 6 meses de idade não podem receber a vacina e nem usar repelentes de aplicação direta na pele, razão pela qual devem ser mantidas o maior tempo possível sob esses cuidados.

### **Considerações sobre o uso da dose fracionada**

- **Vacina**
  - ✓ O uso da dose fracionada é recomendado exclusivamente para a vacina de Bio-Manguinhos/Fiocruz. Não está autorizado o uso de dose fracionada da vacina fabricada por outros produtores.
- **Segurança**
  - ✓ A segurança das doses padrão e fracionada são semelhantes. Não há evidências de maior reatogenicidade com uma ou outra.
- **Recomendações de uso**
  - ✓ Pessoas acima de 2 anos de idade, inclusive aquelas acima de 60 anos, desde que não estejam incluídas nos grupos com restrição de receber a dose fracionada, devem ser vacinadas.
- **Situações em que não se recomenda a aplicação de dose fracionada:**
  - ✓ Por não haver estudos do seu uso nesses grupos:



- Pacientes com comprometimento imunológico;
  - Gestantes;
  - Crianças menores de dois anos;
- ✓ Apesar de reconhecida pela OMS como estratégia adequada para proteção do indivíduo e contenção de surtos, a aplicação de dose fracionada ainda não é válida para emissão do Certificado Internacional de Vacinação e Profilaxia (CIVP). Portanto, viajantes internacionais deverão receber a dose padrão. Pessoas que receberam dose fracionada e que venham a necessitar do CIVP deverão aguardar o intervalo mínimo de 30 dias para receber a dose padrão.

### **Referências**

1. Thomas P Monath. Risks & benefits of yellow fever vaccination. *Expert Rev. Vaccines* 11(4), 427–448 (2012)
2. Staples JE, Monath TP, Gershman MD, Barrett DT. Yellow fever vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. *Vaccines, the d.* Philadelphia, Elsevier, 2018.
3. Martins RM et al. Yellow Fever Vaccine Post-marketing Surveillance in Brazil. *Procedia in Vaccinology*. 2010;2:178–83.
4. Martins RM et al. Adverse events following yellow fever vaccination: Report and analysis of 67 neurological cases in Brazil. *Vaccine* 2014; 32:6676-82.
5. WHO. Fractional dose yellow fever vaccine as a dose-sparing option for outbreak response. WHO Secretariat information paper. WHO, 2016.
6. Martins RM, Maia M de LS, 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 Vaccin Immunother*. 2013 Apr;9(4):879–88.
7. Campi-Azevedo AC, de Almeida Estevam P, Coelho-dos-Reis JG, Peruhype-Magalhães V, Villela-Rezende G, Quaresma PF, et al. Subdoses of 17DD yellow fever vaccine elicit equivalent virological/immunological kinetics timeline. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2014 Dec [cited 2016 Oct 31];14(1). Available from: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-14-391>
8. Lopes OS, Guimarães SSDA, Carvalho R. Studies on yellow fever vaccine. III- dose response in volunteers. *J Biol Stand* 1988; 16:77-82.
9. Yellow fever vaccine: WHO position on the use of fractional doses – June 2017. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017 23;92(25):345–50.
10. Ahuka-Mundeye S, Casey RM, Harris JB, Dixon MG, Nsele PM, Kizito GM, et al. Immunogenicity of Fractional-dose vaccine during a Yellow Fever Outbreak - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2018 Feb 14.



## **Roteiro para avaliação de pessoas incluídas nos grupos considerados de precaução e/ou contra-indicação para vacinação**

A recomendação da vacina febre amarela para alguns grupos (chamados grupos de precaução) precisa ser analisada previamente pelo médico ou profissional da saúde. Isto acontece naquelas situações em que a contra-indicação não deve ser generalizada para todos, mas merece cuidado na avaliação dos riscos (possibilidade de se infectar vs. possibilidade de evento adverso grave) e os benefícios para seu paciente (quando o risco de se infectar é maior que o risco de evento adverso grave).

São considerados grupos de precaução:

- ✓ Pessoa com doenças imunossupressoras ou em tratamento com medicamentos imunossupressores;
- ✓ Gestantes;
- ✓ Pessoas maiores de 60 anos de idade;
- ✓ Mulheres amamentando lactentes com menos de seis meses de idade;
- ✓ Pessoas que vivem com HIV/Aids;
- ✓ Pessoas com doenças autoimunes, como lúpus, doença de Addison e artrite reumatoide;

O roteiro abaixo foi elaborado com o objetivo de apoiar os profissionais de saúde a realizarem a triagem para a vacinação contra febre amarela diante de paciente que se enquadrem nos grupos de precaução.

