

**JESIREE IGLÉSIAS QUADROS DISTENHREFT**

**Segurança da vacinação contra a febre amarela em pacientes  
com doença renal crônica dialítica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade Federal do Espírito Santo para  
obtenção do título de Nefrologia

Programa de Nefrologia

Orientador: Prof. Dr. Weverton Machado Luchi

**VITÓRIA**

**2019**

Trabalho vinculado ao Departamento de Nefrologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo, sem financiamento.

## **Dedicatória**

Aos meus pais, que sempre me incentivaram a crescer e fazer o meu melhor.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, a quem eu louvo por ter criado todas as coisas de modo tão maravilhoso.

Ao meu amor Wender, que compreendeu minha ausência para que eu pudesse realizar meu sonho de me tornar Nefrologista.

Aos meus pais, que viram em mim potencial de crescer cada vez mais. Sempre me empurraram, algumas vezes literalmente, para que eu pudesse fazer coisas para as quais eu não me achava capacitada. Quanto amor e sabedoria!

Àqueles que me auxiliaram na minha formação, Dra. Heliilda Araújo, Dr. Gustavo Lucio, Dr. Alexandre Pedreira, Dr. Roberto Savio, Dra. Alice Pignaton, Dra. Maria Valeria, Dra. Olivia Zen, Dr. Rodrigo Klein, Dra. Danielle Buloto, Dr. Manoel, Dr. Lauro Monteiro. Quanto carinho e admiração eu tenho por vocês!

Em especial ao meu orientador Dr. Weverton Luchi pela paciência, pelas inúmeras aulas, por me chamar minha atenção me ajudando a crescer.

E, por fim, à minha avó Maria Quadros por tanto amor, e por sempre estar de joelhos para que todos estejam de pé!

*“A maior necessidade do mundo é a de homens – homens que não se compram e nem se vendam; homens que no íntimo da alma sejam verdadeiros e honestos; homens que não temam chamar o erro pelo nome; homens cuja consciência seja tão fial ao dever como a bússola é ao pólo; homens que permaneçam firmes pelo que é reto ainda que caiam os céus.”*

*Ellen G. White*

# SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1 SITUAÇÃO DA FEBRE AMARELA NO BRASIL .....	<b>ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.</b>
1.2 A FEBRE AMARELA NO ESPÍRITO SANTO .....	<b>ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.</b>
1.3 IMPORTÂNCIA DA VACINAÇÃO CONTRA A FEBRE AMARELA .....	4
1.4 EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO E CONTRA-INDICAÇÃO À VACINAÇÃO .....	4
1.5 IMUNIZAÇÃO EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA DIALÍTICA .....	5
<b>2. OBJETIVO .....</b>	<b>7</b>
<b>3. METODOLOGIA .....</b>	<b>8</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>11</b>
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>14</b>
5.1 EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO .....	14
5.2 PRECAUÇÕES GERAIS E CONTRA-INDICAÇÕES .....	15
5.3 ESTUDOS AVALIANDO A SEGURANÇA DA VACINAÇÃO EM DOENTES MODERADAMENTE IMUNOCOMPROMETIDOS.....	16
5.4 EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA DIALÍTICA .....	17
5.5 MECANISMO DE AÇÃO DA VACINA CONTRA A FEBRE AMARELA E DOSE RECOMENDADA PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE .....	19
5.6 DOSE DA VACINA CONTRA A FEBRE AMARELA NOS DOENTES RENAI CRÔNICOS EM DIÁLISE .....	20

<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>22</b>
<b>7. ANEXOS.....</b>	<b>23</b>
7.1 QUESTIONÁRIO .....	23
7.2 CRITÉRIOS ESPECÍFICOS PARA A CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA NEUROLÓGICA AGUDA ASSOCIADA À VACINA CONTRA A FEBRE AMARELA (DNA/VFA) (OMS, 2008) .....	26
7.3 CRITÉRIOS ESPECÍFICOS PARA A CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA VISCEROTRÓPICA AGUDA ASSOCIADA À VACINA CONTRA A FEBRE AMARELA (DVA/VFA) (OMS,2008) .....	27
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>2928</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AST	Aspartato aminotransferase
CDC-EUA	Centers for Disease Control and Prevention – Estados Unidos da América
DNA	Doença neurológica aguda
DRC	Doença renal crônica
DVA	Doença viscerotrópica aguda
EAPV	Eventos adversos pós-vacinação
FA	Febre amarela
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INF- $\alpha$	Interferon- $\alpha$
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização mundial de saúde
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
SP	São Paulo
VFA	Vacina contra a febre amarela



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Áreas endêmicas da Febre Amarela no Brasil .....	2
Figura 2.	Distribuição dos municípios segundo a recomendação de vacinação para controle de surto e prevenção da febre amarela, Brasil, 2017.....	3
Figura 3.	Áreas com recomendação de vacinação contra a febre amarela em 2018.....	3

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Eventos adversos pós-vacinação .....	9
Tabela 2.	Características da população estudada .....	13
Tabela 3.	Comparação de estudos avaliando a segurança da vacinação em doentes moderadamente imunocomprometidos .....	17
Tabela 4.	Comparação da população do presente estudo com o de Facincani e colaboradores, 2016 .....	18
Tabela 5.	Eventos adversos pós-vacinação - Comparação da população do presente estudo com o de Facincani e cols, 2016 e os dados do Ministério da Saúde .....	19

## RESUMO

DISTENHREFT, JIQ. **Segurança da vacinação contra a febre amarela em pacientes com doença renal crônica dialítica.** [tese]. Vitória: Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo; 2019.

O surto de febre amarela ocorrido no Espírito Santo em 2017 levantou preocupação quanto à vacinação de renais crônicos dialíticos por não haver recomendação específica quanto à vacina nesta população. O objetivo deste estudo foi avaliar a frequência de eventos adversos pós-vacinação (EAPV) e a segurança da vacina nestes pacientes. Realizou-se um estudo transversal numa população de 218 pacientes dialíticos adultos da região da Grande Vitória e do município de Colatina. Aplicou-se um questionário para verificar as características da população. Os eventos adversos foram verificados conforme Manual de Vigilância de EAPV do Ministério da Saúde. Dos 218 pacientes, 5,9% apresentou manifestações leves, 4,1% teve manifestações sistêmicas gerais e não houve nenhum evento adverso grave. A imunossupressão característica da doença renal crônica e a experiência de baixa soroconversão e declínio mais rápido dos títulos de proteção com outras vacinas nesta população mostram que pode ser necessária uma dose maior para esses pacientes. A incidência de EAPV, semelhantes aos da população geral, sugerem que a vacina contra a febre amarela pode ser segura em pacientes com doença renal crônica dialítica.

