

## Yellow fever outbreaks in São Paulo State, Brazil, 2000-2010

Leila Del Castillo Saad<sup>1</sup>  
Rita Barradas Barata<sup>2</sup><sup>1</sup>Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Mestrado Profissional em Saúde Coletiva, São Paulo-SP, Brasil<sup>2</sup>Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Departamento de Medicina Social, São Paulo-SP, Brasil

## Resumo

**Objetivo:** descrever a ocorrência da febre amarela no estado de São Paulo, no período 2000-2010. **Métodos:** estudo descritivo e revisão documental sobre casos humanos, epizootias de primatas não humanos e isolamento de vírus em vetor no estado de São Paulo, de 2000 a 2010. **Resultados:** foram registrados três surtos de febre amarela silvestre no estado, com 32 casos humanos e 15 óbitos; os casos ocorreram em indivíduos não vacinados, expostos à forma silvestre de transmissão; uma epizootia foi confirmada antes da circulação viral em humanos na região de São José do Rio Preto e foi possível isolar o vírus duas vezes em vetores. **Conclusão:** ocorreram três surtos de febre amarela silvestre no estado, de 2000 a 2010, dois deles em área de transição e outro em área considerada indene; a vacinação e a manutenção da cobertura vacinal são necessárias para a prevenção da doença.

**Palavras-chave:** Febre Amarela; Zoonoses; Vigilância Epidemiológica.

## Abstract

**Objective:** to describe yellow fever occurrence in the state of São Paulo, Brazil, in the period 2000-2010. **Methods:** this was a descriptive study using data regarding human cases, epizootics in non-human primates and virus vector isolation in São Paulo State, between 2000 and 2010. **Results:** three sylvatic yellow fever outbreaks were registered in the state with 32 human cases and 15 deaths; the cases occurred in unvaccinated individuals exposed to the sylvatic form of transmission; epizootics was confirmed before the virus began circulating in humans in the region of São José do Rio Preto and the virus was isolated twice in vectors. **Conclusion:** three sylvatic yellow fever outbreaks occurred in the state between 2000 and 2010, two of them in a transition area and the other in an area considered to be unaffected; vaccination and maintaining immunization coverage are necessary for preventing the disease.

**Key words:** Yellow Fever; Zoonosis; Epidemiological Surveillance.

\*Artigo elaborado a partir da dissertação de Mestrado Profissional de Leila Del Castillo Saad, defendida junto à Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), como parte da formação do programa de Treinamento em Epidemiologia Aplicada aos Serviços do Sistema Único de Saúde do estado de São Paulo (Episus/SP), em 2015.

## Endereço para correspondência:

Leila Del Castillo Saad – Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac, Av. Dr. Arnaldo, nº 351, Pacaembu, 6º andar, sala 608, São Paulo-SP, Brasil. CEP: 01246-000  
E-mail: leilasaad@gmail.com

## Introdução

A febre amarela é uma doença infecciosa aguda, febril e hemorrágica não contagiosa que, desde o século XVII, é responsável por dizimar populações na América do Sul e da África.<sup>1,2</sup> São descritos dois padrões epidemiológicos distintos de transmissão da doença: o padrão silvestre e o ciclo de transmissão urbana pelo *Aedes aegypti*.<sup>2</sup>

Embora anteriormente considerada como uma das vacinas de vírus vivo atenuado mais seguras, a vacina de febre amarela pode induzir efeitos adversos após sua administração, classificados em três níveis: leve, moderado e grave. São descritos, basicamente, dois eventos adversos graves relacionados à vacina, a doença neurotrópica e a doença viscerotrópica.<sup>1-3</sup>

O Brasil possui uma extensa área enzoótica para febre amarela silvestre, onde, anualmente, ocorrem casos da doença em indivíduos não vacinados que entram em contato com vetores e fontes de infecção do ciclo silvestre da doença.<sup>1,2</sup>

O ciclo silvestre se mantém entre primatas não humanos (PNH) e mosquitos silvestres, principalmente os pertencentes aos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes*, que habitam as copas das árvores.<sup>3</sup> Já no ciclo urbano, o principal transmissor do vírus são os mosquitos do gênero *Aedes*, sendo o homem a única fonte de infecção para esses vetores.<sup>3,4</sup>

Atualmente, estima-se que em intervalos cíclicos de três a sete anos, a febre amarela silvestre pode aparecer na forma de surtos, à consequência de epizootias em PNH. Nestes animais, a doença distribui-se periodicamente, em intervalos suficientes para o surgimento de novas populações suscetíveis.<sup>3</sup>

Após aproximadamente meio século de silêncio epidemiológico, o estado de São Paulo voltou a detectar casos autóctones da enfermidade.<sup>5</sup> Apesar dos esforços para vacinar as populações em áreas do estado consideradas de risco, o vírus continuou a ampliar sua área de circulação.<sup>6</sup> As áreas consideradas de risco – e consequentemente, com recomendação da vacina – foram ampliadas na medida em que uma nova localidade era detectada com a presença do vírus da febre amarela.

