

Infant meningoencephalitis caused by yellow fever vaccine virus transmitted via breastmilk

*Meningoencefalite causada pelo vírus vacinal da febre amarela
transmitido pelo leite materno*

**Cristiane Traiber¹, Priscila Coelho-Amaral²,
Valéria Raymundo Fonteles Ritter³, Annelise Winge⁴**

Resumo

Objetivo: Relatar um caso de meningoencefalite, provavelmente causada pelo vírus vacinal da febre amarela transmitido pelo leite materno.

Descrição: Paciente de 38 dias de idade, internado em 23/05/09 para investigação de febre. No dia 25/05/09 iniciaram-se as crises convulsivas. O exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) foi sugestivo de meningoencefalite. A mãe havia recebido dose da vacina contra febre amarela e o bebê estava em aleitamento materno exclusivo. Recebeu alta com controle das crises convulsivas. Foi detectado anticorpo IgM específico para febre amarela no soro e no LCR.

Comentários: Em 2009, ocorreu o primeiro caso confirmado de meningoencefalite pelo vírus vacinal da febre amarela transmitido pelo leite materno. Descrevemos o segundo caso, em que, possivelmente, o vírus vacinal tenha sido o agente etiológico da meningoencefalite. O Ministério da Saúde do Brasil recomenda adiar a vacinação de nutrizes até a criança completar 6 meses ou orientar alternativas para evitar o risco de transmissão do vírus vacinal pelo leite materno.

J Pediatr (Rio J). 2011;87(3):269-272: Eventos adversos, vacina contra febre amarela, encefalite, convulsões, aleitamento materno.

Abstract

Objective: To describe a case of infant meningoencephalitis that was probably caused by yellow fever vaccine virus transmitted via breastmilk.

Description: A 38-day old patient was admitted to hospital on May 23, 2009, with fever. On May 25, 2009, convulsive crises began. Cerebrospinal fluid (CSF) test results were suggestive of meningoencephalitis. The mother had been given a dose of yellow fever vaccine and the baby was on exclusive breastfeeding. The baby was discharged after the convulsive crises were controlled. Tests identified IgM antibodies specific for yellow fever in both serum and CSF.

Comments: In 2009, the first case was confirmed of meningoencephalitis caused by the yellow fever vaccine virus transmitted via breastmilk. We describe a second case in which the vaccine virus was possibly the etiologic agent of meningoencephalitis. The Brazilian Ministry of Health now recommends delaying vaccination of nursing mothers until their children reach 6 months or providing them with guidance on alternative options to avoid the risk of transmission of the vaccine virus via breastmilk.

J Pediatr (Rio J). 2011;87(3):269-272: Adverse events, yellow fever vaccine, encephalitis, convulsions, breastfeeding.

1. Mestre, Pediatria e Saúde da Criança, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS. Médica intensivista pediátrica, Hospital da Criança Conceição (HCC), Grupo Hospitalar Conceição (GHC), Porto Alegre, RS.
2. Médica pediatra, HCC, GHC, Porto Alegre, RS.
3. Neurologista pediátrica, HCC, GHC, Porto Alegre, RS. Neurologista pediátrica, Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV), Porto Alegre, RS.
4. Preceptora, Residência de Pediatria, HCC, GHC, Porto Alegre, RS. Médica intensivista pediátrica, HCC, GHC, Porto Alegre, RS.

Não foram declarado conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Traiber C, Coelho-Amaral P, Ritter VR, Winge A. Infant meningoencephalitis caused by yellow fever vaccine virus transmitted via breastmilk. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(3):269-272.

Artigo submetido em 09.09.10, aceito em 26.11.10.

