

# Vacinação contra febre amarela em pacientes com diagnósticos de doenças reumáticas, em uso de imunossupressores

## Vaccination against yellow fever among patients on immunosuppressors with diagnoses of rheumatic diseases

Licia Maria Henrique da Mota<sup>1,2</sup>, Ana Cristina Vanderley Oliveira<sup>3</sup>,  
Rodrigo Aires Corrêa Lima<sup>1,4</sup>, Leopoldo Luiz dos Santos-Neto<sup>3</sup> e Pedro Luiz Tauil<sup>5</sup>

### RESUMO

A febre amarela é endêmica em alguns países. A vacina, único modo eficaz de proteção, é contra-indicada em pacientes imunocomprometidos. Nosso objetivo é relatar uma série de casos de pacientes reumatológicos, usuários de imunossupressores, vacinados contra a doença. Foi feito um estudo retrospectivo, por meio de questionário aplicado em pacientes reumatológicos medicados com imunossupressores, vacinados 60 dias antes da investigação. Foram avaliados 70 pacientes, com idade média de 46 anos, 90% mulheres, portadores de artrite reumatóide (54), lúpus eritematoso sistêmico (11), espondiloartropatias (5) e esclerose sistêmica (2). Os esquemas terapêuticos incluíam metotrexato (42), corticosteróides (22), sulfasalazina (26), leflunomida (18), ciclofosfamida (3) e imunobiológicos (9). Dezesesseis (22,5%) pacientes relataram efeitos adversos menores. Dentre os 8 pacientes, em uso de imunobiológicos, apenas um apresentou efeito adverso, leve. Entre pacientes em uso de imunossupressores, reações adversas não foram mais frequentes do que em imunocompetentes. Este é o primeiro estudo sobre o tema.

**Palavras-chaves:** Febre amarela. Vacina. Doenças reumatológicas. Imunossuprimidos. Imunobiológicos.

### ABSTRACT

Yellow fever is endemic in some countries. The anti-yellow fever vaccine is the only effective means of protection but is contraindicated for immunocompromised patients. The aim of this paper was to report on a case series of rheumatological patients who were using immunosuppressors and were vaccinated against this disease. This was a retrospective study by means of a questionnaire applied to these patients, who were vaccinated 60 days before the investigation. Seventy patients of mean age 46 years were evaluated. Most of them were female (90%). There were cases of rheumatoid arthritis (54), systemic lupus erythematosus (11), spondyloarthropathy (5) and systemic sclerosis (2). The therapeutic schemes included methotrexate (42), corticosteroids (22), sulfasalazine (26), leflunomide (18), cyclophosphamide (3) and immunobiological agents (9). Sixteen patients (22.5%) reported some minor adverse effect. Among the eight patients using immunobiological agents, only one presented a mild adverse effect. Among these patients using immunosuppressors, adverse reactions were no more frequent than among immunocompetent individuals. This is the first study on this topic.

**Key-words:** Yellow fever. Vaccine. Rheumatological diseases. Immunosuppressed patients. Immunobiological agents.

A febre amarela é uma doença viral, infecciosa não-contagiosa, endêmica em regiões da África e da América do Sul. É transmitida pela picada de insetos hematófagos da família *Culicidae*, em especial dos gêneros *Aedes* e *Haemagogus*<sup>22</sup>.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 200.000 casos ocorram anualmente, mas que apenas uma pequena porcentagem desses casos seja identificada por causa da subnotificação<sup>23</sup>. Na América do Sul, são notificados 300 casos anuais<sup>17 23</sup>.

A febre amarela pode ser classificada em formas urbana e silvestre. A forma urbana foi eliminada da América em 1954. Desde 1942, os casos registrados no Brasil correspondem a casos da febre amarela silvestre<sup>22</sup>.