Tendo em vista a clara expansão da circulação do vírus da febre amarela no estado de São Paulo, este estudo pretendeu descrever a ocorrência da febre amarela desde sua reintrodução e detecção no estado de São Paulo, no ano 2000 até 2010.

## Métodos

Estudo descritivo com dados secundários. O estudo foi realizado no estado de São Paulo, localizado na região sudeste do Brasil. O estado possui 645 municípios distribuídos em uma área territorial de 248.209,3 km<sup>2</sup>, o que representa 2,91% do território brasileiro. Para as ações de vigilância, o território paulista foi dividido em 27 grupos de vigilância epidemiológica (GVE).

***O Brasil possui uma extensa área enzoótica para febre amarela silvestre, onde, anualmente, ocorrem casos da doença em indivíduos não vacinados que entram em contato com vetores e fontes de infecção do ciclo silvestre da doença.***

Para efeito da vigilância epidemiológica da febre amarela no estado, a ocorrência de um único caso autóctone da doença já é caracterizada como surto, desencadeando as medidas de contenção preconizadas, isto é, avaliação ecoepidemiológica e avaliação entomológica, seguidas das ações para conter a circulação viral.

As informações para o estudo foram obtidas a partir dos dados existentes, referentes às investigações epidemiológicas realizadas pelos técnicos das vigilâncias estaduais e municipais, dos casos humanos e epizootias confirmados de febre amarela no estado de São Paulo, disponíveis na Divisão de Zoonoses e Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. Alexandre Vranjac, da Secretaria de Estado da Saúde. Também foram revisados os relatórios das investigações realizadas.

Foram incluídos dados sobre casos humanos, óbitos humanos, epizootias de PNH e isolamento de vírus em vetores.

O projeto do estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, sendo dispensado da necessidade de apreciação, uma vez que os dados disponíveis não continham identificação de nenhum dos casos.

Por fazer parte do Programa de Treinamento em Epidemiologia Aplicada aos Serviços do Sistema Único de Saúde do Estado de São Paulo (Episus/SP),

programa pertencente à Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, os dados foram disponibilizados e sua utilização e divulgação autorizada.

## Resultados

De 2000 a 2010 o estado de São Paulo apresentou três surtos de febre amarela silvestre autóctone. Foram registrados 32 casos, com letalidade global de 46,8% (Tabelas 1 e 2). A doença acometeu, preponderantemente, homens com idade entre 15 e 59 anos. Todos os casos ocorreram em não vacinados que se expuseram à forma silvestre de transmissão da doença (Tabelas 1 e 2).

Em março do ano 2000, a Secretaria de Estado da Saúde recebeu duas notificações de febre amarela de transmissão silvestre na região noroeste do estado, nos municípios de Santa Albertina e Ouroeste, localizados às margens do Rio Grande, com provável transmissão autóctone.

Os doentes, com idades de 43 e 44 anos, eram do sexo masculino e residiam em Dolcinópolis e Ribeirão Preto, respectivamente. Os dois eram não vacinados e desenvolveram a forma grave da doença, evoluindo a óbito 10 e 5 dias –respectivamente– após o início dos sintomas. O critério de confirmação da doença foi laboratorial, com positividade na avaliação por exame imunohistoquímico realizado no laboratório de referência do estado, o Instituto Adolfo Lutz (IAL) (Tabela 2). Uma investigação epidemiológica foi realizada nos locais prováveis de infecção, observando-se, nos dois casos, relatos de pescaria às margens do Rio Grande, na divisa com os estados de Minas Gerais e Goiás.

Foi realizado inquérito sorológico das populações ribeirinhas em 13 municípios localizados às margens do Rio Grande. A avaliação entomológica

foi realizada mediante captura de mosquitos no município de Santa Albertina. Não foram encontrados PNH mortos ou doentes na região. Seis amostras do inquérito sorológico tiveram resposta monotípica para o vírus da febre amarela; entretanto, não foi possível concluir pela autoctonia desses casos, tampouco isolar o vírus a partir de vetores<sup>7</sup> (Tabela 2 e Figura 1).

O estado ampliou as áreas de recomendação da vacina após a reintrodução do vírus nos municípios de Ouroeste e Santa Albertina. A partir de 2001, 277 municípios entraram na área de recomendação, abrangendo 9 GVE (Figura 2).

Em 2003, A Secretaria de Estado da Saúde, em parceria com os Centros de Controle de Zoonoses Municipais, Secretarias Municipais de Saúde, Superintendência de Controle de Endemias, Polícia Ambiental e Faculdades de Medicina Veterinária, implantou a vigilância passiva de óbitos de PNH na área considerada de transição para risco de transmissão de febre amarela no estado.

