

## **Febre amarela no Brasil: Reflexões sobre segurança e efetividade da vacina**

**Simone Rodrigues da Silva Araújo**  
Universidade de Rio Verde (UniRV)

**Ludmilla Pinto Guiotti Cintra Abreu**  
Universidade de Brasília (UnB)

**Ronaldo Gonçalves Abreu**  
Universidade de Brasília (UnB)

**Jardel Robert Henning Rodrigues de Magalhães**  
Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal (IGESDF)

**Maurício de Oliveira Chaves**  
Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES)

**Euzilene Felisberto Chaves**  
Universidade Católica de Brasília (UCB)

**Maria Lúcia de Farias**  
Senado Federal

**Shairlon Luca dos Santos**  
Senado Federal

### **RESUMO**

A febre amarela é uma arbovirose causada por um vírus do gênero *Flavivirus*, endêmica em regiões tropicais da África e América do Sul. A transmissão ocorre principalmente através da picada de mosquitos infectados, especialmente dos gêneros *Haemagogus* ou *Sabethes*, que contraem o vírus a partir de macacos. Além disso, há também a transmissão inter-humana através do mosquito *Aedes aegypti*. A doença é grave e hemorrágica, com sintomas iniciais inespecíficos, seguidos por períodos de remissão e toxemia, caracterizados por manifestações hemorrágicas e insuficiência hepática aguda. Aproximadamente 50% dos casos são inespecíficos, 20% têm poucos sintomas e 30% evoluem para formas fulminantes, sem tratamento específico. Assim, a vacinação, detecção precoce de casos, monitoramento e suporte de vida são as principais estratégias recomendadas. Devido à ameaça que a febre amarela representa para a saúde pública no Brasil, a revisão narrativa dos principais artigos sobre a segurança e eficácia da vacina é justificada.

**Palavras-chave:** Febre amarela, Efetividade, Vacina.

### **1 INTRODUÇÃO**

A febre amarela é uma doença causada por vírus do gênero *Flavivirus*, sendo reconhecida como uma arbovirose endêmica nas regiões tropicais da África e América do Sul. O indivíduo se infecta de forma esporádica ao ser picado por mosquitos, principalmente dos gêneros *Haemagogus* ou *Sabethes*, previamente



infectados a partir de macacos carreadores do vírus (ciclo silvestre). Ademais, é descrita também a transmissão inter-humana (ciclo urbano). Nesse caso, através dos mosquitos *Aedes aegypti* (BRASIL, 2020).

Trata-se de uma doença hemorrágica grave, portanto, exige reconhecimento precoce de sinais e sintomas, os quais, muitas vezes, são inespecíficos e podem mimetizar outras síndromes febris agudas. Clinicamente, caracteriza-se por três fases: 1) período de infecção, caracterizado por febre; 2) período de remissão, marcado por albuminúria; e 3) período toxêmico, com presença de manifestações hemorrágicas e insuficiência hepática aguda, evidenciada por icterícia e encefalopatia hepática (OMS, 2022).

Contudo, aproximadamente 50% dos pacientes apresentam quadros inespecíficos, 20% desenvolvem poucos sintomas e 30% evoluem para as formas fulminantes. Ainda não há terapêutica específica para esta enfermidade. Devido a isso, a vacinação, a detecção precoce dos casos suspeitos ou confirmados, a monitorização de sinais vitais e as medidas de suporte de vida continuam sendo as estratégias recomendadas (OMS, 2022).

Nesse sentido, considerando que esta doença se constitui como grave ameaça de saúde pública brasileira, justifica-se a realização desta revisão narrativa, cujo objetivo foi analisar e revisar os principais artigos disponíveis sobre segurança e efetividade da vacina contra a febre amarela.

## **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. Neste procedimento metodológico, é comum abordar os assuntos em tópicos de forma mais ampla, bem como compilar conteúdos de diferentes obras, apresentando-as para o leitor de maneira clara e compreensiva (RIBEIRO, 2014).

