

FLÁVIA CASELLI PACHECO LUDOLFO

**COBERTURA E HOMOGENEIDADE DE COBERTURA DA
VACINA CONTENDO SARAMPO NO BRASIL, 2007-2017:
ANÁLISE TÊMPORO-ESPACIAL E SUA RELAÇÃO COM O
REESTABELECIMENTO DA TRANSMISSÃO ENDÊMICA DA
DOENÇA NO PAÍS**

BRASÍLIA

2019

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

FLÁVIA CASELLI PACHECO LUDOLFO

**COBERTURA E HOMOGENEIDADE DE COBERTURA DA
VACINA CONTENDO SARAMPO NO BRASIL, 2007-2017:
ANÁLISE TÊMPORO-ESPACIAL E SUA RELAÇÃO COM O
REESTABELECIMENTO DA TRANSMISSÃO ENDÊMICA DA
DOENÇA NO PAÍS**

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Dirce Bellezi Guilhem.

Coorientador: Dr. Giovanny Vinícius Araújo de França.

BRASÍLIA

2019

FLÁVIA CASELLI PACHECO LUDOLFO

**COBERTURA E HOMOGENEIDADE DE COBERTURA DA
VACINA CONTENDO SARAMPO NO BRASIL, 2007-2017:
ANÁLISE TÊMPORO-ESPACIAL E SUA RELAÇÃO COM O
REESTABELECIMENTO DA TRANSMISSÃO ENDÊMICA DA
DOENÇA NO PAÍS**

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em 05 de abril de 2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Dirce Bellezi Guilhem- Presidente/Orientadora
Universidade de Brasília

Prof.^a Dr.^a Maria Rita Carvalho Garbi Novaes
Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde, Brasília

Dr. Rui Moreira Braz
Ministério da Saúde

Dr.^a Mariana Bertol Leal
Ministério da Saúde

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ser essencial em minha vida, autor do meu destino, meu guia, socorro presente na hora da angústia, à minha preciosa filha Cecília, ao meu esposo, aos meus pais, irmãs, sobrinhos e amigos que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela minha família e pela conquista de mais um desafio em minha vida. Sempre esteve comigo me iluminando e encorajando nos momentos difíceis, que não foram poucos.

À professora Dirce Guilhem, pela orientação na realização deste trabalho e também pela paciência e confiança nos momentos críticos que passei ao longo do doutorado.

Ao coorientador e amigo Giovanny França, que acreditou que poderíamos ir além, tão além, que trabalhamos em 5 artigos em tempo recorde. Agradeço sua disponibilidade na orientação e instrução dos estudos.

Aos membros da banca, Dr. Ruy, Profa. Dra. Rita e Dra. Mariana, por terem aceitado contribuir com esse trabalho.

À minha preciosa filha Cecília, que em muitos momentos pelas madrugadas, quando eu já estava exausta, dava pulos na minha barriga sinalizando que estava comigo, me motivando a seguir.

Ao meu esposo, André, pelo constante apoio, suporte, auxílio e paciência em todos os momentos, inclusive nos enjoos, insônias e angústias.

À minha mãe, Creusa Caselli, que abdicou de sua própria vida para que eu e minhas irmãs tivéssemos oportunidades nunca concedidas a ela. Obrigada, mãe!

Ao meu tio Ailton Caselli, por ter investido nos meus estudos e ter sido o provedor da minha família, em situações adversas.

Ao meu pai, à minha avó Laura Cardoso (*in memoriam*) e ao meu avô Carlos (*in memoriam*), às minhas irmãs Laura e Emanuelli, minha sobrinha Clara, e os

meus sobrinhos Arthur e Martin, aos meus cunhados, pela torcida e compreensão nos momentos de ausência em decorrência dos estudos.

Aos meus tios, tias, primos e primas, e também aos meus conterrâneos de Lajinha de Pancas-ES, por acreditarem e torcerem por minhas vitórias.

Aos meus amigos do Ministério da Saúde, da igreja, do laboratório Tommasi, que pacientemente me deram suas amizades verdadeiras, além de conforto emocional.

“Se não puder voar, corra. Se não puder correr, ande. Se não puder andar, rasteje, mas continue em frente de qualquer jeito”.

(Martin Luther King)

RESUMO

OBJETIVO: analisar a cobertura e a homogeneidade de cobertura da vacina contendo sarampo (MCV) no Brasil, entre os anos de 2007 e 2017, e sua relação com o restabelecimento da transmissão endêmica da doença no país.

MÉTODOS: no artigo 1 foi realizado um estudo descritivo com dados secundários, registrados no banco de dados do SIPNI, entre janeiro de 2012 e dezembro de 2017. No artigo 2 os dados de cobertura de MCV foram de 1º de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2017. Utilizou-se modelos de regressão multinível para calcular as tendências temporais nos níveis de país, região e unidade federal. Também se estimou a variação percentual anual (APC) da cobertura de MCV usando a regressão de Prais-Winsten. Analisou-se as distribuições espaciais da cobertura de MCV de cada um dos 5.570 municípios do Brasil para obter a estimativa da densidade de Kernel, e investigou-se, ainda, as autocorrelações espaciais usando o índice global de Moran (I). No artigo 3 foi realizado um estudo ecológico com dados de cobertura da primeira e da segunda dose de MCV no ano de 2017 e os fatores contextuais associados em nível municipal. Modelos de regressão linear foram utilizados para investigar as associações na análise bivariada. Utilizou-se também os modelos de regressão linear multivariável que foram realizados aplicando-se o método de seleção stepwise backward.

RESULTADOS: em nível nacional, a cobertura da primeira dose de MCV diminuiu desde 2014, não atingindo a meta de 95% em 2017 (90,4%). Da mesma forma, a meta para a segunda dose de MCV não havia sido atingida desde 2013 (artigo 1). No nível regional, o pior cenário foi observado na região Norte tanto para primeira quanto para segunda dose. As áreas com alta concentração de municípios com baixa cobertura são mais suscetíveis à disseminação do vírus, principalmente nas regiões Norte e Nordeste (artigo 2). Foram encontradas associações significativas tanto da primeira quanto da segunda dose de MCV com o porte populacional, cobertura da Estratégia de Saúde da Família (ESF) e outros indicadores de condições de vida e desigualdades (artigo 3).

CONCLUSÃO: o monitoramento das coberturas e da homogeneidade de MCV nos níveis nacional, regional e estadual é essencial, pois permite identificar

áreas de maior risco de disseminação do sarampo que devem ser priorizadas para a vacinação. A priorização de grandes cidades, ou seja, com 100.000 habitantes ou mais, especialmente áreas pobres e com baixa cobertura da ESF, poderia levar a melhorias na homogeneidade da cobertura. Além disso, é essencial estender ações aos viajantes, migrantes e refugiados.

Palavras-chave: Cobertura Vacinal; Vacina contra Sarampo-Caxumba-Rubéola; Sarampo; Saúde Pública; Brasil.

ABSTRACT

OBJECTIVE: to analyze the coverage and homogeneity of measles vaccine (MCV) coverage in Brazil, between 2007 and 2017, and its relation with the reestablishment of endemic transmission of the disease in the country.

METHODS: in article 1, a descriptive study with secondary data recorded in the SIPNI database between January 2012 and December 2017 was carried out. In article 2, MCV coverage data were from January 1, 2007 to December 31, 2017. Multilevel regression models were used to calculate time trends at the country, region and federal unit levels. The annual percentage change (APC) of MCV coverage was also estimated using the Prais-Winsten regression. The spatial distributions of the MCV coverage of each of the 5,570 Brazilian municipalities were analyzed to obtain the Kernel density estimation, and the spatial autocorrelation using the Moran global index (I) was investigated. In article 3 an ecological study was performed with data covering the first and second doses of MCV in the year 2017 and the associated contextual factors at the municipal level. Linear regression models were used to investigate associations in bivariate analysis. The multivariate linear regression models were also used that were performed by applying the stepwise backward selection method.

RESULTS: at the national level, coverage of the first dose of MCV has declined since 2014, falling below the target of 95% in 2017 (90.4%). Likewise, the target for the second dose of MCV had not been reached since 2013 (Article 1). At the regional level, the worst case scenario was observed in the North region for both the first and second doses. Areas with a high concentration of municipalities with low coverage are more susceptible to the spread of the virus, especially in the North and Northeast regions (Article 2). Significant associations were found between the first and second doses of MCV with population size, coverage of the Family Health Strategy (FHS) and other indicators of living conditions and inequalities (article 3).

CONCLUSION: the monitoring of coverage and the homogeneity of MCV at the national, regional and state levels is essential, since it allows identifying areas of higher risk of dissemination of measles that should be prioritized for vaccination. The prioritization of large cities, ie with 100,000 inhabitants or

more, especially poor areas and with low FHS coverage, could lead to improvements in homogeneity of coverage. In addition, it is essential to extend actions to travelers, migrants and refugees.

Keywords: Vaccination Coverage; Measles-Mumps-Rubella Vaccine; Measles; Public Health; Brazil.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Características estruturais do vírus do sarampo.....	13
Figura 2- Distribuição global dos genótipos do vírus do sarampo, janeiro a dezembro de 2018.....	14
Figura 3- Número de casos de sarampo registrados por regiões da OMS, 2018-2019.....	18
Figura 4- Coeficiente de incidência de sarampo por milhão de habitantes, janeiro a dezembro 2018.....	19
Figura 5- Distribuição de casos confirmados de sarampo nos países das Américas, 2018*.....	20

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADEM - Encefalomielite disseminada aguda
AIDS- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APC- Variação Percentual Anual
CD- *Cluster of differentiation*
DALY - Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade
EAPV - Eventos Adversos Pós-Vacinação
ESF- Estratégia de Saúde da Família
GAL- Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial
HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana
IgE - Imunoglobulina E
IgG - Imunoglobulina G
IgM - Imunoglobulina M
IOC/Fiocruz - Instituto Oswaldo Cruz
LACEN- Laboratórios Centrais de Saúde Pública
OMS - Organização Mundial da Saúde
OPAS - Organização Pan Americana de Saúde
MCV- Vacinas Contendo Sarampo
MIBE - Encefalite do corpo de inclusão do sarampo
MS- Ministério da Saúde
NOTIVISA - Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária
N – Número
RNA - Ácido ribonucléico
PCR – *Polymerase Chain Reaction*
pH - potencial Hidrogeniônico
PNI - Programa Nacional de Imunizações
RT - Transcrição reversa
SIC- Serviço de Informação ao Cidadão
SIEAPV - Sistema de Informação da Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação
SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIPNI – Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações

SSPE - Panencefalite esclerosante subaguda

SUS - Sistema Único de Saúde

SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde

US\$ - Dólar norte americano

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
2.1	VÍRUS DO SARAMPO E GENÓTIPOS CIRCULANTES	13
2.2	PATOGENIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	15
2.3	SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DO SARAMPO	18
2.4	CONDUTAS RELACIONADAS AO SARAMPO	21
2.4.1	Vigilância epidemiológica	21
2.4.2	Vigilância laboratorial	22
2.4.3	Imunização	24
2.4.3.1	Vacinação contra o sarampo	24
2.4.3.2	Eventos Adversos Pós-Vacinação (EAPV)	25
2.5	ELIMINAÇÃO DO SARAMPO	28
3	JUSTIFICATIVA	30
4	OBJETIVOS	31
4.1	OBJETIVOS GERAIS	31
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
5	MÉTODOS	32
5.1	ARTIGO 1- CARTA AO EDITOR ACEITA E PUBLICADA NO INTERNATIONAL JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES (IJID)	32
5.2	ARTIGO 2- ARTIGO ORIGINAL ACEITO PELA REVISTA VACCINE	32
5.3	ARTIGO 3- ARTIGO ORIGINAL SUBMETIDO À REVISTA VACCINE	33
5.4	ASPECTOS ÉTICOS	35
6	RESULTADOS	36
6.1	ARTIGO 1	36
6.2	ARTIGO 2	40
6.3	ARTIGO 3	54
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
	REFERÊNCIAS	70
	ANEXOS	82

1 INTRODUÇÃO

O sarampo é uma doença viral infectocontagiosa e imunoprevenível, que afeta especialmente as crianças e pode causar manifestações clínicas como febre, tosse, coriza, conjuntivite, manchas de Koplik, exantema mobiliforme, a sérios problemas de saúde, incluindo diarreia grave, infecções de ouvido, cegueira, pneumonia e encefalite. Algumas dessas complicações podem até mesmo levar à morte [1]. A gravidade da doença é mais frequente entre crianças desnutridas com menos de cinco anos de idade, especialmente aquelas com deficiência de vitamina A [2], ou cujo sistema imunológico foi enfraquecido pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), pela imunodeficiência congênita, pela supressão imunológica de transplantes, pela quimioterapia ou outras condições de saúde [3].

Antes da introdução da vacina contra o sarampo, em 1963, e da ampla vacinação, as principais epidemias ocorriam aproximadamente a cada dois ou três anos, e a estimativa de mortes por ano era de 2,6 milhões. Entre os anos de 2000 e 2017, a vacinação contra o sarampo evitou cerca de 21 milhões de mortes. Nesse período, as mortes globais por sarampo diminuíram em 80%, de 545.000 em 2000 para 110.000 em 2017. No entanto, as taxas globais de cobertura permanecem inadequadas para controlar o sarampo de forma eficaz [4].

Apesar da disponibilidade de uma vacina segura e eficaz, e do impacto na redução das mortes por sarampo, o vírus ainda é comum em muitos países, particularmente em regiões da África, da Ásia e da Europa [5, 6], e mesmo nos países das Américas, que em 2016 alcançaram o certificado de eliminação de vírus autóctones [7]. Enquanto houver circulação do sarampo no mundo, é imprescindível que os países alcancem a meta de 95% da cobertura de vacinas contendo sarampo (MCV) [4, 5, 6], uma vez que ainda podem surgir casos importados ou relacionados à importação.

Em agosto de 2018, apesar das importantes conquistas da Região das Américas, a Organização Pan Americana da Saúde (OPAS) anunciou que a transmissão endêmica de sarampo foi restabelecida na Venezuela [8]. No

Brasil, entre fevereiro de 2018 e 2019, já foram confirmados 10,326 casos da doença, sendo 99,2% dos casos registrados na região Norte do país [9], principal porta de entrada de venezuelanos motivados pela crise política e econômica de seu país. O genótipo identificado nestes casos do Brasil foi o D8, idêntico ao que está circulando na Venezuela [8].

Para a Organização Mundial da Saúde (OMS), o grande desafio dos países é manter um alto nível de imunidade de suas populações por meio da vacinação e fortalecer a vigilância ativa de casos suspeitos, com identificação dos sinais e sintomas da doença e investigação oportuna de casos e contatos secundários. É importante, também, fortalecer a rede de laboratórios para garantir o diagnóstico oportuno do sarampo e rastrear a disseminação internacional do vírus do sarampo para permitir uma abordagem mais coordenada no país, focando nas atividades de vacinação e reduzindo as mortes por sarampo desta doença evitável por vacina [10].

Pretende-se, com este estudo, analisar a cobertura e a homogeneidade de MCV no Brasil, entre os anos de 2007 e 2017, e sua relação com risco de restabelecimento da transmissão endêmica do sarampo no país.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 VÍRUS DO SARAMPO E GENÓTIPOS CIRCULANTES

O vírus do sarampo é um vírus RNA classificado na família *Paramyxoviridae*, gênero *Morbillivirus* espécie sarampo, com apenas um tipo conhecido. O homem é o único hospedeiro natural deste microrganismo [11]. O vírus do sarampo pode ser transmitido por grandes gotículas respiratórias, por contato direto, ou em pequenos aerossóis transportados através do ar em longas distâncias, de pessoa a pessoa [12]. Os indivíduos infectados geralmente são contagiosos a partir de 4 dias antes até 4 dias após o início da erupção cutânea. Esta doença tem uma taxa de ataque secundário igual ou superior a 90% nos contatos sensíveis do agregado familiar e institucional [13].

O genoma do vírus codifica seis proteínas estruturais e duas proteínas não estruturais V e C. As proteínas estruturais são nucleoproteína (N), fosfoproteína (P), matriz (M), fusão (F), hemaglutinina (H) e proteínas de grande porte (L). As proteínas H e F são glicoproteínas de superfície responsáveis pela ligação e entrada do vírus nas células alvo (Figura 1) [14].

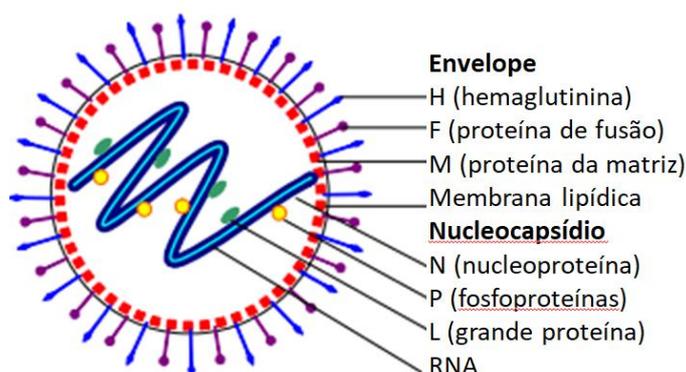


Figura 1: Características estruturais do vírus do sarampo.

Fonte: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology. 8 ed. Philadelphia-EUA: Elsevier; 2015.

O genoma é encapsidado pela proteína N em uma nucleoproteína. As proteínas L e P constituem a RNA-polimerização viral dependente de RNA, que se associa à nucleoproteína e forma assim o complexo de ribonucleoproteína.

Considerando que a resposta imune celular é considerada crucial para a depuração da infecção, os anticorpos de neutralização de vírus são um importante correlato de proteção, e são direcionados exclusivamente para a hemaglutinina (H) ou proteína de fusão (F) e reconhecem principalmente epítomos conformacionais [15].

Embora se considere a existência de apenas um tipo de vírus selvagem, este apresenta vários sequenciamentos genéticos. Os estudos são dirigidos ao sequenciamento dos genes que codificam a hemaglutinina (H) e a nucleoproteína N, sendo estas as mais variáveis. O sequenciamento do genoma do vírus do sarampo até o momento identificou 24 genótipos diferentes que podem ser utilizados para acompanhar a transmissão e verificar a eliminação [16]. No ano de 2018, os genótipos D8, B3 e H1 foram os que mais circularam no mundo (Figura 2) [38]. No Brasil, pela primeira vez foi realizada a caracterização completa do genoma do vírus do sarampo, genótipo D8, que estava circulando no estado de Roraima em 2018 [17].