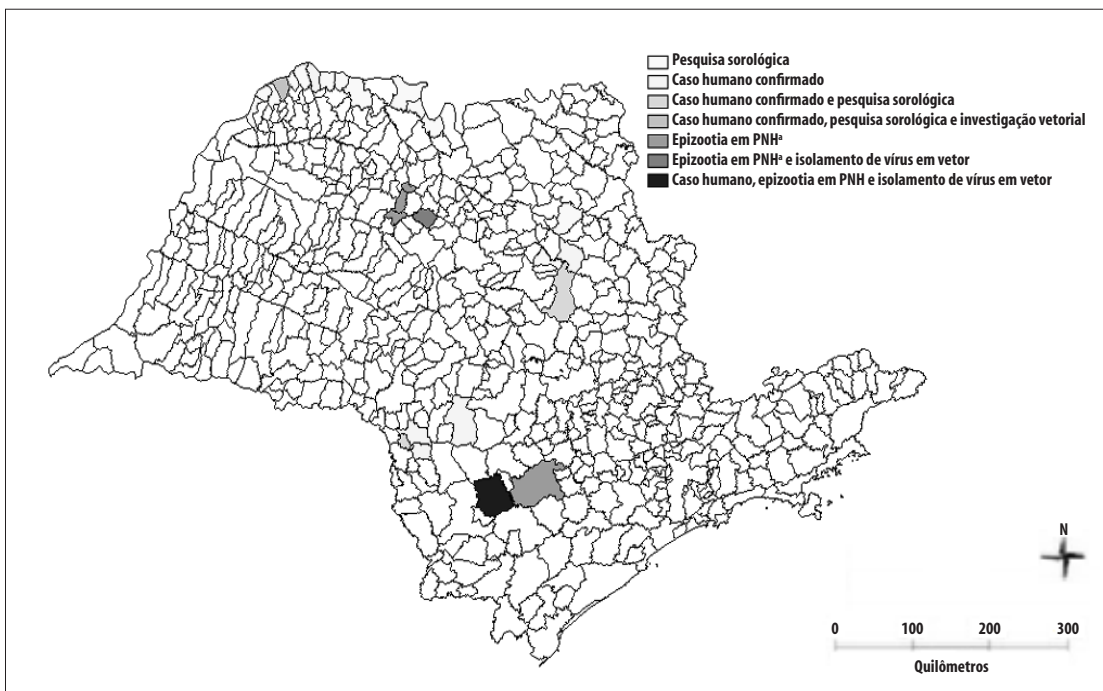
Entre 2004 e 2007, não foi registrada a ocorrência de morte de PNH no estado. Em 2008, no período de janeiro a junho, foi registrada, em área de transição para febre amarela, a morte de 140 macacos, sendo possível realizar investigação laboratorial em 96 (68,6%) amostras no IAL. A positividade nas amostras de macacos provenientes dos municípios de Mendonça, Nova Aliança e Urupês (14/01/2008, 18/02/2008 e 18/02/2008, respectivamente) confirmou, por critério laboratorial, a ocorrência de epizootia pelo vírus da febre amarela na região de São José do Rio Preto.<sup>8,9</sup> Além dessas epizootias, foi confirmado, por critério clínico-epidemiológico, caso de morte de PNH por febre amarela em Bady Bassitt, outro município localizado na mesma região.<sup>8-10</sup>

**Tabela 1 – Distribuição dos surtos de febre amarela, segundo ano de ocorrência, número de casos, óbitos e letalidade no estado de São Paulo, 2000-2010**

Ano de ocorrência dos surtos	Casos	Óbitos	Letalidade
	n	n	(%)
2000	2	2	100,0
2008	2	2	100,0
2009	28	11	39,3
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>15</b>	<b>46,8</b>

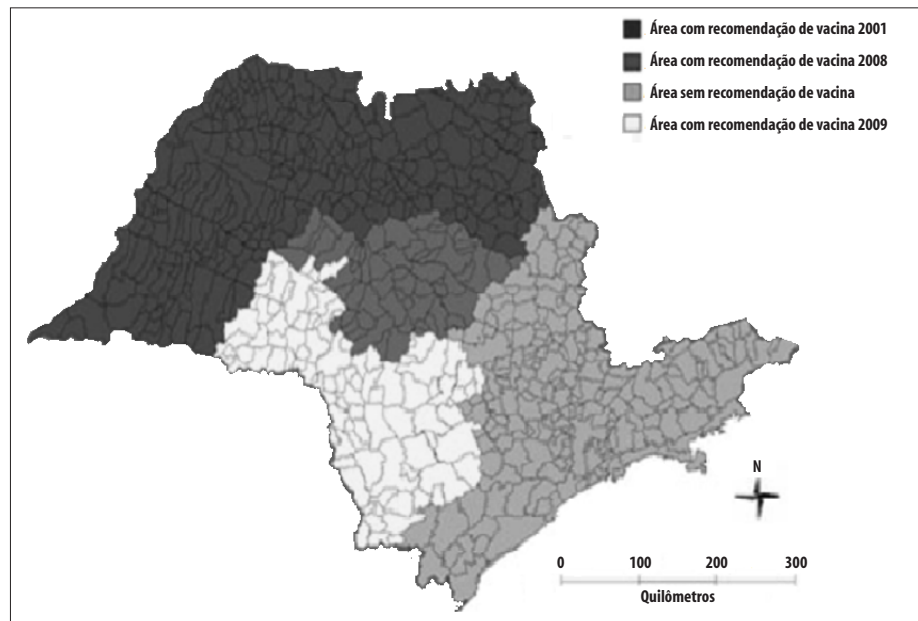
**Tabela 2 – Distribuição dos casos de febre amarela segundo sexo, faixa etária, critério de confirmação, situação vacinal, hospitalização, número de óbitos e atividade desenvolvida no local provável de infecção no estado de São Paulo, 2000-2010**

