

RELATO DE CASO

Evento adverso grave: doença
neurotrópica tardia associada à
vacina da febre amarelaSerious adverse event: late neurotropic disease associated
with yellow fever vaccineHenrique Souza Barros de Oliveira¹, Patricia Padiál de Araujo²,
Jamile Rafaela Poltronieri de Sousa¹, Ana Carolina Gariba Donis¹,
Deise Moreira², Andrea Makssoudian²¹ Centro Universitário São Camilo, São Paulo, SP, Brasil.² Hospital Geral de Carapicuíba, Carapicuíba, SP, Brasil.

DOI: 10.31744/einstein_journal/2020RC5041

RESUMO

A febre amarela é uma doença sistêmica que estava controlada graças às efetivas campanhas de combate ao vetor e aos programas de vacinação. Porém, desde 1999, os surtos reiniciaram-se, devido à ineficácia do controle do vetor, levando à necessidade da imunização em larga escala contra o vírus da febre amarela, gerando aumento do risco de ocorrência de reação adversa à vacina. O presente estudo se propôs a relatar o caso de um lactente previamente saudável, que procurou pronto atendimento, pois, há 3 dias, apresentava febre, calafrios, náusea e vômitos. Em 24 horas após medidas de suporte e alta, evoluiu com queda do estado geral, estrabismo, falta de controle da musculatura cervical e redução da força muscular de membros inferiores. O caderno vacinal encontrava-se completo, tendo recebido vacina contra febre amarela há 20 dias. Durante a internação, foi realizada coleta do liquor, e foram administrados ceftriaxona e aciclovir. Após cultura negativa do liquor, o antibiótico foi suspenso. A tomografia computadorizada de crânio não apresentou alterações. Solicitou-se pesquisa de anticorpos contra o vírus da febre amarela no liquor, sendo positiva para IgM e confirmando a doença neurotrópica associada à vacina da febre amarela. A partir do quinto dia de internação, o paciente evoluiu com melhora do estrabismo, do tônus cervical e da força muscular. No décimo dia de internação, apresentou melhora completa do quadro, sem alterações laboratoriais, recebendo alta. A vacina contra febre amarela é segura, eficaz e fortemente recomendada, porém não está completamente isenta de reações adversas graves, inclusive podendo levar a quadros fatais.

Descritores: Imunização; Vacina contra febre amarela; Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; Encefalomielite aguda disseminada; Febre amarela; Saúde da criança

ABSTRACT

The yellow fever is a systemic disease that was under control due to the effective campaigns against the vector and promotion of vaccines programs. However, since 1999, outbreaks appeared because of inefficient control of the vector, and led to the need of amplifying the immunization in large scale against the yellow fever virus, and consequently, raising the risk of adverse reactions to the vaccine. We report a case of previously healthy infant, who was referred to our care service, after 3 days with fever, chills, nausea and vomits, he received support therapy and was discharged from the hospital. After 24 hours of supportive measures, he was discharge. The patient returned to our service with general condition decline, strabismus, inability to control of cervical musculature and reduced force of the legs. The patient vaccine had received all vaccines from the calendar, and he was vaccinated for yellow fever 20 days before symptoms. During the hospitalization, liquor was collected, and

Como citar este artigo:

Oliveira HS, Araujo PP, Sousa JR, Donis AC, Moreira D, Makssoudian A. Evento adverso grave: doença neurotrópica tardia associada à vacina da febre amarela. *einstein* (São Paulo). 2020;18:eRC5041. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2020RC5041

Autor correspondente:

Andrea Makssoudian
Departamento de Clínica Pediátrica,
Hospital Geral de Carapicuíba
Rua da Pedreira, 95 – Parque José Alexandre
CEP: 06321-665 – Carapicuíba, SP, Brasil
Tel.: (11) 4185-7519
E-mail: andreamakssoud@hotmail.com

Data de submissão:

23/3/2019

Data de aceite:

6/9/2019

Copyright 2020



Esta obra está licenciada sob
uma Licença *Creative Commons*
Atribuição 4.0 Internacional.