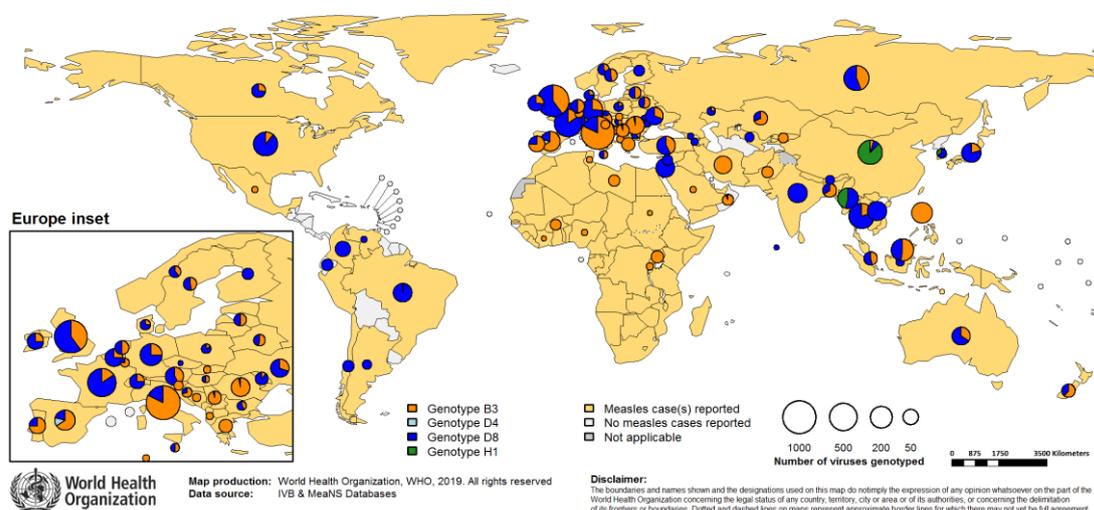


Figura 2: Distribuição global dos genótipos do vírus do sarampo, janeiro a dezembro de 2018.

Fonte: World Health Organization- WHO. Global Measles and Rubella Update March 2019. Última atualização em 13 mar 2019.

O vírus do sarampo é viável por menos de duas horas à temperatura ambiente em superfícies e objetos, mas os vírus aerossolizados permanecem infecciosos por 30 minutos ou mais. O vírus é altamente sensível ao calor e

inativado após 30 minutos a 56°C. No entanto, o vírus parece sobreviver sem liofilização e, quando liofilizado com um estabilizador de proteínas, pode sobreviver no armazenamento durante décadas a -70°C. O vírus é inativado com solventes como éter e clorofórmio, ácidos (pH <5), bases (pH > 10) e com radiação ultravioleta e luz visível. Também é sensível a desinfetantes múltiplos, como hipoclorito de sódio 1%, álcool 70% e formaldeído [18].

2.2 PATOGENIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As células epiteliais respiratórias classicamente foram consideradas como as células-alvo precoce da infecção do vírus do sarampo no trato respiratório. No entanto, a falta de expressão de CD150 ou de nectina-4 [19] na sua superfície apical torna improvável este mecanismo de entrada. Essas descobertas destacam a importância do CD150 durante a entrada viral e excluem as células epiteliais respiratórias como células-alvo primárias [20].

Os tecidos linfoides primários, medula óssea e timo, os secundários, baço, amígdalas, linfonodos, e os terciários, tecido linfoide associado aos brônquios, são ricos em linfócitos CD150⁺ e são os principais sítios de replicação do vírus do sarampo *in vivo* [21]. Já a nectina-4, proteína transmembranar de tipo I de passagem única, pode ser detectada na traqueia humana [22], pele, pulmão, próstata e estômago [23].

Uma vez que o vírus é inalado e uma célula alvo primária está infectada, a disseminação sistêmica ocorre e os sinais clínicos aparecem após 7 a 14 dias. O estágio prodrômico começa com febre e mal-estar associado à tosse, coriza e conjuntivite. Durante esta etapa, as manchas de Koplik podem ser observadas na mucosa bucal, caracterizadas por pequenas manchas brancas com halo avermelhado. Nos dias subsequentes, os pacientes desenvolvem uma erupção cutânea maculopapular que começa atrás das orelhas e se espalha para o rosto, tronco e extremidades [24]. A infecção por sarampo é geralmente autolimitante, devido à depuração de células infectadas pelo vírus pelo sistema imunológico. A recuperação é seguida de imunidade duradoura ao sarampo por praticamente toda a vida [25].

Aproximadamente 30% dos casos relatados de sarampo apresentam uma ou mais complicações. O sarampo pode ser grave em todas as faixas etárias, contudo, as crianças menores de cinco anos de idade e os adultos com mais de 20 anos de idade são mais propensos a sofrer complicações do sarampo. As mais comuns incluem otite e diarreia. As otites ocorrem em cerca de uma em cada 10 crianças com sarampo e podem resultar em perda auditiva permanente. A diarreia é relatada em menos de uma das 10 pessoas com sarampo [26].

Os indivíduos com complicações graves podem precisar ser hospitalizados e podem morrer. A pneumonia é a causa mais frequente. Aproximadamente uma em cada 20 crianças com sarampo podem apresentar esta complicação. O sarampo também pode fazer com que a mulher grávida dê à luz prematuramente ou tenha um bebê de baixo peso ao nascer [26].

Em casos raros, podem ocorrer as seguintes complicações graves do sistema nervoso central associadas ao sarampo: encefalite aguda, encefalomielite disseminada aguda (ADEM), encefalite do corpo de inclusão do sarampo (MIBE) ou panencefalite esclerosante subaguda (SSPE). A infecção pelo vírus do sarampo, paradoxalmente, também resulta em uma supressão imune transitória que pode durar mais de dois anos após a infecção e leva a infecções oportunistas e aumento do risco de mortalidade [25].

A encefalite aguda afeta uma criança de cada 1.000 infectadas pelo sarampo [26]. Uma ADEM pode ser observada dentro de duas semanas da erupção cutânea e presente como encefalite aguda típica com estado mental alterado, convulsões e déficits neurológicos focais. MIBE é uma doença de demência rapidamente progressiva, com alterações comportamentais, mioclonia, convulsões focais ou generalizadas, delírio e coma desenvolvendo 1 a 6 meses após a exposição ao sarampo em indivíduos com deficiência em imunidade mediada por células. Os pacientes são afebris e o líquido não apresenta alterações. A doença progride para coma e, na maioria dos casos, até a morte dentro de algumas semanas de início. Uma pequena porcentagem de pacientes sobreviveu, mas com déficits neurológicos graves [27].

A SSPE é uma forma de encefalite tardia, lentamente progressiva e fatal que ocorre 6 a 10 anos após a infecção pelo sarampo e normalmente progride ao longo de 12 a 18 meses [28]. Na maioria dos casos, o aparecimento ocorre

de 5 a 15 anos de idade, sendo os homens mais afetados que as mulheres [29]. Em crianças, com idade inferior a 5 anos, infectadas com sarampo, tem sido relatado um risco de desenvolver SSPE de uma para cada 1.700 a 3.300 crianças [30].

Os resultados da doença do SSPE são difíceis de serem diagnosticados em seu estágio inicial, uma vez que os sintomas iniciais se manifestam pela diminuição do desempenho escolar, irritabilidade e labilidade emocional. Semanas até meses depois, o declínio no funcionamento intelectual torna-se mais óbvio e a disfunção motora se desenvolve com abalos mioelétricos que tendem a ser generalizados com comprometimento da musculatura axial proeminente [31]. Os indivíduos podem desenvolver convulsões e o envolvimento ocular ocorre em pelo menos 50% dos casos de SSPE [32]. Perda de deglutição e disfunção vesical/intestinal tornam-se evidentes ao longo da doença. Em um estágio avançado, o paciente se torna estuporoso, com rigidez decorticada em última instância, progredindo para estado vegetativo e morte. Na maioria dos pacientes, o intervalo entre o início dos sintomas e a morte é entre 1 e 2 anos [33]. Somente 5% dos indivíduos com SSPE sofrem remissão espontânea, com os restantes 95% morrendo dentro de 5 anos após o diagnóstico [28].

Além das complicações comuns e severas, estudos demonstraram que a desnutrição aumenta os riscos de infecção e morte. As causas mais frequentes de morte em crianças menores de 5 anos são diarreia aguda e infecção respiratória aguda. Evidências crescentes sugerem que a desnutrição protéico-calórica é a razão subjacente ao aumento da suscetibilidade às infecções, em particular as infecções por sarampo [34]. Ademais, certas doenças infecciosas também causam desnutrição. O aumento da incidência e gravidade das infecções em crianças malnutridas é, em grande parte, devido à deterioração da função imune. A produção limitada ou a capacidade funcional diminuída de todos os componentes celulares do sistema imune foram relatadas em desnutrição [35].

2.3 SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DO SARAMPO

O sarampo é uma doença altamente contagiosa e grave, que apresenta ampla distribuição mundial. Sua incidência, evolução clínica e letalidade são influenciadas pelas condições socioeconômicas, além do estado nutricional e imunitário do doente e as condições de aglomeração e promiscuidade existentes em habitações coletivas [36].

Em 1980, antes da vacinação em massa, o sarampo provocava cerca de 2,6 milhões de mortes por ano. Apesar da disponibilidade de uma vacina segura e eficaz, aproximadamente 110.000 pessoas morreram de sarampo no mundo em 2017, principalmente crianças com menos de cinco anos [37].

Embora mortes tenham sido registradas, estima-se que a vacinação contra o sarampo tenha evitado cerca de 21,1 milhões de mortes no período de 2000 a 2017. As mortes pela doença diminuíram em 80% globalmente, de 545.000 em 2000 para 110.000 em 2017 [37].

O número de casos suspeitos e confirmados de sarampo variou nas regiões da OMS, sendo que as regiões da Europa, Sul-sudeste da Ásia e África registraram o maior número de casos no ano de 2018. Em 2019, nos meses de janeiro e fevereiro, a maior frequência de casos foi na África e na Europa (Figura 3). No que tange à incidência de sarampo para cada 1 milhão de habitantes, dos 194 países que a OMS espera receber dados de sarampo, 95 (49%) apresentaram coeficiente de incidência superior a 5 casos por 1 milhão de habitantes (Figura 4) [38].

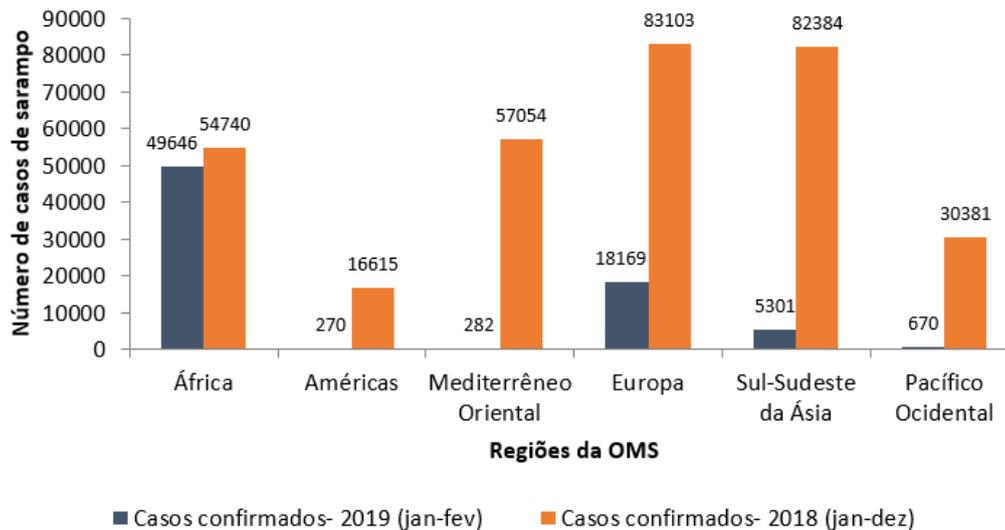


Figura 3: Número de casos de sarampo registrados por regiões da OMS, 2018- 2019.

Fonte: Adaptado de World Health Organization- WHO. Global Measles and Rubella Update March 2019. Última atualização em 13 mar 2019.

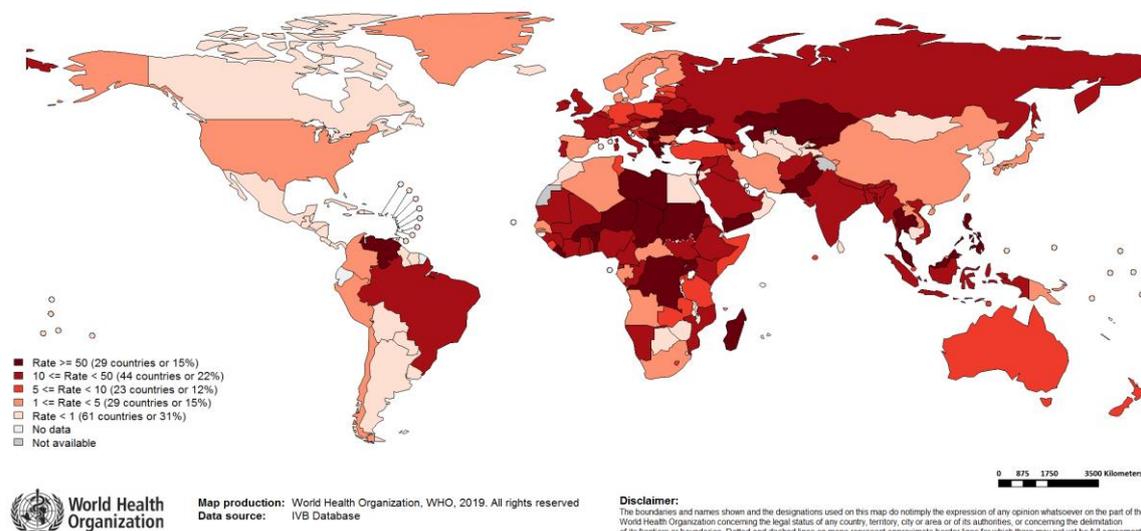


Figura 4: Coeficiente de incidência de sarampo por 1 milhão de habitantes, jan-dez 2018.

Fonte: World Health Organization- WHO. Global Measles and Rubella Update March 2019. Última atualização em 13 mar 2019.

Em 2018, 12 dos 35 países da Região das Américas confirmaram casos de sarampo (Figura 5) [39]. Em fevereiro de 2018, um surto de sarampo foi relatado no estado de Roraima, no norte do Brasil, na fronteira com a Venezuela. Em 23 de fevereiro de 2019, o surto de sarampo ultrapassou um ano e atingiu 11 das 27 unidades da federação, atingindo 10.326 casos confirmados. A maioria dos casos foi registrada na região Norte (99,2%), com maior incidência entre crianças menores de cinco anos [9, 40]. O genótipo D8 foi identificado nos casos confirmados, o mesmo encontrado na Venezuela [8].

Embora o sarampo esteja circulando em diferentes países das Américas, a maioria tem conseguido responder de forma eficiente, interrompendo o restabelecimento da transmissão endêmica em período inferior a 12 meses, exceto a Venezuela e o Brasil [39].

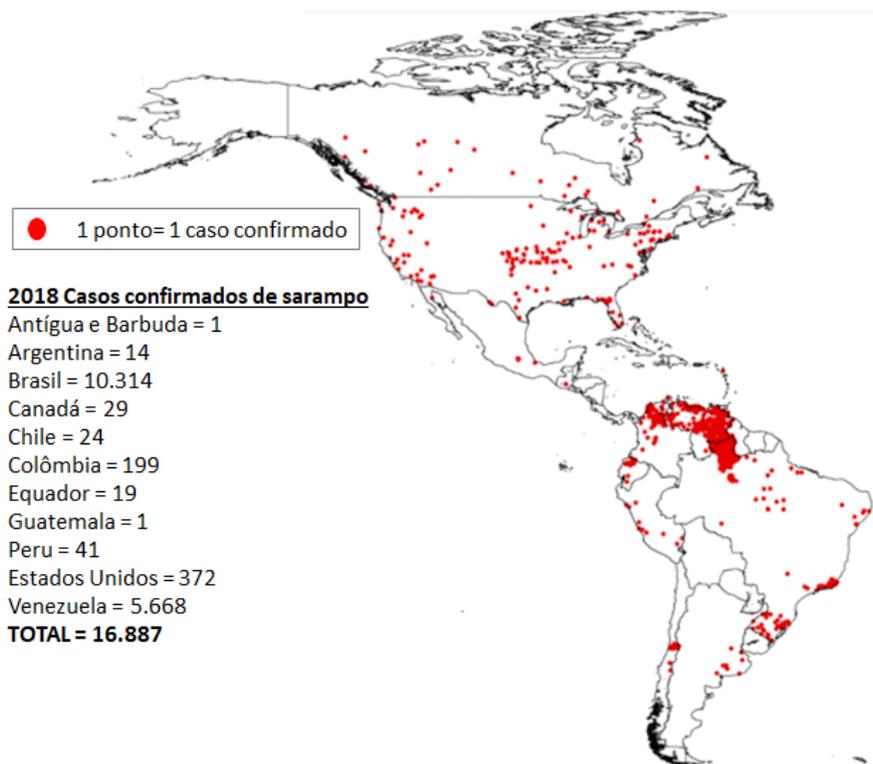


Figura 5: Distribuição de casos confirmados de sarampo nos países das Américas, 2018*.

Fonte: Pan American Health Organization (PAHO)/ World Health Organization (WHO). Weekly Bulletin. Measles-Rubella-Congenital Rubella Syndrome. Week ending 9 march 2019. Vol. 25, N° 10.

2.4 CONDUITAS RELACIONADAS AO SARAMPO

2.4.1 Vigilância epidemiológica

Desde que foi estabelecida a notificação compulsória nacional de casos de sarampo, no ano de 1968, municípios e estados incorporaram na rotina da vigilância em saúde a busca ativa de casos para identificação de suspeitos, ou seja, indivíduos que apresentem febre e exantema maculopapular, acompanhados de um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: tosse e/ou coriza e/ou conjuntivite, independentemente da idade e da situação vacinal [40].

Para enfrentar surtos de sarampo e cumprir a meta de eliminação da doença, o MS, em 1991, elaborou o Plano Nacional de Controle e Eliminação do Sarampo, considerando a situação epidemiológica à época, quando ocorriam epidemias de sarampo com altos coeficientes de mortalidade [41]. Além disso, o MS passou a disponibilizar, de forma gratuita e online, documentos de acesso livre, como Guias de Vigilância em Saúde [40] e Planos de Contingência [42], com a finalidade de sistematizar a resposta em serviço e garantir o monitoramento de maneira uniforme.

A notificação imediata de casos suspeitos desencadeia uma série de ações, que leva desde a coleta oportuna de amostras biológicas dos indivíduos para realização do diagnóstico laboratorial, ao bloqueio vacinal, ideal dentro de um prazo de até 72 horas após a identificação do caso suspeito. Além disso, recomenda-se a investigação de casos suspeitos em até 48 horas, verificando os sinais e sintomas com datas, as complicações (pneumonia, infecção de ouvido, diarreia e encefalite), o status vacinal com data, a história de deslocamento com data, além de realizar busca ativa dos contatos do caso suspeito procurando sinais e sintomas ou complicações da doença, construir as cadeias de transmissão com os seus respectivos vínculos, e realizar busca retrospectiva de possíveis casos suspeitos [40, 43].

2.4.2 Vigilância laboratorial

No Brasil, além dos Laboratórios de Referência Estaduais, representados pelos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen) nas 27 Unidades da Federação (UF), completa a rede de laboratórios de saúde pública o Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz), credenciado como Laboratório de Referência Nacional (LRN) do Sarampo e Rubéola pelo MS. A coordenação e a supervisão do Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública (SISLAB) [50] e o Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) ficam sob responsabilidade da Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB) [44].