## **3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **3.1 A DOENÇA FEBRE AMARELA**

A febre amarela foi considerada uma das piores doenças durante os séculos XVIII e XIX. Neste período, esta enfermidade foi responsável por grandes surtos urbanos nas Américas. Com o advento das campanhas de eliminação do mosquito vetor *Aedes aegypti* no início do século XX, a febre amarela urbana foi erradicada de muitos países, inclusive do Brasil. Desse modo, em 1942, foi registrado no estado do Acre, o último surto de febre amarela urbana (SILVA et al., 2020).

No ano de 2016 a 2018, o Brasil vivenciou um grande surto de febre amarela silvestre. Com isso, foram notificados 2.251 casos e registradas 772 mortes, sendo a maioria das ocorrências no estado de Minas Gerais, região sudeste do país. À vista disso, não resta dúvidas que se trata de um grande problema de saúde pública (BRASIL, 2020).



Após a picada, o vírus infecta células dendríticas e se multiplica, alcança a corrente sanguínea e atinge principalmente o fígado. Dessa maneira, em humanos, é considerada como doença viscerotrópica. Além disso, em menor frequência, pode acometer rins, baço, linfonodos e coração (DOUAM; PLOSS, 2018).

Nesse contexto, estudo realizado no Brasil, em 2020, analisou as apresentações clínicas e biópsias hepáticas de indivíduos com febre amarela e que foram considerados para transplante de fígado, durante o surto de 2018. Os autores concluíram que esta doença frequentemente induz insuficiência hepática, sendo caracterizada por dano hepatocelular maciço e presença de esteatose (LEMOS et al., 2020).

No que se refere à epidemiologia, os pacientes mais acometidos são geralmente jovens do sexo masculino que realizam atividades agropecuárias e de extração de madeira, que adentram a floresta sem terem sido vacinados. Porém, um número elevado de turistas, de mulheres e de crianças tem sido afetado (ILACQUA et al., 2021). Trata-se de uma doença de notificação compulsória imediata e imunoprevenível pela vacina antiamarílica (BRASIL, 2023; BRASIL, 2024).

### 3.2 A VACINA

A vacina contra febre amarela utilizada no Brasil é produzida pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos), da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), a partir de vírus vivos atenuados da subcepa 17DD, os quais são cultivados em embrião de galinha (BRASIL, 2017). É considerado um dos imunobiológicos mais seguros e efetivos. Desse modo, é a medida mais eficaz para a prevenção da doença, uma vez que é capaz de conferir proteção contra todos os genótipos circulantes (KLITTING et al., 2018).

Nessa perspectiva, apresenta imunogenicidade de 90% a 98%. Por conseguinte, observou-se a presença do vírus 17DD na urina de indivíduos em até 25 dias após a vacinação. Ainda, os valores de carga genômica variaram de  $3 \times 10^1$  a  $5 \times 10^5$ . Isso demonstra a persistência viral, com valores próximos aos encontrados no soro durante a fase aguda da doença, bem como evidencia a efetividade desse imunobiológico (VOLKOV et al., 2020).

Durante o surto de 2016 a 2018, estudo apontou que a carga viral pode ser utilizada para projetar a mortalidade dos pacientes com febre amarela, quando os valores são superiores a  $5,1 \log^{10}$  cópias/ml (KALLAS et al., 2019). Recentemente, foi detectado o RNA do vírus da febre amarela silvestre no líquido cefalorraquidiano de uma criança de três anos, vacinada aos nove meses de idade, com meningite grave, que evoluiu para óbito (MARINHO et al., 2019).

Estudo brasileiro, que envolveu 824 crianças de nove meses a doze anos de idade, verificou que a proporção de soropositividade diminuiu conforme o tempo de aplicação da vacina. Durante os períodos avaliados, constatou-se que a imunidade era de 86,7% nos recém-vacinados, sendo 59% e 42,2%, respectivamente, nos subgrupos imunizados entre 31-72 meses e 73-100 meses (NORONHA et al., 2019).