Importante dizer que estes grupos poderão ser vacinados, desde que não se enquadrem em nenhuma das situações descritas em seguida que contra-indiquem a vacinação. Para as pessoas com contra-indicação para vacinação, recomenda-se que outras medidas de proteção individual sejam adotadas.



1. Está utilizando alguns destes medicamentos: Infiximabe, Etanercepte, Golimumabe, Certolizumabe, Abatacept, Belimumabe, Ustequinumabe, Canaquinumabe, Tocilizumabe, Secuquinumabe, Natalizumabe, Vedolizumabe, medicamentos Depletore de células B (como Rituximabe), Ciclofosfamida, Ciclosporina, Tracolimus, Azatioprina, micofenolato ou tofacitinibe?

SIM — **Não vacinar** e encaminhar para avaliação médica, preferencialmente para o especialista que acompanha o paciente, para avaliar a possibilidade de suspensão temporária para a aplicação da vacina de forma planejada.

2. Já apresentou reação de hipersensibilidade grave a algum componente da vacina ou alergia grave comprovada ao ovo?

SIM – **Não vacinar.**

3. Tem história pregressa de doença do timo (miastenia gravis, timoma)?

SIM – **Não vacinar.**

4. É portador de doença autoimune, como lúpus, doença de Addison e artrite reumatoide?

SIM – **Não vacinar** e encaminhar para avaliação médica.

5. Vive com HIV/Aids?

SIM (Contagem de LT-CD4+>350 células/mm<sup>3</sup>) — **Vacinar**

- Poderá ser utilizado o último exame de LT-CD4 (independente da data), desde que a carga viral atual (menos de seis meses) se mantenha indetectável.

SIM (Contagem de LT-CD4<350 células /mm) — **Contraindicar a vacina**

6. Está ou esteve fazendo tratamento de quimioterapia venosa ou oral?

Nos últimos três meses — **Contraindicar a vacina**

Há mais de três meses — **Vacinar**



**7. Fez uso de medicamento anti-célula B (como Rituximabe) e Fludarabina?**

Nos últimos seis meses — **Contraindicar a vacina**

Há mais de seis meses — **Vacinar**

**8. Está realizando radioterapia no momento atual?**

SIM — **Contraindicar a vacina**

NÃO — **Vacinar**

**9. Faz uso de corticoide isoladamente oral em dose considerada alta (acima de 2mg/Kg/dia ou acima de 20mg/dia por mais de 15 dias de prednisona ou equivalente) ou venoso (pulsos metilprednisolona)?**

Sim — **Contraindicar a vacina** e orientar que, após a interrupção do corticoide nas doses relatadas acima, aguardar por 4 semanas antes de vacinar.

NÃO — **Vacinar**

**10. Foi submetido a Transplante de Célula Progenitora da Medula Óssea (TCPMO) nos últimos 24 meses?**

SIM — **Contraindicar a vacina**

NÃO — **Vacinar**

**11. Em caso afirmativo de (TCPMO), após 24 meses, houve recaída?**

SIM — **Contraindicar a vacina**

NÃO — **Vacinar**

**12. Apresenta Síndrome Mieloproliferativa Crônica?**

SIM — **Administrar a vacina** se o padrão laboratorial for estável e os neutrófilos acima de 1500 céls/mm<sup>3</sup>.



### 13. Apresenta Doença Falciforme?

SIM, sem uso de hidroxiureia — **administrar a vacina**

Sim, em uso de hidroxiureia — **administrar a vacina somente se a contagem de neutrófilos for superior a 1500 céls/mm<sup>3</sup>**

### 14. Apresenta hemofilia ou outras doenças hemorrágicas hereditárias?

**Pode ser administrada a vacina.** Recomenda-se o uso de gelo antes e depois da aplicação.

### 15. Está amamentando?

SIM, crianças com mais de 6 meses de vida — Vacinar

SIM, crianças menores de 6 meses de vida. **Avaliar risco epidemiológico:**

- Não reside em local próximo onde ocorreu a confirmação de circulação do vírus (epizootias, casos humanos e vetores - área afetada) – **não vacinar e orientar a vacinação após a criança completar 6 meses**
- Reside em local próximo onde ocorreu a confirmação de circulação do vírus (epizootias, casos humanos e vetores - área afetada) – **encaminhar ao pediatra para orientação de suspensão da amamentação por 10 dias após a vacinação.**