Variáveis	Masculino	Feminino	Total
	n	n	n
<b>Faixa etária (em anos)</b>			
<14	2	1	3
15-59	20	9	29
<b>Critério de confirmação</b>			
Laboratorial	21	10	31
Clínico-epidemiológico	1	–	1
<b>Situação vacinal</b>			
Não vacinado	21	10	31
Ignorado	1	–	1
<b>Hospitalização</b>			
Internado	18	7	25
Não internado	4	3	7
<b>Óbito</b>			
	11	4	15
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>10</b>	<b>32</b>



a) PNH: Primata Não Humano

**Figura 1 – Detecção de circulação do vírus da febre amarela no estado de São Paulo, 2000-2010**



**Figura 2 – Expansão das áreas de recomendação da vacina de febre amarela no estado de São Paulo, 2000-2010**

Após a confirmação do diagnóstico etiológico, foram delimitados, a partir de um raio de 30 quilômetros de onde foram encontradas as carcaças dos primatas, 13 municípios prioritários para as ações de prevenção e controle da doença. Além da intensificação da vacinação, já que os municípios que registraram as epizootias estavam dentro da área de recomendação da vacina desde 2001 (após a reintrodução do vírus no estado), foram desenvolvidas ações em três fases: (i) vacinação e busca de sintomáticos casa a casa, em áreas rurais e urbanas, (ii) ampliação da área de recomendação da vacina para 16 municípios, com inclusão de São José do Rio Preto, e (iii) avaliação da cobertura vacinal dos demais municípios do GVE.<sup>8-10</sup> Essas ações, aparentemente, foram capazes de evitar a ocorrência de casos humanos nesse período, mostrando a importância da vigilância de epizootias.

Em abril e maio de 2008, dois casos humanos autóctones da doença foram notificados na região de Ribeirão Preto. Residentes em Cravinhos e Luís Antônio, os dois casos eram do sexo masculino, tinham 39 anos de idade, não vacinados, e haviam se exposto a atividades de risco (pescaria). Os dois pacientes apresentaram a forma grave da doença, evoluindo a óbito 5 e 4 dias – respectivamente – após o início dos sintomas.<sup>9</sup>

O primeiro a apresentar sintomas foi o residente em Cravinhos, que teve como local provável de infecção

a Estação Ecológica de Jataí, no município de Luís Antônio: os sintomas apareceram em 22/04/2008 e o óbito ocorreu em 26/04/2008. Residente no município de São Carlos, o segundo caso iniciou os sintomas em 23/05/2008 e evoluiu a óbito em 26/05/2008. Este caso, como o primeiro, esteve na área rural de São Carlos, divisa com o município de Rincão, próximo ao rio Mogi-Guaçu e à Estação Ecológica de Jataí. O critério de confirmação da doença foi laboratorial, sendo os dois casos positivos para o exame imunohistoquímico realizado pelo IAL (Tabela 2).

A positividade das amostras laboratoriais confirmou a circulação do vírus e desencadeou uma investigação epidemiológica, em que foram coletadas amostras de humanos, macacos e vetores (Tabela 3).

Durante as investigações, um inquérito sorológico foi realizado com 128 amostras humanas, provenientes dos municípios de São Carlos, Rincão e Ribeirão Preto, (próximas aos locais prováveis de infecção), e mais 10 amostras de comunicantes dos pacientes. Três amostras foram positivas para pesquisa de anticorpos IgM do vírus da febre amarela, quatro macacos testados tiveram diagnóstico positivo e foi possível isolar o vírus de mosquitos provenientes de Urupês. (Tabela 3 e Figura 1).<sup>8-10</sup>

Essa expansão da circulação viral resultou na ampliação das áreas com recomendação de vacinação para residentes e viajantes. Em 2008, o estado incluiu mais 62 municípios na área de

**Tabela 3 – Positividade para o vírus da febre amarela em amostras coletadas nos anos de ocorrência de surtos no estado de São Paulo, 2000, 2008 e 2009**

Surtos	Amostras de humanos		Amostras de primatas não humanos		Amostras de vetores	
	Coletado n	Positivo n(%)	Coletado n	Positivo n(%)	Coletado n	Positivo n(%)
2000	630	6 (0,95)	-	-	1.100	-
2008	577	3 (0,52)	108	4 (3,70)	3.049	1 (0,03)
2009	86	-	56	2 (3,57)	1.782	1 (0,05)
<b>Total</b>	<b>1.293</b>	<b>9 (0,70)</b>	<b>164</b>	<b>6 (3,66)</b>	<b>5.931</b>	<b>2 (0,03)</b>

recomendação da vacina, nos GVE de Araraquara e Bauru<sup>9,11,12</sup> (Figura 2).

