

## Controvérsias sobre a ampliação das áreas com vacinação de rotina contra a febre amarela no Brasil

Controversies in the expansion of areas with routine yellow fever vaccination in Brazil

Controversias sobre la ampliación de las áreas con vacunación rutinaria contra la fiebre amarilla en Brasil

Tatiana Guimarães de Noronha <sup>1,2</sup>  
Luiz Antonio Bastos Camacho <sup>1</sup>

doi: 10.1590/0102-311X00060917

### Resumo

*Febre amarela é uma doença viral potencialmente grave, transmitida por mosquitos Haemagogus, Aedes e Sabethes. A vacinação é a medida mais importante para a sua prevenção e controle. Neste artigo, analisamos as recomendações de vacinação no Brasil, segundo a epidemiologia da doença nas últimas décadas. Considerando a facilidade de deslocamentos de suscetíveis para áreas de risco, e sua tendência de expansão, é provável que eventualmente todo o país tenha de adotar a vacinação rotineira. Porém, no processo decisório de ampliação da população candidata à vacinação, questões relacionadas à segurança vacinal têm sido destacadas. Apresentamos uma análise dos riscos e benefícios da vacinação e das estratégias para o controle da doença e prevenção da sua urbanização nas regiões onde a vacina ainda não é recomendada. Concluímos que a introdução da vacina contra a febre amarela no calendário de vacinação das crianças é uma estratégia proativa, de mais fácil operacionalização, como resposta ao aumento do número de casos de febre amarela silvestre no Brasil e tentativa de prevenção da reurbanização da doença.*

*Vacina Contra Febre Amarela; Febre Amarela; Programas de Imunização*

### Correspondência

Tatiana Guimarães de Noronha  
Rua Vereador Aloisio Costa s/n, casa 15, Niterói, RJ  
24358-700, Brasil.  
tnoronha@bio.fiocruz.br

<sup>1</sup> Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

<sup>2</sup> Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.



## Introdução

### **Febre amarela: doença**

A febre amarela é uma doença infecciosa febril aguda, causada por um vírus da família Flaviviridae (gênero *Flavivirus*), transmitida por mosquitos dos gêneros *Haemagogus*, *Aedes* e *Sabethes*. A doença tem considerável variabilidade clínica e as manifestações graves representam cerca de 10% das infecções. A predominância de formas leves ou assintomáticas torna difícil a detecção e provavelmente leva à subnotificação<sup>1,2</sup>. No Brasil, a letalidade média da febre amarela está em torno de 50%, mas chegou a 100% em certos períodos da série histórica, sugerindo detecção preferencial de casos graves<sup>3</sup>.

Devido à sua gravidade clínica e potencial de disseminação em áreas urbanas com altos índices de infestação pelo mosquito *Aedes aegypti*, a febre amarela é uma das arboviroses de grande importância epidemiológica. Não há tratamento específico para a doença, e a vacinação é a medida mais importante para a prevenção e controle da doença no homem<sup>4,5</sup>. A vacinação contra a febre amarela é exigida pelo Regulamento Sanitário Internacional para viajantes provenientes de, ou com destino a áreas endêmicas<sup>5</sup>. Mesmo assim, em 2016, uma epidemia de febre amarela predominantemente urbana, com transmissão pelo *Ae. aegypti*, ocorreu em Angola, com 4.306 casos suspeitos (884 casos e 121 óbitos confirmados por laboratório), e se propagou para a República Democrática do Congo, com 2.987 casos suspeitos (81 casos e 16 óbitos confirmados). A disseminação da doença por diversas províncias e o esgotamento do estoque emergencial de vacina disponível para campanhas de vacinação em massa propiciou a importação da doença em países como China, Quênia e Uganda, representando um risco para a segurança sanitária global<sup>6,7</sup>. A partir de 2010, observou-se uma expansão da doença da África Ocidental para as regiões central e oriental do continente, onde campanhas preventivas de vacinação em massa não haviam sido conduzidas. A situação da febre amarela em Angola, com sua expansão nacional e internacional, reforçou a necessidade de medidas proativas de prevenção nos países da África Central e Oriental. Seguindo recomendação do Comitê de Emergência da Organização Mundial da Saúde (OMS), o Brasil exige o Certificado Internacional de Vacinação e Profilaxia (CIVP) de modo temporário e restrito aos viajantes procedentes ou em trânsito em Angola e República Democrática do Congo<sup>8</sup>. Assim, além das campanhas de vacinação nos países com ocorrência de casos, a intensificação de medidas de controle em regiões vulneráveis precisou ser realizada em curto período de tempo para evitar a disseminação da doença e interromper a circulação viral. No entanto, o fornecimento global de vacinas, em situações de emergências como essa, tem sido um grande entrave para o controle efetivo da doença<sup>9</sup>.

No passado, a febre amarela representou um dos maiores problemas para a saúde pública brasileira, mas foi controlada com a eliminação da transmissão urbana no país em 1942. Entretanto, com a impossibilidade de erradicação da febre amarela de transmissão silvestre, por tratar-se de uma zoonose de animais silvestres, e a ampla dispersão do *Ae. aegypti* nas cidades brasileiras, a possibilidade de reemergência da febre amarela nos espaços urbanos é uma ameaça constante<sup>10</sup>.

O objetivo deste artigo é analisar as recomendações atuais e possibilidades de ajustes no programa de vacinação no território brasileiro, considerando a evolução da conjuntura epidemiológica nacional e internacional da febre amarela nas duas últimas décadas. O problema é complexo e tem suscitado demandas legítimas por parte de associações profissionais<sup>11</sup> e setores leigos da sociedade como partidos políticos<sup>12</sup>, que sinalizam a necessidade de aprofundamento em aspectos técnicos. Nesse sentido, o trabalho buscou atualizar os debates organizados pelo Ministério da Saúde<sup>13</sup> à luz da evolução na conjuntura epidemiológica na última década, particularmente em 2017.

### **Vacina contra a febre amarela**

As vacinas contra a febre amarela atualmente disponíveis são vacinas de vírus vivo atenuado<sup>14,15</sup>, sendo produzidas desde 1937 no Brasil, que sedia o maior dos quatro laboratórios produtores mundiais. A utilização em massa da vacina foi estabelecida numa época em que não havia exigência de comprovação de eficácia e segurança por parte de autoridades nacionais reguladoras. Como o correlato sorológico de proteção em seres humanos não é conhecido, a soropositividade pós-vacinação e o controle da febre amarela nas Américas e na África são considerados indicadores da efetividade da vacinação.