**Descritores:** vacina contra a febre amarela, doença renal crônica, eventos adversos pós-vacinação, perfil de segurança da vacina, soroconversão pós-vacinação, imunogenicidade, imunossupressão

## 1. INTRODUÇÃO

Os eventos adversos da vacina contra a febre amarela (VFA) em pacientes em diálise não são bem conhecidos, não havendo uma recomendação específica quanto à segurança da vacinação nesta população.<sup>1</sup> Há preocupação com os riscos e benefícios da vacina em indivíduos imunocomprometidos que vivem em áreas endêmicas, particularmente devido ao risco de ressurgimento da febre amarela (FA) urbana com a disseminação do mosquito *Aedes aegypti*.<sup>2</sup>

O surto de febre amarela ocorrido no Espírito Santo em 2017 levantou a preocupação quanto à vacinação de renais crônicos dialíticos. Muitos pacientes foram vacinados considerando o risco de adquirirem a doença. Aproveitou-se essa vacinação maciça para levantar dados sobre os eventos adversos pós-vacinação (EAPV) nesta população.

### 1.1 Situação da Febre Amarela no Brasil

A febre amarela urbana foi erradicada no Brasil desde 1942, no entanto, a forma zoonótica dessa arbovirose, a febre amarela silvestre, permanece ativa nas regiões florestais e suas fronteiras, causando casos humanos esporádicos e pequenos surtos. O vírus da febre amarela é mantido na floresta tropical pelos vetores dos mosquitos silvestres *Haemagogus sp.* e *Sabethes sp.*, em ciclo enzoótico envolvendo primatas. Historicamente, o vetor urbano da febre amarela é o mosquito *Aedes aegypti*.<sup>3</sup> A alta densidade de infestação deste vetor no meio urbano, o aumento do número de casos de febre amarela silvestre e a baixa cobertura vacinal favorecem a reemergência da febre amarela no cenário urbano no Brasil.<sup>2</sup>

Desde 1954 ocorrem casos humanos esporádicos de febre amarela silvestre, sendo a região endêmica de febre amarela silvestre composta pelas regiões Norte e Centro-Oeste e pelo estado do Maranhão na região Nordeste. Os demais estados do

Brasil apresentam casos esporádicos importados da região endêmica. As áreas com recomendação permanente da vacina são determinadas pelo Ministério da Saúde (MS) e mudam periodicamente, de acordo com estudos de vigilância em primatas não humanos e com a ocorrência de surtos.<sup>4</sup>

## 1.2 A Febre Amarela no Espírito Santo

De acordo com dados da Secretaria de Saúde do Espírito Santo, em 2017 ocorreram 330 casos confirmados de febre amarela silvestre, sendo que 100 deles evoluíram para óbito. Já no ano de 2018, até o mês de abril foram confirmados 5 casos.<sup>5</sup> As áreas com recomendação permanente da vacina são determinadas pelo MS. A partir da ocorrência desses casos em 2017, o estado do Espírito Santo passou a ser classificado como área de recomendação permanente de vacinação contra a febre amarela.<sup>4</sup> O mapa do Brasil quanto à recomendação de vacinação foi mudando ao longo do tempo, com a entrada do estado do Espírito Santo e de outros estados brasileiros que também tiveram surtos de febre amarela nos anos de 2017 e 2018, conforme observamos nas figuras 1, 2 e 3 divulgadas pelo MS.<sup>6</sup>

Figura 1: áreas endêmicas da Febre Amarela



Figura 2: Distribuição dos municípios segundo a recomendação de vacinação para controle de surto e prevenção da febre amarela, Brasil, 2017.

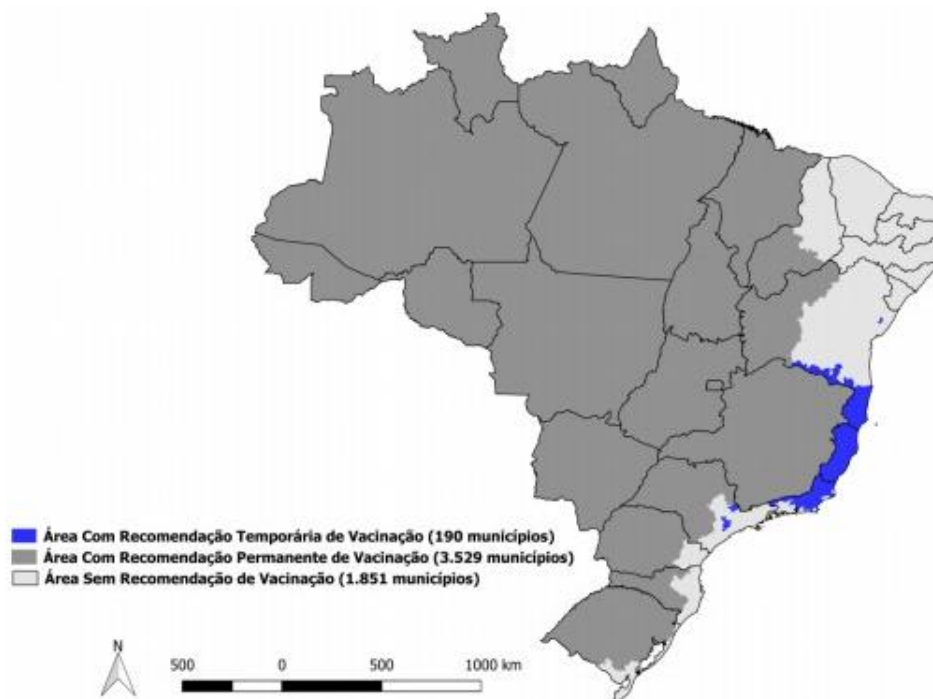


Figura 3: áreas com recomendação de vacinação – 2018



### **1.3 Importância da Vacinação contra a Febre Amarela**

A febre amarela tem manifestações clínicas variáveis, que vão desde um quadro febril leve à infecção grave, acarretando falência renal e hepática, dano cardíaco, hemorragia e choque. Estima-se que apenas 10% sejam formas graves, associadas à elevada letalidade, variando de 20-50% dos casos. Todos os indivíduos são suscetíveis, não havendo distinção de raça, idade ou gênero.<sup>7</sup>

Até o momento não existe tratamento bem sucedido contra o vírus da febre amarela, sendo a vacina a principal medida de controle da doença. Durante a ocorrência de um surto da doença, recomenda-se a imunização de pessoas não vacinadas que residem ou vão se deslocar para área de risco.<sup>4</sup>

A vacina usada no Brasil é composta por vírus atenuado da febre amarela cepa 17DD ou equivalente, cultivado em ovos embrionados de galinha. Esta vacina tem excelente imunogenicidade e perfil de segurança, com raros eventos adversos. Atualmente é o principal meio de controle da doença. Tem uma eficácia de 95% aplicando uma dose subcutânea, com duração da imunidade  $\geq 10$  anos. A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda apenas uma dose de vacinação para conferir proteção por toda a vida.<sup>8</sup>