No ano de 2009, a doença apresentou caráter epidêmico: de fevereiro a abril, foram notificados 138 casos humanos suspeitos na região de Botucatu. Este evento foi considerado uma emergência de Saúde Pública de importância nacional (ESPIN), de acordo com o Regulamento Sanitário Internacional 2005 (RSI2005). Dos casos investigados, 110 foram descartados e 28 confirmados em cinco municípios da região – Sarutaiá, Piraju, Avaré, Buri e Tejupá –, todos localizados fora da área de recomendação de vacina.<sup>11,13,14</sup>

Dos casos registrados, 11 evoluíram a óbito, com mediana de 7 dias entre a data de início de sintomas e o óbito (letalidade: 39,3%). Os locais prováveis de infecção dos casos confirmados foram as áreas rurais dos municípios de Sarutaiá, Piraju, Tejupá, Avaré e Buri. Dez casos ocorreram em trabalhadores rurais que desempenhavam atividades em mata e 18 em indivíduos que realizaram atividades de lazer. Entre os 28 casos confirmados, 18 (64,3%) eram do sexo masculino; e a idade variou entre três dias de vida e 52 anos.<sup>11,13</sup>

A comprovação da circulação do vírus da febre amarela nos municípios de Avaré, Buri, Itapetininga, Piraju, Sarutaiá e Tejupá resultou, mais uma vez, na ampliação da área de recomendação de vacinação no estado de São Paulo. A partir de 2009, foram incluídos mais 49 municípios com recomendação da vacina, englobando mais 5 GVE (Figura 2).<sup>11,12,14,16</sup>

As ações de vacinação tiveram início imediatamente após a confirmação do primeiro caso em Sarutaiá, e foram ampliadas para áreas de provável circulação viral. Um total de 1.018.705 doses da vacina foram aplicadas, atingindo cobertura vacinal de 86,8% de

março a abril de 2009. Durante essa campanha de vacinação, foram confirmados três casos de doença neurotrópica aguda, um caso de hipersensibilidade imediata, todos com evolução para cura, e cinco casos de doença viscerotrópica aguda que evoluíram a óbito – aproximadamente 1 óbito para cada 200 mil doses e 1 caso de evento adverso grave para cada 113 mil doses aplicadas.<sup>11</sup>

## Discussão

Embora o vírus tenha reemergido no estado de São Paulo após décadas sem nenhuma ocorrência, a doença continua a atingir, em sua maioria, homens, a faixa economicamente ativa da população, trabalhadores rurais e pessoas que se expõem a atividades consideradas de risco (pesca, caça e ecoturismo, entre outros) nos meses mais quentes do ano, com elevados índices de pluviosidade e consequentemente, maior densidade vetorial. Anteriormente considerada doença ocupacional, hoje a febre amarela é identificada com essa nova classe de risco: pessoas que se expõem, não imunizadas, a atividades de ecoturismo em beira de rios ou em áreas com fragmentos de mata preservada.<sup>4</sup>

Ao longo da história, surtos e epizootias têm sido relatados no Brasil (e em outros países endêmicos), de tempos em tempos. Semelhante ao que ocorre no Brasil, surtos de febre amarela ressurgiram na África, representando um risco imediato para as populações em todo o continente.<sup>17</sup> O aumento da migração, acelerando a urbanização, e a melhoria da infraestrutura de viagens são tendências globais que aumentam o risco de a doença circular em partes do mundo onde havia desaparecido.<sup>17,18</sup>



Alguns especialistas têm teorizado que as epidemias se repetem no leste da África porque sua savana é relativamente seca, e conseqüentemente, a densidade populacional de mosquitos é menor do que nas savanas mais úmidas da África Central. Assim, a população humana da savana do leste da África pode ser exposta ao vírus menos regularmente do que a população da África Central, e um grande número de jovens suscetíveis, suficientes para manter um surto, acumular-se no decorrer dos anos entre as epidemias. Estudos epidemiológicos, ao contrário, sugerem que a persistente "transmissão silenciosa" (sem surtos de doenças detectáveis) pode ocorrer entre os habitantes das savanas mais úmidas da África Central, gerando um tipo de imunidade de rebanho.<sup>17,18</sup>