De fato, o número de casos vem se mantendo relativamente baixo nas áreas de alta cobertura vacinal, e os surtos em áreas onde a vacinação não era recomendada têm sido controlados com campanhas de vacinação. A soroconversão pela vacinação é de 95-100% em adultos e a ocorrência de casos em indivíduos vacinados é considerada rara<sup>9,16</sup>, ainda que as informações sobre antecedentes vacinais em adultos apresentem limitações.

### **Segurança da vacina contra a febre amarela**

Em geral, a vacina contra a febre amarela é bem tolerada, sendo raramente associada a eventos adversos graves<sup>3,17</sup>. Cerca de 2-5% dos vacinados podem apresentar cefaleia, mialgia, febre e outros sintomas leves e inespecíficos, entre o 5<sup>o</sup> e o 10<sup>o</sup> dia após a vacinação. Dor, vermelhidão e endurecimento no local da injeção são geralmente leves ou moderados e desaparecem em poucos dias<sup>4,18,19,20,21</sup>.

A doença viscerotrópica aguda é uma complicação rara relacionada à disseminação do vírus vacinal para diversos órgãos, com choque, derrame pleural e abdominal, falência múltipla de órgãos e alta letalidade<sup>22</sup>. Não foram evidenciadas mutações significativas no vírus vacinal isolado dos casos de viscerotropismo, que parecem ser determinados por fatores individuais ainda mal conhecidos<sup>23</sup>. Idades acima dos 60 anos, antecedentes de timentomia e de doenças autoimunes são alguns dos fatores implicados na etiologia desse evento adverso. A doença viscerotrópica aguda também tem ocorrido após a administração de vacinas da subcepa 17D usadas em outros países<sup>15</sup>. Nos Estados Unidos, no período de 2007 a 2013, a taxa foi de 0,3 por 100 mil doses distribuídas (informadas pelos produtores)<sup>24</sup>.

A vacina contra a febre amarela apresenta um grau mínimo de neurovirulência, manifesta em raros casos de meningoencefalite pós-vacinal, principalmente em lactentes nos primeiros meses de vida. Depois que a vacina passou a ser contraindicada em menores de 6 meses de idade, as manifestações neurológicas se tornaram ainda mais raras, tendo em geral evolução favorável e sem sequelas. No Brasil, de 2007 a 2012, a taxa global de eventos adversos neurológicos após a vacinação primária contra a febre amarela (subcepa 17DD) foi de 0,20 por 100 mil doses aplicadas, com frequência maior no grupo etário de 5-9 anos e menor taxa de ocorrência nas crianças de 1-4 anos de idade (0,83 e 0,09 casos por 100 mil doses aplicadas, respectivamente)<sup>25</sup>. Nos Estados Unidos, no período de 2007 a 2013, a taxa global desses eventos foi de 0,8 por 100 mil, com pico no grupo etário de 60-69 anos (2,5 por 100 mil)<sup>24</sup>.

Reações de hipersensibilidade podem ocorrer nas primeiras duas horas após a vacinação (erupções, urticária, broncoespasmo) e são extremamente raras. São atribuídas às proteínas do ovo ou a outros componentes da vacina, como a gelatina, a canamicina e a eritromicina. Eventos adversos múltiplos e graves envolvendo contaminação bacteriana também ocorrem raramente e, em geral, resultam de erros técnicos de manuseio e administração da vacina (Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Fundação Oswaldo Cruz. Vacina contra febre amarela. [http://www.anvisa.gov.br/data/visa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=14091032016&pIdAnexo=3189203](http://www.anvisa.gov.br/data/visa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=14091032016&pIdAnexo=3189203), acessado em 15/Mar/2017).

As estimativas de risco relatadas mostram diferenças marcantes, refletindo talvez as limitações nos dados, mais do que as variações genuínas na frequência dos eventos. O número de doses aplicadas no período e região de origem dos casos é vulnerável a erros de informação. A detecção de casos também é sujeita às variações da sensibilidade da vigilância em diferentes contextos. Se a vigilância regular, passiva, tende a subestimar, a vigilância intensificada nas campanhas pode superestimar a frequência dos eventos. A definição operacional dos eventos adversos graves tem o desafio de considerar a disponibilidade de recursos humanos e laboratoriais para caracterizar e diferenciar os eventos de interesse e atribuir causalidade<sup>26</sup>. Assim, no Brasil as estimativas indicavam risco por 100 mil doses aplicadas igual a 0,8 para anafilaxia, de 0,25 a 0,8 para doença neurotrópica e 0,25 a 0,4 para doença viscerotrópica<sup>27</sup>. Mas após campanhas de vacinação realizadas em São Paulo e Rio Grande do Sul em 2009, as frequências de eventos adversos graves foram maiores: 0,31 e 0,11 por 100 mil doses, respectivamente. No Rio Grande do Sul, a frequência de eventos neurológicos (meningite asséptica e síndrome de Guillain-Barré) foi de 1,1 por 100 mil doses<sup>28</sup>. Também no Rio Grande do Sul foram confirmados dois casos de meningite por vírus vacinal adquirido por intermédio de leite humano<sup>29</sup>.

As razões para o surgimento de doença viscerotrópica aguda (DVA) somente depois de cinco décadas de uso contínuo da vacina são motivo de especulação. É possível que casos de DVA tenham sido

diagnosticados no passado como febre amarela, já que o quadro clínico é semelhante, e que a associação com a vacina não tenha sido suspeitada em regiões endêmicas. A tecnologia para o diagnóstico diferencial, por isolamento e genotipagem do vírus vacinal, mesmo em países desenvolvidos, só passou a ser disponível e acessível em décadas recentes. No Brasil, a expansão da utilização da vacina ocorreu em regiões mais bem equipadas para a investigação clínica desses casos, com vigilância mais sensível e mais recursos para investigar a associação com a vacina. Mesmo nos estados do Sudeste, Sul e Centro-oeste, onde a vacinação contra a febre amarela já era realizada em áreas selecionadas, grande parte dos casos de DVA foram detectados após campanhas de vacinação, sugerindo que sistemas de vigilância de eventos adversos estruturados e mais alertas podem explicar em parte a eclosão da DVA a partir dos anos 2000.

Mesmo com eventos adversos graves e raros, a margem de benefício/risco da vacinação tem sido considerada altamente favorável em áreas endêmicas e em outras situações de risco de febre amarela<sup>30,31</sup>.

