

A Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), em parceria com a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm), Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) e a Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (SBMT), com o intuito de orientar seus associados e a comunidade médica em geral, recomenda a Nota Técnica Conjunta abaixo sobre vacinação para a Febre Amarela (VFA) em pacientes com Doenças Reumáticas Imunomediadas (DRIM):

A SBR, frente ao agravamento da situação epidemiológica da Febre Amarela em nosso país, propôs a formação de um grupo de especialistas com a finalidade de formular recomendações que auxiliem na orientação da vacinação contra a Febre Amarela para pacientes portadores de doenças reumáticas imunomediadas (DRIM). Além desses especialistas, que representam as sociedades citadas acima, houve representação de grupos de pacientes, num total de 28 membros.

De acordo com o Ministério da Saúde, a recomendação da vacina Febre Amarela (VFA) se baseia na imunização rotineira da população em risco de exposição ao vírus (residentes ou em deslocamento para regiões endêmicas), na ausência de contraindicação. Diversas situações são consideradas precauções ou contraindicações, algumas ainda bastante controversas, tais como uso em idosos ou em pacientes com diferentes graus de imunossupressão.

No caso de pacientes com DRIM, torna-se fundamental a avaliação cuidadosa da relação risco/benefício da vacinação. De um lado, uma vacina altamente eficaz, mas capaz de gerar raros Eventos Adversos Graves Pós Vacinação (EAGPV), os quais podem ser potencialmente letais, e, de outro, o risco de não proteger o indivíduo de uma doença potencialmente grave, de alta letalidade e sem tratamento específico.

A avaliação do risco de EAGPV graves versus o benefício da vacinação deve ser individualizada, considerando o tipo de doença de base, a gravidade, seu nível de atividade, o grau da imunossupressão conferido pelo seu tratamento e o risco de contrair o vírus da Febre Amarela para viajantes ou residentes em áreas com recomendação de vacina.

A função do grupo de especialistas foi a de elaborar recomendações, a partir das questões levantadas pelos profissionais que atuam nesta especialidade e da demanda dos pacientes frente às incertezas e controvérsias relacionadas a este assunto, considerando os riscos e benefícios, assim como o conjunto das situações acima citadas. Foi realizada revisão sistemática da literatura, buscando evidências para gerar as recomendações, que passaram por ciclos de votação, sendo aceitas apenas aquelas que atingiram concordância maior que 80% entre os membros do grupo.

Vale ressaltar que nenhum dos artigos de revisão ou consensos realizados por painel de *'experts'*, incluindo este perfil de pacientes com DRIM (Artrite Reumatoide, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Esclerose Sistêmica Progressiva, dentre outras), permitem estabelecer recomendações específicas definitivas sobre contraindicações absolutas para aplicação de vacinas vivas atenuadas nesses indivíduos, assim como não existem evidências para se concluir quais os tipos ou o grau de atividade da doença conferem maior risco de eventos adversos graves associados à VFA nesta situação.

A única forma efetiva de prevenção da doença é a vacinação, com taxas de eficácia sustentada de mais de 92%. Como regra geral, pacientes imunossuprimidos não devem receber a VFA e, embora alguns já tenham inadvertidamente recebido essa vacina sem ter apresentado EAPV graves, o número de pacientes expostos ao risco pode ser muito pequeno para avaliar o risco real de EAGPV que são menos frequentes.

O primeiro passo deste grupo de trabalho foi estabelecer um posicionamento quanto ao grau de imunossupressão conferido pelas drogas utilizadas para o tratamento dos pacientes com DRIM.

Isto posto, apresentamos, resumidamente, as conclusões do grupo de trabalho sobre a vacinação de acordo com o grau de imunossupressão por classe e dose de drogas utilizadas no tratamento desses pacientes. Dessa forma, esperamos subsidiar os entes públicos e os médicos especialistas com os devidos esclarecimentos e orientações sobre o tema.

Pacientes considerados não imunossuprimidos

- Clinicamente estáveis, que estiverem nas seguintes condições:
 - Sem tratamento
 - Recebendo apenas Sulfasalazina ou Hidroxicloroquina
 - Em uso de corticosteroide tópico, inalatório, peri-articular ou intra-articular.