A suscetibilidade é geral e irrestrita, não havendo distinção de raça, idade ou gênero. As manifestações clínicas variam desde um quadro febril leve à infecção grave, acarretando falência renal e hepática, dano cardíaco, hemorragia e choque<sup>23</sup>. Estima-se que apenas 10% sejam formas graves, associadas à elevada letalidade, variando de 20-50% dos casos<sup>1 22</sup>. Não há tratamento específico para a doença.

1. Serviço de Reumatologia, Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília, Brasília, DF. 2. Curso de Pós-graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, DF. 3. Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário de Brasília, Brasília, DF. 4. Serviço de Reumatologia, Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, DF. 5. Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, DF.

**Endereço para correspondência:** Dra Licia Maria Henrique da Mota. SHIS QI 23 Conjunto 02 Casa 09, Lago Sul, 71660-020 Brasília, DF  
Tel: 55 61 3208-5568; Fax: 55 61 3245-1966  
e-mail: licia@unb.br

Recebido para publicação em 20/05/2008

Aceito em 13/01/2009

A vacinação é a única forma eficaz de proteção contra a doença - confere imunidade por pelo menos 10 anos, e até mesmo para a vida toda<sup>1</sup>. Desde 1937, a vacina de vírus vivo atenuado tem protegido aproximadamente 400 milhões de pessoas em todo o mundo<sup>8</sup>. Dentro de 30 dias, mais de 90% dos vacinados desenvolvem anticorpos contra a febre amarela<sup>23</sup>. Aproximadamente, 100% dos indivíduos tornam-se imunizados<sup>17</sup>.

Durante décadas, a vacina 17D contra febre amarela mostrou-se segura, exceto por raros casos de encefalite pós-vacinal que ocorreram principalmente em crianças menores de 9 meses de idade. No entanto, na última década foi reconhecido outro efeito colateral grave, a doença multi-sistêmica devido à vacinação anti-amarílica<sup>19 16</sup>. Esse tipo de doença é indistinguível da febre amarela selvagem<sup>22 23</sup>. No Brasil, ocorreram 4 casos (idade de 4 a 22 anos) e todos morreram entre 4 a 6 dias de doença<sup>22</sup>. Nos Estados Unidos, a incidência de efeitos sistêmicos graves é maior em indivíduos maiores de 60 anos<sup>17</sup>.

Outros efeitos adversos relatados podem ser locais (dor localizada, endurecimento, eritema, calor), de natureza neurológica (mielite, alteração de status mental, déficits focais, parestias, vertigem, cefaléia)<sup>15</sup> ou multi-sistêmicos (mialgia, artralgia, rabdomiólise, aumento de transaminases, náuseas, vômitos, diarreia). Também, podem ser devido a reações de hipersensibilidade como exantema, urticária, febre, anafilaxia, asma ou angioedema<sup>17</sup>. Esses efeitos costumam ocorrer entre 5 e 7 dias da vacinação, período em que ocorre uma viremia transitória<sup>10 11</sup>.

As contra-indicações ao uso da vacina são alergia à proteína do ovo, gestação e imunodepressão congênita ou adquirida<sup>12 22</sup>. Dentre os casos de imunossupressão, incluem-se aqueles pacientes em uso de imunossupressores, pelos mais diversos motivos<sup>20</sup>.

No âmbito da Reumatologia, diversas doenças, como artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reativa, artrite psoriática, espondilite anquilosante, entre outras, requerem, com frequência, para o tratamento, o uso de imunossupressores<sup>16 20</sup>. Assim, drogas como corticóides, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, leflunomida, ciclosporina, micofenolato de mofetil são frequentemente prescritas aos pacientes portadores de doenças reumáticas. Mais recentemente, foram incluídos os chamados agentes modificadores de resposta biológica, tais como os anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF), infliximabe, etanercept e adalimumabe, drogas anti-linfócito B, rituximabe e ocrelizumabe, anti-moléculas de co-estimulação (anti-CTLA4), abatacepte, além de anti-interleucina 6 (anti-IL6), tocilizumabe, para tratamento de afecções diversas, sobretudo artrite reumatóide grave<sup>4 20</sup>.