ceftriaxone and aciclovir were administered. After negative cultures from the liquor, the antibiotics were suspended. The computed tomography of patient's brain showed no alterations. Research for antibodies against yellow fever was requested, being positive for IgM in the liquor, and confirming the neurotropic disease associated with the yellow fever vaccine. On the fifth day of hospitalization, the patient showed improvement on the strabismus, cervical tonus, and musculature force. On the tenth day of hospitalization, patient showed complete improvement, and his laboratory exams no alterations. Subsequently, patient was discharged. The vaccine against yellow fever is safe, efficient and highly recommended, however it is not completely free from serious adverse reactions, including death.

Keywords: Immunization; Yellow fever vaccine; Drug-related side effects and adverse reactions; Encephalomyelitis, acute disseminated; Yellow fever; Child health

INTRODUÇÃO

A febre amarela (FA) é uma doença sistêmica, de alta morbimortalidade, típica de áreas tropicais, ocasionada pelo vírus *Flavivirus* e transmitida por mosquitos, como *Aedes aegypti* (no ciclo urbano) e *Haemagogus* (no ciclo silvestre).⁽¹⁾ Essa doença estava controlada desde 1940, graças às efetivas campanhas de combate ao *Aedes aegypti* e aos programas de vacinação para moradores de áreas de risco ou pessoas que viajam para estes locais. No entanto, novos surtos começaram a surgir em 1999, devido à ineficácia das políticas de controle do vetor e, posteriormente, em 2008 e 2018, nas Regiões Sudoeste e Centro-Oeste do Brasil.⁽²⁾

A ampliação da imunização em larga escala contra o vírus da FA tornou-se necessária no território nacional. Este fato, associado às características própria da vacina contra FA (VCFA), ocasionou considerável aumento do risco de ocorrência de reações adversas (RA) à vacina.⁽³⁾

Mediante a lacuna de registros de ocorrências de RA graves à vacina da FA, o presente estudo se propôs a relatar um caso de doença neurotrópica tardia decorrente da vacina da FA.

RELATO DE CASO

Lactente de 9 meses de idade, sexo masculino, pesando 10.200g, previamente saudável e proveniente de um município do estado de São Paulo. Inicialmente, o paciente foi levado a um pronto atendimento com história de febre persistente (38°C), calafrios, náuseas e vômitos há 3 dias, recebendo terapia de suporte e alta. Após 24 horas, ele evoluiu com queda do estado geral, estrabismo, falta de controle da musculatura cervical e redução da força muscular em membros inferiores, procurando, desta vez, o serviço de um hospital de referência da região.

A responsável referiu ausência de internações prévias, uso de medicações, alergias, doenças hereditárias na família, contato com indivíduos doentes ou quaisquer alterações perspectivas e progressivas durante os últimos meses de vida. Em relação ao caderno de vacinação, encontrava-se completo para idade, tendo recebido, 20 dias antes, VCFA. Foram negadas quaisquer reações ocorridas anteriormente às vacinas administradas.

Durante o processo de admissão hospitalar, foram instituídas medidas de suporte e realizados exames complementares (Tabela 1). Após resultado bioquímico do exame do líquido cefalorraquidiano (LCR), foi iniciada antibioticoterapia de amplo espectro com ceftriaxona e aciclovir. Após 48 horas da introdução de antibioticoterapia, o resultado de cultura do LCR resultou negativo para bactérias, sendo suspenso o ceftriaxona e mantido o aciclovir, que completou 10 dias de tratamento.

