

**Superintendência de Vigilância em Saúde
Gerência de Imunização e Rede de Frio**

**Seminário Estadual das Ações de controle
da Febre Amarela**

**Vacina Febre Amarela
Eventos adversos pós-vacinais**

Nádia Teixeira Gabriel
Médica GIRF
Março - 2012

Objetivos

- **Conhecer e detectar precocemente** casos de eventos adversos graves após vacina febre amarela através da vigilância ativa em serviços de saúde.
- **Notificar e investigar** de casos suspeitos de EAPV -VFA, através de critérios clínicos e/ou laboratoriais e exclusão de outras etiologias (diagnósticos diferenciais).
- **Informar às autoridades competentes** da ocorrência de EAPV-VFA (fluxo de notificação).
- **DETECTAR OS SINAIS DE ALERTA!!!!!!**

EAPV – Febre amarela

- **Definição EAPV:**

Qualquer ocorrência clínica indesejável em indivíduo que tenha recebido algum imunobiológico.

- **Classificação quanto intensidade:**

- Leve:** Não necessita de exame complementar ou tratamento médico

- Moderado:** Necessita de exame complementar ou tratamento médico.

- Grave:** Necessita de hospitalização, causa disfunção ou incapacidade significativa e/ou persistente (sequela) ou resulte em anomalia congênita ou morte.

EAPV - Febre amarela

Eventos Adversos:

Locais: Dor, eritema, enduração, edema e/ou vermelhidão extensos, linfadenopatia, limitação de movimentos.

Sistêmicos gerais: Febre baixa, cefaléia e mialgia em 2 – 5% vacinados e duração 1-3dias.

Os eventos adversos pós-vacinação com VFA considerados graves incluem:

- 1. Doença viscerotrópica associada à VFA (DVA/VFA):**
Caracteriza-se por falência múltipla de órgãos semelhante à doença natural (febre amarela) e com taxas de mortalidade semelhantes.
- 2. Doença neurológica associada à VFA (DNA/VFA):** pode manifestar-se de 2 formas:
 - **doença neurotrópica:** caracteriza-se pela invasão do sistema nervoso central pelo vírus vacinal.
 - **doença autoimune:** doença autoimune pós-vacinação com envolvimento dos sistemas nervoso central e/ou periférico.
- 3. Anafilaxia**
- 4. Qualquer morte** que ocorra no período de 30 dias após vacinação em campanhas em que os sinais clínicos e circunstâncias sejam suspeitos de evento adverso.

Febre amarela

- **DEFINIÇÃO:**

Doença viral não contagiosa causada por vírus RNA, do gênero Flavivirus, da família Flaviridae.

- **FAS X FAU**

- **PATOGENIA**

- **QUADRO CLÍNICO:** Formas oligoassintomáticas a graves.

- Período de infecção

- Período de remissão

- Período toxêmico (Insuficiência hepato-renal)

- .Manifestações hemorrágicas

- .Icterícia

- .Oligúria /anúria.

DVA – VFA: definição de caso

▶ **DVA/VFA nível 1**

Todo caso com início dos sintomas dentro de 1 a 10 dias após a vacinação, sem evidência clínica de outra etiologia, com febre > 38°C (duração maior que 24 horas) e:

- um ou mais dos sinais/sintomas:
 - náuseas
 - vômitos
 - mal estar (duração > 72 horas)
 - mialgia (duração > 72 horas)
 - artralgia (duração > 72 horas)
 - dispnéia
 - dor abdominal

DVA – VFA: definição de caso

DVA/VFA nível 2: DVA nível 1 E um ou mais dos seguintes sinais de viscerotropismo:

■ **Fígado:**

- Icterícia (bilirrubina total elevada 1,5 vezes o normal)
- Disfunção hepática (elevação das transaminases séricas até 3 vezes o valor normal)
- Progressão para insuficiência hepática.