No que tange ao fluxo de realização dos exames na rede de laboratórios de saúde pública, o Lacen realiza tanto a sorologia para diagnóstico laboratorial

do sarampo quanto o diagnóstico diferencial. A descentralização da biologia molecular para detecção viral vem ocorrendo de forma gradativa. O Instituto Adolfo Lutz em São Paulo e o Lacen de Roraima estão capacitados para realização deste diagnóstico. No LRN são realizados os retestes de sorologia das amostras que apresentaram sarampo IgM reagente ou inconclusivo no Lacen, além do diagnóstico diferencial e os exames complementares de biologia molecular pela RT-PCR em tempo real e sequenciamento.

Toda a rede laboratorial está habilitada para realizar o diagnóstico laboratorial por meio de sorologia para detecção de anticorpos IgM específicos e soroconversão ou aumento de anticorpos IgG, utilizando-se a técnica de ensaio imunoenzimático (ELISA). A detecção de anticorpos IgM no sangue, na fase aguda da doença, ocorre desde os primeiros dias até 4 semanas após o aparecimento do exantema. Os anticorpos específicos da classe IgG podem, eventualmente, aparecer na fase aguda da doença, e costumam ser detectados muitos anos após a infecção. É imprescindível assegurar a coleta de amostras de sangue de casos suspeitos, sempre que possível, no primeiro atendimento ao paciente. Amostras coletadas entre o 1º e o 30º dia do aparecimento do exantema são consideradas amostras oportunas [40, 45].

Os resultados de Sarampo IgM Reagente ou Inconclusivo, independentemente da suspeita, são notificados imediatamente para a continuidade da investigação, e se necessário, para elucidação do caso suspeito de sarampo, orienta-se a coleta da segunda amostra de sangue. Essa coleta pode ocorrer entre 15 e 25 dias após a data da primeira coleta [40]. É importante levar em consideração a curva de antígenos e anticorpos da doença [45, 46].

De forma complementar, além das amostras de soro, também são coletadas amostras de urina e swabs oro e nasofaríngeos, em até 7 dias de início do exantema, sendo a maior quantidade de vírus nos primeiros 3 dias, para detecção do vírus do sarampo, com a finalidade de conhecer o genótipo do vírus, diferenciar um caso autóctone de um caso importado e diferenciar o vírus selvagem do vacinal [40].

O diagnóstico laboratorial não deve ser analisado isoladamente, sendo imprescindível avaliar junto com o resultado laboratorial, os sinais e sintomas, o status vacinal do indivíduo, além de realizar o diagnóstico diferencial para

outras doenças exantemáticas, conforme evidência epidemiológica local [46, 47]. É fundamental o entendimento de condutas laboratoriais em situações de rotina e em situações de surto. Em surtos de grande magnitude, é importante que a vigilância analise os vínculos e construa as cadeias de transmissão para classificação final dos casos pelo critério vínculo-epidemiológico, e não apenas pelo critério laboratorial.

2.4.3 Imunização

2.4.3.1 Vacinação contra o sarampo

O aumento da cobertura de vacinação contra o sarampo tem levado a redução de morbidade e mortalidade infantil em países com programas de vacinação para esta doença imunoprevenível [37, 48, 49].

A vacinação é geralmente considerada uma das intervenções mais eficazes em termos de custo na saúde pública. Estudos têm demonstrado o impacto econômico estimado das vacinas, entre 2001 e 2020, contra 10 doenças preveníveis por vacinação, em 73 países de baixa e média renda. Considerando o ganho em produtividade e os custos com tratamentos, o valor econômico e social mais amplo dessas vacinas é estimado em US \$ 820 bilhões [50, 51].

As imunizações na infância e adolescência são meios eficazes de prevenir doenças graves. A vacinação protege tanto o indivíduo imunizado quanto, em certas circunstâncias, as pessoas não vacinadas que se beneficiam da imunidade de rebanho [52].

A vacina contra o sarampo passou a ser utilizada no Brasil em 1967, por iniciativa do Governo Federal e de alguns estados, mas sem se concretizar como uma ação continuada. A obrigatoriedade da oferta desta vacina no calendário básico de vacinação ocorreu em 1977 [53]. Atualmente a vacinação de rotina segue o calendário estabelecido pelo MS: uma dose da vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (tríplice viral) administrada aos 12 meses de idade; uma dose de vacina tetraviral contra o sarampo, caxumba, rubéola, varicela (tetra viral) aos 15 meses; duas doses de tríplice viral entre 2-29 anos

de idade e uma dose de tríplice viral de 30-49 anos de idade [54]. A vacina tríplice viral é segura e eficaz. Duas doses da vacina apresentam eficácia de 97% na prevenção do sarampo; para uma dose, a eficácia é de cerca de 93% [55].

O país tem mais de 36 mil salas de vacinação em todo o território nacional, e as vacinas do calendário de vacinação são ofertadas de forma gratuita. O Sistema de Informações do Programa Nacional de Imunização (SIPNI) do MS do Brasil é o instrumento oficial para registro de doses aplicadas e monitoramento de coberturas vacinais.

É importante realizar a vigilância de dados de cobertura vacinal em diferentes faixas etárias, buscando bolsões de suscetíveis, e estratégias de imunização que possam reforçar o alcance da meta de 95% de cobertura da vacina na primeira e segunda dose, de forma homogênea, nas diferentes localidades do país.

2.4.3.2 Eventos Adversos Pós-Vacinação (EAPV)

Como qualquer outro medicamento, a vacina pode ocasionar EAPV. Os eventos adversos leves, como as manifestações locais não são incomuns após a administração de vacinas contendo antígenos do sarampo. Dentro de 24 horas após a vacinação, os indivíduos podem sofrer dor e sensibilidade no local de aplicação da vacina, que geralmente é leve, transitório e resolve dentro de 2-3 dias. As reações sistêmicas incluem febre $>39,4^{\circ}\text{C}$ ocorre em cerca de 5 a 15% dos receptores da vacina entre o 7º ao 12º dia após a vacinação e dura aproximadamente 1 a 2 dias. Em alguns casos, a febre pode ser coincidência, devido a outras infecções. A vacinação contra o sarampo também causa uma erupção cutânea em aproximadamente 2% a 5% das vacinas. A erupção cutânea geralmente ocorre 7-10 dias após a vacinação e dura cerca de 2 dias [56].

Os eventos adversos leves ocorrem com menos frequência após a segunda dose de uma vacina contendo sarampo [57] e tendem a ocorrer apenas naqueles não protegidos pela primeira dose [58]. Para as pessoas que recebem uma segunda dose de vacina contra o sarampo, é provável que a

grande maioria, aproximadamente 90%, já esteja totalmente protegida pela primeira dose, levando a uma neutralização imediata e completa do vírus da vacina. Portanto, é razoável assumir que o risco de eventos será diminuído por um fator correspondente, com exceção de reações alérgicas. Do mesmo modo, não há motivos para acreditar que as pessoas que recebam mais de 2 doses possam apresentar maior risco de EAPV [56].

EAPV graves são caracterizados por reações alérgicas, incluindo anafilaxia: reações de hipersensibilidade, incluindo urticária no local da injeção, raramente ocorrem após o uso de tríplice viral, dupla viral ou componentes de vacinas. As reações anafiláticas são consideradas extremamente raras. A taxa de anafilaxia foi estimada em 3,5 a 10 por milhão de doses de MCV [59]. Esta variabilidade é responsável pelas diferentes definições de casos utilizados para a anafilaxia e os métodos variáveis utilizadas para verificação do caso.

Estudos recentes indicam que as reações anafiláticas à vacina contra o sarampo não são causadas por proteínas residuais do ovo, mas por outros componentes da vacina. Os relatos de casos mostraram que cerca de metade dos indivíduos que apresentavam reações anafiláticas após a vacinação com tríplice viral possuíam anticorpos IgE para a gelatina, um estabilizador utilizado na produção de vacinas [60, 61]. O risco de eventos adversos graves nos indivíduos alérgicos aos ovos é baixo. Uma história de alergias a ovos não é mais considerada uma contraindicação para a imunização com vacinas contendo sarampo [56].

Há relatos de que as MCV podem causar convulsões febris. Ao vincular os registros de vacinação com a internação hospitalar, [62] descobriram que 67% das admissões para uma convulsão febril 6-11 dias após a vacinação com tríplice viral foi atribuída ao componente do sarampo da vacina, risco de 1 em 3.000 doses. Outros estudos encontraram uma taxa de apreensão de 1 por 2.941 e 1 por 1.150 doses [63, 64].

Em raras ocasiões, as vacinas contendo sarampo, caxumba e antígenos de rubéola podem causar trombocitopenia. O risco de trombocitopenia após a vacinação com tríplice viral é de 1 em 30.000 para 1 em 40.000 crianças vacinadas [65]. O curso clínico destes casos é geralmente transitório e benigno. O risco de trombocitopenia após a vacinação com tríplice viral pode ser aumentado para aqueles com um diagnóstico prévio de púrpura

trombocitopênica imune, especialmente para aqueles que o tiveram após uma dose anterior da vacina [66]. Os dados suportam apenas uma relação causal com tríplice viral e não com o componente de sarampo. Em outras palavras, é impossível atribuir essas reações a qualquer um dos vírus componentes da vacina. Embora, com base na história da doença natural, provavelmente seja mais provável que esteja conectado a componentes de sarampo ou rubéola. Não há risco aumentado de trombocitopenia após a segunda dose de tríplice viral [67].

Não há evidências do risco aumentado de encefalites [68], panencefalite esclerosante subaguda [69], síndrome de Síndrome de Guillain-Barré [70], Doença intestinal inflamatória e autismo [71, 72], após vacinação contra o sarampo.

O MS disponibiliza o Sistema de Informação da Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação (SIEAPV), para registros de EAPV em indivíduos que tenham recebido a vacinação na rede pública, e, por meio da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), disponibiliza o Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA), para utilização dos serviços de vacinação privado. Assim, os EAPV notificados no país procedem de duas fontes [71].

Para subsidiar os profissionais, é disponibilizado um formulário próprio de investigação/notificação e o Manual de Vigilância dos EAPV, com informações sobre principais eventos relacionados às vacinas utilizadas na rede pública e instruções sobre a conduta a ser adotada ante a ocorrência desses agravos. Esta avaliação refere-se ao instrumento de notificação dos eventos no SIEAPV, versão on-line, sob a gestão do PNI [71]. Um estudo com dados do SIEAPV, realizado entre 2014 e 2016, indicou que esse sistema é útil no monitoramento da segurança das vacinas. Contudo, os municípios precisam ampliar a adesão ao sistema, bem como realizar as investigações e notificações dos EAPV, preenchendo a ficha de notificação de forma adequada e oportuna. O conhecimento sobre EAPV pode ser aplicado na prática dos serviços de vigilância em saúde, melhorando a segurança de utilização dos imunobiológicos [72].

2.5 ELIMINAÇÃO DO SARAMPO

Em 2010, a Assembleia Mundial da Saúde estabeleceu três etapas para a erradicação do sarampo, meta que deveria ser alcançada até 2015: aumentar a cobertura de rotina com a primeira dose de MCV em mais de 90% nacionalmente e mais de 80% em todas as cidades; reduzir e manter a incidência anual de sarampo inferior a 5 casos por milhão; e reduzir a mortalidade estimada do sarampo em mais de 95% da estimativa de 2000. Em 2012, a Assembleia da Saúde endossou o Plano de Ação Global de Vacinas, com o objetivo de eliminar o sarampo em quatro regiões da OMS até 2015 e em cinco regiões até 2020 [10].

Em 1994, os países da Região das Américas estabeleceram coletivamente a meta de eliminar a transmissão do sarampo até o ano de 2000, por meio da implantação de estratégias de vigilância e imunização recomendadas pela OPAS/OMS [10, 37, 43, 73, 74]. A transmissão endêmica na Região das Américas foi encerrada em 2002, mas a certificação ocorreu somente em 27 de setembro de 2016, após interrupção do surto de sarampo no estado do Ceará, entre os anos 2014 e 2015 [7]. Ainda em 2016, cinco países da Região do Pacífico Ocidental, e duas áreas na China, Região Autônoma Especial de Macau e Hong Kong, tornaram-se livres da transmissão endêmica do vírus do sarampo [75]. No ano seguinte, dois países da Região do Sudeste Asiático também foram verificados como tendo eliminado a doença [76].

Contudo, embora os casos autóctones de sarampo tenham sido eliminados nesses países, a circulação do vírus se manteve em países da África, Ásia e Europa. Dessa forma, enquanto houver circulação do vírus do sarampo no mundo, é imprescindível que os países alcancem a meta de 95% da cobertura da vacina contendo sarampo, uma vez que ainda podem ocorrer casos importados ou relacionados à importação [5, 6].

Apesar das importantes conquistas da Região das Américas, em agosto de 2018, a OPAS/OMS anunciou que a transmissão sustentada de sarampo foi restabelecida na Venezuela [8]. Em março de 2019, o Ministério da Saúde (MS) do Brasil confirmou a transmissão sustentada do vírus do sarampo em território nacional por mais de um ano, tendo iniciado o surto em fevereiro de 2018 em

Roraima. Dessa forma, com a confirmação do reestabelecimento da transmissão endêmica do sarampo, o Brasil deverá perder o certificado de eliminação da doença. Em comunicado oficial encaminhado à OPAS/OMS, o governo brasileiro informou que irá colocar em prática um plano para recuperar o certificado de país livre do sarampo. Entre as medidas propostas estão a ampliação do turno de unidades de saúde e a exigência da carteira de vacinação no momento da matrícula das crianças em escolas e alistamento militar [77].

3 JUSTIFICATIVA

Em setembro de 2016, o Brasil recebeu a certificação de país livre da circulação endêmica do sarampo. Esse resultado foi alcançado com importantes ações de enfrentamento da doença no país. Em 1968, o sarampo passou a ser doença de notificação compulsória em todo o território Nacional. A vacina contra o sarampo foi introduzida no país, sem obrigatoriedade, em 1967, e em 1977 passou a ser ofertada no calendário de vacinação. Até os dias atuais, MCV vem sendo disponibilizadas a toda a população alvo, de forma gratuita e segura. Outro compromisso do país para manter o território nacional livre da circulação do vírus do sarampo autóctone foi a implantação do Plano de Eliminação do Sarampo no ano de 1992.

Embora o Brasil tenha apresentado uma redução drástica na incidência de sarampo entre 1990 até 2012, com registro dos últimos casos autóctones em 2000, surtos pontuais, com casos importados ou relacionados à importação, continuaram ocorrendo. Entre 2013 e 2015, um total de 971 casos confirmados de sarampo foram relatados, sendo a maioria dos casos registrados na região nordeste do país, Pernambuco e Ceará. Contudo, a cadeia de transmissão do vírus do sarampo foi interrompida.

Em 2016 e 2017, o país não confirmou nenhum caso da doença. Provavelmente, esse cenário tenha desmobilizado os serviços na busca ativa de casos suspeitos de sarampo e no monitoramento das coberturas vacinais de cada território. Isso culminou, na reintrodução do sarampo pela região norte do país, entre fevereiro de 2018 e 2019, ultrapassando os 12 meses de circulação do vírus, em uma mesma cadeia de transmissão, caracterizando assim, a endemidade da doença no Brasil.

Dessa forma é imprescindível realizar estudos com intuito de monitorar a cobertura e a homogeneidade da cobertura de MCV e investigar a influência de fatores contextuais nos níveis nacional, regional e estadual, permitindo identificar áreas de maior risco de disseminação do sarampo que devem ser direcionadas para a vacinação, e com isso, interromper a transmissão sustentada da doença.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a cobertura e a homogeneidade de cobertura da MCV no Brasil, entre os anos de 2007 e 2017, e sua relação com o restabelecimento da transmissão endêmica da doença no país.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a cobertura e homogeneidade de cobertura da MCV entre 2012 e 2017 e sua relação com o risco de restabelecimento da transmissão endêmica no Brasil (artigo 1);
- Analisar as tendências temporais e a distribuição espacial da cobertura vacinal de MCV no Brasil durante o período de 2007 a 2017 (artigo 2);
- Descrever a cobertura e a homogeneidade de cobertura da primeira e da segunda dose de MCV no Brasil em 2017 (artigo 3);
- Investigar a potencial influência de fatores contextuais em nível municipal sobre a cobertura de MCV no Brasil em 2017 (artigo 3).

5 MÉTODOS

Partindo-se dos objetivos propostos, foram adotadas as metodologias descritas abaixo, conforme cada artigo apresentado.

5.1 ARTIGO 1- CARTA AO EDITOR ACEITA E PUBLICADA NO INTERNATIONAL JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES (IJID)

Foi realizado um estudo descritivo com dados secundários, registrados entre janeiro de 2012 e dezembro de 2017. As informações sobre as coberturas de MCV foram coletadas no banco de dados do SIPNI¹. A análise foi realizada em nível nacional e estratificada por regiões, compreendendo o universo de registros de doses aplicadas. Segundo o calendário nacional de imunização, a primeira e a segunda doses de MCV devem ser oferecidas a crianças de 12 e 15 meses, respectivamente [54]. A meta de cobertura para a vacina, adotada pelo MS, é de 95% para os grupos etários elegíveis, de acordo com a recomendação da OMS [40, 43]. Os dados foram analisados utilizando-se o programa estatístico Stata versão 13.1.

5.2 ARTIGO 2- ARTIGO ORIGINAL ACEITO PELA REVISTA VACCINE

5.2.1 Cobertura de MCV e surtos de sarampo

Foram utilizados os dados de cobertura de MCV disponíveis pelo SIPNI do MS, de 1º de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2017. O número de casos de sarampo notificados e confirmados foi obtido por meio de informes oficiais disponíveis na página oficial do MS na internet e do Serviço de Informação ao Cidadão (SIC) do MS.

5.2.2 Tendências do tempo

Utilizou-se modelos de regressão multinível para calcular as tendências temporais nos níveis de país, região e unidade federal usando a abordagem descrita por Victora et al [78]. A agregação em cada nível foi feita agrupando

¹ <http://pni.datasus.gov.br/>

todos os municípios com dados disponíveis para os anos em estudo, considerando as estimativas de cada ano como unidades de nível 1, e as regiões ou unidades da federação como unidades de nível 2. Também se estimou a variação percentual anual (APC) da cobertura de MCV usando a regressão de Prais-Winsten [79].

5.2.3 Variações na distribuição espacial

Analisou-se as distribuições espaciais da cobertura de MCV de cada um dos 5.570 municípios do Brasil para obter a estimativa da densidade de Kernel [80], com largura de banda (raio de pesquisa) de 100 km e a função de suavização quártica. Foram construídos mapas utilizando-se o programa QGIS 2.18. Investigou-se, ainda, as autocorrelações espaciais usando o índice global de Moran (I), com 999 permutações e adotando-se um nível de significância de 5% [81].

5.3 ARTIGO 3- ARTIGO ORIGINAL SUBMETIDO À REVISTA VACCINE

Foi realizado um estudo ecológico com dados de cobertura da primeira e da segunda dose de MCV e fatores contextuais associados em nível municipal. Todos os 5.570 municípios brasileiros foram incluídos neste estudo. Os dados sobre cobertura vacinal foram obtidos do SIPNI. A cobertura foi calculada por meio de método administrativo baseado no número de doses administradas na vacinação de rotina e na população alvo [82].