### **1.4 Eventos Adversos Pós-Vacinação (EAPV) e contra-indicação à vacinação**

Os EAPV contra a febre amarela constituem-se de manifestações locais e sistêmicas. As manifestações sistêmicas podem ser gerais ou reações graves. As gerais podem ser febre, cefaleia e mialgia. Já as reações graves incluem as reações de hipersensibilidade, a doença neurológica e a doença viscerotrópica. A vacinação com vírus vivo atenuado apresenta maior risco potencial de ocorrência de doenças neurológicas e viscerotrópicas em pessoas com imunodeficiência. Por este motivo, a vacina é contra-indicada em pessoas em uso de drogas imunossupressoras, em pacientes que receberam transplantes de órgãos, em portadores de HIV com CD4  $< 200$ , portadores de neoplasias

e imunodeficiências primárias, pessoas imunossuprimidas e pessoas com doenças do timo. Gestantes e crianças com menos de 6 meses também não têm recomendação para vacinação. Em idosos com mais de 60 anos, deve-se haver precaução ao se recomendar a vacina.<sup>9</sup>

A vigilância de eventos adversos associados à vacina iniciou em 1998 pelo Programa Nacional de Imunizações, sendo realizada através de um sistema passivo. As manifestações locais não necessitam de notificação, enquanto que as manifestações sistêmicas não graves apenas devem ser notificadas se ocorrerem acima do esperado. Os eventos adversos graves, por sua vez, são de notificação compulsória. A maioria das notificações não é de evento adverso grave.

### **1.5 Imunização em pacientes com doença renal crônica dialítica**

A doença renal crônica é caracterizada por uma disfunção imune e risco aumentado de infecção. Há níveis aumentados de citocinas inflamatórias pela própria diminuição da eliminação renal e pela maior produção estimulada pelas toxinas urêmicas. A uremia ainda altera o funcionamento dos leucócitos, possivelmente predispondo a eventos adversos graves pós-vacinação contra a febre amarela. Este risco teórico não permite a afirmação de que a vacina seria segura nos renais crônicos em diálise. Outro questionamento a ser levantado seria qual a dose de vacina ideal para estes pacientes. Conhecidas alterações nas funções dos linfócitos T levam a altas taxas de falha nas vacinações contra o vírus da hepatite B, o vírus influenza, o *Clostridium tetani* ou o *Corynebacterium diphtheriae* nos pacientes com doenças renais crônicas.<sup>10</sup> A contra-indicação da vacinação quando da realização do transplante renal também reforça a importância de determinar a vacinação nessa população ainda em terapia dialítica.

Devido à necessidade de imunização emergencial da população em meio à epidemia ocorrida no Espírito Santo em 2017, surgiu a preocupação quanto à vacinação dos doentes renais crônicos em diálise. A maioria dos pacientes da área urbana que não tinha viagem programada para as zonas de epidemia não foi vacinada por



recomendação dos nefrologistas assistentes, principalmente por vários desses pacientes terem mais de 60 anos, enquadrando-se na recomendação de precaução da OMS. Além disso, muitos pacientes tinham outras comorbidades, tais como Lupus eritematoso sistêmico, e faziam uso de terapia imunossupressora, não recebendo recomendação de vacinação dos seus médicos. No entanto, nos municípios onde estava ocorrendo a epidemia, os pacientes foram vacinados após decisão compartilhada do paciente com o médico, considerando o risco aumentado de adquirirem a doença sem a imunização.

## **2. OBJETIVO**

Constatar a frequência de EAPV contra a febre amarela nos pacientes com doença renal crônica dialítica e avaliar a segurança da vacinação nesta população.

### 3. METODOLOGIA

Estudo transversal realizado de outubro de 2017 a julho de 2018 avaliando a frequência de eventos adversos pós-vacinação em adultos em diálise. A população estudada foi de pacientes em terapia dialítica regular (diálise peritoneal ou hemodiálise), adultos (>18 anos) em serviços de diálise da região da Grande Vitória e do município de Colatina. Os pacientes foram submetidos a uma entrevista estruturada durante as sessões de diálise (nos pacientes em hemodiálise) ou no dia de coleta de exames mensais do serviço de diálise peritoneal. Aplicou-se um questionário que continha os seguintes dados: nome, idade, sexo, raça, comorbidades, sorologias (HIV e hepatites virais), consumo de álcool, tabagismo, etiologia da doença renal, tempo de diálise, método de diálise, transplante renal prévio, uso de terapia imunossupressora (ANEXO 1). A data de vacinação foi confirmada por meio do cartão de vacinação. Os pacientes que haviam sido vacinados antes de iniciar a terapia dialítica foram desconsiderados.

As sorologias são avaliadas anualmente nos serviços de diálise. As raças pontuadas no questionário são as denominadas pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística)<sup>11</sup>. Etilismo atual ou prévio foi definido como consumo de >15 doses/semana (homem) ou >10 doses/semana (mulher), sendo que, uma dose padrão de álcool tem 12 g de álcool puro e equivale a 300 ml de cerveja ou 100 ml de vinho ou 30 ml de destilado.<sup>12</sup> Os pacientes ainda foram questionados quanto a tabagismo atual ou passado, sendo ainda quantificada a carga tabágica em anos-maço. As etiologias da doença renal foram avaliadas conforme as principais causas apontadas pela Sociedade Brasileira de Nefrologia. Comorbidades questionadas: hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus, neoplasias, doenças reumatológicas e insuficiência cardíaca.

A Resolução de Diretoria Colegiada-RDC nº 154, de 15 de junho de 2004 (Ministério da Saúde) determinou que o exame da enzima hepática AST (alanina aminotransferase) deve ser realizado mensalmente nas clínicas de diálise. Aproveitando esta determinação, este exame também foi avaliado no mês da vacinação ou no mês

subsequente para verificar se houve alguma alteração laboratorial mesmo que o paciente não tenha relatado sintomas compatíveis com lesão hepática, tais como náuseas, vômitos e dor abdominal.

A classificação dos eventos adversos foi baseada nas definições trazidas pelo MS por meio do Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação (3ª edição – 2014).<sup>9</sup> A classificação está resumida na tabela 1. Nos anexos 2 e 3 estão descritos os critérios para confirmação dos eventos adversos graves, especificamente a Doença neurológica aguda (DNA) e a Doença viscerotrópica aguda (DVA).