### **Recomendações para a utilização da vacina: OMS**

A vacina contra a febre amarela é utilizada para proteção de residentes e viajantes em áreas endêmicas ou epidêmicas, e para a prevenção da disseminação internacional da doença. Nas áreas endêmicas a incorporação da vacinação contra a febre amarela ao calendário básico de imunização, preferencialmente entre 9 e 12 meses de idade, é considerada mais custo-efetiva do que as campanhas de vacinação. Para todas essas indicações, a OMS, após discussão sobre a duração da imunidade contra febre amarela, passou em 2013 a indicar dose única da vacina para conferir proteção por toda a vida, sem dose de reforço<sup>27</sup>, embora considere que lactentes e infectados pelo HIV podem necessitar de dose de reforço. O Advisory Committee for Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention (ACIP/CDC; Estados Unidos) também considera a dose única da vacina contra a febre amarela como suficiente para a proteção de longa duração e adequada para a grande maioria dos viajantes. Entretanto, recomenda doses adicionais da vacina para profissionais de laboratório que manipulem vírus selvagem, viajantes para áreas com surtos ou viajantes com permanência prolongada em áreas endêmicas<sup>16</sup>.

A vacina contra a febre amarela é contraindicada em menores de 6 meses e só é recomendada entre 6 e 8 meses de idade em epidemias, quando o risco de infecção pelo vírus da febre amarela é alto. Outras contraindicações para a vacinação contra febre amarela são hipersensibilidade severa a componentes do ovo, imunodeficiência congênita ou adquirida grave e em lactantes. Gestantes e idosos devem ter a margem de benefício/risco da primovacinação avaliada individualmente<sup>27</sup>.

Segundo a OMS, o ACIP/CDC e o Programa Nacional de Imunizações do Brasil, a vacina contra a febre amarela pode ser administrada simultaneamente com outras vacinas ou aguardar um intervalo de quatro semanas para a administração de vacinas subsequentes, com exceção da vacina oral contra poliomielite que pode ser aplicada em qualquer momento em relação à vacina contra a febre amarela<sup>27,32</sup>. No Brasil, o programa de imunizações considerou as evidências de que a imunogenicidade em lactentes, já inferior à dos adultos, é afetada pela coadministração da combinação das vacinas vivas atenuadas contra sarampo, rubéola e caxumba<sup>33</sup>, e recomenda que estas vacinas sejam administradas com intervalo mínimo de trinta dias. A recomendação é flexibilizada para acomodar situações de epidemias e de dificuldades de acesso às salas de vacinação, e não se aplica para doses de reforço e aos adultos, nos quais a resposta imune é mais intensa e, supostamente, menos suscetível à interferência<sup>34</sup>.

### **Vacinação contra a febre amarela no Brasil**

Para o controle da febre amarela no Brasil são consideradas como prioridades: (i) vacinar na rotina das unidades básicas 100% da população residente nas áreas com a recomendação para vacinação a partir dos 9 meses de idade; (ii) vacinar oportunamente (pelo menos dez dias antes) viajantes para áreas com a recomendação para vacinação ou com Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional, com avaliação individualizada do risco de febre amarela no destino e dos riscos de eventos adversos pós-vacinais; (iii) monitorar coberturas vacinais em todos os municípios; (iv) investigar os eventos adversos pós-vacinação; (v) realizar a vigilância de casos suspeitos de febre amarela e epizootias, com

a captura de vetores e primatas na investigação de casos humanos e epizootias, e o monitoramento da circulação do vírus na área <sup>3</sup>. A vacinação regular é complementada por campanhas de imunização em massa, inclusive de lactentes de 6 a 9 meses de idade, para conter surtos epidêmicos. Atenção especial é necessária para o intervalo mínimo de trinta dias entre a vacina de febre amarela e a vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) para as crianças menores de 2 anos de idade, tanto na vacinação rotineira quanto em campanhas de imunização <sup>33</sup>. A vigilância entomológica com isolamento de vírus da febre amarela em vetores tem sido recomendada como estratégia complementar à vigilância de casos humanos e epizootias (vigilância passiva), e para o monitoramento de áreas sentinelas e vulneráveis, com detecção precoce de circulação viral para subsidiar o planejamento das ações de prevenção e controle antes da ocorrência de casos humanos (vigilância intensificada).

Em razão da epidemia e das epizootias em Minas Gerais em 2017, foram designadas áreas com recomendação temporária para vacinação em municípios limítrofes dos estados do Espírito Santo, Bahia e Rio de Janeiro, com prioridade para áreas rurais. A estratégia visou a criar faixa de bloqueio, antecipando a eventual expansão da transmissão do vírus, e considerou não haver indícios de transmissão de febre amarela pelo vetor urbano. Foi recomendada também a intensificação da vigilância incluindo a modificação da definição operacional de caso suspeito, considerando também o aumento sazonal na movimentação de viajantes e turistas. No Estado do Rio de Janeiro, em março de 2017, com base na identificação de cinco casos de febre amarela silvestre (incluindo óbito) em um município da baixada litorânea, houve a expansão da vacinação para um total de 64 municípios (dados atualizados até 17 de março de 2017), incluindo regiões norte, noroeste, serrana e dos lagos, com previsão de inclusão da capital e região metropolitana até o final do mesmo mês <sup>35</sup>. Até a data de fechamento deste artigo, havia o registro de 23 casos de febre amarela silvestre, com oito óbitos pela doença <sup>36</sup>.

A vacinação contra a febre amarela foi iniciada no Brasil em 1937 e passou a ser aplicada em campanhas de vacinação a cada cinco anos na área endêmica por equipes volantes de vacinação <sup>10</sup>. Em 1999, a vacina foi incorporada ao calendário de vacinação da criança, a partir dos 6 meses para os residentes na Amazônia Legal e região Centro-oeste, e a partir dos 9 meses para aqueles que residiam na chamada “área de transição”, além de viajantes para todas estas regiões <sup>37</sup>.

A partir de 2001, com a expansão da circulação viral para além da Região Amazônica, houve também uma expansão da área de vacinação nas regiões Centro-oeste, Sul e Sudeste, nas quais a vacina contra a febre amarela passou a ser aplicada na população residente e visitantes não vacinados <sup>10</sup>. Situação semelhante aconteceu em 2008 e 2009 com a ampliação da vacinação de rotina para 271 municípios no Rio Grande do Sul, 44 em São Paulo, 11 em Santa Catarina e quatro no Paraná, atingindo cerca de 8.500.000 de habitantes <sup>3</sup>.