Na região amazônica e em outras áreas endêmicas do Brasil, os surtos e epizootias foram relatados a cada 5-7 anos. Esta periodicidade deve-se, provavelmente, à renovação das populações de PNH, essenciais para a amplificação viral, o que não ocorre com a população de vetores, mesmo considerando a possibilidade de transmissão transovariana ou vertical.<sup>4,5,19</sup>

Assim como nos surtos recentes registrados em diferentes regiões do país, nos estados de Minas Gerais<sup>20</sup> e Rio Grande do Sul,<sup>21</sup> os homens continuam a representar o sexo mais acometido pela doença. No estado de São Paulo, a incidência da doença nos homens foi duas vezes maior do que nas mulheres. A faixa etária mais atingida foi a economicamente ativa da população, semelhante ao padrão já descrito para o Brasil.<sup>4</sup> No maior surto registrado, ocorrido em 2009, a faixa etária atingida variou, foram registrados 3 casos em menores de 14 anos, e uma situação inusitada ocorreu: um caso de transmissão perinatal foi diagnosticado.<sup>22</sup>

A letalidade pode ser considerada um indicador de sensibilidade da vigilância para detectar novos casos, bem como da gravidade da doença. A letalidade esperada da doença, em todas suas formas, é de 5 a 10% e valores acima deste indicam baixa capacidade da vigilância em detectar casos leves.<sup>20</sup> Nos três surtos aqui explicitados, a vigilância realizou a busca ativa de oligossintomáticos e assintomáticos. Nos nove casos detectados nas pesquisas sorológicas, não foi possível concluir pela autoctonia dos mesmos.

Este estudo teve como limitações basear-se apenas em dados secundários, que objetivavam descrever os surtos. Não se teve acesso a dados individuais sobre reação adversa grave à vacina, como também no caso de doença perinatal diagnosticado.

Apesar de a vigilância de epizootias de PNH ter sido implantada no estado em 2003, a ocorrência desses eventos já era vista como sentinela de surtos de febre amarela no país. Entre os anos de 1999 e 2000, após período de elevada transmissão de febre amarela silvestre no Centro-Oeste brasileiro, envolvendo o registro de casos humanos e morte de macacos em período concomitante, o Brasil passou a registrar a mortandade de primatas como alerta para o risco de febre amarela e, como consequência, a adoção rápida das medidas de prevenção de casos humanos e controle de transmissão.<sup>1</sup>

É certo que apenas nas epizootias ocorridas em 2008, na região de São José do Rio Preto, esse instrumento foi útil; talvez, pela área já ser considerada de risco para transmissão da virose, a vigilância desses eventos estar fortalecida e os profissionais sensibilizados, além de a população humana estar vacinada. Assim, foi possível adotar medidas de prevenção e controle antes que o vírus circulasse na população humana, ou mesmo atingisse áreas urbanas – com elevada densidade populacional e infestadas pelo *Aedes aegypti* –, com risco de reurbanização da doença como aconteceu em 2008, na região metropolitana de Assunção, Paraguai.<sup>23</sup> O surto foi rapidamente controlado, por meio da vacinação de aproximadamente um milhão de pessoas e atividades de controle vetorial.<sup>17,23,24</sup> Este foi o primeiro surto de febre amarela urbana documentado na América do Sul desde 1942 e levantou preocupações acerca do potencial de propagação do vírus para áreas não endêmicas, sem cobertura vacinal e com vetores capazes de transmissão do vírus, como o Caribe, América Central e América do Norte.<sup>23,24</sup>

Embora tenham sido confirmados três surtos no período estudado, apenas quando o vírus deparou-se com uma população sem imunidade prévia, foi capaz de infectar um grande número de pessoas. Reconhece-se a combinação de cinco fatores fundamentais para a epidemiologia das doenças transmitidas por vetores: a ecologia e comportamento do hospedeiro, a ecologia e comportamento dos

vetores e o grau de imunidade da população.<sup>2</sup> Nos dois primeiros surtos, foram registrados apenas dois casos, provavelmente introduzidos pela presença de fontes de infecção humanas ou não humanas e vetores nos locais prováveis de infecção. A cobertura vacinal alta deve ter possibilitado a imunidade de rebanho (bloqueio na transmissão decorrente das altas coberturas vacinais na população), limitando o risco de contágio para o restante da população. No último surto, ocorrido em 2009, mesmo com o início precoce da vacinação após a identificação do primeiro caso autóctone, o fato de a população não estar previamente imunizada propiciou o surgimento de 28 casos. Fica claro que a barreira imposta pela vacina, e contínuas e altas taxas de cobertura vacinal, constituem, até hoje, o método mais importante para prevenir e controlar a doença em áreas nas quais as condições ecológicas são favoráveis ao estabelecimento do ciclo de transmissão.

