

artigo
científico

Febre Amarela:
Análise da Estratégia de Vacinação e
Controle no Brasil

A febre amarela é uma doença que esteve sempre presente na vida dos brasileiros, e a vacina contra esse agente é atualmente a mais antiga em uso no país. Apesar disso, os casos de febre amarela e o risco de reurbanização da doença continuam gerando grande repercussão na população e na comunidade científica, e a decisão de vacinar ou não ainda é motivo de debate entre especialistas. Esta revisão pretende discutir as evidências disponíveis sobre os riscos e benefícios da utilização da vacina, avaliando as medidas de prevenção e controle atualmente recomendadas.

A Doença

Manifestações clínicas

A febre amarela é uma doença febril aguda, de curta duração (no máximo 12 dias) e de gravidade variável, cujo agente etiológico é um arbovírus do gênero Flavivírus (lat. flavus = amarelo), família Flaviviridae^{1,2}. Seu período de incubação é de três a seis dias, ao que se segue o período de infecção, com duração de um a três dias e, caracterizado pelo aparecimento dos primeiros sintomas^{1,2}. Nos casos identificados no Brasil nos últimos anos, os sintomas mais comuns foram: febre, calafrios, cefaléia, mialgia generalizada, prostração, anorexia e vômitos.

Após um breve período de remissão, similar ao observado na dengue, quando ocorre uma melhora dos sintomas, que pode levar de duas a 48 horas, os casos que evoluem com gravidade entram no chamado período de intoxicação. Em geral, observado do 4º ao 10º dia, caracteriza-se por um agravamento dos sintomas, com o aparecimento de icterícia e manifestações hemorrágicas (epistaxe, hematêmese, melena, gengivorragia, hematúria), podendo evoluir com o ligúria, anúria, choque, estupor e coma.

A letalidade das formas graves é de, aproximadamente, 50%, mas deve-se ressaltar que, quando se considera todas as formas clínicas da infecção, incluindo as assintomáticas, a letalidade se situa na faixa dos 5%^{1,2}. Não existe terapia específica para a febre amarela. O tratamento se resume a medidas de suporte, mantendo o paciente vivo até que a infecção esteja controlada.

Diagnóstico

Os exames laboratoriais inespecíficos auxiliam no diagnóstico diferencial e no acompanhamento do caso. As alterações mais importantes são:

- Hemograma: Leucopenia, hematócrito elevado (hemoconcentração), VHS baixo
- Aminotransferases (Transaminases): com valor prognóstico, em geral a AST(TGO) e a ALT(TGP) estão acima de 1.000 UI.
- Uréia/Creatinina: aumentadas, nas formas graves chegam a até cinco-seis vezes acima do normal
- Bilirrubinas: aumento significativo, podendo chegar a 20 mg/dl, com predomínio da fração direta.
- Urina (EAS): proteinúria, hematúria e cilindrúria podem ser observadas.

Já o diagnóstico específico depende da realização de um dos seguintes métodos²:

- a) Pesquisa de Vírus: isolamento em cultura de células ou detecção de ácido nucléico (PCR)

b) Detecção de Anticorpos: ensaio imunoenzimático (ELISA IgM e IgG) ou inibição de hemaglutinação.

O diagnóstico diferencial das formas leves é dificultado por estas serem indistinguíveis de outras doenças infecciosas febris agudas. Nas formas clássicas, os principais diagnósticos diferenciais são malária, leptospirose, hepatites virais, sepse, febre hemorrágica do dengue e outras febres hemorrágicas virais².

A Transmissão

A febre amarela teve seu primeiro registro no Brasil em 1685, permanecendo endêmica com epidemias sazonais até 1928/29, quando ocorreu a última epidemia urbana no Brasil, no Rio de Janeiro, com 738 casos e 478 óbitos³. Os últimos casos de febre amarela em área urbana foram registrados no Brasil em 19423, mas a febre amarela silvestre continuou existindo em várias regiões³. É preciso entender a diferença entre a febre amarela silvestre e a urbana, uma vez que as espécies de hospedeiros e vetores envolvidas, o padrão de transmissão e as medidas de controle são distintas².