*Tabela 1*

	Definição
Manifestações Locais	dor, edema e eritema, abscesso
Manifestações Sistêmicas	<u>Manifestações gerais</u> : primeiros 3 dias após a vacinação. Incluem: febre, cefaleia, mialgia.
	<u>Eventos adversos graves (EAGs)</u> :
	Reações de hipersensibilidade (ovo de galinha ou quaisquer outros componentes da vacina): rash, urticária e asma
	Doença neurológica aguda (DNA): de 1-4 semanas após a vacinação. Encefalite, meningite, Síndrome de Guillian-Barré, encefalomielite aguda disseminada (Adem).
	Doença viscerotrópica aguda (DVA): de 1-4 semanas após a vacinação. Disfunção aguda de múltiplos órgãos. Sintomas iniciais inespecíficos, incluindo febre, cefaleia, astenia, mialgia, artralgia, náusea, vômito, diarreia e dor abdominal. Com a progressão da doença, pode ocorrer icterícia, trombocitopenia, elevação de transaminases hepáticas, bilirrubinas totais e creatinina. O quadro mais grave é caracterizado por hipotensão, hemorragia, insuficiência renal aguda e insuficiência respiratória. Manifestações menos frequentes incluem rabdomiólise e coagulação intravascular disseminada.

Após a coleta de dados, verificou-se a frequência de pacientes que não apresentaram nenhum evento adverso, aqueles que tiveram manifestações locais, manifestações sistêmicas gerais e eventos adversos graves.

Os dados foram registrados em planilha do tipo Excel (Microsoft Corp). As variáveis categóricas foram expressadas por suas frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas contínuas foram sintetizadas em suas medidas de posição central e variabilidade, neste caso, média e desvio padrão por ter havido adequação ao modelo de Gauss. A comparação entre as categorias de presença ou ausência de eventos adversos e entre os dados do presente estudo e de resultados de outros autores foi feita pelo teste do Qui-quadrado, para variáveis categóricas, e pelo teste t de “Student”, para variáveis quantitativas contínuas. Para realizar as diversas comparações, foi utilizado o pacote estatístico Epi Info versão 7.2.2 (CDC, EUA).

#### 4. RESULTADOS

Foram entrevistados 218 adultos em terapia renal substitutiva regular. Deste total, 7 estavam em diálise peritoneal e 211 em hemodiálise, sendo o tempo médio de terapia 1,7 anos e 7 anos, respectivamente. Apenas 10 pacientes foram vacinados antes de 2017, pois moravam em área de cobertura de vacinação contra a febre amarela. Os demais pacientes foram vacinados longo dos anos de 2017 e 2018. A idade média desta população era de 50,9 anos, e 137 indivíduos (62%) eram do sexo masculino. A distribuição de raças conforme classificação do IBGE foi a seguinte: branca (40,8%), negra (32,15%), parda (26,6%), amarela (0,45%) e indígena (0%). Tabagismo e alcoolismo foi identificado, respectivamente, em 19,2% e 10,5% da população.

Quanto às comorbidades, encontrou-se: hipertensão arterial sistêmica (149 pacientes), diabetes mellitus (55 pacientes), neoplasias (5 pacientes), doenças reumatológicas (5 pacientes) e insuficiência cardíaca (10 pacientes). As etiologias da doença renal crônica predominantes foram: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e glomerulopatias. Do total de pacientes, 14 deles (6,4%) haviam sido submetidos a transplante renal previamente, e 3 destes estavam em uso de drogas imunossupressoras (prednisona, imunoglobulina e micofenolato). Os dados estão detalhados na tabela 2.

Todos os pacientes tinham sorologias negativas contra HIV, porém 2 pacientes que tiveram eventos adversos tinham 1 sorologia positiva contra hepatite B e o outro contra hepatite C. Dos valores observados de AST, apenas 1 paciente que apresentou manifestações sistêmicas gerais teve aumento nos níveis de AST que chegou a 2 vezes o valor de referência no mês seguinte à vacinação. Este mesmo paciente foi o único que teve internação hospitalar.

A população que apresentou eventos adversos foram comparadas com os pacientes que não apresentaram. Não foi encontrado nenhum fator de risco que predisponha à ocorrência de EAPV.

Do total de 218 pacientes, 90% (196 pacientes) não apresentou nenhum EAPV. As manifestações locais ocorreram em 5,9% dos pacientes, enquanto que 4,1% dos pacientes tiveram manifestações sistêmicas gerais. Não houve EAGs.

Tabela 2

<b>Características</b>	<b>Total (218)</b>	<b>Sem eventos adversos (196)</b>	<b>Com eventos adversos (22)</b>	<b>p-valor</b>
Sexo masculino, n (%)	137 (62)	127 (64,7)	10 (45,45)	0,12 <sup>#</sup>
Idade (média em anos)	50,9	51,2	49	0,3 <sup>§</sup>
Raça, n (%)				0,06 <sup>#</sup>
Branco	89 (40,8)	84 (42,8)	5 (22,7)	
Negro	70 (32,15)	64 (32,69)	6 (27,3)	
Pardo	58 (26,6)	47 (24)	11 (50)	
Amarelo	1 (0,45)	1 (0,51)	0	
Indígena	0	0	0	
Tabagismo, n (%)	42 (19,2)	40 (20,4)	2 (9)	0,32 <sup>#</sup>
Alcoolismo, n (%)	23 (10,5)	22 (11,2)	1 (4,5)	0,54 <sup>#</sup>
Comorbidades, n				0,13 <sup>#</sup>
HAS	149	133	16	
Diabetes mellitus	55	52	3	
Neoplasia*	5	5	0	
Doenças reumatológicas	5	5	0	
Insuficiência cardíaca	10	7	3	
Etiologia da DRC, n				0,4 <sup>#</sup>
Glomerulopatias	44	36	8	
Diabetes mellitus	45	42	3	
HAS	54	50	4	
Doença cística	6	6	0	
Doença congênita	9	9	0	
Outras	21	19	2	
Desconhecida	39	34	5	
Hemodiálise, n (%)	211 (96,7)	189 (96,4)	22 (100)	0,79 <sup>#</sup>
Tempo de diálise, anos	7	5,5	5,5	
Diálise peritoneal, n (%)	7 (3,3)	7 (3,6)	0	0,9 <sup>#</sup>
Tempo de diálise, anos	1,7	1,7	-	
Transplante renal prévio, n (%)	14 (6,4)	12 (6,1)	2 (9)	0,93 <sup>#</sup>
Uso de drogas imunossupressoras, n (%)	3 (1,37)	2 (1,02)	1 (4,5)	0,7 <sup>#</sup>

\*Neoplasias encontradas: pele (1), próstata (2), rim (1), reto (1). Apenas o paciente com neoplasia de pele não apresentou EAPV.

