

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Caroline Gava Alves

Análise clínico-epidemiológica da epidemia de febre amarela no estado do Espírito Santo em 2017.

Rio de Janeiro

2020

Caroline Gava Alves

Análise clínico-epidemiológica da epidemia de febre amarela no estado do Espírito Santo em 2017.

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia Geral.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Antonio Bastos Camacho

2º orientador: Profª. Dra. Ethel Leonor Noia Maciel

3º orientador: Prof. Dr. Oswaldo Gonçalves Cruz

Rio de Janeiro

2020

Catálogo na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
Biblioteca de Saúde Pública

A474a Alves, Caroline Gava.
Análise clínico-epidemiológica da epidemia de febre amarela no estado do Espírito Santo em 2017 /. — 2020.
121 f. : il. color. ; graf. ; mapas ; tab.

Orientador: Luiz Antonio Bastos Camacho.
Coorientadores: Ethel Leonor Noia Maciel e Oswaldo Gonçalves Cruz.
Tese (doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2020.

1. Febre Amarela. 2. Vacina contra Febre Amarela.
3. Monitoramento Epidemiológico. 4. Fatores de Risco. 5. Prognóstico.
I. Título.

CDD – 23.ed. – 614.541098152

Caroline Gava Alves

Análise clínico-epidemiológica da epidemia de febre amarela no estado do Espírito Santo em 2017.

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia Geral.

Aprovada em: 19 de março de 2020

Banca Examinadora

Dr. Pedro Fernando da Costa Vasconcelos
Instituto Evandro Chagas

Dr. Crispim Cerutti Junior
Universidade Federal do Espírito Santo - Departamento de Medicina Social

Dr. Andre Reynaldo Santos Périssé
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca

Dr. José Ueleres Braga
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca

Dr. Luiz Antonio Bastos Camacho (Orientador)
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca

Rio de Janeiro

2020

*Esta tese é dedicada especialmente à minha maior incentivadora,
minha mãe, Maria Auxiliadora Gava.
E a todos os profissionais da saúde pública que vibram e lutam diariamente
por serviços de qualidade, prevenção e promoção da saúde.*

AGRADECIMENTOS

Em quatro anos (e meio) dessa jornada, muitos acontecimentos, pessoas e lugares passaram por minha vida, cada qual deixando um aprendizado. Se escritos ponto a ponto daria quase uma outra tese. Portanto deixo meu agradecimento a todos em que transitei lado a lado e compartilhei de angústias, dúvidas, descobertas e vitórias. No entanto, não poderia deixar de citar algumas pessoas e instituições que me apoiaram e me deram suporte para que eu chegasse até aqui.

De pronto, agradeço imensamente a experiência de vivenciar o enfrentamento de uma epidemia de febre amarela em 2017, que me proporcionou mergulhar em uma temática nova para mim. Essa experiência foi viabilizada pela indicação profissional do amigo Márcio Enrique de Oliveira Garcia, através do qual iniciei na vigilância epidemiológica, na Secretaria da Saúde do Município do Rio de Janeiro (SMS-RJ), muito obrigada por apresentar-me a este mundo. Agradeço à equipe da Secretaria do Estado da Saúde do Espírito Santo (SESA-ES) por me receberem e se disporem às trocas de conhecimentos e me proporcionarem vários aprendizados.

O trabalho desenvolvido e a complexidade da vigilância da febre amarela me fascinaram de tal forma, que mudei de área e projeto no doutorado instantaneamente após uma conversa apaixonante com o Dr. Enrique Vázquez, da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Este momento foi um turbilhão de emoções, em face a um trabalho intenso que estava sendo realizado no estado do Espírito Santo, à dificuldade temática em que estava envolvida no doutorado (Avaliação do Programa mais médicos em áreas indígenas), e o desespero da troca de orientador.

Não foi uma decisão fácil, especialmente pelo fato de me desvencilhar do Professor Dr. Paulo César Basta, com quem vinha trabalhando desde a iniciação científica em 2007, e que se tornou muito mais que um orientador, um professor que sentou lado a lado tantas vezes fora necessário. Um amigo, um confidente, com quem compartilhei as mais diversas incertezas acadêmicas e de vida. Agradeço-lhe Paulo, pela sementinha plantada em nossa primeira conversa quando me perguntou “você gosta da saúde pública? E da saúde indígena? [...] vamos regar essa sementinha com muito carinho! ”. E ela cresceu tanto que aqui estou, criando raízes e querendo render bons frutos!

Agradeço ao professor Dr. Luiz Antônio Bastos Camacho e a professora Dra. Ethel Leonor Noia Maciel por me acolherem nesse momento de incerteza, mas também de aventura em tornar factível algo que me encantou naquele momento, trabalhar a temática da vigilância da febre amarela. Ao professor Oswaldo (Dr. Oswaldo Gonçalves Cruz), por dar margem às

intenções de estudo e viabilizar todo o suporte estatístico possível de forma muito cuidadosa. À coordenação do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da ENSP pela concessão da bolsa de estudos e por compreender e considerar algumas intempéries dessa caminhada ao final do doutorado.

Aos profissionais incríveis que conheci nesse novo mundo (para mim) da febre amarela, proporcionado pelo trabalho de cooperação com a OPAS, com os quais aprendi muito além do que se pode mensurar e sou muito grata. Em especial os doutores Enrique Pérez Gutiérrez, Enrique Vázquez, Lenildo de Moura.

Aos amigos ENSPetaculares que desde a turma do mestrado compartilham de momentos em minha caminhada acadêmica, com especial atenção aos amigos Bárbara Cunha, Lídia Pantoja, Max Moura e Vinícius Belo, com os quais compartilhei momentos de insegurança nessa reta final do doutorado e obtive muito apoio. Assim como às amigas que a vigilância me deu, Luciana Freire, Camila Cabral Ponte, Carla de Castro, que também me apoiaram bastante nos conselhos acadêmicos.

Meu filho João eu agradeço por ter compreendido minha ausência pelas diversas vezes que necessitei dar mais atenção aos estudos e a essa pesquisa, e entre idas e vindas ao Rio de Janeiro. Minha mãe que maravilhosamente, na medida do possível, supriu minha ausência, fazendo com que eu me sentisse menos “culpada”. Minha irmã Fernanda por tê-la compartilhado enquanto mãe e avó. Ao meu parceiro João Carlos que na reta final me deu o incentivo necessário para que eu acreditasse que poderia concluir essa etapa, e me puxou muito para momentos intensos de disciplina.

E por fim, agradeço aos senhores que dispuseram de seu tempo e conhecimento para participar da banca examinadora desta tese.

“O saber contra a ignorância,

A saúde contra a doença,

A vida e a morte.

Mil reflexos da batalha permanente em que estamos todos envolvidos.”

(Oswaldo Cruz)

RESUMO

No primeiro semestre de 2017 o Brasil registrou sua maior epidemia de febre amarela (FA), nas últimas décadas, atingindo majoritariamente a região sudeste (Minas Gerais, Espírito Santo, São Paulo e Rio de Janeiro). A FA é causada pelo vírus amarílico, um flavivírus, geralmente transmitido por vetores silvestres (mosquitos *Haemagogus* e *Sabethes*). Na ocorrência do ciclo urbano, erradicado no Brasil desde a década de 40, a transmissão se dá pelo mosquito *Aedes aegypti*. Primatas não humanos são os principais hospedeiros do vírus amarílico, e constituem “sentinelas” no que tange a vigilância da FA. A maioria dos casos em humanos (40% a 65%) apresentam a forma leve ou assintomática da doença. Entretanto, 30% a 50% dos que apresentam a forma grave evoluem a óbito. Esta tese, apresentada em artigos, investigou os aspectos clínicos e epidemiológicos da epidemia de FA ocorrida em 2017 no estado do Espírito Santo (ES). Um primeiro estudo descritivo iniciado ainda em 2017, caracterizou os casos confirmados, com maior ocorrência em homens de ocupação rural e faixa de idade de 40 a 49 anos. O segundo artigo analisou a ocorrência de *clusters* espaço-temporais de casos humanos e epizootias, identificando 5 *clusters* com significância estatística em cada grupo, revelando que em algumas regiões a ocorrência de epizootias e casos em humanos foram simultâneas e que a entrada do vírus no ES se deu por duas regiões distintas, contribuindo para rápida disseminação. O terceiro artigo analisou dados clínicos e laboratoriais em uma coorte de internados com FA, com análise longitudinal que permitiu comparar os parâmetros de evolução entre óbitos e sobreviventes. Identificou a TGO, INR e BD como marcadores de maior predição para óbito por FA. Também identificou importante comprometimento renal desde o início da infecção entre os pacientes que evoluíram a óbito, e que não houve diferença no tempo entre o início dos sintomas e a internação entre quem foi a óbito ou sobreviveu. Em um quarto artigo, essa tese avaliou as ações de controle e prevenção desencadeadas no curso da epidemia no ES, nas diferentes vertentes da vigilância da FA (epidemiologia, imunização, epizootias, entomologia), assim como a incidência de EAPV de FA, destacando que o estado não era área com recomendação para vacina. Foi possível reconhecer avanços, apontar algumas medidas tardias e lacunas na vigilância que necessitam melhorias. Assim, este estudo permitiu elucidar algumas questões acerca da dinâmica da circulação da FA, evolução clínica da doença, e consolidar a vigilância da FA no ES.

Palavras-chave: Febre Amarela. Vacina contra febre amarela. Vigilância epidemiológica. Epidemias. Fatores de risco. Prognóstico.

ABSTRACT

In the first half of 2017, Brazil recorded its greatest yellow fever (YF) epidemic in recent decades, mostly affecting the Southeastern region (Minas Gerais, Espírito Santo, São Paulo and Rio de Janeiro). The YF is caused by the yellow fever virus, a flavivirus, usually transmitted by wild vectors (*Haemagogus* and *Sabethes* mosquitoes). In the occurrence of the urban cycle, eradicated in Brazil since the 1940s, the transmission occurs through the mosquito *Aedes aegypti*. Non-human primates are the main hosts of the yellow fever virus, and are “sentinels” when it comes to surveillance of YF. Most of the cases in humans (40% to 65%) have a mild or asymptomatic form of the disease. However, 30% to 50% of those who have the severe form die. This thesis, presented in articles, investigated the clinical and epidemiological aspects of the YF epidemic that occurred in 2017 in the state of Espírito Santo (ES). A first descriptive study started in 2017, characterized confirmed cases, with a higher occurrence in men of rural occupation and aged 40 to 49 years. The second article analyzed the occurrence of spatio-temporal clusters of human cases and epizootics, identifying 5 clusters with statistical significance in each group, revealing that in some regions the occurrence of epizootics and cases in humans were simultaneous and that the entry of the virus in ES took place in two distinct regions, contributing to rapid dissemination. The third article analyzed clinical and laboratory data in a cohort of inpatients with YF, with a longitudinal analysis that allowed to compare the evolution parameters between deaths and survivors. It identified AST, INR and DB as the most predictive markers for death from YF. It also identified important renal impairment since the beginning of the infection among patients who died, and that there was no difference in the time between the onset of symptoms and the hospital stay between those who died or survived. In a fourth article, this thesis evaluated the control and prevention actions triggered in the course of the epidemic in ES, in the different aspects of YF surveillance (epidemiology, immunization, epizootics, entomology), as well as the incidence of AEPV in YF, highlighting that the state was not an area with a vaccine recommendation. It was possible to recognize advances, to point out some late measures and gaps in surveillance that need improvement. Thus, this study allowed to elucidate some questions about the dynamics of YF circulation, clinical evolution of the disease, and to consolidate the surveillance of YF in ES.

Keywords: Yellow Fever. Yellow Fever Vaccine. Epidemiologic Surveillance. Epidemics. Risk Factors. Prognosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Ciclos de transmissão do vírus da febre amarela na África (A) e na América do Sul (B)	21
Figura 2.	Áreas com risco de transmissão do vírus da febre amarela na América do Sul, 2010	23
Figura 3.	Alteração da classificação de área de risco para recomendação de vacina contra febre amarela no Brasil, 2000 a 2010	24
Figura 4.	Áreas de recomendação de vacina contra febre amarela nas Américas, 2018.	25
Figura 5.	Etapas da febre amarela, com principais aspectos clínicos e laboratoriais da doença	27
Quadro 1.	Tipos mais frequentes de evento adverso grave pós-vacinação contra febre amarela de acordo com registros no Brasil (2007-2012) e registros internacionais	34
Figura 6.	Algoritmo para detecção precoce de EAPV grave pós vacinação contra febre amarela, Brasil	35
Quadro 2.	Objetivos de saúde pública e opções estratégicas para a prevenção, detecção e controle de surtos de febre amarela, por nível de risco, OMS, 2017.....	39
Quadro 3.	Estratégias de prevenção e controle da febre amarela, segundo período epidemiológico, Ministério da Saúde, Brasil, 2011	40
Figura 7.	Mapa geográfico e divisões regionais do estado do Espírito Santo	43
Sessão resultados – item 5.1		
Figura 1.	Mapa das divisões regionais e área vegetada, Espírito Santo, Brasil.....	49
Figura 2.	Fluxograma de análise dos registros de epizootias	52
Figura 3.	Diagrama de distribuição das epizootias e casos humanos de febre amarela, Espírito Santo, Brasil, 2017.....	52
Figura 4.	Distribuição dos clusters espaço-temporais das epizootias em primatas não humanos, Espírito Santo, Brasil, 2016-2017	53
Figura 5.	Distribuição dos clusters espaço-temporais dos casos humanos de febre amarela, Espírito Santo, Brasil, 2017	56
Figura 6.	Distribuição do risco relativo da ocorrência de epizootias e casos humanos de febre amarela, Espírito Santo, Brasil, 2017.....	60

Sessão resultados – item 5.2

Quadro 1.	Variáveis relativas a pessoa, tempo e apresentação clínica e laboratorial analisadas no estudo	67
Figura 1.	Gráfico de correlação entre as variáveis	68
Figura 2.	Gráficos boxplot (A) e de trajetória individual (B) das alterações dos principais exames laboratoriais realizados dos casos de febre amarela internados no HEDS, por dia de doença, segundo desfecho do caso, ES, Brasil, 2017	72

Sessão resultados – item 5.3

Figura 1.	Distribuição de epizootias e casos humanos confirmados para febre amarela, por semana epidemiológica, segundo município de ocorrência, Espírito Santo, Brasil, 2017	86
Figura 2.	Fases de implementação/ampliação da vacina contra FA, número de doses aplicadas e incidência de eventos adversos pós-vacinação (EAPV) contra FA totais e graves notificados, ES, 2017	87
Figura 3.	Mapas das coberturas vacinais dos municípios, por semana epidemiológica, ES, 2017	89
Figura 4.	Casos confirmados de febre amarela e cobertura vacinal por município, segundo a semana epidemiológica, ES, 2017	90

LISTA DE TABELAS

Sessão resultados – item 5.1

Tabela 1 - Clusters espaço-temporais das epizootias notificadas, Espírito Santo, Brasil, 2016-2017	54
Tabela 2 - Clusters espaço-temporais dos casos humanos de febre amarela, Espírito Santo, Brasil, 2017	57
Tabela 3 - Intervalo entre a ocorrência de epizootias e casos humanos, por município, Espírito Santo, Brasil, 2016/2017	58
Tabela 4 - Intervalo entre a ocorrência de epizootias e casos humanos, por cluster de epizootia, Espírito Santo, Brasil, 2016/2017	59

Sessão resultados – item 5.2

Tabela 1 - Perfil dos óbitos e sobreviventes segundo idade, sexo, tempo entre o início dos sintomas e internação, e tempo de evolução, HEDS, ES, 2017	70
Tabela 2 - Análise dos fatores clínicos e laboratoriais preditores para óbito, pelo método de equações de estimação generalizadas, dos casos de febre amarela internados no HEDS, ES, Brasil, 2017	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACRV	Área com recomendação de vacina
ASRV	Área sem recomendação de vacina
CIEVS	Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde
COE	Centro de Operações em Emergência em Saúde
FA	Febre Amarela
GAL	Gerenciador de Ambiente Laboratorial
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública
LPI	Local provável de infecção
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PEI	Programa Estadual de Imunizações
PNH	Primata não humano
PNI	Programa Nacional de Imunizações
SCIH	Serviço de Controle de Infecção Hospitalar
SESA	Secretaria do Estado da Saúde
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCUD	Termo de Compromisso de Utilização dos Dados
VFA	Vírus da febre amarela

APRESENTAÇÃO

Este estudo teve início baseado no trabalho técnico desenvolvido pela equipe do Centro de Operações em Emergências em Saúde do Estado do Espírito Santo (COE-ES), estruturado com o surgimento da epidemia de febre amarela (FA), em janeiro de 2017, junto ao qual apoiei nas investigações e análises epidemiológicas. A tese está apresentada em 05 sessões principais. A primeira composta pela introdução com panorama geral da FA e justificativas que pautaram a realização deste estudo, chamando atenção para o atual contexto epidêmico da FA no Brasil, e as contribuições deste estudo à vigilância da FA. A segunda sessão traz uma revisão de literatura aprofundando o conhecimento acerca dos eixos temáticos que envolvem a FA, com abordagem da história da FA no Brasil, a imunização contra a doença e seus eventos adversos, assim como a apresentação clínica e a vigilância epidemiológica da doença. Na terceira sessão, foram apresentados os objetivos do estudo. Na quarta sessão, os aspectos metodológicos gerais do estudo. Os métodos mais específicos de cada análise foram descritos em cada artigo, na sessão resultados, que compôs a quinta sessão dessa tese, na qual são apresentados 04 artigos que contemplam os objetivos da tese, a saber: **artigo 1** – *Yellow fever outbreak in a rural-urban mixed community of Espírito Santo, Brazil: epidemiological aspects* (Surto de febre amarela em uma comunidade mista urbano-rural do Espírito Santo, Brasil: aspectos epidemiológicos) - que descreve a distribuição e características dos casos, publicado na Revista da OPAS; **artigo 2** – Distribuição espaço-temporal de epizootias e casos de febre amarela durante a epidemia no estado do Espírito Santo, Brasil, 2017 – que realiza análise espacial e temporal da ocorrência dos casos, com identificação de *clusters* em humanos e primatas não humanos; **artigo 3** – Modelo prognóstico para óbito por febre amarela: avaliação dos dados clínico-laboratoriais de uma coorte da epidemia de 2017 no Brasil – que compara a apresentação e evolução clínica entre os casos que evoluíram a óbito e os sobreviventes, em uma coorte de internados, com dados longitudinais de exames laboratoriais; e, **artigo 4** - Avaliação das ações de vigilância no controle e prevenção na epidemia de febre amarela de 2017, em área previamente indene à circulação viral, Espírito Santo, Brasil – que avalia as medidas implementadas pela vigilância da FA do ES durante a epidemia, em especial à implementação da vacinação contra FA, dado que não havia uso desse imunobiológico na rotina de vacinação. Posteriormente, na tese, estão apresentadas as considerações finais do estudo desenvolvido, as referências bibliográficas utilizadas, seguido dos ANEXOS e APÊNDICES.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
2	REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1	ETIOLOGIA DA FEBRE AMARELA.....	20
2.2	APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA FEBRE AMARELA.....	27
2.3	IMUNIZAÇÃO E EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO	29
2.3.1	A Vacina contra febre amarela e recomendação	29
2.3.2	Contraindicações preexistentes para vacina contra FA	32
2.3.3	Eventos Adversos Pós-Vacinação (EAPV)	33
2.4	VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA FEBRE AMARELA.....	37
3	OBJETIVOS	43
3.1	OBJETIVO GERAL.....	43
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	43
4	METODOLOGIA	44
4.1	POPULAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO.....	44
4.2	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	44
4.3	FONTES DE DADOS.....	45
4.4	VARIÁVEIS DE ESTUDO	45
4.5	TIPOS DE ESTUDO E ANÁLISE DOS DADOS.....	46
4.6	ASPECTOS ÉTICOS.....	46
5	RESULTADOS	48
5.1	DISTRIBUIÇÃO ESPAÇO-TEMPORAL DAS EPIZOOTIAS E CASOS HUMANOS DE FEBRE AMARELA, DURANTE EPIDEMIA NO ESPÍRITO SANTO, SUDESTE DO BRASIL, 2017.....	49
5.2	MODELO PROGNÓSTICO PARA ÓBITO POR FEBRE AMARELA: AVALIAÇÃO DOS DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS DE UMA COORTE DA EPIDEMIA DE 2017 NO BRASIL	66
5.3	AVALIAÇÃO DAS AÇÕES DE VIGILÂNCIA NO CONTROLE E PREVENÇÃO NA EPIDEMIA DE FEBRE AMARELA DE 2017, EM ÁREA PREVIAMENTE INDENE À CIRCULAÇÃO VIRAL, ESPÍRITO SANTO, BRASIL.	80
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	98
	REFERÊNCIAS	99
	ANEXO I – FLUXOGRAMA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS CASOS DE FEBRE AMARELA, SESA-ES, 2017	106

ANEXO II – FICHA DE INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR PARA OS CASOS DE FEBRE AMARELA, SESA-ES, 2017	107
APÊNDICE I – PARÂMETROS DOS EXAMES LABORATORIAIS ANALISADOS.....	112
APÊNDICE II – ARTIGO PUBLICADO	113
APÊNDICE III - TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DOS DADOS.....	122

1 INTRODUÇÃO

A febre amarela (FA) é uma doença febril aguda, de grande importância clínica e epidemiológica. Trata-se de uma arbovirose, com agente etiológico pertencente ao gênero *Flavivirus*, transmitida por mosquitos infectados, de interesse internacional, objeto da atenção do Regulamento Sanitário Internacional (*IHR - International Health Regulations*) e responsável pelos maiores quadros epidêmicos no início do século XIX nas Américas e na África (MONATH, 2001; WHO, 2007).

A febre amarela é endêmica em algumas regiões da África e da América do Sul, com ocorrência de cerca de 200.000 casos por ano. O vírus amarílico possui dois ciclos de transmissão - silvestre e urbano - podendo em algumas regiões, haver transmissão do vírus em um ciclo intermediário (BRASIL, 2017a; FRANCO, 1969; JENTES et al., 2011; MONATH, 2001; MONATH; VASCONCELOS, 2015). O ciclo silvestre da doença tem como principal hospedeiro os primatas não humanos (PNH) e a transmissão ocorre por meio dos mosquitos de hábitos silvestres, dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes*. Neste cenário, o homem é tido como hospedeiro acidental. Já no ciclo urbano, a transmissão do vírus ocorre por meio do espécime *Aedes aegypti* e o homem é o hospedeiro amplificador principal (BRASIL, 2017a; CÂMARA et al., 2011; JENTES et al., 2011; PRATA, 2000). No período de 1985 a 2004, o Brasil foi o terceiro país Sul Americano com maior acúmulo da doença (n=539) (PAHO, 2005).

A ocorrência da doença próxima a grandes centros urbanos nas Américas preocupa quanto ao risco de (re)urbanização de seu ciclo de transmissão, dado a grande presença do vetor urbano *Aedes aegypti* e a suscetibilidade da população humana ao vírus em áreas onde a vacina ainda não é recomendada (CAVALCANTE; TAUIL, 2017; COUTO-LIMA et al., 2017; GARDNER; RYMAN, 2010; PAHO/WHO; MITCHELL, [s.d.]), conforme ocorreu no Paraguai em 2008 (PAHO/WHO; MITCHELL, [s.d.]). Woodall & Yuill (2016) ressaltaram que, onde a dengue é endêmica, há sempre risco da transmissão da FA pelo vetor urbano *Aedes aegypti*.

No Brasil, desde 1942, não há registro da doença pelo ciclo urbano (PRATA, 2000). Mas, a partir dos anos 2000, observou-se expansão da circulação do vírus amarílico para áreas fora da região Amazônica e que por longo período eram silenciosas, embora as evidências sejam de manutenção do ciclo de transmissão silvestre (BRASIL, 2017a; ROMANO et al., 2011). A transmissão pelo ciclo urbano resultaria em epidemias ainda maiores, como observado na África (GARDNER; RYMAN, 2010; WHO, 2017a, 2017b).

As manifestações clínicas da FA geralmente são brandas, sendo a maioria dos casos assintomática (40% a 65%). Porém, em aproximadamente 15% a 25% das situações, há evolução para forma grave da doença, podendo ocorrer hemorragias, icterícia, insuficiência renal e outros sinais e sintomas. Nesses casos, a letalidade pode chegar a 50% (BRASIL, 2018; MONATH, 2001; MONATH; CETRON, 2002; PAHO, 2005).

A principal e mais eficaz forma de prevenção contra a FA é a vacina de vírus atenuado (BARNETT, 2007a; JENTES et al., 2011), que, no Brasil, é utilizada desde 1937 (TAUIL, 2010). A vacina contra FA é recomendada aos indivíduos a partir dos nove meses de idade, que residam em ou se desloquem para áreas de risco ou áreas com recomendação de vacina (ACRV), definidas por áreas endêmicas e/ou de transição da circulação do vírus amarelo (BRASIL, 2018). As vigilâncias entomológica e epizootica também desenvolvem papéis fundamentais no controle e prevenção do acometimento da FA em humanos (ALMEIDA et al., 2014; COSTA et al., 2011).

Em dezembro de 2016 e no primeiro semestre de 2017 o Brasil registrou a maior epidemia da doença em muitas décadas (BRASIL, 2017d; COSTA et al., 2011; FRANCO, 1969), atingindo principalmente a região Sudeste do país. O estado do Espírito Santo (ES) concentrou 1/3 dos casos confirmados nesse período. O ES, que somente tinha registro de casos autóctones datados da década de 30 (SOPER, 1937; SOPER et al., 1933), era considerado área indene à febre amarela, não sendo portanto ACRV. Sabe-se que além da relação vírus-vetor-hospedeiro, há também influências ambientais determinantes para sustentabilidade de propagação e transmissão do vírus da FA, e o ES é um estado com forte presença de mata atlântica.

Diante deste cenário, diversas ações de vigilância e controle tiveram que ser implantadas em resposta à emergência em saúde pública. Algumas características na dinâmica e apresentação da doença e circulação do vírus no estado chamaram atenção, como a ocorrência de transmissão em área litorânea do estado, casos humanos confirmados em área urbana e importante acometimento de primatas não humanos do gênero *Callithrix* (saguís) na região metropolitana de Vitória. Isto levanta a necessidade de estudar mais profundamente a ecoepidemiologia da doença no estado e documentar analiticamente a dinâmica da epidemia vivenciada. Neste processo é importante documentar também as formas clínicas e a evolução dos casos, assim como as ações de enfrentamento tomadas pela vigilância em saúde. Assim, espera-se que os resultados apresentados nessa tese possam guiar a preparação das áreas afetadas e das regiões do país consideradas indenidas

para o controle da febre amarela de transmissão silvestre e para redução do risco de reurbanização do seu ciclo.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ETIOLOGIA DA FEBRE AMARELA

O vírus da febre amarela (VFA) tem origem africana, com manifestações anterior ao ano 1500, tendo sido o primeiro vírus de importância para a saúde pública reconhecido como doença humana (BARRETT; MONATH, 2003). Todavia, há registros indicando a ocorrência de febre amarela nas Américas, mais precisamente no México, antes da migração dos espanhóis. Em tais registros, encontra-se uma doença denominada “*xekik*” (“vômito de sangue”) pelos povos maias, a qual provinha das selvas. O registro do jesuíta Raymond Bréton, por exemplo, em 1635, estabeleceu a relação entre a região de mata e a febre amarela, tendo relatado “*à medida que cortavam os bosques, a terra arrojava seu veneno*”, o que, aparentemente, caracteriza o ciclo silvestre da doença (FRANCO, 1969).

No Brasil, a primeira epidemia da doença oficialmente registrada data de 1685, ocorrida em Recife, Pernambuco (FRANCO, 1969). Em 1800, Carlos Finlay, um cientista cubano, atribuiu a transmissão do vírus amarílico aos mosquitos e posteriormente foi confirmado que a transmissão aos humanos se dava por meio do *Aedes aegypti*. O isolamento do vírus somente se deu em 1927 (BARNETT, 2007a; GARDNER; RYMAN, 2010; THEILER; SMITH, 1937).

O vírus amarílico é um arbovírus do gênero *Flavivirus* (família *Flaviviridae*), de RNA de cadeia simples (BARRETT; MONATH, 2003; GARDNER; RYMAN, 2010; MONATH, 2001), porém com complexa interação vírus-célula, que capacita o vírus antagonizar ou contornar as respostas antivirais do organismo (GARDNER; RYMAN, 2010).

Com o isolamento do vírus da febre amarela em 1930, foi possível produzir a vacina de vírus atenuado procedente da amostra africana Asibi em 1937 (cepa 17D) (BARNETT, 2007a; GARDNER; RYMAN, 2010; MONATH, 2001). Desde então o Brasil utiliza a vacina, da subcepa 17DD, que é produzida pelo Laboratório Bio-Manguinhos, da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz/Ministério da Saúde) (MARTINS et al., 2013; TAUILL, 2010)

A transmissão do vírus amarílico se dá em área tropical e subtropical, atingindo quase que exclusivamente a África e América do Sul. Desde 1905 não havia registro de circulação do VFA fora dessas regiões (BARNETT, 2007a; BARRETT; MONATH, 2003; GARDNER; RYMAN, 2010). Porém, em 2016 foi registrado o primeiro caso de febre amarela [importado de Angola] na China, que foi a óbito rapidamente, o que gerou um grande alerta, dado que a população asiática é extremamente suscetível (CHEN et al., 2016). A África concentra mais de 90% dos casos

notificados anualmente (BARNETT, 2007a; VASCONCELOS, 2003). Essa alta concentração se deve ao fato de no continente Africano a transmissão ser majoritariamente pelo ciclo urbano e à uma política de imunização que não é tão fortalecida como é na América do Sul (MONATH, 2006; MONATH; CETRON, 2002).

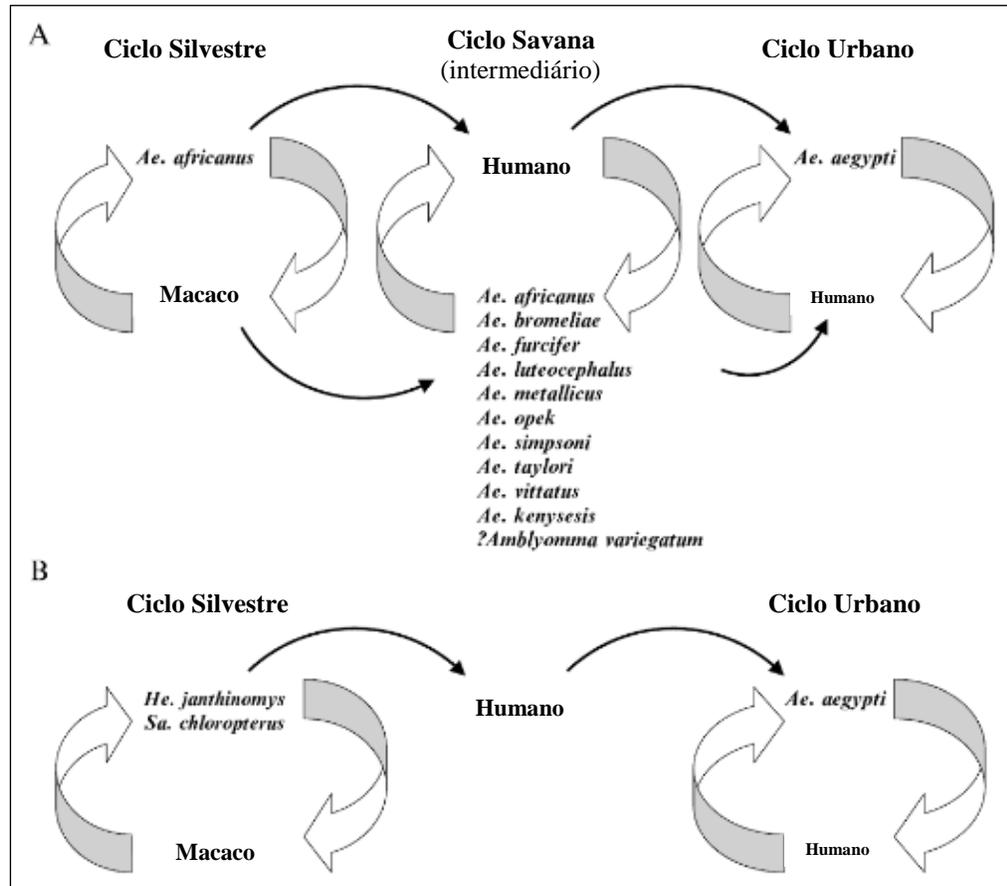
Os principais agentes envolvidos no ciclo de transmissão do VFA são os mosquitos, os primatas não-humanos (PNH) – macacos - e os humanos. Os mosquitos são considerados reservatórios do agente infeccioso, enquanto os PNH, quando no período de viremia, são considerados hospedeiros amplificadores na propagação do vírus (BARRETT; MONATH, 2003; BRASIL, 2017a). Como já mencionado, há dois principais ciclos de transmissão da FA, que diferem em função dos vetores e dos hospedeiros envolvidos. Sob aspectos clínico, etiológico e fisiopatológico, a doença é a mesma, independentemente do ciclo de transmissão (BARRETT; MONATH, 2003; CAVALCANTE; TAUIL, 2017; GARDNER; RYMAN, 2010).

No ciclo silvestre, os vetores são mosquitos de espécies selvagens, que na África são representados pelo *Ae africanus*, enquanto na América do Sul são pelos os *Haemagogus* spp e *Sabethes* spp (Figura 1). Neste caso, a circulação do vírus se dá entre os vetores e os PNH e, o homem torna-se hospedeiro acidental, geralmente ao adentrar regiões de mata (BARRETT; MONATH, 2003; BRASIL, 2017a; JENTES et al., 2011; TAUIL, 2010). No Brasil, a principal espécie responsável pela manutenção e transmissão do VFA em ambiente silvestre é *Haemagogus janthinomys*, de hábito diurno, que vive na copa das árvores e por vezes desce ao solo (ABREU et al., 2019; VASCONCELOS, 2003).

No ciclo urbano da FA a transmissão do VFA se dá entre mosquitos urbanizados, geralmente da espécie *Ae aegypti*, e humanos. Não é descrita a participação de PNH no ciclo urbano. Na África ocorre ainda um terceiro ciclo de transmissão da FA, o ciclo intermediário, nas regiões de savana úmida (Figura 1) (BARRETT; MONATH, 2003; MONATH, 2006; WHO, 2017a). O *Ae albopictus* pode representar o ciclo intermediário na América do Sul uma vez que permeia os dois ambientes, urbano e silvestre, e é suscetível à infecção pelo VFA, assim como outros arbovírus. Até então não havia registro de ter sido encontrado infectado na natureza, e sua competência real de transmissão do vírus amarelo não era conhecida (CARVALHO; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA; BRAGA, 2014; GOMES et al., 1999; TAUIL, 2010). Porém, estudos desencadeados no cenário epidêmico da FA ocorrido no Brasil entre 2016 e 2018,

comprovaram alta competência na transmissibilidade do vírus pelo *Ae albopictus* (COUTO-LIMA et al., 2017; PEREIRA DOS SANTOS et al., 2018).

Figura 1. Ciclos de transmissão do vírus da febre amarela na África (A) e na América do Sul (B).



Fonte: Adaptado de Barrett & Monath. Epidemiology and ecology of yellow fever virus. 294p (2003).

A vigilância de adoecimento e morte de PNH (vigilância das epizootias) tem como uma das principais funções monitorar o risco de transmissão do vírus amarílico aos humanos, uma vez que os macacos, geralmente, são os primeiros acometidos pela doença, servindo de alerta para rápida implementação das estratégias de prevenção (ALMEIDA et al., 2014; ROMANO et al., 2011). Os gêneros de macacos reconhecidamente mais acometidos pelo VFA na América são os *Allouatta*, *Cebus*, *Atelles* e *Callithrix* (TAUIL, 2010; VASCONCELOS, 2003).