A vacinação de rotina segue o calendário estabelecido pelo MS do Brasil, ou seja: uma dose da vacina tríplice viral administrada aos 12 meses de idade; uma dose de vacina tetra viral aos 15 meses; duas doses de tríplice viral entre 2 e 29 anos de idade e uma dose de tríplice viral entre 30 e 49 anos de idade. Considerou-se a dose de tríplice viral aos 12 meses e a dose de tetra viral aos 15 meses como primeira e segunda doses de MCV, respectivamente. As coberturas de ambas as doses em 2017 foram as variáveis dependentes deste estudo. Também se estimou a homogeneidade da cobertura em nível estadual dividindo-se o número de municípios que atingiram a meta de 95% pelo número total de municípios no mesmo estado [83].

Dados sobre fatores contextuais foram obtidos a partir das seguintes fontes de dados:

- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística e Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil: renda média per capita; Índice de Gini; taxa de analfabetismo da população com 18 anos ou mais; mortalidade infantil; Índice Municipal de Desenvolvimento Humano (IDH) municipal; número de salas de vacinação por 100.000 habitantes; percentual da população que vive em agregados familiares com uma densidade superior a 2 pessoas por dormitório; percentual da população que vive em agregados familiares com eletricidade; percentual da população que vive em domicílios urbanos com coleta de lixo; percentual de mulheres de 10 a 14 anos que tiveram filhos; percentual de mulheres de 15 a 17 anos que tiveram filhos; proporção de crianças extremamente pobres; proporção de pessoas em domicílios vulneráveis à pobreza e que passam mais de uma hora para chegar ao trabalho; taxa de fecundidade total; tamanho da população;
- Sistema de Informação da Atenção Primária à Saúde (Sisab): cobertura da Estratégia Saúde da Família (ESF);
- Programa Nacional de Imunizações: número de salas de vacinação por 100.000 habitantes.

A maioria dos indicadores é do censo de 2010. A definição de cada indicador e informações detalhadas sobre o seu cálculo estão disponíveis em publicação prévia [84]. Os dados de cobertura da ESF e do número de salas de vacinação foram referentes ao ano de 2016, obtidos por meio do SIC do MS.

Inicialmente; foram descritos os níveis de cobertura e sua homogeneidade para a primeira e a segunda doses de MCV nos níveis nacional, regional e estadual. Modelos de regressão linear foram utilizados para investigar as associações na análise bivariada. A maioria das variáveis foi dividida em quintis, com exceção da cobertura da ESF (<50%; 50-75%, >75%), tamanho da população (<25.000; 25.000-100.000; >100.000 habitantes), percentual de mulheres de 10 a 14 anos de idade que tiveram filhos (tercis), e número de salas de vacinação por 100.000 habitantes (tercis). Modelos de

regressão linear multivariável foram realizados aplicando-se o método de seleção stepwise backward. Todos os indicadores foram inicialmente incluídos e considerou-se um nível de significância de 5% para manter o indicador no modelo ajustado. Todas as análises foram realizadas no Stata versão 13.1 (StataCorp).

5.4 ASPECTOS ÉTICOS

Por envolver apenas o uso de dados secundários, sem identificação de indivíduos, este estudo não acarretou risco às pessoas, dispensando os requisitos da Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde.

6 RESULTADOS

Os resultados são apresentados na modalidade de três artigos científicos, sendo uma carta e dois artigos originais.

6.1 ARTIGO 1



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijidINTERNATIONAL
SOCIETY
FOR INFECTIOUS
DISEASES

Letter to the Editor

Decrease in the coverage of measles-containing vaccines and the risk of reestablishing endemic transmission of measles in Brazil


In September 2016, the Pan-American Health Organization (PAHO) declared the Region of the Americas free of measles (Pan American Health Organization/World Health Organization, 2016). In August 2018, PAHO announced that endemic transmission of measles was re-established in Venezuela, likely due to ongoing civil strife in the country. In 2018, 12/35 countries of the Americas confirmed measles cases (Pan American Health Organization/World Health Organization, 2018). In February 2018, a measles outbreak was reported in the Roraima state, northern Brazil, bordering Venezuela. On 10 December 2018, the measles outbreak had reached 11/27 states in Brazil and 10,262 cases were confirmed by laboratory and epidemiological criteria (Elidio et al., 2019). Most cases were registered in the North region (99.2%), with higher incidence among children under 5 years of age (Ministry of Health, 2019). The D8 genotype was identified in the confirmed cases, which was the same found in Venezuela (Pan American Health Organization/World Health Organization, 2018).

Vaccination is the main public health strategy to prevent the spread of the measles virus and, consequently, prevent deaths and complications (Moss, 2017). Measles-containing vaccines (MCV)

have been available free of charge in Brazil since 1977 (Ministry of Health, Brazil, 2013). The national routine vaccination schedule recommends at least two doses of MCV, the first at 12 months and the second at 15 months of age. The coverage target adopted by the Brazilian Ministry of Health for the first and second routine doses of measles vaccine is 95% at state and national levels, as recommended by the World Health Organization (2012). More information on the Brazilian vaccination schedule can be found elsewhere (Brazilian Ministry of Health, 2018).

We analyzed official national data on the MCV coverage obtained through an administrative method, based on the number of doses and the target population (Domingues and Teixeira, 2013). At national level, the coverage of the first dose of MCV decreased since 2014, not reaching the target in 2017 (90.4%) (Figure 1). Similarly, the target for the second dose of MCV had not been reached since 2013 and decreased since 2015. At regional level, decreases were also found, and the worst scenario was observed in the North region for both first and second doses.

Although the reintroduction of measles in Brazil seems to be related to the outbreak in Venezuela, the spread of the virus was favored by the seemingly low MCV coverages. It is urgent to investigate the determinants of the decrease in MCV coverage in Brazil and to implement effective strategies to reach the 95% target of both first and second doses of MCV, aiming to stop further spread of the virus and to avoid the reestablishment of the endemic transmission of measles in the country.

<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.03.014>

1201-9712/© 2019 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

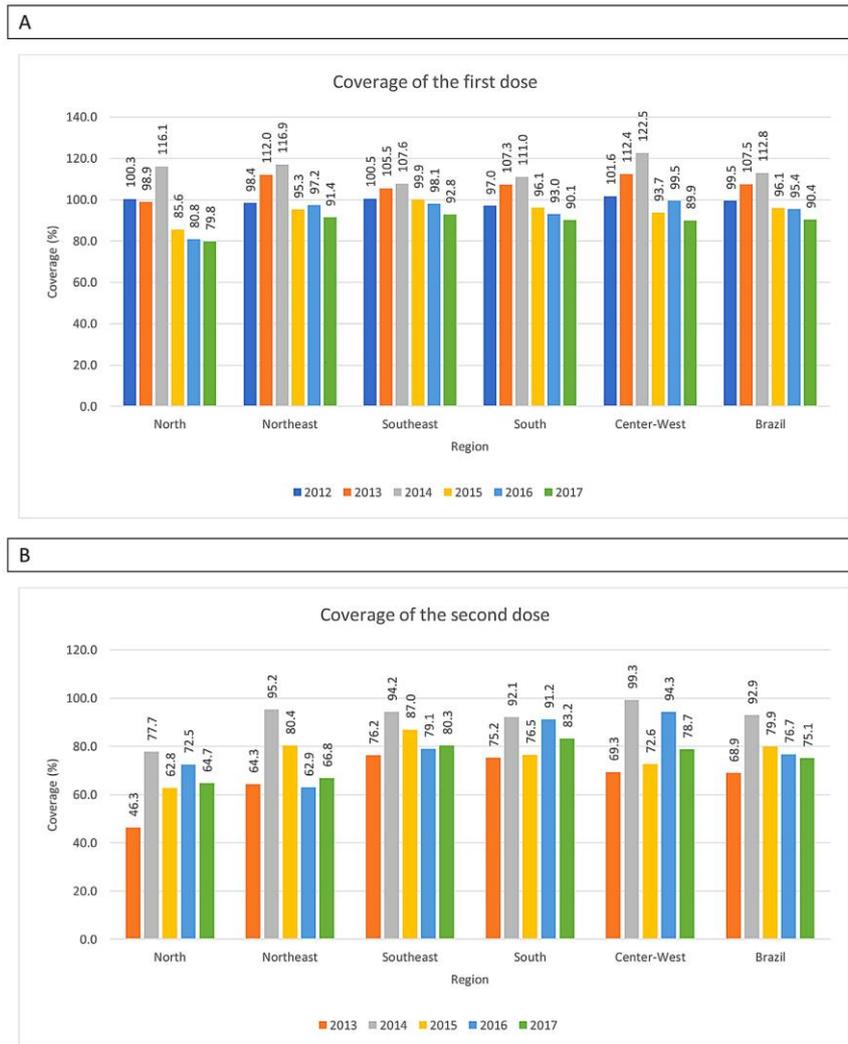


Figure 1. National and regional coverages of the first (a) and second (b) doses of measles-containing vaccines, Brazil, 2012–2017.

Authors' contributions

FCP and GVAF analysed the data, wrote the manuscript and coordinated the preparation of the manuscript. GAE supported data collection and reviewed the final manuscript. CMO and DBG contributed to the outline of the manuscript and reviewed the final manuscript. All authors approved the manuscript.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding source

DBG receives funding from the National Council for Scientific and Technological Development – CNPq and Research Productivity Grant 1-D (2016–2020). The other authors do not receive funding from any source.

Ethical approval

Because it involved only the use of secondary data, without the identification of individuals and institutions, this study did not

pose a risk to people, dispensing with the requirements of Resolution 466/2012 of the National Health Council of Brazil.

References

- Brazilian Ministry of Health. National immunization schedule. [cited 2018 February 28]. Available from: 2018. <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/11/Calendario-de-Vacinacao-2018.pdf>.
- Domingues CMAS, Teixeira AMdS. Vaccination coverage and impact on vaccine-preventable diseases in Brazil between 1982 and 2012: National Immunization Program progress and challenges. *Epidemiol Serv Saude* 2013;22(1):9–27.
- Elidio GA, França GVA, Pacheco FC, Ferreira MM, Pinheiro JdS, Campos EN, et al. Measles outbreak: preliminary report on a case series of the first 8,070 suspected cases, Manaus, Amazonas state, Brazil, February to November 2018. *Euro Surveill* 2019;24(2) pii=1800663.
- Moss W. Measles. *Lancet* 2017;390(10111):2490–502.
- Ministry of Health. Brazil. Report n° 36/2019 – epidemiological update measles in Brazil, 2018 [in Portuguese] Brasília. 2019.
- Ministry of Health. Brazil. National Immunization Program (NIP): 40 years. Brasília: Ministry of Health; 2013.
- Pan American Health Organization/World Health Organization. Washington, D.C., USA55th directing council. 68th session of the regional committee of who for the Americas – plan of action for maintaining measles, rubella, and congenital rubella syndrome elimination in the region of the Americas: final report2016. 55th directing council. 68th session of the regional committee of who for the Americas – plan of action for maintaining measles, rubella, and congenital rubella syndrome elimination in the region of the Americas: final report 2016;.
- Pan American Health Organization/World Health Organization. Epidemiological update: measles (30 November 2018). Washington, D.C: PAHO/WHO; 2018.
- World Health Organization. Global measles and rubella strategic plan: 2012–2020. Geneva: WHO Press; 2012.
- Flávia C. Pacheco^{a,b,*}
Giovanny V.A. França^{a,b}
^aPost-Graduation Program in Health Sciences, University of Brasília, Brasília-DF, Brazil
^bSecretariat of Health Surveillance, Ministry of Health, Brasília-DF, Brazil
- Guilherme A. Elidio
Secretariat of Health Surveillance, Ministry of Health, Brasília-DF, Brazil
- Cesar M. Oliveira
Department of Epidemiology & Public Health, University College London, London, UK
- Dirce B. Guilhem
Post-Graduation Program in Health Sciences, University of Brasília, Brasília-DF, Brazil

* Corresponding author at: QRSW Quadra 6 Bloco B07 Apto 204, Sudoeste, Brasília, Distrito Federal, CEP: 70.675-627, Brazil.
E-mail address: flavia.pacheco@saude.gov.br (F. Pacheco).

Received 30 January 2019

6.2ARTIGO 2

TRENDS AND SPATIAL DISTRIBUTION OF MEASLES-CONTAINING VACCINES COVERAGE IN BRAZIL DURING 2007-2017

Flávia C. Pacheco, MSc^{1,2}; Giovanny V. A. França, PhD^{1,2}; Guilherme A. Elidio², Spec; Carla Magda Allan S. Domingues, PhD²; Cesar de Oliveira, PhD³; and Dirce B. Guilhem, PhD¹

¹Post-Graduation Program in Health Sciences, University of Brasília, Brasília-DF, Brazil

²Secretariat of Health Surveillance, Ministry of Health, Brasília-DF, Brazil.

³Department of Epidemiology & Public Health, University College London, London, UK

Corresponding author: Flávia Pacheco

QRSW Quadra 6 Bloco B07 Apto 204

Sudoeste, Brasília, Distrito Federal, Brasil, CEP: 70.675-627

E-mail: fpcaselli@gmail.com

Phone number: +55(61)99848-0222

Authors' contributions

FCP and GVAF analysed the data, wrote the manuscript and coordinated the preparation of the manuscript. GAE supported data collection and reviewed the final manuscript. CMASD, CMO and DBG contributed to the outline of the manuscript and reviewed the final manuscript. All authors approved the manuscript.

Conflict of interest: None declared

Abstract

We analyzed the time trends and spatial distribution of measles-containing vaccines (MCV) coverage in Brazil during 2007-2017. In early 2018, a measles outbreak started in the North region of Brazil, reaching 11 of the 27 federal units by January 24, 2019. In this period, 10,302 cases were confirmed. Although the reintroduction of measles in Brazil is likely due to migration from Venezuela, the spread of the virus was made possible by the low levels of MCV coverage, as a result of significant decreases during the study period. Areas with high concentration of municipalities with low coverage are more susceptible to the spread of the virus, especially in the North and Northeast regions. Increasing vaccination coverage is essential to block the ongoing outbreak in Brazil. Vaccination strategies might target priority areas, especially those with a marked decrease in coverage. Moreover, it is essential to extend actions to travelers, migrants and refugees.

Keywords: Measles; Vaccination Coverage; Measles-Mumps-Rubella Vaccine; Spatial Analysis; Time Series Studies.

Measles is a highly contagious and vaccine-preventable viral disease that usually manifests with high fever, rash and cough or conjunctivitis or coryza, and can lead to complications such as blindness, encephalitis or death [1]. In 2016, the Region of the Americas was declared as free of the endemic transmission of the measles virus [2]. However, as the measles virus has been circulating worldwide, it is imperative that countries reach the target of 95% coverage of measles-containing vaccine (MCV) [3].

In February 2018, the last outbreak of measles in Brazil began, where the last autochthonous cases had been registered in 2000. As of 24 January 2019, 10,302 cases of the disease were confirmed, of which 9,803 were registered in the state of Amazonas, 355 in Roraima, 62 in Pará, 46 in Rio Grande do Sul, 19 in Rio de Janeiro, 4 in Pernambuco, 4 in Sergipe, 3 in São Paulo, 3 Bahia, 2 in Rondônia and 1 in Distrito Federal [4]. In the states of Amazonas, which comprises 95% of the confirmed cases, the incidence was higher among children under 1 year of age (2,189.3 per 100.000 inhabitants), followed by the age groups 15-29 years (427.2 per 100.000 inhabitants) and 1-4 years (354.1 per 100.000 inhabitants). Most cases have been registered in the North region (99.2%) and the D8 genotype has been identified among the confirmed cases, which is identical to the one that has been circulating in Venezuela since the epidemiological week 26 of 2017 [5].

MCV coverage and measles outbreaks

We used MCV coverage data available through the Information System of the National Immunization Program (SI-PNI) of the Brazilian Ministry of Health (MoH), from 1 January 2007 to 31 December 2017. In Brazil, vaccination coverage is obtained through an administrative method, based on the number of doses and the target population [6]; therefore, coverage can be above 100% when the number of doses administered in the municipality is greater than the number of residents in a specific age group and time period. According to the national immunization schedule, the first and second doses of the MCV must be offered to children aged 12 and 15 months, respectively. The target for MCV coverage adopted by the MoH is 95% for the eligible age groups, in accordance with the World Health Organization recommendation.

During 2007-2016, the 95% target was achieved for the first dose of MCV among children aged 12 months; however, national coverage decreased to 85% in 2017. For the second dose, at 15 months of age, the target was not achieved during 2013-2017. After two years with none confirmed cases, there was a marked increase in reported cases in 2018. As of 24 January 2019, 10,302 measles cases were confirmed, most of them (98,6%) in the states of Amazonas and Roraima, both in the North region. The D8 genotype has been identified among the confirmed cases [7], which is identical to the one that has been circulating in Venezuela since the epidemiological week 26 of 2017 [5] (Figure 1).

Applying the third order moving averages smoothing technique, a downward trend in the national coverage was identified from 2014 onwards, which can also be seen in the analyzes stratified by regions. A steeper decline was observed for the North region, where coverage has remained below the 95% target since 2015, reaching 77% in 2017. The Southeast, South and Center-West regions also did not reach the target in 2017 (Figure 2).

Time trends

We used linear multilevel regression models to calculate time trends at country, region and Federal Unit levels using the approach described by Victora et al [8]. Aggregation at each level was done by pooling all municipalities with available data for the years under study, considering each year's estimate as level one units, and regions or Federal Units as level two units. We also estimated the annual percentage change (APC) of MCV coverage using the Prais-Winsten regression [9].

The multilevel approach indicated that all regions have significant downward trends, which can also be seen at the state level. Conversely, most trends were considered as stable using the Prais-Winsten procedure, although with high values of APC. Consistent with the results from the multilevel approach, the state of Ceará presented a significant positive APC. In addition, the North region presented a marked downward trend, especially in the states of Acre, Amazonas and Pará; the later had the steepest decrease in the period under study. Also, the states of Maranhão, Piauí, and Sergipe, all in the Northeast region, presented significant decreases over time (Table 1).

Variations in spatial distribution

In 2009, 26 out of 27 Federal Units reached the 95% target; the Federal District presented the lowest coverage. By 2013, most states maintained MCV coverage above the recommended target; however, the states of Amapá and Roraima, both located in the North region, presented decreases in coverage. The scenario worsened markedly in 2017, when two states in the North (Acre and Pará) and one in the Northeast region (Piauí) presented coverage below 80%. Only 11 out of 27 Federal Units met the 95% target in 2017. In the states of Pernambuco and Ceará, where measles outbreaks happened during 2013-2015 [3], actions were taken to intensify vaccination against measles during these outbreaks, which seem to have been maintained since then (Figure 3A).

We also analyzed the spatial point distributions of the MCV coverage of each of the 5,570 municipalities in Brazil to obtain the kernel density estimation [10]; the kernel bandwidth (search radius) was 100 km and the smoothing function chosen was quartic (biweight). A higher concentration of municipalities below the 95% target was found in the South, Southeast and Northeast regions throughout the study period. In 2017, the states of Goiás and Pará, located in the Center-West and North regions, respectively, also presented areas with high concentration of municipalities with MCV coverage below the target (Figure 3B).

We investigated spatial autocorrelations using the global Moran's I, using 999 permutations and considering a 5% significance level [11]. Significant positive spatial autocorrelations were observed for the MCV coverage moving averages in 2009 (Moran's I = 0.108; $p=0.001$), 2013 (Moran's I = 0.095; $p=0.001$), and 2017 (Moran's I = 0.170; $p=0.001$), suggesting the existence of clusters in their spatial distribution.