A febre amarela é transmitida para o homem exclusivamente através da picada do mosquito infectado. Esse contato entre o homem e o vetor pode ocorrer em duas situações epidemiológicas distintas, os chamados ciclos silvestre e urbano. Nos dois casos, o vírus e as manifestações clínicas são rigorosamente as mesmas. As características que diferenciam os dois ciclos estão expressas na tabela 1:

Tabela 1: Diferenças entre os ciclos silvestre e urbano da febre amarela

O ciclo silvestre é mantido na natureza sem a presença do ser humano, que é infectado eventualmente quando penetra nessas áreas de transmissão. Esse ciclo não é passível de erradicação, sendo, no entanto, alvo de medidas de controle. Para enfrentar esse padrão de transmissão é necessário, em primeiro lugar, saber em que áreas existe a circulação do vírus. Isso é alcançado através da vigilância de epizootias em macacos, evento sentinela que deve disparar a investigação da presença do vírus na população animal atingida. Em segundo lugar, uma vez identificadas as áreas onde o vírus está presente, a população humana que se dirigir para esses locais deverá estar vacinada. Já o ciclo urbano pode ser controlado, não só pela vacinação da população exposta, mas também pela erradicação do vetor, no nosso caso, principalmente o *Aedes aegypti* ².

A Vacina

A vacina contra a febre amarela está disponível desde 1937, e é produzida no Brasil por Biomanguinhos³. Trata-se de uma vacina de vírus vivo atenuado, cultivado em ovos embrionados de galinha, sendo a cepa utilizada atualmente chamada 17DD. Além do vírus e de traços de proteínas do ovo, presentes devido ao processo de produção, a vacina também contém eritromicina, canamicina, gelatina, sacarose e glutamato de sódio⁴. A proteção contra febre amarela é conferida dez dias após a aplicação, e essa proteção será mantida por dez anos. A vacina está contra-indicada para menores de seis meses, pessoas com história de alergia a ovo, gelatina, eritromicina ou canamicina e portadores de imunodeficiência⁴. Os pacientes portadores do HIV e as gestantes deverão sempre consultar seus médicos antes de se vacinar, devendo ser avaliado o risco real de exposição à febre amarela e os possíveis eventos adversos da vacina nessas situações⁴.

Os eventos adversos mais comuns são as reações locais no sítio de aplicação e um quadro de febre, mialgia e cefaléia, que aparece a partir do quinto dia após a vacinação e atinge 2 a 5% dos pacientes⁴. A aplicação de doses maiores que as recomendadas está associada ao aumento da incidência de eventos adversos sem, no entanto, apresentar clara associação com reações graves ou aumento da mortalidade⁵.

Estes eventos adversos graves são mais raros e se restringem, basicamente, à anafilaxia, meningoencefalites e visceralização⁶⁻¹⁰. Existem muitos casos de encefalite descritos na literatura, uma reação grave mas que, ainda, apresenta baixa letalidade⁸. O evento adverso mais temido é a visceralização, com oito óbitos relatados^{6,7,9,10}. O quadro clínico da visceralização se caracteriza pela semelhança com a infecção pelo vírus selvagem da febre amarela. Embora alguns dados apontem para um maior risco de visceralização associado à idade avançada, ainda não foi possível determinar os fatores de risco para estas reações graves, nem identificar os grupos mais susceptíveis¹¹.

O Risco de Urbanização e as Recomendações para Vacinação

A decisão de se vacinar uma certa população deve ser sempre baseada em uma análise de risco versus benefício.

É fundamental, portanto, que se conheça a que riscos uma pessoa é exposta ao receber uma vacina e quais os benefícios em se evitar a infecção em questão. Conhecendo a apresentação clínica da febre amarela e as reações associadas à vacina, deveríamos estar diante de uma escolha simples. Para realizar essa avaliação, no entanto, é preciso mais do que conhecer os riscos envolvidos, é preciso quantificá-los e, nesse caso, alguns cenários são verdadeiros desafios para os tomadores de decisão. Em situações onde a balança pesa claramente para um lado, poucas dúvidas são levantadas. Assim, em regiões onde há transmissão documentada do vírus amarílico e a vacina evitaria um grande número de infecções e mortes pela doença, a vacinação já faz parte do calendário básico de imunização. Da mesma forma, para grupos como imunodeprimidos e alérgicos a ovo, para os quais a vacina representa um grande risco à saúde, sua aplicação é contra-indicada a qualquer tempo. É no espaço entre esses dois extremos que a indicação da vacina desperta dúvidas e questionamentos. Devemos, então, analisar todos os componentes do cenário atual.

Delimitação de Áreas de Risco

O Brasil segue a mesma lógica adotada pelo resto do mundo e recomendada pela Organização Mundial de Saúde, que é a de definir áreas de alto risco para ocorrência de febre amarela e vacinar as pessoas que estejam ou se dirijam para elas. Dessa forma, alguns países vacinam em todo o seu território, outros não vacinam em nenhuma área, e há os que, como o Brasil, delimitam regiões de risco (Fig 1). Essa opção do Brasil se justifica primeiro porque, pelas suas dimensões, o território nacional abrange situações ecológicas e socioambientais muito distintas. Em segundo lugar, porque embora a área de risco ocupe a maior parte do país, a imensa maioria da população está concentrada na área indene, ou seja, sem transmissão. De acordo com o Ministério da Saúde, apenas 35 milhões de brasileiros, cerca de 20% da população, vivem em áreas de risco¹².