No continente africano, duas situações distintas são relatadas: as campanhas de vacinação em massa, realizadas em vários países do Oeste Africano, resultaram no desaparecimento rápido da doença ao longo dos 40 anos seguintes, enquanto países como a Nigéria, que não implementaram a vacina de rotina, sofreram com grandes surtos da doença na década de 1980. Efetivamente, os países que haviam realizado a vacinação notificaram casos esporádicos em comunidades rurais e isoladas, que não haviam recebido a vacina. Esses dados parecem confirmar a importância da vacina no controle da endemia.<sup>25,26</sup>

A reintrodução do vírus no estado de São Paulo fez com que a área de recomendação da vacina fosse ampliada a cada nova identificação dos indícios de circulação viral. O estado passou de 277 municípios, abrangendo nove GVE em 2001, para 429 municípios e 15 GVE com recomendação de vacina em 2010.

Embora anteriormente considerada como uma das vacinas de vírus vivo atenuado mais seguras, a vacina de febre amarela pode induzir efeitos adversos após sua administração, classificados entre leves, moderados ou graves.<sup>1,27</sup> O registro cada vez mais frequente desses eventos tem levado as autoridades sanitárias a analisarem com maior cuidado as propostas de extensão da cobertura vacinal, tentando estabelecer um equilíbrio favorável entre o risco de adquirir a infecção natural e o

risco de desenvolver quadros clínicos graves após a exposição ao vírus vacinal.

Campanhas de vacinação em massa têm sido associadas ao aumento da detecção de eventos adversos pós-imunização.<sup>28</sup> Durante as campanhas de vacinação em massa, o histórico das pessoas pode não ser bem investigado. Além disso, a vacinação de adultos sem imunidade prévia pode aumentar as taxas de eventos graves, uma vez que o risco é maior na primeira imunização e parece aumentar com a idade.<sup>28-29</sup> Nesse sentido, realizar campanhas após a detecção de casos pode representar uma opção que comporta maior risco do que a ampliação prévia da área de cobertura vacinal.

Os surtos ocorridos no Brasil entre 2008 e 2009 foram os primeiros no país a identificar taxas de doença neurotrópica associada à vacina, semelhantes aos relatados nos Estados Unidos da América (0,8 por 100 mil doses administradas), sugerindo que o aumento da vigilância e testes de laboratório mais sensíveis (especificamente, PCR em tempo real para a detecção de RNA do vírus da febre amarela no fluido cefalorraquidiano) colaboraram para a detecção desses eventos – embora o diagnóstico da doença neurotrópica possa ser concluído apenas com a presença de anticorpos IgM específicos para febre amarela no líquido cefalorraquidiano.<sup>29</sup>

Em conclusão, no período avaliado, foram registrados três surtos de febre amarela no estado de São Paulo, com 32 casos confirmados. A quase totalidade desses casos ocorreu em indivíduos não vacinados e nenhum caso foi observado em indivíduo comprovadamente vacinado. Embora casos de reação adversa possam ser associados à vacina, esta ainda se mostra como a melhor forma de prevenir a doença e a circulação viral.

### Contribuição das autoras

Saad LDC contribuiu na elaboração do projeto, coleta, análise e interpretação dos dados e redação do manuscrito.

Barata RB contribuiu na elaboração do projeto e orientou todas as etapas de elaboração e revisão do manuscrito.

Ambas autoras aprovaram a versão final do manuscrito e declaram serem responsáveis por todos os aspectos do trabalho, garantindo sua precisão e integridade.