O uso de vacinas de vírus vivo atenuado, como no caso da vacina anti-amarílica, é contra-indicado para os pacientes em uso dessas medicações<sup>5 7</sup>, sendo essa recomendação uma extrapolação da contra-indicação genérica desse tipo de vacina em indivíduos imunossuprimidos em geral. É importante, no entanto, ressaltar que não há estudos que apoiem ou refutem essa contra-indicação. Na verdade, não havia, até o momento, qualquer publicação sobre o uso de vacina anti-amarílica em pacientes reumáticos em uso de imunossupressores.

Visto que o Distrito Federal faz parte da área endêmica para febre amarela<sup>16 22</sup> e que há muitos pacientes dos serviços de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB) e do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), além de pacientes de consultórios privados, com diagnósticos de doenças reumáticas e em uso de imunossupressores que se vacinaram contra a doença, independente de orientação médica, foi proposto um estudo retrospectivo dos possíveis efeitos adversos relacionados à vacinação nesse grupo de pacientes.

## PACIENTES E MÉTODOS

Realizou-se estudo retrospectivo, por meio de questionário, aplicado em uma única ocasião aos pacientes portadores de doenças reumáticas em uso de imunossupressores para controle de sua doença de base e que receberam a vacina contra a febre amarela nos últimos 60 dias antes da realização da investigação.

Em todos os casos, a vacinação foi feita de forma inadvertida e independente de orientação médica, ou seja, todos os pacientes haviam procurado espontaneamente postos de vacinação e recebido a vacina anti-amarílica, sem consentimento ou orientação por parte do médico assistente.

Optamos por utilizar o período de 60 dias como ponto de corte para a captação de pacientes porque muitas das reações vacinais são fugazes (dor local, edema temporário, exantema) e podem ser esquecidas pelo paciente após um período superior a 2 meses. Com a redução do intervalo de captação, não diminuimos a chance de observação dos efeitos adversos, já que esses são de ocorrência precoce (a maioria em até 7 dias após a vacinação), e ainda aumentamos a chance de relato dependente da memória do indivíduo.

Os pacientes foram captados de forma consecutiva nos ambulatórios do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB), Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) e de consultórios privados.

Foram obtidas informações sobre o paciente (nome completo, registro, endereço, telefone), a doença de base (diagnóstico, tempo de diagnóstico, complicações) e uso de medicações imunossupressoras (droga, tempo de uso, via, dose) a partir de perguntas feitas ao paciente e análise do prontuário, quando necessário. Os dados sobre a vacina anti-amarílica (incluindo a confirmação da vacinação e verificação da data), foram conferidos a partir do cartão de vacinação apresentado pelo paciente.

Realizou-se estatística descritiva das variáveis, conforme o tipo de variável.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.

## RESULTADOS

Foram avaliados 70 pacientes com diagnósticos de doenças reumáticas, em uso de imunossupressores, que haviam, independente da orientação médica, recebido a vacina anti-

amarilica nos últimos 60 dias. Destes, 55 (78,6%) foram provenientes dos ambulatórios do HUB, 4 (5,7%) do HBDF e 11 (15,7%) de consultórios privados. Entre os pacientes avaliados, predominou o gênero feminino: 63 (90% da amostra) pacientes. A idade média foi de 46 anos (variando de 17 a 78 anos).

Entre os diagnósticos avaliados listaram-se artrite reumatóide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), espondiloartropatias (EA) e esclerose sistêmica (ES). A grande maioria dos pacientes analisados não relatou qualquer efeito adverso atribuído ao uso da vacina anti-amarilica, conforme pormenorizado na **Tabela 1**.

Dezesseis (22,8%) pacientes relataram algum efeito adverso, predominando manifestações leves (exantema, cefaléia, mialgia,

elevação transitória de enzimas hepáticas em duas vezes o valor de referência). Dos oito pacientes em uso de terapia biológica, apenas um relatou uma manifestação cutânea menor (exantema). Não houve registro de reações vacinais graves, internações hospitalares ou óbito entre os pacientes analisados.

