

# MORBIMORTALIDADE POR REAÇÃO VACINAL CONTRA A FEBRE AMARELA: UM ESTUDO RETROSPECTIVO

*MORBIDITY AND MORTALITY DUE TO YELLOW FEVER VACCINE REACTION: A  
RETROSPECTIVE STUDY.*

Selma Vaz Vidal<sup>1</sup> , Mariangela Ramos Nunes<sup>2</sup>, Suzana de Souza Demarque<sup>2</sup>, Alexandro Carneiro Macedo<sup>2</sup>, Daurema Conceição DoCasar Serafino Silva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Docente dos Cursos de Graduação em Enfermagem e Medicina do UNIFESO, Teresópolis, RJ, <sup>2</sup>Discente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO, Teresópolis, RJ; <sup>3</sup>Docente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO, Teresópolis, RJ.

## Resumo

O objetivo da pesquisa foi analisar a morbimortalidade decorrente de reação vacinal contra Febre Amarela no período de 2014 a maio de 2018 na cidade de Teresópolis. Método: Tratou-se de uma pesquisa documental, quantitativa e descritiva realizada no Setor de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Teresópolis - região serrana do estado do Rio de Janeiro, através das Fichas de Notificação de Eventos Adversos Pós-Vacinação Febre Amarela (EAPV-FA), que investigou a morbimortalidade por reação à vacina anti-amarela. Resultados: A análise dos dados foi orientada pela seguinte classificação de gravidade especificados nas fichas: 20 notificações de Eventos Adversos Não-Graves da Vacina da Febre Amarela (EANG-VFA) e oito Eventos Adversos Graves da Vacina da Febre Amarela (EG-VFA). A classificação por causalidade apresentou um erro de imunização, totalizando 29 notificações. Conclusão: Pode-se afirmar que a vacinação contra Febre Amarela é segura, devendo a população estar ciente de tal dado para que ocorra maior adesão à prevenção desta doença.

**Palavras-chave:** Febre Amarela; vacinação; epidemia

## Abstract

The objective of the research was to analyze the morbidity and mortality resulting from vaccination reaction against Yellow Fever from 2014 to May 2018 in the city of Teresópolis. Method: this was a documentary, quantitative and descriptive research carried out in the Setor de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Teresópolis - Rio de Janeiro highland region, through the Yellow Fever Post-Vaccination Adverse Event Notification Form (EAPV- AF), which investigated morbidity and mortality by reaction to the anti-yam vaccine. Results: Data analysis was guided by the following severity classification specified in the sheets: 20 reports of Non-Serious Yellow Fever Vaccine Adverse Events (EANG-VFA) and 8 Serious Adverse Yellow Fever Vaccine Events (EG-VFA). The causality classification presented 1 immunization error, totaling 29 notifications. Conclusion: it can be stated that vaccination against Yellow Fever is safe, and the population should be aware of such data so that there is greater adherence to the prevention of this disease.

**Keywords:** Yellow Fever; vaccination; epidemic.

## Introdução

No Brasil, ocorreu uma epidemia de febre amarela no ciclo urbano em 1942, com último caso relatado no estado do Acre, porém, ainda existem casos de febre amarela no ciclo silvestre, principalmente nos estados do centro-oeste e sudeste do Brasil (MARTINS, 2014). Entre 2008 e 2009, dois novos surtos foram registrados no Rio Grande do Sul e em São Paulo, ambos com cerca de 40% de casos de óbitos. Tais surtos foram acompanhados de mortes de primatas não humanos. (ROMANO, 2014). Em 2016, houve um aumento do número de casos com mais de 3240 casos suspeitos, 792 confirmados e 435 mortes relatadas e taxa de fatalidade de 35%. Com isso, a obrigatoriedade da vacinação avançou para essas áreas, principalmente nos estados de Minas Gerais, Espírito Santo, São Paulo e Rio de Janeiro (CHEN, 2017). Dados do Ministério da Saúde de 2017 evidenciaram uma elevação do número de casos da doença, o que torna evidente a atual reemergência da febre amarela no país, caracterizando-a como um grave problema de saúde pública (BRASIL, 2017).

Segundo Martins (2014), a febre amarela é uma doença infecciosa com alto risco de mortalidade, causada por um arbovírus do gênero *Flavivirus febricis*, que é inoculado em humanos por vetores artrópodes.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) assinala que a febre amarela tem grande impacto em três continentes: África, América do Sul e América Central, onde apresentam altos índices de mortalidade com estimativas de 60.000 mortes anuais. Há, ainda, uma estimativa mundial de 200.000 casos por ano de doença clínica (STAPLES, 2015).

Trata-se de uma doença de notificação compulsória, porém, a falta de diagnóstico pode corroborar em uma subnotificação. São considerados casos suspeitos indivíduos que, nos últimos 15 dias, foram expostos a áreas de risco, tendo apresentado febre associada à icterícia ou hemorragia. São investigados para possíveis reações vacinais indivíduos com

sinais e sintomas compatíveis com a doença em um período de 60 dias pós vacinação (JEAN, 2016).

A febre amarela cursa com manifestações clínicas variadas desde febre e vômitos nas formas mais brandas da doença até icterícia e hemorragia em formas mais graves, o que causa, muitas vezes, um retardo no diagnóstico da doença (MACHADO, 2013).

A vacinação é a principal ferramenta para controle e prevenção da doença, visto que não há tratamento específico para a Febre Amarela (STAPLES, 2015).

A vacina contra febre amarela foi desenvolvida na década de 1930 e consiste em vírus vivo atenuado, altamente imunogênica (confere imunidade em 95% a 99% dos vacinados) com proteção prolongada após dez dias da vacinação (BACHA, 2017; JEAN, 2016; BRASIL, 2014a). A proteção oferecida estende-se por décadas e evidências mostram que pode durar por toda a vida, assim, não sendo recomendada a revacinação quando administrada em dose plena, segundo a OMS (2013) (BACHA, 2017). A dose plena padrão da doença que atualmente é utilizada no Brasil consiste em 0,5 mL (BRASIL, 2018a).

Existem diversas contraindicações, como idade menor que seis meses, gestação, imunossupressão associada a doenças ou terapias, história de alergia a ovo e reação alérgica à vacinação prévia. Para esses casos, é importante distanciar-se dos locais endêmicos, e caso isso não possa ser evitado, são necessários cuidados contra mosquitos (BACHA, 2017).

Os sintomas mais comuns durante a evolução da doença e que podem surgir nas reações vacinais incluem febre, náusea, vômitos, dor abdominal e hepatite. Aproximadamente 15% dos pacientes infectados terão uma segunda fase caracterizada por febre alta, icterícia, insuficiência renal e sangramento, o que pode gerar resultados fatais (CHEN, 2017).