doi:10.2223/JPED.2067

Introdução

A febre amarela é uma doença sistêmica febril aguda, causada por um arbovírus (*Flavivirus*) e transmitida por mosquito infectado. Essa doença é endêmica em 12 estados do Brasil, manifestando-se de forma epidêmica em outras regiões¹, e não existe, até o momento, tratamento específico para ela^{2,3}. A vacina é a principal estratégia de saúde pública no controle da enfermidade. A vacina contra a febre amarela foi incluída no Programa Ampliado de Imunização do Brasil em 1998, sendo recomendada a partir de 9 meses de idade; em áreas endêmicas, é utilizada a partir dos 6 meses¹. São descritos vários eventos adversos leves pós-vacinais, como cefaleia, mialgia e dor no local da aplicação. Entre os eventos adversos graves destacam-se: anafilaxia, doenças neurológicas e doença viscerotrópica, quadros potencialmente fatais¹⁻⁴. Entre outubro de 2008 e julho de 2009, no estado do Rio Grande do Sul, foram notificadas mortes de primatas em várias regiões, sendo diagnosticada febre amarela como causa da morte da maioria dos animais. Diante disso, foi recomendada vacinação para parte da população desse estado⁵. Em abril de 2009, ocorreu o primeiro caso confirmado de meningoencefalite pelo vírus vacinal da febre amarela transmitido pelo leite materno, em um lactente de 23 dias de vida⁶. Descrevemos, abaixo, o segundo caso descrito no estado, investigado no mesmo período.

Descrição do caso

Paciente com 38 dias de vida, masculino, branco, foi internado no dia 23/05/09, na cidade de Cachoeirinha (RS), para investigação de febre. Relato de pré-natal adequado, sem intercorrências. Nascido de parto cesáreo, peso de nascimento 3.070 g, idade gestacional 37+4 semanas, apgar 9/10, teve alta com a mãe em aleitamento materno exclusivo. A família recebeu visita domiciliar de profissional de saúde no dia 28/04/09, sendo oferecida e administrada dose da vacina contra febre amarela (lote 09101B0072) para a mãe. Aproximadamente 24 horas antes da hospitalização, o bebê apresentou prostração e febre sem sinais localizatórios. Foram colhidos exames: leucograma com 19.900 leucócitos, 3% bastões, 229.000 plaquetas, líquido cefalorraquidiano (LCR) de aspecto hemorrágico com 3 células, glicorraquia 53 mg/dL, proteinorraquia 202 mg/dL. Foi iniciada antibioticoterapia empírica com ampicilina e gentamicina. A cultura do LCR foi negativa. No dia 25/05/09, o lactente apresentou crise convulsiva tônico-clônica no hemisfério esquerdo, que cessou espontaneamente. No dia seguinte, apresentou crise semelhante, necessitando diazepam 0,25 mg/kg/dose e oxigênio inalatório. O resultado do hemoglicoteste foi de 79 mg/dL. O lactente recebeu dose de ataque de fenobarbital (15 mg/kg), sendo mantida dose de manutenção de 5 mg/kg/dia. Foram repetidos exames laboratoriais: leucograma com 12.500 leucócitos e 3% de bastões. Esse caso foi notificado à Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul (SESRS) depois de ter sido noticiado, pela imprensa nacional, o relato de internação de um outro bebê após a mãe ter recebido vacina da fe-

bre amarela, no início de maio de 2009. Coletou-se outro exame de LCR para pesquisa de dengue e febre amarela, que foi enviado para o Laboratório Central do Estado. Na segunda coleta, o LCR apresentava aspecto límpido, 66 células, 1 hemácia, glicorraquia 34 mg/dL, proteinorraquia 229 mg/dL, e a cultura do LCR foi negativa novamente. O lactente manteve crises convulsivas e foi solicitada sua transferência para a unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP) de um hospital da capital no mesmo dia. Na admissão, o paciente encontrava-se em bom estado geral, sonolento e sem sinais focais. Foi trocado o esquema terapêutico para ampicilina e cefotaxima e associada fenitoína (10 mg/kg/dia). Não foram encontradas alterações anatômicas na ecografia cerebral. O eletroencefalograma realizado em 03/06/09 demonstrou atividade irritativa multifocal. O paciente permaneceu sonolento, mas sem crises convulsivas. Foi iniciada a retirada gradual da fenitoína. Foi solicitado nível sérico de fenobarbital – 50 mcg/mL (nível terapêutico 15 a 40 mcg/mL) –, sendo reduzida a dose para 4 mg/kg/dia. O paciente apresentou boa evolução clínica, tolerou a diminuição das dosagens dos anticonvulsivantes e suspensão da fenitoína em 02/06/09. Em 07/06/09, o lactente recebeu alta em bom estado geral, ativo e reativo, com controle das crises convulsivas, fazendo uso de fenobarbital (4 mg/kg/dia) e sem déficits motores. Foi detectado anticorpo IgM específico para febre amarela no soro e no LCR em exame realizado no Instituto Adolfo Lutz, São Paulo (SP), laboratório de referência do Ministério da Saúde do Brasil. Não foi possível realizar pesquisa de RNA vacinal no LCR. Foi realizada a retirada gradual do fenobarbital, sem apresentação de novas crises convulsivas. O paciente ficou em acompanhamento ambulatorial com neurologista pediátrico em hospital da capital. Na última consulta, em junho de 2010, a criança estava com 1 ano e 2 meses e apresentava adequado desenvolvimento neuropsicomotor.