## Referências

1. Monath TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis.* 2001 Aug;1(1):11-20.
2. Reiter P. Yellow fever and dengue: a threat to Europe? *Euro Surveill.* 2010 Mar;15(10):19509.
3. Vasconcelos PFC. Febre amarela. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003 mar-abr;36(2):275-93.
4. Vasconcelos PFC. Yellow fever in Brazil: thoughts and hypotheses on the emergence in previously free areas. *Rev Saude Publica.* 2010 Dec;44(6):1144-9.
5. Tauil PL. Aspectos críticos do controle da febre amarela no Brasil. *Rev Saude Publica.* 2010 mai;44(3):555-8.
6. Rocco IM, Katz G, Tubaki RM. Febre amarela silvestre no Estado de São Paulo, Brasil: casos humanos autóctones. *Rev Inst Adolfo Lutz.* 2003;62(3):201-6.
7. Moreno ES, Rocco IM, Bergo ES, Brasil RA, Siciliano MM, Suzuki A, et al. Reemergence of yellow fever: detection of transmission in the State of São Paulo, Brazil, 2008. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011 mai-jun;44(3):290-6.
8. São Paulo. Secretaria de Estado de Saúde. Divisão de Zoonoses do Centro de Vigilância Epidemiológica Professor Alexandre Vranjac. Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Casos de febre amarela silvestre em residentes do Estado de São Paulo, 2007-2008. BEPA. 2008 jul;5(55):12.
9. Coimbra TL, Souza RP, Moreno ES. Febre Amarela: Epizootias e casos humanos no Estado de São Paulo, 2008. In: *Anais da 21ª Reunião Anual do Instituto Biológico*; 2008 nov 3-6; São Paulo. São Paulo: Instituto Biológico; 2008.
10. Mascheretti M, Tengan CH, Sato HK, Suzuki A, Souza RP, Maeda M, et al. Febre amarela silvestre: reemergência de transmissão no estado de São Paulo, Brasil, 2009. *Rev Saude Publica.* 2013 out;47(5):881-9.
11. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis. Áreas com recomendação de vacina contra a febre amarela no Brasil 2008 e 2009. Brasília: Fundação Nacional de Saúde; 2008.
12. São Paulo. Secretaria de Estado de Saúde. Divisão de Zoonoses do Centro de Vigilância Epidemiológica Professor Alexandre Vranjac. Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Febre Amarela Silvestre no Estado de São Paulo, 2009. BEPA. 2009;6(63)
13. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Febre amarela silvestre, Brasil, 2009: boletim de atualização – dezembro/2009: Emergências em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) de febre amarela silvestre em São Paulo e no Rio Grande do Sul e a situação epidemiológica atual no Brasil (2008/2009) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2009 [citado 2016 mar 18]. Disponível em: [http://www.salto.sp.gov.br/arquivos/boletim\\_febre\\_amarela.pdf](http://www.salto.sp.gov.br/arquivos/boletim_febre_amarela.pdf)
14. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia de vigilância de epizootias em primatas não humanos e entomologia aplicada à vigilância da febre amarela. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
15. Moreno ES, Barata RC. Municipalities of higher vulnerability to sylvatic yellow fever occurrence in the São Paulo State, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011 Nov-Dec;53(6):335-9.
16. Markoff L. Yellow fever outbreak in Sudan. *N Engl J Med.* 2013 Feb;368:689-69
17. Ellis BR, Barrett AD. The enigma of yellow fever in East Africa. *Rev Med Virol.* 2008 Sep-Oct;18:331-46.
18. Saraiva MDG, Amorim RDS, Moura MAS, Santos ECS, Sampaio LS, Barbosa MG, et al. Historical analysis of the records of sylvatic yellow fever in the State of Amazonas, Brazil, from 1996 to 2009. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013 Mar-Apr;46(2):223-6.
19. Ribeiro M, Antunes CME. Febre Amarela: estudo de um surto. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009 set-out;42(5):523-31.
20. Almeida MAB, Cardoso JC, Santos E, Fonseca DE, Cruz LL, Faraco FJC, et al. (2014) 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 Mar;8(3):e2741
21. Bentilin MR, Almeida RAB, Coelho KI, Ribeiro AF, Siciliano MM, Suzuki A, et al. Perinatal transmission of yellow fever, Brazil 2009. *Emerg Infect Dis.* 2011 Sep;17(9):1779-80
22. Pan American Health Organization. Outbreak of yellow fever in Paraguay [Internet]. Washington: Pan American

- Health Organization; 2008 [citado 2016 Mar 18]. Available from: [http://www.paho.org/bulletins/index.php?option=com\\_content&view=article&id=161%3Aoutbreak-of-yellow-fever-in-paraguay&lang=en](http://www.paho.org/bulletins/index.php?option=com_content&view=article&id=161%3Aoutbreak-of-yellow-fever-in-paraguay&lang=en)
23. Johansson MA, Arana-Vizcarrondo N, Biggerstaff BJ, Gallagher N, Marano N, Staples JE. Assessing the risk of international spread of yellow fever virus: a mathematical analysis of an urban outbreak in Asunción, 2008. *Am J Trop Med Hyg.* 2012 Feb;86(2):349-58
  24. World Health Organization. Emerging and other Communicable Disease, Surveillance and Control. Yellow fever: technical consensus meeting [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1998 [citado 2016 Mar 18]. Available from: <http://www.who.int/csr/resources/publications/yellowfev/en/whoepigen9808.pdf>
  25. Garske T, Van Kerkhove MD, Yactayo S, Ronveaux O, Lewis RE, Staples JE, et al. Yellow fever in Africa: estimating the burden of disease and impact of mass vaccination from outbreak and serological data. *PLoS Med.* 2014 May;11(5):e1001638
  26. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de vigilância epidemiológica de febre amarela. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.
  27. Waldman EA, Luhm KR, Monteiro SAMG, Freitas FRM. Vigilância de eventos adversos pós-vacinação e segurança de programas de imunização. *Rev Saude Publica.* 2011 fev;45(1):173-84.
  28. Camacho LAB, Freire MS, Leal MLF, Aguiar SG, Nascimento JP, Iguchi T, et al. Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17 DD yellow fever vaccines: a randomized trial. *Rev Saude Publica.* 2004 Oct;38(5):671-8.
  29. Romano AP, Costa ZG, Ramos DG, Andrade MA, Jayme VS, Almeida MA, et al. Yellow fever outbreaks in unvaccinated populations, Brazil, 2008-2009. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014 Mar;8(3):e2740

Recebido em 28/12/2015  
Aprovado em 02/03/2016