Um inquérito domiciliar para a avaliação da cobertura vacinal para a febre amarela em crianças de 18 a 30 meses, no ano de 2006, em 15 cidades da área com recomendação da vacina, evidenciou que 79% apresentavam documentação de vacinação aos 12 meses, 86% aos 18 e 91% apresentavam algum registro de vacinação anterior a sua participação no inquérito <sup>38</sup>. No entanto, estimativa do Ministério da Saúde, considerando o número de doses aplicadas e registros de nascidos vivos, indicou cobertura vacinal de 65,3% para toda a área com recomendação da vacina, de 2003 a 2013, considerada baixa para áreas de risco de transmissão de febre amarela. Essa cobertura vacinal variou amplamente entre as regiões do país, chegando a menos de 60% em várias áreas de risco de transmissão da doença <sup>39</sup>. A discrepância com os dados do inquérito em capitais pode indicar a imprecisão dos registros de doses aplicadas e menores coberturas fora das grandes cidades. Dados mais recentes do Ministério da Saúde, de 2005 a 2015, demonstram a heterogeneidade nas coberturas vacinais entre os municípios da área com recomendação da vacina, evidenciando baixas coberturas nas áreas com evidência de circulação viral, o que pode implicar em maior vulnerabilidade da população <sup>40</sup>. De fato, a epidemia de 2017 em Minas Gerais revelou as baixas coberturas vacinais nas populações de áreas rurais com condições propícias à circulação viral em ciclo silvestre.

### **Situação da febre amarela no Brasil: casos humanos e epizootias**

Após a reemergência do vírus da febre amarela nas regiões Centro-oeste, Sudeste e Sul no período de 2008 e 2009, a Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional foi decretada e as ações de vigilância e monitoramento de casos humanos e epizootias de febre amarela no Brasil foram inten-

sificadas. De 2012 a 2013 foram notificados 125 casos de epizootias em primatas não humanos, com frequência maior na região Centro-oeste, seguida das regiões Sudeste e Sul. Os gêneros de primatas não humanos mais acometidos foram o *Callithrix* (67,4%) e o *Alouatta* (16,3%), seguidos pelos gêneros *Pithecia* e *Saguinus* (3,3% cada); *Cebus* e *Leontopithecus* (2,2% cada); *Aotus*, *Ateles*, *Sapajus*, *Papio* e *Callicebus* (1,1% cada). Várias dessas espécies são comuns em áreas urbanas brasileiras. Nesse mesmo período, foram notificados 279 casos suspeitos de febre amarela em humanos, com confirmação de dois casos em indivíduos não vacinados do Amazonas. As áreas com transmissão ativa ficaram restritas às porções do Amazonas e Roraima, e próximas a bolsões com cobertura vacinal abaixo de 60%, nas quais foram intensificadas as ações de prevenção e controle <sup>40</sup>. A partir de julho de 2014, ocorreu um aumento dos registros de epizootias confirmadas por febre amarela associadas, em parte, à ocorrência de casos humanos <sup>41</sup>.

No período de julho de 2014 a dezembro de 2016, também considerado como de reemergência do vírus da febre amarela na região extra-amazônica, foram confirmados 15 casos humanos de febre amarela, infectados presumidamente em Goiás, Pará, Mato Grosso do Sul, São Paulo e Amazonas. No mesmo período, 49 epizootias em primatas não humanos foram confirmadas para a febre amarela em São Paulo, Goiás, Distrito Federal, Tocantins, Minas Gerais e Pará. A maior parte dos eventos foi inicialmente registrada na região Centro-oeste, onde o vírus reemergiu a partir de julho de 2014 e a transmissão dispersou nos sentidos Sul e Sudeste (Minas Gerais) <sup>42</sup>.

Uma epidemia iniciada em dezembro de 2016 havia atingido, até março de 2017, 1.561 notificações (incluindo 264 óbitos suspeito) em 188 municípios de oito estados. Com 448 casos (144 óbitos) confirmados em quatro estados (77% em Minas Gerais) já é considerada a maior epidemia de febre amarela das últimas décadas. No mês de março, o Estado do Rio de Janeiro entrou na estatística com a confirmação de cinco casos (um óbito) de febre amarela silvestre em moradores da área rural de um município da Região das Baixadas Litorâneas, sem histórico de viagens para áreas onde há comprovação da circulação da doença <sup>43</sup>.

Até março de 2017 não houve evidências de transmissão pelo *Ae. aegypti*, e o perfil demográfico dos casos é compatível com surtos de febre amarela silvestre (83,5% em homens, 93,3% com idades acima de 20 anos) sugerindo exposição em atividades laborais <sup>44</sup>.

No período de dezembro de 2016 a fevereiro de 2017, foram notificadas ao Ministério da Saúde 1.228 epizootias em primatas não humanos, das quais 386 foram confirmadas para febre amarela em três estados, por critério laboratorial ou vínculo epidemiológico com epizootias em primatas não humanos ou casos humanos confirmados em áreas afetadas (municípios com evidência de circulação viral) e ampliadas (municípios limítrofes àqueles afetados).

### **Risco de reurbanização da febre amarela no Brasil**

Os registros históricos sobre a febre amarela nas Américas indicavam tratar-se de uma doença essencialmente urbana e a transmissão silvestre só foi reconhecida nos anos 1930 <sup>45</sup>. No Brasil, as campanhas de controle do *Ae. aegypti* na primeira metade do século XX e, mais tarde, a vacinação em massa, permitiram a erradicação da febre amarela urbana. Casos isolados e surtos ocorreram periodicamente, especialmente nas estações chuvosas com alta densidade vetorial, com picos a cada 7 a 10 anos <sup>13</sup>. A baixa incidência observada até 2016 era atribuída à vacinação de residentes e visitantes de áreas de risco de transmissão da doença. A epidemia de 2017 revelou a fragilidade do programa de controle, que deixou um contingente considerável de indivíduos vulneráveis em áreas de epizootias.