Tabela 1. Exames laboratoriais utilizados para auxílio no diagnóstico clínico de doença neurotrópica grave secundária à vacina contra febre amarela

Exames laboratoriais	Resultados
Leucograma	
Leucócitos	10,8mil/mm ³
Eosinófilos	756/mm ³
Bastonetes	108/mm ³
Linfócitos	4.752/mm ³
Monócitos	972/mm ³
Plaquetas	423mil/mm ³
Função hepática	
TGO	30U/L
TGP	14U/L
Função renal	
Ureia	17mg/dL
Creatinina	0,5mg/dL
Proteína C-reativa	3,9mg/L
LCR	
Hemácias	120células/mm ³
Leucócitos	72mm ³
Neutrófilos	3%
Linfócitos	97%
Proteínas	65,1mg/dL
Glicose	53mEq/dL
Lactato	15mg/dL
Pesquisa para antígenos bacterianos (LATEX)	Negativo para <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> e <i>Streptococcus</i>
Coloração de Gram	Ausência de bactérias na visualização direta
Cultura	Sem crescimento bacteriano

TGO: aspartato aminotransferase; TGP: alanina aminotransferase; LCR: líquido cefalorraquidiano.

Dentre os exames de imagem, solicitou-se tomografia computadorizada (TC) de crânio, que evidenciou ausência de alterações neurológicas. Uma amostra do LCR foi encaminhada ao Instituto Adolfo Lutz, em São Paulo (SP), para a pesquisa de anticorpos contra o vírus da FA, que retornou positiva para imunoglobulina M (IgM). A pesquisa molecular por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) para vírus no LCR foi realizada exclusivamente para herpes-vírus, que resultou em análise indetectável do material genético.

Após diagnóstico clínico, epidemiológico e laboratorial de doença neurotrópica associada à vacina da FA (RA grave), o tratamento de suporte foi mantido e foi realizada observação neurológica do paciente. A partir do quinto dia de internação hospitalar, o paciente evoluiu com melhora do estrabismo, do tônus cervical e da força muscular, chegando a se manter em pé sem auxílio e apoio. Ao décimo dia de internação hospitalar, encontrava-se em melhora total do quadro, ativo, contactante, com desenvolvimento neuropsicomotor íntegro para a idade, sem queixas e alterações laboratoriais, seguindo com alta hospitalar.

DISCUSSÃO

A ineficácia do controle da transmissão da FA por meio do combate ao vetor no Brasil levou à necessidade de ampliação da cobertura vacinal para coibir a disseminação do vírus e prevenir o surgimento de novos casos. Contudo, como as áreas urbanas são mais populosas, foi necessário desenvolver estratégias para aumentar a disponibilidade da vacina. Em julho de 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) evidenciou que o fracionamento da vacina para 1:10 da dose padrão já promoveria proteção similar à da dose padrão. Há registros de sucesso no controle do surto da FA a partir de campanhas utilizando doses fracionadas na cidade de Kinshasa, na República Democrática do Congo, em 2016. Neste sentido, foi utilizado o fracionamento de 1:5 da dose padrão nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Bahia em 2018. Este esquema foi autorizado apenas para indivíduos entre 2 e 59 anos, ainda não vacinados. Ressalta-se que, as gestantes pertencentes a áreas de risco não vacinadas e crianças entre 9 meses e 2 anos deveriam receber a dose padrão. Lactantes que estivessem amamentando menores de 6 meses deveriam ser vacinadas suspendendo a amamentação por 10 dias.^(4,5)

A VCFA tem sido administrada em humanos com segurança desde 1937. Em geral, é bem tolerada e muito eficaz. Entretanto, ela pode levar à RA graves, como as doenças viscerotrópica e neurotrópica.⁽⁶⁾ Neste caso, um lactente previamente hígido desenvolveu sinais e sintomas da doença neurotrópica associada à VCFA

após 20 dias da administração. O risco de desenvolvimento de doença neurotrópica pós-VCFA é de 1:8.000, sendo mais prevalente em grupos vulneráveis, como recém-nascidos, lactentes e indivíduos imunocomprometidos.⁽⁷⁾ Cabe salientar que a literatura mostra tempo médio de RA após a VCFA entre 7 e 27 dias, evidenciando que o lactente deste caso esteve próximo ao limite da faixa de tempo esperada para a referida manifestação clínica.⁽⁸⁾

Inicialmente, apesar da suspeita de reação à vacina, optou-se por manter ceftriaxona e aciclovir até que fossem obtidas culturas e testes específicos negativos para os principais agentes causadores de meningoencefalites nesta faixa etária (bactérias e herpes-vírus), bem como a pesquisa de anticorpos contra o vírus da FA.