Pacientes considerados sob baixo grau de imunossupressão:

- Metotrexato $\leq 0,4$ mg/kg/semana ou ≤ 20 mg/semana
- Leflunomida doses 20mg/dia

Pacientes considerados sob alto grau de imunossupressão:

- Tratamento diário com corticosteroides em doses ≥ 20 mg/dia (ou > 2 mg/kg/dia para pacientes com peso <10 kg) de prednisona ou equivalente durante ≥ 14 dias;
- Pulsoterapia com metilprednisolona
- Utilizando micofenolato de mofetil (ou sódico, ciclosporina, ciclofosfamida, tacrolimus, azatioprina
- Inibidores de JAK como tofacitinibe
- Imunomoduladores biológicos

RECOMENDAÇÃO 1

Recomenda-se não realizar a VFA em pacientes com DRIM que estejam sob alto grau de imunossupressão. Para os pacientes sob baixo ou nenhum grau de imunossupressão, avaliar individualmente a indicação da vacina, mediante situação de risco. Esta avaliação deverá ser realizada por um médico, se possível o especialista que acompanha o paciente.

RECOMENDAÇÃO 2

Recomenda-se não realizar a VFA em pacientes com DRIM com alta atividade de doença de base. Não há contraindicação absoluta para vacinar indivíduos clinicamente estáveis, com baixa atividade ou doença inativa. Nesses pacientes deve-se avaliar individualmente a indicação, considerando riscos e benefícios

RECOMENDAÇÃO 3

Recomenda-se não realizar a VFA pacientes com DRIM em uso de corticosteroides em doses consideradas de alta imunossupressão. Nos pacientes recebendo doses baixas deve-se avaliar individualmente a indicação, considerando riscos e benefícios. Esta avaliação deverá ser realizada por um especialista.

RECOMENDAÇÃO 4

Em situações de risco, onde houver a indicação da VFA, recomenda-se um intervalo mínimo de 4 semanas antes de iniciar ou reiniciar o tratamento com medicações imunomoduladoras e imunossupressoras. Esse intervalo poderá ser mais prolongado dependendo da medicação em uso e/ou da doença de base, conforme o grau de imunossupressão conferida.

RECOMENDAÇÃO 5

Em situações de risco, onde houver a indicação de VFA, recomenda-se um período mínimo de intervalo após a suspensão das medicações, variando conforme o grau de imunossupressão conferida, antes da aplicação da vacina. Esta orientação, quanto à interrupção do tratamento, deve ser individualizada e realizada por um especialista, baseada na tabela abaixo.

	Medicamentos	Intervalo entre suspensão e vacinação
MMCDsc	Prednisona > 20mg/dia ou pulso de metilprednisolona	Pelo menos 1 mês
	SSZ, HCQ, MTX ≤ 20 mg / semana Leflunomide 20mg/dia	Considerar vacinação sem intervalo
	MTX > 20 mg / semana	Pelo menos 1 mês
	Imunossupressores: ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato, tacrolimus, azatioprina	Pelo menos 3 meses
MMCDse	Tofacitinibe	2 semanas
MMCDb	Anti citocinas e Inibidores da co-estimulação	De 4-5 meias vidas
	Depletoras de linfócito B	6-12 meses

MMCDsc= medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos comuns; se= sintético alvo específico; b= biológicos; SSZ= sulfassalazina; MTX= metotrexato; HCQ= hidroxicloroquina

RECOMENDAÇÃO 6

Quando houver indicação da VFA em pacientes com DRIM, recomenda-se não aplicar VFA concomitante com outra vacina de vírus vivo atenuado (todas igualmente contraindicadas em imunodeprimidos), principalmente a tríplice viral (sarampo, rubéola e caxumba). Quando indicadas, recomenda-se um intervalo de 28 dias entre estas vacinas.

RECOMENDAÇÃO 7

Não há contraindicação da VFA para contactantes de pacientes imunocomprometidos, pois a transmissão do vírus vacinal, sem a participação do vetor, está documentada somente pelo leite materno, através da doação de sangue e, possivelmente, por acidente com material biológico.