A **Tabela 2** resume as características, diagnósticos e esquemas terapêuticos dos pacientes que apresentaram efeitos adversos após vacinação anti-amarilica.

Não foi possível estabelecer associação entre a ocorrência de efeitos adversos e algum diagnóstico ou esquema terapêutico específico, bem como não houve diferença entre pacientes provenientes dos serviços públicos e privados.

**TABELA 1**

Diagnósticos dos pacientes com doenças reumáticas em uso de imunossupresores que receberam vacinação anti-amarilica, no Distrito Federal, de novembro de 2007 a janeiro de 2008.

Diagnóstico de base	Pacientes		Tempo médio de diagnóstico (anos)	Pacientes com efeitos adversos leves	
	n <sup>o</sup>	%		n <sup>o</sup>	%
AR	52	74,3	9 (0,04 – 22)	9	12,8
LES	9	12,8	14,7 (3 – 35)	3	4,3
Espondiloartropatias	5	7,1	12,23 (1 – 50)	2	2,9
Esclerose sistêmica	2	2,9	17 (7 – 27)	1	1,4
AR + LES	2	2,9	11,5 (11-12)	1	1,4
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>100,0</b>		<b>16</b>	<b>22,8</b>

AR: artrite reumatóide LES: lúpus eritematoso sistêmico

**TABELA 2**

Características dos pacientes que apresentaram efeitos adversos decorrentes da vacinação para febre amarela, no Distrito Federal, de novembro de 2007 a janeiro de 2008.

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Diagnóstico	Tempo de diagnóstico (anos)	Esquema terapêutico (dose em mg)	Duração do tratamento (anos)	Efeito adverso relatado
1	F	62	AR	3	MTX 5/sem – IFX 200 8/8 sem	5,25	Exantema
2	F	43	AR	11	CF (não informado)	não informado	Cefaléia, mialgia, artralgiás, febre
3	M	35	ARe	2,16	LFN 20 /dia- SF 2000/dia	0,67 /2	Dor local, mialgia, artralgia
4	F	46	AR	não informado	MTX 15 /sem – CE 5/dia	0,42/0,42	Mialgia, febre
5	F	17	LES	3	CE 10 – AZA 50/dia	não informado	Febre
6	F	59	LES	14	CE 10/dia	14	Cefaléia, mialgia/artralgia
7	F	66	AR	1,16	MTX 20/sem – CE 10/dia	1,16/ 1,16	Cefaléia
8	F	39	AR	3	MTX 20/sem SF 1.500mg/dia	3 / 1	Artralgia
9	F	55	AR	9	CE 10/dia	5	Mialgia
10	F	67	AR	10	LFN 20/dia	4	Eritema
11	F	41	AR/LES	8/12	MTX 15/dia	10	Cefaléia/diarréia
12	F	42	ES	27	CF 2,5mg/kg/dia	1	Febre
13	F	54	AR	22	MTX 15/sem	10	Dor local eritema
14	F	59	AR	7	MTX 7,5/sem	0,25	Mialgia
15	F	50	LES	17	CE 5/dia	10	Mialgia
16	F	26	ARe	1	MTX 10 – SF 1.000mg/dia	0,83/ 0,25	Elevação de enzimas hepáticas

AR: artrite reumatóide ARE: artrite reativa AZA: azatioprina CE: corticoesteróide (prednisona) CF: ciclofosfamida ES: esclerose sistêmica HCQ: hidroxicloroquina IFX: infliximabe LFN: leflunomida LES: lúpus eritematoso sistêmico MTX: metotrexate RTX: rituximabe SF: sulfassalazina

## DISCUSSÃO

Os pacientes com artrite reumatóide e outras doenças reumatológicas crônicas apresentam um risco de infecção duas vezes maior do que a população normal. O risco aumentado se deve tanto a imunossupressão decorrente da doença de base quanto da terapia medicamentosa empregada. Alguns esquemas de tratamento podem, inclusive, predispor esses pacientes a doenças oportunistas como ocorre na síndrome da imunodeficiência humana<sup>3 12</sup>.