É importante ressaltar que o período entre a infecção do mosquito pelo VFA, por meio da picada ao primata infectado, até tornar-se infeccioso, ou seja, poder transmitir o vírus através de sua picada a outros primatas, pode durar de uma a duas semanas aproximadamente (BARRETT; MONATH, 2003; PAHO, 2005). Outra forma importante de manutenção do VFA circulante que

tem sido considerada é a transmissão transovariana (DUTARY; LEDUC, 1981; ROSEN, 1981; VASCONCELOS, 2003), o que torna ainda mais complexa a vigilância e controle da circulação do vírus amarílico.

No Brasil, até então, somente as regiões Norte e Centro-Oeste, e parte do Maranhão, eram consideradas áreas endêmicas da FA (BRASIL, 2017a; CÂMARA et al., 2011; JENTES et al., 2011). Mas, de 2000 a 2010 houve importante expansão da circulação do VFA no Brasil, com 80,6% dos casos registrados fora da região amazônica (ROMANO et al., 2011). Em 2010, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou um mapa de risco de transmissão do VFA (JENTES et al., 2011). Nessa revisão, o Paraguai e quase toda a região Sul do Brasil (locais onde houve surto da doença em 2008), assim como parte da Argentina (região de divisa) foram definidos como áreas de transição. E, quase toda a região litorânea do Brasil permaneceu como área indene à circulação do vírus, indicando risco zero de transmissão da doença (Figura 2).

Anteriormente, o Ministério da Saúde adotava os critérios de classificação em “área endêmica”, “área de transição”, “área de risco potencial” e “área livre” para fins de designar a recomendação de vacinação ou não da população residente e/ou viajante. A partir de 2008 essa classificação foi redefinida por “área com recomendação para vacina” (ACRV) e “área sem recomendação para vacina” (ASRV) (BRASIL, 2017a). O estado do ES, em 2003, considerando a classificação anterior, teve sua região norte e alguns municípios divisa com Minas Gerais classificados como “área de risco potencial”, conforme observado na figura 3, assim como o Sul da Bahia. E, em curto período de tempo, essas áreas voltaram a ser consideradas indenas à circulação do vírus amarílico (ROMANO et al., 2014).

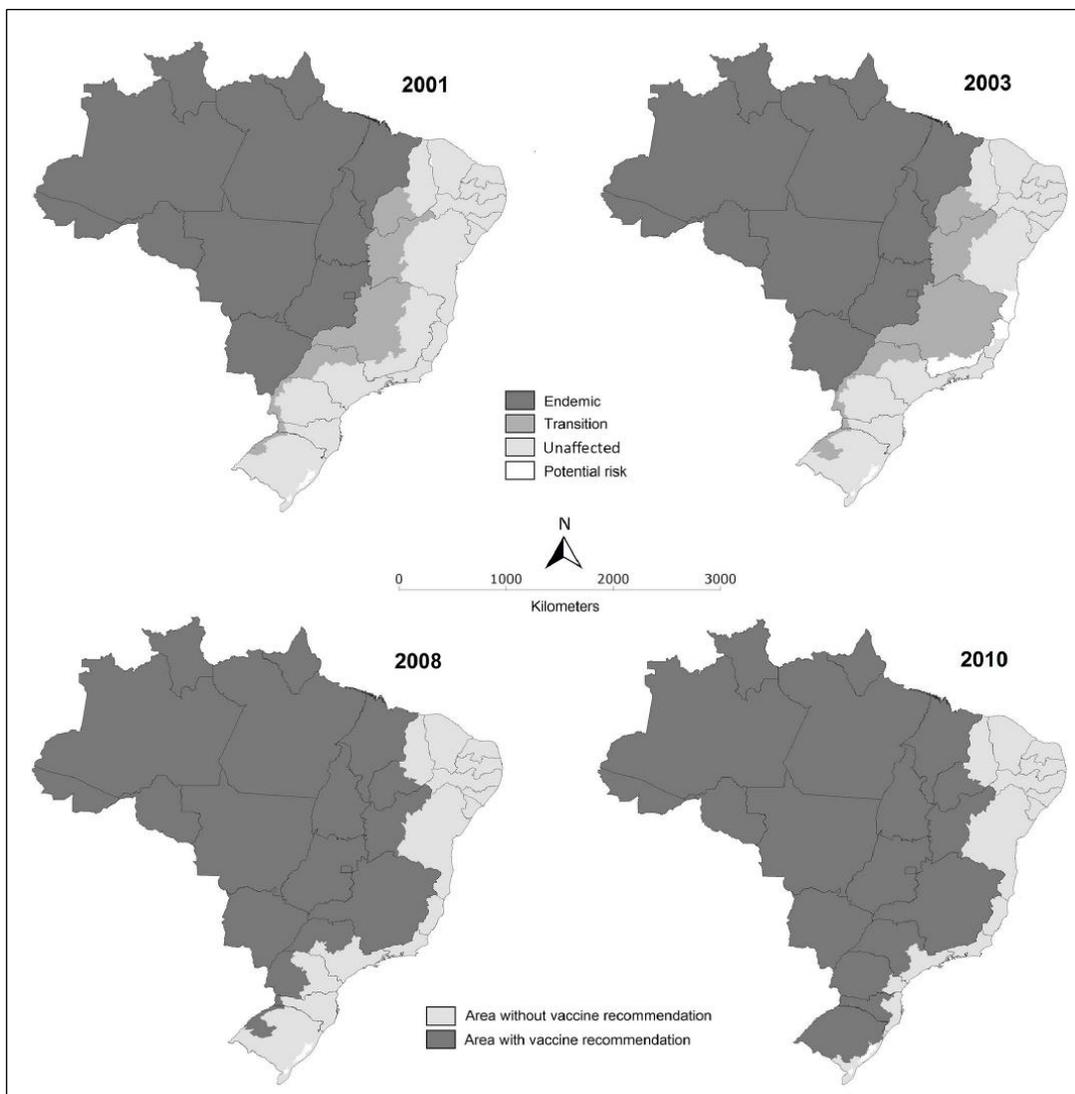
Em 2017, devido aos surtos em locais até então livres da circulação viral, as ACRV foram revistas, abrangendo o Espírito Santo e algumas regiões de São Paulo, Rio de Janeiro, Sul da Bahia e região litorânea do Sul do Brasil, onde não havia recomendação para vacinação contra febre amarela. Essas áreas foram atualizadas inclusive nas recomendações da OMS (Figura 4). Ao final de 2019, a recomendação de vacinação de rotina contra febre amarela foi estendida a todo território brasileiro e sua implementação nos estados da região nordeste (além do Maranhão e Bahia) está planejada para 2020.

Figura 2. Áreas com risco de transmissão do vírus da febre amarela na América do Sul, 2010.



Fonte: JENTES, ES et al. The revised global yellow fever risk map and recommendations for vaccination, 2010 (2011)

Figura 3. Alteração da classificação de área de risco para recomendação de vacina contra febre amarela no Brasil, 2000 a 2010.



Fonte: ROMANO, et al. Yellow Fever Outbreaks in Unvaccinated Populations, Brazil, 2008–2009 [2014]

Figura 4. Áreas de recomendação de vacina contra febre amarela nas Américas, 2018.



Fonte: Grupo de trabalho da OMS de risco geográfico para febre amarela. Atualizado em agosto/2018.

2.2 APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA FEBRE AMARELA

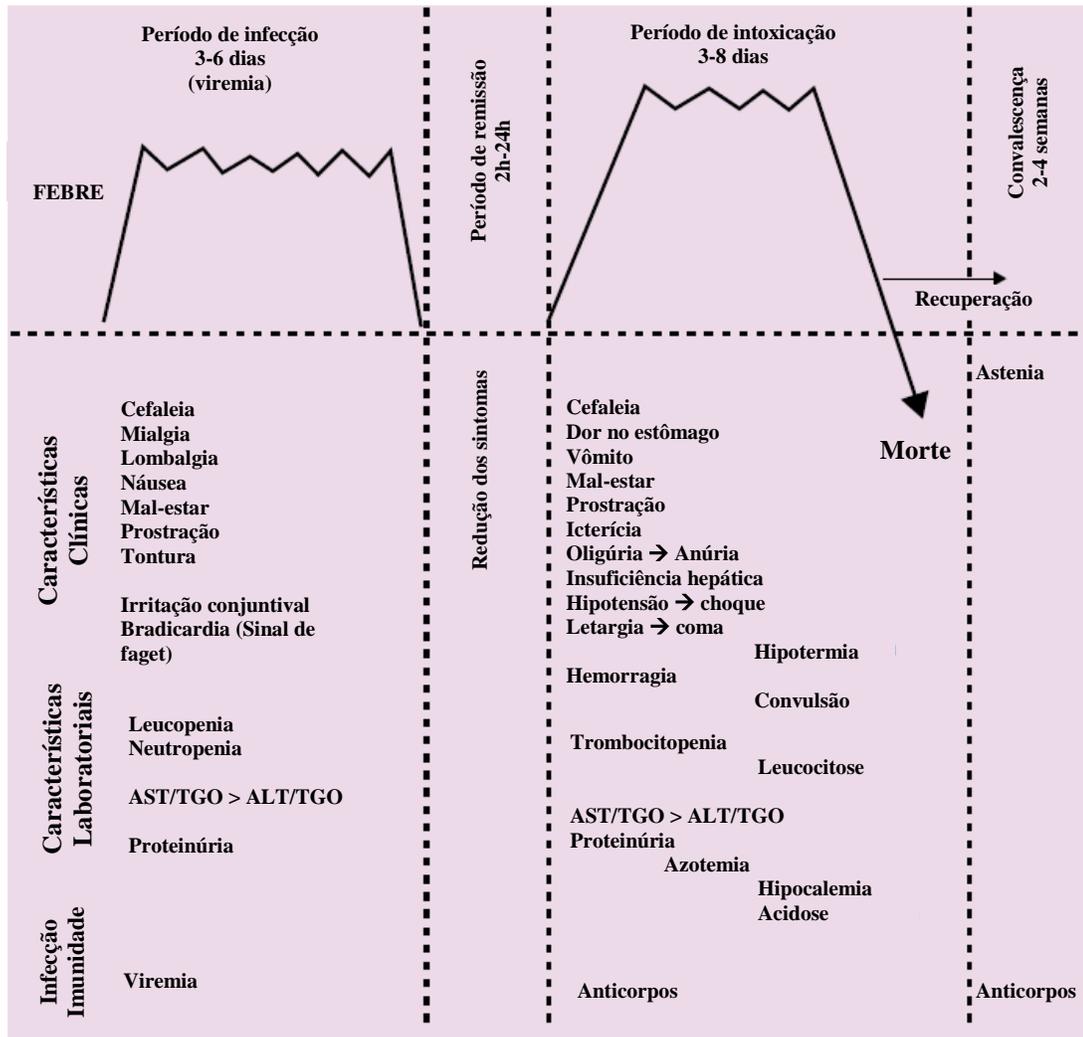
O vírus da FA tem propriedades viscerotrópicas e promove lesão hepática, cardíaca, renal e esplênica, levando a quadro de hemorragia e choque (MONATH, 2001, 2006; VASCONCELOS, 2003). O período de incubação da doença no humano após a picada do mosquito infectado é de três a seis dias e a maioria dos casos (40 a 65%) apresenta a forma assintomática da doença (BARNETT, 2007a; BARRETT; MONATH, 2003; GERSHMAN; STAPLES, 2017; MONATH, 2001; PAHO, 2005).

Na apresentação clássica, a FA é caracterizada por três fases: período de infecção ou viremia, período de remissão, e período de intoxicação (Figura 5). A manifestação clínica da doença, quando na sua forma leve ou moderada, pode ser confundida com outras doenças infecciosas como dengue, malária e hepatites virais, entre outras. A fase de infecção da doença é caracterizada por início abrupto dos sintomas, com febre alta ($>39^{\circ}\text{C}$), calafrios, cefaleia, náuseas e tontura, muitas vezes acompanhados de dor em região lombar, mialgia, artralgia e astenia. O sinal de Faget (temperatura alta e pulso lento) também pode estar presente (BARNETT, 2007a; MONATH, 2001; PAHO, 2005; VASCONCELOS, 2003).

Na fase de remissão da doença o paciente apresenta melhora. Aproximadamente 15% dos pacientes, após sinais de melhora, entram na fase toxêmica da doença, com quadro de insuficiência hepatorenal, apresentando icterícia, oligúria, anúria, albuminúria e manifestações hemorrágicas (BARNETT, 2007a; BRASIL, 2017a; GERSHMAN; STAPLES, 2017; MONATH, 2001; PAHO, 2005; VASCONCELOS, 2003). Dentre as manifestações hemorrágicas presentes, as mais comuns são epistaxe, gengivorragia, hematêmese e melena, sendo a hematêmese fortemente presente em casos graves (JONES; WILSON, 1972; MONATH, 2001). O aparecimento de icterícia depende do aumento na concentração da bilirrubina (TUBOI et al., 2007).

As principais alterações laboratoriais durante a infecção são leucopenia com neutropenia elevação dos níveis de transaminases e albuminúria (BARNETT, 2007a; MONATH, 2001; PAHO, 2005). Em relação às transaminases, é característica a concentração da TGO (transaminase glutâmico-oxalacética) – ou AST (*aspartate aminotransferase*) - exceder a TGP (transaminase glutâmico-pirúvica) – ou ALT (*alanine aminotransferase*), possivelmente por lesões dos músculos (FRANCIS et al., 1972; MONATH, 2001), dado que a TGO não é exclusiva do fígado (SBRANA et al., 2006; TESH et al., 2001).

Figura 5. Etapas da febre amarela, com principais aspectos clínicos e laboratoriais da doença.



Fonte: [Traduzido e adaptado] MONATH. Yellow Fever: an update [2001]

Um estudo experimental com inoculação do vírus amarelo em hamsters (*Mesocricetus auratus*), que reproduz em características fisiopatológicas, clínicas e laboratoriais semelhantes às da infecção em humanos, mostrou que no segundo dia após infecção já é possível detectar alterações em hepatócitos, principais células do fígado capazes de produzir proteínas (SBRANA et al., 2006; TESH et al., 2001; XIAO et al., 2001).

A partir do terceiro dia de doença as alterações tornam-se mais evidentes, já com presença de infiltrado de células inflamatórias, necrose e esteatose inicial (XIAO et al., 2001). Estas informações coincidem com o pico de viremia. A partir do quarto dia após infecção há aumento considerável das transaminases (TGP/TGP), atingindo o pico entre o quinto e sexto dia de infecção.

Entre os sobreviventes, no nono dia após infecção a maioria dos hepatócitos encontram-se normalizados (SBRANA et al., 2006; TESH et al., 2001). No entanto a função hepática pode levar dois meses ou mais para retornar a níveis normais (MONATH, 2001).

No homem, altos níveis de viremia podem ser detectados em até dois dias após infecção nos casos leves e em cinco a sete dias em manifestação de forma grave da doença. A letalidade global da FA varia de 5% a 10%, mas essa baixa taxa quase não é observada uma vez que o sistema de saúde capta em sua maioria os casos mais graves, nos quais a letalidade chega a 50% (20% a 50%) (JOHANSSON; VASCONCELOS; STAPLES, 2014; VASCONCELOS, 2003). Geralmente, de sete a dez dias após o início dos sintomas, pacientes com quadro grave de FA apresentam agitação, acidose metabólica, hipercalemia, hipoglicemia e hipotermia. A hipotensão também é relatada, no entanto de difícil observação dado reposição de fluidos e drogas vasopressoras (Figura 5) (MONATH, 2001).

O diagnóstico específico para FA se dá através dos exames RT-PCR (sigla do inglês que significa reação em cadeia da polimerase); pesquisa de anticorpos IgM (ELISA); isolamento viral; e método de imuno-histoquímica. Dentre os casos característicos, faz-se importante também o diagnóstico diferencial com leptospirose, malária grave, dengue grave e hepatites virais (especialmente as formas fulminantes B e D) (PAHO, 2005).

Não há tratamento antiviral contra o VFA. Há recomendação pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) para manutenção da nutrição e prevenção da hipoglicemia; tratamento de hipotensão com drogas vasoativas; administração de oxigênio; correção da acidose metabólica; tratamento de sangramento com plasma fresco congelado; diálise se indicado por insuficiência renal; e tratamento de infecções secundárias com antibióticos (GERSHMAN; STAPLES, 2017; MONATH, 2001; PAHO, 2005). Vale ressaltar que, ao contrário da dengue grave, pacientes com febre amarela não respondem drasticamente à reposição do fluido, indicando a natureza irreversível das alterações fisiopatológicas que o VFA pode provocar (MONATH, 2001).

2.3 IMUNIZAÇÃO E EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO

2.3.1 A Vacina contra febre amarela e recomendação

A vacina contra a febre amarela é utilizada há mais de 80 anos (desenvolvida na década de 1930), derivada do vírus original isolado em um paciente (Asibi) de Gana, país da África, em 1927

(THEILER; SMITH, 1937). Trata-se de uma vacina de vírus vivo atenuado, que é produzida a partir de duas cepas distintas, 17D e 17DD, ambas igualmente capazes de promover imunidade contínua, resultando em uma vacina altamente segura e eficaz (GERSHMAN; STAPLES, 2017; JENTES et al., 2011; MARTINS et al., 2013; MONATH, 2006; MONATH; CETRON, 2002; PAHO, 2005). No Brasil, a vacina produzida e utilizada é a derivada da cepa 17DD (MARTINS et al., 2013).

Nos últimos anos foram relatadas limitações de suprimento da vacina contra FA mediante ampliação das áreas com recomendação da imunização, com aumento da demanda. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2001 a demanda global do imunobiológico era de 20 milhões de doses, e dez anos depois de 90 milhões (WHO, 2017a). Neste período havia apenas três produtores da vacina contra FA reconhecidos oficialmente pela OMS: Bio-Manguinhos (Brasil), Sanofi-Pasteur (França) e Instituto Pasteur, em Dakar (Senegal) (MARTINS et al., 2013; MONATH, 2001). Porém, em 2016 com aumento da demanda superior à capacidade de produção e distribuição para controle e interrupção da ocorrência de casos de FA, foi necessário coordenar uma forte colaboração entre os fabricantes e suporte da GAVI (Organização internacional de Aliança Global de Vacinas) (WHO, 2017a).

A recomendação da vacina FA é baseada no risco geográfico por meio da detecção de circulação viral, vetores, epizootias e caracterização desses itens em regiões justapostas às áreas endêmicas (MONATH, 2006; ROMANO et al., 2014). Em regiões com recomendação para vacina, a indicação varia a partir dos 9 ou 12 meses de idade, a depender da política adotada no país, em dose única (GERSHMAN; STAPLES, 2017; PAHO, 2005; WHO, 2017a). No Brasil recomenda-se vacinação a partir dos nove meses de idade (BRASIL, 2017a), e, como em outros países, havia a recomendação de em casos de surtos e epidemia da doença avaliar a administração da vacina a partir dos 6 meses de idade (BRASIL, 2017b; PAHO, 2005). Até abril de 2017, o Brasil mantinha a prática da dose de reforço aos quatro anos de idade, e em intervalos a cada 10 anos. Estas recomendações foram alteradas, em consonância com a política da OMS, para dose única, suspendendo-se também a vacinação inicial em crianças de seis a oito meses (BRASIL, 2017e). Já em dezembro de 2019, o MS voltou a recomendar o uma dose de reforço aos quatro anos de idade a partir de 2020 (BRASIL, 2019b).

Em relação aos viajantes para áreas de risco, até 2016, ainda que os países recomendassem a dose única da vacina, a certificação internacional de vacinação mantinha a indicação de reforço

a cada 10 anos, atendendo ao RSI (WHO, 2007). No entanto, a partir de julho de 2016, ficou estabelecido que o certificado internacional de vacinação completo teria validade por toda a vida, dispensando o reforço para casos com mais de 10 anos de tempo decorrido desde a administração da vacina contra FA (GERSHMAN; STAPLES, 2017), salvo os casos a seguir:

- Mulheres que foram vacinadas pela primeira vez quando grávidas devem receber uma dose adicional da vacina contra FA antes de exposição à área de risco.
- Pessoas que receberam transplante de células estaminais hematopoiéticas depois de receberem uma dose de vacina contra FA devem ser revacinadas antes de exposição à área de risco, desde que sejam suficientemente imunocompetentes para serem vacinadas com segurança.
- Pessoas infectadas pelo HIV quando receberam a vacina contra FA devem receber uma dose a cada 10 anos se continuarem a correr risco de infecção.

Na recomendação também é feita ressalva de se considerar uma dose reforço aos viajantes com mais de 10 anos transcorridos desde a última dose se forem se expor a áreas superendêmicas ou a regiões em situações de surto.

A produção de níveis adequados de anticorpos protetores se dá 10 dias após vacinação em 90% dos indivíduos, alcançando 99% deles em até 30 dias após a vacinação (MONATH, 2001; MONATH; CETRON, 2002). No que se refere à duração da imunidade conferida com a vacina contra o VFA, os estudos disponíveis são unânimes em afirmar a eficácia da proteção em até 10 anos transcorridos, entretanto divergem na garantia de resposta imune após esse período (CAMACHO; COL, 2014; GOTUZZO; CÓRDOVA; YACTAYO, 2013; MIYAJI et al., 2017; POLAND et al., 1981).

Diante da expansão da circulação do VFA, principalmente na América do Sul (ALMEIDA et al., 2014; COUTO-LIMA et al., 2017; PAHO/WHO; MITCHELL, [s.d.]; ROMANO et al., 2011, 2014; WHO, 2017b), grandes campanhas de vacinação em massa contra a febre amarela tem sido promovidas em caráter de bloqueio e prevenção, o que segundo alguns autores pode elevar as chances de EAPV (MASSAD et al., 2005; MONATH, 2006; TAUIL, 2010). No entanto, o questionamento sobre a avaliação de risco e prevenção contra FA e vacinação em larga escala tem sido retomada pelos cientistas (CAVALCANTE; TAUIL, 2017; GERSHMAN; STAPLES, 2017; MONATH, 2006).

Em 2010, Tauil elencou os principais argumentos dos cientistas que defendem a expansão da vacinação a todo o território brasileiro (TAUIL, 2010):

- Que se evite recomendação de vacinação em áreas em que a vacinação ainda não é rotina somente após registro de casos e óbitos.
- Pela necessidade de reduzir o risco de transmissão urbana da doença, tendo em vista a imensa dispersão do *Ae. aegypti* e do *Ae. albopictus* e o recente episódio ocorrido no Paraguai.
- A escassez da vacina FA na necessidade de vacinar, de urgência, populações de grandes centros urbanos, no caso de novos surtos e/ou epidemias.
- A dificuldade da vacinação oportuna (10 dias antes da viagem) de turistas e migrantes para as áreas com circulação viral.
- O registro de ocorrência de eventos adversos graves associados à vacina em campanhas de vacinação em massa, quando milhares de pessoas demandam, num curto espaço de tempo, unidades de vacinação e, muitas vezes as contraindicações não são respeitadas.

2.3.2 **Contraindicações preexistentes para vacina contra FA**

A vacina contra FA, como já citado, é extremamente segura, porém, por ser elaborada com o vírus atenuado, possui contraindicações que devem ser consideradas antes da vacinação (BRASIL, 2014a; GERSHMAN; STAPLES, 2017; MONATH; CETRON, 2002):

- Crianças menores de seis meses de idade.
- Pacientes com imunodepressão de qualquer natureza.
- Pacientes infectados pelo HIV com imunossupressão grave, com a contagem de células CD4 menor que 200 células/mm³ ou correspondência a menos de 15% do total de linfócitos para crianças menores de seis anos.
- Pacientes em tratamento com drogas imunossupressoras (corticosteroides, quimioterapia, imunomoduladores ou radioterapia). O tratamento com corticosteroide com curta duração (menor que duas semanas) e/ou com doses inferiores a 10 mg não constitui contraindicação.
- Pacientes submetidos a transplante de órgãos.
- Pacientes com imunodeficiência primária.
- 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 (miastenia gravis, timoma, casos de ausência de timo ou remoção cirúrgica).
- Gestantes. A administração deve ser analisada caso a caso na vigência de surtos.

Em relação à vacinação em gestantes, ainda não há muita clareza da sua segurança. No entanto, estudos relatam não haver aumento no risco de alterações morfológicas fetais com a administração da vacina no primeiro trimestre (CAVALCANTI et al., 2007; NASIDI et al., 1993; ROBERT et al., 1999).

2.3.3 Eventos Adversos Pós-Vacinação (EAPV)

O Ministério da Saúde classifica os eventos adversos pós vacinação em graves e não graves, de acordo com a reação apresentada (BRASIL, 2014a), classificando-os como eventos adversos graves se:

- Requerem hospitalização por pelo menos 24 horas ou prolongamento de hospitalização já existente.
- Causam disfunção significativa ou incapacidade persistente (sequela).
- Resultem em anomalia congênita.
- Levam a risco de morte (ou seja, induzem à necessidade de uma intervenção clínica imediata para evitar o óbito).
- Causam o óbito.

No caso da vacina contra a FA, cuja aplicação é por via subcutânea, as manifestações sistêmicas frequentemente relatadas são febre, cefaleia e mialgia; e estes somente devem ser notificados e investigados se detectados em frequência acima da esperada. No Brasil esse registro é em torno de 4% em primovacinados (BRASIL, 2014a) e mundialmente o registro dessas reações variam entre 10% a 30% dos vacinados (GERSHMAN; STAPLES, 2017).

Como evento adverso grave provocado pela vacina FA há registros de manifestações alérgicas/anafilática, doença neurológica aguda associada à vacina (DNA-VFA) e doença viscerotrópica aguda associada à vacina (DVA-VFA). O quadro 1 resume as incidências registradas no Brasil para essas manifestações, no período de 2007 a 2012, e a média global.

A doença neurológica aguda associada à vacina FA pode surgir de uma a quatro semanas após a vacinação, podendo ocorrer quadro de encefalite ou meningite, assim como quadro possível a Síndrome de Guillain-Barré (SGB) (BRASIL, 2014a; CDC, 2010). Nos Estados Unidos o tempo entre a vacina e o início dos sintomas variam de 02 a 56 dias (GERSHMAN; STAPLES, 2017).

Já a doença viscerotrópica aguda é definida como a disfunção aguda de múltiplos órgãos que ocorre após a vacinação. A gravidade da DVA-VFA varia de sintomas leves à falência dos órgãos e morte, reproduzindo sintomas semelhantes à doença pelo vírus selvagem, por meio da replicação e disseminação do vírus vacinal, manifestando os primeiros sintomas no período de viremia (3 a 7 dias) (BRASIL, 2014a; CDC, 2010; GERSHMAN et al., 2012; GERSHMAN; STAPLES, 2017). Com a progressão da DVA-VFA há elevação das transaminases, bilirrubina e creatinina. O quadro grave é caracterizado por hipotensão, hemorragia, insuficiência renal aguda e insuficiência respiratória aguda. Em menor frequência, podem ocorrer rabdomiólise e coagulação intravascular disseminada (GERSHMAN et al., 2012).

Quadro 1. Tipos mais frequentes de evento adverso grave pós-vacinação contra febre amarela de acordo com registros no Brasil (2007-2012) e registros internacionais.

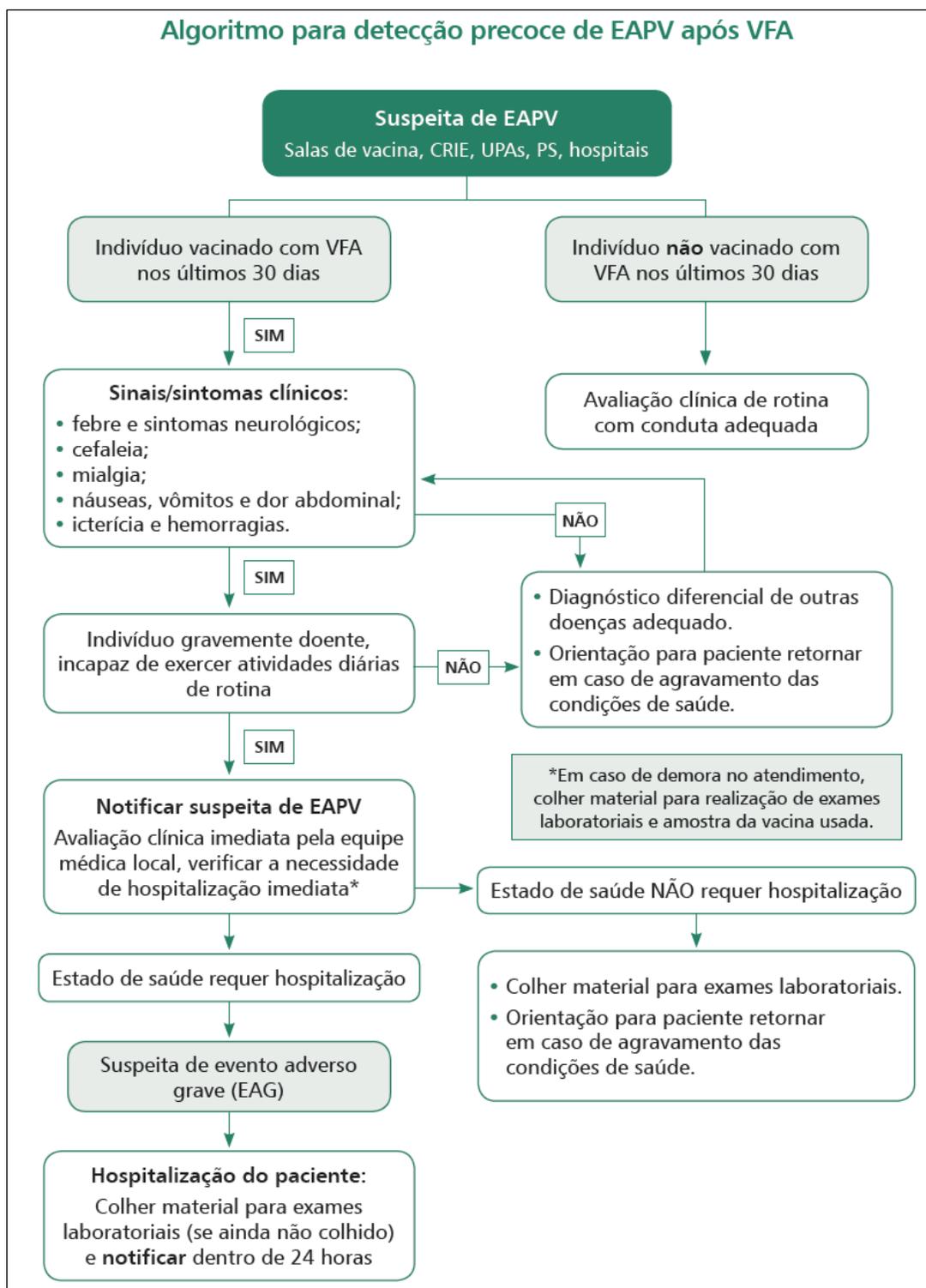
Tipo de reação	Quadro clínico	Frequência de ocorrência
Hipersensibilidade	Manifestações alérgicas Anafilaxia	Taxa de anafilaxia: Brasil: 0,023 casos / 100.000 doses Outros ¹ : 0,8 – 1,8/100.000
Doença Neurológica	Febre, cefaleia intensa, alterações no nível de consciência, rigidez de nuca. Para os casos de SGB* é característica a paralisia flácida simétrica e ascendente.	Brasil: 0,2 casos / 100.000 doses Outros ¹ : 0,4 - 0,8/100.000 (>60 anos: 1,1 – 2,3/100.000) ²
Doença Viscerotrópica	Febre, cefaleia, astenia, mialgia, artralgia, náusea, vômito, diarreia e dor abdominal, podendo ocorrer icterícia.	Brasil: 0,04 casos / 100.000 doses Outros ¹ : 0,3 – 0,4/100.000 (>60 anos: 1,0 – 3,2) ²

Fonte: [adaptado pelos autores] - BRASIL. Manual de Vigilância de Eventos Adversos Pós Vacinação [2014]. ¹CDC. Yellow Fever Vaccine. Recommendations of the ACIP [2010]. *SGB – Síndrome Guillain-Barré. ²Os valores maiores referem-se aos idosos >70 anos.

Os eventos adversos neurológicos e viscerotrópicos associados à vacina FA, após investigação dos casos, são classificados entre possíveis, prováveis e confirmados, segundo critérios estabelecidos pela OMS (WHO, 2008). Para detecção precoce dos casos de EAPV graves, o Ministério da Saúde (MS) brasileiro adotou um algoritmo para avaliação dos casos (Figura 6), adaptado da OMS (BRASIL, 2014a; WHO, 2008).

É válido ressaltar mais uma vez que a reação adversa grave à vacina FA é rara, na ordem de 1 em 1 milhão, e não está relacionada às propriedades genéticas da vacina, podendo estar ligada à resposta do hospedeiro, sobre a qual ainda não há claros esclarecimentos (MONATH, 2001; VASCONCELOS et al., 2001). Alguns pesquisadores têm estudado a possibilidade de fatores genéticos predispor os indivíduos à reação grave pós-vacinação contra FA (DE MENEZES MARTINS; DA LUZ FERNANDES LEAL; HOMMA, 2015).

Figura 6. Algoritmo para detecção precoce de EAPV grave pós vacinação contra febre amarela, Brasil.



Fonte: BRASIL. Manual de Vigilância de Eventos Adversos Pós Vacinação [2014] p.238

2.4 VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA FEBRE AMARELA

A forma de transmissão, prevenção e controle da FA já passou por algumas versões ao longo dos séculos, desde a teoria miasmática (transmissão por “maus ares”) à hipótese de transmissão pessoa-a-pessoa. Porém, de uma maneira ou outra, a ideia de interação com o meio ambiente sempre esteve presente por meio da higienização dos espaços urbanos e isolamento dos enfermos (COSTA et al., 2011; FRANCO, 1969).

Com a descoberta de transmissão do vírus amarelo por vetores, ações de combate a mosquitos foram intensificadas, e o Brasil seguiu o modelo de Cuba, por campanhas empreendidas por Oswaldo Cruz, com ações de ‘polícia sanitária’ e exércitos de ‘mata mosquitos’, tornando assim a FA a primeira doença de notificação compulsória no Brasil, em 1903. Essas ações intensificadas tornaram possível a erradicação do *Ae aegypti*, cessando, por um período, as grandes epidemias da doença no país (COSTA et al., 2011; FRANCO, 1969; SOPER, 1937). Novas descobertas, como o ciclo de transmissão silvestre do vírus, o comportamento viral e fisiopatológico da doença, isolamento do vírus e produção da vacina, foram realizadas, e as medidas de vigilância para controle e prevenção foram sendo adaptadas ao longo dos anos (BARRETT; MONATH, 2003; COSTA et al., 2011; FRANCO, 1969; ROMANO et al., 2011; THEILER; SMITH, 1937).

Conhecidamente a FA atinge mais adultos que crianças, e mais homens que mulheres (JONES; WILSON, 1972; TUBOI et al., 2007; VASCONCELOS, 2003); e, dado a inespecificidade dos sintomas da doença em sua apresentação leve, até mesmo assintomática, grande parte dos casos captados pelo sistema de saúde são moderados ou graves (JOHANSSON; VASCONCELOS; STAPLES, 2014). Inclusive a definição de casos humano suspeito de febre amarela adotada durante muitos anos pelo MS era direcionada a características de casos moderados ou graves:

“Indivíduo com quadro febril agudo (até 7 dias), de início súbito, acompanhado de icterícia e/ou manifestações hemorrágicas, residente em (ou precedente de) área de risco para febre amarela ou de locais com ocorrência de epizootia confirmada em primatas não humanos ou isolamento de vírus em mosquitos vetores, nos últimos 15 dias, não vacinado contra febre amarela ou com estado vacinal ignorado”
(BRASIL, 2017)

No entanto, durante a epidemia que atingiu o Sudeste do país a partir de 2016, na construção de um Guia para profissionais de saúde no atendimento aos casos de FA, em 2017, a definição de caso suspeito foi redefinida com critérios mais amplos:

“indivíduo com exposição em área afetada recentemente (em surto) ou em ambientes rurais e/ou silvestres destes, com até sete dias de quadro febril agudo (febre aferida ou relatada) acompanhado de dois ou mais dos seguintes sinais e sintomas: cefaleia (principalmente de localização supraorbital), mialgia, lombalgia, mal-estar, calafrios, náuseas, icterícia e/ou manifestações hemorrágicas sendo residente ou procedente de área de risco para febre amarela, nos 15 dias anteriores, que não tenha comprovante de vacinação de febre amarela ou que tenha recebido a primeira dose há menos de 30 dias”(BRASIL, 2017b)

Em situações de surto da doença, e/ou evidências de circulação viral em áreas cuja população seja suscetível, é recomendado que haja maior sensibilidade na definição de caso a fim de detectar maior número de casos. Desta maneira, durante a maior epidemia das últimas décadas registradas no Brasil, o Centro de Operações em Emergências em Saúde do Espírito Santo (COE-ES) definiu como caso suspeito de FA:

“Paciente com febre de início abrupto (menos de 7 dias de duração), acompanhado ou não de icterícia e/ou manifestações hemorrágicas, residente ou procedente de área de risco para febre amarela ou de locais com casos de epizootia confirmada em primatas não humanos, ou isolamento de vírus em mosquitos vetores nos últimos 15 dias, não vacinado contra febre amarela ou com situação vacinal ignorada” (COE-ES, 2017)¹

Vale ressaltar que essa definição de caso adotada pelo estado do ES durante a epidemia em 2017 foi anterior à redefinição adotada pelo MS.