O Grupo Colaborativo para Estudos sobre Vacinas contra Febre Amarela analisou o estado imune de indivíduos que foram imunizados com duas ou mais doses. Aqueles que possuíam uma dose da vacina há mais de dez anos apresentaram 69% de soropositividade antes de receber a segunda dose e 100% após a revacinação. Não obstante, a imunidade apresentou declínio conforme o intervalo de tempo entre a primeira e a segunda dose, sendo 90% em até cinco anos e 86% a partir de seis anos (COLLABORATIVE GROUP FOR STUDIES ON YELLOW FEVER VACCINES, 2019).

Atualmente, o esquema vacinal compreende uma dose aos nove meses e uma dose de reforço aos quatro anos de idade. É administrada no subcutâneo, no volume de 0,5 ml. Após a aplicação da vacina, os anticorpos protetores surgem entre o sétimo e o décimo dia. Por isso, a imunização deve ocorrer dez dias antes de se ingressar em zona de risco para esta enfermidade (BRASIL, 2024).

A vacina 17DD tem sido amplamente utilizada desde o final da década de 1930, com raros casos de reações adversas graves. Porém, foram relatados alguns eventos adversos, sendo que os mais comuns são: hipersensibilidade, mal-estar, cefaleia, dores musculares e febre baixa. Estes ocorrem entre 2 a 5%, são evidentes por volta do quinto ao décimo dia após vacinação, duram de um a dois dias e regridem sem sequelas (POSSAS et al., 2018).

Estudo retrospectivo, observacional e transversal, conduzido por meio de revisão de prontuários de pacientes com psoríase que foram vacinados contra febre amarela, concluiu que os eventos adversos foram leves e raros. Portanto, não houve registro de manifestação grave, hospitalização ou morte. Também não ocorreu alteração no curso clínico da doença de base independentemente do tratamento instituído, ou seja, com ou sem drogas imunossupressoras (BARROS et al., 2019).

Estudo de coorte retrospectivo, desenvolvido nos Estados Unidos, com dados de 263.979 pacientes entre 2004 e 2019, observou que em menos de 1% desta amostra havia condições de predisposição à imunossupressão. Ademais, foram identificados quatro casos não fatais de doenças neurotrópicas associadas à vacina contra febre amarela (YEL-AND) e nenhuma viscerotrópica (YEL-AVD), o que levou à conclusão que o risco de desenvolver estas enfermidades pós-vacinação permanece raro (LEDLIE et al., 2022). Entretanto, a literatura converge que a taxa de notificação tanto para YEL-AND quanto para YEL-AVD aumenta em pessoas com sessenta anos ou mais (FLETCHER et al., 2020; LINDSEY et al., 2016).

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A febre amarela é uma doença infecciosa, transmitida por vetores artrópodes tanto em áreas silvestres, quanto urbanas, sendo causada por um vírus do gênero Flavivirus. Trata-se de uma enfermidade que foi responsável por grande número de mortes entre o século XVIII e o início do século XX, evidenciando um grande problema de saúde pública brasileira.



A partir deste estudo, foi possível identificar que a vacina contra febre amarela é segura, altamente imunogênica e efetiva, visto que é capaz de induzir a formação de anticorpos protetores de longa duração. Por conta disso, é o meio mais eficaz para prevenção e controle desta mazela, já que além de interromper o ciclo de transmissão, confere proteção individual e coletiva à população, pois cria uma barreira de imunidade, bloqueia a propagação geográfica da doença e previne epidemias.