§ teste t de "Student"

# teste Qui-quadrado



## 5. DISCUSSÃO

A inexistência de um tratamento bem sucedido contra a febre amarela ressalta a importância da vacinação. Em locais endêmicos, têm surgido a preocupação quanto à imunização de indivíduos com doença renal crônica, que apresentam imunossupressão característica da própria doença. Até o momento, não há recomendação específica sobre a segurança da vacinação desta população. Os resultados obtidos por este trabalho sugerem que a vacinação contra a FA possa ser segura em na população de pacientes com DRC dialítica.

### 5.1 Eventos adversos pós-vacinação

Conforme evidenciado na tabela 1, os EAPV são divididos em manifestações locais e sistêmicas. Na população geral, as reações locais ocorrem em 4% dos casos. Estas reações necessitam apenas de tratamento sintomáticos, e não contra-indicam doses subsequentes. As manifestações sistêmicas gerais também ocorrem em 4% da população geral. Alguns autores descreveram dentre estas manifestações a elevação limitada e reversível de enzimas hepáticas, sem manifestações clínicas, nas duas semanas após a vacinação. Porém, a hipótese de que a VFA induz a formas leves de dano hepático não foi confirmada em estudos posteriores. Nestes casos o tratamento também é apenas sintomático e não há contra-indicação para nova vacinação.<sup>9</sup>

No Brasil, no período de 2007 a 2012, a incidência de EAGs relacionados à vacina febre amarela foi de 0,42 casos por 100 mil doses administradas, havendo pouca variação se formos considerar especificamente cada evento: a doença neurológica aguda e a doença viscerotrópica aguda. A frequência estimada de doença neurológica, por sua vez, varia entre 0,4 e 0,8 casos para cada 100 mil doses distribuídas. No Brasil, os casos de DNA, no período 2007 a 2012, foram de 116 casos, ou seja, 0,2 casos por 100 mil doses aplicadas. Em boletim epidemiológico publicado em 2008, a OMS divulgou que a frequência estimada para doença viscerotrópica foi de 0,3 a 0,4 casos por 100 mil

doses distribuídas de vacinas. No Brasil, no período de 2007 a 2012, o risco de DVA foi de 21 casos, ou seja 0,04 casos por 100 mil doses administradas.<sup>9</sup>

A ocorrência de EAGs contra-indica novas doses de vacinação. As reações de hipersensibilidade requerem tratamento sintomático, enquanto que a DNA e DVA requerem tratamento por profissional especializado, por vezes, com indicação de internação em unidade de terapia intensiva.

## **5.2 Precauções gerais e contra-indicações**

Deve-se haver precaução ao considerar a vacinação de indivíduos infectados pelo HIV, assintomáticos e com imunossupressão moderada, de acordo com a contagem de células CD4, primovacinação de indivíduos acima >60 anos e portadores de lúpus eritematoso sistêmico ou de outras doenças de etiologia potencialmente autoimunes.<sup>8,9</sup>

O MS contra-indica a vacinação nos seguintes casos: crianças menores de 6 meses de idade, imunodepressão de qualquer natureza, infectados pelo HIV com CD4 <200 células/mm<sup>3</sup>, pacientes em tratamento com drogas imunossupressoras (corticosteroides, quimioterapia, radioterapia, imunomoduladores), transplante de órgãos, pacientes com neoplasia, indivíduos com história de reação anafilática relacionada a substâncias presentes na vacina (ovo de galinha e seus derivados, gelatina bovina ou outras), pacientes com história pregressa de doenças do timo e gestantes.<sup>9</sup>

O estado de imunossupressão secundário a níveis elevados de citocinas e à uremia na doença renal crônica e ausência de estudos sobre esta população faz com que não haja uma recomendação específica quanto à segurança desta vacina.<sup>1,9,10</sup> No entanto, alguns estudos trazem evidências de que a vacinação contra a febre amarela seria relativamente segura em indivíduos moderadamente comprometidos. Por isso, questiona-se se a vacina também não seria segura nesta população de doentes renais crônicos em diálise.

### **5.3 Estudos avaliando a segurança da vacinação em doentes moderadamente imunocomprometidos**

Existe evidência crescente na literatura de que a vacina contra a febre amarela seria relativamente segura em doentes moderadamente imunocomprometidos, como em pacientes assintomáticos infectados pelo HIV<sup>13</sup>, pacientes com doenças reumatológicas em uso de imunossupressores<sup>14</sup>, e até mesmo em alguns pacientes transplantados de órgãos.<sup>15</sup> Estudo realizado em Mali em 2008 (Sidibe e colaboradores, 2012)<sup>13</sup> avaliou a incidência de EAPV em indivíduos com HIV. Nenhum dos 115 participantes do estudo apresentou EAGs. Este estudo ainda comprovou que pacientes com HIV com vírus indetectável e CD4 >200 tiveram títulos imunológicos adequados e eventos adversos semelhantes à população geral.

Já a vacinação inadvertida de transplantados de órgãos sólidas foi avaliada por meio de questionário enviado a médicos associados à Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (Azevedo e cols, 2011). Foram relatados 19 casos, sendo que nenhum deles teve efeito adverso importante. A imunossupressão variou bastante entre eles, a média de idade era de 45 anos e o tempo médio de transplante era de 65 meses, período em que a imunossupressão já está reduzida.<sup>15</sup>

Estudo realizado no Distrito Federal – Brasil (Mota, 2007) avaliou 70 pacientes com diagnóstico de doenças reumáticas em uso de imunossupressores, que haviam recebido a vacina anti-amarílica. A amostra era composta de 90% pelo sexo feminino, com idade média de 46 anos. Dezesesseis (22,8%) pacientes relataram algum efeito adverso, predominando manifestações leves, que incluíam elevação transitória de enzimas hepáticas em duas vezes o valor de referência. Dos oito pacientes em uso de terapia biológica, apenas um teve exantema cutâneo. Não ocorreram EAGs, internações hospitalares ou óbito.<sup>14</sup>

O único estudo encontrado na literatura que avaliou a incidência de eventos adversos em doentes renais crônicos em diálise foi o publicado por Facincani e

colaboradores em 2016. Este estudo foi realizado na cidade de São Carlos – São Paulo (SP), descreveu os resultados de 45 pacientes em hemodiálise que foram vacinados contra a febre amarela. Eventos adversos foram relatados por 12 dos 45 pacientes vacinados, sendo que eventos adversos locais leves ocorreram em 11 pacientes e manifestações gerais ocorreram em 2 pacientes.<sup>16</sup>

Na tabela 3 os dados destes estudos estão comparados.

