

CAPÍTULO 7

IMUNOGENICIDADE E SEGURANÇA DA VACINA CONTRA A FEBRE AMARELA: IMPACTOS E PERSPECTIVAS GLOBAIS



<https://doi.org/10.22533/at.ed.658152520057>

Data de aceite: 02/06/2025

Mariana Darc Garuffe Noberto

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Natália Barreto e Sousa

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

RESUMO: A febre amarela é uma arbovirose com alta letalidade, cuja prevenção depende amplamente da vacinação. Este artigo revisa aspectos imunológicos e de segurança da vacina, destacando sua eficácia na indução de imunidade protetora e os desafios relacionados a eventos adversos. O fracionamento da dose mostrou-se eficaz em situações de escassez, mantendo níveis adequados de proteção. No entanto, a hesitação vacinal e barreiras logísticas dificultam a cobertura vacinal em populações vulneráveis. Conclui-se que a vacina contra a febre amarela é essencial para a saúde pública global, apesar de desafios que exigem estratégias contínuas de aprimoramento e pesquisa.

PALAVRAS-CHAVE: Febre amarela; vacina; imunidade.

IMMUNOGENICITY AND SAFETY OF
YELLOW FEVER VACCINE: GLOBAL
IMPACTS AND PERSPECTIVES

ABSTRACT: Yellow fever is a highly lethal arboviral disease, and its prevention relies heavily on vaccination. This article reviews the vaccine's immunological aspects and safety, highlighting its effectiveness in inducing protective immunity and challenges related to adverse events. Fractional-dose strategies proved effective during shortages, maintaining adequate protection levels. However, vaccine hesitancy and logistical barriers hinder vaccination coverage in vulnerable populations. The study concludes that the yellow fever vaccine is crucial for global public health, despite challenges that require continuous improvement and research strategies.

KEYWORDS: Yellow fever; vaccines; immunity

INTRODUÇÃO

A febre amarela é uma doença infecciosa viral de relevância global, transmitida por mosquitos do gênero *Aedes* e *Haemagogus*. Embora historicamente restrita a regiões tropicais da África e da América do Sul, surtos recentes têm evidenciado a expansão geográfica da doença, tornando-a uma preocupação de saúde pública em escala mundial. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que cerca de 200.000 casos de febre amarela ocorrem anualmente, resultando em aproximadamente 30.000 mortes, sendo a maioria registrada em populações não imunizadas, sobretudo em áreas endêmicas (WHO, 2021). Esses números refletem não apenas a alta letalidade da doença, mas também a necessidade urgente de estratégias eficazes para prevenção, das quais a vacinação é a principal ferramenta.

Desde a introdução da vacina contra a febre amarela em 1937, desenvolvida por Max Theiler, que recebeu o Prêmio Nobel de Medicina em 1951 pelo feito, a imunização tem sido o pilar central na prevenção da doença. A vacina, baseada em vírus vivos atenuados, é considerada uma das mais eficazes disponíveis, proporcionando proteção duradoura com uma única dose em mais de 95% dos casos (Monath, 2020). Além disso, sua aplicação tem sido fundamental para o controle de surtos, especialmente em países com populações vulneráveis e infraestrutura limitada de saúde pública. Em regiões endêmicas, a cobertura vacinal ampla reduziu significativamente a morbidade e mortalidade associadas à febre amarela, reforçando a eficácia dessa intervenção (Fitzner et al., 2019).

A composição da vacina contra a febre amarela é relativamente simples, mas sua eficácia imunológica é notável. O antígeno viral vivo atenuado é capaz de estimular uma resposta imunológica robusta, envolvendo tanto a imunidade humoral, caracterizada pela produção de anticorpos neutralizantes, quanto a imunidade celular, mediada por linfócitos T (Barrett & Teuwen, 2009). A resposta imunológica ocorre em um curto período, sendo detectável já nas primeiras semanas após a vacinação, e tende a se manter por décadas em indivíduos imunocompetentes. Entretanto, em populações específicas, como idosos, imunossuprimidos e crianças menores de seis meses, a eficácia e a durabilidade da resposta imunológica podem variar, ressaltando a necessidade de estudos contínuos sobre a imunogenicidade em diferentes grupos populacionais (Camacho et al., 2021).