Os efeitos colaterais leves são comuns, porém, efeitos adversos graves e fatais, apesar

da baixa frequência, podem ocorrer. Esses efeitos mais graves podem se apresentar na forma da doença com acometimento visceral agudo (principalmente em indivíduos com mais de 60 anos), reações de hipersensibilidade e como doença neurológica aguda. Provavelmente, essas reações estão ligadas a imunidade do hospedeiro, porém, podem também estar relacionados a fatores específicos da vacina ou de sua forma de administração (MARTINS, 2015; BRASIL, 2014a).

A janela de tempo entre a vacinação e os efeitos colaterais foram mostradas em um estudo retrospectivo. Reações alérgicas ou reações locais surgiram em torno de três a oito dias após a vacinação. Aqueles com acometimento visceral, os sintomas surgiram em torno de 0 a 16 dias após a vacinação. Os efeitos neurológicos surgiram em torno de 0 a 36 dias após a vacinação (NORSIN, 2013)

Após o último surto, em 2017, o Ministério da Saúde passou a adotar o esquema de vacinação em dose única, como recomendado pela OMS, para toda a população (POSSAS, 2017). Em janeiro de 2018, foi implementada nova estratégia nos estados do Rio de Janeiro, São Paulo e Bahia, que consiste no fracionamento da dose da vacina de febre amarela devido ao risco de disseminação do vírus em áreas com elevada densidade populacional e a dificuldade de aumentar a cobertura vacinal em um curto período de tempo (BRASIL, 2018a).

A vacina fracionada é capaz de proporcionar imunização de forma semelhante à dose plena e, ainda, possibilita o aumento do número de indivíduos vacinados, o que justifica sua utilização durante um surto. A dose fracionada preconizada é de 0,1mL (um quinto da dose plena), sendo sua utilização indicada para maiores de dois anos com necessidade de revacinação. Ainda não existem bases de dados que associem especificamente os efeitos colaterais pós vacinais com a dose fracionada da vacina de febre amarela (BRASIL, 2018a).

Pode-se considerar como Evento Adverso Pós-Vacinação (EAPV) qualquer

ocorrência médica indesejada após a vacinação e que, não necessariamente, possui uma relação causal com o uso da vacina. Um EAPV pode ser qualquer evento indesejável ou não intencional, isto é, sintoma, doença ou um achado laboratorial anormal (BRASIL, 2018a).

No estudo foram tratados os eventos moderados, graves e o erro de administração, de acordo com a classificação utilizada pelo Sistema Nacional de Vigilância dos Eventos Adversos Pós-Vacinação. A grande maioria dos EAPV é local e/ou sistêmico de baixa gravidade (BRASIL, 2014b).

Neste contexto, essa pesquisa utilizou as fichas de notificações de eventos adversos pós-vacinação da febre amarela no município de Teresópolis para compreender a mudança epidemiológica ocorrida e responder a questão sobre quais foram os fatores de morbimortalidade das reações vacinais notificadas. Portanto, o objetivo desse estudo foi analisar a morbimortalidade decorrente de reação vacinal contra Febre Amarela no período de 2014 a maio de 2018 na cidade de Teresópolis.

## Metodologia

Tratou-se de uma pesquisa documental, quantitativa e descritiva realizada no Setor de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Teresópolis - região serrana do estado do Rio de Janeiro, através das Fichas de Notificação de Eventos Adversos Pós-Vacinação Febre Amarela, que investigou a morbimortalidade por reação da vacina antiamarílica.

Por ser um estudo transversal retrospectivo, analisou-se a prevalência, ou seja, estudo dos casos antigos e novos da febre amarela, no município de Teresópolis, no período de janeiro de 2014 a maio 2018, com ênfase nos dois últimos anos. O estudo foi orientado pela seguinte classificação de gravidade especificada nas fichas: 20 notificações de Eventos Adversos Não-Graves da Vacina da Febre Amarela (EANG-VFA) e oito Eventos Adversos Graves da Vacina da

Febre Amarela (EG-VFA). A classificação por causalidade apresentou um erro de imunização, totalizando 29 notificações.

Segundo Rouquayrol (2003), assim se define a pesquisa transversal: é o estudo epidemiológico no qual fator e efeito são observados num mesmo momento histórico. A investigação documental foi realizada no período de 25 de março a 25 de julho de 2018 pelos estudantes que tiveram o seu projeto aprovado no Plano de Iniciação Científica e Pesquisa (PICPq) do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO, após submissão à Plataforma Brasil e aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição – CAAE: 85692918.0.0000.5247, seguindo os preceitos da Resolução Nº 466 de 12 de dezembro 2012, preservando o anonimato das fichas dos pacientes. Para tal, foi utilizado a denominação “caso”, conforme ordem cronológica da data de administração da vacina.

Os critérios de inclusão do estudo na seleção das Fichas de Notificação de Eventos Adversos Pós-Vacinação da Febre Amarela foram os seguintes: vacinados no município de Teresópolis com dose plena no período de janeiro de 2014 a maio de 2018; nos casos cuja classificação foi “evento adverso grave” - Ficha de Investigação de Febre Amarela. Os critérios de exclusão das fichas no estudo foram relacionados a não ter sido vacinado no município, fora do período proposto, relação temporal consistente, mas sem evidências na literatura para se estabelecer relação causal.

O instrumento norteador da coleta dos dados nas Fichas de Notificações dos EAPV-

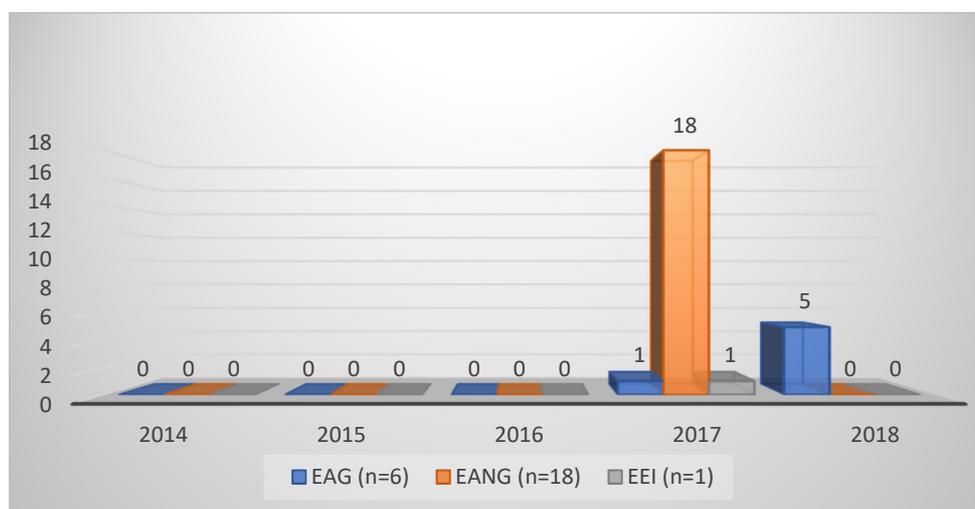
VFA foi um roteiro investigativo, composto por 16 questões que incluem o perfil do paciente, informações sobre a imunização, condição clínica prévia e dados relevantes para a conclusão do caso. No caso do Erro de Administração vacinal, foi verificado o tipo de falha na imunização.