*Tabela 3*

<b>Estudo</b>	<b>População</b>	<b>Número da amostra</b>	<b>Eventos locais</b>	<b>Manifestações sistêmicas gerais</b>	<b>EAGs</b>
Sidibe e cols, 2012	Portadores de HIV	115	5 (4,34%)	22 (19%)	0
Azevedo e cols, 2011	Transplantados renais	19	NA	NA	0
Mota, 2007	Doenças reumáticas em imunossupressão	70	16 (22,8%)*		0
Facincani e cols, 2016	DRC em hemodiálise	45	11 (24,4%)	2 (4,44%)	0

NA: não avaliado

\*este estudo não dividiu as manifestações em locais e sistêmicas, mas sim em eventos adversos leves (eventos locais e manifestações sistêmicas gerais) e eventos adversos graves (EAGs).

#### **5.4 EAPV em indivíduos com doença renal crônica dialítica**

Como citado acima, Facincani e cols.<sup>16</sup> avaliaram a vacinação contra a FA em pessoas com doença renal crônica (DRC) em hemodiálise. O estudo tinha como objetivo avaliar o status vacinal dos doentes em diálise e, nos vacinados, verificar qual seria a incidência de EAPV. A população inicial a ser avaliada no serviço de Nefrologia de São Carlos-SP era de 130 pacientes (após perdas por morte, mudança de serviço de diálise ou por não desejar participar do estudo). Dentre os participantes, encontrou-se 45 pacientes vacinados. O presente estudo, no entanto, teve como objetivo avaliar apenas

a incidência de EAPV, deste modo, foram avaliados pacientes de diversos serviços de diálise, alcançando uma amostra composta por 218 pacientes.

A seguir, nas tabelas 4 e 5, comparou-se os dados de Facincani e cols. com o presente estudo.

*Tabela 4*

<b>Características</b>	<b>Distenhreft, 2019</b>	<b>Facincani e cols, 2016</b>	<b>p-valor</b>
Número da amostra, n	218	45	
Sexo masculino, n (%)	137 (62)	32 (71,1)	0,38 <sup>#</sup>
Idade (média em anos)	50,9 ± 13,9	53,8 ± 15,2	0,4 <sup>§</sup>
Raça, n (%)			<b>&lt;0,01<sup>#</sup></b>
Branco	89 (40,8)	26 (57,8)	
Negro	70 (32,15)	2 (4,4)	
Pardo	58 (26,6)	16 (35,6)	
Amarelo	1 (0,45)	0 (0,0)	
Indígena	0 (0,0)	1 (2,2)	
Tabagismo, n (%)	42 (19,2)	7 (15,6)	0,7 <sup>#</sup>
Alcoolismo, n (%)	23 (10,5)	5 (11,1)	0,9 <sup>#</sup>
Comorbidades, n (%)			0,45 <sup>#</sup>
HAS	149 (68)	36 (80)	
Diabetes mellitus	55 (25)	14 (31,1)	
Neoplasia	5 (2,29)	1 (2,2)	
Pele	1 (0,45)	1 (2,2)	
Prostata	2 (0,9)	0 (0,0)	
Rim	1 (0,45)	0 (0,0)	
Reto	1 (0,45)	0 (0,0)	
Doenças reumatológicas	5 (2,29)	0 (0,0)	
Insuficiência cardíaca	10 (4,58)	0 (0,0)	
Hemodiálise, n (%)	211 (96,7)	45 (100)	0,22 <sup>#</sup>
Tempo de diálise, anos	7	3	
Transplante renal prévio, n (%)	14 (6,4)	5 (11,1)	0,27 <sup>#</sup>
Uso de drogas imunossupressoras, n (%)	3 (1,37)	0 (0,0)	0,43 <sup>#</sup>

<sup>§</sup>teste t de "Student"

<sup>#</sup>teste Qui-quadrado

Tabela 5

EAPV	Distenhreft, 2019	Facincani e cols, 2016	Dados MS*
Manifestações locais	6%	24,4%	4%
Sistêmicas gerais	4%	4,44%	4%
EAGs	0%	0%	0,42 casos/ 100 mil doses

\*Manual de vigilância de eventos adversos pós-vacinação, 3ª edição – MS, 2014

Conforme observado na tabela 4, as populações do presente estudo e de Facincani e cols, 2016 são semelhantes. Apenas a distribuição de raças foi diferente, principalmente pela presença mais expressiva de negros neste trabalho. Deste modo, é possível comparar estas populações.

Como evidenciado pela tabela 5, a frequência de manifestações sistêmicas gerais encontrada na população de doentes renais crônicos em hemodiálise foi bastante próxima à da população geral. EAGs não foi encontrado em nenhum paciente, no entanto, o tamanho da amostra deve ter sido o fator limitante para não se encontrar nenhum caso, visto que os EAGs já são raros na população geral. Em relação às manifestações locais, a frequência variou um pouco mais nos estudos. Percebe-se que, com um número maior de pessoas (218 comparado com 45), o percentual de eventos locais foi mais próxima aos dados do MS. No entanto, o achado de maior número de casos de manifestações locais também se justifica pelo fato de que 9 pacientes haviam sido submetidos à vacina pneumocócica no mesmo dia. No presente estudo, no entanto, os pacientes não se submeteram a outras vacinas no mesmo dia. Os dados trazidos por estes trabalhos sugerem que a VFA pode ser segura nos pacientes com DRC em diálise.

### 5.5 Mecanismo de ação da VFA e dose recomendada pelo Ministério da Saúde

Após a primeira dose da vacina, viremia leve ocorre após 3 a 7 dias e dura 1 a 3 dias. Elevações nos níveis de IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  e marcadores de ativação de células T ocorrem neste momento e são prováveis mediadores dos efeitos adversos leves comuns da vacina contra febre amarela. A viremia se resolve quando é produzido o anticorpo

neutralizante. Em doses subsequentes não ocorre a viremia, e os efeitos adversos são mais leves. Não há dados na literatura sobre a viremia em indivíduos imunossuprimidos.<sup>17</sup>

Até março de 2017, o Brasil aplicava o regime de dose dupla da vacina: uma segunda dose aplicada 10 anos após a primeira. Esta recomendação foi baseada em estudos que indicaram haver uma redução na imunidade a longo prazo naqueles que tiveram tomado apenas uma dose. Contudo, dada a situação epidemiológica dos últimos dois anos, associada ao fato de produção da vacina menor que a demanda, o Ministério da Saúde passou a recomendar apenas uma dose da vacina a partir de 5 de abril de 2017, seguindo recomendações prévias da OMS de que uma dose da vacina conferiria proteção por toda a vida.<sup>18</sup>

Em janeiro de 2018, o Ministério da Saúde do Brasil, com a aprovação da OMS, anunciou que iria iniciar uma operação fraccionada campanha de vacinação em 76 municípios dos estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Bahia para expandir imunizações e prevenir novo surto. Esta prática já foi usada em surtos da doença em outros países, sendo demonstrado que um quinto da dose padrão da vacina conferiria proteção contra a doença por pelo menos 12 meses e, possivelmente por mais tempo.