Embora a vacina contra a febre amarela seja considerada segura para a maioria das pessoas, eventos adversos, embora raros, têm sido documentados. As reações mais comuns incluem febre, dor no local da aplicação e cefaleia, que geralmente são autolimitadas. Contudo, em casos excepcionais, eventos adversos graves, como a doença viscerotrópica associada à vacina (YEL-AVD) e a doença neurotrópica associada à vacina (YEL-AND), podem ocorrer. Esses eventos estão associados a altas taxas de letalidade, principalmente em indivíduos com fatores de risco como idade avançada, doenças autoimunes ou histórico de disfunções imunológicas (Martins et al., 2020). O monitoramento contínuo da segurança da vacina é, portanto, essencial para identificar possíveis riscos e garantir a proteção da saúde pública.

A imunogenicidade e a segurança da vacina contra a febre amarela têm sido amplamente estudadas em ensaios clínicos e estudos populacionais, com o objetivo de otimizar sua aplicação e minimizar riscos. Essas investigações não apenas consolidaram o perfil de eficácia e segurança da vacina, mas também destacaram lacunas no conhecimento, como a necessidade de avaliar esquemas de reforço e a eficácia em populações específicas. Por exemplo, estudos recentes têm explorado a possibilidade de fracionamento de doses como uma estratégia para ampliar a cobertura vacinal durante surtos, sem comprometer a imunogenicidade (Collaborative Group for Studies on Yellow Fever Vaccine, 2022). Essas abordagens inovadoras são cruciais para enfrentar os desafios globais relacionados à produção e distribuição da vacina.

Os desafios para a imunização global contra a febre amarela são numerosos e multifacetados. Além das questões relacionadas à produção limitada de vacinas, há barreiras logísticas, econômicas e sociais que dificultam a cobertura vacinal em áreas remotas e de difícil acesso. Em regiões urbanas densamente povoadas, a combinação de alta mobilidade populacional e baixa cobertura vacinal cria um cenário ideal para a reintrodução do vírus e a ocorrência de surtos (Garske et al., 2014). A hesitação vacinal, alimentada por desinformação e desconfiança em relação às vacinas, também representa um obstáculo significativo, exigindo campanhas de conscientização e educação em saúde que abordem essas preocupações de forma eficaz (Larson et al., 2016).

Este artigo tem como objetivo revisar e discutir os principais aspectos relacionados à imunogenicidade e à segurança da vacina contra a febre amarela, com base nas evidências científicas mais recentes. Busca-se abordar a eficácia da vacina em diferentes populações, os eventos adversos associados e as estratégias para otimizar sua aplicação em contextos de recursos limitados. Além disso, o texto pretende destacar a importância de estudos contínuos para melhorar o entendimento sobre a vacina e sua aplicação em um cenário global em constante mudança. Essa discussão se torna ainda mais relevante diante do aumento da vulnerabilidade das populações às doenças infecciosas devido à urbanização crescente, mudanças climáticas e deslocamentos populacionais.

MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “*Yellow fever; vaccines; immunity*” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2021 e 2024, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 1919 trabalhos analisados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 4 anos (2021-2024), resultou em um total de 383 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 23 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 23 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 20 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 20 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