■ **Cardiovascular:**

- bradicardia (FC < 50 bpm) ou taquicardia (FC > 100 bpm)
- miocardite (anormalidades compatíveis em ECG ou ECHO, alterações de enzimas cardíacas ou inflamatórias por biópsia de tecido cardíaco)
- hipotensão postural: (pressão sistólica \leq 90 mm Hg em adultos ou < percentil 5 por idade em crianças < 16 anos, queda da pressão diastólica \geq 15 mm Hg comparando a posição deitada e assentada, síncope ou vertigem ortostática)

DVA – VFA: definição de caso

- **PULMONAR:**
 - dispnéia ou hipóxia com necessidade de assistência ventilatória

- **HEMATOLÓGICO:**
 - trombocitopenia (plaquetas < 100.000/mL)
 - coagulação intravascular disseminada (elevação do tempo de protombina – INR ou tempo de tromboplastina parcial com produtos de degradação da fibrina)
 - hemorragia

- **RENAL:**
 - decréscimo na taxa de filtração renal medida pelo aumento de 1,5 vezes o valor normal de uréia e creatinina

 - nenhuma história de doença renal prévia, podendo progredir para falência renal com necessidade de diálise

 - Rabdomiólise: CPK total 5 vezes maior que o valor normal

 - Histopatológico: compatível com FA: necrose mediozonal hepática, corpúsculos de Councilman

Classificação DVA/VFA

■ **DVA/VFA Suspeita**

- **Início dos sintomas ocorre dentro de 1-10 dias da vacinação (isoladamente/junto com outras vacinas**

E

- **Doença viscerotrópica nível 2, com evidência de disfunção hepática**

E

- **Sem evidência de diagnósticos alternativos**

Classificação DVA/VFA

■ **DVA-VFA Provável**

- **DVA-VFA suspeita E um ou mais do seguinte:**
- **Histopatologia consistente com febre amarela (p. ex, necrose médio-zonal do fígado, corpúsculos de Councilman)**
- **Isolamento do sangue de vírus da FA 17DD* (> 7 dias após a vacinação)**
- **Concentração de vírus da FA 17DD * no soro em qualquer dia excede 3 log₁₀ PFU/mL**

* Confirmado como vírus 17DD na análise por anticorpos monoclonais ou seqüenciamento de nucleotídios onde existe a possibilidade de infecção por vírus selvagem da FA, inclusive vacinas derivadas do vírus 17D.

Classificação DVA/VFA

- **DVA-VFA Confirmada**
 - DVA-VFA suspeita E um ou mais dos seguintes sinais:
 - Antígenos específicos da FA nos tecidos, demonstrados por imunohistoquímica (IHQ)
 - Isolamento do vírus da FA 17DD* dos tecidos
 - Amplificação do vírus da FA 17DD* dos tecidos

Diagnósticos Diferenciais

- **Dengue**
- **Leptospirose**
- **Malária**
- **Calazar**
- **Hepatites virais**
- **Sepsis**
- **Outros**

DOENÇA NEUROLÓGICA AGUDA

- As manifestações neurológicas surgem de 1-4 semanas após vacinação.
- Sinal de alerta: cefaléia intensa e prolongada.
- Outras: rigidez de nuca, confusão mental, afasia, paresias, paralisias, convulsões.

DOENÇA NEUROLÓGICA AGUDA

- São consideradas DNA:
 - Meningite asséptica
 - Encefalite
 - Meningoencefalite
 - ADEM (encefalomielite disseminada aguda)
 - Sd Guillain-Barré
 - E outras manifestações auto-imunes.

• Febre e/ou cefaléia e/ou início dos sintomas entre 1 e 30 dias após a aplicação da VFA associados com:

- Um ou mais dos seguintes sinais ou sintomas
- Sinais meníngeos (rigidez de nuca)
- Alterações do sensorio (irritabilidade, sonolência, torpor/coma)
- Alterações comportamentais
- Crises convulsivas
- Alterações motoras: ataxia, hemiparesia, paraparesia
- Afasia

Suspeito

- Um ou mais dos seguintes sinais ou sintomas com característica monofásica
- Paralisia flácida ascendente com hiporreflexia ou arreflexia
- Alterações disautônômicas (sudorese anormal, alterações de pressão arterial, arritmias)
- Parestesias
- Anormalidades nos nervos cranianos

- Um ou mais dos seguintes achados em exames complementares
- Líquor com pleocitose (de acordo com a faixa etária)
- Líquor com elevação de proteínas (superior a 1,5 vezes, de acordo com a faixa etária)
- Achados de lesões desmielinizantes na RNM

Provável

- Um ou mais dos seguintes achados em exames complementares
- Líquor com elevação de proteínas (superior a 1,5 vezes, de acordo com a faixa etária) e celularidade normal
- Achados eletroneuromiográficos de polirradiculopatia