¹ Nota Técnica Estadual nº02/2017. Orientações da Vigilância de Febre Amarela. SESA/GEVS/COES-ES

Um dos pontos cruciais no processo de investigação epidemiológica para FA é a identificação da área de transmissão do vírus amarelo de cada caso, para que se desencadeie medidas de controle, prevenção e intensificação adequadas. A situação epidemiológica da doença no Brasil (ALMEIDA et al., 2014; CAVALCANTE; TAUIL, 2017; ROMANO et al., 2014; VASCONCELOS, 2010) requer fortalecimento da vigilância ativa para identificar oportunamente novas áreas de circulação e uma possível urbanização do ciclo da febre amarela .

De acordo com o Guia de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (BRASIL, 2017a), considera-se ocorrência de transmissão urbana quando se atende aos três critérios relacionados:

- Confirmação de caso de febre amarela em ambiente urbano infestado com *Aedes aegypti*, com níveis de infestação acima de 5%, em indivíduo que não reside nem se deslocou para ambiente silvestre;
- Evidência de que, no centro urbano, houve permanência de indivíduos com diagnóstico de febre amarela silvestre, com aparecimento de novos casos;
- Isolamento do vírus da febre amarela no *Aedes aegypti* em ambiente urbano onde houve confirmação de caso da doença.

Em 2016, com a epidemia de FA em Angola, acometida pelo ciclo urbano, as estratégias de eliminação da doença foram revisadas com missão de realizar uma detecção mais precoce e desencadear respostas mais oportunas e apropriadas. As ações estratégicas propostas encontram-se resumidas abaixo (Quadro 2). Nessa revisão foram colocados três objetivos centrais (WHO, 2017a):

- Proteger a população em risco;
- Prevenir a propagação internacional da doença; e
- Conter rapidamente os surtos.

Quadro 2. Objetivos de saúde pública e opções estratégicas para a prevenção, detecção e controle de surtos de febre amarela, por nível de risco, OMS, 2017.

Nível de risco do País	Objetivo de Saúde Pública	Opções estratégicas
Elevado	<ul style="list-style-type: none"> • Proteger a população em risco • Conter o surto rapidamente • Prevenir a propagação internacional 	<ul style="list-style-type: none"> • Campanhas de vacinação em massa, campanhas de recuperação e imunização de rotina; para manter níveis elevados de imunização na população. • Monitoramento da imunidade da população. • Vigilância baseada em casos e exames laboratoriais. • Resposta rápida aos surtos. • Segmentação dos viajantes, e melhorar adesão ao RSI*. • Preparação e fortalecimento dos sistemas de saúde.
Moderado	<ul style="list-style-type: none"> • Conter surtos em áreas de alto risco. • Prevenir a propagação internacional. 	<ul style="list-style-type: none"> • Vigilância sentinela de casos e exames laboratoriais. • Resposta rápida aos surtos. • Melhorar adesão ao RSI*. • Preparação e fortalecimento dos sistemas de saúde.
Potencial	<ul style="list-style-type: none"> • Detecção precoce de casos suspeitos. • Prevenir a introdução da febre amarela. 	<ul style="list-style-type: none"> • Integrar a vigilância de casos e exames laboratoriais. • Melhorar adesão ao RSI*. • Preparação e fortalecimento dos sistemas de saúde.

Fonte: EYE: a global strategy 2017-20126 (WHO, 2017a) [traduzido]. *RSI – Regulamento Sanitário Internacional (WHO, 2007)

No Brasil, em 2011, o MS também fez uma revisão das recomendações de vigilância da FA (ROMANO et al., 2011), diante da expansão da circulação do VFA fora de áreas endêmicas. No entanto, as estratégias foram definidas de acordo com os períodos de sazonalidade identificados no país, no objetivo de manter uma vigilância continuamente ativa (Quadro 3).

Posteriormente, em 2016 o ministério da saúde atualizou essas ações de resposta, divulgadas no ‘Plano de Contingência para Resposta às Emergências em Saúde Pública: Febre Amarela’, acrescentando ao período de baixa ocorrência avaliação da aquisição de insumos para estoque estratégico; ao período pré-sazonal a retroalimentação do sistema de vigilância; e, como adicional a todos os períodos, porém com ênfase em período pré-sazonal, avaliar a cobertura vacinal dos municípios de ACRV no objetivo de ampliar a cobertura vacinal (BRASIL, 2016).

O referido plano de contingência também traz a organização das respostas, em quatro níveis de acionamento (zero a três), de acordo com cada cenário epidemiológico possível, através do qual

o estado do ES estaria no cenário do nível III/4.3 de ativação: ‘Detecção de evidência da circulação viral em ASRV’ (BRASIL, 2016).

Quadro 3. Estratégias de prevenção e controle da febre amarela, segundo período epidemiológico, Ministério da Saúde, Brasil, 2011.

Período (Semana Epidemiológica - SE)	Classificação do período	Opções estratégicas
Entre a 20ª e 37ª SE	Período de baixa ocorrência	<ul style="list-style-type: none"> • Atividades de atualização e capacitação dos profissionais de saúde. • Aprimoramento da vigilância epidemiológica, ambiental, entomológica, epizootias e laboratorial. • Monitoramento da imunização da população. • Monitoramento da situação epidemiológica.
Entre 38ª e 51ª SE	Período sazonal pré-	<ul style="list-style-type: none"> • Integração das diferentes áreas da vigilância da FA*. • Acompanhamento dos casos notificados articulado com os três níveis de gestão (municipal, estadual e federal). • Identificar precocemente a circulação viral. • Desencadear medidas de prevenção e controle oportunas.
Entre 52ª e 19ª (do ano seguinte) SE	Período sazonal	<ul style="list-style-type: none"> • Notificação e investigação oportuna (<24h) de todos os casos suspeitos e epizootias. • Reforçar e manter os fluxos estabelecidos garantindo boa articulação entre os grupos. • Desencadear medidas de prevenção e controle oportunas.

Fonte: Febre amarela no Brasil (ROMANO et al., 2011) [adaptado].*FA - Febre Amarela

Outra frente prioritária para prevenção e controle da febre amarela é a vigilância de epizootias (adoecimento e/ou morte de PNH). Quando há circulação do VFA os PNH são os primeiros e principais a serem acometidos, e no caso da região das Américas, esses primatas são bastante suscetíveis ao adoecimento e morte pela FA, tornando-se evento sentinela à presença do VFA (ALMEIDA et al., 2014; ARAÚJO et al., 2011; COSTA et al., 2011; ROMANO et al., 2011).

Na epidemia ocorrida no Rio Grande do Sul, região Sul do Brasil, em 2008/2009, por exemplo, nos municípios onde a detecção da ocorrência de epizootias foi tardia, houve concentração de mais de 50% dos casos ocorridos no evento. E, onde a vigilância foi mais sensível na detecção das epizootias, reportando os casos precocemente, a implementação de vacinação na população suscetível se deu em tempo oportuno (ALMEIDA et al., 2014).

Assim sendo, toda epizootia identificada deve ser notificada e investigada. O MS define como caso suspeito “*primata não humano de qualquer espécie, encontrado morto (incluindo ossadas) ou doente, em qualquer local do território nacional*” (BRASIL, 2017c). E, considera como PNH doente:

“o animal que apresenta comportamento anormal como: depressão, movimentação lenta (mesmo quando perseguido), ausência de instinto de fuga, segregação do grupo ou imobilidade no solo; e/ou perda de apetite, desnutrição, desidratação, presença de lesões cutâneas, secreções nasais ou oculares e diarreia, entre outros sinais e sintomas”
(BRASIL, 2017c)

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Caracterizar a epidemia de febre amarela no estado do Espírito Santo no tempo e no espaço, avaliando as ações de resposta da vigilância em saúde e os aspectos clínicos e epidemiológicos dos casos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

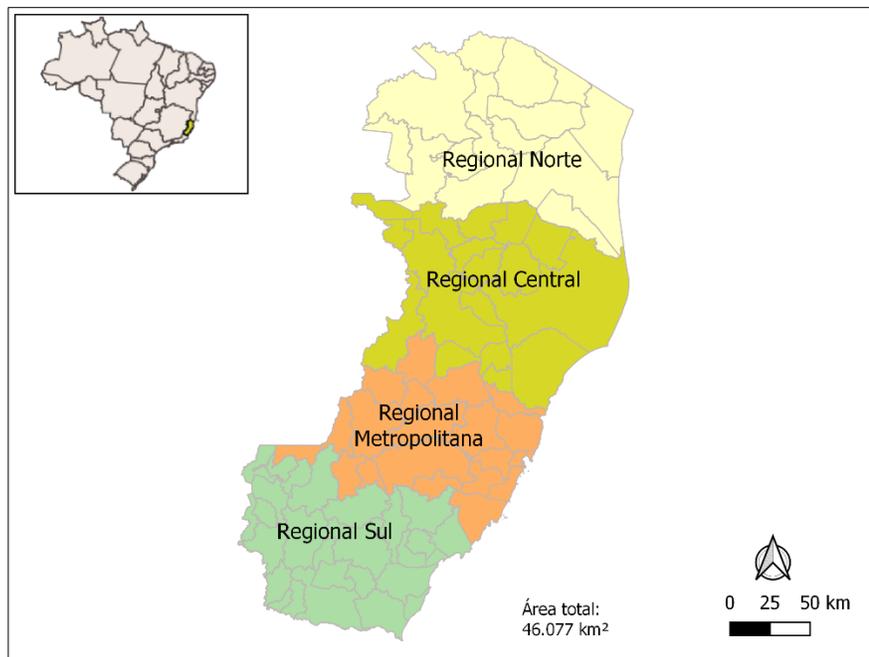
- Descrever as características epidemiológicas dos casos humanos e epizootias em primatas não humanos (PNH), na vigência da epidemia de FA no estado do ES.
- Analisar a presença de *cluster* espaço-temporal de casos em humanos e em PNH.
- Elaborar um modelo prognóstico para óbito por febre amarela, segundo análise das características clínicas de uma coorte de casos internados no Espírito Santo.
- Avaliar as ações da vigilância epidemiológica do estado do Espírito Santo no enfrentamento da epidemia.

4 METODOLOGIA

4.1 POPULAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO

A população de referência para este estudo foram as epizootias notificadas com ocorrência no estado do ES, e os indivíduos notificados ao COE-ES como casos suspeitos da doença durante o ano de 2017. O ES é localizado na região Sudeste do Brasil, com 3.973.697² habitantes, dos quais aproximadamente 15% vivem em área rural³. O estado possui uma área de 46.077km², dividida em 78 municípios. De clima tropical úmido, limita-se ao Norte com a Bahia, a Oeste com Minas Gerais e ao Sul com o Rio de Janeiro. Ao Leste é banhado pelo Oceano Atlântico (Figura 7).

Figura 7. Mapa geográfico e divisões regionais do estado do Espírito Santo.



Fonte: elaboração própria. Limites municipais do IBGE.

4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Critérios de inclusão

- Ter sido notificado ao COE-ES por unidade de saúde do ES;
- O Local Provável de Infecção (LPI) nos casos em humanos ou local de ocorrência das epizootias devem ser no estado do ES;

² Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Estimativas da população residente do Brasil e unidades de federação com data de referência em 1º de julho de 2016. Disponível em ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2016/estimativa_dou_2016_20160913.pdf

³ PNAD - Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios - 2014

- Os sintomas devem ter-se iniciado, para os casos humanos, no período de 01 de janeiro a 31 de dezembro de 2017;

Outras especificidades necessárias estão descritas em cada artigo, na sessão de resultados, direcionados aos seus respectivos objetivos.

4.3 FONTES DE DADOS

Foram utilizados dados secundários provenientes das investigações dos casos de febre amarela notificados na planilha de “*Monitoramento dos casos humanos suspeitos de febre amarela do Espírito Santo*” do COE-ES da Secretaria do Estado de Saúde do Espírito Santo (SESA-ES). Também foram coletados dados de prontuários de pacientes confirmados para febre amarela, internados no hospital estadual de referência Dório Silva (HEDS), no município de Serra / ES. Também foram utilizados dados da planilha de “*Monitoramento de doses recebidas e aplicadas*” da vacina contra FA do ES; da planilha de “*Monitoramento de Eventos Adversos Pós-Vacinação*” da vacina contra FA do ES; assim como resultados laboratoriais provenientes do Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) do Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN) do ES e registros da vigilância entomológica.

As informações das epizootias foram oriundas da planilha de “*Monitoramento das Epizootias suspeitas de febre amarela do Espírito Santo*”, juntamente com os dados de georreferenciamento do projeto ‘Sentinelas da Mata’ da UFES. Para avaliação das ações da vigilância da FA, o componente das epizootias foi baseado nas notificações registradas no Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN) – Epizonet de 2017.

Complementarmente foram consultados documentos produzidos pela SESA-ES em serviço durante a epidemia, voltados à vigilância epidemiológica, como fluxograma (ANEXO II) e ficha complementar de investigação (ANEXO III).

4.4 VARIÁVEIS DE ESTUDO

As variáveis utilizadas em cada análise realizada nesta tese estão descritas nos métodos dos respectivos artigos, na sessão resultados. E, como informação suplementar, o APÊNDICE I da tese contém os parâmetros dos resultados laboratoriais que foram analisados no artigo 3 - Modelo prognóstico para óbito por febre amarela: avaliação dos dados clínico-laboratoriais de uma coorte da epidemia de 2017 no Brasil.

4.5 TIPOS DE ESTUDO E ANÁLISE DOS DADOS

Os delineamentos de estudo e métodos de análises utilizados para alcançar os objetivos específicos propostos nesta tese foram descritos de acordo com cada artigo desenvolvido, dispostos na sessão resultados. De forma a complementar informações das análises realizadas no artigo 1, já publicado (APÊNDICE II), segue abaixo como foram calculadas as taxas de incidência dos casos:

$$\frac{n^{\circ} \text{ de casos confirmados de FA} \times 100.000}{\text{População por município}}$$

O cálculo para letalidade foi:

$$\frac{n^{\circ} \text{ de óbitos confirmados por FA} \times 100}{n^{\circ} \text{ de casos confirmados de FA}}$$

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

O presente projeto foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP/FIOCRUZ), sob CAAE: 82788118.9.0000.5240 e parecer 2.595.391, e pela Secretaria do Estado da Saúde do Espírito Santo.

Os dados foram disponibilizados pela SESA-ES mediante os devidos trâmites legais e de confidencialidade das bases de dados “*Monitoramento dos casos humanos suspeitos de febre amarela do Espírito Santo*”, “*Monitoramento das epizootias do Espírito Santo*” e “*Monitoramento dos Eventos Adversos Pós-Vacinação de febre amarela do Espírito Santo*” e da base de dados do SINAN (Epizonet), assim como dos relatórios e fichas complementares de investigação.

Complementarmente, em parte deste estudo (análise de *clusters* – artigo 2), foram utilizados dados da pesquisa ‘Sentinelas da Mata’, referentes à busca retroativa e georreferenciamento das epizootias no estado, financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Espírito Santo - FAPES (006/2017; <https://fapes.es.gov.br/>), junto aos pesquisadores condutores da referida pesquisa.

A consulta aos dados de prontuários foi realizada nas dependências do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) do HEDS, de forma manual pela pesquisadora principal, com registro em planilha Excel® pré-estruturada, de acesso restrito por senha em computador próprio da pesquisadora responsável, no período entre agosto/2018 e agosto/2019. Dada a impossibilidade de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) dos pacientes atendidos no

HDDS, foi elaborado e preenchido um Termo de Compromisso de Utilização dos Dados (TCUD) (APÊNDICE III).

Em nenhum momento de desenvolvimento do estudo foram divulgados dados que possibilitassem a identificação dos indivíduos. O estudo visou exclusivamente contribuir para o entendimento da dinâmica de transmissão e características da doença em área previamente indene para a saúde pública, assim como avaliar as ações e medidas de controle implementadas, não havendo conflito de interesse.

5 RESULTADOS

Os resultados iniciais gerados neste estudo deram origem a um primeiro artigo, intitulado '*Yellow fever outbreak in a rural-urban mixed community of Espírito Santo, Brazil: epidemiological aspects*' cuja publicação encontra-se como apêndice nessa tese (APÊNDICE II).

Os demais resultados produzidos estão apresentados a seguir, conforme os objetivos propostos.

5.1 DISTRIBUIÇÃO ESPAÇO-TEMPORAL DAS EPIZOOTIAS E CASOS HUMANOS DE FEBRE AMARELA, DURANTE EPIDEMIA NO ESPÍRITO SANTO, SUDESTE DO BRASIL, 2017.

INTRODUÇÃO

Nas duas últimas décadas a América do Sul vem registrando importante expansão de áreas com circulação do vírus amarílico apresentando alguns surtos de Febre Amarela (FA) (CÂMARA et al., 2011; JENTES et al., 2011; PAHO, 2005; PAHO/WHO; MITCHELL, [s.d.]). A doença é oriunda da África, e possui dois principais cenários de transmissão: silvestre e o urbano. Para ambos os ciclos o agente etiológico e a apresentação clínica são os mesmos, diferindo apenas no vetor transmissor do vírus. No ciclo urbano a transmissão se dá pelo mosquito *Aedes aegypti* e o principal hospedeiro é o homem, resultando em maior número de casos humanos em menos tempo. No ciclo silvestre os vetores são os mosquitos *Haemagogus* e *Sabethes*, e o hospedeiro principal são primatas não humanos (PNH) (BRASIL, 2017a; COUTO-LIMA et al., 2017; MONATH, 2001; MONATH; VASCONCELOS, 2015).

No Brasil a FA também tem ocorrido fora da região endêmica (COSTA et al., 2011; ROMANO et al., 2014). A partir de dezembro de 2016, o país vivenciou uma de suas maiores epidemias de FA na região Sudeste, atingindo especialmente os estados de Minas Gerais (MG) e Espírito Santo (ES) (BRASIL, 2017d; MOUSSALLEM et al., 2019). A ocorrência de casos em regiões metropolitanas tem sido fonte de preocupação para reintrodução do ciclo de transmissão urbano no país, cuja última ocorrência se deu em 1942 (BRASIL, 2017a; CAVALCANTE; TAUIL, 2017; COUTO-LIMA et al., 2017). O estado do ES, até então considerado área indene à FA, não tinha recomendação para vacina contra FA, dado que sua última epidemia foi na década de 30 (SOPER et al., 1933), e concentrou quase metade dos casos confirmados em 2017 no Brasil (MOUSSALLEM et al., 2019).

O objetivo deste estudo foi analisar a evolução temporal e espacial da incidência da febre amarela em humanos e a ocorrência de epizootias no ES, em 2017, e identificar os *clusters* da epidemia. A identificação de *clusters* durante uma emergência em saúde pública pode ser extremamente útil, para além de rápida identificação de fatores de risco, detectar mais brevemente a ocorrência de doenças (KULLDORFF, 2001).

MÉTODOS

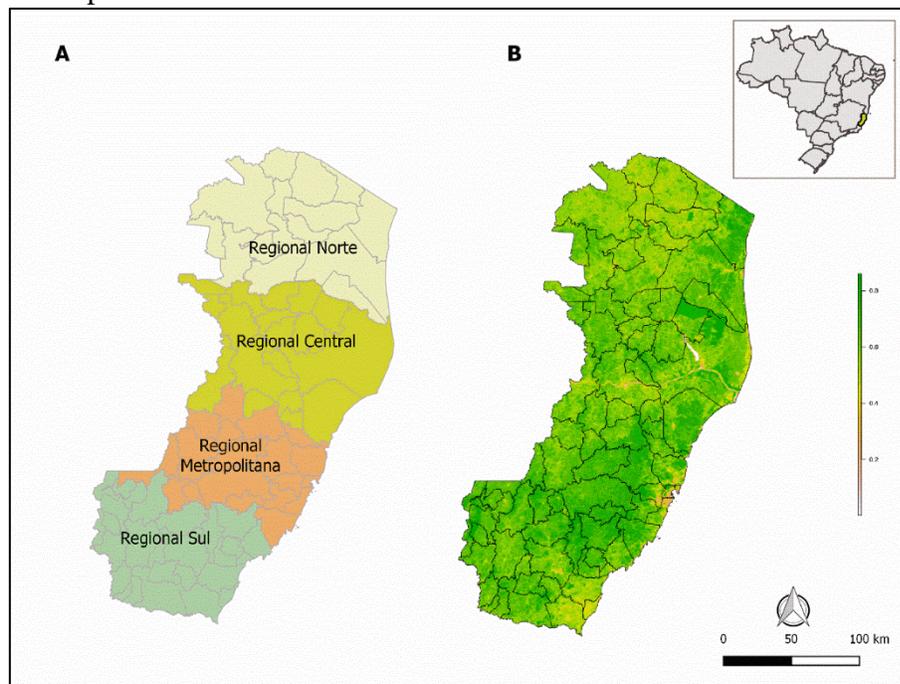
População

O estado do Espírito Santo (ES) possui 3.973.697 habitantes (IBGE, 2016), e 78 municípios, distribuídos em uma área de 46.077km² (IJSN, [s.d.]). O ES localiza-se na região sudeste do país e tem como característica clima tropical úmido, e grandes áreas com fragmentos de Mata Atlântica distribuídas inclusive em regiões litorâneas. Administrativamente o estado é dividido em 4 macrorregionais: Metropolitana, Norte, Central e Sul (Figura 1A).

A população humana deste estudo corresponde aos indivíduos notificados confirmados para febre amarela, no período de 01 de janeiro a 31 de dezembro de 2017, ao Centro de Operações em Emergência em Saúde Pública (COE-ES), residentes e com exposição no território do estado.

A população de primatas não humanos (PNH) deste estudo corresponde ao número de PNH informados nas notificações de epizootias ao COE-ES, e os identificados pela busca ativa por meio do projeto ‘Sentinelas da Mata’, da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), georreferenciados, com ocorrência em 2016 e 2017.

Figura 1. Mapa das divisões regionais e área vegetada, Espírito Santo, Brasil. (A) Divisões regionais de saúde do Espírito Santo. (B) Área vegetada por NDVI, por imagens de satélite *Google Earth Engine* do Espírito Santo.



Fonte: (A) elaborado pelos autores. Limites municipais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, <http://www.ibge.gov.br>). (B) Área com cobertura vegetal por meio do índice de vegetação - *Normalized Difference Vegetation Index* (NDVI), Espírito Santo.

Base de dados

Foram utilizados dados das notificações dos casos humanos de FA registrados na planilha de “Monitoramento dos casos humanos suspeitos de febre amarela do Espírito Santo” do COE-ES da Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo (SESA-ES), atualizados até fevereiro de 2018. As informações dos PNH oriundas da planilha de “Monitoramento das Epizootias suspeitas de febre amarela do Espírito Santo”, juntamente com os dados de georreferenciamento do projeto ‘Sentinelas da Mata’ da UFES, atualizados até maio de 2018.

Em alguns registros da busca ativa das epizootias a data de ocorrência era imprecisa, referenciadas por período (exemplo: “*primeira semana de janeiro*”, “*antes do natal*”, “*depois do carnaval*”). Para minimizar a perda desses registros, foi atribuída uma data aleatória, definida por algoritmo de imputação de dados, no período compatível ao informado.

Análise estatística

Este estudo ecológico analisou a distribuição espacial e temporal das epizootias e dos casos humanos, identificando a janela temporal da circulação do vírus amarílico entre PNH e humanos e os *clusters* formados durante a epidemia.

As análises foram realizadas no programa R (versão 3.4.4, <https://www.r-project.org/>) e SaTScanTM (versão 9.5, <https://www.satscan.org/>). A unidade de análise espacial utilizada foi município e na análise temporal os casos foram agregados por semana epidemiológica (SE). A curva epidêmica dos casos foi gerada utilizando-se suavização por LOESS (*locally estimated scatterplot smoothing*), com fator de suavização de 0.15 para as epizootias e 0.25 para os casos humanos com o pacote ggplot2 no R.

Na análise das epizootias, o numerador correspondeu ao número de PNH, notificados e identificados no processo de busca ativa, por município. E para o denominador, dado que não foram encontrados registros da população de PNH no território do ES, estimou-se um *proxy* de representação indireta através da área de cobertura vegetal (área vegetada) nos municípios para o tamanho das populações de PNH. O *proxy* foi calculado por meio do *Normalized Difference Vegetation Index* (NDVI), através de imagens de satélite obtidas do *Google Earth Engine*®, em índices de 16 dias com resolução de 500 metros. Neste caso, para se considerar área vegetada, em uma escala de 0 a 1, utilizou-se ponto de corte NDVI maior ou igual 0,7 (Fig 1B). Para os casos humanos o numerador foi o número de casos confirmados por município, e o denominador o total da população estimada de 2015 por município.

Foi utilizada a estatística *scan* espaço-tempo para identificação e avaliação de *clusters* e risco relativo (RR), que se utilizou do modelo de *Poisson*. A estatística *scan* é ajustada por múltiplos testes de variados tamanhos, localizações geográficas e níveis de agregação dos grupos de ocorrências na identificação dos *clusters* (KULLDORFF, 2001). Essa estatística forma cilindros através da varredura espaço-temporal que agrega diferentes conjuntos de localidades de dados de vizinhança, cuja base dos cilindros representam o espaço, e a altura corresponde ao tempo, onde cada cilindro formado é um possível *cluster*. O RR de cada *cluster* é calculado em relação ao número de casos observados e esperados de dentro e fora dos *clusters* (KULLDORFF, 2018).

Foram testadas combinações de parâmetros espaço-temporais, definindo-se para os *clusters* de epizootias uma janela temporal de no mínimo uma e no máximo quatro semanas, com pelo menos cinco PNH notificados por município, incluindo tamanho populacional de 15% do *cluster*. Já para os *clusters* humanos também se utilizou janela temporal de no mínimo uma e no máximo quatro semanas, com ao menos dois casos por município e tamanho populacional de 5%.

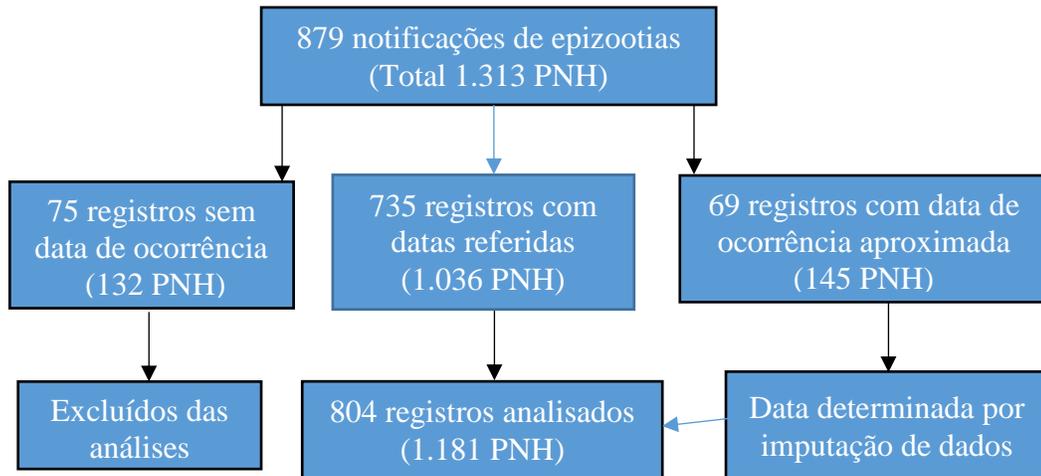
Posteriormente, foi realizada análise descritiva e comparativa dos clusters de epizootias e casos humanos, correlacionando-se ao contexto da epidemia vivenciada no estado. Realizou-se também um levantamento de ocorrência de caso humano em municípios sem identificação de epizootia em PNH do gênero *Alouatta* (popularmente conhecido como bugio, barbudo, roncador etc.), principal PNH amplificador e hospedeiro do vírus amarelo no ciclo silvestre.

RESULTADOS

As primeiras notificações de epizootias e casos humanos suspeitos de FA ocorreram em 19 de janeiro de 2017, na SE 03. No entanto, o projeto ‘Sentinelas da Mata’, ao realizar busca retroativa detectou epizootias a partir de outubro de 2016. As evidências de PNH mortos na SE 39/2016 (outubro) foram no município de Domingos Martins (regional metropolitana), porém a localidade só registrou novos casos a partir da SE 1/2017.

Dos registros das epizootias tivemos 804 analisados (Figura 2).

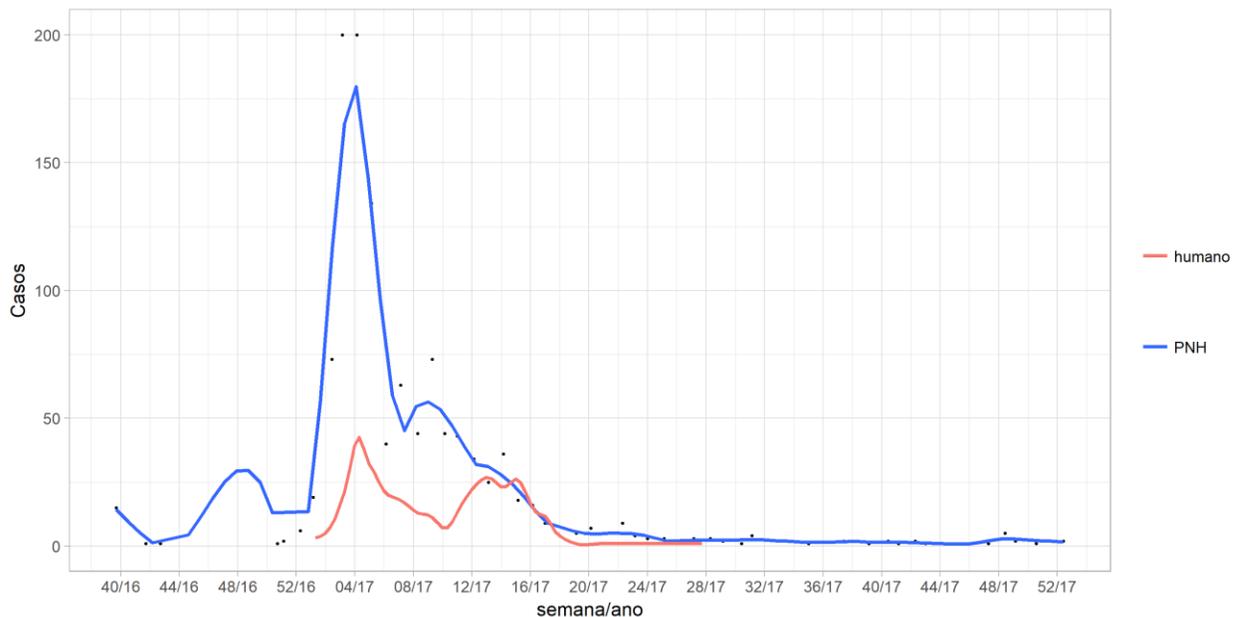
Figura 2. Fluxograma de análise dos registros de epizootias.



Fonte: elaboração própria.

O pico das epizootias se deu nas SE 03 e 04 de 2017 (15 a 28/01/2017), com registro de 200 mortes de PNH em cada semana. Observou-se expressiva e sustentada redução a partir da SE 17. Os casos humanos notificados foram a partir da primeira semana de janeiro, totalizando 316 casos confirmados, com pico na SE 04 (registro de 44 casos) seguido de um novo pico, menor que o anterior, registrado na SE 13 e 15 (com 27 e 26 casos, respectivamente) (Figura 3).

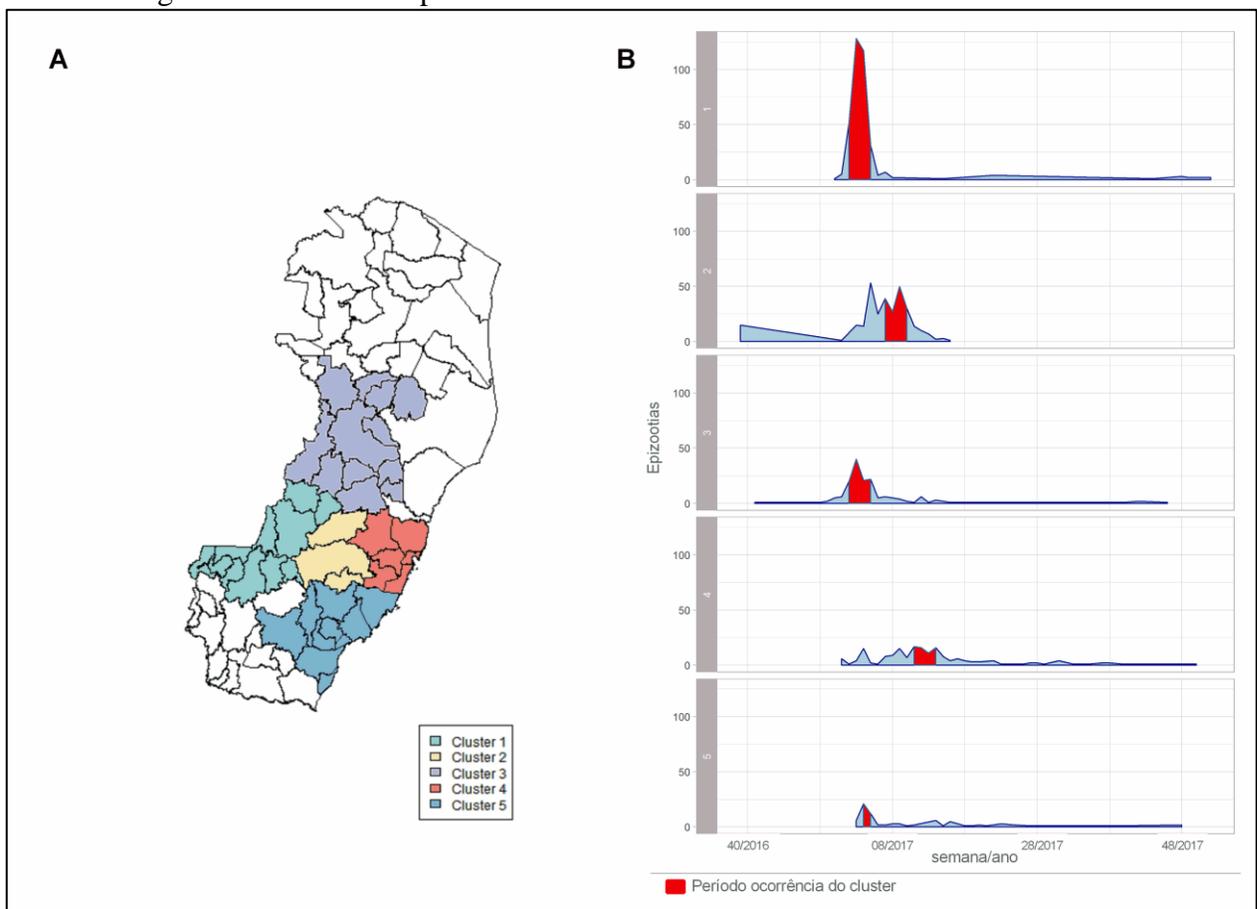
Figura 3. Diagrama de distribuição das epizootias e casos humanos de febre amarela, Espírito Santo, Brasil, 2017.