A vacinação é uma das formas de se prevenir doenças infecciosas. É eficaz na redução da morbi-mortalidade em pacientes com doenças reumatológicas em tratamento imunossupressor<sup>3 14 19</sup>. As vacinas feitas de vírus e bactérias mortos ou de proteínas ou açúcares desses patógenos mostraram-se seguras nesse grupo de pacientes. No entanto, as vacinas contendo bactérias ou vírus vivos atenuados, como as vacinas contra febre amarela, são contra indicadas porque têm o potencial de causar infecção incontrolável<sup>14</sup>.

Embora a vacinação contra a febre amarela seja contra-indicada em pacientes imunossuprimidos, incluindo-se aqui os pacientes portadores de doenças reumáticas em uso de imunossupressores, não havia previamente na literatura qualquer trabalho sobre o assunto.

Na série relatada, a grande maioria dos pacientes com diagnóstico de doenças reumáticas, em tratamento imunossupressor, submetidos à vacinação anti-amarilica independente da indicação médica, não apresentou eventos adversos. Dentre os indivíduos estudados, 22,5% apresentaram efeitos colaterais leves, dado compatível com outros estudos em da literatura atual, que relata efeitos adversos leves em menos de 25% dos pacientes imunocompetentes<sup>5</sup>. Mesmo entre os pacientes em uso de terapia modificadora da resposta biológica, as reações adversas vacinais foram raras, não havendo registro de manifestação considerada grave, internação ou óbito. Entre a população vacinada no Distrito Federal no período de novembro de 2007 a janeiro de 2008, não houve efeitos adversos graves relacionados à vacina, segundo dados da Secretaria de Saúde do Distrito Federal.

O trabalho aqui apresentado é um estudo retrospectivo, com as limitações metodológicas inerentes a esse tipo de metodologia, mas tem o mérito de ser a primeira publicação sobre o assunto.

Numa etapa posterior, pretende-se avaliar a soro-conversão desses pacientes, uma vez que se pode supor, com base em estudos realizados em outras populações imunossuprimidas, que a viragem imunológica possa ser menor do que em indivíduos imunocompetentes<sup>3 14 19</sup>.

Estudos posteriores poderão servir para respaldar, ou não, a prescrição de vacina para febre amarela em casos selecionados de pacientes portadores de doenças reumáticas, em uso de imunossupressores, residentes em áreas de risco, como é o caso do Distrito Federal.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos seguintes colegas que nos auxiliaram na coleta de dados: Francisco Aires Corrêa Lima, Regina Alice Fontes Von Kircheheim, Jamille Nascimento Carneiro, Luciana Alves Almeida, Talita Yokoi Souza, Francieli de Sousa Rabelo, Wilton Silva Santos, Isabella Ferreira e Fernando Almeida.

Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Anonymous. Assessment of yellow fever epidemic risk – a decision – making tool for preventive immunization campaigns. *Weekly epidemiological record* 18: 153-160, 2007.
2. Aron-Maor A, Shoenfeld Y. Vaccination and systemic lupus erythematosus; the bidirectional dilemmas. *Lupus* 10: 237 -240, 2001.
3. Barnnet ED. Yellow fever epidemiology and prevention. *Clinical Infectious Diseases* 44: 850-856, 2007.
4. Barrett ADT, Monath TP, Barban V, Niechig M, Teurven DE. 17D yellow fever vaccines: new insights. A report of a workshop held during the World Congress on Medicine and Health in the Tropics, Marseille, France. *Conference Report. Vaccine* 25: 2758-2765, 2007.
5. Belsher JL, Gay P, Brinton M, Valla JD, Ridenour R, Lanciotti R, Perelygin A, Zaki S, Paddock C, Querec T, Zhu T, Pulendran B, Eidex RB, Hayes EB. Fatal multiorgan failure due to yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease. *Vaccine* 25: 8480-8485, 2007.
6. Bértolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F, Lima FAC, Laurindo IM, Silveira IG, Pereira IA, Loures MAR, Azevedo MN, Freitas MVC, Pedreira-Neto MS, Xavie RM, Giorgi RDN, Kowalski SC, Anti SMA. Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. *Revista Brasileira de Reumatologia* 47: 151-159, 2007.
7. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, von Hiniüber U, Rockwitz K, Heitz W, Pichlmeier U, Schmolck, Brandt A. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of Methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 58: 73-81, 2008.
8. Doblás A, Domingo C, Bae H, Bohorquez C, Ory F, Niedrig M, Mora D, Carrasco F, Tenorio A. Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease and death in Spain. *Journal of clinical virology* 36: 156-158, 2006.
9. Fernandes GC, Camacho LAB, Carvalho MS, Batista M, Almeida SMR. Neurological adverse events temporally associated to mass vaccination against yellow fever in Juiz de Fora, Brazil, 1999 -2005. *Vaccine* 25: 3124-3128, 2007.
10. Freire EAM, Nepomuceno JCA, Maia IO, Ciconelli RM. Doenças reumáticas e infertilidade masculina. *Revista Brasileira de Reumatologia* 46: 12-20, 2006.
11. Glück T. Vaccinate your immunocompromised patients! *Rheumatology* 45: 9-10, 2006.
12. Ho YL, Enohata T, Lopes MH, Santos SS. Vaccination in Brazilian HIV-Infected Adults: a cross-sectional study. *AIDS Patient Care* 22: 65-69, 2008.
13. Li J, Si HF, Lu X, Guo A, Jiang H. Suppressive effects of leflunomide on leptin-induced TIMP-1 production involves on hepatic stellate cell proliferation and apoptosis. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 580: 63-69, 2008.
14. Luz KR, Souza DCC, Ciconelli RM. Vacinação em pacientes imunossuprimidos e com doenças reumatológicas auto-imunes. *Revista Brasileira de Reumatologia* 47: 106-113, 2007.
15. McMahon AW, Eidex RB, Marfin AA, Russel M, Sejvar JJ, Markoff L, Hayes EB, Chen RT, Ball R, Braun MM, Cetroni M, Yellow fever working group. Neurologic disease associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of 15 cases. *Vaccine* 25: 1727-1734, 2007.
16. Ministério da Saúde. Eventos Adversos sérios associados com a vacina 17D contra a febre amarela, 2000.

17. Monath TP, Cetron MS, McCarthy K, Nichols R, Archambault WT, Weld L, Bedford P. Yellow fever 17D vaccine safety and immunogenicity in elderly. *Human Vaccines* 1: 207-214, 2005.
18. Noronha IL, Oliveira AC, Araújo MRT, Abensur H, Quintaes PSL, Genzini T, Perosa M, Campagnari JC, Marcondes M, Romão JE. MMF em transplante de órgãos. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 19: 398-406, 1997.
19. Robin KA. Vaccination of immunosuppressed adult patient with rheumatologic disease. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 25: 567-563, 1999.
20. Segal HS, Sneller MC. Infectious complications of immunosuppressive therapy in patients with rheumatic diseases. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 23: 219-237, 1997.
21. Tishler M, Shoenfeld Y. Vaccination may be associated with autoimmune diseases. *Israel Medical Association Journal* 6: 430-432, 2004.
22. Vasconcelos PFC. Febre amarela. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 36: 275-293, 2003.
23. Vellozzi C, Mitchel L, Miller E, Casey CG, Eidex RB, Hayes EB, The yellow fever vaccine safety working group. Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease (YEL-AVD) and corticosteroid therapy: eleven United States cases, 1996 – 2004. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 75: 333-336, 2006.