Por conta dessas características demográficas e ambientais, é possível evitar expor um grande número de pessoas com baixo risco de infecção pelo vírus da febre amarela aos efeitos adversos da vacina. É preciso ressaltar, no entanto, que para o sucesso dessa classificação é fundamental a existência de um sistema de vigilância eficaz, com alta sensibilidade para identificar a circulação do vírus nas áreas indenes. Como vimos na descrição dos ciclos da febre amarela, o vírus pode ser encontrado nos hospedeiros ou nos vetores, portanto, a circulação do vírus em determinada área pode ser identificada pela notificação de casos humanos, pela vigilância de epizootias por febre amarela - definida como morte de macacos com confirmação do agente - e pela vigilância entomológica. Em resumo, a classificação de risco das áreas precisa ser monitorada ininterruptamente.

Risco de Reurbanização

Para que haja urbanização da febre amarela, é necessária a presença de três fatores: o vírus selvagem, vetores eficientes e indivíduos susceptíveis. Essas

condições, apesar de necessárias, não são suficientes. Variáveis, como o número de pacientes com viremia expostos ao vetor, a eficiência da espécie de mosquito presente na área urbana na transmissão do agente, e mesmo o número de pessoas já vacinadas na área indene, influenciam a probabilidade da transmissão sustentada se estabelecer em uma nova área.

Pesquisadores brasileiros têm utilizado sofisticados métodos de modelagem estatística para tentar medir o risco de urbanização da febre amarela^{13,14}, comparando os números estimados de adoecimento e óbito pela doença com as estimativas dos mesmos desfechos, ocasionados pela vacinação universal de uma mesma área¹⁵. Esses modelos possuem uma série de limitações, mas representam uma tentativa de prever as conseqüências dos condicionantes presentes no momento e o impacto das políticas adotadas hoje.

Um sinal do potencial desses métodos é a adoção de instrumentos semelhantes por organismos internacionais¹⁶. Independente da quantificação do risco de urbanização, existem medidas que podem reduzir o risco de estabelecimento do ciclo urbano da febre amarela. A medida mais óbvia é a redução da população de vetores. Com a diminuição dos índices de infestação pelo *Aedes aegypti* nos centros urbanos, não só o risco de febre amarela será afetado, mas a incidência de dengue também será reduzida, o que torna essa medida prioritária. A outra ação importante é a vacinação seletiva, que bem executada, irá garantir que os moradores de áreas de risco e os viajantes de áreas indenenes sejam imunizados contra a febre amarela, reduzindo a possibilidade de uma pessoa infectada introduzir o vírus em uma área urbana.

Vacinação Seletiva

A vacinação seletiva apenas das pessoas expostas a áreas com confirmação de circulação do vírus se justifica porque, em se tratando de uma vacina com possibilidade de desencadear reações graves, em regiões de baixíssimo risco de infecção pelo vírus selvagem, o benefício conseguido com a aplicação da vacina é menor do que o risco associado à sua administração.

A vacina contra febre amarela, e especificamente a vacina utilizada no Brasil, é um imunobiológico de grande eficácia na prevenção da doença e seguro para utilização por seres humanos. Ensaio clínico de grande relevância fornecem evidências que apóiam essas conclusões^{17,18}. Contudo, durante a vacinação realizada no surto de Minas Gerais, ocorrido no início da década^{8,10}, e mesmo durante a imunização desencadeada pelos casos ocorridos no Centro-Oeste, entre 2007 e 2008¹⁹, foram observados óbitos associados à vacina. Dessa forma, apesar da incidência de eventos adversos ser muito baixa, a gravidade de alguns deles recomenda cautela ao propor a vacinação de uma população muito grande, especialmente, se o risco de febre amarela for muito baixo ou questionável.

É importante não perder de vista que a vacina é eficaz, e por ser produzida no Brasil, está disponível para ser utilizada em larga escala no caso de uma emergência epidemiológica. Para tal, é preciso que a vigilância em saúde seja eficiente na detecção precoce de alterações no padrão de ocorrência da doença, e que a logística de distribuição e aplicação da vacina esteja preparada.