Fonte: Monitoramento de febre amarela da vigilância epidemiológica do Espírito Santo, atualizados até fev/2018.

Na análise espacial e temporal das epizootias foram identificados seis *clusters*, sendo cinco estatisticamente significativos (Figura 4 e Tabela 1). As epizootias apresentaram maior intensidade na região sudoeste do ES, região de maior concentração de área verde.

Figura 4. Distribuição dos *clusters* espaço-temporais das epizootias em primatas não humanos, Espírito Santo, Brasil, 2016-2017. (A) Mapa com identificação dos *clusters* de epizootias identificados na ordem de magnitude dos casos registrados durante a epidemia de febre amarela. (B) Diagrama temporal de identificação dos *clusters* de epizootias na ordem de magnitude dos casos registrados durante a epidemia de febre amarela.



Fonte: Monitoramento das epizootias suspeitas de febre amarela do Espírito Santo e projeto ‘Sentinelas da Mata’.

Tabela 1. Clusters espaço-temporais de epizootias notificadas, Espírito Santo, Brasil, 2016-2017.

<i>Cluster</i>	<i>Divisão regional</i>	<i>Municípios</i>	<i>n</i>	<i>SE</i>	<i>RR</i>	<i>p-valor</i>
1	Metropolitana	Afonso Cláudio	327	2 a 5	57,82	<0,0001
	Metropolitana	Brejetuba				
	Metropolitana	Conceição do Castelo				
	Metropolitana	Itarana				
	Metropolitana	Laranja da Terra				
	Metropolitana	Venda Nova do Imigrante				
	Sul	Ibatiba				
	Sul	Irupi				
	Sul	Iúna				
	Sul	Muniz Freire				
2	Metropolitana	Domingos Martins	146	7 a 10	16,37	<0,0001
	Metropolitana	Marechal Floriano				
	Metropolitana	Santa Maria de Jetibá				
3	Central	Baixo Guandú	103	2 a 5	15,77	<0,0001
	Central	Colatina				
	Central	Governador Lindenberg				
	Central	Ibiraçú				
	Central	João Neiva				
	Central	Marilândia				
	Central	Pancas				
	Central	Rio Bananal				
	Central	São Domingos do Norte				
	Central	São Roque do Canaã				
	Metropolitana	Itaguaçu				
Metropolitana	Santa Teresa					
4	Metropolitana	Cariacica	60	11 a 14	10,32	<0,0001
	Metropolitana	Santa Leopoldina				
	Metropolitana	Serra				
	Metropolitana	Viana				
	Metropolitana	Vila Velha				
	Metropolitana	Vitória				
5	Metropolitana	Guarapari	33	4 a 5	6,72	<0,0001
	Sul	Alfredo Chaves				
	Sul	Anchieta				
	Sul	Cachoeiro de Itapemirim				
	Sul	Iconha				
	Sul	Itapemirim				
	Sul	Marataízes				
	Sul	Piúma				
Sul	Rio Novo do Sul					

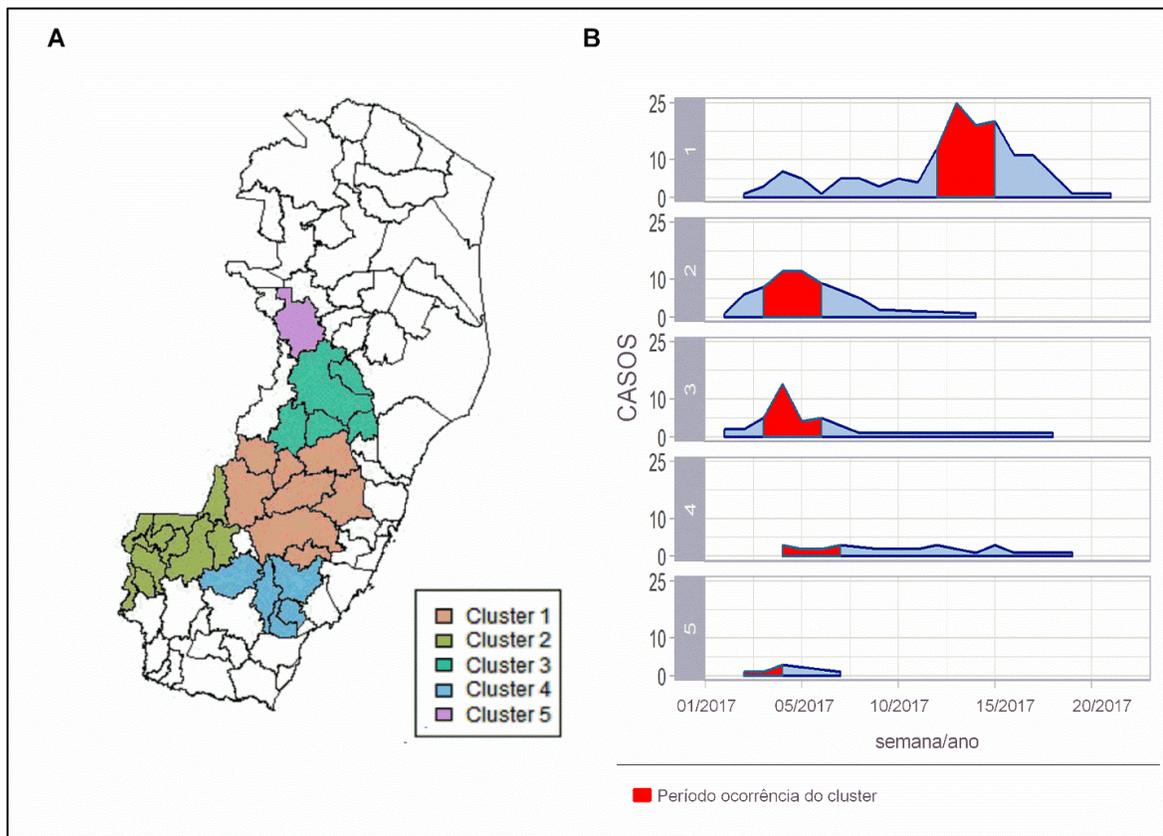
Na ordem de magnitude, conforme apresentado na tabela 1, o primeiro *cluster* de epizootia ocorreu nas SE de 02 a 05, em região que faz divisa com o estado de MG. O segundo cluster se deu nas SE de 07 a 10, envolvendo três municípios contíguos aos municípios previamente atingidos pela circulação viral. O terceiro cluster mais importante também ocorreu entre as SE de 02 a 05, abrangendo quase toda a regional central, também divisa com MG.

O quarto cluster identificado agregou seis municípios da regional metropolitana, incluindo municípios litorâneos e a capital do estado, sendo mais tardio, entre as SE 11 a 14. O quinto cluster se deu entre as SE 04 e 05, envolvendo a regional sul e um município litorâneo da regional metropolitana.

Na análise espacial e temporal dos casos humanos também foram identificados seis clusters, sendo cinco significativos (Figura 5 e Tabela 2). O cluster de maior magnitude englobou oito municípios da regional metropolitana, porém todos de áreas rurais, entre nas SE de 12 a 15. Trata-se de região cuja infecção de humanos foi mais volumosa e se sustentou por mais tempo.

O segundo *cluster* de maior magnitude identificado ocorreu nas SE 03 a 06, sendo a maioria dos municípios da regional sul. Já o terceiro *cluster*, também nas SE 3 a 6, foi composto principalmente por municípios da regional central. O quarto *cluster* na ordem de magnitude, SE 4 a 7, agregou municípios da regional sul. E, o quinto *cluster* se deu no município de Pancas, regional central, nas SE 02 a 04.

Figura 5. Distribuição dos *clusters* espaço-temporais dos casos humanos de febre amarela, Espírito Santo, Brasil, 2017. (A) Mapa com identificação dos *clusters* dos casos de febre amarela em humanos identificados na ordem de magnitude durante a epidemia. (B) Diagrama temporal de identificação dos *clusters* de febre amarela em humanos na ordem de magnitude durante a epidemia de febre amarela.



Fonte: Monitoramento dos casos humanos suspeitos de febre amarela do Espírito Santo, atualizados até fevereiro de 2018.

Tabela 2. Clusters espaço-temporais dos casos humanos de febre amarela, Espírito Santo, Brasil, 2017.

<i>Cluster</i>	<i>Divisão regional</i>	<i>Municípios</i>	<i>n</i>	<i>SE</i>	<i>RR</i>	<i>p-valor</i>
1	Metropolitana	Afonso Cláudio	77	12 a 15	97,51	<0,0001
	Metropolitana	Domingos Martins				
	Metropolitana	Itarana				
	Metropolitana	Laranja da Terra				
	Metropolitana	Marechal Floriano				
	Metropolitana	Santa Leopoldina				
	Metropolitana	Santa Maria				
	Metropolitana	Santa Teresa				
2	Metropolitana	Brejetuba	41	3 a 6	61,39	<0,0001
	Metropolitana	Conceição do Castelo				
	Sul	Divino São Lourenço				
	Sul	Dores do Rio Preto				
	Sul	Ibatiba				
	Sul	Ibitirama				
	Sul	Irupi				
	Sul	Iúna				
3	Central	Colatina	28	3 a 6	29,75	<0,0001
	Central	João Neiva				
	Central	Marilândia				
	Central	São Roque do Canaã				
	Metropolitana	Itaguaçu				
4	Sul	Alfredo Chaves	10	4 a 7	17,99	<0,0001
	Sul	Castelo				
	Sul	Iconha				
	Sul	Rio Novo do Sul				
	Sul	Vargem Alta				
5	Central	Pancas	5	2 a 4	50,35	0,0017

SE – semana epidemiológica; RR – risco relativo.

A análise dos casos sob perspectiva espacial e temporal mostrou que as epizootias, considerando a mediana, antecederam em duas semanas a ocorrência de casos em humanos (média 3,3; mín 0; máx 18 semanas), desconsiderando 03 municípios que registraram epizootia posterior à ocorrência de casos humanos (Tabela 3). Ao considerar apenas os *clusters* de epizootias, a mediana do intervalo entre a primeira epizootia registrada em cada *cluster* e o aparecimento do primeiro caso humano foi de três semanas (média 7; mín 1; máx 18 semanas). Os *clusters* 2 e 3 tiveram detecção de epizootias muito anterior à identificação do primeiro caso humano (Tabela 4).

Tabela 3. Intervalo entre a ocorrência de epizootia e caso humano, por município, Espírito Santo, Brasil, 2016/2017.

Municípios	Primeira epizootia	Última epizootia	Primeiro caso humano	Último caso humano	Intervalo entre epizootia e caso humano*†
Afonso Cláudio	2016/52	2017/7	2017/2	2017/19	2
Alfredo Chaves	2017/5	2017/11	2017/7	2017/19	2
Alto Rio Novo	2017/3	2017/3	-	-	-
Anchieta	2017/5	2017/48	2017/11	2017/11	6
Aracruz	2017/5	2017/14	2017/6	2017/6	1
Atílio Vivácqua	2017/28	2017/28	-	-	-
Baixo Guandu	2017/2	2017/3	2017/3	2017/7	1
Brejetuba	2017/1	2017/4	2017/3	2017/9	2
Cachoeiro de Itapemirim	2017/5	2017/39	2017/4	2017/6	-1
Castelo	2017/2	2017/5	2017/4	2017/7	2
Colatina	2016/50	2017/46	2017/1	2017/18	3
Conceição do Castelo	2017/2	2017/5	2017/2	2017/14	0
Domingos martins	2016/39	2017/16	2017/5	2017/17	18
Dores do Rio Preto	2017/4	2017/4	-	-	-
Fundão	2017/3	2017/10	2017/5	2017/5	2
Guarapari	2017/4	2017/9	2017/12	2017/12	8
Ibatiba	2017/2	2017/22	2017/1	2017/7	-1
Ibiraçu	2017/5	2017/13	2017/5	2017/5	0
Iconha	2017/3	2017/3	-	-	-
Irupi	2017/1	2017/52	2017/4	2017/7	3
Itaguaçu	2016/41	2017/12	2017/3	2017/6	14
Itapemirim	2017/21	2017/21	-	-	-
Itarana	2017/3	2017/15	2017/3	2017/14	0
Iúna	2017/2	2017/4	2017/4	2017/9	2
Jaguaré	2017/7	2017/18	-	-	-
Jerônimo Monteiro	2017/15	2017/15	-	-	-
Laranja da Terra	2017/3	2017/22	2017/3	2017/8	0
Linhares	2017/4	2017/15	2017/9	2017/9	5
Mantenópolis	2017/10	2017/14	-	-	-
Marechal floriano	2017/3	2017/13	2017/5	2017/17	2
Marilândia	2017/3	2017/9	2017/4	2017/12	1
Mimoso do Sul	2017/5	2017/11	-	-	-
Muniz Freire	2017/4	2017/44	2017/5	2017/8	1
Nova Venécia	2017/5	2017/16	-	-	-
Pancas	2017/1	2017/7	2017/2	2017/7	1
Piúma	2017/16	2017/16	-	-	-
Presidente Kennedy	2017/8	2017/14	-	-	-
Rio Bananal	2017/2	2017/16	-	-	-

Rio Novo do Sul	2017/4	2017/48	-	-	-
Santa Leopoldina	2017/1	2017/18	2017/5	2017/23	4
Santa Maria de Jetibá	2017/4	2017/15	2017/7	2017/17	3
Santa Teresa	2017/4	2017/17	2017/4	2017/17	0
São Gabriel da Palha	2017/4	2017/25	-	-	-
São Mateus	2017/5	2017/47	2017/11	2017/11	6
São Roque do Canaã	2017/3	2017/3	2017/1	2017/6	-2
Serra	2017/3	2017/50	2017/4	2017/27	1
Sooretama	2017/11	2017/33	-	-	-
Vargem Alta	2017/4	2017/14	2017/7	2017/12	3
Venda Nova do Imigrante	2017/3	2017/7	2017/6	2017/12	3
Viana	2017/1	2017/31	2017/8	2017/18	7
Vila Velha	2017/12	2017/45	-	-	-
Vitória	2017/14	2017/41	-	-	-

* Intervalo em semana epidemiológica, calculado pela diferença entre o primeiro registro de epizootia e primeiro registro de caso humano em cada município.

† Números negativos indicam que casos humanos foram reportados antes das epizootias.

Tabela 4. Intervalo entre a ocorrência de epizootia e caso humano, por *cluster* de epizootia, Espírito Santo, Brasil, 2016/2017.

<i>Cluster</i> de epizootia	SE da primeira epizootia notificada	SE do primeiro caso humano notificado	Intervalo entre primeira epizootia e caso humano*
1	52_2016	1_2017	1
2	39_2016	5_2017	18
3	41_2016	1_2017	12
4	1_2017	4_2017	3
5	3_2017	4_2017	1
6	7_2017	-	-

SE – semana epidemiológica. *Intervalo em semana epidemiológica, calculado pela diferença entre o primeiro registro de epizootia e primeiro registro de caso humano em cada *cluster* de epizootia identificados.

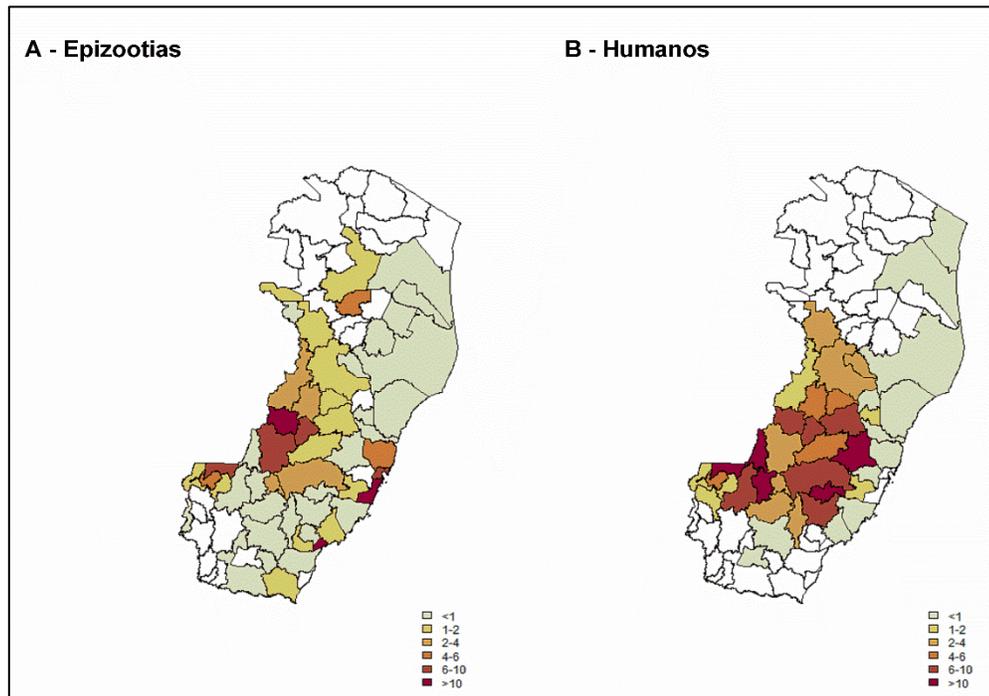
Houve 18 municípios com registro de epizootias sem identificação de casos humanos autóctones. Em metade desses não foi identificada epizootia em PNH do gênero *Alouatta*. Destaca-se também que 11 municípios tiveram notificação de epizootias sem identificação do gênero *Alouatta*, dos quais apenas dois apresentaram caso humano, registrando um caso em cada município.

O intervalo de tempo entre o primeiro e o último registro de epizootia e de caso humano nos municípios teve mediana de 11,5 semanas (média 16,1; mín 1; máx 52 semanas) de acometimento dos PNH; e seis semanas entre humanos (média 7,9; mín 1; máx 24 semanas) (dados não mostrados).

Nosso estudo evidenciou a entrada da circulação viral simultânea em duas diferentes regiões do estado: região noroeste (regional central) e região sudoeste (regional sul), ambas fazem divisa com o estado de MG, conforme observado nas figuras 4 e 5.

Analisando o risco relativo das epizootias e dos casos humanos, observou-se que, de maneira geral, as áreas de maior risco para ambos foram na região que faz divisa com MG, e mais concentrada na regional metropolitana do ES (Figura 6). Chamou atenção o município de Piúma (litoral sul) que apresentou risco elevado de epizootia, contrastando com os municípios vizinhos (Figura 6A). Para os casos humanos, o município de Santa Leopoldina apresentou o maior risco (RR=57,1) e também foi o município com maior número de casos do estado (dados não mostrados), seguido de Marechal Floriano (RR=13,8) (Figura 6B).

Figura 6. Distribuição do risco relativo da ocorrência de epizootias e casos humanos de febre amarela, Espírito Santo, Brasil, 2017. (A) Risco relativo entre os municípios para ocorrência de epizootias em PNH. (B) Risco relativo entre os municípios para ocorrência de casos humanos de febre amarela.



Fonte: Monitoramento das epizootias e casos humanos de febre amarela do Espírito Santo.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo ratificam a importância da detecção precoce das epizootias em PNH, como sentinela da circulação do vírus da FA no ciclo silvestre, indicando o risco potencial de ocorrência de casos em humanos. O que pode viabilizar a implementação oportuna de medidas de prevenção que evitem casos humanos, conforme já demonstrado por outros estudos (ALMEIDA et al., 2014; BRASIL, 2017a; ROMANO et al., 2011, 2014), uma vez estabelecida uma vigilância adequada das epizootias.

A circulação do vírus amarelo simultânea em duas regiões distintas no ES desperta para a rápida e ampla dispersão da atividade viral oriunda de MG (PAHO/WHO, 2017), para a qual foi encontrando um ambiente propício à sua propagação no ES caracterizado por áreas com floresta nativa preservada, especialmente na região sudoeste do estado (MOUSSALLEM et al., 2019). Um estudo, de fatores associados à ocorrência de casos de FA, reforçou que as condições ecológicas primordiais para expansão da circulação viral estavam presentes na epidemia do sudeste brasileiro (HAMRICK et al., 2017).

Apesar de ainda demandar pesquisas adicionais, o estudo de Moreira-Soto et al. (2018) analisou cepas virais provenientes de MG, ES e RJ e identificou uma linhagem restrita ao interior do ES (região sudoeste), diferente da encontrada no litoral do estado. Esse achado, somado à alta susceptibilidade e exposição da população, pode explicar a maior magnitude da doença percebida nesta região do ES durante a epidemia de 2017. Segundo Gómez et al. (2018), alterações encontradas nas cepas virais deste episódio podem impactar positivamente na capacidade de infecção, o que pode ter acelerado o surto em curso.

As análises indicaram que as ações no ES impediram desfechos piores no que se refere às cidades metropolitanas do estado, região de maior densidade populacional, cuja avaliação indicou risco moderado para epizootias e ocorreu poucos em humanos.

A identificação espaço-temporal dos *clusters* nos permitiu reforçar a evidência de que a expansão da circulação do vírus amarelo até o litoral se deu através dos fragmentos de mata, conforme previamente levantado pela vigilância do estado (MOUSSALLEM et al., 2019). Nossas análises confirmaram que as novas áreas afetadas estavam sempre conectadas territorialmente às regiões com prévia circulação do vírus, não tendo sido detectados *clusters* isolados de epizootias nem de casos humanos.

A distribuição temporal dos casos de febre amarela no estado, comparando-se a ocorrência entre PNH e humanos, ratifica a ocorrência de epizootias como precursora aos casos humanos e reforça o PNH do gênero *Alouatta* como principal amplificador do vírus amarílico e relevante na cadeia de transmissão aos humanos, dado que dos municípios com epizootias registradas sem identificação do *Alouatta* apenas dois refistram casos humanos. Recentes estudos genômicos da cepa do vírus amarílico tornam mais evidente que o vírus no ciclo silvestre da doença circula entre os PNH bem mais rápido do que a capacidade de detecção da nossa vigilância (FARIA et al., 2018; GÓMEZ et al., 2018; MOREIRA-SOTO et al., 2018). No estado de São Paulo, em 2018, a velocidade de propagação das epizootias foi estimada entre 3,4 km/dia (GÓMEZ et al., 2018) a 7,5 km/dia (FARIA et al., 2018).

Foi possível atribuir à segunda onda dos casos humanos o acometimento de área mais próxima à região metropolitana do estado, identificada pelo *cluster* 1 dos casos humanos, área que também foi apontada como de maior risco. Nesta região, o período de infecção/transmissão foi maior, podendo ser explicado pela extensa área de mata e intensa atividade rural dos habitantes. Outro fator que pode explicar este cenário, para os casos humanos, diz respeito às dificuldades operacionais de vacinação na região. Destacamos que alguns desses municípios alcançaram cobertura vacinal administrativa adequada, porém os casos continuaram ocorrendo. Este fato levantou a hipótese de que parte da população vacinada nestes municípios tenham sido oriundas da região metropolitana, dado a proximidade e fácil deslocamento entre as cidades.

A epidemia vivenciada no Sudeste brasileiro viabilizou importantes estudos, com técnicas mais sofisticadas, como por exemplo a análise das cepas virais na perspectiva espaço-temporal, revelando alguns padrões que eram pouco conhecidos. No entanto, dado que são técnicas muito especializadas, custosas e pouco disponíveis, reforça-se a necessidade e importância do uso de técnicas de georreferenciamento dos casos, em PNH e humanos, pela vigilância em sua rotina.

Nosso estudo ratifica a importância dessa metodologia, uma vez que a identificação dos *clusters* e avaliação de risco no tempo e espaço corresponderam exatamente ao vivenciado no estado. É possível que se essa análise prática, sob perspectiva georreferenciada, estivesse incorporada à rotina da vigilância epidemiológica do estado algumas ações poderiam ter sido desencadeadas mais oportunamente, como por exemplo a ampliação mais precoce das áreas para implementação das ações de imunização.

Algumas limitações referentes ao nosso estudo que precisam ser consideradas. Primeiramente a dificuldade de utilização de todos os casos notificados em PNH, diante da incompletude de informação e incerteza de data de ocorrência. Em segundo, a dificuldade em delimitar o espaço de circulação e o local de provável infecção dos casos humanos, pois com a mobilidade mais ampla a relação causal no espaço é dificultada. Terceiro, a utilização de um proxy no denominador das epizootias que pode ter causado algum viés no indicador. Todavia este foi o recurso metodológico que permitiu uma ordenação legítima das áreas com população de PNH e ocorrência das epizootias. Reforçamos também que a busca retroativa com marcação por GPS dos casos em PNH consolidaram a vigilância das epizootias, dado que inicialmente a informação era de casos em PNH e humanos com início simultâneo, e, posteriormente, certificou-se de que as epizootias antecederam em quase totalidade os casos em humanos.

É preciso destacar também que este episódio revelou fragilidades importantes no sistema de vigilância da febre amarela, especialmente no que tange à expansão preventiva e precoce das ações de imunização. Outra dificuldade destacada se deu nas ações de enfrentamento à desinformação no que se refere à vacinação contra FA, especialmente nas comunidades rurais, ainda que houvesse indicativos de disseminação do vírus amarílico nessas áreas. Reforça-se que ainda que não seja possível controlar as epizootias, elas constituem “sentinelas” para intensificar a vacinação das populações humanas onde a vacina já esteja recomendada e implementar em áreas onde não haja recomendação, fazendo-se necessário melhorar e sensibilizar mais a vigilância das epizootias no país.

AGRADECIMENTOS

À equipe da vigilância epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo. Ao Programa de Pós-graduação de Epidemiologia em Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP/FIOCRUZ).

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Conceitualização: Caroline Gava, Luis Antonio Bastos Camacho, Oswaldo Gonçalves Cruz

Organização dos dados: Oswaldo Gonçalves Cruz

Análises dos dados: Caroline Gava, Oswaldo Gonçalves Cruz

Investigação: Amanda Francischetto Colodetti, Caroline Gava, Sérgio Lucena Mendes

Metodologia: Caroline Gava, Ethel Leonor Maciel, Luis Antonio Bastos Camacho, Oswaldo Gonçalves Cruz

Administração do projeto: Caroline Gava, Ethel Leonor Maciel, Luis Antonio Bastos Camacho, Sérgio Lucena Mendes

Recursos: Amanda Francischetto Colodetti, Caroline Gava, Oswaldo Gonçalves Cruz, Sérgio Lucena Mendes

Software: Oswaldo Gonçalves Cruz

Supervisão: Sérgio Lucena Mendes

Visualização: Amanda Francischetto Colodetti, Caroline Gava, Ethel Leonor Maciel, Luis Antonio Bastos Camacho, Oswaldo Gonçalves Cruz, Sérgio Lucena Mendes

Redação – manuscrito: Caroline Gava, Ethel Leonor Maciel, Luis Antonio Bastos Camacho, Oswaldo Gonçalves Cruz

Redação - edição de revisão: Amanda Francischetto Colodetti, Caroline Gava, Ethel Leonor Maciel, Luis Antonio Bastos Camacho, Oswaldo Gonçalves Cruz, Sérgio Lucena Mendes

5.2 MODELO PROGNÓSTICO PARA ÓBITO POR FEBRE AMARELA: AVALIAÇÃO DOS DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS DE UMA COORTE DA EPIDEMIA DE 2017 NO BRASIL

INTRODUÇÃO

A febre amarela (FA) se caracteriza como uma doença viral febril aguda, que concentra a maior letalidade dentre as arboviroses conhecidas (BARNETT, 2007a). Boa parte dos casos de FA em humanos podem ser oligossintomáticos, ou até mesmo assintomáticos. Com isso, estima-se que apenas uma fração dos casos são detectadas pelo sistema de saúde. No entanto, trata-se de uma doença de caráter epidêmico em que aproximadamente um quarto dos casos detectados apresentam a forma clínica grave da doença. Dentre estes, a letalidade pode chegar a 50% (COSTA et al., 2011; JOHANSSON; VASCONCELOS; STAPLES, 2014; MONATH, 2001; MONATH; VASCONCELOS, 2015).

Ao final de 2016, no Brasil iniciou-se um cenário epidêmico de FA em expansão, especialmente no sudeste do país, onde a grande maioria do território atingido não era área com recomendação para vacina contra FA (BRASIL, 2017d; REZENDE et al., 2018). Em algumas dessas localidades, a exemplo do estado do Espírito Santo (ES), a experiência prévia com a doença se deu décadas passadas, não havendo portanto muito conhecimento remanescente (MOUSSALLEM et al., 2019; SOPER et al., 1933).

Isso implica em necessidade de maior atenção das equipes de saúde frente ao atendimento dos casos suspeitos, uma vez que as formas leve e moderada da doença podem ser facilmente confundidas com outras arboviroses como dengue e chikungunya, que são doenças prevalentes no estado, e apresentam características similares. Porém, os casos de FA podem evoluir muito rapidamente para quadro grave da doença.

O período de incubação da doença em humanos é de três a seis dias após a picada do mosquito infectado, e, nos casos clássicos de apresentação clínica, caracteriza-se por período de viremia (3 a 6 dias), seguido de período de remissão dos sinais e sintomas, que pode durar até 48h, com posterior período de intoxicação (3 a 8 dias). Classicamente, a maioria das mortes por FA acontecem entre o sétimo e o décimo dia de doença. (BARNETT, 2007a; MONATH, 2001; VASCONCELOS, 2002). Na forma grave da FA as manifestações clínicas geralmente se dão por sinais e sintomas clássicos, com icterícia, fenômenos hemorrágicos e importantes lesões hepática e renal (MONATH; VASCONCELOS, 2015; VASCONCELOS, 2003). Os níveis séricos das

transaminases geralmente estão associados à gravidade da doença, e há ainda uma linha de estudos sugerindo que fatores genéticos podem influenciar diretamente a suscetibilidade e a resposta imune à forma grave (BARNETT, 2007a).

Frente à maior epidemia de FA registrada na história do estado do ES, com mais de 300 casos confirmados em humanos (MOUSSALLEM et al., 2019), viu-se a oportunidade de estudar melhor as manifestações clínicas e as alterações laboratoriais dos casos, o que também foi realizado em outros estados que igualmente vivenciaram epidemia de FA com características semelhantes às deste estudo (ESCOSTEGUY et al., 2019; HO et al., 2019; KALLAS et al., 2019; RIBEIRO et al., 2019), porém com uso de dados laboratoriais longitudinais.

Portanto, este estudo avaliou a apresentação clínica e laboratorial de uma coorte de indivíduos internados com FA, no hospital estadual que foi referência nos atendimentos durante a epidemia (Hospital Estadual Dório Silva - HEDS), com o objetivo de caracterizar um perfil prognóstico para os casos. Buscou-se ainda, por meio da análise longitudinal, viabilizar a identificação mais precoce de pacientes com potencial para mau prognóstico da doença. Este estudo partiu do pressuposto que preditores de agravamento do quadro clínico representam oportunidades para otimizar o manejo clínico e reduzir a letalidade entre os casos.

MÉTODOS

Desenho de estudo e população

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva, composta por uma amostra por conveniência, não probabilística, de 100 casos de febre amarela no ano de 2017, que foram internados no HEDS, localizado no município de Serra, região metropolitana do estado do ES. Este hospital foi referência para encaminhamento dos casos de FA durante a epidemia.

Fonte de dados

Os dados clínicos e laboratoriais foram obtidos por meio de consulta aos prontuários eletrônicos no HEDS, e aos dados da notificação registrados na planilha de “Monitoramento dos casos humanos suspeitos de febre amarela do Espírito Santo” do Centro de Operações em Emergência em Saúde Pública (COE), da Secretaria do Estado de Saúde do Espírito Santo (SESA-ES), atualizados até fevereiro de 2018. A coleta dos dados dos prontuários, baseada na lista de notificação do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) do HEDS, foi realizada de forma manual pelos pesquisadores, com registro em planilha Excel® pré-estruturada, em computador próprio, nas dependências do SCIH, no período entre agosto/2018 e agosto/2019.

Variáveis

Foram analisadas características relativas a pessoa, tempo e apresentação clínica e laboratorial (Quadro 1). Os sinais e sintomas utilizados foram os registrados na ficha de investigação dos casos. Os resultados laboratoriais foram registrados por dia de internação de cada paciente, de acordo com realização e registro em prontuário eletrônico.

Quadro 1. Variáveis relativas a pessoa, tempo e apresentação clínica e laboratorial analisadas no estudo.

Tipo	Variável
Relativas à pessoa	Sexo
	Idade
	Evolução
Relativas ao tempo	Data de início dos sintomas
	Data de internação
	Data de evolução/desfecho
Relativas à apresentação clínica e laboratorial	Sinais e sintomas (febre, icterícia, hemorragia, sinal de Faget, disfunção renal, cefaleia, artralgia, mialgia, astenia, náusea, vômito, dor abdominal, diarreia)
	Contagem de leucócitos
	Hematócrito
	Contagem de plaquetas
	Níveis séricos de transaminases (AST/TGO; ALT/TGP)
	Níveis séricos de bilirrubina (direta e indireta)
	Níveis séricos de ureia
	Níveis séricos de creatinina
	Tempo de atividade da protrombina (TAP)
	Razão Normalizada Internacional (INR)
	Proteína Total
	Fosfatase Alcalina
	Gama GT
Lactato	

Fonte: elaborado pelos autores.

Em relação à evolução, os casos foram agrupados entre os que evoluíram para óbito e os que tiveram alta (sobreviventes). A partir da data de início dos sintomas, em relação à data de realização dos exames laboratoriais, foi criada a variável ‘dia de doença’, a fim de alinhar as observações dos indivíduos no mesmo tempo de evolução.

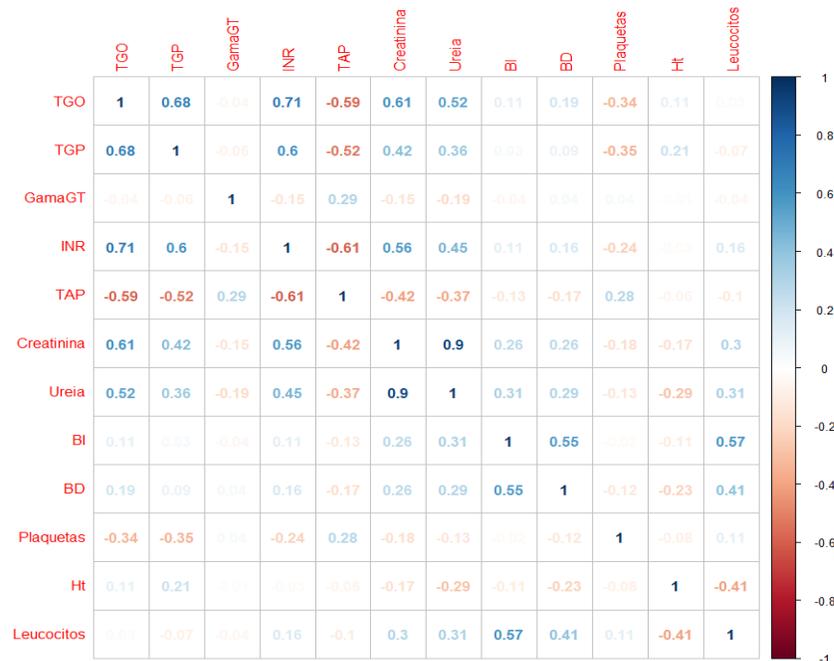
Análises estatísticas

Primeiramente foi realizada uma análise exploratória dos dados e identificadas algumas variáveis com muitas observações faltantes. A fim de qualificar melhor as análises, as variáveis com mais de 30% dos dados faltantes não foram consideradas nas análises posteriores. Em seguida

foram analisadas as correlações entre as variáveis com menos de 30% de incompletude para melhor seleção das que seriam incluídas nas análises da modelagem estatística, levando em consideração também a importância clínica da variável no contexto da doença.

Assim, optou-se por manter para as análises as variáveis TGO, creatinina, INR e BD, ao invés da TGP, ureia, TAP e BI, respectivamente, dado a correlação entre elas. Apesar da alta correlação apresentada entre TGO e o INR, entendendo serem marcadores muito importantes na definição de gravidade do quadro clínico do paciente, as duas foram mantidas (Figura 1). Optou-se por utilizar o logaritmo natural da variável TGO a fim de reduzir o efeito causado por *outliers* e melhorar a simetria da distribuição.

Figura 1. Gráfico de correlação entre as variáveis.