### **5.6 Dose da VFA nos doentes renais crônicos em diálise**

A disfunção imune na DRC prejudica a resposta à vacinação, com diminuição da taxa de soroconversão, além de rápido declínio dos títulos de proteção. Dentre os defeitos na imunidade encontrados, estão: aumento de apoptose, reduzido número de células B totais, menor expressão do fator de ativação das células B, reduzida contagem absoluta de células T. Existe ainda uma relação inversa entre a taxa de filtração glomerular e a presença de fatores de inflamação. As possíveis causas seriam: menor depuração de citocinas, aumento da permeabilidade do intestino, periodontite e estresse oxidativo da uremia.<sup>19</sup> Deste modo, para os pacientes em diálise, a vacinação

contra a hepatite B, por exemplo, é indicada em 4 doses (nos meses 0,1,2 e 4), sendo cada uma delas dobrada. Na população geral são 3 doses (0,1,6 meses).<sup>20</sup>

A soroconversão foi avaliada em população com HIV em Mali, 2008.<sup>13</sup> Este estudo mostrou que o percentual de pessoas com títulos adequados de anticorpos pós-vacinação variou conforme o CD4. Não se avaliou, neste estudo, qual seria a dose da vacina adequada nesta população para que se alcançasse níveis adequados de soroconversão. Não existem, outros estudos que avaliaram os títulos de proteção em doentes imunossuprimidos, que pudessem comprovar que a vacinação única permita proteção por toda a vida e que a dose fracionada (1/5) realmente proteja por 12 meses. Considerando a ausência de dados na literatura e a experiência com outras vacinas em doentes renais crônicos, é possível que seja necessária uma dose maior para conferir proteção adequada.

Pretende-se avaliar em outro momento a soroconversão da VFA em pacientes com DRC em terapia dialítica. A possibilidade desses pacientes serem submetidos a transplante renal no futuro também traz a necessidade de serem imunizados antes deste procedimento, visto à contra-indicação para a vacinação quando transplantados.



## **6. CONCLUSÃO**

A partir do estudo realizado sugere-se que a VFA pode ser segura em pacientes com doença renal crônica dialítica. É necessário que uma população maior de pacientes seja avaliada para que haja uma recomendação formal quanto a esta vacinação. Cabe ainda o estudo da soroconversão nestes pacientes para determinar qual seria a dose adequada da vacina.

## 7. ANEXOS

### 7.1 Questionário

Nome: \_\_\_\_\_

Sexo: ( ) Feminino ( ) Masculino Idade: \_\_\_\_\_

Raça: ( ) Branco ( ) Negro ( ) Pardo ( ) Amarelo ( ) Indígena

Transplante renal prévio: ( ) Sim Ano: \_\_\_\_\_ ( ) Não

Terapia dialítica: ( ) Hemodiálise ( ) Diálise peritoneal

Ano de início da hemodiálise: \_\_\_\_\_

Sorologias: HIV \_\_\_\_ Vírus B \_\_\_\_ Vírus C \_\_\_\_

Consumo de álcool >15 doses/semana (homem) ou >10 doses/semana (mulher):

( ) Sim ( ) Não

Tabagista (atual ou passado): ( ) Sim \_\_\_\_ anos/maço ( ) Não

Etiologia da doença renal:

( ) Glomerulopatias \_\_\_\_\_

( ) Diabetes mellitus

( ) Hipertensão arterial

( ) Doença cística

( ) Doença congênita

( ) Outras

( ) Desconhecida

Comorbidades: ( ) HAS ( ) DM ( ) Neoplasias \_\_\_\_\_ (especificar qual

neoplasia, QT, data) ( ) Doenças reumatológicas ( ) Insuficiência cardíaca

( ) Dislipidemia ( ) Outras \_\_\_\_\_

Drogas imunossupressoras em uso: \_\_\_\_\_

Data da vacinação VFA: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ TGP: \_\_\_\_\_

Observação: à frente de cada manifestação assinalada, descrever o tempo entre a vacinação e o aparecimento do EAPV.

Manifestações locais:

( ) Dor \_\_\_\_\_

( ) Lesões extensas com limitação de movimento \_\_\_\_\_

( ) Edema e vermelhidão \_\_\_\_\_

( ) Abscesso \_\_\_\_\_

Manifestações sistêmicas:

1) Manifestações gerais:

( ) Febre \_\_\_\_\_

( ) Cefaleia \_\_\_\_\_

( ) Mialgia \_\_\_\_\_

2) Reações adversas graves:

Hipersensibilidade:

( ) Rash \_\_\_\_\_

( ) Sibilos \_\_\_\_\_

( ) Laringoespasmo \_\_\_\_\_

( ) Edema de lábios \_\_\_\_\_

( ) Choque anafilático \_\_\_\_\_

Doença neurológica:

- ( ) Cefaleia intensa e prolongada \_\_\_\_\_
- ( ) Alterações do nível de consciência \_\_\_\_\_
- ( ) Rigidez de nuca \_\_\_\_\_
- ( ) Convulsões \_\_\_\_\_
- ( ) Desordens motoras (hemiplegia, ataxia) \_\_\_\_\_
- ( ) Síndrome de Guillain-Barré \_\_\_\_\_

Doença viscerotrópica aguda:

- ( ) Sintomas inespecíficos (febre, cefaleia, astenia, mialgia, artralgia, náusea, vômito, diarreia e dor abdominal) \_\_\_\_\_
- ( ) Icterícia \_\_\_\_\_
- ( ) Hemorragia \_\_\_\_\_

Conduta tomada em relação ao (s) sintoma (s) assinalados acima:

- ( ) sintomáticos/ expectante
- ( ) vacinação contra-indicada
- ( ) internação em enfermaria
- ( ) notificação
- ( ) internação em terapia intensiva

## 7.2. Critérios específicos para a classificação da doença neurológica aguda associada à VFA (DNA/VFA) (OMS, 2008)

<p>Nível 1</p> <p>Doença neurológica</p>	<p>Um ou mais dos seguintes sinais ou sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Febre (Tax &gt;38 °C, por mais de 24 horas) e cefaleia (duração superior a 24 horas).</li> <li>• Sintoma neurológico focal (inclusive ataxia, afasia e paresia) e sinais meníngeos.</li> <li>• Alterações do nível de consciência (confusão mental, letargia ou alterações de personalidade com duração superior a 24 horas).</li> <li>• Convulsões de início recente ou recorrência de doença convulsiva previamente controlada.</li> <li>• Pleocitose (&gt;5 células/mm<sup>3</sup>, considerar a faixa etária do paciente).</li> </ul> <p>Elevação da proteína líquórica (acima de 1,5 vezes o valor normal).</p>
<p>Nível 2</p> <p>Doença neurotrópica (invasão direta do vírus vacinal)</p>	<p>Presença de doença neurológica (Nível 1) com pelo menos um dos seguintes sinais:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterações de neuroimagem compatíveis com doença inflamatória de natureza não desmielinizante.</li> <li>• Achados eletroencefalográficos compatíveis com encefalopatia.</li> </ul>