Conclusão

A dinâmica socioambiental que determina o comportamento da febre amarela é intrinsecamente complexa, envolvendo variáveis de difícil mensuração e sofrendo influência de fatores pouco conhecidos. A vacina disponível é eficaz, e possibilitou o controle da infecção em todos os lugares em que foi empregada, mas deve ser utilizada com cautela, sobretudo, em situações de transmissão restrita, quando a relação entre o risco e o benefício de sua aplicação deve ser avaliada com rigor. O padrão de ocorrência da febre amarela estará sempre sujeito a modificações pelas próprias características do ciclo na natureza, e a vigilância deve ser capaz de identificar precocemente alterações relevantes para ações de prevenção e controle.

Os casos ocorridos no Brasil, entre dezembro de 2007 e fevereiro de 2008, tiveram grande repercussão na sociedade, e levantaram dúvidas sobre a política de controle adotada, considerada bem sucedida até então. Deve ser observado, no entanto, que a transmissão só aconteceu em áreas já classificadas como de risco e em pessoas não vacinadas ou fora do período de proteção¹⁹. Se as recomendações atuais tivessem sido rigorosamente seguidas, todos os casos teriam sido evitados, o que nos leva a concluir que não há motivos para alterar as medidas em vigor. O fundamental é identificar o motivo das falhas na cobertura vacinal de moradores das áreas de risco e de viajantes. A estratégia de comunicação para divulgar as medidas de prevenção contra a febre amarela, tanto para a sociedade como para os profissionais de saúde, parece ser o ponto fraco da política de controle da doença e, talvez, fosse a iniciativa que causaria maior impacto no resultado das medidas adotadas.

Referências Bibliográficas

1. Tuboi SH, Costa ZGA, Vasconcelos PFC et al. Clinical and epidemiological characteristics of yellow fever in Brazil: analysis of reported cases 1998–2002. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007; 101:169–175.
2. Vasconcelos PFC. Febre amarela: reflexões sobre a doença, as perspectivas para o século XXI e o risco da reurbanização. *Rev Bras Epidemiol* 2002; 5:244–258.
3. Benchimol JL. História da Febre Amarela no Brasil. *Manguinhos* 1994; 1:121–124.
4. Ministério da Saúde. Manual dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais. Brasília, 2006.
5. Rabello A, Orsini M, Disch J et al. Low frequency of side effects following an incidental 25 times concentrated dose of yellow fever vaccine. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002; 35:177–180.
6. Belsher JL, Gay P, Brinton M et al. Fatal multiorgan failure due to yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease. *Vaccine* 2007; 25:8480–8485.
7. Chan RC, Penney DJ, Little D et al. Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. *Lancet* 2001; 358:121–122.
8. Fernandes GC, Camacho LAB, Carvalho MS et al. Neurological adverse events temporally associated to mass vaccination against yellow fever in Juiz de Fora, Brazil, 1999–2005. *Vaccine* 2007;25:3124–3128.
9. Martin M, Tsai TF, Cropp B et al. Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of four cases. *Lancet* 2001; 358:98–104.
10. Vasconcelos PFC, Luna EJ, Galler R. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet* 2001; 358: 91–97.
11. Massad E, Coutinho FAB, Burattini MN et al. Yellow fever vaccination: How much is enough? *Vaccine* 2005; 23:3908–3914.
12. MS. Vacina distribuída é 500% maior do que população de área de risco. http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/noticias_detalhe.cfm?co_seq_noticia=41377. Acessado em 09/05/2008.
13. Codeço CT, Luz PM, Struchiner CJ. Risk assessment of yellow fever urbanization in Rio de Janeiro, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004;98:702–710.
14. Massad E, Burattini MN, Coutinho FAB et al. Dengue and the risk of urban yellow fever reintroduction in São Paulo State, Brazil. *Rev Saúde Pública* 2003;37:477–84.
15. Struchiner CJ, Luz PM, Dourado I et al. Risk of fatal adverse events associated with 17DD yellow fever vaccine. *Epidemiol Infect* 2004; 132:939–946.
16. WHO/OMS. Assessment of yellow fever epidemic risk – a decision making tool for preventive immunization campaigns. *Weekly Epidemiol Rec* 2007; 82:153–160.

17. Camacho LAB, Freire MS, Leal ML, et al. Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17DD yellow fever vaccines: a randomized trial. Rev Saude Publi 2004; 38:671-678.
18. Camacho LAB, Aguiar SG, Freire MS, et al. Reactogenicity of yellow fever vaccines in a randomized, placebo-controlled trial. Rev Saude Publi 2005; 39:413-420.
19. Ministério da Saúde. Boletim da Secretaria de Vigilância em Saúde: Situação da Febre Amarela Silvestre no Brasil, 2007 e 2008. Brasília 16/04/2008. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_svs_febre_amarela_160408.pdf.

* Médico Infectologista, Pesquisador da Fundação Oswaldo Cruz