Nessa análise exploratória prévia, também foi observado que o desfecho de interesse, óbito, ocorreu majoritariamente em até 10 dias de evolução da doença, à exceção de dois casos que foram a óbito após o décimo dia de doença. Desta forma, foram consideradas para as análises, observações de até 15 dias de evolução da doença (período identificado a partir da data de início dos sintomas). Esta abordagem levou à exclusão de dois indivíduos da coorte por somente apresentarem observações de registros laboratoriais após 15 dias de evolução, ambos sobreviventes. Na análise descritiva, que comparou o grupo de pacientes que evoluíram a óbito e o grupo que teve alta

(sobreviventes), foi utilizado teste chi-quadrado para a variável categórica (sexo) e teste t para variáveis contínuas, considerando um nível de significância para o valor de p de 5%.

O método de Equações de Estimação Generalizadas (GEE) foi utilizado para a modelagem de dados longitudinais (HALEKOH; HØJSGAARD; YAN, 2006; LIANG; ZEGER, 1986). O GEE estima efeitos médios populacionais, que satisfazem a motivação do estudo de obter uma análise que seja reprodutível em diferentes indivíduos. Essa técnica de modelagem requer a indicação de uma estrutura de correlação entre os tempos observados de cada indivíduo e estima o efeito médio populacional das variáveis explicativas. Neste caso, foi utilizada uma estrutura de correlação temporal baseada em um processo autoregressivo de ordem 1 (AR1).

O algoritmo obtém a estimativa dos coeficientes β através da maximização da equação abaixo em β :

$$U(\tilde{\beta}) = \sum_{i=1}^n \frac{\partial \mu_{ij}}{\partial \beta_p} V_i^{-1} \{Y_i - \mu_i(\tilde{\beta})\}$$

Onde:

- μ_{ij} é o valor da variável explicativa do indivíduo i no tempo j .
- β_p , $p = 1, \dots, k$ são os coeficientes das variáveis explicativas.
- V_i é a estrutura de correlação do indivíduo i .
- Y_i é a variável resposta.

Nessa aplicação o modelo fornece uma estimativa da probabilidade de óbito para um indivíduo infectado com o vírus da febre amarela, independente do dia de doença em que ele se encontrar a partir de uma série de covariáveis.

O modelo seguiu um procedimento em etapas (*stepwise*), nas quais as variáveis relativas à apresentação clínica e laboratorial foram incluídas uma a uma. Um ponto a ser observado é que o método GEE é um modelo semi-paramétrico que utiliza a quasi-verossimilhança. Sendo assim, foi utilizada a acurácia de predição como critério de seleção do melhor modelo ao invés dos critérios baseados na verossimilhança (AIC, BIC) para comparar os ajustes. As variáveis sexo e idade foram mantidas até o modelo final como controle. A variável idade foi dicotomizada utilizando uma árvore de partição que maximiza a discriminação da variável entre óbitos e sobreviventes a fim de melhorar sua aplicação no modelo.

Considerações éticas

O estudo foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP/FIOCRUZ), sob CAAE: 82788118.9.0000.5240 e parecer 2.595.391, e pela Secretaria do Estado de Saúde do Espírito Santo. Em todo desenvolvimento do estudo foi garantido o sigilo das informações de identificação dos pacientes.

RESULTADOS

No ano de 2017 foram internados 182 casos suspeitos de FA no HEDS, sendo 136 (74,7%) casos confirmados, cujo a letalidade foi de 37,5% (51 óbitos). Dentre os casos confirmados, foram coletados dados de 100 prontuários (73,5%), que compuseram a coorte. Dois indivíduos foram excluídos das análises por somente apresentarem exames laboratoriais a partir de 15 dias de evolução da doença. Portanto, foram analisados dados de 98 indivíduos da coorte. Destes, 36 (36,7%) evoluíram a óbito. Houve predominância do sexo masculino (63,3%), porém sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (óbitos x sobreviventes). A média de idade dos pacientes foi de 47,5 anos entre os óbitos e 44,7 anos entre os sobreviventes, não havendo diferença estatisticamente significativa (Tabela 1).

A média do tempo entre início dos sintomas e a internação também não apresentou diferença entre os dois grupos, sendo de 3,1 dias para os óbitos e 3,5 dias para os sobreviventes. Entretanto, o tempo entre o início dos sintomas e o desfecho (óbito ou alta hospitalar) foi significativa. Os indivíduos que foram a óbito tiveram, em média 7,8 dias de evolução (Tabela 1).

Tabela 1. Perfil dos óbitos e sobreviventes segundo idade, sexo, tempo entre o início dos sintomas e internação, e tempo de evolução, HEDS, ES, 2017.

Variáveis	Óbitos	Sobreviventes	p-valor
Idade ^(a)	47,5 (25; 83)	44,7 (15; 72)	0,3517
Sexo	32 (M) 4 (F)	54 (M) 8 (F)	0,952
Tempo entre início dos sintomas e internação ^{(a)(b)}	3,1 (0; 6)	3,5 (0; 12)	0,3669
Tempo entre início dos sintomas e desfecho ^{(a)(b)}	7,7 (4; 24)	20,4 (6; 206)	0,0074

^(a)valores: média (valor mínimo; valor máximo). ^(b)tempo em dias.

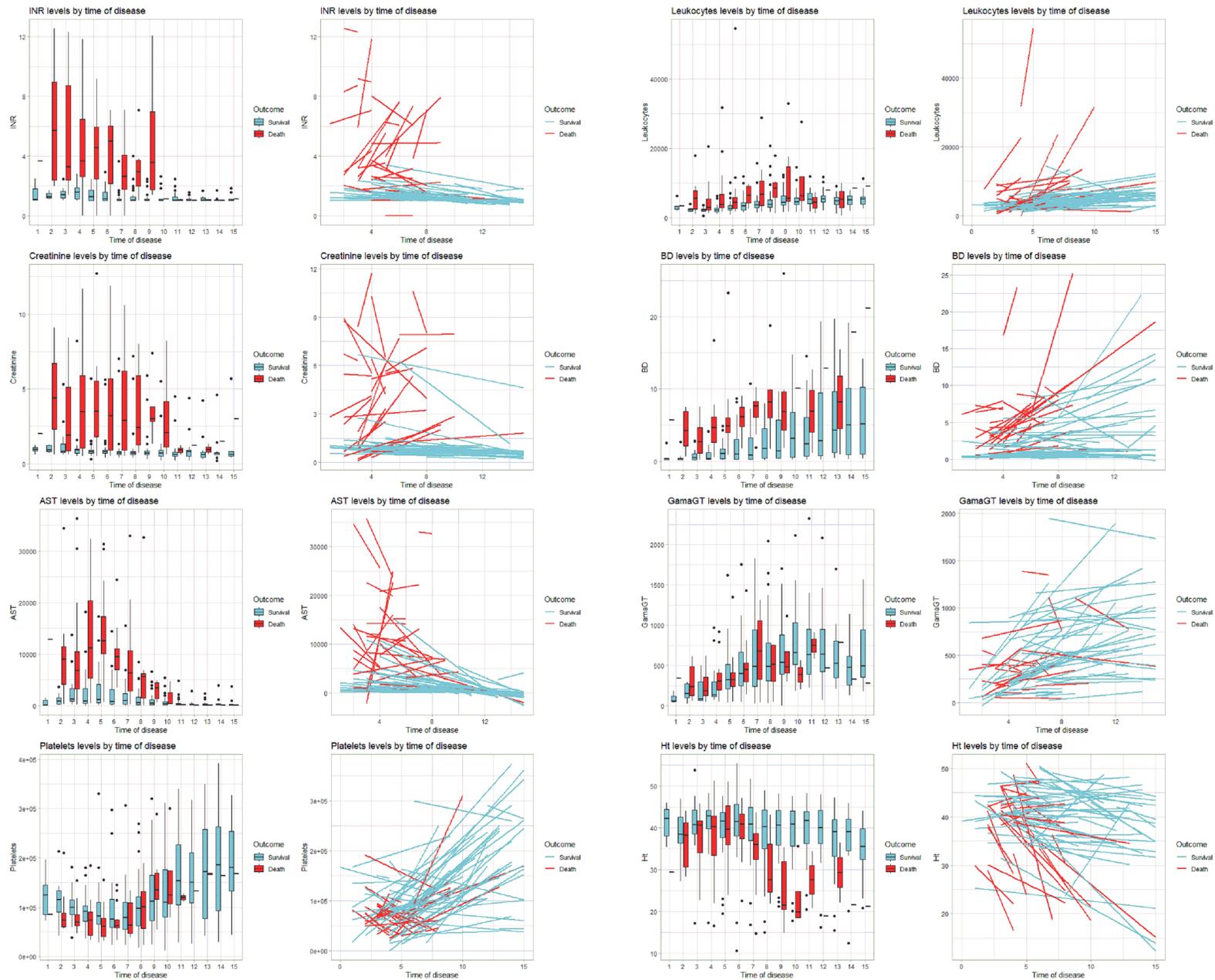
Além da rápida evolução, os pacientes internados no HEDS que foram a óbito já apresentavam alterações laboratoriais importantes desde o início do quadro clínico, especialmente os indicadores de coagulação sanguínea (INR) e de insuficiência renal (creatinina). A bilirrubina direta (BD) apresentou aumento ao longo da evolução da doença em ambos os grupos, porém, entre os óbitos, esse aumento foi bem mais acentuado na primeira semana, com pico entre o 7º e 8º dia. Entre os sobreviventes, tal pico ocorreu a partir do 12º dia de evolução (Figura 2).

Dentre os pacientes que evoluíram a óbito, a TGO (AST) apresentou um pico de elevação entre o 4º o 5º dia de doença e, posteriormente, tendeu à redução até o desfecho. Porém, alguns casos foram a óbito no pico de alteração da TGO (AST). Esse comportamento de redução não foi observado com a creatinina e com o INR. Na maioria dos óbitos, estes marcadores mantiveram-se elevados em todo o curso da doença até o desfecho (Figura 2).

O marcador GamaGT apresentou aumento gradativo em ambos os grupos, porém concentrou valores mais altos entre os sobreviventes. Os níveis de plaquetas foram mais baixos entre os que morreram do que entre os sobreviventes e, em quase sua totalidade, apenas os que foram a óbito após o 7º dia de doença puderam alcançar alguma melhora neste marcador. Já os hematócritos (Ht), inicialmente, apresentaram-se em alta concentração (hemoconcentração) nos dois grupos, ainda que menor entre os que morreram. Houve significativa redução a partir do 7º dia de evolução entre os pacientes que evoluíram a óbito, quadro que não foi observado entre os sobreviventes, que mantiveram a hemoconcentração. Os pacientes que evoluíram a óbito apresentaram mais leucocitose que os sobreviventes (Figura 2).

Nos gráficos da coluna B (Figura 2), é possível observar a trajetória das alterações laboratoriais de cada paciente. Diferentemente dos sobreviventes, que apresentam alterações mais lineares, e que tiveram rápida redução aos níveis de normalidade quando mais aumentados, uma minoria dos pacientes que foram a óbito apresentou linha decrescente das alterações laboratoriais. A maioria dos que foram a óbito tiveram trajetória dos exames laboratoriais caracterizadas por grandes alterações desde o início ou com picos atingidos muito rapidamente, alguns em até 24h.

Figura 2. Gráficos boxplot (A) e de trajetória individual (B) das alterações dos principais exames laboratoriais realizados nos casos de indivíduos com febre amarela internados no HEDS, por dia de doença, segundo desfecho do caso, ES, Brasil, 2017.



Das variáveis apresentadas na figura 2, permanecerem no modelo final, pelo método GEE, as variáveis significativas: INR, TGO e BD. As variáveis sexo e idade foram mantidas no modelo como controle mesmo não tendo apresentado diferença estatisticamente significativa entre óbitos e sobreviventes (Tabela 2)

Tabela 2. Análise dos fatores clínicos e laboratoriais preditores para óbito, pelo método de equações de estimação generalizadas, dos casos de febre amarela internados no HEDS, ES, Brasil, 2017.

Variáveis	Estimativa	Erro padrão	OR	IC (95%)	Valor p
INR	0,22403	0,05299	1,25	1,13 - 1,39	<0,001
AST/TGO	0,44479	0,10197	1,56	1,28 - 1,91	<0,001
BD	0,09909	0,03416	1,10	1,03 - 1,18	0,003
Idade > 40	-0,54351	0,45574	0,58	0,24 - 1,42	0,233
Sexo (M)	-0,35335	0,87348	0,70	0,13 - 3,89	0,685

INR - Índice Internacional Normalizado; AST - Aspartato aminotransferase / TGO - transaminase glutâmico-oxalacética; BD - Bilirrubina direta. OR - *Odds Ratio* (Razão de chances); IC - Intervalo de Confiança.

Os resultados revelaram que o aumento de uma unidade na variável INR aumenta a razão de chances de óbito em 1,25 vezes, assim como o aumento de uma unidade no logaritmo da TGO aumenta a razão de chances de óbito em 1,56 vezes. Já o aumento de uma unidade de bilirrubina direta, aumenta a razão de chances de óbito em 1,1 vezes.

Considerando os registros da coorte, o modelo gerado teve acurácia na predição de 88,9% dos casos que foram a óbito, com ótimo intervalo de confiança a 95% (0,851 – 0,919) e AUC (curva-ROC) de 0,912.

DISCUSSÃO

A coorte analisada neste estudo representou 31,6% de todos os casos confirmados no ES em 2017 (n=316). O perfil desses pacientes correspondeu ao encontrado previamente em outros estudos, com maior acometimento em adultos, cuja média de idade foi em torno dos 40 anos, predominando o sexo masculino, sem diferença entre os grupos de óbitos e sobreviventes (CASADIO et al., 2019; ESCOSTEGUY et al., 2019; HO et al., 2019; RIBEIRO et al., 2019). Somente o estudo de Ribeiro et al. (2019) identificou diferença estatisticamente significativa na idade entre os dois grupos, sendo maior entre os óbitos (média 55 anos) que entre os sobreviventes (média 37 anos).

A média de idade da coorte selecionada foi semelhante àquela do total de casos de FA confirmados no estado do ES (MOUSSALLEM et al., 2019). Estudos em décadas anteriores

descrevem faixa de idade acometida mais jovem, em média 29 anos (MASCHERETTI et al., 2013; RIBEIRO; ANTUNES, 2009; TUBOI et al., 2007), como descrito na reemergência da doença na Etiópia (África) em 2012, quando a idade média dos acometidos era de 27 anos (LILAY et al., 2017).

A gravidade e o desfecho dos casos não estiveram associados ao intervalo entre o início dos sintomas e a internação, conforme observado em outros estudos (ESCOSTEGUY et al., 2019; HO et al., 2019; RIBEIRO et al., 2019; TUBOI et al., 2007). Entretanto, a média de dias desse intervalo em nosso estudo, assim como reportado por Tuboi et al. (2007), foi menor que o relatado nas coortes estudadas no Rio de Janeiro (RJ) e São Paulo (SP) (ESCOSTEGUY et al., 2019; HO et al., 2019; RIBEIRO et al., 2019). A evolução entre os pacientes que foram a óbito foi significativamente mais rápida, com média aproximada de uma semana, o que reforça ainda mais a necessidade de detecção precoce dos casos de febre amarela pelos serviços de saúde.

A letalidade da FA reportada na literatura pode variar entre 20% e 60%, sendo parcialmente dependente da sensibilidade na identificação dos casos, uma vez que boa parte dos indivíduos infectados pelo vírus amarílico desenvolvem sintomas inespecíficos facilmente confundidos com aquelas de outras viroses. Isso faz com que maioria desses casos não sejam devidamente diagnosticados e/ou captados pelo sistema de saúde, que tende a detectar mais os casos moderados e graves (JENTES et al., 2011; JOHANSSON; VASCONCELOS; STAPLES, 2014; MONATH; VASCONCELOS, 2015). A taxa de letalidade entre os casos graves e hospitalizados gira em torno de 50% (MONATH, 2008).

Estudos da recente epidemia de FA no Brasil, em pacientes que foram internados em hospitais que foram referência, registraram diferentes letalidades. Em nosso estudo, no ES, encontramos letalidade relativamente baixa (37,5%), quando comparada à registrada no RJ (67,7%) (ESCOSTEGUY et al., 2019). Destaca-se que esta foi semelhante àquela de um estudo de SP que considerou apenas pacientes internados em UTI (67,1%) (HO et al., 2019), o que reforça a ideia de captação dos casos mais graves. Outro estudo de SP que analisou dados de pacientes com FA atendidos em todas as unidades do hospital (ambulatório e internados em enfermaria ou UTI) registrou menor letalidade (29,2%) (RIBEIRO et al., 2019), o que pode ser explicado pelo fato de que o denominador era composto tanto por pacientes graves como por aqueles com menor gravidade.

Nossas análises mostraram marcadores, que indicam presença de hemorragia e insuficiência renal (IR) alterados desde o início do quadro clínico nos pacientes que foram a óbito, ressaltando a importância da realização de exames laboratoriais específicos e diários para melhor monitoramento dos pacientes com FA. A creatinina, apesar de não ter permanecido no modelo final deste estudo, esteve muito mais alterada entre os pacientes que evoluíram a óbito que entre os que sobreviveram, fortalecendo sua relevância. Além disso, estudos com pacientes internados por FA no RJ e em SP indicaram a creatinina como fator associado ao óbito (ESCOSTEGUY et al., 2019; RIBEIRO et al., 2019).

Outro estudo enfatizou a importância de se realizar diálise precoce nesses pacientes, ao se considerar a acidose metabólica (HO et al., 2019). Este componente não foi analisado em nosso estudo. No entanto, nossos achados podem subsidiar a indicação, uma vez que pudemos constatar que desde o início do curso da doença houve comprometimento da função renal.

O aumento da BD foi gradativo e sustentado em ambos os grupos, mas com valores mais elevados entre os óbitos, como relatado em outros estudos (ESCOSTEGUY et al., 2019; KALLAS et al., 2019; RIBEIRO et al., 2019; TUBOI et al., 2007). Entretanto, nosso estudo permitiu avaliar essas alterações no tempo, mostrando pico mais precoce entre os óbitos. O período observado de elevação dos valores foi semelhante ao encontrado em um caso chinês, com pico no 6º dia da doença (CHEN et al., 2016). Estudos experimentais desenvolvidos em hamsters infectados com o vírus amarelado registraram pico de alteração da BD no 5º dia de doença (SBRANA et al., 2006; TESH et al., 2001).

A TGO/AST esteve muito mais alterada entre os pacientes que foram a óbito, em consonância com outros estudos (CASADIO et al., 2019; KALLAS et al., 2019; MONATH, 2008; TOMORI, 2004; TUBOI et al., 2007). O pico na elevação da transaminase no 4º dia de evolução da doença, seguido de redução até o desfecho, em nosso estudo, também foi observado no estudo experimental em hamsters (SBRANA et al., 2006). O caso apresentado por Chen et al. (2016) revelou pico da transaminase já no 3º dia de evolução com queda mais acentuada a partir do 5º dia de doença até o desfecho óbito.

Estudos apresentam a TGO/AST mais aumentada que a TGP/ALT, o que é justificado por possíveis lesões miocárdicas e musculoesqueléticas, dado não se tratar de um marcador especificamente hepático como a TGP (CHEN et al., 2016; MONATH, 2008; TOMORI, 2004; TUBOI et al., 2007). Uma comparação feita por Ho et al. (2019) referiu níveis de TGO/AST mais

elevados e de bilirrubina menores entre os pacientes com FA que entre os pacientes com outras hepatites fulminantes.

Em nosso estudo, tivemos alguns casos com exames de imagem (ultrassonografia - USG) nos quais foi possível identificar liquefação do fígado e destruição completa das células do órgão (dados não publicados), o que justificaria a queda das transaminases (TGO) registradas nos pacientes que foram a óbito, não significando assim uma melhora clínica.

É importante ressaltar que, no estudo de um caso fatal de FA na China, Chen et al (2016) identificaram a ocorrência de plaquetopenia e elevação acentuada de transaminases já no 3º dia de evolução da doença, que correspondeu ao período de maior carga viral identificada. Tal observação foi semelhante àquela identificada no experimento com hamsters (TESH et al., 2001). Casadio et al. (2019) também identificaram carga viral mais elevada nos primeiros cinco dias de evolução, porém sem diferença significativa entre óbitos e sobreviventes, e destacaram longa persistência do vírus amarelado na urina.

Os achados de Tesh et al. (2001) referem detecção na titulação de anticorpos entre o 4º e 5º dia de evolução da doença, sendo mais expressiva a partir do 6º dia, momento que coincide com a queda mais acentuada da viremia. Neste período, observou-se leucocitose mais acentuada, assim como identificado em nosso estudo. Outros estudos ratificam maior leucocitose entre os óbitos (ESCOSTEGUY et al., 2019; KALLAS et al., 2019; RIBEIRO et al., 2019). Nossos achados corroboraram aqueles obtidos no estudo com pacientes do RJ, em que se identificou menor hemoconcentração entre os que evoluíram a óbito, porém sem significância estatística quando comparado aos que sobreviveram (ESCOSTEGUY et al., 2019). Entretanto, a queda mais acentuada da concentração a partir do 7º dia levanta a hipótese de uma possível hemodiluição em virtude de um provável excesso de reposição volêmica, dado a gravidade dos pacientes.

A manutenção dos níveis de creatinina e o INR elevados em todo o curso da doença entre os óbitos, indicando possíveis quadros hemorrágicos e de IR desde o início da infecção, muito provavelmente estão relacionados a outros processos de resposta fisiológica não identificados em nosso estudo. Algumas hipóteses já foram levantadas em outros estudos e há uma linha investigativa acerca da síndrome inflamatória sistêmica provocada pela infecção, mas ainda sem conclusões muito claras no que diz respeito à viabilidade de se evitar essa reação (HO et al., 2019; MONATH, 2008; MONATH; VASCONCELOS, 2015; SBRANA et al., 2006).

O estudo de Chen et al. (2016) sugeriu que o dano ao sistema imune ocorre muito rapidamente, diante da identificação de redução da febre a níveis normais e comprometimento de múltiplos órgãos já no 3º dia de evolução, com a manutenção dos sintomas clínicos e alta viremia.

Os níveis de plaquetas foram bem menores entre os óbitos, semelhante ao encontrado por Ribeiro et al. (2019), e a melhora observada a partir do 7º dia poderia ser em decorrência da terapêutica de reposição de componentes sanguíneos. Porém intervenções terapêuticas não foram consideradas nas análises do nosso estudo. Considerando-se a trajetória individual dos pacientes, observou-se que na maioria dos óbitos as plaquetas estiveram em queda até o desfecho. Dado que os óbitos ocorreram principalmente entre o 7º e 8º dia de evolução da doença, podemos levantar a hipótese de uma possível intervenção tardia, uma vez que os pacientes foram internados, em média, no 3º dia da doença.

O estudo de Ho et al. (2019), que avaliou pacientes (n=79) com quadros moderado e grave de febre amarela, internados em UTI, mostrou que em um terço deles havia sinais de hemorragia com epistaxe e gengivorragia e que uma hemorragia mais intensa se desenvolvia poucos dias após a internação, principalmente sangramento gástrico, indicando a possibilidade de que uma troca plasmática intensa pudesse ser de extrema relevância.

A modelagem pelo método GEE revelou o INR, a TGO/AST e a BD como marcadores principais para avaliar o mau prognóstico da febre amarela, com 88,9% de acerto na predição do óbito. Essas variáveis também estiveram presentes como fatores associados ao óbito por FA em estudos recentes (CASADIO et al., 2019; ESCOSTEGUY et al., 2019; KALLAS et al., 2019; RIBEIRO et al., 2019). Nesses estudos, foi aplicada regressão logística utilizando dados pontuais da admissão. Já em nosso estudo, as análises consideraram todas as medidas do seguimento dos pacientes, viabilizando analisar com mais detalhes o comportamento dessas variáveis no curso da doença entre quem morre e quem sobrevive à infecção.

Pontuamos como limitações do nosso estudo, não se ter considerado a presença de comorbidades, que, em algumas investigações foram mais prevalentes entre os óbitos (ESCOSTEGUY et al., 2019; HO et al., 2019; RIBEIRO et al., 2019), assim como não ter avaliado o impacto das intervenções terapêuticas (por exemplo se houve ou não realização de diálise, troca plasmática, etc.). Outra limitação é a utilização de fontes de dados secundárias e registros de prontuários. Adicionalmente, informações faltantes de unidades que atenderam o paciente antes da internação também limitaram nossa capacidade de análise (ex. registro do primeiro exame

realizado). Porém, ressaltamos que variáveis com grande percentual de incompletude não foram utilizadas para avaliação. Devemos considerar ainda que nosso estudo foi desenvolvido com pacientes de unidade de internação referência para adolescentes e adultos, o que pode ter gerado viés de seleção.

No entanto, cabe ressaltar que nossos achados podem subsidiar terapêuticas de suporte mais direcionadas a esses pacientes, especialmente no que tange a proteção das células hepáticas, prevenção de quadros hemorrágicos e de IR, componentes que se mostraram relevantes no seu quadro evolutivo. Além disso, outros estudos destacam pancreatite e IR ou necrose tubular como agravantes principais dos quadros graves de FA (CASADIO et al., 2019; CHEN et al., 2016; MONATH; VASCONCELOS, 2015; TUBOI et al., 2007), o que foi observado também no estudo experimental em *hamsters* (SBRANA et al., 2006).

Pretende-se, como continuidade deste estudo, além dos resultados aqui apresentados, aprimorar o algoritmo que sinaliza a gravidade e a necessidade de assistência terapêutica aos casos de febre amarela no Brasil, a fim de fornecer um instrumento prático que possa auxiliar possíveis revisões das diretrizes clínicas acerca dos casos de febre amarela. Assim, espera-se melhorar a oportunidade e o direcionamento dos recursos terapêuticos disponíveis na tentativa de reduzir a letalidade da doença.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Tálíb Moysés Moussallem, infectologista, que trabalhou no Núcleo Especial de Vigilância Epidemiológica (NEVE/SESA-ES), à Dra Clemilda Soares Marques e a Karla Spandl Ardisson, profissionais atuantes no Centro de Informações Estratégicas e Respostas em Vigilância em Saúde (CIEVS/SESA-ES), que integraram a equipe do COE-ES na comissão de investigação dos casos. Aos profissionais do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) do HEDS, que realizaram a notificação e o registro dos dados dos pacientes internados. À equipe da OPAS por todo suporte na organização e direcionamentos nas investigações dos casos durante a epidemia da febre amarela no estado.

5.3 AVALIAÇÃO DAS AÇÕES DE VIGILÂNCIA NO CONTROLE E PREVENÇÃO NA EPIDEMIA DE FEBRE AMARELA DE 2017, EM ÁREA PREVIAMENTE INDENE À CIRCULAÇÃO VIRAL, ESPÍRITO SANTO, BRASIL.

INTRODUÇÃO

A vigilância em saúde tem tido destaque crescente no cenário da saúde pública. Além de envolver áreas primordiais para controle e prevenção de doenças e agravos na população, é uma ferramenta estratégica na distribuição otimizada de recursos para o sistema de saúde dado seu processo contínuo e sistemático de monitoramento e avaliação dos determinantes do processo saúde-doença (CALBA et al., 2015; OPAS, 2010).

As arboviroses são, historicamente, um desafio para os sistemas de vigilância em saúde. Seu controle depende de atividades integradas nas diferentes vertentes da vigilância. A febre amarela (FA), em especial, é uma arbovirose imunoprevenível para o homem, com potencial epidêmico, que pode causar quadros clínicos graves, alcançando letalidade de até 50% (BARNETT, 2007a; MONATH; VASCONCELOS, 2015; PAHO, 2005; TUBOI et al., 2007).

A transmissão da FA pode ocorrer em até três ciclos (silvestre, intermediário e urbano), envolvendo diferentes vetores, atingindo principalmente o meio epizootico, que geralmente antecede o aparecimento dos casos em humanos (GARDNER; RYMAN, 2010; JENTES et al., 2011; MONATH; VASCONCELOS, 2015; WHO, 2017). No Brasil, o ciclo urbano, que tem o *Aedes aegypti* como vetor, teve seu último registro no país em 1942 (PRATA, 2000). Nas últimas décadas, somente foi identificada a transmissão pelo ciclo silvestre, cujos principais vetores são os mosquitos dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes* (ABREU et al., 2019; ALMEIDA et al., 2014; CÂMARA et al., 2011).

Desta forma, a vigilância da FA torna-se complexa envolvendo diferentes áreas da vigilância em saúde para melhor monitoramento, prevenção e controle do agravo, tais como: vigilância epidemiológica, vigilância entomológica, vigilância das epizootias e imunização (ALMEIDA et al., 2014; BRASIL, 2017c, 2019a; COSTA et al., 2011).

A estratégia de vigilância da FA no Brasil está organizada com base na sazonalidade da doença no país, caracterizada por três períodos: baixa ocorrência, período pré-sazonal, e período sazonal, demandando ações prioritárias de acordo com cada um, que vão desde capacitações na rede de profissionais do Sistema Único de Saúde em períodos de baixa ocorrência até a necessidade de vacinação em massa em consequência de surtos em período sazonal (BRASIL, 2016).

Recentemente a Organização Mundial da Saúde (OMS) revisou as estratégias para eliminação das epidemias de FA, ao considerar a epidemia no ciclo urbano na República Democrática do Congo (RDC) em 2016, citando também a expansão e a situação epidêmica da doença no Brasil em 2017. O documento enfatiza que a estratégia para eliminar cenários epidêmicos deve ir além da imunização, reforçando a capacidade de detecção da vigilância e a capacidade de resposta laboratorial, uma vez que manter 100% da cobertura vacinal contra FA em algumas regiões não é factível (WHO, 2017c).

Assim, neste estudo foram descritas as ações estratégicas desencadeadas pela Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo (SESA-ES) em 2017 frente à epidemia de febre amarela no estado, que, até o acontecimento, era área indene à circulação do vírus amarílico. Foram avaliadas as ações nas diversas vertentes da vigilância em saúde abrangendo vigilâncias epidemiológica, entomológica, ambiental, laboratorial e de epizootias, bem como a rede de assistência, e as ações do programa de imunização.

Além disso, foi analisada a distribuição espacial da implementação e ampliação das áreas de vacinação contra febre amarela. Essas análises buscaram expandir as ações rotineiras de vigilância em saúde, com vistas a identificar oportunidades de melhora do programa de controle da febre amarela, particularmente em áreas onde a vacinação não era feita de rotina até dezembro de 2016.

MÉTODOS

Delineamento de estudo

Estudo ecológico e descritivo, com abordagem espacial, retratando as ações de controle e prevenção da febre amarela no estado do Espírito Santo (ES) desencadeadas durante a epidemia.

População

A população utilizada neste estudo foram os residentes do ES. Os registros de interesse foram os casos de febre amarela em humanos com local provável de infecção (LPI) no ES e as epizootias em primatas não humanos (PNH) ocorridas no ES, notificados à vigilância epidemiológica em 2017. Para o cálculo da cobertura vacinal, foi utilizada a população residente do ES referente ao ano intercensitário de 2012, por município, disponibilizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2012).

Local e período de estudo

Este estudo avaliou as ações da vigilância epidemiológica da febre amarela no ES, desencadeadas em 2017. O ES é um estado litorâneo localizado na Região Sudeste do Brasil, com área de 46.077km², dividido em 78 municípios (IJSN, [s.d.]), com população residente de 3.973.697 habitantes (IBGE, 2016).

Fontes de dados e informações

Foram utilizados os dados de notificação da planilha de “Monitoramento dos casos humanos suspeitos de febre amarela do Espírito Santo” (2017), do SINAN relativos a epizootias de 2017 (Epizonet), da planilha de “Monitoramento de doses recebidas e aplicadas” da vacina contra FA do ES, da planilha de “Monitoramento de Eventos Adversos Pós-Vacinação” da vacina contra FA do ES e dos registros da vigilância entomológica das localidades de pesquisa vetorial. Foram consultados também resultados laboratoriais provenientes do Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) do Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN) do ES.

Além dos dados de notificação, também foram consultados notas informativas, fluxogramas e relatórios produzidos pela vigilância durante a epidemia. Todos os dados foram provenientes da SESA-ES, consolidados pelo Centro de Operações de Emergência em Saúde (COE) e pelo Centro de Informações Estratégicas e Resposta em Vigilância em Saúde (CIEVS) do ES. Os dados de epizootias e casos humanos compreenderam todo o ano de 2017 e foram atualizados em fevereiro de 2018 e os dados de imunização e EAPV foram disponibilizados e atualizados até o dia 10 de julho de 2017.

Análises

Foram calculados alguns indicadores do tempo de resposta entre a detecção dos primeiros casos de epizootias e casos humanos e as ações de prevenção e controle (imunização, pesquisa entomológica). Foi analisado o tempo transcorrido entre a primeira notificação de caso em PNH e em humano (de acordo com município de LPI) e o início da vacinação, bem como o tempo entre o início da vacinação e a ocorrência do último caso humano de acordo com município de residência.

A recomendação para imunização da população contra febre amarela é imediata baseada em evidências de circulação do vírus amarílico (BRASIL, 2016). Porém, considerando a condição do ES como área indene à circulação do vírus e a circulação instalada em municípios do estado

vizinho (MG) próximos à divisa, em dezembro/2016, para fins deste estudo, nós assumimos um valor diferente como indicador de oportunidade para implementação da vacinação.

O indicador foi composto pela média do intervalo entre a data da primeira notificação, considerando o conjunto de municípios que fazem divisa com MG, e o início da vacinação, resultando em nove dias. As informações foram mapeadas por meio do programa Q-GIS.

Considerações éticas

O estudo foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP/FIOCRUZ), sob CAAE: 82788118.9.0000.5240 e parecer 2.595.391, e pela Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo. Para o desenvolvimento e publicação do estudo, foi garantido o sigilo das informações e da identidade dos indivíduos, utilizando-se apenas dados não identificados e agregados para as análises.

RESULTADOS

Primeiras ações desencadeadas

Alguns rumores sobre ocorrência de epizootias à SESA-ES se deram no início da segunda semana de janeiro, provenientes do município de Ibatiba, no sul do estado. Ao desencadear a investigação houve confirmação das epizootias, além de identificar a ocorrência de casos suspeitos em humanos. Mediante a ciência dos casos, a vigilância epidemiológica (VE) estadual, juntamente com o CIEVS/ES, notificaram de imediato ao CIEVS nacional e, conseqüentemente, à Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) / Organização Mundial da Saúde (OMS), seguindo o protocolo do Regulamento Sanitário Internacional (RSI), estabelecido desde 2005 (WHO, 2016).

Em decorrência destes eventos foi ativado o Centro de Operações de Emergência em Saúde de febre amarela no estado (COE-FA/ES), assim como foi iniciado o trabalho de cooperação com a OPAS, o que viabilizou aporte de recursos humanos (RH), insumos estratégicos e capacitações de RH. A equipe do COE-FA/ES era multidisciplinar e envolvia profissionais de todas as áreas necessárias à vigilância da FA (epidemiologia, entomologia, vigilância de epizootias, imunização e laboratório). Por meio desta estruturação, o monitoramento, a investigação dos casos e a análise de situação foram intensificados. Informes epidemiológicos eram produzidos diariamente nos primeiros meses de epidemia.

De imediato também, o Programa Estadual de Imunizações (PEI) do ES, em contato com o Programa Nacional de Imunizações (PNI), articulou estratégias para implementação da vacinação contra FA no estado.

Vigilância das epizootias

As investigações iniciais da ocorrência de epizootias mostraram início dos casos em Ibatiba, porém, analisando-se a base de dados das notificações de epizootias, observou-se que a primeira notificação foi datada de 02/01/2017, na cidade de Domingos Martins, regional metropolitana do estado. As ocorrências em Ibatiba só vieram a ser notificadas na segunda semana, em 10/01/2017 (Figura 1).

Ao todo, foram 936 notificações de epizootias registradas no SINAN (Epizonet) em 2017, totalizando 1211 primatas não humanos (PNH) acometidos. Em 29 registros não havia informação do número de PNH acometidos. As ocorrências estiveram distribuídas em 62,8% (n=49) dos municípios do estado (Figura 1). Desses 49, 51,0% (n=25) tiveram ao menos um PNH infectado confirmado laboratorialmente. No entanto, houve cinco municípios que tiveram amostras de PNH positivas para FA registradas no GAL cujas notificações não foram registradas no SINAN (Epizonet): Dolores do Rio Preto, Ibirapu, Pancas e Vila Velha.