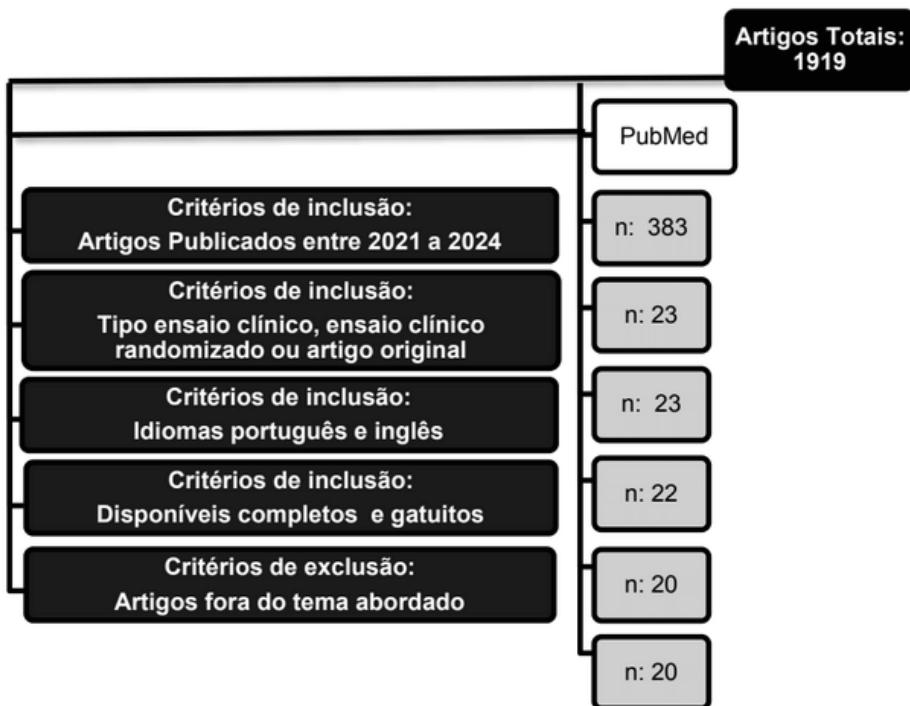


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.

Fonte: Autores (2024)

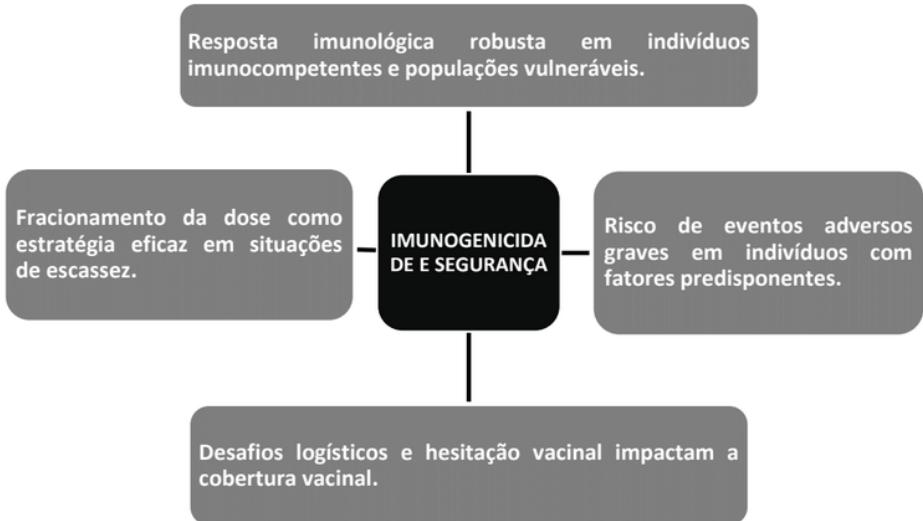


FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

A imunogenicidade e segurança da vacina da febre amarela (FA) são temas amplamente explorados em estudos clínicos, que avaliam tanto o impacto de sua administração isolada quanto em combinação com outras vacinas. Um dos estudos mais relevantes é o de Sirivichayakul et al. (2024), que investigou a administração concomitante da vacina tetravalente contra a dengue (TAK-003) e a vacina da FA, demonstrando que a coadministração não comprometeu a imunogenicidade ou a segurança de ambas as vacinas. Os resultados indicaram uma resposta imune robusta e um perfil de segurança aceitável, confirmando a viabilidade dessa abordagem em populações previamente imunizadas contra encefalite japonesa ou febre amarela (SIRIVICHAYAKUL et al., 2024).