Com a reintrodução e disseminação do *Ae. aegypti* no Brasil a partir dos anos 1980 em centros urbanos de regiões sem recomendação para vacinação de rotina, cuja população é susceptível à febre amarela, o potencial para a reurbanização dessa doença é considerável <sup>46</sup>. As estimativas do risco de reurbanização são limitadas pelas incertezas sobre os elementos relevantes como a probabilidade de um suscetível ser infectado no ciclo silvestre e se expor durante o período virêmico a um vetor urbano competente <sup>47</sup>. Considerando-se os altos índices de infestação pelo *Ae. aegypti*, sua capacidade vetorial já demonstrada experimentalmente <sup>48,49</sup>, a densidade demográfica e as baixas coberturas vacinais inclusive em áreas com recomendação de vacinação em muitas regiões no Brasil, as chances de urbanização não parecem triviais. Alguns especialistas consideram que a urbanização requer índices de infestação domiciliar pelo *Ae. aegypti* muitos mais altos (28% em Angola em 2016 <sup>50</sup>) do que o

observado nas cidades brasileiras (< 8%)<sup>51</sup>, sob a ação dos programas de combate ao dengue e, mais recentemente, à Chikungunya e Zika. Aparentemente, há outros determinantes ainda mal conhecidos já que a transmissão urbana não ocorreu. Fatores biológicos, ambientais e comportamentais têm alimentado hipóteses sobre a ausência de febre amarela em países do sudeste asiático apesar da intensa infestação pelo *Ae. aegypti*<sup>47,48</sup>. Por outro lado, a epidemia de 2017 reafirma a ameaça pela proximidade dos casos de áreas urbanas. O incremento na vigilância de epizootias também permitiu detectar macacos infectados na área urbana de Belo Horizonte (Minas Gerais)<sup>52</sup>, alertando para a ameaça em parques nacionais urbanos de outras metrópoles.

Diante do risco de reurbanização da febre amarela no Brasil, a expansão da vacinação contra esta febre para a população urbana tem sido considerada por gestores e especialistas. Prata<sup>46</sup> considera que a melhor estratégia para o controle da febre amarela seria a vacinação de toda a população do país, com a inclusão da vacina contra a febre amarela em todas as salas de vacina. O tema ainda é polêmico e a discussão tem sido recorrente durante os surtos que ocorreram nos últimos vinte anos. Alguns especialistas propõem que a discussão da recomendação da vacina para todo o país deva ser feita somente depois de encerrado o surto, cujo controle exige intensa mobilização dos recursos para a população sob risco imediato da doença<sup>53</sup>.

### **Estratégias para o controle da febre amarela no Brasil**

As estratégias de controle da febre amarela no Brasil se baseiam essencialmente na vacinação nas regiões do país em que a vigilância de casos humanos e epizootias indicam circulação viral. Complementarmente, a existência de populações de primatas de espécies suscetíveis e de vetores silvestres com potencial para sustentar a circulação viral contribui na delimitação de áreas para vacinação e bloqueio de surtos, e para a antecipação da vacinação de populações vulneráveis<sup>3</sup>. Não havendo evidências de transmissão por vetor urbano, a abordagem tem sido direcionada à transmissão silvestre, cujo controle é essencial para evitar a reurbanização.

A ocorrência de casos humanos e de epizootias de febre amarela em primatas não humanos segue impondo a ampliação da área de recomendação da vacina para o sul e para o leste, conduzida nos últimos 15 anos. Se os surtos com a transmissão silvestre em regiões sem recomendação de vacinação mostram a imprevisibilidade das epizootias, a ocorrência de casos em humanos nas áreas em que a vacina é recomendada mostra as dificuldades do programa de vacinação de atingir os indivíduos suscetíveis que visitam ou residem em áreas com risco conhecido ou presumido. A avaliação do risco de infecção representa um considerável desafio pelas limitações nos dados de vigilância de epizootias e da escassez de casos humanos em áreas onde a vacinação já está implantada. A percepção distorcida de risco pode fazer com que as recomendações sejam negligenciadas, explicando a ocorrência de casos em ecoturistas, migrantes e em residentes nas áreas com programa de vacinação consolidado. Os casos isolados e os surtos renovam o receio de reurbanização, já que a atividade do vetor urbano tem se manifestado em grande número de municípios de todas as regiões brasileiras.

Diante da expansão da área de risco para febre amarela no Brasil nos últimos 15 anos, a inclusão da vacina contra a febre amarela na rotina de imunização do país tem sido um tema recorrente. Considerando o risco aumentado de eventos adversos em campanhas de vacinação para o bloqueio de surto<sup>13</sup>, a relação risco/benefício da ampliação da área de vacinação rotineira pode representar uma vantagem em relação às campanhas preventivas de vacinação. Além disso, há evidências de que a vacinação de rotina contra a febre amarela tem maior efetividade na redução do número de casos e mortes, e maior margem de custo-efetividade do que o controle emergencial de surtos<sup>27</sup>.

Em razão da controvérsia gerada pelos riscos de eventos adversos graves, uma eventual ampliação da vacinação contra a febre amarela para toda a população precisará ser iniciada nos estados com circulação viral, alguns dos quais já vacinam parte da sua população. A implantação gradual leva em conta a disponibilidade de vacina para atender à enorme população das áreas atualmente sem recomendação de vacinação. A introdução da vacina contra a febre amarela no calendário vacinal rotineiro dos menores de 1 ano de idade da forma como já é feita em grande número de salas de vacina do país poderia ser uma estratégia. Entre as vantagens dessa abordagem estão a dificuldade de delimitação da área de circulação do vírus apesar da evidente expansão geográfica nas últimas décadas; facilidade operacional e perspectiva de ampla cobertura vacinal já alcançada para outras vacinas utilizando a

rede dos serviços já existentes; a familiaridade das salas de vacinação com a vacina aumentaria a capacidade de responder às Emergências de Saúde Pública de Importância Nacional com campanhas (a necessidade de vacinas extras seria menor); maior previsibilidade da demanda de vacina, com melhor organização das ações de vacinação e planejamento da produção da vacina; incidência relativamente baixa de eventos adversos pós-vacinação considerando o número total de doses aplicadas no país; raridade de relatos de eventos adversos pós-vacinação grave nas áreas onde a vacina é administrada rotineiramente; e menor risco de eventos adversos pós-vacinação grave em menores de 4 anos de idade. Os argumentos contrários apontaram que: (1) apesar de ser muito mais rara a ocorrência de doença viscerotrópica e neurotrópica em lactentes, teria implicações mais graves em áreas sem evidência da circulação viral; (2) a vacinação seria iniciada em um grupo etário com menor risco de doença; (3) o tempo para atingir a cobertura vacinal adequada em todos os grupos etários seria muito longo; (4) a necessidade de estudos epidemiológicos e ambientais para a definição do risco para cada área do território brasileiro previamente à ampliação da área de vacinação<sup>13</sup>. Tem prevalecido a posição conservadora de expansão das áreas com a recomendação para vacinação para regiões com risco detectado pelo surgimento de casos. A epidemia de 2017 parece indicar que essa abordagem precisa e será revisada.