## REFERÊNCIAS

- Barros, H. M. et al. Impacto da vacina contra febre amarela em pacientes com psoríase: resultados preliminares. *An. Bras. de Dermatol.*, 94 (1), 757-759, 2019.
- Brasil. Ministério da saúde. Febre amarela. Guia para profissionais de saúde. Brasília DF. 2017. Disponível em: [file:///E:/febre%20amarela/febre\\_amarela\\_guia\\_profissionais\\_saude.pdf](file:///E:/febre%20amarela/febre_amarela_guia_profissionais_saude.pdf). Acesso em: 16 jan. 2024.
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual de manejo clínico da febre amarela. Brasília-DF. 2020. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_manejo\\_clinico\\_febre\\_amarela.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_manejo_clinico_febre_amarela.pdf). Acesso em: 14 jan. 2024.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria 217, de 1º de março de 2023. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2023/prt0217\\_02\\_03\\_2023.html](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2023/prt0217_02_03_2023.html). Acesso em: 14 jan. 2024.
- Brasil. Ministério da Saúde. Calendário nacional de vacinação da criança. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/calendario>. Acesso em: 14 jan. 2024.
- Collaborative Group for Studies on Yellow Fever Vaccines. Duration of immunity in recipients of two doses of 17DD yellow fever vaccine. *Vaccine*, 37 (35), 5129-5135, 2019.
- Douam, F.; Ploss, A. Yellow Fever Virus: Knowledge Gaps Impeding the Fight Against an Old Foe. *Trends in Microbiology*, 26 (11), 913-928, 2018.
- Fletcher R. et al. Mitigando a doença viscerotrópica associada à vacina contra a febre amarela em viajantes mais velhos. *Journal of Travel Medicine*, 27 (4), 1-6, 2020.
- Ilacqua, R. C. et al. Reemergence of Yellow Fever in Brazil: The Role of Distinct Landscape Fragmentation Thresholds. *Journal of Environmental and Public Health*, 2021 (1), p. 1-7, 2021.
- Kallas, E. G. et al. Predictors of mortality in patients with yellow fever: na observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 19 (7), 750-758, 2019.
- Klitting, R. et al. What Does the Future Hold for Yellow Fever Virus? *Genes*, 9 (9), 425-435, 2018.
- Ledlie S. et al. Yellow fever vaccine usage in the United States and risk of neurotropic and viscerotropic disease: A retrospective cohort study using three healthcare databases. *Vaccine*, 40 (5), 742-751, 2022.
- Lemos, F. O. et al. Molecular Mechanism for Protection Against Liver Failure in Human Yellow Fever Infection. *Hepatology Communications*, 4 (5), 1-13, 2020.
- Lindsey N. P. et al. Relatórios de eventos adversos após vacinação contra febre amarela, 2007-2013. *Journal of Travel Medicine*, 23 (5), 1-8, 2016.
- Marinho, P. E. S. et al. Wild-type yellow fever virus rna in cerebrospinal fluid of child. *Emerging Infectious Diseases*, 25 (8), 1567-1570, 2019.
- Noronha, T. G. et al. Duration of post-vaccination humoral immunity against yellow fever in children. *Vaccine*, 37 (1), 7147-7154, 2019.



Organização Mundial de Saúde (OMS). Manejo clínico da febre amarela na região das Américas. Experiências e recomendações para os serviços de saúde. 2022. Disponível em: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/56001/OPASPHEIHM220003\\_por.pdf](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/56001/OPASPHEIHM220003_por.pdf). Acesso em: 20 jan. 2024.

Possas, C. et al. Yellow fever outbreak in Brazil: the puzzle of rapid viral spread and challenges for immunisation. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 113 (10), 1-12, 2018.

Ribeiro, J. L. P. Revisão de Investigação e Evidência Científica. *Revista Psicologia, Saúde & Doenças*, 15 (3), 671-682, 2014.

Silva, N. I. O. et al. Recent sylvatic yellow fever virus transmission in Brazil: The news from an old disease. *Virology Journal*, 17 (1), 1-12, 2020.

Volkov, L. et al. Viscerotropic disease and acute uveitis following yellow fever vaccination: A case report. *BMC Infectious Diseases*, 20 (1), 1-5, 2020.