A análise dos resultados foi realizada usando a estatística descritiva para as variáveis, no estabelecimento quantitativo e qualitativo na relação entre elas, na distribuição das frequências absolutas, relativas e acumuladas, sendo utilizado o programa Microsoft Excel, correlacionando os dados à luz da literatura pertinente.

### Resultados Finais

Do total das 29 notificações de EAPV-VFA, foram excluídas: duas fichas de casos não- Graves, devido à falta de estabelecimento da relação causal entre os sintomas e a administração da vacina; duas fichas de casos graves não entraram no estudo devido ao paciente ter sido vacinado e residir em outro município e, o outro caso, a investigação para a febre amarela, após exames específicos, não estabeleceu relação causal com os sinais e sintomas apresentados pelo paciente. A pesquisa foi realizada com 25 Fichas de Notificações de Eventos Adversos Pós-Vacina da Febre Amarela, organizadas em: seis EAGs, 18 EANGs e um erro de imunização. Segue o Gráfico 1, que demonstra os casos distribuídos no período do estudo:

Gráfico 1: Notificações dos Eventos Adversos Graves em indivíduos vacinados contra Febre Amarela conforme ano (n=6): casos EANGs, casos EAGs e caso de Erro na Imunização, no período de 2014 a maio de 2018, no município de Teresópolis, RJ.



**Fonte:** Fichas de Notificações de Eventos Adversos Pós-Vacina contra a Febre Amarela, da Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Teresópolis, RJ.

O ciclo silvestre da Febre Amarela no Brasil apresenta-se de forma irregular, com surtos em diferentes momentos (BRASIL, 2017). A partir de 2014, observou-se um aumento do número de casos em regiões não-endêmicas que, até então, não possuíam recomendação vacinal, como o estado do Rio de Janeiro (BRASIL, 2018a). Na análise cronológica retrospectiva acerca dos eventos adversos da vacinação contra a febre amarela no município de Teresópolis, foi observado que, no período de 2014 a 2016, não ocorreram notificações, apesar de estar cercado por grandes parques de mata atlântica em sua paisagem. Pode-se atribuir esse fato ao restrito grupo vacinal, pois, à época, somente eram vacinados indivíduos que viajassem para as áreas de risco potencial (BRASIL, 2014b).

O Brasil, em 2017, passaria pelo maior surto da história recente da febre amarela (BRASIL, 2017a), o que levou a uma mudança na recomendação vacinal desta doença. Em janeiro do mesmo ano, as estratégias de vacinação foram intensificadas em alguns

estados, incluindo o Rio de Janeiro (BRASIL, 2017b). Segundo Brasil (2014b), existe uma relação direta entre o aumento do número de notificações de eventos adversos com a quantidade de doses aplicadas, principalmente quando essa mudança ocorre em áreas que anteriormente não eram consideradas de risco e com recomendação vacinal, o que permite explicar o surgimento de notificações de eventos adversos pós-vacinais no ano de 2017 no município de Teresópolis, principalmente a partir do mês de março.

Neste estudo, todos os indivíduos foram primoimunizados com dose plena, segundo as fichas de notificações analisadas no período. Realizou-se um perfil dos indivíduos que compuseram as fichas das notificações de EAPV-VFA, sendo considerado as seguintes variáveis: sexo, idade, data da imunização e se houve deslocamento do indivíduo para área endêmica no período de 15 dias pós-vacinação, conforme pormenorizado na Figura 1.

Figura 1: Distribuição das variáveis sexo, idade, data da vacinação e deslocamento para área endêmica e local (viajante) no período de 2014 a maio de 2018, nas fichas de notificações de EAPV-VFA, no município de Teresópolis, RJ.

<b>EVENTOS ADVERSOS NÃO-GRAVES PÓS-VACINAÇÃO CONTRA A FEBRE AMARELA</b>				
<b>CASOS</b>	<b>SEXO</b>	<b>IDADE</b>	<b>DT.VACINAÇÃO</b>	<b>VIAJANTE</b>
Caso 1	Feminino	38 anos	02/03/2017	Não
Caso 2	Masculino	29 anos	20/03/2017	Não
Caso 3	Feminino	32 anos	21/03/2017	Não
Caso 4	Feminino	25 anos	21/03/2017	Sim. Rio das Ostras, RJ
Caso 5	Feminino	10 meses	21/03/2017	Não
Caso 6	Masculino	08 anos	21/03/2017	Não
Caso 7	Feminino	45 anos	21/03/2017	Não
Caso 8	Feminino	09 anos	22/03/2017	Não informado
Caso 9	Feminino	50 anos	22/03/2017	Não
Caso 10	Masculino	54 anos	23/03/2017	Não
Caso 11	Feminino	30 anos	24/03/2017	Não
Caso 12	Feminino	19 anos	24/03/2017	Não
Caso 13	Masculino	61 anos	27/03/2017	Não
Caso 14	Feminino	18 anos	27/03/2017	Não
Caso 15	Masculino	09 meses	04/04/2017	Não
Caso 16	Feminino	51 anos	04/04/2017	Não
Caso 17	Feminino	09 anos	08/04/2017	Não
Caso 18	Masculino	26 anos	18/04/2017	Não
<b>EVENTOS ADVERSOS GRAVES PÓS-VACINAÇÃO CONTRA A FEBRE AMARELA</b>				
Caso 1	Masculino	44 anos	24/01/2017	Não informado
Caso 2	Masculino	38 anos	18/01/2018	Não
Caso 3	Masculino	40 anos	19/01/2018	Sim. Mar de Espanha - MG
Caso 4	Feminino	48 anos	22/01/2018	Não
Caso 5	Feminino	71 anos	23/01/2018	Não
Caso 6	Feminino	45 anos	14/02/2018	Não
<b>ERRO DE IMUNIZAÇÃO</b>				
Caso 1	Feminino	01 mês	15/03/2017	Não
<b>n = 25</b>				

Fonte: Fichas de Notificações de Eventos Adversos Pós-Vacina contra a Febre Amarela, da Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Teresópolis, RJ.

Dentre as fichas analisadas, a maioria dos eventos relatados (64%) ocorreu no sexo feminino. Segundo Pacheco et al. (2018), a análise do Sistema de Informação de Vigilância de eventos adversos pós-vacinação, no Brasil, no período de 2014 a 2016, evidenciou um maior número de casos no sexo feminino (58,5%). Para Klein et al. (2015), a análise de efeitos adversos da Vacina contra Febre Amarela disponíveis no *Vaccine Adverse Event*

*Reporting System* (VAERS)<sup>1</sup> demonstram maior incidência (61%) de reações vacinais em mulheres, o que se aproxima dos achados da pesquisa no município de Teresópolis. Tal estudo sugere, ainda, que apesar da possível influência hormonal, há um envolvimento genético quanto à ocorrência de efeitos adversos, já que esses são mais comumente observados no sexo feminino independente da faixa etária (KLEIN et al., 2015).