## Discussão

A rápida e incontrolável disseminação do *Ae. aegypti* em todo o país, criando as condições para as epidemias de dengue, Chikungunya e Zika, tem sido considerada mais um indicativo da ameaça à reurbanização da febre amarela, pois estudos têm demonstrado a competência deste vetor para a transmissão do vírus da febre amarela<sup>47,48</sup>. Análises realizadas por Massad et al.<sup>54</sup> evidenciaram que existia um grande contingente de pessoas não vacinadas contra a febre amarela vivendo em áreas infestadas pelo *Ae. aegypti* no Estado de São Paulo (até o ano de 2001) e, portanto, com potencial para a reurbanização da febre amarela. Provavelmente, isso não ocorreu em função das coberturas vacinais atingidas na maior parte das áreas endêmicas<sup>38</sup> que mantinham baixa a incidência da doença, e porque as epizootias ocorreram em áreas de baixa densidade demográfica. Entretanto, as áreas com recomendação da vacina indicando transmissão em humanos ou em primatas não humanos têm se aproximado de grandes centros urbanos. A epidemia de 2017 revelou as coberturas insuficientes no Estado de Minas Gerais onde haviam sido confirmados 249 casos, quase todos adultos não vacinados. A ocorrência de uma epidemia em um estado onde a vacinação contra a febre amarela já integra o calendário básico de imunizações há quase duas décadas expõe as dificuldades de atingir a população adulta, especialmente em áreas rurais, fora dos períodos epidêmicos.

Como existem espécies de primatas envolvidas no ciclo silvestre da febre amarela vivendo em áreas sem recomendação para vacinação, ou com cobertura vacinal baixa, há o risco de exposição ao vírus selvagem no caso de atividades de lazer em parques, por exemplo. De fato, a intensificação da vigilância de epizootias detectou primatas não humanos infectados na Região Metropolitana de Belo Horizonte, e levou ao fechamento de parques municipais e estaduais de Minas Gerais. No futuro, poderá levar à indicação da vacinação regular em estados do Nordeste e Sudeste ainda não contemplados no calendário rotineiro de vacinação, e acelerar ainda mais a expansão da área de recomendação de vacinação contra a febre amarela.

Com a ocorrência de eventos adversos graves pós-vacinação, houve uma inibição da ampliação da vacinação para toda a população, ainda que a vacinação regular de lactentes venha ocorrendo há décadas sem que a vigilância de eventos adversos, já consolidada, tenha produzido observações que questionem a recomendação. Por outro lado, campanhas de vacinação em 2000 e 2008 no Sul e Sudeste do Brasil, em resposta a surtos em áreas antes consideradas indenes, geraram corrida a unidades de saúde, inclusive em capitais distantes dos locais dos surtos, com ocorrência de eventos adversos graves em frequência maior do que a observada nas ações de imunização de rotina. É possível que seja resultado de vigilância intensificada dos eventos adversos nas campanhas, com maior sensibilidade (e, possivelmente, menor especificidade) para a identificação e notificação. Além disso, a vacinação em massa de adultos pode atingir indivíduos mais vulneráveis aos eventos adversos e que não apresentem alguma das contraindicações conhecidas da vacina (como as doenças autoimunes e a amamentação,

que não implicavam restrições à vacinação). No mais, a mobilização para campanhas poderia forçar os serviços de imunização nos limites das suas capacidades, principalmente em áreas onde a vacina contra a febre amarela não esteja no calendário básico de vacinas, aumentando a probabilidade de falhas operacionais.

Atualmente, a recomendação de vacinação de residentes em áreas não endêmicas que viajam para áreas endêmicas e a facilitação dos deslocamentos de indivíduos entre regiões a trabalho ou lazer, já implica vacinação de grande número de indivíduos. A área de recomendação da vacina não pode diminuir, ou seja, não parece possível retirar a recomendação de vacinar (exceto, talvez, nas áreas de recomendação temporária). Pelo contrário, as áreas em que a vacinação é recomendada vem crescendo, com tendência de extensão da vacinação a toda população brasileira. A expansão tem sido reativa, respondendo a surtos, com o ônus de casos fatais da doença, da sobrecarga de serviços de imunização não familiarizados com a vacina contra a febre amarela e com o desabastecimento de vacinas. A situação atual de expansão interna e externa da doença na África é um exemplo da dependência do controle da doença à disponibilidade da vacina contra a febre amarela, especialmente quando são priorizadas estratégias emergenciais, como campanhas de vacinação respondendo a surtos já estabelecidos.

## Conclusão

Caracterizada a necessidade e a oportunidade de introdução da vacinação contra a febre amarela na rotina de imunizações em regiões em que ela atualmente só é feita em viajantes, há que equacionar os riscos frente aos benefícios presumidos. Considerando a segurança da vacinação de lactentes conduzida há décadas em grandes áreas do país, a introdução da vacinação no calendário básico das crianças das demais áreas pode ser a etapa inicial de uma estratégia proativa, de mais fácil aceitação pelo público e de menor carga adicional para os serviços de imunização da rede pública, comparada às campanhas de vacinação. Consolidada essa etapa e avaliado o seu impacto, a vacina passaria a ser oferecida a outros grupos quando do comparecimento para outras vacinas, como o reforço para dupla bacteriana (DT – difteria e tétano), por exemplo. Por outro lado, a ocorrência de evento adverso grave pós-vacinação, mesmo sem comprovação de causalidade, e mais raros que nas campanhas, teria impacto muito maior em regiões sem registro de ocorrência da doença. A dimensão da epidemia de 2017 poderá reduzir a resistência e hesitação de muitos especialistas em relação à universalização da vacinação, e facilitar a adesão do público para mais uma vacina injetável em um calendário vacinal já bastante carregado. As epidemias e epizootias ao longo das últimas décadas indicam a necessidade de revisão da relação benefício/risco da vacinação “preemptiva”. De certa forma, as áreas de recomendação temporária da vacina antecipando-se à ocorrência de epizootias e de casos em humanos já são uma evolução da orientação vigente até agora, de expansão gradual em resposta a surtos e epizootias.