Esclarecimentos sobre o uso da dose fracionada

O Grupo Consultivo Estratégico de Especialistas sobre Imunização da Organização Mundial da Saúde, em outubro de 2016, revisou evidências existentes que demonstram que o uso de um quinto (1/5) de uma dose padrão de vacina febre amarela proporciona proteção contra a doença.

Os estudos da vacina Febre Amarela realizados pelo laboratório Bio-Manguinhos sugerem que uma dose fracionada (1/5) é equivalente a uma dose padrão e respeita os parâmetros imunológicos e virológicos permitidos, inclusive tendo concentração viral muito maior do que a exigida pela OMS. Os estudos mostraram que a soroconversão ocorreu em 97% dos participantes após 30 dias (Martins RM et al), e os anticorpos neutralizantes atingiram títulos equivalentes à dose padrão. Até o momento, não há dados de imunogenicidade em pacientes imunodeprimidos. Em relação à segurança, também não há evidências de que doses fracionadas sejam mais seguras no que se refere à ocorrência de EAPV graves.

A experiência do uso de dose fracionada foi utilizada no combate ao surto de Febre Amarela observado em 2016, na cidade de Kinshasa, na República Democrática do Congo, sendo capaz de interrompê-lo naquele país. A vigilância passiva na ocorrência de eventos adversos indicou frequência de EAPV graves de 1:100.000. No entanto, relatórios de investigação de eventos adversos não estão disponíveis. Portanto, a luz dos conhecimentos atuais, não há nenhuma evidência de que doses fracionadas sejam mais seguras do que a dose padrão.

Considerações Finais

A vacina da Febre Amarela **não deve ser recomendada para imunossuprimidos rotineiramente, devendo seu uso ser considerado nas situações de elevado risco epidemiológico e só após avaliação médica criteriosa** (regiões com notificação de epizootias com óbitos em humanos). Nesses casos, estes pacientes não devem receber dose fracionada, conforme internacionalmente recomendado pela Organização Mundial da Saúde e pelo Programa Nacional de Imunizações, no Brasil.



Georges Basile Christopoulos
Presidente
Sociedade Brasileira de Reumatologia



Isabella Ballalai
Presidente
Sociedade Brasileira de Imunizações



Sergio Cimerman
Presidente
Sociedade Brasileira de Infectologia



Sinval Pinto Brandão Filho
Presidente
Sociedade Brasileira de Medicina Tropical

Referências Bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Plano de Contingência para Resposta às Emergências em Saúde Pública: Febre Amarela [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 48p.:il. Modo de acesso: World Wide Web: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_contingencia_emergencias_febre_amarela.pdf.
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. COES – Febre Amarela Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública - Febre Amarela Informe – Nº 26/2017.
3. Jean K, Donnelly CA, Ferguson NM, Garske T. A Meta-Analysis of Serological Response Associated with Yellow Fever Vaccination. Am. J. Trop. Med. Hyg., 95(6), 2016, pp. 1435–1439.

4. Martins RM, Maia MDLS, Farias RHG, Camacho LAB, Freire MS, Galler R, et al. A double blind, randomized clinical trial of immunogenicity and safety on a dose-response study 17DD yellow fever vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2013; 9: 879–88.
5. Campi-azevedo AC, Estevam PDA, 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 Infect Dis* 2014; 14: 391.
6. WHO. Organização Mundial da Saúde. Yellow Fever Mass Vaccination Campaign Using Fractional Dose In Kinshasa, RDC. 26 September 2016.
7. WHO. Organização Mundial da Saúde. Fractional Dose Yellow Fever Vaccine as a Dose-Sparing Option For Outbreak Response, RDC. 20 July 2016.
1. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos adversos Pós-Vacinação, Brasil, 2014.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Calendário Nacional de Vacinação 2017 no link: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/197-secretaria-svs/13600-calendario-nacional-de-vacina%C3%A7%C3%A3o>.
3. OMS. Guía Técnica para Trabajadores de la Salud: Uso de la Vacuna de Fiebre Amarilla de Dosis Fraccionadas.
4. WHO reference number: WHO/YF/SAGE/16.1. Published: July 2016. World Health Organization Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. CH-1211 Geneva 27, Switzerland.
5. Campi-azevedo AC, Estevam PDA, 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 Infect Dis* 2014; 14: 391.