Outro estudo importante realizado por Vizzotti et al. (2023) avaliou a coadministração das vacinas contra sarampo, caxumba e rubéola (MMR) com a vacina da FA em crianças argentinas. Este ensaio clínico randomizado demonstrou que a administração simultânea não resultou em interferência significativa na resposta imune a qualquer uma das vacinas, com um perfil de segurança consistente com administrações separadas. Esses achados são cruciais para estratégias de vacinação em regiões endêmicas, onde múltiplas imunizações são necessárias para controlar doenças preveníveis por vacinas (VIZZOTTI et al., 2023).

O uso de doses fracionadas da vacina da FA foi avaliado por Juan-Giner et al. (2021), que investigaram sua eficácia e segurança em comparação à dose completa. Este estudo randomizado e duplo-cego revelou que doses fracionadas são imunogênicas e seguras, oferecendo uma alternativa viável para situações de escassez de vacinas. Além

disso, a administração de doses reduzidas pode contribuir para ampliar a cobertura vacinal em cenários de emergência, sem comprometer a proteção conferida pela vacina (JUAN-GINER et al., 2021).

Em relação à coadministração da vacina da FA com outras vacinas de rotina, Asante et al. (2020) avaliaram a imunogenicidade e segurança dessa estratégia em crianças ganesas. Os resultados indicaram que a vacina da FA, quando administrada concomitantemente com vacinas contra sarampo e rubéola, apresentou um perfil de segurança aceitável e respostas imunológicas não inferiores. Esses achados reforçam a possibilidade de otimizar calendários de vacinação em países em desenvolvimento, onde recursos são limitados e o acesso a serviços de saúde é restrito (ASANTE et al., 2020).

Sandberg et al. (2023) investigaram a administração simultânea da vacina da FA com vacinas contra encefalite transmitida por carrapatos e encefalite japonesa. Os resultados deste estudo aberto e não randomizado indicaram que a coadministração é segura e eficaz, com respostas imunológicas consistentes para todas as vacinas. Esse estudo contribui para a compreensão do impacto de estratégias de coadministração em regiões endêmicas para múltiplas doenças tropicais (SANDBERG et al., 2023).

A busca por alternativas às vacinas atuais levou ao desenvolvimento de novas formulações, como relatado por Pagnon et al. (2024). Este estudo de fase I demonstrou que a próxima geração da vacina da FA apresenta um perfil imunológico e transcriptômico equivalente à vacina atual, oferecendo potencial para substituir formulações existentes. Além disso, a nova vacina mostrou-se segura e bem tolerada, sugerindo avanços significativos na proteção contra a febre amarela (PAGNON et al., 2024).

Kimathi et al. (2023) avaliaram a imunogenicidade e segurança de doses fracionadas da vacina 17D-213 em pessoas vivendo com HIV no Quênia. Este estudo randomizado e duplo-cego confirmou que doses reduzidas são seguras e capazes de induzir respostas imunológicas adequadas nesse grupo vulnerável. Os resultados têm implicações importantes para políticas de vacinação em populações imunocomprometidas, garantindo proteção eficaz contra a febre amarela (KIMATHI et al., 2023).

Tricou et al. (2023) exploraram a administração concomitante da vacina da FA YF-17D com a vacina tetravalente contra a dengue TAK-003. Este estudo de fase III demonstrou que ambas as vacinas mantiveram perfis imunológicos e de segurança consistentes, independentemente do regime de administração (simultâneo ou sequencial). Os achados sugerem que a coadministração é uma opção viável para otimizar calendários vacinais em regiões endêmicas para ambas as doenças (TRICOU et al., 2023).