A epidemia em curso durante a preparação deste artigo trouxe novos elementos para a análise de estratégias de médio e longo prazos, de forma a evitar que no futuro epidemias venham a surpreender áreas sem recomendação da vacina e, pior ainda, envolvendo o vetor urbano.

## Colaboradores

T. G. Noronha e L. A. B. Camacho participaram na concepção, delineamento e na elaboração do manuscrito.

## Agradecimentos

A todos os profissionais de saúde atuantes na vigilância e controle de febre amarela no nosso país.

## Conflito de interesses

T. G. Noronha trabalha na unidade técnica da Fundação Oswaldo Cruz, produtora da vacina contra a febre amarela (Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos).

## Referências

1. Vasconcelos PF. Febre amarela. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36:275-93.
2. Johansson MA, Vasconcelos PF, Staples JE. The whole iceberg: estimating the incidence of yellow fever virus infection from the number of severe cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2014; 108:482-7.
3. Departamento de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. 7ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
4. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Guia de vigilância em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. .
5. World Health Organization. International health regulations. 2<sup>nd</sup> Ed. Geneva: World Health Organization; 2005.
6. Yellow fever: a global reckoning. *Lancet* 2016; 387:1348.
7. World Health Organization. The yellow fever outbreak in Angola and Democratic Republic of the Congo ends. <http://www.afro.who.int/en/media-centre/pressreleases/item/9377-the-yellow-fever-outbreak-in-angola-and-democratic-republic-of-the-congo-ends.html> (acessado em 27/Fev/2017).
8. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Preparativos para a viagem. <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/viajante/preparativos-para-a-viagem> (acessado em 27/Fev/2017).
9. Gotuzzo E, Yactayo S, Córdova E. Efficacy and duration of immunity after yellow fever vaccination: systematic review on the need for a booster every 10 years. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 89:434-4.
10. Costa ZGA, Romano APM, Elkhoury ANM, Flannery B. Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil. *Rev Pan-Amaz Saúde* 2011; 2:11-26.
11. Associação Brasileira de Saúde Coletiva. Carta aberta sobre a febre amarela no Brasil. <https://www.abrasco.org.br/site/noticias/institucional/carta-aberta-febre-amarela-janeiro17/25312/> (acessado em 26/Jan/2017).
12. Costa M. A febre amarela no Brasil, um problema que já poderia ter sido resolvido. <http://www.pstu.org.br/a-febre-amarela-no-brasil-um-problema-que-ja-poderia-ter-sido-resolvido> (acessado em 24/Jan/2017).
13. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Subsídios contra febre amarela no Brasil. *Revista Imunizações* 2009; 2:72-5.
14. World Health Organization. Requirements for yellow fever vaccine. Geneva: World Health Organization; 1998. (WHO Technical Report, 872).
15. World Health Organization. Requirements for yellow fever vaccine. Geneva: World Health Organization; 2008. (WHO Requirements for Biological Substances, 3).

16. Staples JE, Bocchini Jr. JA, Rubin L, Fischer M. Yellow fever vaccine booster doses: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64:647-50.
17. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. 3ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
18. Cetron MS, Marfin AA, Julian KG, Gubler DJ, Sharp DJ, Barwick RS, et al. Yellow fever vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2002. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51:1-11.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Health information for international travel 2005-2006. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2005.
20. Camacho LAB, Aguiar SG, Freire MS, Leal MF, Nascimento JP, Iguchi T, et al. Reactogenicity of yellow fever vaccines in a randomized, placebo-controlled trial. *Rev Saúde Pública* 2005; 39:413-20.
21. Monath TP, Gershman M, Staples JE, Barrett ADT. Yellow fever vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 6th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Inc.; 2013. p. 871-968.
22. Vasconcelos PF, Luna EJ, Galler R, Silva LJ, Coimbra TL, Barros VL, et al. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet* 2001; 358:91-7.
23. Martins RM, Leal MLF, Homma A. Serious adverse events associated with yellow fever vaccine. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11:2183-7.
24. Lindsey NP, Rabe IB, Miller ER, Fischer M, Staples JE. Adverse event reports following yellow fever vaccination, 2007-13. *J Travel Med* 2016; 23(5).
25. Martins RM, Pavão AL, Oliveira PM, Santos PR, Carvalho SM, Mohrdieck R, et al. Adverse events following yellow fever immunization: report and analysis of 67 neurological cases in Brazil. *Vaccine* 2014; 32:6676-82.
26. Gershman MD, Staples JE, Bentsi-Enchill AD, Breugelmans JG, Brito GS, Camacho LA, et al. Viscerotropic disease: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2012; 30:5038-58.
27. Vaccines and vaccination against yellow fever. WHO position paper – June 2013. *Wkly Epidemiol Rec* 2013; 88:269-84.
28. Martins RM, Maia MLS, Santos EM, Cruz RLS, Santos PRG, Carvalho SMD, et al. Yellow fever vaccine post-marketing surveillance in Brazil. *Procedia Vaccinol* 2010; 2:178-83.
29. Couto AM, Salomão MR, Schermann MT. Transmission of yellow fever vaccine virus through breast-feeding – Brazil, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 59:130-32.
30. Struchiner CJ, Luz PM, Dourado I, Sato HK, Aguiar JGL, Ribeiro R, et al. Risk of fatal adverse events associated with 17DD yellow fever vaccine. *Epidemiol Infect* 2004; 132: 939-46.
31. Martins RM, Galler R, Freire MS, Camacho LA, de Lourdes SMM, Homma A. Yellow fever vaccination: some thoughts on how much is enough. *Vaccine* 2007; 25:10-1.
32. Staples JE, Gershman M, Fischer M; Centers for Disease Control and Prevention. Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1-27.
33. Nascimento Silva JR, Camacho LAB, Siqueira MM, Freire MS, Castro YP, Maia ML, et al. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine* 2011; 29:6327-34.
34. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Nota Informativa N143/CGPNI/DEVIT/SVS/MS. Recomendações da vacinação contra febre amarela, após a declaração da Organização Mundial da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
35. Governo do Estado do Rio de Janeiro. SES amplia área prioritária para imunização contra febre amarela no RJ. <http://www.saude.rj.gov.br/noticias/2017/03/ses-amplia-area-prioritaria-para-imunizacao-contrafebre-amarela-no-rj> (acessado em 17/Mar/2017).
36. Assessoria de Comunicação Social, Subsecretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Estado de Saúde, Governo do Estado do Rio de Janeiro. Informe epidemiológico: febre amarela. <http://www.febreamarelarj.com.br/site/arq/Boletim-Epidemiologico-Febre-Amarela-05-07-2017.pdf> (acessado em Set/2017).
37. Departamento de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações (PNI): 40 anos. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
38. Veras MA, Flannery B, de Moraes JC, da Silva Teixeira AM, Luna EJ; Vaccine Coverage Survey 2007 Group. Yellow fever vaccination coverage among children in Brazilian capitals. *Vaccine* 2010; 28:6478-82.
39. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Aspectos epidemiológicos da febre amarela silvestre e a vigilância intensificada durante período de monitoramento, Brasil, 2012/2013. *Boletim Epidemiológico* 2014; 45(7).
40. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Reemergência da febre amarela silvestre no Brasil, 2014/2015: situação epidemiológica e a importância da vacinação preventiva e da vigilância intensificada no período sazonal. *Boletim Epidemiológico* 2015; 46(29).