<sup>1</sup> O Sistema de Notificação de Eventos Adversos de Vacinas (VAERS) é um banco de dados epidemiológico mantido pelo Food and Drug

Administration (FDA) e pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) desde 1990.

Figura 2: Ocorrência de Eventos Adversos Pós-Vacinação (EAPV) comparados por faixa etária e número de doses administradas no município de Teresópolis entre os anos de 2014 a 2018

IDADE	EAPV (N)	DOSES (N)	OCORRÊNCIA POR 10.000
< 1 ano	3	1.383	21,69
1 ano	0	1.740	-
2 anos	0	1.656	-
3 anos	0	1.798	-
4 anos	0	2.279	-
5 – 9 anos	3	8.224	3,64
10 – 14	0	13.170	-
15 – 59 anos	17	151.699	1,12
≥ 60 anos	2	5.198	3,84
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>187.147</b>	<b>1,33</b>

Fonte: Fichas de Notificações de Eventos Adversos Pós-Vacina contra a Febre Amarela, da Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Teresópolis, RJ.

A relação de EAPV em pacientes menores de um ano e o número de doses aplicadas no período de 2014 a maio de 2018 no município (21,69/10.000 doses) mostrou-se expressivamente maior quando comparado ao total encontrado por Fernandes et al. (2007), que apresentou uma relação de apenas 1,28/10.000 doses referente ao período de 1999-2005 na cidade de Juiz de Fora, MG (FERNANDES et al, 2007).

Segundo Sato (2018), a ocorrência de EAPV em crianças menores de 24 meses no período de 2000 a 2013 para a vacina de febre amarela foi de 6,9/10.000 doses, contrastando com o reproduzido nessa pesquisa de 9,6/10.000 doses. Tal variação pode ser reflexo da pequena amostra disponível no município de Teresópolis. A provável explicação para os altos índices de reatogenicidade da vacina de Febre Amarela em crianças se fundamenta em aspectos ligados à imunogenicidade específicas dessa faixa etária, gerando respostas diminutas ou lentificadas, o que pode predispor à ocorrência de tais eventos (FERNANDES, 2010).

Pacheco et al. demonstraram que, em pacientes com 60 anos ou mais, o índice de notificações por 10.000 doses seria de 2,49. O estudo apontou um valor de 3,84/10.000 doses,

valor esse que se encontra acima da média de comparação entre todos os números de notificação e a quantidade de doses administradas entre 2014 a maio de 2018. Idosos apresentam uma dificuldade maior de neutralizar os efeitos produzidos pelo vírus vacinal devido ao envelhecimento do seu sistema imune. (ROUKENS, 2011). Em tais indivíduos, a imunidade inata encontra-se com atividade reduzida, fato justificado pelo estudo de Roukens (2011), que comparou a redução do número de eventos adversos locais em idosos, na relação com adultos jovens, sendo a reatogenicidade local reflexo desse sistema de defesa. Assim, as alterações imunes seriam capazes de permitir a replicação do vírus vacinal nessa faixa etária, predispondo à ocorrência de EAPV.

Quanto à indicação de vacinação para gestantes, as vacinas com vírus vivos são geralmente contraindicadas (SUZANO, 2003). A vacina contra Febre Amarela, por tratar-se de vírus vivos atenuado, não possui recomendação para áreas sem circulação viral (BRASIL, 2018b). Atualmente, em áreas consideradas de risco, recomenda-se a avaliação médica que deverá analisar o risco/benefício para vacinação de gestantes (BRASIL, 2018b).

Do total de fichas avaliadas, 15 eram do sexo feminino e destas, três eram de gestantes, sendo mapeadas duas fichas adicionais, em que a situação “gestação” foi ignorada. Dos casos encontrados, apenas em duas fichas constava a recomendação de acompanhamento pré-natal e perinatal. Tais dados evidenciaram a falha na notificação e o acompanhamento dessas gestantes, considerando o risco de imunização na situação especificada. Há, entretanto, estudos que contestam tal risco. Em estudo prospectivo, citado por Suzano (2003), por exemplo, foram analisadas 74 gestantes vacinadas contra febre amarela durante a gravidez, sendo considerado, pelos autores, baixo o risco de teratogênese associado à vacina, além de baixo risco de abortamento. Esse estudo, contudo, contempla um número reduzido de gestante, havendo necessidade de maiores pesquisas para embasamento técnico.

Outro dado importante a ser avaliado é o deslocamento dos pacientes entre cidades e estados, que apresentaram reação vacinal, pois pode tratar-se de área endêmica. Do total de pacientes, houve apenas um caso de deslocamento dentre os pacientes classificados como graves e um caso em paciente com reação não-grave. Tais deslocamentos ocorreram para o município de Mar de Espanha (MG) e Rio das Ostras (RJ). Conforme o Ministério da Saúde, tais municípios são classificados, respectivamente, como área com recomendação de Vacina e área sem recomendação de vacina. (BRASIL, 2017d). Há, ainda, um caso “ignorado” quanto ao questionamento de deslocamento entre os casos não-graves, evidenciando falha no preenchimento da ficha.

Ao agrupar os dados encontrados nas fichas analisadas e separando-os conforme a gravidade dos EAPVs, ficou evidenciado que, entre os casos graves, 33,3% dos pacientes apresentavam doenças pré-existentes, sendo

elas diabetes e paralisia facial. Já no que se refere aos casos não-graves, em 5,5% do total de fichas, a resposta quanto a doenças pré-existentes foi declarada como “ignorado” e 33,3% apresentavam doenças prévias, sendo elas doença autoimune não especificada, alergia medicamentosa, doença cardíaca, neurológica e psiquiátrica, diabetes, doença pulmonar e alergia alimentar, sendo que essa última correspondeu a 25% das comorbidades encontradas em pacientes não graves. Pacientes com determinadas patologias prévias, dentre elas doenças que podem causar prejuízo ao sistema imunológico como deficiências congênitas da imunidade, ou aqueles em uso de medicações ou tratamentos imunossupressores são mais susceptíveis a ocorrência de eventos adversos pós-vacinação, principalmente quando se trata de vacinas com vírus vivos, como no caso da febre amarela (BRASIL, 2014b; SANTOS; DOCASAR; DOMINGUES, 2018). No presente estudo, as doenças mais prevalentes encontradas associadas a eventos adversos foram o diabetes mellitus e a alergia alimentar.