Discussão

A vacina contra a febre amarela é produzida a partir de vírus vivo atenuado, é comercializada desde 1937, tem eficácia superior a 95% e é bem tolerada na maioria dos casos⁷. No Brasil, a vacina é fabricada pela Fundação Oswaldo Cruz, utilizando a cepa 17D¹. Aproximadamente 3 dias após a vacinação, ocorre o período de viremia, podendo durar até 5 dias na maioria dos indivíduos. A maior parte das reações adversas descritas é leve, como mialgia, febre, cefaleia, dor no local da injeção e reações alérgicas². Vários relatos de eventos adversos potencialmente fatais ou fatais associados a essa vacina têm sido descritos, sendo que a maioria ocorre após a primeira dose^{2-4,6}. Os eventos adversos neurológicos incluem: meningoencefalite (doença neurotrópica, causada diretamente pela ação do vírus vacinal), encefalomielite disseminada aguda, Síndrome de Guillain-Barré e paralisia bulbar, que caracterizam manifestações autoimunes relacionadas à vacinação².

Em 2001, no Brasil, durante campanha de vacinação em massa na cidade de Juiz de Fora (MG), foram descritos 12 casos de meningite aguda asséptica, provavelmente associa-

da à vacina contra febre amarela⁸. Alterações neurológicas associadas à vacina são mais frequentes em lactentes < 6 meses, sendo contraindicada a vacinação nessa faixa etária^{1,2,9}. Pacientes imunodeprimidos também estão em risco de desenvolver encefalite pós-vacinal. Estudo realizado em hamsters imunodeprimidos demonstrou que o vírus atenuado 17D da vacina contra febre amarela apresentou neurotropismo, e 50% dos animais imunodeprimidos desenvolveram encefalite progressiva¹⁰. A vacina contra febre amarela é contraindicada em pacientes transplantados, naqueles com imunodeficiência primária, com neoplasias malignas, com infecção por HIV sintomática e nos pacientes em terapia imunossupressora ou imunomoduladora. Em todos esses casos, existe um risco aumentado de eventos adversos graves associados à vacina².

No caso descrito neste artigo, os sintomas do lactente iniciaram 24 dias após a mãe ter recebido a vacina contra febre amarela, sendo que a maioria dos eventos adversos ocorre nos primeiros dias após a vacinação². Porém, o tempo descrito entre a vacinação e o aparecimento de sintomas neurológicos como meningoencefalite, Síndrome de Guillain-Barré e encefalomielite disseminada aguda variou entre 3 e 28 dias^{2,11}. O relato de evento adverso neurológico com maior tempo entre a aplicação da vacina e o início dos sintomas foi de 45 dias e ocorreu em indivíduo adulto, de 56 anos de idade, que apresentou quadro de mielite¹².

O primeiro caso confirmado de meningoencefalite secundária por transmissão do vírus vacinal pelo leite materno ocorreu no sul do Brasil, em abril de 2009⁶. Foi identificado IgM específico para febre amarela reagente no soro e no LCR. A presença de IgM reagente no soro pode ser explicada pela passagem do IgM materno (produzido em 4-7 dias após a vacina) pelo leite materno, mas a identificação de IgM específico no LCR do bebê indica produção local de anticorpos. Haveria ainda a possibilidade de o bebê ter contraído a doença e de esse aumento de IgM ser causado pelo vírus selvagem e não pelo vacinal. Porém, além dos anticorpos, no primeiro caso descrito na literatura, foi identificado RNA do vírus vacinal 17D no LCR, o que confirmou definitivamente a relação com a vacina⁶. Já no caso do paciente relatado neste artigo, não foi possível investigar o RNA viral, mas no município onde a família residia não houve caso de febre amarela em seres humanos no período. A vacina foi oferecida e realizada no domicílio da mãe por agentes de saúde, por se tratar de município limítrofe de região onde houve morte de primatas⁵.