Em menos de um terço dos municípios (n=21) não houve registro de ocorrência de epizootias nem casos humanos (segundo LPI), sendo 38,1% (n=8) pertencentes à região norte do estado. Em 18 municípios houve registro de epizootias sem ocorrência de casos em humanos, sendo que destes apenas três municípios (Atílio Vivacqua, Rio Novo do Sul e Vitória) apresentaram epizootia com confirmação laboratorial para FA (Figura 1-A).

Nos municípios em que houve notificação de epizootia anterior (n=23) ou simultânea (n=1) aos casos humanos, a mediana do intervalo entre a detecção de casos em PNH e em humanos foi de 12,5 dias (mín 0; máx 59; DP 14,8 dias). Em sete municípios (9%) a detecção de casos em humanos foi anterior à detecção de epizootias. Em um deles a detecção da epizootia se deu 268 dias (38 semanas) após a notificação do primeiro caso humano. À exceção deste, a mediana foi de 6,5 dias (mín 2; máx 26; DP 10,8) de intervalo entre a notificação do primeiro caso humano e a detecção de epizootias dentre os municípios.

Vigilância dos casos humanos

Assim como nas epizootias, os primeiros casos em humanos relatados foram provenientes de Ibatiba. Ainda sem diagnóstico laboratorial, a equipe do COE-ES orientou os municípios quanto à conduta e ao monitoramento diário desses pacientes. Inicialmente, foi estabelecida uma definição de caso mais sensível para maior captação dos suspeitos, bastando a presença de febre, cefaleia e mialgia e ser proveniente de área com ocorrência de epizootia para ser notificado como caso

suspeito, atentando-se sempre ao diagnóstico diferencial com outras doenças, especialmente dengue e leptospirose.

Foi estabelecido um fluxograma de avaliação clínica dos casos suspeitos de FA em razão da falta de experiência da rede de assistência do estado em atendimento aos casos da doença. Concomitantemente, foi implantada ficha complementar a do SINAN para investigação dos casos, adaptada do instrumento que estava sendo utilizado pelo estado de Minas Gerais (MG), em parceria com profissionais da OPAS. Ainda, foi adotada planilha de monitoramento dos casos fornecida pelo MS, que também já vinha sendo utilizada por MG, para maior agilidade no recebimento, envio e monitoramento das informações.

Para melhor acompanhamento e diagnóstico situacional, o encerramento dos casos durante a epidemia ficou concentrado no COE-ES, sendo atualizações repassadas diariamente ao MS. Além disso, foi estabelecida uma comunicação direta e diária com a central de regulação de vagas do estado, por meio da qual foi possível dar mais agilidade e prioridade de leito aos casos graves de FA, além de viabilizar a detecção de casos cuja notificação ainda não havia sido informada aos órgãos da vigilância.

Foi estabelecido um hospital estadual na região metropolitana como referência para internação dos casos moderados e graves (Hospital Estadual Dório Silva – HEDS), que teve uma enfermaria e uma área de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) designadas para recebimento desses pacientes, que tiveram suas entradas e janelas teladas para evitar contato desses pacientes em período virêmico com outros mosquitos, principalmente o *Aedes aegypti*.

Em muitos casos, especialmente oriundos de áreas rurais, houve a necessidade de deslocamento de equipes do COE-ES para investigação e coleta de dados em prontuários a fim de dar maior agilidade na conclusão dos casos e apoio aos municípios, que diante do grande volume de suspeitos não conseguiam responder oportunamente à investigação dos casos.

Em 2017, foram notificados ao COE-ES 837 casos suspeitos de FA com LPI no estado do ES, sendo 316 (37,7%) confirmados em 39 municípios diferentes, o que representa 50% dos municípios do estado. Destes, em apenas oito municípios não houve detecção de epizootias (Figura 1-A). Dos casos confirmados, 83,5% (n=264) foram por critério laboratorial, dos quais 74,2% (n=196) tiveram resultado de RT-PCR (Transcriptase Reversa, seguida de Reação em Cadeia da Polimerase). Destaca-se que, durante a epidemia, a equipe do LACEN-ES recebeu insumos e treinamento para realização da técnica RT-PCR, via OPAS e MS.

No COE-ES, foi formada uma comissão específica para investigação dos óbitos suspeitos de FA de todo o estado e toda a rede foi orientada a encaminhar os óbitos suspeitos para o Serviço de Verificação de Óbito (SVO), a fim de coletar material e realizar exames específicos, procedimento que viabilizou a confirmação da maioria dos casos que evoluíram a óbito muito rapidamente e não puderam ser diagnosticados em vida. Durante a epidemia, foram confirmados 98 óbitos por FA (letalidade 31%) e, destes, 90,9% (n=89) foram encaminhados ao SVO, dentre os quais 91% (n=81) tiveram resultado laboratorial positivo.

Imunização

O estado do ES não era área com recomendação para vacina (ACRV) contra FA, portanto as ações de imunização foram sendo desencadeadas a partir da identificação dos primeiros casos da doença em PNH e humanos, de acordo com a região afetada ou ampliada. A implementação da imunização no estado foi inicialmente planejada para os municípios com registros de epizootias ou divisa com o estado de MG, sendo ampliada administrativamente em cinco fases, conforme mostra a figura 2.

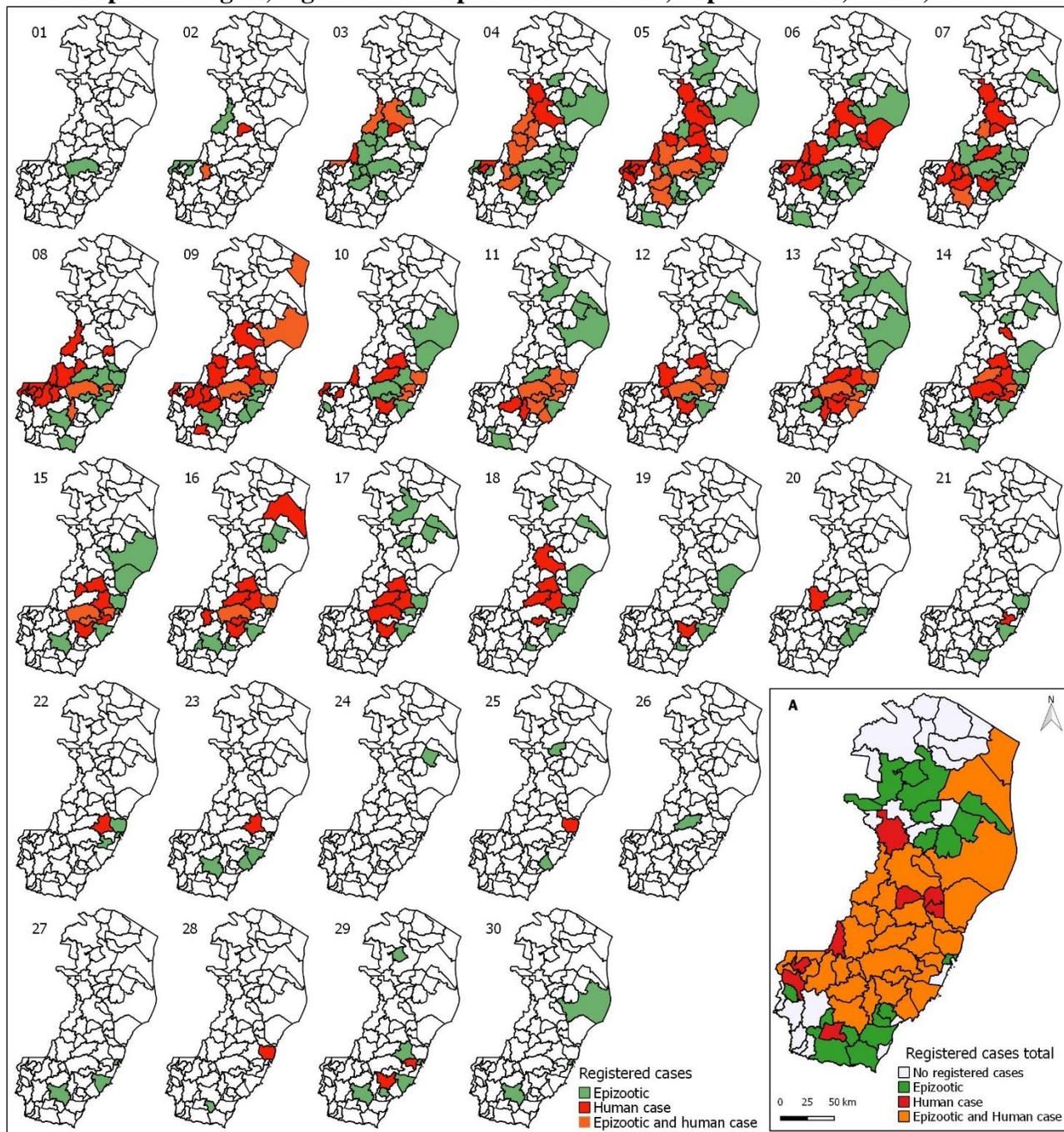
Observa-se que, até o final de fevereiro/2017, todos os municípios do ES haviam iniciado vacinação contra FA (Figura 1). Foram realizadas várias ações de vacinação em massa (em estádio de futebol, grandes clubes, pavilhões e universidades) em diferentes municípios, além de intensificação de varredura casa-a-casa em áreas rurais. No entanto, até julho/2017, o estado como um todo alcançou cobertura vacinal de 85%. Apenas 17,9% (n=14) dos municípios alcançaram cobertura vacinal administrativa de 100%. Dentre estes, 12 obtiveram cobertura vacinal acima de 100%. Outros 10 municípios (12,8%) conseguiram alcançar 95% de cobertura. Ou seja, quase 70% (n=54) dos municípios não alcançaram o nível mínimo de cobertura preconizado pelo MS, de 95% (Figura 3).

É importante destacar que, para este estudo, não foi possível considerar a série histórica de vacinação contra FA do estado, o que incluiria as doses aplicadas em período transitório em que parte do estado foi considerada ACRV, em 2003.

Avaliando a data de ocorrência de epizootias, que geralmente antecede a ocorrência de casos em humanos, e o início da vacinação nos municípios, dentre os 49 com epizootias registradas, houve 18 (36,7%) em que a implementação da vacinação contra FA foi em média 63,7 dias anterior aos episódios (mín. 1; máx. 279; mediana 46,5 dias). Nos demais municípios (n=31),

a implementação da vacina se deu em média 10,6 dias após o registro da primeira epizootia (mín. 1; máx. 34; mediana 7 dias).

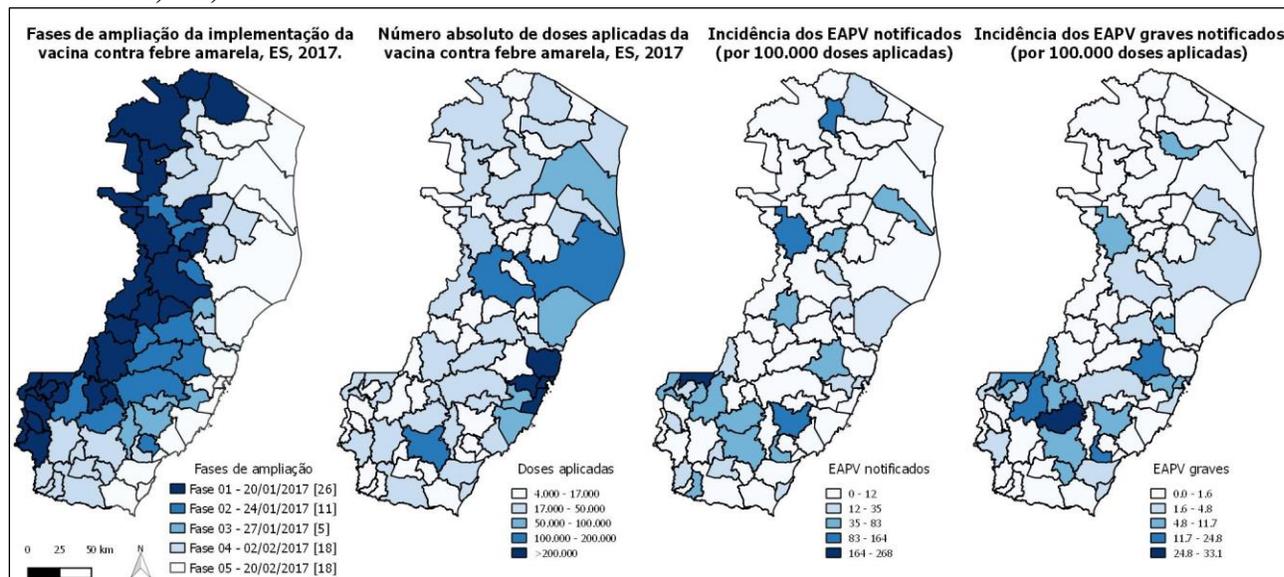
Figura 1. Distribuição de epizootias¹ e casos humanos confirmados² para febre amarela, por semana epidemiológica, segundo município de ocorrência*, Espírito Santo, Brasil, 2017.



Fontes: ¹ SINAN – Epizonet-ES, 2017. ² Planilha de Monitoramento dos casos humanos suspeitos de febre amarela do Espírito Santo, SESA-ES, 2017. (A) Distribuição do total de epizootias e casos confirmados no ES em 2017.

*Município de ocorrência das epizootias e município de Local Provável de Infecção (LPI) dos casos humanos.

Figura 2. Fases de implementação/ampliação da vacina contra FA, número de doses aplicadas e incidência de eventos adversos pós-vacinação (EAPV) contra FA totais e graves notificados, ES, 2017.



Fonte: Planilha de Monitoramento de doses recebidas e aplicadas da vacina contra FA do ES. Planilha de Monitoramento de Eventos Adversos Pós-Vacinação contra FA do ES, SESA-ES, 2017.

Dentre os 18 municípios que iniciaram vacinação antes da ocorrência das epizootias, seis (33,3%) deles registraram casos entre residentes após a implementação da vacina. Um dos municípios apresentou caso menos de uma semana após a implementação da vacinação. Destacam-se outros dois municípios (Santa Maria de Jetibá e Santa Teresa) que registraram com casos entre residentes diagnosticados até dois meses após alcançarem 100% e 95% de cobertura vacinal, respectivamente (Figura 3 e Figura 4).

Considerando o indicador assumido para este estudo (oportunidade para implementação da vacinação igual a nove dias após a primeira notificação de epizootia ou caso em humano), 83,3% (n=65) dos municípios implementaram a vacinação em tempo oportuno, concentrando 1.966.045 habitantes (55% da população do estado). Os demais municípios (n=13) implementaram a vacinação após nove dias da primeira notificação, respondendo por 1.612.022 habitantes.

Comparando os dois grupos de municípios, observou-se que 55,4% (n=36) dos oportunos não registraram casos entre seus residentes. Entre o conjunto de municípios com início mais tardio da vacinação, apenas 15,4% (n=2) não apresentaram casos entre residentes. Não houve diferença na média de dias entre o registro do primeiro e do último caso em residentes, entre os grupos de municípios oportunos e inoportunos (47,9 dias).

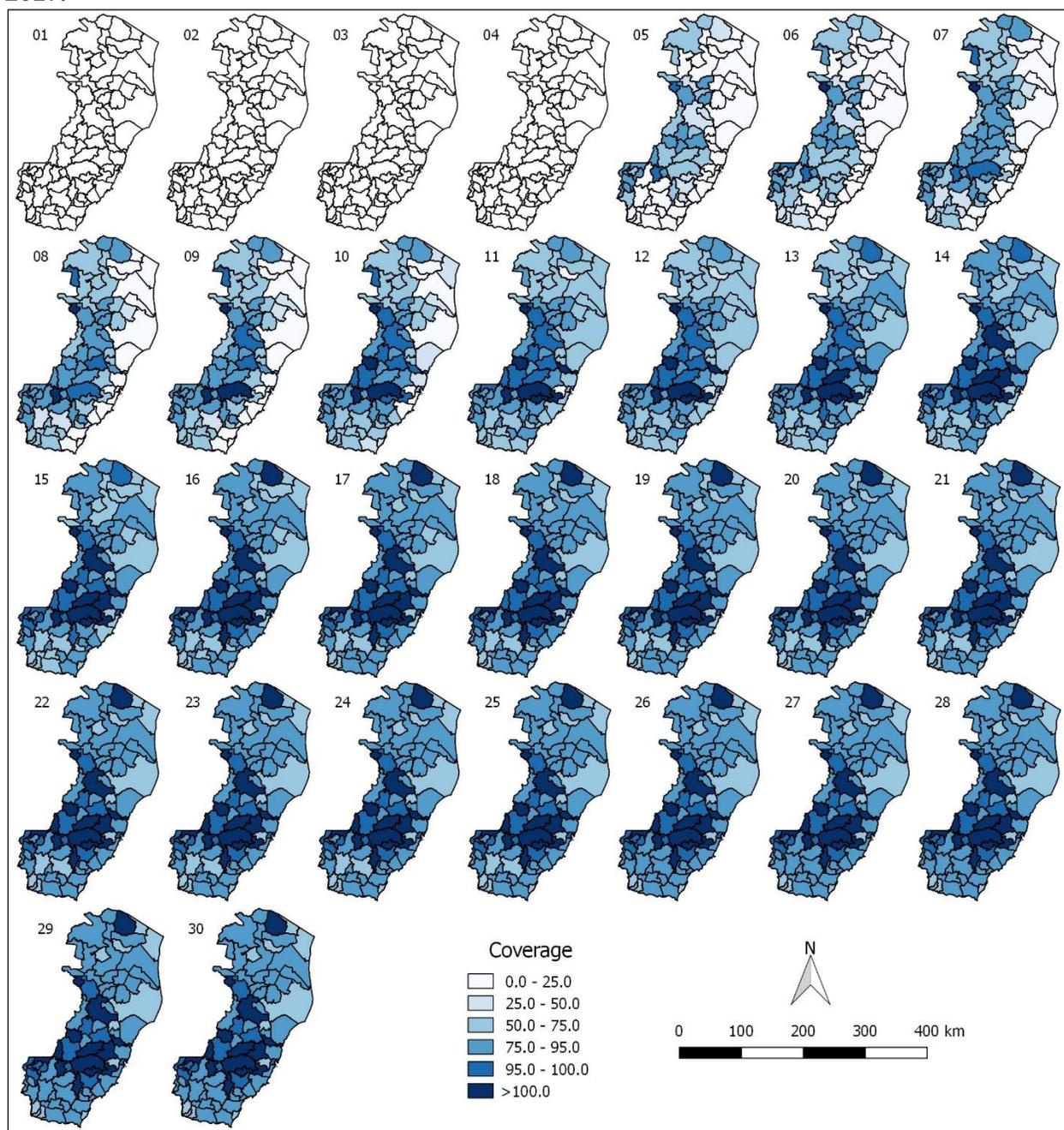
A proporção de municípios que alcançaram cobertura vacinal de 95% nos dois grupos (oportunos e inoportunos) foi a mesma (30,8%). E, 16,9% (n=11) dos municípios do grupo oportuno alcançaram 100% ou mais de cobertura vacinal, em intervalo médio de 62,4 dias; no grupo dos municípios inoportunos 23,1% (n=3) alcançaram 100% ou mais de cobertura em intervalo médio de 55,7 dias.

Em relação ao monitoramento dos EAPV de FA, houve também um profissional integrante do COE que coordenou a vigilância específica. De janeiro a julho de 2017, foram aplicadas 3.046.648 doses de vacina contra FA na população do estado do ES. Os municípios mais populosos, pertencentes à região metropolitana do estado, foram aqueles nos quais as autoridades de saúde aplicaram o maior número de doses.

Foram notificados 589 casos de EAPV, dos quais 98 (16,6%) foram descartados, 24 (4,1%) ficaram como inconclusivos, 343 (58,2%) foram classificados como eventos não graves e 120 (20,4%) foram classificados como eventos graves. O município com maior incidência de notificação de EAPV de FA, em geral, foi Ibatiba. A incidência geral do estado para EAPV grave foi de 3,94 casos a cada 100.000 doses aplicadas e as maiores incidências foram registradas no município de Castelo (33,06/100.000 doses), seguido dos municípios de Ibatiba, Rio Novo e Muniz Freire (18,09 a 24,78 casos para cada 100.000 doses), todos localizados no sul do estado, e do município de Santa Leopoldina (15,07/100.000 doses) (Figura 1).

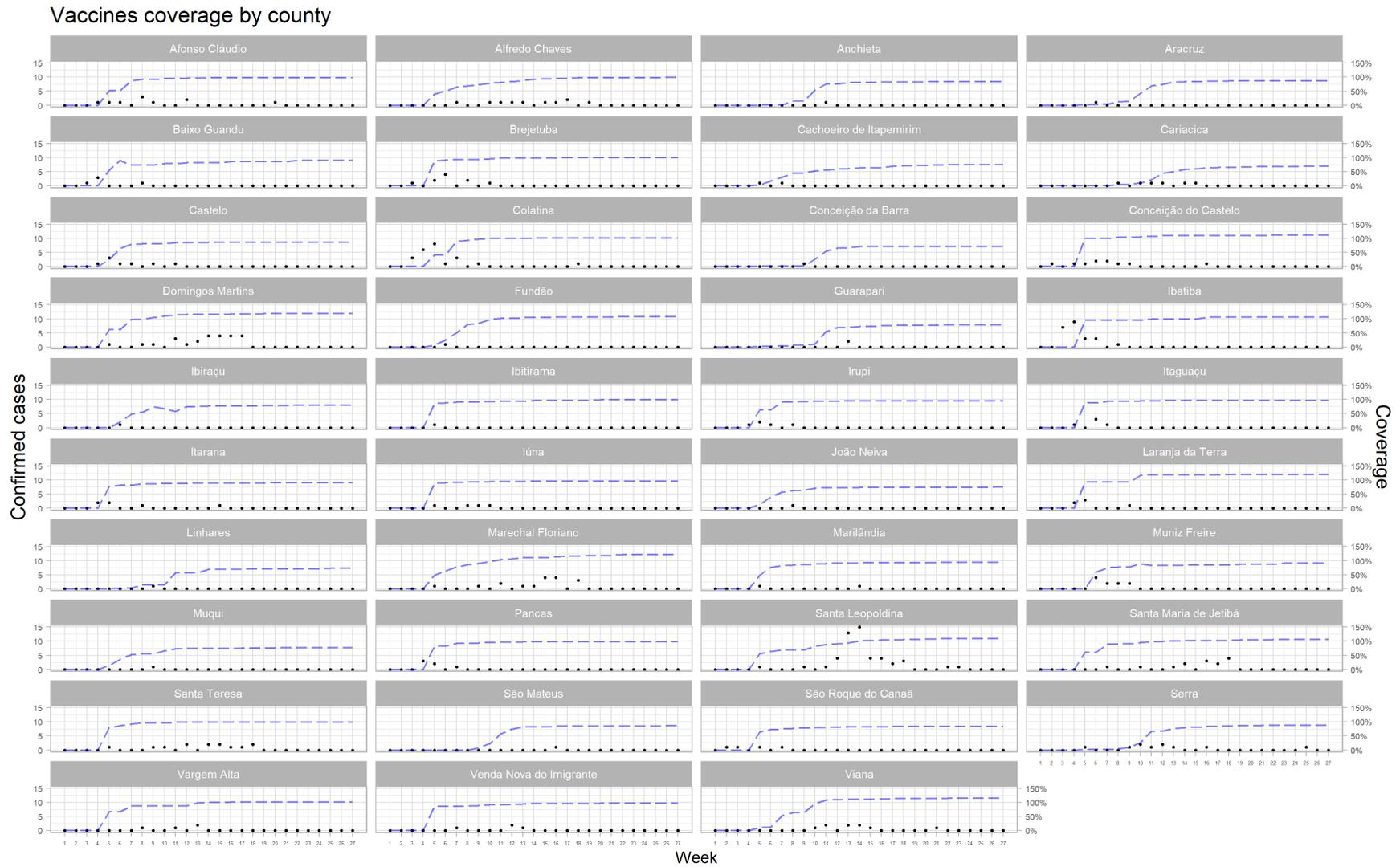
Dentre os casos confirmados para febre amarela (n=316), foram registrados 90 com histórico de vacinação, distribuídos em 29 municípios. Desses, 58,9% (n=53) eram de municípios da regional metropolitana, com destaque para Santa Leopoldina, com 14 casos em pessoas vacinadas. Outros 28,9% (n=26) dos casos em vacinados eram de municípios da regional sul, com destaque para Ibatiba, com 10 casos. A regional central concentrou 11,1% (n=10) dos casos em indivíduos vacinados, sendo sete do município de Colatina. Na regional norte, houve apenas um caso em indivíduo vacinado, no município de São Mateus. Destaca-se que 65,6% (n=59) desses indivíduos receberam a vacina até 30 dias antes de se iniciarem os sintomas, sendo 53 casos em até 10 dias antes.

Figura 3. Mapas das coberturas vacinais dos municípios, por semana epidemiológica, ES, 2017.



Fonte: Planilha de Monitoramento de doses recebidas e aplicadas da vacina contra FA do ES, SESA-ES, 2017.

Figura 4. Casos confirmados de febre amarela e cobertura vacinal por município, segundo a semana epidemiológica, ES, 2017.



Fonte: Planilha de Monitoramento de doses recebidas e aplicadas da vacina contra FA do ES. Planilha de Monitoramento dos casos humanos suspeitos de febre amarela do ES, SESA-ES, 2017.

Pesquisa entomológica

A pesquisa entomológica foi realizada em 34,6% (n=27) dos municípios do estado e, em alguns destes, a pesquisa foi realizada em locais e momentos diferentes. Três municípios contaram com pesquisa mais específica de vetores, com apoio da Fiocruz, nos quais foi possível pronta identificação das espécies. Domingos Martins foi o local com maior variabilidade de espécies encontradas, incluindo os principais vetores silvestres do vírus da FA (*Haemagogus leucocelaenus*, *Haemagogus janthinomys*, e cinco espécies de *Sabethes*). Chamou atenção a grande quantidade de *Aedes albopictus* capturados também na região (n=272).

No município de Serra (região metropolitana do ES) também foram identificadas variadas espécies. Dentre elas, espécimes transmissores da FA (*Haemagogus leucocelaenus* e *Sabethes*), além de *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. Porém, a espécie mais capturada foi *Aedes scapularis* (n=352). No município de Vitória, capital do estado, foi capturado um único vetor silvestre transmissor do vírus amarelo (*Haemagogus leucocelaenus*) e a espécie predominante foi o *Aedes taeniorhynchus* (n=519). Reforça-se que a SESA-ES somente recebeu resultado de virologia proveniente de Domingos Martins, da espécie *Haemagogus leucocelaenus*, que foi positivo.

Nos municípios que tiveram epizootias e não tiveram casos humanos (n=18), a pesquisa entomológica foi realizada em apenas um terço (n=6), em intervalo de um a três meses após a notificação da primeira epizootia, inclusive na capital do estado. É importante destacar que, para todas as regiões urbanas do estado em que foram confirmados casos de FA, foram realizadas ações para controle vetorial por meio de vaporização de inseticidas, incluindo ao redor das unidades de saúde onde havia internação dos casos.

DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pela descrição dos fatos, nota-se que a detecção de epizootias em PNH pelos serviços de vigilância do ES foi simultânea à detecção em humanos e, portanto, não serviu como evento sentinela conforme esperado. Podemos sinalizar isto como uma falha na vigilância, uma vez que alguns PNH foram identificados em estado de decomposição, indicando que as epizootias já vinham ocorrendo (MOUSSALLEM et al., 2019), além da evidência representada pela epidemia já em curso no estado vizinho (MG).

Um dos objetivos norteadores da vigilância epidemiológica da febre amarela é detectar a circulação viral o mais precocemente possível para implementação oportuna das ações de controle e prevenção, preferencialmente quando tal circulação ainda estiver no ciclo enzoótico,

ou seja, no âmbito das epizootias em PNH, a fim de reduzir o risco de transmissão para a população humana (BRASIL, 2019a; ROMANO et al., 2011).

Dado, na ocasião, o estado não ter uma vigilância de epizootias estabelecida, os municípios não tinham rotina relativa no seu monitoramento. Assim, os fluxos para detecção e notificação de epizootias e, principalmente, capacitações técnicas para procedimentos relacionados à coleta de material para exames laboratoriais foram sendo desencadeados ao longo dos acontecimentos nos municípios, com apoio da equipe técnica da vigilância da febre amarela do Ministério da Saúde (MS) e da OPAS.

A epidemia atingiu mais da metade do estado e a estruturação do COE foi muito importante no desencadeamento das ações estratégicas para seu controle e para o apoio nas investigações junto aos municípios. A estruturação de um COE viabiliza uma melhor análise dos dados e informações para subsidiar a tomada de decisões integrada com os atores envolvidos que melhor atenda o enfrentamento de emergências em saúde pública, envolvendo profissionais com competência de atuação no tipo da emergência identificada (BRASIL, 2014b).

Apesar do intervalo médio entre a detecção da epizootia e o primeiro caso humano nos respectivos municípios ter sido de quase duas semanas, tempo que viabilizaria implementação oportuna de medidas de prevenção para casos em humanos, pudemos observar que esse intervalo não foi homogêneo e que, em alguns municípios, a detecção das epizootias foi posterior à de casos em humanos, expondo uma limitação do sistema de vigilância em pautar a detecção da circulação viral com base na identificação de tais epizootias. Isso demonstrou um perfil passivo de vigilância, principalmente por já estarem ocorrendo casos em região limítrofe com o estado.

Reforça-se que foi necessária adoção de medidas complementares ao sistema de vigilância da febre amarela orientado pelo MS, como a utilização de um sistema de monitoramento dos casos paralelo (planilha de monitoramento em Excel®) àquele de notificação (SINAN) para dar mais agilidade às análises de situação, comunicação e resposta. Da mesma forma, foi instituída uma ficha de investigação complementar, indicando a necessidade de revisão dos instrumentos oficiais adotados pela vigilância.

Ainda que tenha havido algumas limitações da vigilância já apontadas, especialmente no que diz respeito à detecção das epizootias, destaca-se que houve uma ótima oportunidade diagnóstica dos casos humanos, dado que quase três quartos deles tiveram confirmação laboratorial pela técnica RT-PCR, que geralmente é realizada até o quinto dia de evolução da

doença. A preferência pela sua realização até tal limite de tempo se justifica por ser esse o período de maior viremia, mas pode haver detecção até o 10º dia (DOMINGO et al., 2018). O fortalecimento da capacidade de realização de testes diagnósticos e resposta laboratorial oportuna em todos os níveis está listado entre as estratégias de eliminação da febre amarela preconizadas pela OMS, assim como a estratégia de imunização (WHO, 2017c).

A interação direta com as principais unidades notificadoras (incluindo rede privada) e central de regulação do estado pode ter viabilizado notificação e investigação mais precoce dos casos, melhorando a oportunidade de orientações e coletas para exame diagnóstico. O mesmo pode ser dito para o encaminhamento e a regulação da assistência à rede de referência no estado, conforme discutido previamente pelos autores (MOUSSALLEM et al., 2019).

Como já referido, o ES era, até então, uma área sem recomendação para vacinação contra febre amarela e conforme observado, em 30 dias todo o território do estado foi convertido para ACRV. Sabe-se que a imunogenicidade relacionada à vacina contra FA leva 10 dias a partir de sua administração para ser constituída (CDC, 2010; MONATH; CETRON, 2002). Portanto, é esperada a ocorrência de casos em humanos quando a imunização de uma população suscetível se inicia em vigência de circulação do vírus amarílico. Este cenário foi o ocorrido no ES, dado que as ações de imunização foram desencadeadas após o aparecimento dos casos.

Foram necessárias estratégias rápidas de realocação ou aquisição de insumos e pessoal para implementação da vacinação em todos os municípios do estado, além de comunicação e estruturação de eventos de vacinação em massa mediante a rápida expansão da circulação do vírus no território.

Apesar de muitos municípios não terem alcançado administrativamente a cobertura vacinal ideal, avaliamos que as ações desencadeadas para controle e prevenção evitaram cenários piores em razão de ter havido confirmação de circulação viral em meio peri-urbano e, em algumas situações, em meio urbano, sem aumento acentuado de casos em humanos em tais meios, fortalecendo a prevenção contra a reurbanização do ciclo de transmissão da FA.

As estratégias de vacinação em massa exigem também maior atenção à ocorrência de EAPV, especialmente quando se trata de uma vacina que não fazia parte da rotina da região. Assim, por estímulo da vigilância dos EAPV, houve sensibilização das unidades de saúde para notificação dos casos, o que se estendeu à população. Em se tratando dos EAPV graves relacionados à vacina contra FA, o ES, no período estudado, apresentou incidência até duas vezes maior que a relatada em outros estudos.

Na Argentina, por exemplo, no período de um ano após a implementação da vacina contra FA, a incidência dos EAPV graves foi de 1,8 casos para cada 100.000 doses aplicadas de um total de 1.943.000 doses (BISCAYART et al., 2014). No Brasil, no período de 2007 a 2012, foi registrada incidência de doença viscerotrópica pós-vacinação contra FA em 0,05/100.000 doses (DE MENEZES MARTINS; DA LUZ FERNANDES LEAL; HOMMA, 2015).

No entanto, a análise da dinâmica da circulação viral e da implementação das ações de vacinação no estado do ES nos permitiu levantar uma hipótese importante, que não pode ser testada neste estudo, por demandar uma análise individual dos casos. A hipótese foi de que o fato da implementação da vacinação, especialmente em condição de campanhas, ter sido simultânea à circulação do vírus amarílico e susceptibilidade dos indivíduos pode ter gerado um confundimento entre os quadros de EAPV graves e os quadros de doença.

Assim, dentre os casos confirmados para FA com histórico vacinal, quase 60% tinham vacina administrada a menos de 10 dias do início dos sintomas, o que eleva a possibilidade de o caso ter sido notificado como suspeito de doença e também de EAPV. Reforça-se também o fato das maiores incidências de EAPV graves coincidirem com regiões de maiores incidências de casos.

É importante salientar que a sensibilidade na definição de caso adotada pela vigilância do ES, que desconsiderou a condição de vacinado e de antecedentes de epizootias (alguns municípios registraram casos em humanos sem detecção de epizootias) para suspeição de caso, possibilitou sua captação e confirmação quando eles não atenderiam a definição tradicional, preconizada pelo Ministério da Saúde na ocasião (BRASIL, 2017a). Isto se deu porque a vigilância do ES assumiu suas limitações em detectar a real área com circulação viral.

Alguns municípios, majoritariamente do interior do estado, mesmo alcançando (ou ultrapassando) administrativamente a cobertura vacinal de 100%, continuaram apresentando casos entre residentes. Existem duas hipóteses complementares que justificariam a ocorrência desses casos, as quais não puderam ser testadas nesse estudo: a) residentes de municípios vizinhos, especialmente da região metropolitana do estado cuja vacinação teve início posterior, se vacinaram nestes municípios e foram contabilizados como residentes. Isso poderia explicar também o não alcance da cobertura e não ocorrência de casos entre residentes em determinados municípios, como na capital por exemplo; b) a população oficial utilizada pelo PNI/MS para o cálculo de cobertura vacinal refere-se à população intercensitária de 2012, o que subestima a

população real em 2017, havendo, portanto, indivíduos não vacinados ainda que se tenha o índice de 100% de cobertura.

Devido às grandes ações de vacinação, não havia equipes suficientes para realizar o procedimento de vacinação e, ao mesmo tempo, o registro nominal das doses aplicadas e de sua relação com a procedência do vacinado no sistema de informação oficial. Por esse motivo, foi criada uma planilha paralela numérica de doses aplicadas, não sendo possível atender à demanda de registro nominal dos vacinados.

Esse cenário ratifica a necessidade da estratégia Monitoramento Rápido de Vacinação (MRV) e varredura (casa a casa), especialmente em situações de surtos, fazendo valer as recomendações do MS e da OPAS (BRASIL, 2017a; PAHO, 2005). A implantação da estratégia foi viabilizada nos municípios do estado, em parceria com a OPAS, durante e após os movimentos das grandes campanhas.