41. Epidemic focus. *Wkly Epidemiol Rec* 2016; 91:217-8.
42. Portal Saúde. Situação epidemiológica no Brasil. <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/situacao-epidemiologica-dados-febre-amarela> (acessado em 30/Jan/2017).
43. Governo do Estado do Rio de Janeiro. RJ confirma dois casos de febre amarela no território fluminense e divulga nova estratégia de imunização. <http://www.saude.rj.gov.br/noticias/2017/03/rj-confirma-dois-casos-de-febre-amarela-no-territorio-fluminense-e-divulga-nova-estrategia-de-imunizacao> (acessado em 15/Mar/2017).
44. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Informe especial febre amarela no Brasil nº 01/2017. <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/18/Informe-especial-COES-FA.pdf> (acessado em 04/Abr/2017).
45. Benchimol JL. Febre amarela: a doença e a vacina, uma história inacabada. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2001.
46. Prata A. Yellow fever. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2000; 95 Suppl 1:183-7.
47. Codeço CT, Luz PM, Struchiner CJ. Risk assessment of yellow fever urbanization in Rio de Janeiro, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004; 98:702-10.
48. Johnson BW, Chambers TV, Crabtree MB, Filippis AM, Vilarinhos PT, Resende MC, et al. Vector competence of Brazilian *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* for a Brazilian yellow fever virus isolate. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; 96:611-3.
49. Tabachnick WJ, Wallis GP, Aitken TH, Miller BR, Amato GD, Lorenz L, et al. Oral infection of *Aedes aegypti* with yellow fever virus: geographic variation and genetic considerations. *Am J Trop Med Hyg* 1985; 34:1219-24.
50. Fernández MCM, Flores YH, Nuviola DL. Spatial distribution and mainly breeding sites of *Aedes aegypti* (Diptera:Culicidae) in Luanda, Angola. *Central Annals of Community Medicine and Practice* 2017; 3:1017.
51. Glycerio C. Ecoturistas desavisados podem pegar febre amarela, diz OMS. *BBC Brasil* 2008; 15 jan. [http://www.bbc.com/portuguese/reporterbbc/story/2008/01/080114\\_febre-amarela\\_oms\\_cg.shtml](http://www.bbc.com/portuguese/reporterbbc/story/2008/01/080114_febre-amarela_oms_cg.shtml) (acessado em 04/Abr/2017).
52. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Casos positivos de febre amarela em primatas não humanos. <http://saude.mg.gov.br/component/gmg/story/9053-casos-positivos-de-febre-amarela-em-primatas-nao-humanos> (acessado em 04/Abr/2017).
53. Ministério estuda vacinar todas as crianças do país contra febre amarela. *R7* 2017; 25 jan. <http://noticias.r7.com/saude/ministerio-estuda-vacinar-todas-as-criancas-do-pais-contra-febre-amarela-25012017> (acessado em 04/Abr/2017).
54. Massad E, Burattini MN, Coutinho FA, Lopez LF. Dengue and the risk of urban yellow fever reintroduction in São Paulo State, Brazil. *Rev Saúde Pública* 2003; 37:477-84.

## Abstract

*Yellow fever is a potentially severe viral disease transmitted by mosquitos of the genera Haemagogus, Aedes, and Sabethes. Vaccination is the most important measure for prevention and control of the disease. This article analyzes the immunization guidelines in Brazil based on epidemiology of the disease in recent decades. Considering the ease of human movement into areas at risk of transmission and the tendency for these areas to expand, in time the entire country will probably need to adopt routine vaccination. However, in the decision on expanding the target population for vaccination, vaccine safety issues have been emphasized. We present a risk-benefit analysis of vaccination and strategies for controlling the disease and preventing its urbanization in regions where the vaccine is still not recommended. We conclude that inclusion of the yellow fever vaccine on the childhood immunization schedule is a proactive, easily operationalized strategy as a response to the increase in the number of cases of sylvatic yellow fever in Brazil, and an attempt at preventing re-urbanization of the disease.*

*Yellow Fever Vaccine; Yellow Fever; Immunization Programs*

## Resumen

*La fiebre amarilla es una enfermedad viral, potencialmente grave, transmitida por mosquitos Haemagogus, Aedes y Sabethes. La vacunación es la medida más importante para su prevención y control. En este artículo, analizamos las recomendaciones de vacunación en Brasil, según la epidemiología de la enfermedad en las últimas décadas. Considerando la facilidad de los desplazamientos de personas susceptibles hacia zonas de riesgo, y la tendencia de expansión de esta enfermedad, es probable que eventualmente todo el país tenga de adoptar la vacunación rutinaria. No obstante, en el proceso de decisión para la ampliación de la población candidata a la vacunación, se han destacado cuestiones relacionadas con la seguridad de la vacunación. Presentamos un análisis de los riesgos y beneficios de la vacunación y de las estrategias para el control de la enfermedad y prevención de su urbanización en las regiones donde la vacuna todavía no está recomendada. Concluimos que la introducción de la vacuna contra la fiebre amarilla en el calendario de vacunación de los niños es una estrategia proactiva, de más fácil operacionalización, como respuesta al aumento del número de casos de fiebre amarilla silvestre en Brasil, así como una tentativa de prevención frente a la reurbanización de la enfermedad.*

*Vacuna Contra la Fiebre Amarilla; Fiebre Amarilla; Programas de Inmunización*

---

Recebido em 10/Abr/2017

Versão final reapresentada em 05/Set/2017

Aprovado em 15/Set/2017