Nilsson et al. (2017) conjecturam a associação entre uma resposta mediada por IgG e IgE às vacinas, sendo que, em indivíduos atópicos, essa resposta por IgE a antígenos vacinais é ainda mais proeminente que na população geral, culminando em provável associação entre imunização de pacientes com alergias diversas e a maior incidência de eventos adversos nesses pacientes. Os autores, entretanto, afirmam ser necessários maiores estudos para confirmar tal correlação.

Em estudo retrospectivo, Mad'ar et al. (2011) concluíram que, para pacientes diabéticos, desde que os níveis de glicemia não estejam instáveis ou o sistema imunológico debilitado e o paciente não tenha contra-indicações como doença febril aguda grave, a vacinação é livre de maiores riscos de eventos adversos. Para os pacientes sob alguma condição que predispõe a maiores riscos, principalmente quanto às vacinas vivas atenuadas, a relação risco-benefício deve ser

cuidadosamente considerada e, em alguns casos, possivelmente postergada (MAD'AR et al., 2011). Com relação a pacientes portadores de doença autoimune, a literatura afirma que a vacina não deve ser administrada, pois essa situação eleva o risco de encefalite pós vacinal (LUZ; SOUZA; CICONELLI, 2007; DOMINGO; NIEDRIG, 2009). As demais doenças não tiveram grande representatividade e não permitiram assim relacioná-las com os EAPV.

No que se refere ao uso de medicações prévias à administração da vacina, dentre os casos graves, apenas um paciente fez uso de antibiótico. Nos casos não-graves, dois pacientes fizeram uso de medicações, sendo elas losartana e fenobarbital. Houve, ainda, três casos “ignorados” para tal item na ficha de notificação. A análise do uso de medicações por parte do paciente se baseia no conceito da farmacovigilância e auxilia na busca do provável causador da reação, seja ela devido ao comprometimento da função imunológica pelo uso de medicamentos imunossuppressores ou pela reação a um medicamento ministrado, concidentemente à época da vacinação (PINHEIRO, 2008).

Nesta pesquisa, o uso de medicações não aparece em frequência significativa para que possa ser analisado como possível preditor de uma reação. Com relação à capacidade imunossupressora das medicações, Domingo e Niedrig (2009) defendem que doses baixas e cursos curtos de corticosteroides, tanto em tratamento sistêmico ou como injeções intra-articulares, não são contraindicações para vacinação contra FA. Já para Brasil (2014b), pacientes em tratamento com drogas imunossupressoras, como corticosteroides e imunomoduladores, não são candidatos à vacinação contra febre amarela devido ao aumento do risco de eventos adversos graves, visto que o sistema imune pode não ser capaz de controlar a replicação do vírus mesmo que este esteja em condição atenuada.

Entre os pacientes graves, não houve relato de transfusão de sangue nos primeiros 15

dias. Já entre os eventos não-graves, há um caso “ignorado” e os demais casos não demandaram ser assinalado na ficha, a hemotransfusão. A necessidade de dados sobre a transfusão anterior à imunização justifica-se pela possível transmissão do vírus por meio de transfusões de sangue e hemoderivados, o que permite diferenciar eventos adversos da própria infecção pelo vírus da febre amarela (SÁFADI, 2017).

Em investigação ocorrida na Califórnia, em 2009, foi possível documentar, pela primeira vez, esse tipo de transmissão, em que após receberem transfusão de indivíduos recentemente vacinados contra a febre amarela apresentaram níveis elevados de IgM contra o vírus em sua corrente sanguínea sem nunca terem sido vacinados (LEDERMAN et al., 2010). Portanto, é recomendado que indivíduos vacinados adiem a doação de sangue e/ou hemoderivados por pelo menos 15 dias pelo risco de contaminar os receptores (SÁFADI, 2017).

Após vacinação contra Febre Amarela, pode ser afetado o sistema nervoso periférico ou o central (BRASIL, 2014b). Segundo Brasil (2017c), as possíveis manifestações neurológicas surgem entre uma a quatro semanas após a vacinação e evoluem, em sua maioria, com bom prognóstico. As lesões podem ocorrer de forma direta pela invasão do vírus vacinal no sistema nervoso ou por anticorpos e/ou células T produzidas em resposta à vacina, que culminam em lesões no sistema, gerando uma reação inflamatória e desmielinização. Assim, há chance de desenvolver doenças como a Encefalomielite Aguda Disseminada (ADEM) ou a síndrome de Guillain-Barré (SGB) (BRASIL, 2014b).

Dentre as fichas analisadas no presente estudo, houve apenas uma ocorrência de convulsão entre os EG-VFA e uma ocorrência de convulsão entre os EANG-VFA. A incidência de doenças neurológicas oscila entre 0,4 e 0,8 casos para cada 100 mil doses distribuídas. No Brasil, no período 2007 a 2012, ocorreram 116 casos, cerca de 0,2 casos a cada

100 mil doses aplicadas de DNA-VFA, os quais foram notificados ao Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunizações Eventos Adversos Pós-Vacinação (SI-PNI / SI-EAPV) (BRASIL, 2014b).

O Ministério da Saúde recomenda que, nos casos considerados como graves com presença de convulsões, deve-se seguir o Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação como protocolo (BRASIL, 2017c).

A vacinação tem diversos impactos sociais como a elevação da expectativa de vida, prevenção do aparecimento de doenças, além de vantagens socioeconômicas como a redução de gastos ocorridos durante o tratamento da doença. Entretanto, a administração de vacinas de forma não criteriosa pode levar à elevação de custos da atenção primária ou mesmo à ocorrência de eventos adversos pós-vacinais (PFAFFENBACH; CARVALHO; BERGSTEN-MENDES, 2002).

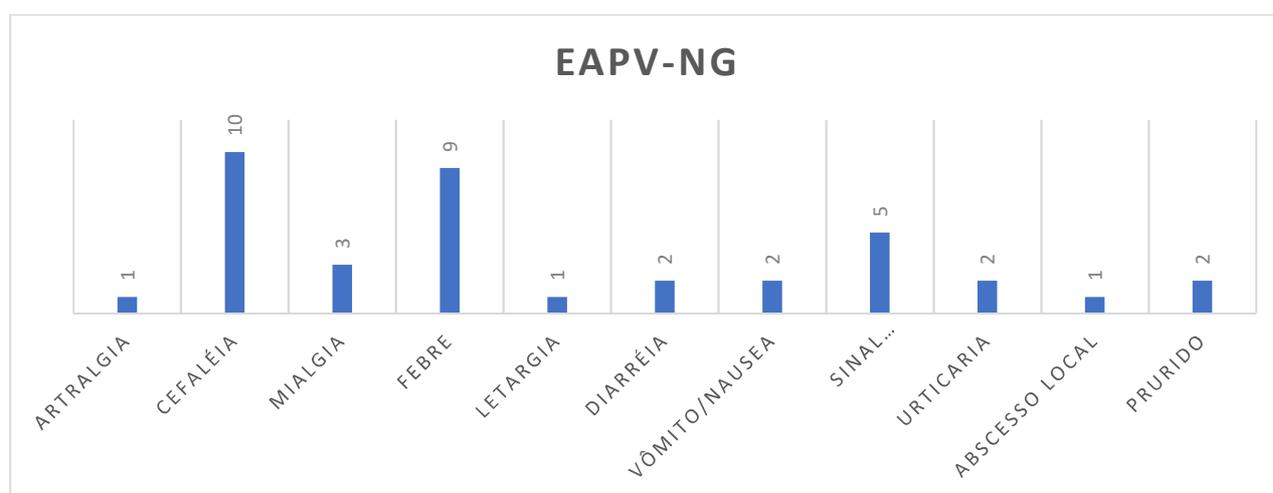
Após administração das vacinas, deve-se observar a ocorrência de possíveis efeitos adversos. No caso de EAPV, deve-se seguir com a coleta e análise dos dados em ficha de notificação, o que contribuirá para melhor