Discussion

The ongoing measles outbreak in Brazil seems to be related to the decrease in MCV coverage among infants, especially in the states of the North region. Areas with high concentration of municipalities with coverage below the 95% target were located mainly in the states of Pará, Maranhão, Piauí and Sergipe; these areas are more susceptible to the spread of the virus.

Conversely, states such as Pernambuco and Ceará managed to keep MCV coverage above the target, even after the containment of the outbreaks that occurred during 2013-2015.

Global data point to a stagnation in the coverage of the first dose of measles-containing vaccines worldwide during 2000-2016; as a result, measles outbreaks continue to occur among unvaccinated individuals [12, 13]. As of 18 January 2019, 16,571 confirmed cases of measles were reported by 12 countries in the Region of the Americas in 2018; of these, most cases were registered in Brazil (61.9%) and Venezuela (34.1%) [14].

The ongoing outbreak in Brazil started in the state of Roraima, located in the North region, which shares borders with Venezuela. Roraima has received a great number of migrants since 2015, following the economic crisis in the neighbouring country. Since its introduction in Roraima, the genotype D8 measles virus, imported from Venezuela, has spread to eleven other states in Brazil. Elidio et al. [15], analysing the measles outbreak in Manaus, capital of the Amazonas state, suggested that although the reintroduction of the virus in the municipality may be linked to the outbreak in Venezuela, the spread of the virus was made possible by the low levels of measles vaccine coverage.

The Brazilian National Immunization Program (in Portuguese, Programa Nacional de Imunizações do Brasil – PNI) was implemented in 1975 and, since then, has promoted free-of-charge vaccination countrywide [6]. Despite the advances achieved by the program over its 45 years of existence, our findings indicate that, similar to the Amazonas state which presented favourable conditions for the spread of the virus, other Brazilian states are also at risk of facing measles outbreaks. This is due to the large number of susceptible individuals who have not been vaccinated over the years, especially in the Northern and Northeastern regions. This finding may be related to several factors, including socioeconomic, political, and cultural aspects [16, 17].

A rapid monitoring of vaccination coverage was conducted in the state of Ceará, Northeast Brazil, which faced a measles outbreak in 2013-2015; the main reasons referred by the parents/guardians for non-vaccination against measles in children were the lack of time, vaccine, or scheduling, and difficulty in getting to the place where vaccination was happening [18]. In addition, a literature review on the potential causes of vaccine hesitancy/refusal showed

that personal factors could also play an important role, including doubts about the actual need for vaccines and its adverse events. In addition, health professionals who have rarely seen or cared for patients with vaccine-preventable diseases may be less inclined to strongly recommend vaccination and to provide reliable information to parents/guardians about these diseases [16].

Although analysing the coverage estimates at state level allows assessing the risk of spread of the measles virus to states with low coverage and with a decreasing pattern, we highlight the importance of monitoring the coverage at municipal level. The spatial analysis carried out in this study allowed identifying clusters of municipalities with coverage below the 95% target in different states, some of them with overall coverage above the target. This finding indicates that the likelihood of spread of the measles virus after introduction differ not only by state, but also by area and municipality. In addition, it is plausible that the MCV coverage might not be uniform across neighbourhoods of a municipality. Estimates at neighbourhood level are not available at the national information system and, therefore, we were not able to explore this further.

We acknowledge some limitations of our study. Firstly, our results are based on administrative data, which can be affected by issues related to the coverage, completeness and consistency. In addition, it only includes doses applied in routine vaccination, as official information on the coverage of vaccination campaigns are not publicly available. However, this is the best data available at the national and regional levels, which has been used for public health decision-making.

Secondly, we only analysed the coverages of the first and second doses of MCV at 12 and 15 months of age, respectively, as these indicators are periodically calculated by the MoH; data on coverage of the second dose were available for a restrict period (2013-2017) and no information was obtained for other age groups. Finally, data on the ongoing outbreak are being updated weekly by the MoH; we highlight the high number of cases still under investigation, as well as the substantial number of new suspected cases that have been reported weekly, indicating the rapid spread of the disease.

In Brazil, the MCV is available in more than 36,000 vaccination sites located throughout the country. The MoH sent 15,338,460 supplementary doses of the MCV to the states presenting confirmed cases, as one of the additional actions to interrupt the ongoing outbreak. The main objectives are blocking and intensification actions as well as vaccination campaigns. Moreover, the MoH has supported states and municipalities to achieve the 95% coverage target by ensuring free supply of the MCV according to the national immunization schedule [7].

Our findings may contribute to target vaccination strategies in priority areas, where the coverages of the first and second doses of the MCV are below the 95% target, as well as in areas showing a marked decrease in coverage. Strategic actions should be undertaken immediately to effectively stop the transmission of the measles, avoiding the spread of the virus to areas with low coverages of MCV. Moreover, it is essential to extend these actions to travellers, migrants and refugees.

References

- [1] Moss W. Measles. *The Lancet*. 2017 390:2490-502.
- [2] Pan American Health Organization/World Health Organization. 55th Directing Council. 68th Session Of The Regional Committee Of Who For The Americas - Plan Of Action For Maintaining Measles, Rubella, And Congenital Rubella Syndrome Elimination In The Region Of The Americas: Final Report. Washington, D.C., USA2016. p. 6.
- [3] Gastañaduy PA, Banerjee E, DeBolt C, Bravo-Alcántara P, Samad SA, Pastor D, et al. Public health responses during measles outbreaks in elimination settings: Strategies and challenges. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;22:1-17.
- [4] Ministry of Health. Brazil. Report n° 36/2019 - Epidemiological Update Measles in Brazil, 2018 [in Portuguese]. Brasília 2019.
- [5] Pan American Health Organization / World Health Organization. Epidemiological Update: Measles (20 July 2018). Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2018.
- [6] Domingues CMAS, Teixeira AMdS. Vaccination coverage and impact on vaccine-preventable diseases in Brazil between 1982 and 2012: National

Immunization Program progress and challenges. *Epidemiol Serv Saúde*. 2013;22:9-27.

[7] Ministry of Health. Brazil. Report n° 34/2018 - Epidemiological Update Measles in Brazil, 2018 [in Portuguese]. Brasília2018.

[8] Victora CG, Barros AJD, França GVA, Silva ICMD, Carvajal-Velez L, Amouzou A. The contribution of poor and rural populations to national trends in reproductive, maternal, newborn, and child health coverage: analyses of cross-sectional surveys from 64 countries. *The Lancet Global Health*. 2017;5:PE402-E7.

[9] Prais S, Winsten C. Trend estimators and serial correlation. Chicago: Cowles Commission; 1954.

[10] Bithell J. An application of density estimation to geographical epidemiology. *Stat Med*. 1990;9:691–701.

[11] Moran PAP. Notes on continuous stochastic phenomena. *Biometrika*. 1950;37:17–23.

[12] World Health Organization. World Health Statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: WHO; 2018.

[13] Dabbagh A, Patel MK, Dumolard L, Gacic-Dobo M, Mulders MN, Okwo-Bele J-M, et al. Progress Toward Regional Measles Elimination — Worldwide, 2000–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66:1148–53.

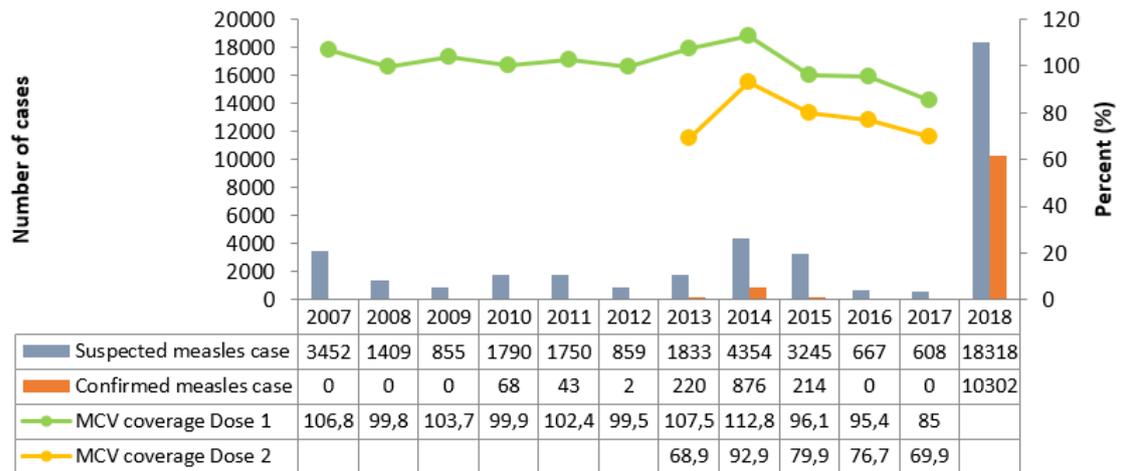
[14] Pan American Health Organization / World Health Organization. Epidemiological Update: Measles (18 January 2019). Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2019.

[15] Elidio GA, França GVAd, Pacheco FC, Ferreira MM, Pinheiro JdS, Campos EN, et al. Measles outbreak: preliminary report on a case series of the first 8,070 suspected cases, Manaus, Amazonas state, Brazil, February to November 2018. *Euro Surveill*. 2019;24:pil=1800663.

[16] Succi RCdM. Vaccine refusal - what we need to know. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94:574-81.

[17] Sato APS. What is the importance of vaccine hesitancy in the drop of vaccination coverage in Brazil? *Rev Saude Publica*. 2018;52:96.

[18] Moura ADA, Braga AVL, Carneiro AKB, Alves ECdS, Bastos CMM, Nunes IH, et al. Rapid Monitoring of Vaccination to prevent measles in Ceará State, Brazil, 2015. *Epidemiol Serv Saúde*. 2018;27:e2016380.



*Data updated on January 24, 2019.

Note: MCV coverage data was available for the period from 2007 to 2017, while analyses of reported and confirmed measles cases included data from the 2018 outbreak.

Figure 1. Measles-containing vaccines coverage and suspected and confirmed measles cases, Brazil, 2007-2018.



Note: Third-order moving averages of MCV coverage were applied.

Figure 2. Coverage of the first dose of measles-containing vaccine according to geographic region, Brazil, 2007-2017.

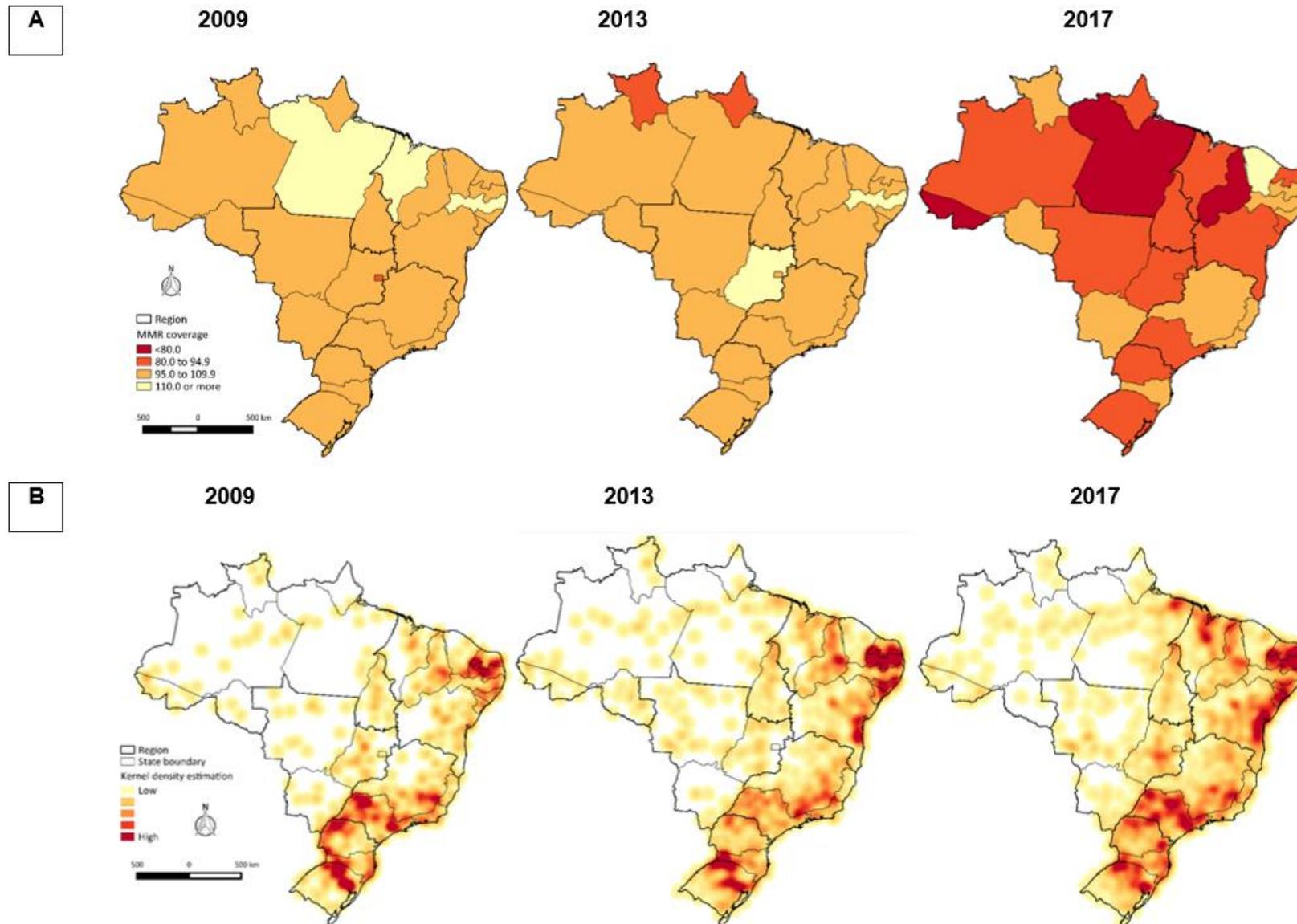


Figure 3. Evolution of (a) the coverage of the first dose of measles-containing vaccine and (b) Kernel density estimates of the distribution of municipalities with coverage below 95%, Brazil, 2007-2017.

Table 1. Trends of the coverage of the first dose of measles-containing vaccine by regions and Federal Units, Brazil, 2007-2017.

Regions and Federal Units	Number of municipalities	Multilevel approach				Prais-Winsten procedure			
		β	95%CI		p-value	APC*	95%CI†		Interpretation
<i>Brazil</i>	<i>5,570</i>	<i>-1.03</i>	<i>-1.11</i>	<i>-0.95</i>	<i><0.001</i>	<i>-3.33</i>	<i>-7.62</i>	<i>1.16</i>	<i>Stable</i>
<i>Center-West</i>	<i>466</i>	<i>-1.21</i>	<i>-1.53</i>	<i>-0.90</i>	<i><0.001</i>	<i>-2.52</i>	<i>-7.55</i>	<i>2.79</i>	<i>Stable</i>
Distrito Federal	1	0.43	-2.41	3.26	0.768	0.98	-3.11	5.25	Stable
Goiás	246	-1.74	-2.18	-1.30	<0.001	-5.92	-12.48	1.14	Stable
Mato Grosso	141	-1.52	-2.08	-0.97	<0.001	-3.06	-8.00	2.14	Stable
Mato Grosso do Sul	78	0.97	0.19	1.75	0.015	0.16	-8.13	9.20	Stable
<i>Northeast</i>	<i>1,794</i>	<i>-1.68</i>	<i>-1.81</i>	<i>-1.54</i>	<i><0.001</i>	<i>-2.81</i>	<i>-6.33</i>	<i>0.84</i>	<i>Stable</i>
Alagoas	102	0.55	0.16	0.94	0.006	1.62	-2.07	5.45	Stable
Bahia	417	-2.75	-3.00	-2.50	<0.001	-6.14	-12.02	0.14	Stable
Ceará	184	1.21	0.86	1.57	<0.001	4.20	0.46	8.08	Increase
Maranhão	217	-4.17	-4.63	-3.71	<0.001	-8.37	-13.75	-2.66	Decrease
Paraíba	223	-1.44	-1.89	-0.99	<0.001	-2.78	-6.92	1.56	Stable
Pernambuco	185	-0.11	-0.44	0.22	0.513	-1.02	-2.97	0.97	Stable
Piauí	224	-2.23	-2.56	-1.90	<0.001	-6.90	-10.37	-3.29	Decrease
Rio Grande do Norte	167	-1.75	-2.22	-1.28	<0.001	-3.98	-9.77	2.17	Stable
Sergipe	75	-1.32	-1.77	-0.87	<0.001	-3.60	-6.38	-0.74	Decrease
<i>North</i>	<i>449</i>	<i>-2.68</i>	<i>-2.96</i>	<i>-2.41</i>	<i><0.001</i>	<i>-7.31</i>	<i>-11.89</i>	<i>-2.50</i>	<i>Decrease</i>
Acre	22	-3.22	-4.48	-1.96	<0.001	-6.94	-10.52	-3.21	Decrease
Amapá	16	-3.75	-5.38	-2.12	<0.001	-2.11	-6.56	2.56	Stable
Amazonas	62	-2.35	-3.06	-1.64	<0.001	-5.22	-10.16	-0.01	Decrease
Pará	143	-5.19	-5.63	-4.75	<0.001	-12.00	-17.94	-5.62	Decrease
Rondônia	52	-1.07	-2.25	0.11	0.074	0.75	-5.15	7.01	Stable
Roraima	15	0.54	-0.83	1.91	0.437	-0.82	-5.40	3.97	Stable
Tocantins	139	-1.00	-1.40	-0.60	<0.001	-3.22	-6.96	0.68	Stable
<i>Southeast</i>	<i>1,668</i>	<i>-0.41</i>	<i>-0.56</i>	<i>-0.25</i>	<i><0.001</i>	<i>-3.12</i>	<i>-8.07</i>	<i>2.11</i>	<i>Stable</i>
Espírito Santo	78	-0.22	-0.61	0.17	0.275	-1.94	-5.63	1.89	Stable
Minas Gerais	853	-0.57	-0.83	-0.31	<0.001	-2.94	-6.80	1.08	Stable
Rio de Janeiro	92	0.22	-0.28	0.73	0.387	2.21	-0.50	5.00	Stable
São Paulo	645	-0.30	-0.50	-0.10	0.003	-5.20	-11.84	1.93	Stable
<i>South</i>	<i>1,188</i>	<i>-0.22</i>	<i>-0.38</i>	<i>-0.07</i>	<i>0.005</i>	<i>-2.82</i>	<i>-7.69</i>	<i>2.32</i>	<i>Stable</i>
Paraná	399	-0.33	-0.54	-0.13	0.002	-2.66	-8.24	3.27	Stable
Rio Grande do Sul	496	-0.19	-0.47	0.10	0.195	-2.95	-7.27	1.57	Stable
Santa Catarina	293	-0.12	-0.40	0.16	0.403	-2.49	-7.41	2.70	Stable

* APC: Annual percentage change.

† Confidence interval of the APC.

Note: Trends for which the regression coefficient was not different from zero ($p > 0.05$) were considered as 'stable', based on the Prais-Winsten procedure.

The study included 27 Federal Units and 5,570 municipalities.