• IgM positiva para VFA em líquido

• Meningite secundária a VFA confirmada

• Lesões desmielinizantes na RNM

• Descartadas as demais causas possíveis

• ADEM ou SGB possivelmente relacionados com VFA

DNA – VFA: Caso Confirmado

Qualquer caso provável com 1 ou mais das seguintes condições:

- IgM FA detectada em LCR
- Antígenos específicos para FA em LCR ou tecido nervoso através de imunohistoquímica (IHC)
- Isolamento do 17 DD VFA em LCR ou tecido nervoso
- PCR 17 DD VFA positivo em LCR ou tecido nervoso

Diagnósticos diferenciais

- **Meningites em geral**
- **Enteroviroses**
- **Herpes**
- **CMV**
- **Epsteion-Barr**

Anafilaxia

- **Reações de hipersensibilidade:** são raras (incidência <1/1.000.000)
- Reação de hipersensibilidade tipo I de Gell e Coombs.
- Emergência médica.
- Instalação em segundos ou minutos após exposição a alérgenos(maioria 1°hora).Envolve múltiplos sistemas com progressão rápida e risco de morte.
- IgE específica interage com alérgeno(**vacina**) com ativação de mastócitos e liberação de citocinas.

Anafilaxia

- Instalação súbita

+

- Progressão rápida de sinais e sintomas

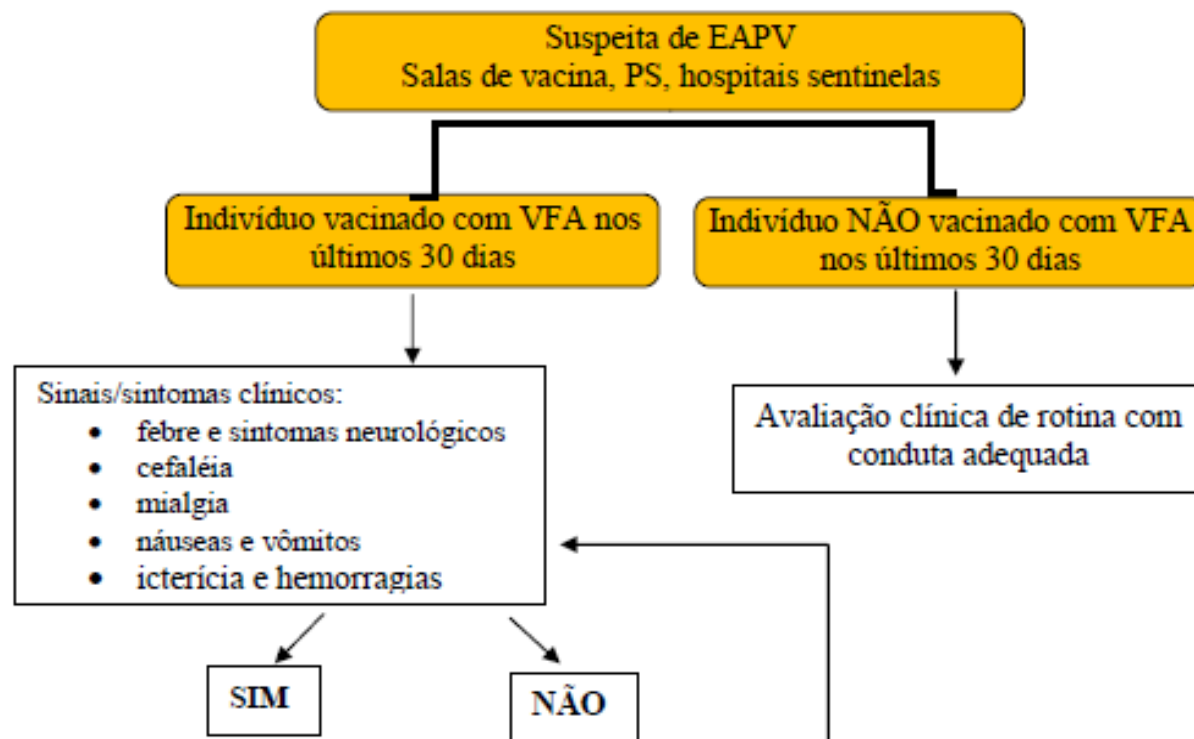
+

- Envolvimento de múltiplos sistemas ≥ 2

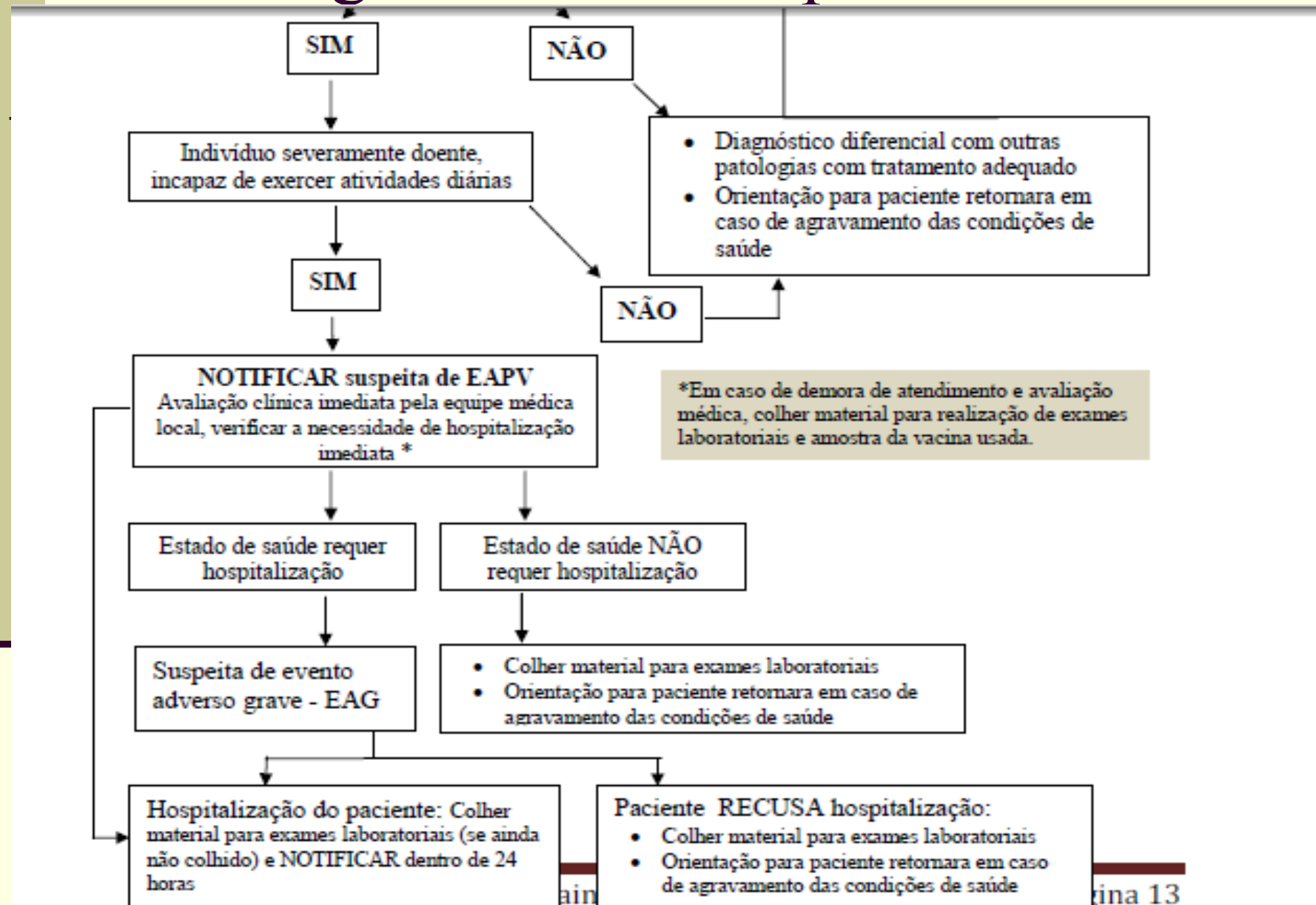
(incluindo sempre os sistemas cardiovascular e o respiratório).