adequação da imunização, com o acompanhamento dos efeitos adversos pós-vacinais, visando a sua remissão.

Todo esse processo segue normas técnicas e a não notificação dos casos poderá falsear a eficácia do produto. Assim, diretrizes e protocolos que reproduzem os detalhes práticos do fluxo de informação são de suma importância e norteiam sobre a definição de um evento adverso notificável, os profissionais aptos à notificação e como proceder durante a suspeita. Todas essas informações serão utilizadas para gerar monitoramento, que acarretará em uma melhor vigilância e tratamento das complicações, sempre mantendo a prática da ética profissional com os dados obtidos (BRASIL, 2014b).

Reações vacinais anteriores à administração da vacina anti-amarela poderiam ter sido questionados e relacionados à VFA, porém, não há casos descritos na literatura. No presente estudo, não houve casos de EAPV anteriores à vacinação contra FA, dentre os pacientes classificados como graves. As fichas de notificação para casos não-graves não contemplaram tal quesito.

Gráfico 2: Eventos Adversos Não Graves em indivíduos vacinados contra Febre Amarela no período de 2014 a maio de 2018, no município de Teresópolis, RJ.



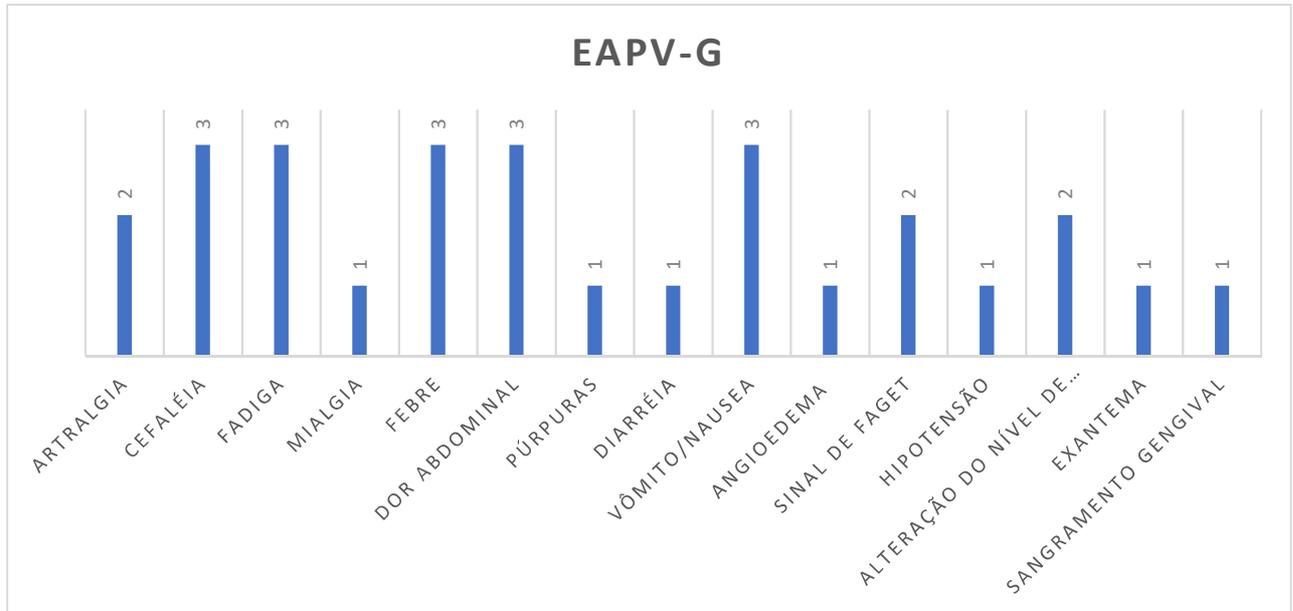
Fonte: Fichas de Notificações de Eventos Adversos Pós-Vacina contra a Febre Amarela, da Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Teresópolis, RJ.

Segundo o Ministério da Saúde (2018), manifestações locais como dor e eritema estão

entre as mais frequentes reações pós-vacinais, não sendo contraindicada a revacinação, caso necessário. As manifestações gerais como

febre, mialgia e cefaleia leve também respondem por uma maior frequência quando comparada a outras possíveis reações e devem ser tratadas como pacientes sintomáticos. Nesse

Gráfico 3: Eventos Adversos Graves em indivíduos vacinados contra Febre Amarela no período de 2014 a maio de 2018, no município de Teresópolis, RJ.



Fonte: Fichas de Notificações de Eventos Adversos Pós-Vacina contra a Febre Amarela, da Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Teresópolis, RJ.

Já aqueles pacientes que apresentaram reações pós-vacinal, como hipersensibilidade, doença neurológica e doença visceral aguda, estão contraindicados a revacinação e demonstram uma periodicidade significativamente menor de manifestações menos graves (BRASIL, 2018). Tal como é evidenciado na literatura, reações mais graves ocorreram em menor número no município estudado, onde foi encontrado o caso de um paciente com angioedema.

Com relação à investigação frente aos EAPV realizada através de exames, em Nota Técnica, o MS estimula a descentralização de laboratórios de Saúde Pública, acatando as regionalizações. Existe, contudo, um manejo orientado pelo MS para os casos suspeitos de evento adverso pós-vacinal que guia o médico, desde a necessidade de internação para os casos considerados de maior risco como já citado acima, até a realização de exames necessários

estudo, reações em pacientes, como cefaleia e febre, ocorreram em maior número de casos com desfecho positivo, o que está em concordância com outros estudos.

para a confirmação e/ou exclusão da hipótese de eventos inerente à vacina (BRASIL, 2014).