Em 14 de janeiro de 2010, foi emitida uma nota técnica do Ministério da Saúde do Brasil referente à vacinação contra febre amarela de mulheres que estão amamentando. Essa nota recomenda adiar a vacinação de nutrízes até a criança completar 6 meses ou, na impossibilidade de adiar a vacinação da mãe, o aconselhamento de alternativas para evitar o risco de transmissão do vírus vacinal pelo aleitamento materno, como ordenhar e congelar o leite materno previamente à vacinação para utilização no período de viremia (aproximadamente 14 dias após

a vacinação) ou encaminhar a mãe a um banco de leite humano¹³. A segurança dessa vacina em gestantes não foi adequadamente avaliada².

Descrevemos, neste artigo, o relato de meningoencefalite provavelmente causada pelo vírus vacinal da febre amarela transmitido pelo leite materno. Diante de um caso de meningoencefalite em lactente o pediatra deve estar alerta para essa possibilidade, e a história vacinal da mãe, e não apenas do bebê, deve ser investigada.

Agradecimentos

As autoras agradecem a Tani Maria Schilling Ranieri, Coordenadora do Programa de Imunizações da Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul, e a Renate Mohrdieck, responsável pela Vigilância dos Eventos Adversos de Imunobiológicos do Programa de Imunizações da Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul, pela gentileza e disponibilidade no fornecimento de dados referentes ao caso descrito.

Referências

1. Ministério da Saúde do Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Vigilância Epidemiológica. Eventos adversos sérios associados com a vacina 17D contra a Febre Amarela. Brasília: FUNASA, 2000. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/eventos_adversos_serios.pdf. Acesso: 01/07/2010.
2. 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.
3. Guimard T, Minjolle S, Polard E, Fily F, Zeller H, Michelet C, et al. Short report: incidence of yellow fever vaccine-associated neurotropic disease. Am J Trop Med Hyg. 2009;81:1141-3.
4. Douce RW, Freire D, Tello B, Vásquez GA. A case of yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease in Ecuador. Am J Trop Med Hyg. 2010;82:740-2.
5. Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul. Serviços: Febre Amarela. <http://www.saude.rs.gov.br/wsa/portal/index.jsp?menu=serviço&cod=22246>. Acesso: 09/08/2010.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Transmission of yellow fever vaccine virus through breast-feeding - Brazil, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010;59:130-2.
7. Lang J, Zuckerman J, Clarke P, Barret P, Kirkpatrick C, Blondeau C. Comparison of the immunogenicity and safety of two 17D yellow fever vaccines. Am J Trop Med Hyg. 1999;60:145-50.
8. Fernandes GC, Camacho LA, Sá Carvalho M, Batista M, de Almeida SM. Neurological adverse events temporally associated to mass vaccination against yellow fever in Juiz de Fora, Brazil, 1999-2005. Vaccine. 2007;25:3124-8.
9. Feijó RB, Cunha J, Krebs LS. Vaccination schedule for childhood and adolescence: comparing recommendations. J Pediatr (Rio J). 2006;82:S4-14.
10. Mateo RI, Xiao SY, Travassos da Rosa AP, Lei H, Guzman H, Lu L, et al. Yellow fever 17-D vaccine is neurotropic and produces encephalitis in immunosuppressed hamsters. Am J Trop Med Hyg. 2007;77:919-24.
11. McMahon AW, Eidex RB, Marfin AA, Russell M, Sejvar JJ, Markoff L, et al. Neurologic disease associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of 15 cases. Vaccine. 2007;25:1727-34.

12. Chaves M, Riccio P, Patrucco L, Rojas J, Cristiano E. [Longitudinal myelitis associated with yellow fever vaccination](#). J Neurovirol. 2009;15:348-50.
13. Ministério da Saúde do Brasil. Recomendação da Vacina Febre Amarela VFA (atenuada) em mulheres que estão amamentando. Nota Técnica Nº05/2010/CGPNI/DEVEP/SVS/MS. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_tecnica_05_2010_cgpmi.pdf. Acesso: 09/08/2010.

Correspondência:

Cristiane Traiber

Rua Visconde de Duprat, 53/702 – Petrópolis

CEP 90690-430 – Porto Alegre, RS

Tel.: (51) 3334.9448, (51) 9983.6661

E-mail: cristraiber@yahoo.com.br