<p>Nível 2b</p> <p>Doença neurológica autoimune com acometimento central</p>	<p>Presença de doença neurológica (Nível 1) e:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterações de neuroimagem compatíveis com doença desmielinizante disseminada ou multifocal.</li> </ul>
<p>Nível 2c</p> <p>Doença neurológica autoimune com acometimento periférico</p>	<p>Presença de doença neurológica (Nível 1 – sem necessariamente apresentar alguma alteração do nível de consciência ou convulsões) e com pelo menos dois ou mais dos seguintes sinais ou sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fraqueza nos membros com arreflexia.</li> <li>• Alterações nos nervos cranianos.</li> <li>• Disautonomias (inclusive hipotensão postural, arritmias, sudorese anormal, alterações na motilidade gástrica).</li> <li>• Dormência ou parestesias das extremidades.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Achados eletromiográficos compatíveis com a síndrome de Guillain-Barré.</li> </ul>
--	---

### 7.3. Critérios específicos para a classificação da doença viscerotrópica aguda associada à VFA (DVA/VFA) (OMS, 2008)

Nível 1 Doença viscerotrópica (para vigilância)	<p>Febre (Tax&gt;38°C, por mais de 24 horas) e um ou mais dos seguintes sinais ou sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Náusea e vômitos.</li> <li>• Dor abdominal.</li> <li>• Astenia (duração &gt;72 horas).</li> <li>• Mialgia (duração &gt;24 horas).</li> <li>• Artralgia (duração &gt;24 horas).</li> <li>• Dispneia.</li> </ul>
Nível 2ª Doença viscerotrópica	<p>Presença de doença viscerotrópica (Nível 1) e um ou mais dos seguintes sinais:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Icterícia (bilirrubinas total elevada &gt;1,5 vezes o valor normal).</li> <li>• Disfunção hepática (elevação de AST e ALT três vezes acima do normal).</li> <li>• Insuficiência renal (diminuição da taxa de filtração glomerular, medida por elevação da ureia e creatinina acima de 1,5 vezes do valor normal sem história de doença renal prévia).</li> <li>• Taquicardia (frequência cardíaca &gt;100 bpm) ou bradicardia (5 vezes acima do valor normal).</li> <li>• Dificuldade respiratória (dispneia, insuficiência da ventilação ou da oxigenação).</li> <li>• Trombocitopenia (plaquetas &lt; 100.000/ µl).</li> <li>• Hipotensão (pressão sistólica &lt;90 mmHg em adultos ou menor que percentil 50 por idade para crianças com idade &lt;16 anos; queda da pressão diastólica ≥15 mmHg comparando a posição deitada e sentada – hipotensão ortostática).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Miocardite (anormalidades compatíveis, incluindo ECG, ECO, ou alterações de enzimas cardíacas, ou evidência de inflamação em biópsia de tecido).</li><li>• Coagulação intravascular disseminada (elevação de tempo de protrombina ou do tempo de tromboplastina parcial ativada com elevação de produtos de degradação do fibrinogênio).</li><li>• Hemorragia.</li></ul>
--	--

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guidelines for Vaccinating Kidney Dialysis Patients with Chronic Kidney Disease – December 2012. Last review jul 2015.
2. Camara FP, Gomes AL, Carvalho LM, Castello LG. Dynamic behavior of sylvatic yellow fever in Brazil (1954-2008). *Rev Soc Bras Med Trop* 2011;44:297–9.
3. Prata A. Yellow fever. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2000; 95 (supl 1):183-187.
4. Febre Amarela – Guia para profissionais de saúde. 1ª Edição atualizada. Brasília – DF 2018
5. <https://saude.es.gov.br/febre-amarela/> acesso em 09 de agosto de 2018
6. Ministério da Saúde do Brasil. Yellow fever vaccine for all Brazilians. Brasília, DF; c2018. about 15 screens [Online]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/20/Ampliacao-Febre-Amarela.pdf> e <http://portalms.saude.gov.br/o-ministro/920-saude-de-a-a-z/febre-amarela/10771-vacinacao-febre-amarela>. Acesso em 21/03/19.
7. Vasconcelos PFC. Febre amarela. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 36:275-293, 2003
8. World Health Organization. Vaccines and vaccination against yellow fever: WHO Position Paper, June 2013—recommendations. *Vaccine* 2015;33:76–7.
9. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação. Ministério da Saúde – 2014 – 3ª edição.



10. Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1526–33.
11. <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv63405.pdf>
12. <http://www.cisa.org.br/artigo/4405/padroes-consumo-alcool.php>
13. Sidibe M, Yactayo S, Kalle A, Sall AA, Sow S, Ndoutabe M, et al. Immunogenicity na safety of yellow fever vaccine among 115 HIV-infected patients after a preventive immunisation campaign in Mali. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2012;106:437–44.
14. Mota LM. Vaccination against yellow fever among patients on immunosuppressors with diagnoses of rheumatic diseases. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009; 42: 23–7.
15. L.S. Azevedo, E.P. Lasmar, F.L.C.Contieri, I. Boin, L. Percegon, L.T.S. Saber, L.S. Selistre, M.V.P. Netto, M.C.V. Moreira, R.M. Carvalho, R.M. Bruno, T.C.A. Ferreira, E. David-Neto. Yellow fever vaccination in organ transplanted patients: is it safe? A multicenter study. *Transplant Infectious Di16. sease*, ISSN 1398-2273.
16. Facincani T, Guimarães MNC, dos Santos SS. Yellow fever vaccination status and safety in hemodialysis patients. *International Journal of Infectious Diseases* 48 (2016) 91–95.
17. Elizabeth D. Barnett; Yellow Fever: Epidemiology and Prevention, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 44, Issue 6, 15 March 2007, Pages 850–856.
18. Cupertino MC, Garcia R, Gomes AP, de Paula SO, Mayers N e Siqueira-Batista R. Epidemiological, prevention and control updates of yellow fever outbreak in Brazil. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2019; 12 (2): 49-59.

19. da Silva EN, Baker A, Alshekaili J, Karpe K, Cook MC. A randomized trial of serological and cellular responses to hepatitis B vaccination in chronic kidney disease. PLoS ONE 13(10): e0204477
  
20. <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/vacinacao/calendario-vacinacao> - acesso em 13/03/2019