Algoritmo EAPV pós VFA

Figura 1. Algoritmo para detecção precoce de EAPV após VFA (principalmente em situações de intensificação de vacinação)



Algoritmo EAPV pós VFA

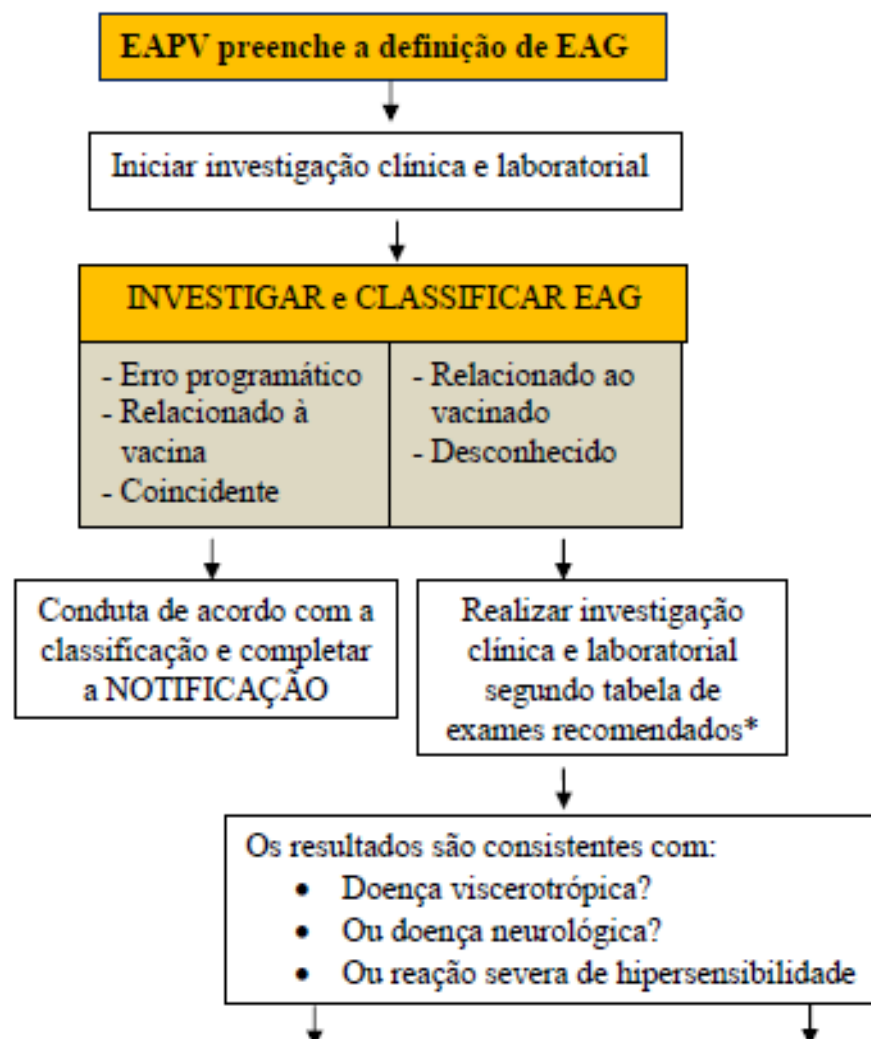


cura

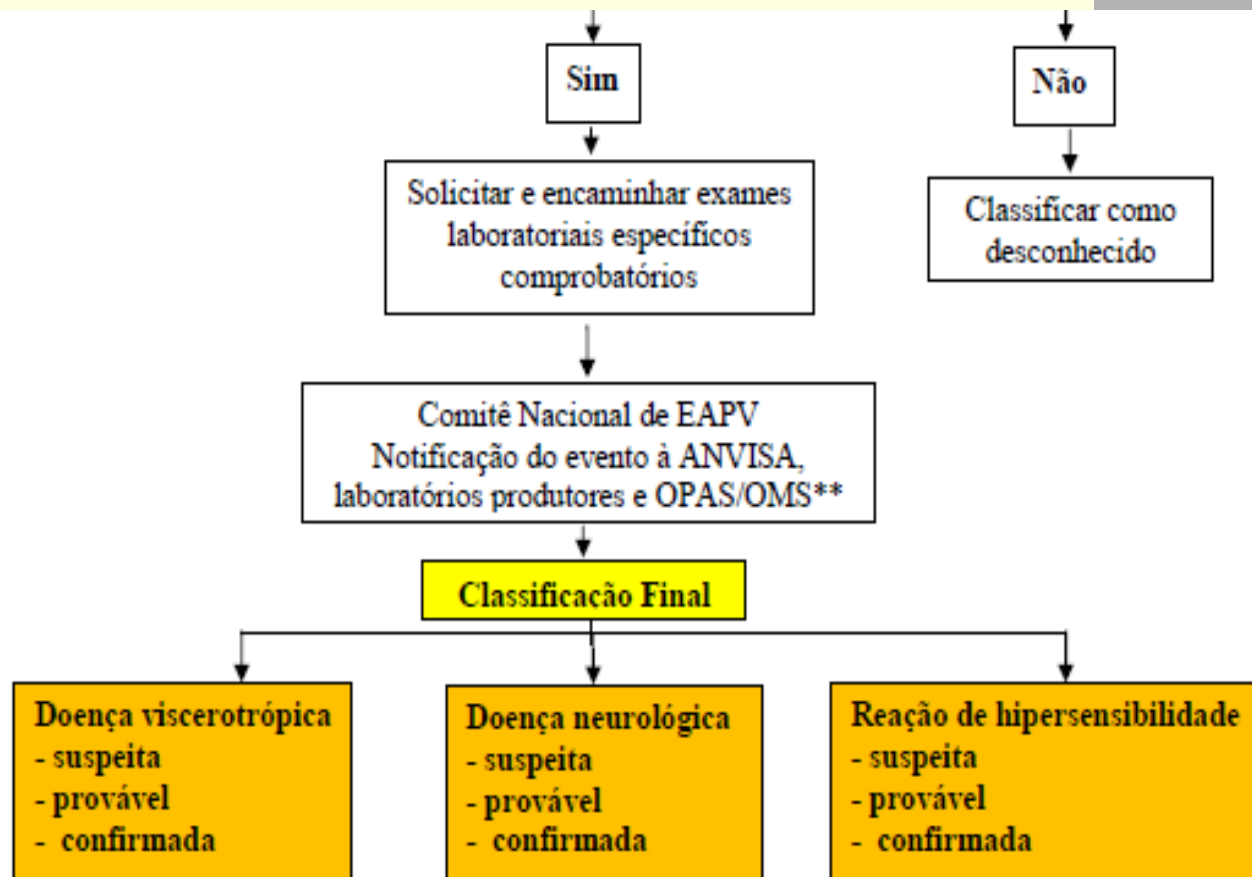
óbito

Algoritmo EAPV pós VFA

Figura 2. Árvore de decisões para eventos adversos graves (EAG) após VFA:



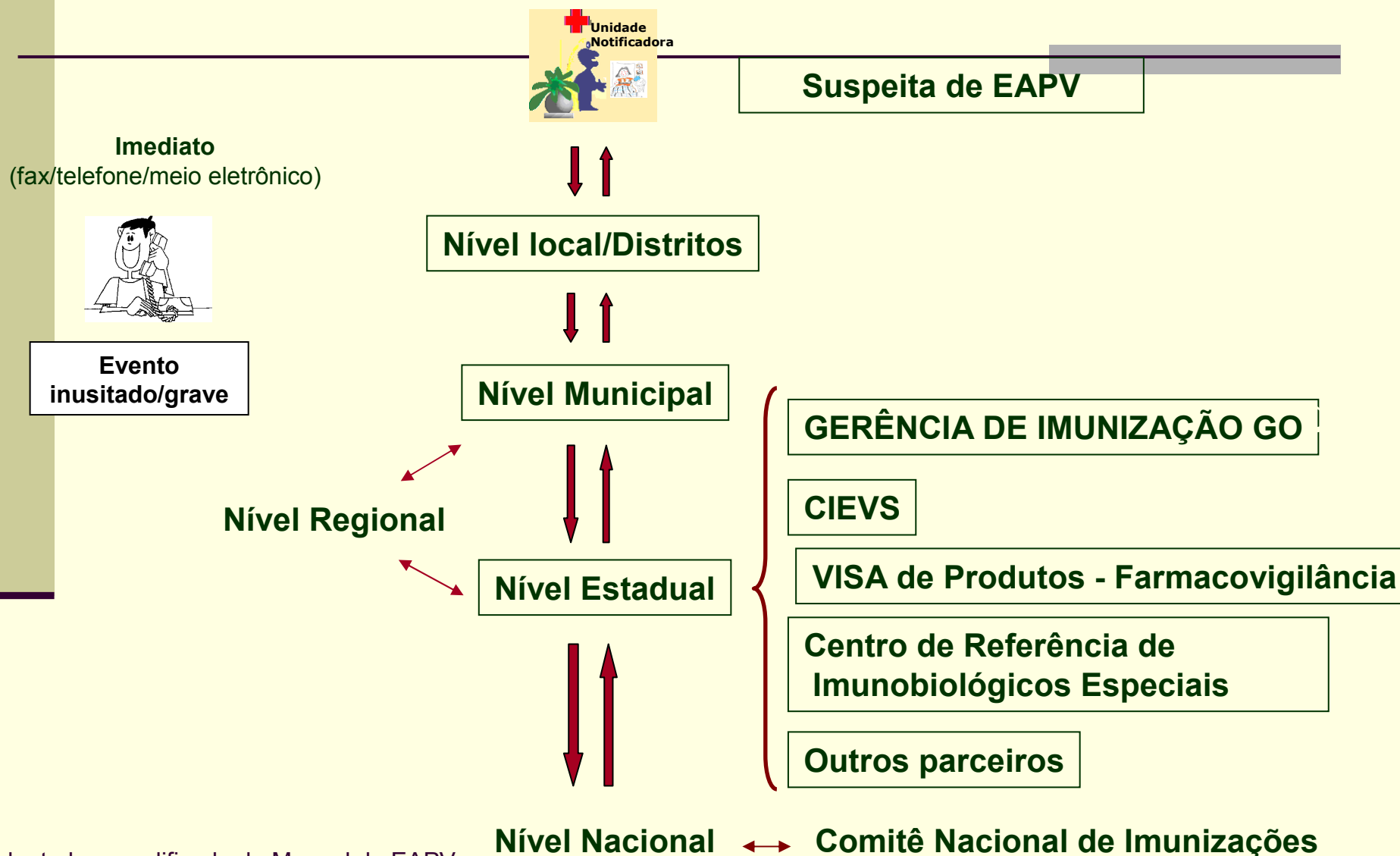
Algoritmo EAPV pós VFA



*Ver tabela 1

**Quando necessário solicitar colaboração internacional

Fluxo de Notificação e Investigação dos EAPV*



*Adaptado e modificado do Manual de EAPV

EVENTOS ADVERSOS PÓS VACINA FEBRE AMARELA

Evento adverso (EAPV)	Descrição	Tempo entre vacinação e EAPV	Frequência	Conduta	Observação
Manifestações locais	Dor, eritema e enduração por 1 a 2 dias	1-2 dias	~4%	Notificar abscessos, lesões extensas ou com limitação de movimentos, e casos não graves muito frequentes; não contra-indica revacinação	
Manifestações gerais	Febre, mialgia e cefaléia Sintomas leves por 1-2 dias	A partir do 3º dia	<4% (menor em revacinados)	Notificar/investigar aglomerados de casos; não contra-indica revacinação	Buscar casos em não vacinados
Hipersensibilidade	urticária, sibilos, laringoespasma, edema de lábios, hipotensão, choque	Menos de 2 horas	2 por milhão	Ver anexo I Notificar e encaminhar se necessário	Revacinação contraindicada
Encefalite	Febre, meningismo, convulsões, torpor	7-21 dias	1 em 22 milhões	Notificar e investigar também outras síndromes neurológicas graves; diagnóstico diferencial	Revacinação contraindicada
Doença Viscerotrópica Aguda	Síndrome ictero-hemorrágica	Primeiros 10 dias	< 1 para 450.000 doses	Notificação imediata e coleta urgente de espécimes (ver anexo)	Revacinação contraindicada

Fonte: Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação, 2007. PNI/SVS/MS

Eventos Adversos no Estado de Goiás

- **1998 a 2012-** 315 eventos adversos em 10.168.353 milhões de doses aplicadas.
- **Frequência :**
30,9 eventos adversos/1.000.000 doses aplicadas.

Eventos Adversos no Estado de Goiás

- **2007 a 2008- SURTO: 171 eventos adversos em 3.474.184 milhões de doses aplicadas.**
- **Frequência :**
49,2 eventos adversos/1.000.000 doses aplicadas.
- Total 171 eventos notificados, 25 casos foram suspeitos de EAPV graves.
- 2007 = 687.801 doses aplicadas.
- 2008 = 2.786.383 doses aplicadas.

Obrigada!