É importante ressaltar que os casos ocorridos em indivíduos vacinados previamente foram avaliados considerando-se os aspectos clínicos, laboratoriais e epidemiológicos. Essa avaliação foi realizada por uma comissão de investigação médica, considerando as possibilidades de EAPV graves ou falha vacinal, abordando-se caso a caso. Assim, os casos relatados neste estudo como confirmados para doença da febre amarela passaram por esse crivo.

A vigilância entomológica e a vigilância das epizootias não eram implementadas rotineiramente no estado e as equipes foram treinadas no curso da epidemia. Por meio da vigilância entomológica e das análises virais em mosquitos, é possível definir rapidamente áreas vulneráveis e também detectar de maneira precoce a circulação do vírus, não só da FA, mas também de outros arbovírus, permitindo melhor avaliação das áreas de risco de disseminação dos diferentes vírus (ABREU et al., 2019; GÓMEZ et al., 2018).

Porém, trata-se de uma vigilância bastante específica, que requer insumos e técnicas laboratoriais que não estão facilmente disponíveis, dependendo de referências laboratoriais específicas voltadas para pesquisas. Em consonância, de todas as coletas que foram realizadas para pesquisa entomológica no estado, só houve retorno de resultado laboratorial de uma delas. Entretanto, a capacitação das equipes para identificação das espécies de vetores circulantes em regiões com circulação do vírus, independentemente da resposta laboratorial, pode ser útil para avaliação de risco e para indicar medidas adequadas de controle vetorial.

A exemplo disso, nos trabalhos de pesquisa entomológica realizados no ES, foi possível identificar presença do vetor *Aedes albopictus* em diferentes regiões com circulação comprovada do vírus amarelo, sendo essa uma espécie potencial para reurbanização do agente,

juntamente com o *Aedes aegypti*, por serem vetores competentes que permeiam áreas de transição (GÓMEZ et al., 2018). Foi também por meio da pesquisa entomológica e genotípica que se identificou que a disseminação do vírus amarelo é muito mais veloz do que a detecção dos casos, variando de 3 a 7 km/dia (ABREU et al., 2019; FARIA et al., 2018; GÓMEZ et al., 2018).

Como limitações deste estudo, apontamos o fato de estarmos lidando com dados secundários, de notificação, provenientes de instrumentos paralelos adotados pela vigilância da febre amarela para dar maior agilidade às respostas de emergência em saúde pública. Este fato limitou também respostas a algumas hipóteses aqui levantadas. Porém, nosso estudo, além de retratar a dinâmica da epidemia de FA em área previamente indene, conseguiu retratar as ações e tomadas de decisões que foram desencadeadas no enfrentamento da epidemia (controle e prevenção).

Foi possível ratificar a importância da resposta rápida e coordenada para controle e prevenção de novos casos, dada a não identificação de novos casos em outros períodos sazonais. Este estudo permitiu também identificar algumas falhas na vigilância que servirão para aprimoramento e melhorias em sua estruturação e operacionalização no que diz respeito à febre amarela no estado do Espírito Santo, além de fornecer alguns subsídios para avaliação das ações em outros cenários e regiões do país.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa pesquisa avaliou parte dos dados da maior epidemia de febre amarela registrada nas últimas décadas no Brasil e a maior registrada na história do estado do Espírito Santo. Foi possível caracterizar a veloz disseminação do vírus amarílico, que atingiu a população de PNH em grandes proporções, não sendo ainda possível mensurar o real impacto dessas perdas.

Os dados do ES permitiram identificar a formação de *clusters* de epizootias e casos humanos, sendo maiores em regiões de mata, reforçando a manutenção do ciclo silvestre e a importância dos aspectos ecológicos e ambientais na epidemiologia da doença. O grande volume de casos em humanos também possibilitou melhor avaliação das alterações clínicas e laboratoriais que a doença produz em seu organismo. Os resultados gerados por este estudo podem ser utilizados para subsidiar melhorias e ajustes nos protocolos de triagem e conduta clínica para assistência aos casos de febre amarela. Essa epidemia representou um desafio adicional para uma geração de profissionais de saúde de áreas não endêmicas da região Sudeste, sem experiência no manejo clínico dos casos mais graves.

Tanto da perspectiva acadêmica como das implicações para a saúde pública, este trabalho abordou diferentes dimensões da doença. Foi possível entender melhor a complexidade e as limitações da vigilância da febre amarela no país. Sua rápida propagação, associada a alterações ecológicas não bem definidas e seu impacto nas ações de prevenção e na assistência médica, sobretudo no que concerne à hospitalização, expuseram algumas fragilidades que demandam melhorias a fim de potencializar a oportunidade e a eficácia das ações de controle e prevenção.

REFERÊNCIAS

- ABREU, F. V. S. DE et al. *Haemagogus leucocelaenus* and *Haemagogus janthinomys* are the primary vectors in the major yellow fever outbreak in Brazil, 2016–2018. **Emerging Microbes & Infections**, v. 8, n. 1, p. 218–231, jan. 2019.
- ALMEIDA, M. A. B. et al. Surveillance for Yellow Fever Virus in Non-Human Primates in Southern Brazil, 2001–2011: A Tool for Prioritizing Human Populations for Vaccination. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 3, p. e2741, 13 mar. 2014.
- ARAÚJO, F. A. A. et al. Epizootias em primatas não humanos durante reemergência do vírus da febre amarela no Brasil, 2007 a 2009. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 20, n. 4, p. 527–536, dez. 2011.
- BARNETT, E. D. Yellow Fever: Epidemiology and Prevention. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, n. 6, p. 850–856, 15 mar. 2007a.
- BARNETT, E. D. Yellow Fever: Epidemiology and Prevention. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, n. 6, p. 850–856, 15 mar. 2007b.
- BARRETT, A. D. T.; MONATH, T. P. **Epidemiology and ecology of yellow fever virus. In: The flaviviruses: detection, diagnosis, and vaccine development.** Amsterdam: Elsevier, 2003.
- BISCAYART, C. et al. Yellow fever vaccine-associated adverse events following extensive immunization in Argentina. **Vaccine**, v. 32, n. 11, p. 1266–1272, 5 mar. 2014.
- BRASIL. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação.** 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 2014a.
- BRASIL. **Plano de Resposta às Emergências em Saúde Pública.** 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde., 2014b.
- BRASIL. **Plano de Contingência para Resposta às Emergências em Saúde Pública: Febre Amarela.** Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis., 2016.
- BRASIL. **Guia de Vigilância em Saúde: volume 2.** 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços, 2017a. v. 2
- BRASIL. **Febre amarela: guia para profissionais de saúde.** Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde., 2017b.
- BRASIL. **Guia de vigilância de epizootias em primatas não humanos e entomologia aplicada à vigilância da febre amarela.** 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 2017c.
- BRASIL. **Informe especial febre amarela no Brasil N. 01/2017** Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde., , 20 mar. 2017d. Disponível em:

<<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/18/Informe-especial-COES-FA.pdf>>

BRASIL. **Nota Informativa Nº 94 de 2017/CGPNI/DEVIT/SVS/MST: Orientações e indicação de dose única da vacina de febre amarela.** Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis., , 10 abr. 2017e.

BRASIL. **Febre amarela: guia para profissionais de saúde.** 1 atual. ed. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde., 2018.

BRASIL. Guia de Vigilância em Saúde. v. único, n. 3, p. 741, 2019a.

BRASIL. **Ofício Circular Nº 136/2019/SVS/MS - Anexo que trata da ampliação de recomendação de vacina febre amarela no território nacional e introdução de uma dose de reforço aos 4 anos de idade.** Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis., , 17 dez. 2019b.

CALBA, C. et al. Surveillance systems evaluation: a systematic review of the existing approaches. **BMC Public Health**, v. 15, n. 1, p. 448, dez. 2015.

CAMACHO, L. A. B.; COL. Duration of post-vaccination immunity against yellow fever in adults. **Vaccine**, v. 32, n. 39, p. 4977–4984, set. 2014.

CÂMARA, F. P. et al. Dynamic behavior of sylvatic yellow fever in Brazil (1954-2008). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 3, p. 297–299, jun. 2011.

CARVALHO/, R. G.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R.; BRAGA, I. A. Updating the geographical distribution and frequency of *Aedes albopictus* in Brazil with remarks regarding its range in the Americas. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 109, n. 6, p. 787–796, set. 2014.

CASADIO, L. V. B. et al. Lipase and factor V (but not viral load) are prognostic factors for the evolution of severe yellow fever cases. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 114, n. 0, 20 maio 2019.

CAVALCANTE, K. R. L. J.; TAUIL, P. L. Risco de reintrodução da febre amarela urbana no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, n. 3, p. 617–620, jul. 2017.

CAVALCANTI, D. P. et al. Early exposure to yellow fever vaccine during pregnancy: Early exposure to YFV during pregnancy. **Tropical Medicine & International Health**, v. 12, n. 7, p. 833–837, 25 jun. 2007.

CDC. **Yellow Fever Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).** Atlanta: Department of health and human services. Centers for Disease Control., 2010. v. 59

CHEN, Z. et al. A fatal yellow fever virus infection in China: description and lessons. **Emerging Microbes & Infections**, v. 5, n. 7, p. e69, 13 jul. 2016.

COSTA, Z. G. A. et al. Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 2, n. 1, p. 11–26, mar. 2011.

COUTO-LIMA, D. et al. Potential risk of re-emergence of urban transmission of Yellow Fever virus in Brazil facilitated by competent Aedes populations. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, dez. 2017.

DE MENEZES MARTINS, R.; DA LUZ FERNANDES LEAL, M.; HOMMA, A. Serious adverse events associated with yellow fever vaccine. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 11, n. 9, p. 2183–2187, 19 jun. 2015.

DOMINGO, C. et al. Yellow fever in the diagnostics laboratory. **Emerging Microbes & Infections**, v. 7, n. 1, p. 1–15, dez. 2018.

DUTARY, B. E.; LEDUC, J. W. Transovarial transmission of yellow fever virus by a sylvatic vector, *Haemagogus equinus*. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 75, n. 1, p. 128, jan. 1981.

ESCOSTEGUY, C. C. et al. Yellow fever: profile of cases and factors associated with death in a hospital in the State of Rio de Janeiro, 2017–2018. **Revista de Saúde Pública**, v. 53, p. 89, 21 out. 2019.

FARIA, N. R. et al. Genomic and epidemiological monitoring of yellow fever virus transmission potential. **Science**, 23 ago. 2018.

FRANCIS, T. I. et al. A clinicopathological study of human yellow fever. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 46, n. 5, p. 659–667, 1972.

FRANCO, O. **História da Febre Amarela no Brasil**. Rio de Janeiro, RJ: Ministério da Saúde, Departamento de Endemias Rurais, 1969.

GARDNER, C. L.; RYMAN, K. D. Yellow Fever: A Reemerging Threat. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 30, n. 1, p. 237–260, mar. 2010.

GERSHMAN, M. D. et al. Viscerotropic disease: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. **Vaccine**, v. 30, n. 33, p. 5038–5058, jul. 2012.

GERSHMAN, M. D.; STAPLES, J. E. **Yellow Fever. In: CDC health information for international travel: the yellow book 2018. Chapter 3: Infectious Diseases Related to Travel**. Oxford: Oxford University Press, 2017.

GOMES, A. DE C. et al. *Aedes albopictus* em área rural do Brasil e implicações na transmissão de febre amarela silvestre. **Revista de Saúde Pública**, v. 33, n. 1, p. 95–97, fev. 1999.

GÓMEZ, M. M. et al. Genomic and structural features of the yellow fever virus from the 2016–2017 Brazilian outbreak. **Journal of General Virology**, v. 99, n. 4, p. 536–548, 1 abr. 2018.

GOTUZZO, E.; CÓRDOVA, E.; YACTAYO, S. Efficacy and Duration of Immunity after Yellow Fever Vaccination: Systematic Review on the Need for a Booster Every 10 Years. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 89, n. 3, p. 434–444, 4 set. 2013.

HALEKOH, U.; HØJSGAARD, S.; YAN, J. The R Package **geepack** for Generalized Estimating Equations. **Journal of Statistical Software**, v. 15, n. 2, 2006.

HAMRICK, P. N. et al. Geographic patterns and environmental factors associated with human yellow fever presence in the Americas. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 9, p. e0005897, 8 set. 2017.

HO, Y.-L. et al. Severe yellow fever in Brazil: clinical characteristics and management. **Journal of Travel Medicine**, v. 26, n. 5, p. taz040, 11 jun. 2019.

IBGE. **Estimativas populacionais enviadas para o TCU, estratificadas por idade e sexo pelo MS/SGEP/Datusus**. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, , 2012. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/cnv/popos.def>>. Acesso em: 13 dez. 2019

IBGE. **Estimativas da população residente do Brasil e unidades de federação com data de referência em 1º de julho de 2016**. IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, , 2016. Disponível em: <ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2016/estimativa_dou_2016_20160913.pdf>

IJSN. **Mapa de localização, dimensões e limites do Espírito Santo** Instituto Jones do Santos Neves. Secretaria de Economia e Planejamento. Governo do Estado do Espírito Santo., , [s.d.]. Disponível em: <<http://www.ijsn.es.gov.br/mapas/>>

JENTES, E. S. et al. The revised global yellow fever risk map and recommendations for vaccination, 2010: consensus of the Informal WHO Working Group on Geographic Risk for Yellow Fever. **The Lancet infectious diseases**, v. 11, n. 8, p. 622–632, 2011.

JOHANSSON, M. A.; VASCONCELOS, P. F. C.; STAPLES, J. E. The whole iceberg: estimating the incidence of yellow fever virus infection from the number of severe cases. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 108, n. 8, p. 482–487, 1 ago. 2014.

JONES, E. M. M.; WILSON, D. C. Clinical features of yellow fever cases at Vom Christian Hospital during the 1969 epidemic on the Jos Plateau, Nigeria. v. 5, n. 46, p. 653–757, 1972.

KALLAS, E. G. et al. Predictors of mortality in patients with yellow fever: an observational cohort study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 19, n. 7, p. 750–758, jul. 2019.

KULLDORFF, M. Prospective time periodic geographical disease surveillance using a scan statistic. **Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)**, v. 164, n. 1, p. 61–72, fev. 2001.

KULLDORFF, M. **SaTScan™ User Guide**, mar. 2018. Disponível em: <https://www.satscan.org/cgi-bin/satscan/register.pl/SaTScan_Users_Guide.pdf?todo=process_userguide_download>

LIANG, K.-Y.; ZEGER, S. L. Longitudinal data analysis using generalized linear models. **Biometrika**, v. 73, n. 1, p. 13–22, 1986.

LILAY, A. et al. Reemergence of yellow fever in Ethiopia after 50 years, 2013: epidemiological and entomological investigations. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, dez. 2017.

MARTINS, R. M. et al. 17DD yellow fever vaccine: A double blind, randomized clinical trial of immunogenicity and safety on a dose-response study. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 9, n. 4, p. 879–888, abr. 2013.

MASCHERETTI, M. et al. Febre amarela silvestre: reemergência de transmissão no estado de São Paulo, Brasil, 2009. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 5, p. 881–889, out. 2013.

MASSAD, E. et al. Yellow fever vaccination: How much is enough? **Vaccine**, v. 23, n. 30, p. 3908–3914, jun. 2005.

MIYAJI, K. T. et al. Prevalence and titers of yellow fever virus neutralizing antibodies in previously vaccinated adults. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 59, n. 0, 2017.

MONATH, T. P. Yellow fever: an update. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 1, n. 1, p. 11–20, ago. 2001.

MONATH, T. P. Yellow fever as an endemic/epidemic disease and priorities for vaccination. **Bulletin De La Societe De Pathologie Exotique (1990)**, v. 99, n. 5, p. 341–347, dez. 2006.

MONATH, T. P. Treatment of yellow fever. **Antiviral Research**, v. 78, n. 1, p. 116–124, abr. 2008.

MONATH, T. P.; CETRON, M. S. Prevention of yellow fever in persons traveling to the tropics. **Clinical infectious diseases**, v. 34, n. 10, p. 1369–1378, 2002.

MONATH, T. P.; VASCONCELOS, P. F. C. Yellow fever. **Journal of Clinical Virology**, v. 64, p. 160–173, mar. 2015.

MOREIRA-SOTO, A. et al. Evidence for multiple sylvatic transmission cycles during the 2016–2017 yellow fever virus outbreak, Brazil. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 24, n. 9, p. 1019.e1-1019.e4, set. 2018.

MOUSSALLEM, T. M. et al. Yellow fever outbreak in a rural-urban mixed community of Espírito Santo, Brazil: epidemiological aspects. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 43, p. 1, 15 mar. 2019.

NASIDI, A. et al. Yellow fever vaccination and pregnancy: a four-year prospective study. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 87, n. 3, p. 337–339, jun. 1993.

OPAS. **Módulos de Princípios de Epidemiologia para o Controle de Enfermidades. Módulo 4: vigilância em saúde pública**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2010. v. 4

PAHO. **Control of yellow fever: field guide**. Washington, D.C.: Pan American Health Organization, Regional Office of the World Health Organization, 2005.

PAHO/WHO. **Epidemiological Update Yellow Fever**, 18 jan. 2017. Disponível em: <<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2017/2017-jan-18-phe-epi-update-yellow-fever.pdf>>

PAHO/WHO; MITCHELL. **Brote febre amarela en Paraguay**. Disponível em: <http://www.paho.org/bulletins/index.php?option=com_content&view=article&id=168:brote-fiebre-amarilla-en-paraguay&Itemid=0&showall=1&lang=es>. Acesso em: 6 out. 2017.

PEREIRA DOS SANTOS, T. et al. Potential of *Aedes albopictus* as a bridge vector for enzootic pathogens at the urban-forest interface in Brazil. **Emerging Microbes & Infections**, v. 7, n. 1, p. 1–8, dez. 2018.

POLAND, J. D. et al. Persistence of neutralizing antibody 30-35 years after immunization with 17D yellow fever vaccine. v. 6, n. 59, p. 895–900, 1981.

PRATA, A. Yellow fever. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 95, n. suppl 1, p. 183–187, 2000.

REZENDE, I. M. DE et al. Persistence of Yellow fever virus outside the Amazon Basin, causing epidemics in Southeast Brazil, from 2016 to 2018. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 6, p. e0006538, 4 jun. 2018.

RIBEIRO, A. F. et al. Yellow Fever: Factors Associated with Death in a Hospital of Reference in Infectious Diseases, São Paulo, Brazil, 2018. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 101, n. 1, p. 180–188, 3 jul. 2019.

RIBEIRO, M.; ANTUNES, C. M. DE F. Febre amarela: estudo de um surto. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 5, p. 523–531, out. 2009.

ROBERT, E. et al. Exposure to yellow fever vaccine in early pregnancy. **Vaccine**, v. 17, n. 3, p. 283–285, fev. 1999.

ROMANO, A. P. M. et al. Febre amarela no Brasil: recomendações para a vigilância, prevenção e controle. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 20, n. 1, p. 101–106, mar. 2011.

ROMANO, A. P. M. et al. Yellow Fever Outbreaks in Unvaccinated Populations, Brazil, 2008–2009. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 3, p. e2740, 13 mar. 2014.

ROSEN, L. [Transovarial transmission of arboviruses by mosquitoes (author's transl)]. **Medecine Tropicale: Revue Du Corps De Sante Colonial**, v. 41, n. 1, p. 23–29, fev. 1981.

SBRANA, E. et al. Experimental yellow fever virus infection in the golden hamster (*Mesocricetus auratus*) III. Clinical laboratory values. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 74, n. 6, p. 1084–1089, jun. 2006.

SOPER, F. L. et al. Yellow fever without *Aedes aegypti*. Study of a rural epidemic in the Valle do Chanaan, Espirito Santo, Brazil, 1932. v. 18, n. 3, p. 555–587, 1933.

SOPER, F. L. The Newer Epidemiology of Yellow Fever. **American Journal of Public Health and the Nation's Health**, v. 27, n. 1, p. 1–14, jan. 1937.

TAUIL, P. L. Critical aspects of yellow fever control in Brazil. **Revista De Saude Publica**, v. 44, n. 3, p. 555–558, jun. 2010.

TESH, R. B. et al. Experimental Yellow Fever Virus Infection in the Golden Hamster (*Mesocricetus auratus*). I. Virologic, Biochemical, and Immunologic Studies. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 183, n. 10, p. 1431–1436, 15 maio 2001.

THEILER, M.; SMITH, H. H. The use of yellow fever virus modified by in vitro cultivation for human immunization. p. 65, 787–800, 1937.

TOMORI, O. Yellow fever: the recurring plague. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, v. 41, n. 4, p. 391–427, 2004.

TUBOI, S. H. et al. Clinical and epidemiological characteristics of yellow fever in Brazil: analysis of reported cases 1998–2002. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 101, n. 2, p. 169–175, fev. 2007.

VASCONCELOS, P. F. et al. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. **The Lancet**, v. 358, n. 9276, p. 91–97, jul. 2001.

VASCONCELOS, P. F. DA C. Febre amarela: reflexões sobre a doença, as perspectivas para o século XXI e o risco da reurbanização. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 5, n. 3, p. 244–258, dez. 2002.

VASCONCELOS, P. F. DA C. Febre amarela. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 2, p. 275–293, abr. 2003.

VASCONCELOS, P. F. DA C. Yellow fever in Brazil: thoughts and hypotheses on the emergence in previously free areas. **Revista de saude publica**, v. 44, n. 6, p. 1144–1149, 2010.

WHO. **Detection and investigation of serious adverse events following yellow fever vaccination: Guidance from an informal consultation of experts**. Geneva: WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008.

WHO (ED.). **International health regulations (2005)**. Third edition ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2016.

WHO. Eliminate Yellow fever Epidemics (EYE): a global strategy, 2017–2026. **Releve Epidemiologique Hebdomadaire**, v. 92, n. 16, p. 193–204, 21 2017a.

WHO. Yellow fever in Africa and the Americas, 2016. **Releve Epidemiologique Hebdomadaire**, v. 92, n. 32, p. 442–452, 11 2017b.

WHO. Eliminate Yellow fever Epidemics (EYE): a global strategy, 2017–2026. **Releve Epidemiologique Hebdomadaire**, v. 92, n. 16, p. 193–204, 21 2017c.

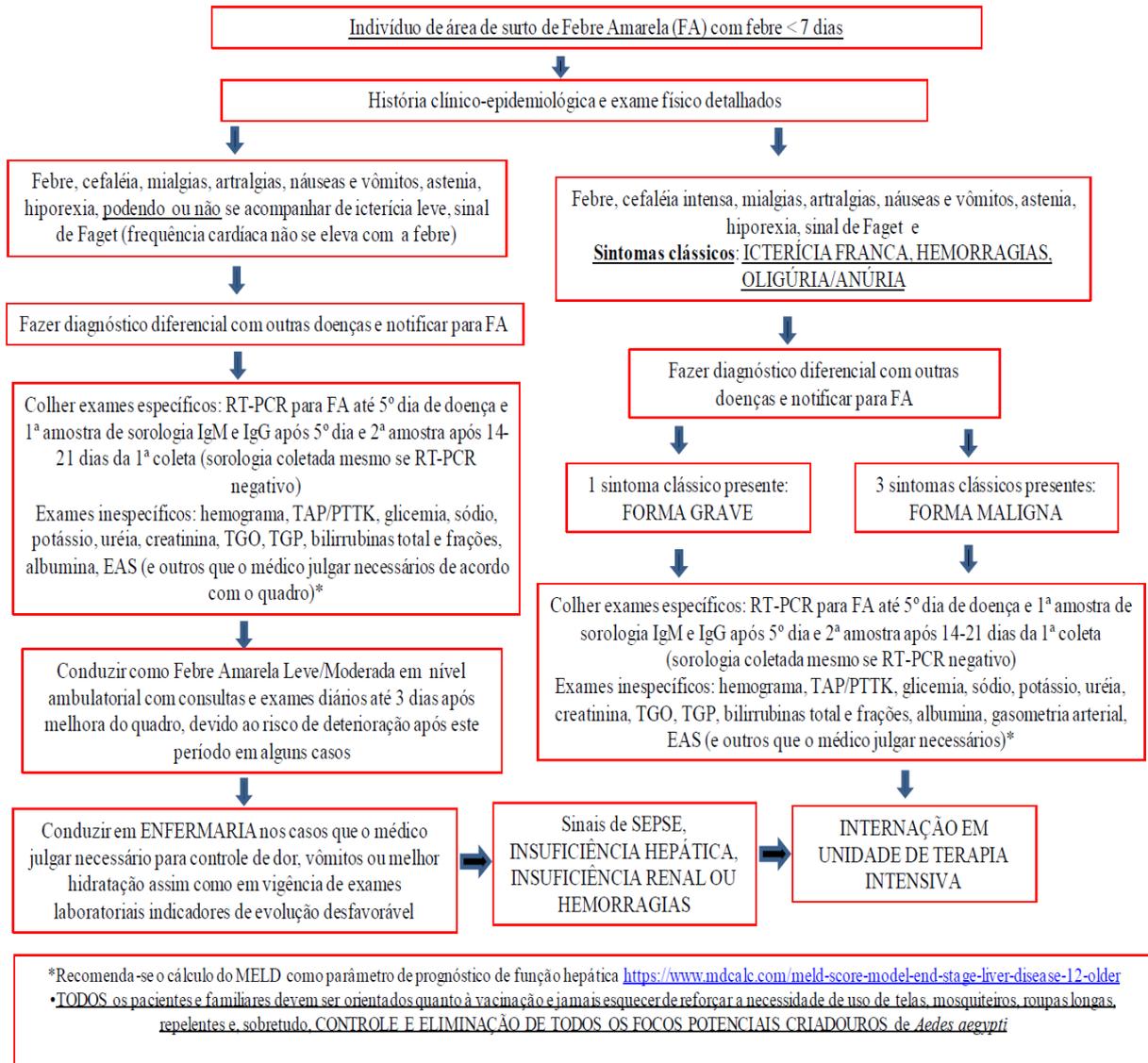
WHO, W. H. International Health Regulations (2005): Areas of work for implementation. 2007.

WOODALL, J. P.; YUILL, T. M. Why is the yellow fever outbreak in Angola a ‘threat to the entire world’? **International Journal of Infectious Diseases**, v. 48, p. 96–97, jul. 2016.

XIAO, S. et al. Experimental Yellow Fever Virus Infection in the Golden Hamster (*Mesocricetus auratus*). II. Pathology. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 183, n. 10, p. 1437–1444, 15 maio 2001.

ANEXO I – FLUXOGRAMA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS CASOS DE FEBRE AMARELA, SESA-ES, 2017

FLUXOGRAMA DE CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO CLÍNICA E CONDUÇÃO DOS CASOS DE FEBRE AMARELA



ANEXO II – FICHA DE INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR PARA OS CASOS DE FEBRE AMARELA, SESA-ES, 2017

FORMULÁRIO DE INVESTIGAÇÃO DE SURTO DE FEBRE AMARELA, ESPÍRITO SANTO, 2017

Nº do caso: _____ Nº do Sinan: _____ Nº do prontuário: _____

DADOS IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Nome: _____

Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____ (D)(M)(A)

Sexo: () M () F Se sexo feminino, gestante: () sim () não () não sei

Endereço de residência: _____

Complemento/referência: _____ Bairro: _____

Município: _____ LPI: _____

Zona: () Urbana () Periurbana () Rural () Silvestre

Telefone(s): _____

Ocupação: _____

Local de trabalho: _____

Bairro/Localidade: _____ Município: _____

Zona: () Urbana () Periurbana () Rural () Silvestre

Se entrevista realizada com familiar do paciente (nos casos de óbitos e paciente internado):

Nome do entrevistado: _____

Parentesco com o paciente: _____ Telefone de contato: _____

DADOS CLÍNICOS

DIS: ____/____/____

Sinais e sintomas (assinalar com X)

- | | | |
|------------------------------|-------------------|--------------------------|
| () febre | () gengivorragia | () Sonolência e/ou |
| () cefaleia | () epistaxe | Rebaixamento do nível de |
| () icterícia | () oligúria | consciência |
| () calafrios | () anúria | () inapetência |
| () prostração/astenia | () melena | () confusão mental |
| () mialgia | () hematúria | () hepatomegalia |
| () diarreia | () hematênese | () sinal de Faget |
| () náuseas | | |
| () fezes escurecidas | | |
| () vômitos – aspecto: _____ | | |
| () artralgia | | |
| () lombalgia | | |
| () dor abdominal | | |
| () Outros _____ | | |

Comorbidades? (assinalar com x)

- | | | |
|--------------------------------|-------------------------------|-----------------|
| () hipertensão (pressão alta) | () doença renal crônica | () cardiopatia |
| () diabetes mellitus | () hemoglobinopatia (doenças | () alcoolista |
| () HIV/AIDS | no sangue) | () tabagista |
| () outras _____ | | |

Faz uso de medicamentos de uso contínuo? () Sim () Não

Se sim, qual (is): _____

Já foi vacinado contra a febre amarela? () Sim () Não () não sei

() Visualizado cartão de vacina ou registro da unidade () Referido

Se visualizado, número de doses? _____ Se sim, qual a data da última vacina: ____/____/____

DADOS DE ATENDIMENTO

Procurou o serviço de saúde em decorrência de FA outras vezes? () Sim () Não Se sim, quantas vezes? ____
 Serviço(s) onde foi atendido:

1º Serviço:

Nome: _____ Município: _____ Data: __/__/__ Houve internação: () Sim () não

2º Serviço:

Nome: _____ Município: _____ Data: __/__/__ Houve internação: () sim () não

3º Serviço:

Nome: _____ Município: _____ Data: __/__/__ Houve internação: () sim () não

Último Serviço:

Nome: _____ Município: _____ Data: __/__/__ Houve internação: () sim () não

Período de internação total

Data de entrada da 1ª internação: __/__/__ Ficou em UTI: () Sim () Não

Data de entrada na UTI: __/__/__ Data de saída da UTI: __/__/__

Houve necessidade de realização de diálise? () Sim () Não Se sim, realizou diálise () Sim () Não

Houve necessidade de transplante de fígado? () Sim () Não

Evolução do caso: () Internado () Cura () Óbito () Ignorado

Data da evolução: __/__/__

Hipótese(s) diagnóstica(s): () Febre Amarela () Malária () Dengue () Leptospirose () Hepatite infecciosa

() Evento adverso à vacina FA () Doença de Chagas Aguda () Hantavirose () Febre hemorrágica

() Outras: _____

Atendimento em que houve a 1ª suspeita de FA: _____ Data da 1ª suspeita de FA: __/__/__

ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS

Esteve em outro lugar que não fosse o local de residência ou trabalho, em até 15 dias antes do início dos sintomas (viagem a trabalho/lazer, piquenique, pescaria, caça, visita, etc)? () Sim () Não Se sim, especificar:

Local (Município/UF ou país)	Data de chegada	Data de retorno	Zona
			[] Urbana [] Periurbana [] Rural [] Silvestre
			[] Urbana [] Periurbana [] Rural [] Silvestre
			[] Urbana [] Periurbana [] Rural [] Silvestre

Se sim, qual (is) principal (is) atividade (s) que exerceu nesta (s) localidade (s) (ler opções):

() Agricultura

() Pecuária

() Extrativismo vegetal

() Turismo ecológico

() Caça

() Pesca

() Ignorado

() Outros: _____

Você conhece outras pessoas com sintomas semelhantes que adoeceram até 15 dias antes de você?

() Sim () Não Data de início dos sintomas da pessoa: ____/____/____

EXPOSIÇÕES

Percebeu a presença ou aumento de mosquitos durante o dia? () Sim () Não

Observou macacos mortos, doentes ou carcaças próximo a residência ou trabalho? () Sim () Não

Se sim, especificar o local:

Local (Município/UF)	Data de observação

Observou outros animais mortos ou carcaças próximo ao local de residência ou trabalho? () Sim

() Não

Qual (is): _____

MEDIDAS DE PREVENÇÃO INDIVIDUAL (nos últimos 15 dias antes do início dos sintomas)

Faz (fazia) uso de repelentes ()? () Sempre () As vezes () Nunca

O local onde dorme (dormia) possui telas em portas e em janelas (se parcial, considerar não)? () sim () não

Faz (fazia) uso de mosquiteiros? () Sempre () As vezes () Nunca

EXAMES

EXAMES ESPECÍFICOS

Exames	Data	Resultado	Data	Resultado	Data	Resultado
FA IgM						
FA PCR						
LEPTO IgM						
Lepto MAT						
Chik IgM						
Chik PCR						
DENGUE IgM						
Dengue PCR						
Dengue IV						
Dengue NS1						
Hanta						
Hanta IgM						
FM IgM						
FM IgM						

Registrar o primeiro exame, o último exame e o de maior alteração de valor.

EXAMES INESPECÍFICOS

Data Data Data Data Data Data
//_ _/_/_ _/_/_ _/_/_ _/_/_ _/_/_

Hemácias

Hb

Htc

Leuco

Plaquetas

TGO

TGP

Bt

Bi

Bd

Fosfatase
alcalina

Albumina

Sódio

Potássio

Uréia

Creatinina

Cpk

Glicose

Lactato

Bicarbonato

TAP

Urina

COORDENADAS

Local	Latitude	Longitude
Residência		
LPI		

CONCLUSÃO

Classificação de caso para febre amarela

() suspeito () provável () confirmado () descartado

Critério de classificação: () Clínico-epidemiológico () laboratorial

Se descartado para febre amarela, qual diagnóstico final do caso?

OBSERVAÇÕES

DADOS DO INVESTIGADOR

Responsável (is) pelo preenchimento:

Data do preenchimento: ____/____/____

APÊNDICE I – PARÂMETROS DOS EXAMES LABORATORIAIS ANALISADOS

Exame	Parâmetros*	Observação**
Contagem de leucócitos	3.700 a 11.000/mm ³	
Hematócrito	39% – 50%	
Contagem de plaquetas	140.000 a 450.000/mm ³	
Níveis séricos de transaminases	AST/TGO ¹ : até 35 U/L ALT/TGP ² : até 45 U/L	Valores > 1.000U/L indica lesão extensa do tecido hepático
Níveis séricos de bilirrubina	Direta: 0,1 a 0,2 mg/100ml Total: 0,3 a 1,2 mg/100ml	Elevação com predomínio de bilirrubina direta é mais sugestiva de lesão intensa dos hepatócitos, evidenciando icterícia
Níveis séricos de ureia	17 a 43 mg/dL	
Níveis séricos de creatinina	0,67 a 1,17 mg/dL	Valores acima de 1,5mg/dL indicam complicação renal
Proteína Total	6,6 a 8,8 g/dL	
Fosfatase alcalina	40 a 129 U/L	
GamaGT	Até 49 U/L	
Lactato	0,5 a 2,2 mmol/L	

*Parâmetros de referência adulta, de acordo com o laboratório do HDDS, ref. 2017. **Referência segundo Ministério da Saúde (BRASIL, 2017a). ¹AST/TGO: Aspartato Aminotransferase / Transaminase Glutâmica Oxalacética. ²ALT/TGP: Alanina Aminotransferase / Transaminase Glutâmica Pirúvica.

Fonte: criado pelos autores.