Nesse estudo, do total das 18 notificações de eventos não graves, sete pacientes (cinco adultos e dois menores de um ano) foram internados. Nestas fichas, não constam os registros dos exames laboratoriais solicitados, conduta respaldada pela literatura para aqueles quadros de menor complexidade. Pode-se considerar duas possibilidades para tais internações: a conduta adotada pelo médico assistente mediante análise clínica do caso, e a hipótese de desconhecimento do protocolo preconizado pelo MS (BRASIL 2014b, BRASIL 2018c). Não foram encontrados predominância de sexo entre os pacientes internados.

A conduta médica recomendada inicialmente em relação aos casos graves é a solicitação de hemograma completo com contagem de plaquetas, exame sanguíneo para diagnóstico diferencial de malária, além de análise de urina e Líquido Cefalorraquidiano

(LCR). Quando existe a suspeita do paciente apresentar doença viscerotrópica aguda, além do hemograma completo e análise de urina, estão indicados a hemocultura com a finalidade de afastar bacteremia, análise de função hepática e renal, creatinofosfoquinase, coagulograma, Proteína C Reativa (PCR), IgG e IgM para Febre Amarela (BRASIL, 2018).

Os casos suspeitos de doença neurológica merecem pesquisa de LCR, sangue, PCR e cultura viral de fezes (BRASIL, 2018).

Nos casos graves, houve encaminhamento dos pacientes para avaliação conjunta com a Fiocruz. Foram solicitados exames complementares, dentre eles IgM para Febre Amarela por MAC-Elisa reagente em um paciente vacinado e RT-PCR que identificou vírus da Febre Amarela silvestre em quatro casos; dentre estes, ocorreu um caso de óbito de um paciente (BRASIL, 2014b).

A identificação do vírus silvestre e não o vacinal na análise laboratorial dos pacientes evidencia que os casos suspeitos de efeito adverso pós-vacinal graves no município de Teresópolis ocorreram, na verdade, por infecção pelo vírus da febre amarela dentro do período da janela imunológica. Essa investigação legitima a vacinação de indivíduos no município, haja vista o período de alto risco de infecção e a segurança da vacina que não desencadeou reações graves e/ou potencialmente fatais (WALDMAN, 2011).

### Considerações Finais

A literatura que norteou a pesquisa apontou para uma relação direta entre o aumento do número de notificações de eventos adversos com o aumento da quantidade de doses aplicadas, principalmente quando essa mudança ocorreu em áreas que anteriormente não eram consideradas de risco e com recomendação vacinal, o que permitiu correlacionar o surgimento de notificações de eventos adversos pós-vacinais no ano de 2017 no município de Teresópolis, a partir do mês de março.

Na análise do perfil dos indivíduos da pesquisa que apresentaram reação vacinal

contra Febre Amarela, a maioria dos eventos relatados ocorreu em mulheres, seguindo o perfil nacional. Tal dado pode ser explicado através da possível influência hormonal e genética quanto à ocorrência de efeitos adversos, já que esses são mais comumente observados no sexo feminino independente da faixa etária.

A relação de EAPV em pacientes menores de um ano e o número de doses aplicadas no período de 2014 a maio de 2018, em comparação ao município de Teresópolis (21,69/10.000 doses), mostrou-se expressivamente maior comparado a outros estudos. Existe uma maior incidência de eventos adversos entre idosos no município de Teresópolis, o que pode ser parcialmente justificado pela imunidade reduzida inerente ao idoso. Constatou-se a necessidade de elucidar o fato dos valores apresentados no município serem ainda mais expressivos nessas faixas etárias, sendo necessário maiores estudos para possíveis medidas de intervenção.

Em relação à imunização das gestantes contra a Febre Amarela, apesar da contraindicação generalizada nas recomendações do Ministério da Saúde quanto ao uso de vacinas de vírus vivos, é recomendada avaliação médica para análise do risco/benefício. Sendo assim, trata-se de um item de difícil investigação para essa pesquisa, visto que está embasada em fichas de notificação e não em prontuários médicos.

No estudo do deslocamento, houve um único caso de viagem para área com recomendação vacinal, inviabilizando análises mais profundas quanto ao tema.

No que se refere às doenças prévias, a literatura associa as doenças capazes de alterar o sistema imune às possíveis reações vacinais, principalmente quando se trata de vacinas de vírus vivos. O presente estudo apresenta um número limitado de casos, estando, em sua maioria, relacionados à Diabetes melitus e alergia alimentar.

Quanto à morte de pacientes que apresentaram reações adversas graves após

administração da vacina contra a Febre Amarela, o registro das fichas investigadas evidenciou, por meio de exames laboratoriais, a identificação do vírus da febre amarela silvestre e não do vírus vacinal. Assim, pode-se afirmar que a vacinação contra Febre Amarela é segura, devendo a população estar ciente de tal dado para que ocorra maior adesão à prevenção desta doença.

## Referências

BACHA, Helio Arthur; JOHANSON, Gustavo Henrique et al. Yellow fever. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 63, n. 4, p. 291-292, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação**. Brasília, DF, 2014a.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação**. Brasília, DF, 2014b.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**. Brasília, DF, 2017a.

BRASIL. Ministério da Saúde / CENTRO DE OPERAÇÕES DE EMERGÊNCIAS EM SAÚDE PÚBLICA SOBRE FEBRE AMARELA – COES FEBRE AMARELA. Informe nº 39 – 2017b. Disponível em: <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/maio/04/COESFEBRE-AMARELA---INFORME-39---Atualizacao-em-04maio2017.pdf>

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. Brasília, DF, 2017c.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Brasília, DF, 2017d. Disponível em: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/janeiro/27/Municipios-Conforme---reas-ACRV-ACRT-ASRV-Febr-Amarela-Jan-2017-.pdf>. Acesso em 05 de fevereiro de 2019.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Plano Estratégico de Vacinação Contra Febre Amarela**. Brasília, DF, 2018a.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Febre Amarela Guia para Profissionais de Saúde**. Brasília, DF, 2018b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Febre amarela - Guia para Profissionais de Saúde. Brasília, DF, 2018c.

CAVALCANTE, Karina Ribeiro Leite Jardim; TAUIL, Pedro Luiz. Características epidemiológicas da febre amarela no Brasil, 2000-2012. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s.l.], v. 25, n. 1, p.10-1, jan. 2016. Instituto Evandro Chagas.

CHEN, Lin H.; HAMER, Davidson H. Vaccination Challenges in Confronting the Resurgent Threat From Yellow Fever. **Jama**, v. 318, n. 17, p.1651-1652, 7 nov. 2017

DOMINGO, Cristina; NIEDRIG, Matthias. Safety of 17D derived yellow fever vaccines. **Expert opinion on drug safety**, v. 8, n. 2, p. 211-221, 2009.

FERNANDES, Guilherme Côrtes. **Imunogenicidade e reatogenicidade das vacinas contra febre amarela: implicações para o Programa Nacional de Imunizações**. 2010. 132 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca Fundação Oswaldo Cruz, Juiz de Fora, 2010. Disponível em: <http://pct.capes.gov.br>. Acesso em: 25 jun. 2018.