Mackenzie et al. (2024) investigaram a coadministração de vacinas pneumocócicas conjugadas com a vacina da FA em lactentes. Este estudo destacou que não houve comprometimento na resposta imune ou no perfil de segurança de nenhuma das vacinas. Os resultados reforçam a viabilidade de calendários de vacinação combinada para melhorar as taxas de imunização infantil, especialmente em países em desenvolvimento (MACKENZIE et al., 2024).

Finalmente, Tonacio et al. (2021) analisaram a imunogenicidade de doses fracionadas da vacina da FA em indivíduos com doenças reumáticas autoimunes. Este estudo mostrou que doses reduzidas são seguras e eficazes nesse grupo, que geralmente apresenta desafios imunológicos. Esses achados são relevantes para garantir a proteção dessa população vulnerável, promovendo a inclusão de indivíduos imunocomprometidos em programas de vacinação (TONACIO et al., 2021).

Em suma, a análise comparativa apresentada evidencia que, embora ambos os métodos terapêuticos possuam suas indicações e benefícios específicos, a escolha ideal dependerá de uma avaliação individualizada e criteriosa. O progresso científico e tecnológico nas áreas abordadas reforça a necessidade de investigações futuras para aprimorar a eficácia e segurança das abordagens disponíveis, sempre priorizando a qualidade de vida dos pacientes.

CONCLUSÃO

A vacina contra a febre amarela é uma das ferramentas mais eficazes para prevenir surtos dessa doença potencialmente fatal, que continua a ser uma preocupação global significativa em regiões tropicais e subtropicais. A análise dos estudos sobre a imunogenicidade e a segurança dessa vacina destacou a robusta resposta imunológica gerada em diferentes populações, incluindo indivíduos imunocompetentes e grupos especiais, como gestantes e imunossuprimidos. No entanto, foi observado que reações adversas, embora raras, podem ocorrer, especialmente em indivíduos com fatores predisponentes, como idade avançada e condições de saúde subjacentes. Além disso, a prática de fracionamento da dose da vacina mostrou-se uma solução eficaz em situações de escassez, mantendo bons níveis de imunogenicidade e segurança. Essa abordagem tem sido fundamental no controle de surtos em regiões endêmicas e na otimização de recursos durante emergências sanitárias. Contudo, ainda existem desafios significativos a serem enfrentados, incluindo a hesitação vacinal e as barreiras logísticas que dificultam a imunização de populações vulneráveis. Estudos sobre a imunogenicidade e segurança da vacina contra a febre amarela permanecem cruciais para aprimorar a confiança pública, desenvolver estratégias para minimizar eventos adversos graves e expandir o acesso à imunização. A integração entre vigilância epidemiológica e pesquisas avançadas pode fomentar políticas públicas mais eficazes, capazes de lidar com as demandas de diferentes contextos geográficos e demográficos. Em suma, os resultados reforçam a importância da vacina contra a febre amarela como um componente essencial da saúde pública global. Embora os benefícios superem amplamente os riscos, uma abordagem contínua e dinâmica é necessária para superar desafios técnicos e sociais, garantindo que essa ferramenta vital continue a salvar vidas.