No caso descrito, existiam evidências claras de que o vírus vacinal da FA foi causador da doença neurotrópica, visto que as reações encontradas, apesar de tardias, ocorreram dentro do tempo descrito na literatura, os testes para outros possíveis agentes causadores de meningoencefalites foram descartados, e ocorreu a positividade da IgM específica para o vírus da FA no LCR do paciente. Importante ressaltar que, apesar de ocorrer aumento da IgM sérica após a VCFA, seria improvável que ela ultrapassasse a barreira hematoliquórica, pelo fato de a molécula de IgM ser de grande peso molecular, reforçando a suspeita inicial.

A evolução clínica do paciente foi favorável, com recuperação do *deficit* neurológico em curto prazo de tempo. Em uma série de casos de doença neurotrópica associada à VCFA, todos os pacientes apresentaram recuperação neurológica completa durante a internação, isto é, entre 3 a 5 dias do início dos sintomas. Entretanto, casos fatais de doença neurotrópica associada à VCFA também foram descritos.⁽⁹⁾

CONCLUSÃO

Apesar da vacina contra febre amarela ser segura, eficaz e fortemente recomendada em áreas de risco, não é isenta de reações adversas graves e potencialmente fatais. Deve-se levar em conta a letalidade pela febre amarela infinitamente maior às reações adversas desencadeadas pela vacinação, sendo ainda consideradas raras.

INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Oliveira HS: <http://orcid.org/0000-0002-9067-8581>
Araujo PP: <http://orcid.org/0000-0001-5501-8695>
Sousa JR: <http://orcid.org/0000-0002-1422-8175>
Donis AC: <http://orcid.org/0000-0002-6435-1796>
Moreira D: <https://orcid.org/0000-0001-5003-9542>
Makssoudian A: <http://orcid.org/0000-0001-5740-5015>

REFERÊNCIAS

1. Monath TP, Vasconcelos PF. Yellow fever. *J Clin Virol*. 2015;64:160-73. Review.
2. Romano AP, Costa ZG, Ramos DG, Andrade MA, Jayme Vde S, Almeida MA et al. Yellow Fever outbreaks in unvaccinated populations, Brazil, 2008-2009. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(3):e2740.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Febre Amarela: Guia para profissionais da Saúde [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2017 [citado 2018 Mai 21]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/febre_amarela_guia_profissionais_saude.pdf
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Plano estratégico de vacinação contra febre amarela [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2018 [citado 2018 Mai 21]. Disponível em: <https://infectologia.org.br/admin/zcload/125/2018/01/42b172f7b18f2ddb1424cb17e1e6cb24f6fa03023d459d48116f95db7edf21ef.pdf>
5. Casey RM, Harris JB, Ahuka-Mundeke S, Dixon MG, Kizito GM, Nsele PM, et al. Immunogenicity of Fractional-Dose Vaccine during a Yellow Fever Outbreak - Final Report. *N Engl J Med*. 2019;381(5):444-54.
6. Lindsey NP, Schroeder BA, Miller ER, Braun MM, Hinckley AF, Marano N, et al. Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine*. 2008;26(48):6077-82.
7. Plotkin SA, Orenstein WA, Berenstein DI. *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1999. p. 815-79.
8. Oliveira AC, Maria Henrique da Mota L, Dos Santos-Neto LL, Carvalho JF, Caldas IR, Martins Filho OA, et al. Occurrence of autoimmune disease related to the vaccine against yellow fever. *Autoimmune Dis*. 2014;2014:473170. Review.
9. Cetron MS, Marfin AA, Julian KG, Gubler DJ, Sharp DJ, Barwick RS, et al. Yellow fever vaccine. Recommendations for de Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2002. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51(RR-17):1-11; quiz CE1-4.