Yellow fever outbreak in a rural-urban mixed community of Espírito Santo, Brazil: epidemiological aspects

Tálib Moysés Moussallem,¹ Caroline Gava,² Karla Spandl Ardisson,³ Clemilda Soares Marques,³ Giselle Calmon Graceli,¹ Aline da Penha Valadares Koski,¹ Gilton Luiz Almada,³ Alexandre Rodrigues da Silva,⁴ Fernando Antonio Alves de Jesus,⁴ Gilsa Aparecida Pimenta Rodrigues,⁵ and Theresa Cristina Cardoso da Silva¹

Suggested citation Moussallem TM, Gava C, Ardisson KS, Marques CS, Graceli GC, Valadares-Koski AP, et al. Yellow fever outbreak in a rural-urban mixed community of Espírito Santo, Brazil: epidemiological aspects. *Rev Panam Salud Publica*. 2019;43:e29. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.29>

ABSTRACT **Objective.** To describe the epidemiological aspects of an outbreak of yellow fever (YF) that occurred in the state of Espírito Santo, Brazil, from 1 January 2017 – 31 July 2017. **Methods.** A descriptive, quantitative, retrospective approach analyzed secondary data obtained from the national notification systems, Information System of Diseases Notifications (SINAN), Laboratory Environment Manager (GAL), and the Espírito Santo Health Secretariat (SESA). **Results.** From 1 January 2017 – 8 July 2017, a total of 824 cases were reported in Espírito Santo, 307 (37%) of which were confirmed as YF. Of these, 95 (30.9%) died from the disease. Men were those most affected, corresponding to 244 (79.5%) cases, and women to 63 (20.5%) cases. The greatest incidence rate registered was in the city of Santa Leopoldina (380.2 cases/100 000 inhabitants). The outbreak evolved rapidly and a response was possible due to a multidisciplinary group created specifically to tackle the YF outbreak. **Conclusions.** The data were received and analyzed quickly and the response, consisting of immediate treatment of the cases and a blocking vaccination strategy, was developed to halt the progression of this fatal disease. In spite of these efforts, the case fatality rate of yellow fever remained high.

Keywords Yellow fever; disease outbreaks; mass vaccination; Brazil.

Yellow Fever (YF) is an acute arbovirus disease caused by YF virus, the prototype of the *Flaviviridae* family endemic to Africa and South America. It affects humans and nonhuman primates (NHP), which acquire the infection by the bite of infected

mosquitoes. The disease has a wide range of presentations, ranging from asymptomatic cases (the vast majority) to devastating hemorrhagic fever, leading to death (1 -4). Mild and moderate cases represent 20% – 30% of the symptomatic form of the

¹ Special Center for Epidemiological Surveillance, Espírito Santo State Health Secretariat, Vitória, Espírito Santo, Brazil. ✉ Tálib Moysés Moussallem, talib_moussallem@hotmail.com

² Sergio Arouca National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

³ Center for Strategic Information and Responses in Health Surveillance, Espírito Santo State Health Secretariat, Vitória, Espírito Santo, Brazil.

⁴ Dório Silva Hospital, Espírito Santo State Health Secretariat, Serra, Espírito Santo, Brazil.

⁵ Health Surveillance Management, Espírito Santo State Health Secretariat, Vitória, Espírito Santo, Brazil.

symptomatic form of the disease, 10% – 20% are severe forms, and 5% – 10% have a malignant presentation (1, 4).

Yellow fever has two main cycles of transmission. The sylvatic (jungle) cycle (JYF), where the vectors are the *haemagogus* and *sabethes* mosquitoes; and the urban cycle (UYF) caused by mosquitoes of the *Aedes* genus (3, 5,6). There is another type of cycle, called the “intermediate cycle” described in the African savannah, which results in small scale epidemics in rural villages (5-7).

Epidemiology of YF in Brazil

In Brazil, there has been no record of the YF virus being transmitted by the urban cycle since 1942. However, the circulation of the YF virus in the wild cycle is endemic in the Amazon area, with some outbreaks also occurring beyond that geographical area (9 – 13).

Espírito Santo is divided into 78 municipalities. The estimated population is 3 973 697 inhabitants, of which 16.5% live in rural areas (14 – 16). In December 2016, an outbreak of YF began in the state of Minas Gerais, which borders the state of Espírito Santo, in southeastern Brazil (14). Transmission of the disease spread to Espírito Santo, previously considered YF-free. Espírito Santo shares forested areas with Minas Gerais, where the wild vectors (*haemagogus* and *sabethes* mosquitos) are known to be present, but YF vaccine was not among the recommended vaccinations.

In 2003, a temporary recommendation for vaccination against YF had been issued for northern Espírito Santo due to a potential risk for YF transmission (13). However, the vast majority of the population was not immunized, making Espírito Santo a major scenario for disease transmission and resulting in the 2017 epidemic.

This study analyzes the epidemiological aspects of the wild YF epidemic in Espírito Santo in 2017, identifying the groups most susceptible to infection and describing control measures taken by the state government.

MATERIALS AND METHODS

This was a descriptive, quantitative, retrospective study, using secondary data from notifications and research reports sent to the Espírito Santo Emergency Operations

Center for Public Health (COES-ES) available in Microsoft Excel™ (Microsoft Corp., Redmond, Washington, United States) database files, as well as laboratory results available in the GAL. The Excel files, titled “Monitoring of Suspected Human Cases of YF from Espírito Santo” and “Monitoring of Epizootics Suspected of YF in Espírito Santo,” tracked YF data from 1 January 2017 – 8 July 2017 (Epidemiological Weeks 01 – 27).

Data analyses

The analyses included only those cases for which Espírito Santo was the Probable Place of Infection (PPI). The description of case distribution, calculation of incidence rate, and fatality were determined according to municipality of PPI and epizootics by municipality of notification/occurrence. The incidence in the denominator of the estimated 2016 population for each municipality (15) per 100 000 population was used for calculating incidence. Laboratory results and vaccine coverage by municipality were also described. The maps were drawn by using the QGIS 3.0.3 program (Free and Open Source Geographic Information System, <https://www.qgis.org/en/site/>).

Case definition and diagnosis

Given the epidemiologic situation of Espírito Santo in 2017, COES-ES amplified the case definition of a YF suspected case and created a new one to capture all presentations of the disease: “Patient with abrupt-onset fever (up to 7 days of duration), whether or not that is followed by jaundice and/or bleeding manifestations, living in or coming from risk areas for yellow fever or from places with confirmed epizootic cases in nonhuman primates or with viral isolation in mosquito vectors in the last 15 days, who have not been vaccinated against yellow fever or have unknown vaccination status” (17, 18).

The diagnosis of YF virus infection was done using several methods. For human blood samples, reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) and viral isolation techniques were used until the 5th day of infection following symptom onset, after which enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used.

In fatalities, the same techniques were used on blood samples, and immunohistochemistry was added for samples of viscera obtained from autopsies.

The Central Laboratory of Espírito Santo (LACEN-ES) in Vitória, Espírito Santo, Brazil, performed the virus isolation and the serology tests. Human RT-PCR was performed by the Virology Laboratory of the Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ; Rio de Janeiro, Brazil) on material sent by LACEN-ES. Immunohistochemistry to confirm YF was performed at the reference laboratory of the Evandro Chagas Institute in Belém, Pará, Brazil.

Samples from nonhuman primates were sent to the Evandro Chagas Institute (Belém, Pará, Brazil).

Ethics. This study was carried out with the authorization of SESA through the Research Request Process Flowchart in accordance with the rules in force in Administrative Rule 040/ ES/2015. To preserve the anonymity of the data, the patients were identified by initials only in the statistical analysis.

RESULTS

From 1 January 2017 – 8 July 2017, a total of 824 suspected human YF cases with PPI in Espírito Santo and 882 NHP cases also with PPI in Espírito Santo, were reported to COES-ES. Of the 824 reported human cases, 307 (37%) were confirmed—274 by laboratorial diagnostic tests. In January 2017, the first suspected YF human cases in Espírito Santo were along the border with Minas Gerais, in the municipalities of the southwest (Ibatiba) and northwest (São Roque do Canaã and Colatina).

From the beginning of the outbreak, the number of cases rose progressively, peaking by epidemiologic week (EW) 04 (22 – 28 January 2017) for human and NHP cases. EW 04 saw an increase of 144% in human cases over the previous week (Figure 1); among epizootics, 40%. Human cases then declined until EW 10 (5 – 11 March 2017), followed by a new “wave” of cases in EW 11 that peaked at EW 13 (26 March – 1 April 2017). Reductions then followed as of EW 16, being more expressive in EW 18 (30 April – 6 May 2017). Among the NHPs, a significant decline was noticed in week 06 (the period corresponding to the Carnaval holiday);

however, the sustained reduction of epizootics occurred as of EW 08, being more expressive as of EW 16 (Figure 1).

Incidence rates

It was observed that in all municipalities with confirmed human cases (except two municipalities in the south), there were occurrences of epizootics (Figures 2-A and 2-B). The incidence of YF human cases in Espírito Santo was 7.7 cases per 100 000 inhabitants, but some areas were more affected by the outbreak, leading to a heterogeneous distribution (Figure 2-C). For example, the municipalities of Santa Leopoldina and Marechal Floriano registered incidence rates of 380.2 and 110.2 cases per 100 000 inhabitants, respectively; whereas neighboring municipalities Domingos Martins, Santa Teresa, and Santa Maria de Jetibá showed incidence rates of 63.6, 54.4, and 30.5 cases per 100 000 inhabitants, respectively.

Demographics

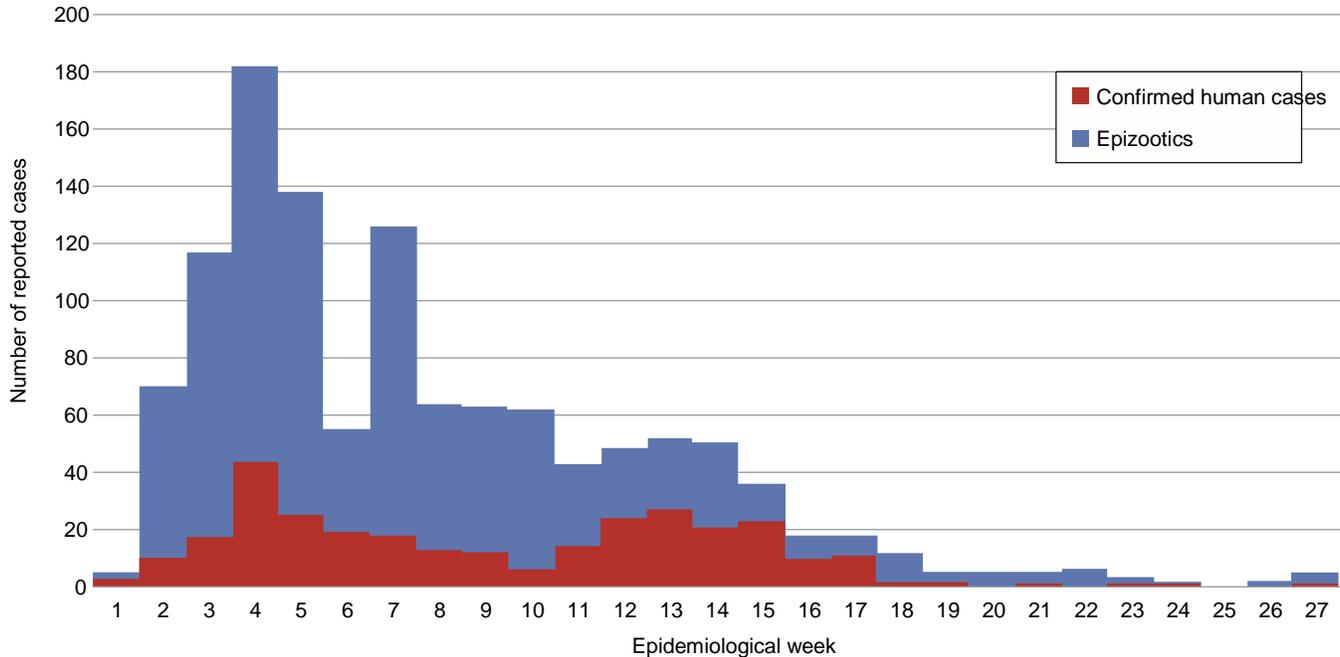
The median age of the YF patients was 43.9 years, ranging from 2 – 83 years (Table 1). Regarding gender, men were those most affected, accounting for 79.5% of the confirmed cases ($n = 244$; median age 42.8 years, range 2 – 83 years), with the greatest concentration in those 40 – 49 years (25.0%). Women were less affected by the outbreak ($n = 63$; median age 48.3 years, range 11 – 82 years) and the greatest concentration of cases was in those 60 – 69 years of age (28.6%).

People working in rural areas (farm laborers, farmers, and cattlemen) represented 50.8% of the cases.

Fatality rates

There were 95 confirmed YF-related deaths. Those most affected were 40 – 49 years of age (25.3%; $n = 24$; median age 46.6 years, range 11 – 83 years); men (85.3%; $n = 81$) and rural occupations (55.8%; $n = 53$) predominated. With regards to municipalities with 10 or more registered cases, the greatest case fatality rates were found in Santa Maria de Jetibá (66.7%) and Muniz Freire (60.0%). The general fatality rate in Espírito Santo was 30.9%.

FIGURE 1. Distribution of human and epizootics yellow fever cases, by epidemiological week, Espírito Santo State, Brazil, 1 January – 8 July 2017



Source: Prepared by the authors from the study results.

Diagnosics

Regarding the diagnostic tests of human cases, LACEN-ES isolated the YF virus in 23.9% ($n = 73$) of the samples. Isolation of the virus occurred in samples from 25 different municipalities. Positivity, determined by RT-PCR, occurred in 63.2% ($n = 194$) of samples analyzed. Only 10.8% ($n = 33$) of the human cases were confirmed by clinical-epidemiologic criteria.

Of the 389 NHP samples sent to the reference laboratories (Oswaldo Cruz Foundation, Evandro Chagas Institute, and Adolfo Lutz Institute), 167 (43%) were analyzed for immunohistochemistry and molecular biology. In 71.3% ($n = 119$), there was confirmation of YF samples from 28 municipalities (Figure 2). The genus of 421 (31.6%) monkeys was identified: *Alouatta* (54.6%), *Callithrix* (42.0%), and *Cebus* (3.4%).

DISCUSSION

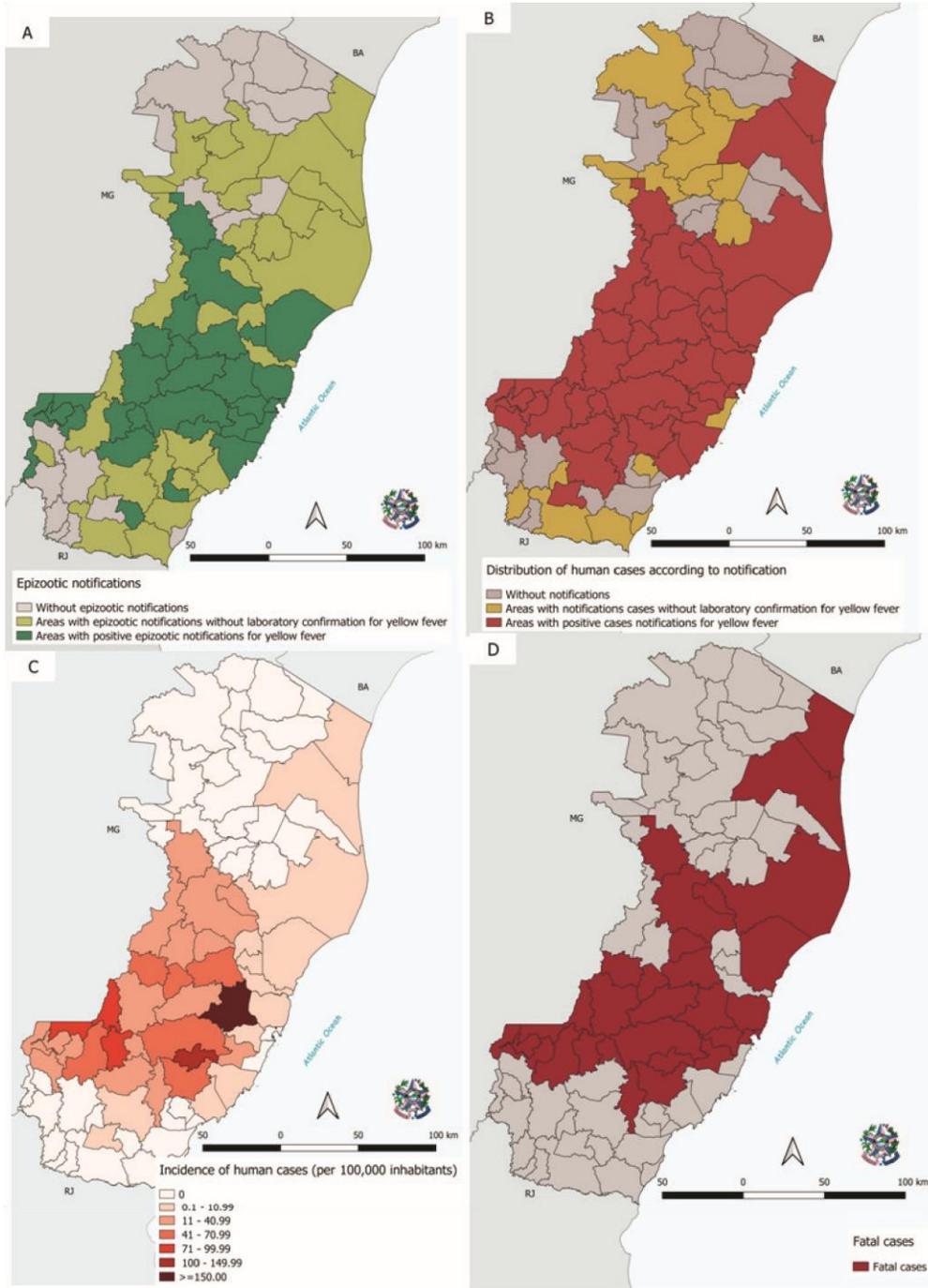
The present study describes the largest outbreak of JYF ever registered in Brazil. The highest incidence rates occurred in the state of Espírito Santo, most cases in the highlands area where the native forests are protected.

Virus activity was probably intense deep within the forests for several months prior to the outbreak. When the virus reached the edges of the vegetation, where cities and forests mix, contact between humans and the haemagogus vector increased significantly, especially among individuals with forest-related occupations.

Espírito Santo was considered a “YF-free” area until the 2017 outbreak. The magnitude of this outbreak surpassed that of the outbreak of 1930, the worst on record (11). In the interim, some sporadic outbreaks had been reported outside the Amazon region, but none of such severity (9, 10, 19, 20).

The absence of sufficient notification in northern Espírito Santo seems to be partly at fault for the outbreak, seeing as the state of Bahia, which borders Espírito Santo to the north, reported cases of YF epizootic and human disease in its southern region. Another explanation for the absence of notifications was the mass immunization campaign in 2003, when the vaccination area was expanded to include this part of the state and its population became immune to the disease (13).

FIGURE 2. Spatial distribution of Yellow Fever cases in Espírito Santo, Brazil, according to epizootic notifications (A), human cases (B), incidence of human cases (C), and fatal human cases (D) from 1 January – 31 July 2017



Source: Prepared by the authors from the study results.

Case distribution per EW in Espírito Santo corresponded to the seasonal period of the disease in the country (10); and during the wet season, more men than women were affected, as previously described in the literature (1). The most affected age group was comprised of individuals 30 – 59 years of age—a concentration of 3/5 of the

confirmed cases, most linked to exposure through rural activities. Rural activities/occupations accounted for more than one-half of the confirmed cases. Outbreaks in other states reported higher incidence rates among younger age groups than in Espírito Santo (1, 10, 12).

TABLE 1. Yellow fever case distribution and incidence by age, Espírito Santo State, Brazil, 1 January – 8 July 2017

Age (years)	Number of cases	Incidence/100 000
1 – 9	8	0.2
10 – 19	20	0.5
20 – 29	36	0.9
30 – 39	51	1.3
40 – 49	70	1.8
50 – 59	60	1.5
60 – 69	51	1.3
70 – 79	9	0.2
> 80	2	0.1

Source: Prepared by the authors from the study results.

Women were most affected at older ages, probably because older women work at rural activities, while younger women are more frequently involved in activities typical of urban areas, reducing their exposure.

The YF fatality rate in Espírito Santo was slightly lower than that recorded by other regions of Brazil (10, 21) during the 2017 outbreak and was lower than that of other occurrences described elsewhere (1, 7, 10, 13, 14). The lower fatality rate could be the result of the reference network created by the COES-ES and the Espírito Santo urgent and emergency care departments for severe cases.

In January 2017, the COES-ES was structured to develop YF surveillance and control strategies. A multidisciplinary team consolidated all notifications of suspected human and epizootic cases in Espírito Santo, evaluating and qualifying them daily, and reporting results to other agencies and secretariats so that they might act.

Another factor in the lower fatality rate was the detection of mild and moderate cases. The new case definition allowed reporting of suspected cases that did not present with jaundice and hemorrhage—only 1/3 of cases exhibited this classic form of the disease. It is important to underscore the relevance of laboratory diagnosis right from the start of the outbreak. This surveillance service focuses on differentiating YF from other arboviruses in circulation whose mild cases have similar clinical presentations (dengue, Zika, and chikungunya). It should be reiterated that performing viral isolation enabled better use of samples, as well as the use of RT-PCR for YF, which might have amplified the power of the laboratory response and confirmation of 2/3 of the total cases.

The YF vaccine has been used in Brazil since 1937 and is recommended for everyone 9 months of age and older living in and/or traveling to risk areas (3, 7, 8, 13, 19, 20). Espírito Santo has never had compulsory YF vaccination, except for a few cases of travelers and people living in the northern area previously described. The state's population was largely not immunized against the virus.

A serious situation developed in Espírito Santo when a non-immune population was exposed to intense virus activity in areas where forests and cities mix. To confront the threat, the state government adopted strategies to rapidly immunize the population against YF, first targeting the municipalities with evidence of viral circulation and their neighborhoods (expanded areas), repeating the strategy previously used (10, 21). These areas were progressively broadened to include the entire state. Despite efforts at containment vaccination, the protective effects of YF vaccine take 10 days to develop. Given the incubation period of the disease, several vaccinated individuals developed yellow fever during this “gap” period.

The epidemic may have been exacerbated by the public's lack of credence regarding the disease's spread and deadliness. The municipality of Santa Leopoldina was a classic example of the public underestimating yellow fever. A significant part of the population did not get vaccinated despite government warnings of the outbreak's explosive spread from the west. This municipality was the one most responsible for the second peak of the outbreak in Espírito Santo.

Given the aforementioned, it can be affirmed that implementing a YF vaccination campaign in high risk areas, such as near the state lines, was not ideal since the spread of viral circulation was faster than the immunological effect of the vaccine. However, mass vaccination and actively searching for the disease, especially in rural areas, certainly prevented a more drastic outcome.

Also, worth noting is that this outbreak could not be classified as UYF because *A. aegypti* was not the vector; only the haemagogus genus was found. The majority of cases could be easily classified as JYF; but some cases from areas near the coast (where the forest is sparse) were extremely difficult to define as jungle or urban.

This led the researchers to surmise that something happened in Espírito Santo similar to the “intermediate” cycle previously described (15, 20). In non-published reports, some researchers have put forth the hypothesis that *A. albopictus* might possibly be the vector responsible for an intermediate cycle in South America.

Furthermore, the YF outbreak revealed its great potential to spread via uncontrolled epizootic cases. NHPs are extremely susceptible to YF virus and its spread among them cannot be stopped. Although 882 were reported to COES-ES, it is estimated that many more NHPs were affected. Many specimens could not be evaluated due to difficulty accessing their habitat. The advanced state of putrefaction of several specimens was also a challenge. It is known that epizootics are a warning sign for the risk of YF transmission to humans, i.e., the disease in non-human primates usually precedes occurrence of human cases (10, 22).

A significant concentration of epizootics was observed in Espírito Santo in January 2017 when human cases were already occurring. This led to the suspicion that epizootics were already occurring on a large scale, but had not been detected by surveillance services. Figure 1 shows a gap in epizootic reports for EW 6, which can possibly be attributed to Carnival, a week-long holiday during which many reporting units operate with a skeletal crew only. As with other outbreaks in Brazil (1, 3, 22), the genus *Alouatta* was the most affected among NHPs. The first municipalities affected in Espírito Santo were the ones neighboring Minas Gerais, from which the epizootic cases came.

Although a large-scale vaccination strategy against YF has been adopted across the state (starting in primarily-affected areas and extending to coastal areas), seroconversion occurs in at least 10 days (3, 8, 21). Given its incubation period, the disease can develop during this gap period. It is also important to note that YF was transmitted to humans with some vaccine resistance, more so among the elderly, despite the state government’s campaigns and publicity, including house-to-house canvassing to urge the public to get vaccinated. It is important to point out that for many YF

cases confirmed in Espírito Santo, the PPI was urban areas and the outskirts of cities, including the coastal region (in the metropolitan part of the state). Since Espírito Santo has a formidable presence of urban vectors (*Aedes*), a favorable scenario was established for re-urbanization of the YF virus transmission cycle, as discussed by other authors (7, 21, 23). The researchers believe that vaccination prevented the potential outcome.

Limitations. This study has some limitations, including the use of secondary data (not directly acquired by the authors) and a lack of details regarding the epizootics that certainly preceded the human epidemic.

Conclusions

This is the first description of a yellow fever outbreak of such proportions in southeastern Brazil, and almost certainly the first in the Americas to include the “intermediate” transmission cycle of the disease.

The 2017 epidemic of YF in Espírito Santo occurred predominantly in areas where humans come into close contact with forests, mainly rural areas. Those most affected were adult working men and rural workers and, unlike in other studies, this epidemic mostly affected older age groups. Urgently instituting a specific multidisciplinary group composed of several aspects of YF surveillance and control—environmental, entomological, epidemiologic, laboratory, immunization, and health care—provided greater and earlier case detection and more timely intervention.

Future studies should be performed in metropolitan areas and city outskirts to improve the definition of the vectors involved in YF transmission at an intermediate cycle, neither jungle nor urban. Now designated as an area of risk, YF vaccination must be maintained indefinitely in Espírito Santo; likewise, YF should be included on the state’s list of differential diagnoses of acute febrile diseases.

Acknowledgments. The authors thank the Pan American Health Organization for the technical and financial support given to structuring and investigating the YF cases, especially Lenildo de Moura, Enrique Vazquez, Enrique Pérez Gutiérrez, Sylvain Aldighieri,

Matheus de Paula Cerroni, and Carlos Frederico Campelo de Albuquerque e Melo; and Lorena Luppi Amorim for providing technical support in the development of the maps.

Disclaimer. Authors hold sole responsibility for the views expressed in the manuscript, which may not necessarily reflect the opinion or policy of the *RPSP/PAJPH* and/or PAHO.

REFERENCES

Conflict of interests. None declared.

1. Vasconcelos PFC. Febre amarela. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003; 36(2):275-293.
2. Monath TP. Treatment of Yellow Fever. *Antiviral Res* 2008;78: 116-124. DOI: 10.1016/j.antiviral.2007.10.009
3. Monath TP, Vasconcelos PFC. Yellow fever. *J Clin Virol.* 2015;64: 160-73. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.08.030
4. Monath, TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis.* 2001;1(1): 11–20. DOI: 10.1016/S1473-3099(01)00016-0
5. Tomori O. Yellow fever: the recurring plague. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2004;41(4):391-427. DOI: 10.1080/10408360490497474
6. Gardner CL, Ryman KD. Yellow fever: a reemerging threat. *Clin Lab Med.* 2010;30: 237-60. DOI: 10.1016/j.cll.2010.01.001
7. Jentes ES, Poucherot G, Gershman MD, Hill DR, Lermarchand J, Lewis RF, et al. The revised global yellow fever risk map and recommendations for vaccination, 2010: consensus of the Informal WHO Working Group on Geographic Risk for Yellow Fever. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(8):622–32. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70147-5
8. Barnett ED. Yellow fever: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis.* 2007;44(6): 850-6. DOI: 10.1086/511869
9. Vasconcelos PF, Rodrigues SG, Degallier N, Moraes MA, Travassos da Rosa JF, Travassos da Rosa ES, et al. An epidemic of sylvatic yellow fever in the southeast region of Maranhão State, Brazil, 1993-1994: epidemiologic and entomologic findings. *Am J Trop Med Hyg.* 1997;57:132-7.
10. Romano APM, Ramos DG, Araújo FAA, Siqueira GAM de, Ribeiro MPD, Leal SG, et al. Febre amarela no Brasil: recomendações para a vigilância, prevenção e controle. *Epidemiol Serv Saude.* 2011;20(1):101-6.
11. Soper FL, Penna H, Cardoso E, Serafim Jr J, Frobisher Jr M, Pinheiro J. Yellow fever without *Aedes aegypti*. Study of a rural epidemic in the Valle do Chanaan, Espírito Santo, Brazil, 1932. *Am J Epidemiol.* 1933;18(3):555-87 <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117967>
12. Tuboi SH, Costa ZGA, Vasconcelos PF da C, Hatch D. Clinical and epidemiological characteristics of yellow fever in Brazil: analysis of reported cases 1998-2002. *Royal Soc Trop Med Hyg.* 2007;101:16975. DOI: 10.1016/j.trstmh.2006.04.001
13. Romano APM, Costa ZGA, Ramos DG, Andrade MA, Jayme VdS, et al. Yellow fever outbreaks in unvaccinated populations, Brazil, 2008–2009. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(3):e2740. doi:10.1371/journal.pntd.0002740
14. Ministry of Health of Brazil. Atualização sobre a investigação de casos suspeitos de febre amarela silvestre, Minas Gerais, 2017. Available from: http://www.saude.mg.gov.br/images/Atualiza%C3%A7%C3%A3o_FA_-_02_FEV2017_2.pdf Accessed 2 February 2017.
15. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estimativas da população residente do Brasil e unidades de federação com data de referência em 1º de julho de 2016. Available from: ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2016/estimativa_dou_2016_20160913.pdf Accessed 1 July 2016.
16. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo 2010. Available from: <https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?dados=29&uf=32> 2010 Accessed 1 July 2016.
17. Núcleo Especial de Vigilância Epidemiológica. Nota Técnica Estadual 02/2017. Orientações da vigilância de febre amarela. Espírito Santo: Secretaria de Estado da Saúde; 2017.
18. Ministry of Health of Brazil. Febre amarela: guia para profissionais de saúde. Brasília: MoH; 2018.
19. Ribeiro M, Antunes CMF. Febre amarela: estudo de um surto. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009;42(5):523-31.
20. Possas C, Martins RM, Oliveira RL, Homma A. Urgent call for action: avoiding spread and re-urbanisation of yellow fever in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2018;113(1):1-2. DOI: 10.1590/0074-02760170361
21. Almeida MAB, Cardoso J da C, Santos Edmilson dos S, Fonseca DF da, Cruz LL, Faraco FJC, et al. Surveillance for yellow fever virus in non-human primates in Southern Brazil, 2001–2011: a tool for prioritizing human populations for vaccination. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(3):e2741. DOI:10.1371/journal.pntd.0002741
22. Almeida MAB de, Santos E dos, Cardoso J da C, Fonseca DF da, Noll CA, Silveira VR, et al. Yellow fever outbreak affecting *Alouatta* populations in Southern Brazil (Rio Grande do Sul State), 2008– 2009. *Am J Primatol.* 2012(74):68–76. DOI: 10.1002/ajp.21010
23. Couto-Lima D, Madec Y, Bersot MI, Campos SS, Motta MA, Santos FBD, et al. Potential risk of re-emergence of urban transmission of yellow fever virus in Brazil facilitated by competent *Aedes* populations. *Sci Rep.* 2017;7(1):4848. DOI: 10.1038/s41598-017-05186-3

Manuscript received on 27 March 2018. Accepted for publication on 23 July 2018.

Brote de fiebre amarilla en una comunidad urbano-rural de Espírito Santo Brasil: aspectos epidemiológicos

RESUMEN Objetivo. Describir los aspectos epidemiológicos de un brote de fiebre amarilla ocurrido en el estado de Espírito Santo (Brasil), del 1 de enero al 31 de julio del 2017.

Métodos. Por medio de un enfoque descriptivo, cuantitativo y retrospectivo se analizaron los datos secundarios obtenidos a partir de los sistemas de notificación nacionales, el sistema informático de notificación de enfermedades (SINAN), el sistema de gestión del entorno de laboratorio (GAL) y la Secretaría de Salud de Espírito Santo (SESA).

Resultados. Del 1 de enero al 8 de julio de 2017 se notificó un total de 824 casos de fiebre amarilla en Espírito Santo, de los cuales 307 (37%) fueron confirmados. De estos, 95 (30,9%) murieron por causa de la enfermedad. El mayor número de afectados correspondió a la población masculina, con 244 casos (79,5%), mientras que 63 casos (20,5%) fueron mujeres. La tasa de incidencia más alta registrada se observó en la ciudad de Santa Leopoldina (380,2 casos/100 000 habitantes). El brote evolucionó rápidamente y se logró darle respuesta gracias a un grupo multidisciplinario formado específicamente para contrarrestar este brote de fiebre amarilla.

Conclusiones. Los datos se recibieron y analizaron rápidamente. La respuesta para detener la progresión de esta enfermedad mortal consistió en un tratamiento inmediato de los casos y una estrategia de vacunación de bloqueo. A pesar de estos esfuerzos, la tasa de letalidad de la fiebre amarilla continuó siendo alta.

Palabras clave Fiebre amarilla; brotes de enfermedades; vacunación masiva; Brasil.

Surto de febre amarela em uma comunidade mista de zona rural e urbana de Espírito Santo, Brasil: aspectos epidemiológicos

RESUMO Objetivo. Descrever os aspectos epidemiológicos de um surto de febre amarela ocorrido no Estado de Espírito Santo, Brasil, no período de 1º de janeiro de 2017 a 31 de julho de 2017.

Métodos. O estudo se baseou em um enfoque descritivo, quantitativo e retrospectivo para analisar dados secundários obtidos dos sistemas nacionais de notificação: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) e Secretaria de Estado da Saúde de Espírito Santo (SESA).

Resultados. No período de 1º de janeiro de 2017 a 8 de julho de 2017, 824 casos foram notificados no Espírito Santo, sendo 307 (37%) confirmados como febre amarela. Ocorreram 95 casos de morte pela doença (30,9%). O sexo masculino foi o mais afetado, sendo registrados 244 casos (79,5%) no sexo masculino e 63 casos (20,5%) no sexo feminino. A taxa de incidência mais alta foi verificada na cidade de Santa Leopoldina, com 380,2 casos por 100 mil habitantes. O surto progrediu rapidamente e a resposta foi possível com a ação de um grupo multidisciplinar formado para combater o surto de febre amarela.

Conclusões. Os dados foram obtidos e analisados com rapidez e a resposta, consistindo de tratamento imediato dos casos e uma estratégia de vacinação de bloqueio, visou deter a progressão desta doença fatal. Apesar dos esforços, a taxa de letalidade da febre amarela continuou alta.

Palavras-chave Febre amarela; surtos de doenças; vacinação em massa; Brasil.

APÊNDICE III - TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DOS DADOS

Eu, **Caroline Gava Alves**, da Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz, **do curso de Epidemiologia em Saúde Pública, do departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde**, no âmbito do projeto de pesquisa intitulado “**FEBRE AMARELA NO ESPÍRITO SANTO, 2017: Descrição da epidemia, eventos adversos pós-vacinação e avaliação das ações de resposta à emergência de saúde pública.**”, comprometo-me com a utilização dos dados contidos nas bases de dados do “**Monitoramento dos casos humanos suspeitos de febre amarela do Espírito Santo**”; “**Monitoramento das Epizootias suspeitas de febre amarela do Espírito Santo**”; “**Monitoramento dos Eventos Adversos Pós-Vacinação de febre amarela do Espírito Santo**”, a fim de obtenção dos objetivos previstos, e somente após receber a aprovação do sistema CEP-CONEP.

Comprometo-me a manter a confidencialidade dos dados coletados nos **relatórios de investigação epidemiológica, base de dados e prontuários**, bem como com a privacidade de seus conteúdos.

Esclareço que os dados a serem coletados se referem a **informações já coletadas em serviços de atendimento em saúde para fins diagnóstico e de investigação epidemiológica, portanto dados secundários**, no período de **01/01/2017 a 31/12/2017**.

Declaro entender que é minha a responsabilidade de cuidar da integridade das informações e de garantir a confidencialidade dos dados e a privacidade dos indivíduos que terão suas informações acessadas.

Também é minha a responsabilidade de não repassar os dados coletados ou o banco de dados em sua íntegra, ou parte dele, à pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa.

Por fim, comprometo-me com a guarda, cuidado e utilização das informações apenas para cumprimento dos objetivos previstos nesta pesquisa aqui referida. Qualquer outra pesquisa em que eu precise coletar informações serão submetidas a apreciação do CEP/ENSP.

Vitória, ES, 23 de março de 2018.

Assinatura do pesquisador responsável