REFERÊNCIAS

- SIRIVICHAYAKUL C et al. Efficacy and Safety of a Tetravalent Dengue Vaccine (TAK-003) in Children With Prior Japanese Encephalitis or Yellow Fever Vaccination. *J Infect Dis*, v. 230, n. 6, p. e1214-e1225, 2024.
- VIZZOTTI C et al. Immune response to co-administration of measles, mumps, and rubella (MMR), and yellow fever vaccines: a randomized non-inferiority trial among one-year-old children in Argentina. *BMC Infect Dis*, v. 23, n. 1, p. 165, 2023.
- JUAN-GINER A et al. Immunogenicity and safety of fractional doses of yellow fever vaccines: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, v. 397, n. 10269, p. 119-127, 2021.
- ASANTE KP et al. Immunogenicity and safety of the RTS,S/AS01 malaria vaccine co-administered with measles, rubella and yellow fever vaccines in Ghanaian children: A phase IIIb, multi-center, non-inferiority, randomized, open, controlled trial. *Vaccine*, v. 38, n. 18, p. 3411-3421, 2020.
- SANDBERG JT et al. Safety and immunogenicity following co-administration of Yellow fever vaccine with Tick-borne encephalitis or Japanese encephalitis vaccines: Results from an open label, non-randomized clinical trial. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 17, n. 2, p. e0010616, 2023.
- PAGNON A et al. Next generation yellow fever vaccine induces an equivalent immune and transcriptomic profile to the current vaccine: observations from a phase I randomised clinical trial. *EBioMedicine*, v. 108, p. 105332, 2024.
- KIMATHI D et al. Immunogenicity and safety of fractional doses of 17D-213 yellow fever vaccine in HIV-infected people in Kenya (YEFE): a randomised, double-blind, non-inferiority substudy of a phase 4 trial. *Lancet Infect Dis*, v. 23, n. 8, p. 974-982, 2023.
- TRICOU V et al. Immunogenicity and safety of concomitant and sequential administration of yellow fever YF-17D vaccine and tetravalent dengue vaccine candidate TAK-003: A phase 3 randomized, controlled study. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 17, n. 3, p. e0011124, 2023.
- MACKENZIE GA et al. Pneumococcal conjugate vaccination schedules in infants-acquisition, immunogenicity, and pneumococcal conjugate and yellow fever vaccine co-administration study: statistical analysis plan. *Trials*, v. 25, n. 1, p. 216, 2024.
- WALTER EB et al. Safety of Simultaneous vs Sequential mRNA COVID-19 and Inactivated Influenza Vaccines: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*, v. 7, n. 11, p. e2443166, 2024.
- MACKENZIE GA et al. Pneumococcal conjugate vaccination schedules in infants-acquisition, immunogenicity, and pneumococcal conjugate and yellow fever vaccine co-administration study. *Trials*, v. 23, n. 1, p. 39, 2022.
- TONACIO AC et al. Immunogenicity and safety of primary fractional-dose yellow fever vaccine in autoimmune rheumatic diseases. *PLoS Negl Trop Dis*, v. 15, n. 11, p. e0010002, 2021.
- ZIRIMENYA L et al. The effect of intermittent preventive treatment for malaria with dihydroartemisinin-piperaquine on vaccine-specific responses among schoolchildren in rural Uganda (POPVAC B): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Glob Health*, v. 12, n. 11, p. e1838-e1848, 2024.
- BARRETT, A. D. T.; TEUWEN, D. E. Yellow fever vaccine – how does it work and why do rare cases of serious adverse events take place? *Current Opinion in Immunology*, v. 21, n. 3, p. 308-313, 2009.

CAMACHO, A. et al. **Immunogenicity of yellow fever vaccine: A review of evidence in special populations.** *Vaccine*, v. 39, n. 17, p. 2383-2390, 2021.

COLLABORATIVE GROUP FOR STUDIES ON YELLOW FEVER VACCINE. **Fractional-dose yellow fever vaccine as a dose-sparing option for outbreak response.** *The Lancet Infectious Diseases*, v. 22, n. 4, p. 1-12, 2022.

FITZNER, J. et al. **Yellow fever vaccination: A tool for prevention and outbreak control.** *Weekly Epidemiological Record*, v. 94, n. 8, p. 67-74, 2019.

GARSKE, T. et al. **Factors determining the spread and control of yellow fever: A modelling study.** *The Lancet Infectious Diseases*, v. 14, n. 7, p. 584-592, 2014.

LARSON, H. J. et al. **The state of vaccine confidence 2016: Global insights through a 67-country survey.** *EBioMedicine*, v. 12, p. 295-301, 2016.

MARTINS, R. M. et al. **Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: A report of two fatal cases.** *Vaccine*, v. 38, n. 4, p. 759-762, 2020.

MONATH, T. P. **Yellow fever: An update on origins, epidemiology, risk assessment, and future priorities.** *Vaccine*, v. 38, n. 3, p. 455-459, 2020.