6.3ARTIGO 3

MEASLES-CONTAINING VACCINES IN BRAZIL: COVERAGE, HOMOGENEITY OF COVERAGE AND ASSOCIATIONS WITH CONTEXTUAL FACTORS AT MUNICIPAL LEVEL

Flávia C. Pacheco^{1,2*}, Giovanny V. A. França^{1,2*}, Guilherme A. Elidio², Cesar de Oliveira³, and Dirce B. Guilhem¹

¹Post-Graduation Program in Health Sciences, University of Brasília, Brasília-DF, Brazil

²Secretariat of Health Surveillance, Ministry of Health, Brasília-DF, Brazil.

³Department of Epidemiology and Public Health, University College London, London, UK

*Contributed equally

Corresponding author: Flávia C. Pacheco
SRTVN Quadra 701, Via W 5 Norte, Lote D
Edifício PO700 – 7º andar
CEP: 70719-040 - Brasília/DF- Brasil
E-mail: nutrigio@gmail.com
Phone number: +55(61) 3315-3054

Authors' contributions

FCP and GVAF analyzed the data, wrote the manuscript and coordinated the preparation of the manuscript. GAE supported data collection and reviewed the final manuscript. DBG and CMO contributed to the outline of the manuscript and reviewed the final manuscript. All authors approved the manuscript.

Abstract

We aimed to (i) describe both the coverage and the homogeneity of coverage of the first and second doses of measles-containing vaccines (MCV) in Brazil in 2017, and (ii) to investigate the potential influence of contextual factors at municipal level. All 5,570 Brazilian municipalities were included. The North and Center-West regions presented the lowest coverages of the first and second doses of MCV, respectively. We found significant associations of both first and second doses of MCV with population size, coverage of FHS and other indicators of living conditions and inequalities. Monitoring the homogeneity of MCV coverage at national, regional and state levels is essential, as it allows identifying areas at higher risk of measles spread that should be targeted for vaccination. Targeting large cities i.e. 100,000 or more inhabitants, especially poor neighborhoods and areas with low FHS coverage, could lead to improvements in coverage homogeneity.

Keywords: Vaccination Coverage; Measles-Mumps-Rubella Vaccine; Measles; Public Health; Brazil.

Introduction

Since 1977, measles-containing vaccines (MCV) have been the main public health strategy to face measles outbreaks and to avoid the spread of the measles virus by reaching and maintaining high vaccination coverage [1]. Recent epidemiological evidence has shown that, despite the success of the Brazilian National Immunization Program (NIP), the 95% coverage target, as recommended by the World Health Organization (WHO) and adopted by the Brazilian Ministry of Health (MoH) has not been achieved [2, 3].

Recent studies showed that the coverage of the first and second doses of MCV decreased substantially in Brazil during 2007-2017; similar scenario has been observed for the levels of homogeneity of coverage across municipalities [4, 5]. This may have enabled the occurrence of a measles outbreak in 2018. It started in February 2018 in the North region of the country, likely due to the intense migration from Venezuela, and has reached eleven states by January 2019 [5, 6].

The reintroduction of measles in Brazil and the risk of reestablishing endemic transmission of the virus is particularly worrisome given that the country may lose its measles-elimination certificate issued by the WHO in 2016 [7]. Moreover, this could jeopardize the certification of the Region of the Americas, as Brazil would be the second country to confirm the reestablishment of endemic transmission in the post-certification period [8].

Therefore, we aimed to describe both the coverage and the homogeneity of coverage of the first and second doses of MCV in Brazil in 2017. In addition, we investigated the potential influence of important contextual factors at municipal level.

Materials and Methods

This is an ecological study with data on the coverage of the first and second doses of MCV and associated contextual factors at municipal level. All 5,570 Brazilian municipalities were included in this study. Data on vaccination coverage was obtained from the information system of the NIP. Coverage was calculated through an administrative method based on the number of doses administered in routine vaccination and the target population [9].

Routine vaccination follows the calendar established by the Brazilian MoH, i.e. one dose of measles-mumps-rubella (MMR) vaccine administered at 12 months of age; one dose of vaccine against measles, mumps, rubella, varicella (MMRV) at 15 months; two doses of MMR between 2–29 years of age, and one dose of MMR from 30–49 years of age. We considered the dose of MMR at 12 months and the dose of MMRV at 15 months as first and second doses of MCV, respectively. The coverages of both doses in 2017 were the primary outcomes of this study. We also estimated the homogeneity of coverage at state level by dividing the number of municipalities that reached the 95% target by the total number of municipalities in the same state [10].

Data on contextual factors were obtained from the following data sources:

- Brazilian Institute of Geography and Statistics and the Atlas of Human Development in Brazil: average per capita income; Gini index; illiteracy rate of the population aged 18+ years; infant mortality; municipal Human Development Index (HDI); percentage of the population living in households with a density of more than 2 persons per dormitory; percentage of the population living in households with electricity; percentage of the population living in urban households with a garbage collection; percentage of women 10 to 14 years of age who had children; percentage of women 15 to 17 years of age who had children; proportion of extremely poor children; proportion of people in households vulnerable to poverty and who spend more than an hour to get to work; total fertility rate; population size;
- Information System of Primary Health Care (Sisab): Family Health Strategy (FHS) coverage;
- NIP: number of vaccination rooms per 100,000 inhabitants.

Most indicators are from the 2010 Census; the definition of each indicator and detailed information on its calculation are available elsewhere [11]. Data on coverage of FHS and number of vaccination room were from 2016, and were obtained through the Citizens Information System (SIC) of the Brazilian MoH. We initially described the coverage levels and their homogeneity for the first and second doses of MCV at national, regional and state levels. Linear regression models were used to investigate the associations in the bivariate analysis. Most

variables were divided into quintiles, except the coverage of FHS (<50%; 50-75%, >75%), population size (<25,000; 25,000-100,000; and >100,000 inhabitants), the percentage of women 10 to 14 years of age who had children (tertiles), and number of vaccination rooms per 100,000 inhabitants (tertiles). Adjusted multivariate linear regression models were performed using the stepwise backward selection approach. All indicators were initially included, and a significance level of 5% was considered to keep the indicator in the adjusted model. All analyses were conducted in Stata version 13 (StataCorp).

Results

Table 1 shows the coverage and homogeneity of coverage of the first and second doses of MCV by regions and Federal Units in 2017. At national level, the 95% target was not reached for both doses of MCV and the coverage was highly heterogeneous, especially for the second dose of MCV. Regional differences were also observed. The North and Center-West regions presented the lowest coverages of the first and second doses of MCV, respectively. The North region also presented the lowest estimate of homogeneity of coverage for the first dose of MCV (46.4%); the Northeast region had the lowest homogeneity of coverage of the second dose of MCV. The states of Pará, Amapá and Acre, located in the North region, stood out because of their low coverage and high heterogeneity for both doses of MCV (**Figure 1**).

All 16 selected indicators were associated with both first and second doses of MCV ($p < 0.001$) (**Table 2**). Half of them showed clear inverse associations with both doses, and stronger associations were found with the population size, Gini index, teenage pregnancy, extreme poverty and high density per dormitory. Some indicators, such as the population size, and the Gini index, were strongly associated with the second dose of MCV in comparison with the first dose. Municipalities with coverage of FHS over 75% are more likely to present higher coverage of both first and second doses of MCV in relation to those with coverage below 50%. In addition, the number of vaccination rooms per 100,000 inhabitants showed a direct positive association with MCV coverage.

In the multivariate analysis, seven and nine indicators remained significantly associated with the coverage of the first and second doses of MCV,

respectively. The municipal HDI, the proportion of people in households vulnerable to poverty and who spend more than an hour to get to work, the coverage of FHS, the percentage of women aged 15-17 years who had children and the population size were significantly associated with the coverage of both first and second doses of MCV after adjustments.

Regarding the first dose, the population size presented a strong inverse association with the coverage, showing substantially lower coverage for municipalities with more than 100,000 inhabitants in relation to those with less than 25,000 inhabitants. An inverse association were also found with the percentage of women aged 15-17 years who had children. The percentage of the population living in households with electricity, a proxy for living conditions, and the number of vaccination rooms per 100,000 inhabitants showed positive associations with the coverage. In addition, a U-shaped association was found with the municipal HDI.

Similarly to the first dose, the population size was the indicator that showed the strongest association with the coverage of the second dose of MCV. The association with the coverage of FHS was also similar for both doses of MCV, and the percentage of urban households with garbage collection, another proxy for living conditions, also showed a positive association with the coverage. In addition, a strong inverse association was found for the dormitory density and for infant mortality. A different pattern was observed for the association of the municipal HDI with the coverage of the second dose of MCV in relation to the first dose, more similar to a J-shaped association.

Discussion

Our findings from a large middle-income country in the Region of the Americas highlight the importance of monitoring the homogeneity of MCV coverage at national, regional and state levels, as it allows identifying areas at higher risk of measles spread that should be targeted for vaccination. In 2017, the North region had the lowest estimates of coverage and homogeneity of coverage for the first dose of MCV in Brazil, as a result of considerable reductions since 2007 [3, 4]. This evidence might help explaining the fast spread of the measles virus in the North region after its reintroduction due to migration from Venezuela, especially in the states of Roraima, Amazonas and

Pará [5]. Our analyzes also showed significant associations of both first and second doses of MCV with population size, coverage of FHS and other indicators of living conditions and inequalities.

Previous research has reported on individual factors associated with non-vaccination and vaccination hesitancy [2, 12-15]. In addition, we found studies that have applied multilevel analysis to investigate simultaneously individual and contextual factors at regional, household and village levels [16-18]. Although this approach seems to be more appropriate to assess immunization differentials, in a large country as Brazil it is complex and expensive to conduct nationally representative studies to collect individual and contextual data.

In this scenario, administrative data may provide crucial information that could help designing public health interventions aimed at increasing vaccination coverage by taking into account regional and local differences. For example, our findings portray the importance of considering the population size, as larger municipalities tend to have substantially lower vaccination coverage. Additionally, the FHS, a very successful strategy in primary health care in Brazil [19], and the number of vaccination rooms seem to contribute positively to the coverage of MCV. Therefore, municipalities with low coverage of FHS and with few vaccination rooms per 100,000 inhabitants need to implement complementary strategies to reach higher vaccination coverages, as they are restricted to few areas and cover only part of the population. We also highlight the importance of targeting individuals living in poorer neighborhoods, with limited access to health services, especially in municipalities with high indicators of inequalities.

There are some limitations that should be acknowledged. Firstly, this is an ecological study that considered as units of analysis all the Brazilian municipalities and, therefore, our findings should not be interpreted as individual-level estimates. Secondly, the indicators included in our analytical models were selected from a panel of more than forty indicators extracted from the 2010 Census. Although the selected indicators were based on their likelihood to explain the relationship between contextual factors and MCV coverage in Brazil, some relevant indicators may have potentially been excluded. Thirdly, as most of the selected indicators are from the 2010 Census, with a time lag of seven years in relation to the outcomes, these estimates may

have changed over time. However, these are the best data available at municipal level in Brazil. Finally, we used administrative data available at the official webpage of the Brazilian Ministry of Health. It is based on data from routine vaccination and does not include data on vaccination campaigns. In addition, issues related to coverage of the information system, completeness and consistency of the data cannot be ruled out.

This is the first study, to the authors' knowledge, to investigate contextual factors associated with MCV coverage at national level in Brazil, including all Brazilian municipalities. Our findings provide evidence that could support public health strategies aiming at increasing MCV coverage and, consequently, preventing the spread of the measles virus to other Brazilian states. Targeting large cities i.e. 100,000 or more inhabitants, especially poor neighborhoods and areas with low FHS coverage, could lead to improvements in coverage homogeneity. Studies investigating indicators at both individual and contextual levels are needed to help understanding the reasons for the lower MCV coverage levels, as well as the determinants of its substantial decrease since 2007 in Brazil.

References

- [1] Ministry of Health. Brazil. National Immunization Program (NIP): 40 years. Brasília: Ministry of Health; 2013.
- [2] Sato APS. What is the importance of vaccine hesitancy in the drop of vaccination coverage in Brazil? *Rev Saúde Pública* [online]. 2018;52:96.
- [3] Pacheco FC, França GVA, Elidio GA, Oliveira CM, Guilhem DB. Decrease in the coverage of measles-containing vaccines and the risk of reestablishing endemic transmission of measles in Brazil. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019;[in press].
- [4] Pacheco FC, França GVA, Elidio GA, Domingues CMAS, Oliveira C, Guilhem DB. Trends and spatial distribution of MMR vaccine coverage in Brazil during 2007-2017. *Vaccine*. 2019;[in press].
- [5] Elidio GA, França GVAd, Pacheco FC, Ferreira MM, Pinheiro JdS, Campos EN, et al. Measles outbreak: preliminary report on a case series of the first 8,070 suspected cases, Manaus, Amazonas state, Brazil, February to November 2018. *Euro Surveill*. 2019;24:pii=1800663.

- [6] Ministry of Health. Brazil. Report n° 36/2018 - Epidemiological Update Measles in Brazil, 2018 [in Portuguese]. Brasília2019.
- [7] Pan American Health Organization/World Health Organization. Region of the Americas is declared free of measles. 2016.
- [8] Pan American Health Organization/World Health Organization. PAHO urges rapid increase in vaccination coverage to stop spread of measles in the Americas. PAHO; 2018.
- [9] Domingues CMAS, Teixeira AMdS. Vaccination coverage and impact on vaccine-preventable diseases in Brazil between 1982 and 2012: National Immunization Program progress and challenges. *Epidemiol Serv Saúde*. 2013;22:9-27.
- [10] Domingues CMAS, Teixeira AMdS, Carvalho SMD. National immunization program: vaccination, compliance and pharmacovigilance. *Rev Inst Med trop S Paulo*. 2012;54:S22-S7.
- [11] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Censo Demográfico 2010 - Características da população e dos domicílios: Resultados do universo. Rio de Janeiro: IBGE; 2011.
- [12] Succi RCdM. Vaccine refusal - what we need to know. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94:574-81.
- [13] Konstantynera T, Taddeia JAdAC, Rodrigues LC. Risk factors for incomplete vaccination in children less than 18 months of age attending the nurseries of day-care centres in Sao Paulo, Brazil. *Vaccine*. 2011;29:9298-302.
- [14] CantuáriaTaul Md, Sato APS, Waldman EA. Factors associated with incomplete or delayed vaccination across countries: A systematic review. *Vaccine*. 2016;34:2635-43.
- [15] Tertuliano GC, Stein AT. Immunization delay determinants: a study in a place attended by Family Health Strategy. *Ciênc saúde coletiva*. 2011;16:523-30.
- [16] Wiysonge CS, Uthman OA, Ndumbe PM, Hussey GD. Individual and Contextual Factors Associated with Low Childhood Immunisation Coverage in Sub-Saharan Africa: A Multilevel Analysis. *PLOS ONE*. 2012;7:e37905.
- [17] Antai D. Inequitable childhood immunization uptake in Nigeria: a multilevel analysis of individual and contextual determinants. *BMC Infectious Diseases*. 2009;9:181.

[18] Abadura SA, Lerebo WT, Kulkarni U, Mekonnen ZA. Individual and community level determinants of childhood full immunization in Ethiopia: a multilevel analysis. *BMC Public Health*. 2015;15:972.

[19] Victora CG, Barreto ML, Leal MdC, Monteiro CA, Schmidt MI, Paim J, et al. Health conditions and health-policy innovations in Brazil: the way forward. *The Lancet*. 2011;377:2042-53.

Table 1. Coverage and homogeneity of coverage of the first and second doses of measles-containing vaccines by regions and Federal Units, Brazil, 2017.

Region/Federal Unit	MCV coverage		Homogeneity of MCV coverage	
	1st dose	2nd dose	1st dose	2nd dose
Brazil	90.5	75.3	54.9	35.0
North region	80.0	64.8	46.4	23.6
Rondônia	105.5	83.9	96.2	38.5
Acre	79.7	60.5	27.3	4.5
Amazonas	84.6	65.4	43.5	6.5
Roraima	89.0	89.2	40.0	40.0
Pará	70.5	57.0	20.1	9.7
Amapá	77.9	64.9	37.5	18.8
Tocantins	89.0	78.4	61.2	41.7
Northeast region	91.6	67.0	50.8	20.8
Maranhão	81.1	54.1	38.7	12.9
Piauí	82.5	60.3	47.8	21.9
Ceará	105.0	82.7	83.2	41.8
Rio Grande do Norte	81.5	54.2	36.5	17.4
Paraíba	96.6	71.8	48.0	30.0
Pernambuco	101.3	71.0	68.6	17.8
Alagoas	103.7	71.0	78.4	16.7
Sergipe	89.2	74.1	45.3	21.3
Bahia	82.6	62.8	38.1	13.9
Southeast region	92.8	80.4	58.9	42.2
Minas Gerais	91.9	84.1	65.1	51.3
Espírito Santo	88.8	73.6	55.1	38.5
Rio de Janeiro	98.8	71.0	57.6	18.5
São Paulo	91.2	82.9	51.5	34.0
South region	90.3	83.4	58.9	49.3
Paraná	91.3	87.8	57.6	51.6
Santa Catarina	93.5	82.6	63.7	52.9
Rio Grande do Sul	87.0	79.0	57.1	45.3
Center-West region	90.4	79.4	54.2	37.7
Mato Grosso do Sul	94.7	77.9	49.4	31.6
Mato Grosso	91.0	76.8	50.4	39.7
Goiás	88.9	78.7	58.1	38.6
Distrito Federal	89.0	85.8	-	-

Source: Brazilian National Immunization Program. Data updated on 18 February 2019.

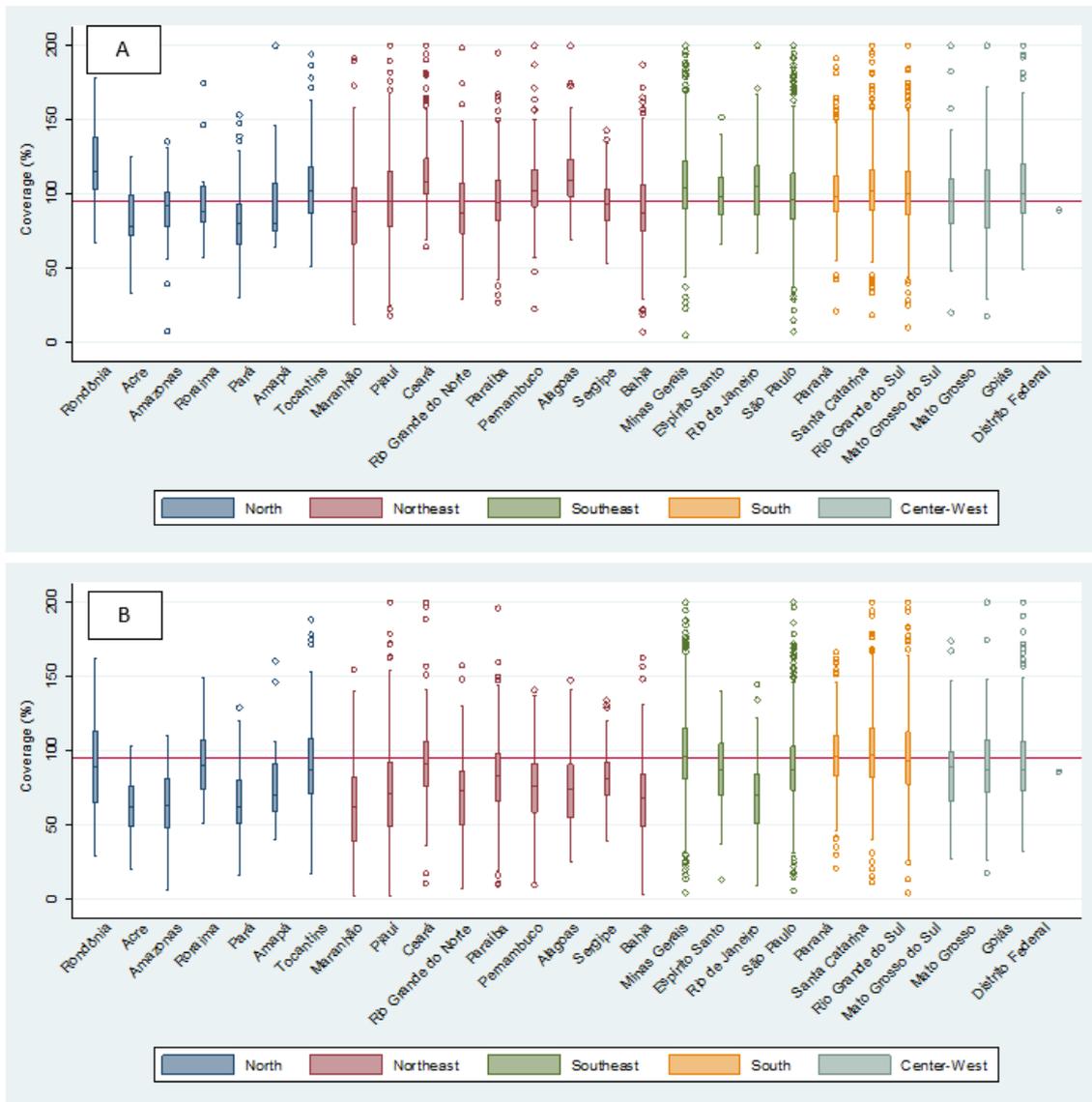


Figure 1. Distributions of the coverage of the (A) first and (B) second doses of measles-containing vaccines by regions and Federal Units, Brazil, 2017. Note: the red line indicates the 95% target for both first and second doses of MCV coverage.

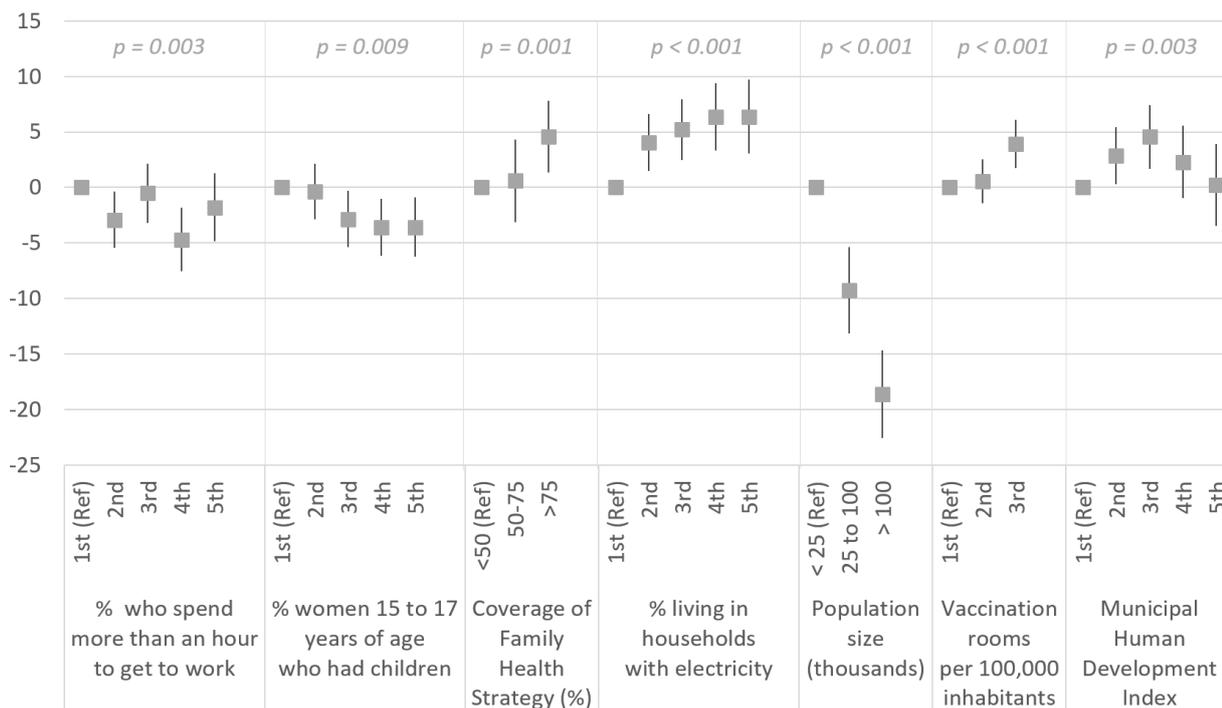
Table 2. Bivariate linear regression models for the associations between the coverage of the first and second doses of measles-containing vaccines with contextual factors, Brazil, 2017.

Indicator	Category	First dose of MCV					Second dose of MCV						
		Mean	SD	Coefficient	95% CI		p-value	Mean	SD	Coefficient	95% CI		p-value
Total fertility rate (quintiles)	1 (lower)	103.68	0.99	Ref			<0.001	94.45	0.97	Ref			<0.001
	2	101.65	0.84	-2.03	-4.54	0.49		89.93	0.93	-4.52	-7.11	-1.93	
	3	101.91	0.85	-1.76	-4.27	0.74		88.01	0.90	-6.44	-9.01	-3.86	
	4	101.40	0.93	-2.28	-4.79	0.24		84.80	0.94	-9.65	-12.23	-7.06	
	5 (higher)	97.69	0.93	-5.99	-8.51	-3.46		76.15	0.95	-18.30	-20.90	-15.70	
Infant mortality (quintiles)	1 (lower)	102.42	0.90	Ref			<0.001	94.27	0.88	Ref			<0.001
	2	104.27	0.93	1.85	-0.65	4.35		94.39	0.91	0.11	-2.42	2.64	
	3	104.29	0.96	1.87	-0.64	4.38		91.58	0.95	-2.70	-5.24	-0.16	
	4	97.93	0.88	-4.49	-7.02	-1.96		79.72	0.96	-14.55	-17.11	-11.99	
	5 (higher)	97.38	0.87	-5.04	-7.55	-2.52		73.31	0.89	-20.97	-23.51	-18.43	
Illiteracy rate of the population aged 18+ years (quintiles)	1 (lower)	101.13	0.92	Ref			<0.001	91.40	0.92	Ref			<0.001
	2	103.35	0.94	2.22	-0.30	4.74		93.61	0.92	2.21	-0.36	4.78	
	3	105.00	0.93	3.87	1.35	6.39		93.18	0.93	1.78	-0.79	4.35	
	4	98.23	0.84	-2.91	-5.43	-0.38		80.17	0.92	-11.24	-13.81	-8.67	
	5 (higher)	98.77	0.91	-2.36	-4.89	0.16		75.40	0.96	-16.00	-18.57	-13.43	
Gini index (quintiles)	1 (lower)	108.21	1.01	Ref			<0.001	98.53	0.95	Ref			<0.001
	2	102.17	0.79	-6.04	-8.40	-3.68		89.27	0.82	-9.26	-11.68	-6.84	
	3	100.50	0.88	-7.71	-10.20	-5.21		85.15	0.97	-13.38	-15.94	-10.82	
	4	97.94	0.86	-10.27	-12.69	-7.85		80.62	0.91	-17.91	-20.39	-15.43	
	5 (higher)	95.57	0.93	-12.64	-15.20	-10.09		76.36	0.98	-22.17	-24.79	-19.55	
Proportion of extremely poor children (quintiles)	1 (lower)	104.33	0.97	Ref			<0.001	96.17	0.89	Ref			<0.001
	2	102.42	0.89	-1.91	-4.43	0.61		92.21	0.91	-3.96	-6.52	-1.40	
	3	103.34	0.91	-1.00	-3.52	1.52		89.79	0.96	-6.38	-8.94	-3.81	
	4	100.22	0.90	-4.11	-6.63	-1.60		81.00	0.91	-15.17	-17.73	-12.61	
	5 (higher)	96.16	0.87	-8.17	-10.69	-5.66		74.57	0.95	-21.60	-24.16	-19.04	
Average per capita income (quintiles)	1 (lower)	97.02	0.90	Ref			<0.001	74.13	0.93	Ref			<0.001
	2	99.84	0.84	2.81	0.29	5.33		81.92	0.94	7.79	5.22	10.36	
	3	105.66	1.00	8.64	6.12	11.16		92.26	0.97	18.13	15.56	20.70	
	4	103.62	0.99	6.60	4.08	9.12		93.16	0.92	19.03	16.46	21.60	
	5 (higher)	100.34	0.81	3.32	0.80	5.83		92.29	0.87	18.16	15.59	20.73	
Percentage of the population living in households with a density of more than 2 persons per dormitory (quintiles)	1 (lower)	108.14	1.03	Ref			<0.001	101.56	0.99	Ref			<0.001
	2	102.33	0.84	-5.80	-8.31	-3.30		93.13	0.85	-8.43	-10.93	-5.93	
	3	102.25	0.90	-5.89	-8.39	-3.38		88.06	0.92	-13.50	-16.00	-10.99	
	4	98.62	0.86	-9.52	-12.02	-7.01		79.06	0.88	-22.49	-24.99	-19.99	
	5 (higher)	95.12	0.88	-13.02	-15.53	-10.51		71.93	0.86	-29.63	-32.13	-27.13	

(continue)

Indicator	Category	First dose of MCV					Second dose of MCV						
		Mean	SD	Coefficient	95% CI		p-value	Mean	SD	Coefficient	95% CI		p-value
Percentage of the population living in urban households with a garbage collection service (quintiles)	1 (lower)	97.29	0.89	Ref			<0.001	75.87	0.98	Ref			<0.001
	2	100.74	0.88	3.44	0.92	5.96		83.95	0.91	8.08	5.49	10.66	
	3	100.51	0.85	3.22	0.70	5.73		87.54	0.89	11.67	9.09	14.25	
	4	101.63	0.79	4.33	1.82	6.85		90.44	0.84	14.57	11.99	17.16	
	5 (higher)	106.37	1.11	9.07	6.55	11.59		96.05	1.03	20.18	17.59	22.77	
Percentage of the population living in households with electricity (quintiles)	1 (lower)	95.25	0.89	Ref			<0.001	75.92	0.96	Ref			<0.001
	2	101.24	0.86	5.99	3.48	8.50		83.82	0.88	7.90	5.32	10.48	
	3	102.96	0.94	7.71	5.19	10.23		87.46	0.96	11.54	8.95	14.13	
	4	102.80	0.86	7.54	5.05	10.04		91.26	0.90	15.34	12.77	17.90	
	5 (higher)	104.29	0.99	9.04	6.50	11.59		95.52	0.97	19.60	16.99	22.21	
Percentage of women 10 to 14 years of age who had children (tertiles)	1 (lower)	104.19	0.54	Ref			<0.001	91.43	0.55	Ref			<0.001
	2	90.85	1.34	-13.34	-17.10	-9.58		74.35	1.38	-17.08	-20.97	-13.19	
	3 (higher)	97.42	0.65	-6.77	-8.48	-5.07		79.85	0.69	-11.58	-13.35	-9.82	
Percentage of women 15 to 17 years of age who had children (quintiles)	1 (lower)	107.31	1.00	Ref			<0.001	96.74	0.99	Ref			<0.001
	2	102.88	0.86	-4.44	-6.95	-1.92		90.43	0.92	-6.31	-8.91	-3.72	
	3	99.76	0.87	-7.56	-10.07	-5.04		84.29	0.89	-12.45	-15.04	-9.85	
	4	98.60	0.83	-8.71	-11.22	-6.20		82.60	0.88	-14.14	-16.73	-11.54	
	5 (higher)	97.90	0.96	-9.41	-11.92	-6.90		79.67	1.00	-17.07	-19.66	-14.48	
Municipal Human Development Index (quintiles)	1 (lower)	96.05	0.89	Ref			<0.001	72.53	0.92	Ref			<0.001
	2	100.61	0.84	4.56	2.04	7.07		83.70	0.93	11.17	8.61	13.72	
	3	105.45	0.98	9.39	6.88	11.91		92.41	0.97	19.88	17.32	22.44	
	4	103.96	0.90	7.91	5.40	10.42		93.97	0.92	21.44	18.88	23.99	
	5 (higher)	100.45	0.92	4.40	1.88	6.91		91.29	0.88	18.76	16.20	21.32	
Proportion of people in households vulnerable to poverty and who spend more than an hour to get to work (quintiles)	1 (lower)	106.26	0.99	Ref			<0.001	98.81	0.96	Ref			<0.001
	2	101.43	0.86	-4.83	-7.35	-2.31		89.91	0.92	-8.90	-11.47	-6.34	
	3	103.07	0.97	-3.19	-5.70	-0.68		88.16	0.92	-10.65	-13.21	-8.09	
	4	97.56	0.81	-8.70	-11.21	-6.19		80.46	0.87	-18.35	-20.91	-15.79	
	5 (higher)	98.09	0.89	-8.17	-10.68	-5.66		76.33	0.95	-22.48	-25.04	-19.92	
Coverage of Family Health Strategy (%)	<50	94.47	1.40	Ref			<0.001	82.13	1.31	Ref			<0.001
	50-75	94.41	1.03	-0.07	-3.82	3.69		81.70	1.02	-0.43	-4.36	3.50	
	>75	102.90	0.46	8.43	5.42	11.44		87.91	0.49	5.78	2.63	8.93	
Population size	< 25,000 inhab.	120.43	3.11	Ref			<0.001	107.60	2.77	Ref			<0.001
	25,000 to 100,000 inhab.	107.11	0.70	-13.32	-16.97	-9.67		94.85	0.72	-12.74	-16.51	-8.98	
	> 100,000 inhab.	95.29	0.43	-25.14	-28.74	-21.55		78.92	0.46	-28.68	-32.38	-24.98	
Number of vaccination rooms per 100,000 inhabitants (tertiles)	1 (lower)	97.78	0.61	Ref			<0.001	85.82	0.66	Ref			<0.001
	2	100.52	0.67	2.74	0.79	4.69		86.76	0.72	0.94	-1.11	2.99	
	3 (higher)	105.57	0.82	7.79	5.84	9.74		87.69	0.83	1.86	-0.19	3.91	

(A)



(B)

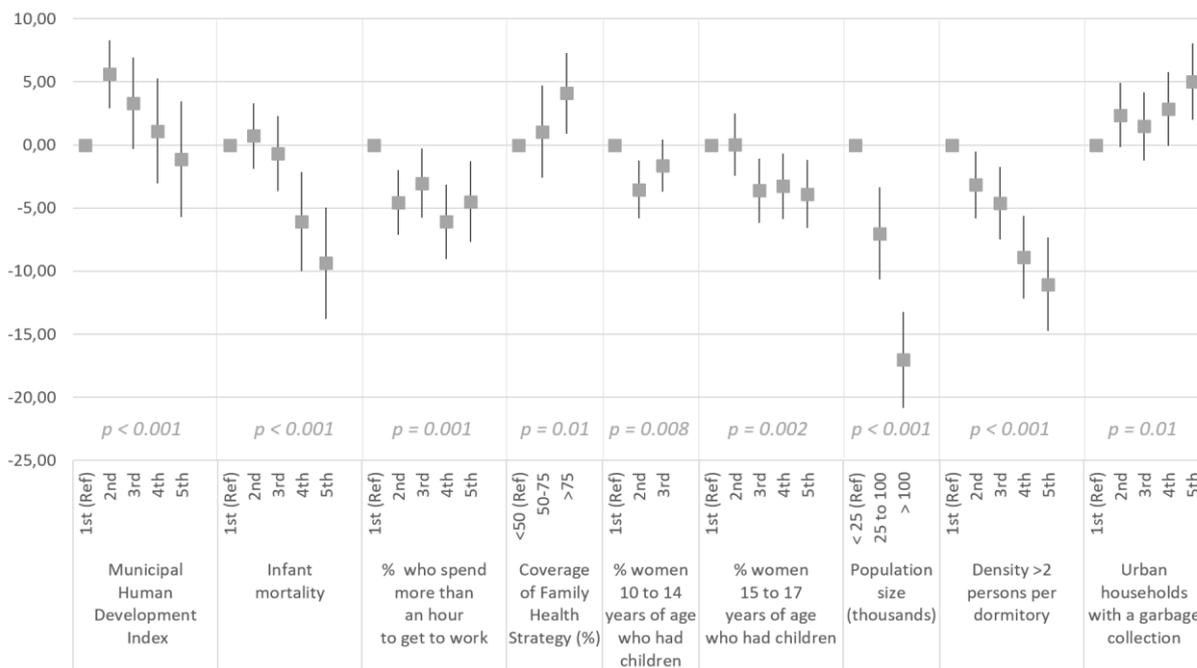


Figure 2. Adjusted linear regression coefficients and 95% confidence intervals for the associations between the coverage of the (A) first and (B) second doses of measles-containing vaccines with contextual factors, Brazil, 2017.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a reintrodução do sarampo no Brasil pareça estar relacionada ao surto na Venezuela, a disseminação do vírus foi favorecida pelas coberturas da vacina MCV, aparentemente baixas. É urgente implementar estratégias efetivas para atingir a meta de 95% das primeiras e segundas doses de MCV, visando impedir a disseminação do vírus e evitar o seu restabelecimento, priorizando os municípios onde as coberturas nas duas doses da vacina estão abaixo da meta e nas áreas que mostram diminuição acentuada na cobertura da MCV. Essas ações de vacinação devem ser estendidas não apenas à população residente, mas também aos viajantes, migrantes e refugiados.

Nossos achados também fornecem evidências que podem apoiar estratégias de saúde pública com o objetivo de aumentar a cobertura de MCV e, conseqüentemente, impedir a disseminação do vírus do sarampo para outros estados brasileiros. A segmentação de grandes cidades, ou seja, 100.000 ou mais habitantes, especialmente bairros pobres e áreas com baixa cobertura da ESF, poderia levar a melhorias na homogeneidade da cobertura. Os estudos que investigam indicadores nos níveis individual e contextual são necessários para ajudar a entender as razões para os níveis mais baixos de cobertura da vacina MCV, bem como os determinantes de sua substancial redução desde 2007 no Brasil.

REFERÊNCIAS

1 Moss W. Measles. *The Lancet*. 2017 390(10111): 2490-502.

2 Mishra A, Mishra S, Jain P, Bhadoriya RS, Mishra R, Lahariya C. Measles related complications and the role of vitamin A supplementation. *Indian J Pediatr*. 2008 Sep;75(9):887-90.

3 Albertyn C, van der Plas H, Hardie D, Doce S, Tomoka T, Leepan EB, Heckmann JM S *Afr Med J*. 2011 maio; 101 (5): 313-4, 316-7.

4 World Health Organization- WHO. 2018 Assessment report of the Global Vaccine Action Plan. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/IVB/18.11).

5 World Health Organization - WHO. Global Measles and Rubella Update February 2019, [Internet]; 2019 [Acessado em 20 de fevereiro de 2019]. Disponível em https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measles_monthlydata/en/

6 Gastañaduy PA, Banerjee E, DeBolt C, Bravo-Alcántara P, Samad SA, Pastor D, Rota PA, Patel M, Crowcroft NS, Durrheim DN. Public health responses during measles outbreaks in elimination settings: Strategies and challenges. *Send to Hum Vaccin Immunother*. 2018 Jun 22:1-17.

7 Pan American Health Organization/World Health Organization. 55th Directing Council. 68th Session Of The Regional Committee Of Who For The Americas - Plan Of Action For Maintaining Measles, Rubella, And Congenital Rubella Syndrome Elimination In The Region Of The Americas: Final Report. Washington, D.C., USA: 2016.

- 8 Pan American Health Organization/World Health Organization. Epidemiological Update: Measles (30 November 2018). Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2018.
- 9 Ministry of Health. Brazil. Report n° 37/2019 - Epidemiological Update Measles in Brazil, 2018- 2019 [in Portuguese]. Brasília: 2019.
- 10 World Health Organization - WHO. Measles and Rubella Global Strategic Plan 2012-2020 Midterm Review, [Internet]; 2016 [Acessado em 03 de março de 2019]. Disponível em: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/1_MTR_Report_Final_Color_Sept_20_v2.pdf
- 11 Griffin DE. Paramyxoviridae: Measles Virus. 6th ed. Volume 1. Lippincott Williams& Wilkins; Philadelphia, PA, USA: 2007; 1043–1069.
- 12 Bloch AB, Orenstein WA, Ewing WM, Spain WH, Mallison GF, Herrmann KL, Hinman AR. Measles outbreak in a pediatric practice: Airborne transmission in an office setting. *Pediatrics*. 1985;75:676–683.
- 13 Center for Disease Control and Prevention – CDC. Measles (Rubeola), [Internet]; 2017 [Acessado em 10 de setembro de 2018]. Disponível em: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/measles-rubeola>
- 14 Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*. 8 ed. Philadelphia-EUA: Elsevier; 2015.
- 15 Bouche FB, Ertl OT, and Muller CP. Neutralizing B cell response in measles. *Viral Immunol*. 2002; 15(3):451-471.
- 16 World Health Organization – WHO. Measles, [Internet]; 2017 [Acessado em 18 de setembro de 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/topics/measles/en/>

17 Meneses CAR, Nascimento VAD, Souza VC, Maito RM, Gomes MA, Cunha CRSB, Antony IA, Silva MEOE, Campos DPS, Corado ALG, Pessoa KP, Monteiro DCDS, Okumoto O, Cunha MC, Pacheco FC, Naveca FG. Molecular characterisation of the emerging measles virus from Roraima state, Brazil, 2018. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2019 Mar 18;114:e180545.

18 World Health Organization – WHO. Manual para el diagnóstico de laboratorio de la infección por los virus del sarampión y de la rubéola, [Internet]; 2006 [Acessado em 10 de setembro de 2018]. Disponível em: http://www.who.int/ihr/elibrary/manual_diagn_lab_mea_rub_sp.pdf

19 Mühlebach MD, Mateo M, Sinn PL, Prüfer S, Uhlig KM, Leonard VH, Navaratnarajah CK, Frenzke M, Wong XX, Sawatsky B, Ramachandran S, McCray PB Jr, Cichutek K, von Messling V, Lopez M, Cattaneo R. Adherens junction protein nectin-4 (PVRL4) is the epithelial receptor for measles virus. *Nature*. 2011 Dec; 480(7378): 530–533.

20 Leonard VH, Sinn PL, Hodge G, Miest T, Devaux P, Oezguen N, Braun W, McCray PB, Jr, McChesney MB, Cattaneo R. Measles virus blind to its epithelial cell receptor remains virulent in rhesus monkeys but cannot cross the airway epithelium and is not shed. *J. Clin. Investig*. 2008;118:2448–2458.

21 De Swart RL, Ludlow M, de Witte L, Yanagi Y, van Amerongen G, McQuaid S, Yuksel S, Geijtenbeek TB, Duprex WP, Osterhaus AD. Infecção predominante de linfócitos CD150+ e células dendríticas durante infecção por vírus do sarampo de macacos. *PLoS Pathog*. 2007; 3: 210.

22 Reymond N, Fabre S, Lecocq E, Adelaïde J, Dubreuil P, Lopez M. Nectin4/PRR4, a new afadin-associated member of the nectin family that trans-interacts with nectin1/PRR1 through V domain interaction. *J Biol Chem*. 2001 Nov 16; 276(46): 43205-15.

- 23 Brancati F, Fortugno P, Bottillo I, Lopez M, Josselin E, Boudghene-Stambouli O, Agolini E, Bernardini L, Bellacchio E, Iannicelli M, Rossi A, Dib-Lachachi A, Stupia L, Palka G, Mundlos S, Stricker S, Kornak U, Zambruno G, Dallapiccola B. Mutations in PVRL4, encoding cell adhesion molecule nectin-4, cause ectodermal dysplasia-syndactyly syndrome. *Am J Hum Genet.* 2010 Aug 13; 87(2): 265-73.
- 24 Yanagi Y, Takeda M, Ohno S. Measles virus: Cellular receptors, tropism and pathogenesis. *J. Gen. Virol.* 2006;87:2767–2779.
- 25 Mina MJ, Metcalf CJ, de Swart RL, Osterhaus AD, Grenfell BT. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science.* 2015; 348:694–699.
- 26 Center for Disease Control and Prevention – CDC. Complications of Measles, [Internet]; 2017 [Acessado em 10 de setembro de 2018]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/measles/about/complications.html>
- 27 Buchanan R, Bonthius DJ. Measles virus and associated central nervous system sequelae. *Semin Pediatr Neurol* 2012; 19: 107-114.
- 28 Gutierrez J, Issacson RS, Koppel BS. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52:901–907.
- 29 Modlin JF, Halsey NA, Eddins DL, Conrad JL, Jabbour JT, Chien L, Robinson H. Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis. *J Pediatr* 1979; 94: 231-6.
- 30 Schönberger K, Ludwig MS, Wildner M, Weissbrich B. Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Germany from 2003 to 2009: a risk estimation. *PLoS One.* 2013 Jul 9;8(7):e68909.
- 31 Bonthius DJ, Stanek N, Grose C. Subacute sclerosing panencephalitis, a measles complication, in an internationally adopted child. *Emerging Infect Dis* 2000; 6: 377-81.

32 Babu RB, Biswas J. Bilateral macular retinitis as the presenting feature of subacute sclerosing pan encephalitis. *J Neuroophthalmol* 2007; 27: 288-91.

33 Gascon GG. Subacute sclerosing panencephalitis. *Semin Pediatr Neurol* 1996; 3: 260-9.

34 Kumar R, Singh J, Joshi K, Singh HP, Bijesh S. Co-morbidities in hospitalized children with severe acute malnutrition. *Indian Pediatr.* 2014 Feb; 51(2):125-7.

35 Rodríguez L, Cervantes E, Ortiz R. Malnutrition and gastrointestinal and respiratory infections in children: a public health problem. *Int J Environ Res Public Health.* 2011 Apr;8(4):1174-205.

36 World Health Organization – WHO. Measles, [Internet]; 2017 [Acessado em 18 de setembro de 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/topics/measles/en/>

38 World Health Organization- WHO. Global Measles and Rubella Update March 2019.

37 Progress Toward Regional Measles Elimination — Worldwide, 2000–2017 Weekly / November 30, 2018 / 67(47); 1323–1329. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6747a6.htm>

39 Pan American Health Organization (PAHO)/ World Health Organization (WHO). Weekly Bulletin. Measles-Rubella-Congenital Rubella Syndrome. Week ending 9 march 2019. Vol. 25, N° 10.

40 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único [Internet] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia e Serviços. – 3. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

41 Ministério da Saúde. Brasil. Relatório da verificação dos critérios de eliminação da transmissão dos vírus endêmicos do sarampo e rubéola e da síndrome da rubéola congênita (SRC) no Brasil. Brasília: 2010. [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relatorio_verificacao_criterios_elimizacao_sarampo.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relatorio_verificacao_criterios Eliminacao_sarampo.pdf)

42 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Plano de Contingência para Resposta às Emergências de Saúde Pública: sarampo [Internet] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

43 World Health Organization. Global measles and rubella strategic plan: 2012-2020. Geneva: WHO Press; 2012.

44 Ministério da Saúde (BR). Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União. 03 out 2017; Seção 1 – Suplemento - p.288.

45 Pan American Health Organization/World Health Organization. Orientaciones sobre las pruebas del sarampión y de la rubéola realizadas en la red de laboratorios de la Región de las Américas. Washington, D.C.: 2018.

46 World Health Organization. Recommendations from an Ad Hoc Meeting of the WHO Measles and Rubella Laboratory Network (LabNet) on Use of Alternative Diagnostic Samples for Measles and Rubella Surveillance. June 20, 2008 / 57(24);657-660.

47 World Health Organization/ WHO. Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection. Geneva: 2007.

48 van Wijhe M, McDonald SA, de Melker HE, Postma MJ, Wallinga J. Effect of vaccination programmes on mortality burden among children and young adults in the Netherlands during the 20th century: a historical analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016 May; 16 (5):592-598.

49 Roush SW, Murphy TV; Vaccine-Preventable Disease Table Working Group. Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. *JAMA*. 2007 Nov 14; 298(18):2155-63.

50 Ozawa S, Clark S, Portnoy A, Grewal S, Stack ML, Sinha A, Mirelman A, Franklin H, Friberg IK, Tam Y, Walker N, Clark A, Ferrari M, Suraratdecha C, Sweet S, Goldie SJ, Garske T, Li M, Hansen PM, Johnson HL, Walker D. Estimated economic impact of vaccinations in 73 low- and middle-income countries, 2001-2020. *Bull World Health Organ*. 2017 Sep 1; 95 (9): 629-638.

51 Lee LA, Franzel L, Atwell J, Datta SD, Friberg IK, Goldie SJ, et al. The estimated mortality impact of vaccinations forecast to be administered during 2011-2020 in 73 countries supported by the GAVI Alliance. *Vaccine*. 2013 Apr 18; 31 Suppl 2:B61-72.

53 Kowalzik F, Faber J, Knuf M. MMR and MMRV vaccines. *Vaccine*. 2018 Aug 28;36(36):5402-5407. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.051. Epub 2017 Jul 27.

54 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Imunizações (PNI): Calendário Nacional de Vacinação 2018/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

55 Centers for Disease Control and Prevention/ CDC. Measles Vaccination. EUA: 2018.

56 World Health Organization – WHO. Information sheet observed rate of vaccine reactions measles, mumps and rubella vaccines, [Internet]; 2014 [Acessado em 19 de setembro de 2018]. Disponível em: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/MMR_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1

57 Chen RT, Moses JM, Markowitz LE, Orenstein WA. Adverse events following measles-mumps-rubella and measles vaccinations in college students. *Vaccine*. 1991; 9 (5): 297–299.

58 Davis RL, Marcuse E, Black S, Shinefield H, Givens B, Schwalbe J, Ray P, Thompson RS, Chen R, Glasser JW, Rhodes PH, Swint E, Jackson LA, Barlow WE, Immanuel VH, Benson PJ, Mullooly JP, Drew L, Mendius B, Lewis N, Fireman BH, Ward JI, Vadheim CM, Marcy SM, Jing J, Wulfson M, Lugg M, Osborne P, Wise RP, Rastogi S, Patriarca P, Caserta V. MMR2 immunization at 4 to 5 years and 10 to 12 years of age: A comparison of adverse clinical events after immunization in the Vaccine Safety Datalink project. *Pediatrics*. 1997; 100 (5): 767–771.

59 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Imunizações (PNI): 40 anos / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

59 Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, DeStefano F, Black SB, Mullooly JP, Thompson RS. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics*. 2003;112(4):815–820.

60 Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1993;91(4):867–872.

61 Sakaguchi M, Ogura H, Inouye S. IgE antibody to gelatin in children with immediate-type reactions to measles and mumps vaccines. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:563–565.

62 Farrington P, Pugh S, Colville A, Flower A, Nash J, Morgan-Capner P, Rush M, Miller E. A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines. *Lancet*. 1995;345(8949):567–569.

63 Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP, Black SB, Shinefield HR, Ward JI, Marcy SM, DeStefano F, Chen RT. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(9):656–661.

64 Miller E, Andrews N, Stowe J, Grant A, Waight P, Taylor B. Risks of convulsion and aseptic meningitis following measles-mumps-rubella vaccination in the United Kingdom. *American Journal of Epidemiology*. 2007;165(6):704–709.

65 Owatanapanich S, Wanlapakorn N, Tangsiri R, Poovorawan Y. Measles-mumps-rubella vaccination induced thrombocytopenia: a case report and review of the literature. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2014 Sep;45(5):1053-7.

66 Vlachy V, Forman EN, Miron D, Peter G. Recurrent thrombocytopenic purpura after repeated measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics*. 1996 May;97(5):738-9.

67 Sauvé LJ, Scheifele D. Do childhood vaccines cause thrombocytopenia? *Paediatr Child Health*. 2009 Jan;14(1):31-2.

68 Mäkelä A, Nuorti JP, Peltola H. Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics*. 2002 Nov;110(5):957-63.

69 Okuno Y, Nakao T, Ishida N, Konno T, Mizutani H, Fukuyama Y, Sato T, Isomura S, Ueda S, Kitamura I, et al. Incidence of subacute sclerosing panencephalitis following measles and measles vaccination in Japan. *Int J Epidemiol.* 1989 Sep;18(3):684-9.

70 Patja A, Paunio M, Kinnunen E, Junttila O, Hovi T, Peltola H. Risk of Guillain-Barré syndrome after measles-mumps-rubella vaccination. *J Pediatr.* 2001 Feb;138(2):250-4.

71 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 3. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

72 Pacheco FC, Domingues CMAS, Maranhão AGK, Carvalho SMD, Teixeira AMS, Braz RM, Rebelo RCF, Guilhem DB. Análise do Sistema de Informação da Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação, 2014-2016. *Revista Pan Americana de Saúde Pública.* 2017.

73 Dabbagh A, Patel MK, Dumolard L, Gacic-Dobo M, Mulders MN, Okwo-Bele JM, Kretsinger K, Papania MJ, Rota PA, Goodson JL. Progress Toward Regional Measles Elimination - Worldwide, 2000-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017 Oct 27;66(42):1148-1153.

74 Progress Toward Interrupting Indigenous Measles Transmission --- Region of the Americas, January 1999--September 2000. November 03, 2000 / 49(43);986-990.

75 World Health Organization, Regional Office for the Western Pacific. Fifth annual meeting of the Regional Verification Commission for Measles Elimination in the Western Pacific. Manila, Philippines: World Health Organization, Regional Office for the Western Pacific; 2016. Available from:

<http://iris.wpro.who.int/bitstream/handle/10665.1/13528/RS-2016-GE-25-AUS-eng.pdf?ua=1>

76 World Health Organization, Regional Office for South-East Asia. Bhutan, Maldives eliminate measles. New Delhi, India: World Health Organization, Regional Office for South-East Asia; 2017. Available from: <http://www.searo.who.int/mediacentre/releases/2017/1651/en/>

77 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ações contra surto buscam garantir recertificação de país livre do sarampo, [Internet]; 2019 [Acessado em 19 de março de 2019]. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45304-acoes-contrasurto-buscam-garantir-recertificacao-de-pais-livre-do-sarampo>

78 Victora CG, Barros AJD, França GVA, Silva ICMd, Carvajal-Velez L, Amouzou A. The contribution of poor and rural populations to national trends in reproductive, maternal, newborn, and child health coverage: analyses of cross-sectional surveys from 64 countries. *The Lancet Global Health*. 2017;5(4).

79 Prais S, Winsten C. Trend estimators and serial correlation. Chicago: Cowles Commission; 1954.

80 Bithell J. An application of density estimation to geographical epidemiology. *Stat Med*. 1990;9:691–701.

81 Moran PAP. Notes on continuous stochastic phenomena. *Biometrika*. 1950;37:17–23.

82 Domingues CMAS, Teixeira AMdS. Vaccination coverage and impact on vaccine-preventable diseases in Brazil between 1982 and 2012: National Immunization Program progress and challenges. *Epidemiol Serv Saúde*. 2013;22:9-27.

83 Domingues CMAS, Teixeira AMdS, Carvalho SMD. National immunization program: vaccination, compliance and pharmacovigilance. Rev Inst Med trop S Paulo. 2012;54:S22-S7.

84 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Censo Demográfico 2010 - Características da população e dos domicílios: Resultados do universo. Rio de Janeiro: IBGE; 2011.

ANEXOS

Artigo 1- Carta de aceite

Track Your Accepted Article

The easiest way to check the publication status of your accepted article

DECREASE IN THE COVERAGE OF MEASLES-CONTAINING VACCINES AND THE RISK OF REESTABLISHING ENDEMIC TRANSMISSION OF MEASLES IN BRAZIL

Article reference	IJID3546
Journal	International Journal of Infectious Diseases
Corresponding author	Flávia C. Pacheco
First author	Flávia C. Pacheco
Received at Editorial Office	30 Jan 2019
Article revised	6 Mar 2019
Article accepted for publication	7 Mar 2019
DOI	10.1016/j.ijid.2019.03.014

Last update: 13 Mar 2019

[✉ Share via email](#)

Artigo 2- Publicação online na Revista Vaccine



Vaccine

Available online 12 April 2019

In Press, Corrected Proof [?](#)



Short communication

Trends and spatial distribution of MMR vaccine coverage in Brazil during 2007–2017

Flávia C. Pacheco ^{a, b} [✉](#), Giovanni V.A. França ^{a, b}, Guilherme A. Elidio ^b, Carla Magda Allan S. Domingues ^b, Cesar de Oliveira ^c, Dirce B. Guilhem ^a

[☰ Show more](#)

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.019>

[Get rights and content](#)

Highlights

- The reintroduction of [measles](#) in Brazil is likely due to migration from Venezuela.
- The spread of measles in Brazil was made possible by the low levels of MMR coverage.
- Areas with low MMR coverage were concentrated in the North and Northeast regions.
- Increasing [measles vaccine](#) coverage is essential to block the ongoing outbreak.
- [Vaccination](#) strategies might target areas with a marked decrease in coverage.

Abstract

We analyzed the time trends and spatial distribution of MMR vaccine coverage in Brazil during 2007–2017. In early 2018, a measles outbreak started in the North region of Brazil, reaching 11 of the 27 federal units by January 24, 2019. In this period, 10,302 cases were confirmed. Although the reintroduction of measles in Brazil is likely due to migration from Venezuela, the spread of the virus was made possible by the low levels of MMR coverage, as a result of significant decreases during the study period. Areas with high concentration of municipalities with low coverage are more susceptible to the spread of the virus, especially in the North and Northeast regions. Increasing vaccination coverage is essential to block the ongoing outbreak in Brazil. Vaccination strategies might target priority areas, especially those with a marked decrease in coverage. Moreover, it is essential to extend actions to travelers, migrants and refugees.

Keywords

Measles; Vaccination coverage; Measles-mumps-rubella vaccine; Spatial analysis; Time series studies

Keywords

Measles; Vaccination coverage; Measles-mumps-rubella vaccine; Spatial analysis; Time series studies