ERNANDES, Guilherme Côrtes et al. Neurological adverse events temporally associated to mass vaccination against yellow fever in Juiz de Fora, Brazil, 1999–2005. **Vaccine**, [s.l.], v. 25, n. 16, p.3124-3128, abr. 2007. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.01.078>.

FERNANDES, G.C.; CAMACHO, L.A.; SÁ CARVALHO, M.; BATISTA, M.; ALMEIDA,

- S.M. Neurological adverse events temporally associated to mass vaccination against yellow fever in Juiz de Fora, Brazil, 1999–2005. **Vaccine**. 2007 Apr 20;25(16):3124-8. Epub 2007 Jan 30.
- JEAN, Kévin et al. A Meta-Analysis of Serological Response Associated with Yellow Fever Vaccination. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s.l.], v. 95, n. 6, p.1435-1439, 7 dez. 2016. American Society of Tropical Medicine and Hygiene.
- KLEIN, Sabra L. et al. Sex-based differences in immune function and responses to vaccination. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Volume 109, Issue 1, 1 January 2015, Pages 9–15. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/trstmh/tru167>
- LEDERMAN, E. et al. Transfusion-related transmission of yellow fever vaccine virus-California, 2009. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 59, n. 2, p. 34-37, 2010.
- LUZ, Karine Rodrigues Da; SOUZA, Deborah Colucci Cavalcante de; CICONELLI, Rozana Mesquita. Vacinação em pacientes imunossuprimidos e com doenças reumatológicas auto-imunes. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 47, n.2, p. 106-113, mar/abr, 2007.
- MACHADO, Vanessa Wolff et al. Serologic assessment of yellow fever immunity in the rural population of a yellow fever-endemic area in Central Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s.l.], v. 46, n. 2, p.166-171, abr. 2013. FapUNIFESP (SciELO).
- MAD'AR, Rastislav et al. Vaccination of patients with diabetes mellitus : a retrospective study. **Central European Journal of Public Health**, v. 19, n. 2, p. 98-101, 2011.
- MARTINS, Reinaldo de Menezes et al. Adverse events following yellow fever immunization: Report and analysis of 67 neurological cases in Brazil. **Vaccine**, [s.l.], v. 32, n. 49, p.6676-6682, nov. 2014. Elsevier BV.
- MARTINS, Reinaldo de Menezes; LEAL, Maria da Luz Fernandes; HOMMA, Akira. Serious adverse events associated with yellow fever vaccine. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, [s.l.], v. 11, n. 9, p.2183-2187, 19 jun. 2015. Informa UK Limited.
- NILSSON, Lennart et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 28, n. 7, p. 628-640, 2017.
- NORSIN, James D. et al. Safety of the Yellow Fever Vaccine: A Retrospective Study. **Journal Of Travel Medicine**, [s.l.], v. 20, n. 6, p.368-373, 1 nov. 2013. Oxford University Press (OUP).
- NORONHA, Tatiana Guimarães; CAMACHO, Luiz Antonio Bastos. Controvérsias sobre a ampliação das áreas com vacinação de rotina contra a febre amarela no Brasil. **Cad. Saúde Pública**.2017, vol.33, n.10.
- PACHECO, F.C.; DOMINGUES, C.M.A.S.; MARANHÃO, A.G.K., CARVALHO, S.M.D.; TEIXEIRA, A.M.S., BRAZ, R.M., et al. Análisedo Sistema de Informação da Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação no Brasil, 2014 a 2016. **Rev. Panam Salud Publica**. 2018;42:e12. doi: 10.26633/RPSP.2018.12
- PFÄFFENBACH, Grace; CARVALHO, Olga Maria; BERGSTEN-MENDES, Gun. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. *Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo*, v. 48, n. 3, p. 237-241, Sept. 2002 . Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S010442302002000300037&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010442302002000300037&lng=en&nrm=iso)>. access on 07 Feb. 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S010442302002000300037>
- PINHEIRO, Luis Correia. *Vigilância activa de eventos após vacinação*. 2008. Tese (Mestrado em Epidemiologia) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa
- POSSAS, Cristina et al. Urgent call for action: avoiding spread and re-urbanisation of yellow

fever in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s.l.], v. 113, n. 1, p.1-2, 27 nov. 2017. FapUNIFESP (SciELO).

ROMANO, Alessandro Pecego Martins, et al. Yellow fever out breaks in unvaccinated populations, Brazil, 2008–2009. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 8, n. 3, p. e2740, 2014.

ROUKENS, A. H.; SOONAWALA, D.; JOOSTEN, S.A., de VISSER, A.W., JIANG, X. et al. (2011) Elderly Subjects Have a Delayed Antibody Response and Prolonged Viraemia following Yellow Fever Vaccination: A Prospective Controlled Cohort Study. **PLoS ONE** 6(12): e27753. doi:10.1371/journal.pone.0027753

ROUQUAYROL, M.Z.; FILHO, N.A. **Epidemiologia & Saúde**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003, 736p.

SÁFADI, Marco Aurélio P. Sociedade de Pediatria de São Paulo Nota Informativa: Febre amarela, 2017.

SANTOS, Hayza; DOCASAR, Daurema; DOMINGUES, Margarete. Análise dos Eventos Adversos Pós-Vacinação no Município de Teresópolis-rj, Brasil, no período de 2013 a 2016. **Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis**, v. 2, n. 1, p. 102-134, 2018.

SATO, Ana Paula Sayuri et al. Uso de registro informatizado de imunização na vigilância de eventos adversos pós-vacina. **Rev. Saúde**

**Pública**, São Paulo, v. 52, p.01-10, 29 jan. 2018. Disponível em: <<http://www.rsp.fsp.usp.br>>. Acesso em: 19 jun. 2018

STAPLES, J. Erin et al. Yellow Fever Vaccine Booster Doses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. **Morbidity And Mortality Weekly Report**, [s. L.], v. 64, n. 23, p.647-650, 19 jun. 2015.

SUZANO, Carlos Eduardo Saraiva. Estudo prospectivo de gestantes inadvertidamente vacinadas contra febre amarela na região de campinas em fevereiro e março de 2000. Campinas, SP : [s.n.], 2003. Disponível em: [http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOS/IP/313219/1/Suzano\\_CarlosEduardoSaraiva\\_M.pdf](http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOS/IP/313219/1/Suzano_CarlosEduardoSaraiva_M.pdf). Acesso em: 06 de fevereiro de 2019.

WALDMAN, Eliseu Alves et al. Vigilância de eventos adversos pós-vacinação e segurança de programas de imunização. **Revista de Saude Publica**, São Paulo, v. 45, n. 1, p 173-84, 2011.

---

#### Apoio financeiro:

PICPq - Plano de Iniciação Científica e Pesquisa do UNIFESO.

FAPERJ - Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro