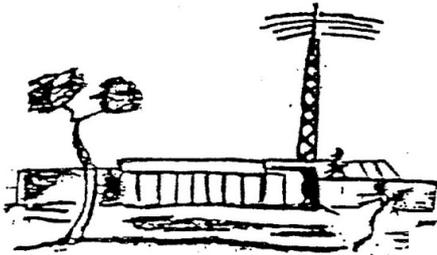


**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL**

VANESSA LUCENA WOLFF

**ESTUDO SOROLÓGICO EM POPULAÇÃO DE ÁREA ENDÊMICA
DE FEBRE AMARELA NO ESTADO DE GOIÁS, BRASIL.**



Dissertação de Mestrado
apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Medicina Tropical
como parte integrante dos
requisitos para a obtenção do título
de Mestre em Medicina Tropical

Área de concentração - Clínica das
Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientador: Prof. Dr. João Barberino Santos

Brasília
2012

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade de Brasília. Acervo 999974.

Wolff, Vanessa Lucena.
W853e Estudo sorológico em população de área endêmica de febre amarela no Estado de Goiás, Brasil / Vanessa Lucena Wolff. -- 2012.
 112 f. : il. ; 30 cm.

 Dissertação (mestrado) - Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina, Núcleo de Medicina Tropical, 2012.
 Inclui bibliografia.
 Orientação: João Barberino Santos.

 1. Febre amarela - Goiás (Estado). I. Santos, João Barberino. II. Título.

CDU 616.988.71

Vanessa Lucena Wolff

**Estudo Sorológico em População de Área Endêmica de Febre Amarela
no Estado de Goiás, Brasil.**

(Dissertação de Mestrado)

Universidade de Brasília

Medicina Tropical (Clínica das Doenças Infecciosas e Parasitárias)

Data da defesa

31 de janeiro de 2012

Banca examinadora

(em ordem alfabética)

Cleudson Nery de Castro (Doutor)

Universidade de Brasília

João Barberino Santos (Doutor)

Universidade de Brasília

Pedro Fernando da Costa Vasconcelos (Pós-Doutor)

Instituto Evandro Chagas

Pedro Luiz Tauil (Doutor)

Universidade de Brasília

DEDICATÓRIA



Foto: Arquivo Pessoal

Dedico ao Professor Doutor João Barberino Santos.

Grande exemplo e inspiração em minha vivência acadêmica, foi sua a primeira aula que assisti na graduação do curso de Medicina, foi sua a última aula que assisti na graduação do curso de Medicina.

AGRADECIMENTOS

Núcleo de Medicina Tropical / UnB

Prof. Dr. Cleudson Nery de Castro, Coordenador.

Prof. Dr. Gustavo Adolfo Sierra Romero, Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, e equipe.

Prof. Dr. João Barberino Santos, orientador.

Professores, amigos e colegas da Pós-Graduação.

Instituto Evandro Chagas

Prof. Dr. Pedro Fernando da Costa Vasconcelos, Chefe da Seção de Arbovirologia e Febres Hemorrágicas.

Dra. Eliana Vieira Pinto Silva, Responsável pelo Laboratório de Cultivo Celular da Seção de Arbovirologia e Febres Hemorrágicas, e equipe.

Secretaria Municipal de Saúde de Luziânia, Goiás

Vanildo Rodrigues Vidal, Secretário Municipal de Saúde.

Eral de Deus Carvalho, Diretor da Seção de Saúde Rural, e equipe.

Moradores das localidades rurais de Luziânia, Goiás.

Meu marido e companheiro, Diego, nossa filha, Maitê. Toda nossa família.



Foto: Anne Geddes

“É preciso que eu suporte duas ou três larvas se quiser conhecer as borboletas.”

Antoine de Saint – Exupéri
O Pequeno Príncipe.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Distribuição da ocorrência de primatas não-humanos no peridomicílio das habitações, de acordo com a presença de vegetação.	61
Tabela 2.	Distribuição da ocorrência de primatas não-humanos no peridomicílio das habitações, de acordo com o tipo de vegetação.	61
Tabela 3.	Distribuição da ocorrência de primatas não-humanos no peridomicílio das habitações, de acordo com a presença de plantação.	62
Tabela 4.	Caracterização dos entrevistados que afirmaram ter tido FA no passado.	64
Tabela 5.	Análise da associação de variáveis demográficas, epidemiológicas e clínicas, com a titulação de anticorpos contra o VFA.	67
Tabela 6A.	Caracterização dos voluntários da pesquisa sem proteção contra FA (títulos \leq 1:10 de anticorpos contra FA), segundo titulação de anticorpos neutralizantes contra o VFA.	69
Tabela 6B.	Caracterização dos voluntários da pesquisa sem proteção contra FA (títulos \leq 1:10 de anticorpos contra FA), segundo titulação de anticorpos neutralizantes contra o VFA.	70
Tabela 7.	Distribuição das formas clínicas de FA dos casos estudados durante a epidemia de 1972/73, de acordo com a referência de vacinação antiamarílica anterior à doença.	76

Tabela 8.	Distribuição dos pacientes com FA estudados em Luziânia e demais municípios, durante a epidemia de 1972/73, de acordo com a forma clínica, idade e gênero.	77
-----------	---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 01.	Recomendações para vacinação contra FA nas Américas e África, 2010.	22
Figura 02.	O <i>iceberg</i> da FA. Distribuição das formas clínicas.	24
Figura 03.	Max Theiler (1899 – 1972). Recebeu o Prêmio Nobel de Medicina em 1951 pelas descobertas em FA.	30
Figura 04.	Áreas de risco para FA no Brasil, 1998 a 2008.	31
Figura 05.	Casos, óbitos e letalidade por FA no Brasil, 1982 a 2010. ...	33
Figura 06.	Municípios em torno do DF onde foi realizado o inquérito sorológico de 1972/73.	36
Figura 07.	Esquema que indica a localização das áreas rurais de Luziânia-GO visitadas em 2010 e em 1972/73.	49
Figura 08.	Distribuição das pessoas entrevistadas na área rural do município de Luziânia, em 2010, de acordo com o gênero e a idade.	59
Figura 09.	Distribuição das pessoas entrevistadas na área rural do município de Luziânia, em 2010, de acordo com a vacinação prévia contra FA.	63
Figura 10.	Distribuição das pessoas entrevistadas e vacinadas contra FA na área rural do município de Luziânia, em 2010, de acordo com o número de doses da vacina já recebidas.	63
Figura 11.	Distribuição das titulações de anticorpos neutralizantes contra o VFA em 383 pessoas examinadas na área rural de Luziânia em 2010, segundo o tempo pós-vacinação.	66

Figura 12.	Distribuição das titulações de anticorpos neutralizantes contra o VFA em 383 pessoas examinadas na área rural de Luziânia em 2010, segundo a idade.	68
Figura 13.	Distribuição mensal dos casos de FA estudados durante a epidemia de 1972/73, de acordo com as formas clínicas.	75
Figura 14.	Distribuição das formas clínicas de FA dos casos estudados durante a epidemia de 1972/73, de acordo com a faixa etária.	76

LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

ANOVA	Análise de Variância
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEP-FM	Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília
CMC	Carboximetilcelulose.
FA	Febre Amarela
IEC	Instituto Evandro Chagas
IATA	International Air Transport Association
IC95%	Intervalo de Confiança de 95%
m	Metro
µL	Microlitro
MS	Ministério da Saúde
NMT-UnB	Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília
n ou N	Número de Indivíduos da Amostra
OR	<i>Odds Ratio</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunizações
PRNT	Teste de Neutralização por Redução em Placas
RIDE	Região Integrada de Desenvolvimento
SUCAM	Superintendência de Campanhas de Saúde Pública do Ministério da Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde

UFP	Unidades Formadoras de Placas
UI	Unidades Internacionais
VFA	Vírus da Febre Amarela

FINANCIAMENTO

Durante o desenvolvimento do projeto, o Núcleo de Medicina Tropical colaborou em algumas despesas do trabalho de campo; a Secretaria Municipal de Saúde de Luziânia, Goiás, ofereceu transporte e alimentação durante o trabalho de campo e o Instituto Evandro Chagas gentilmente realizou os exames sorológicos para determinação de anticorpos contra febre amarela.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	20
1.1 A Febre Amarela no Brasil	25
1.2 A Febre Amarela no Estado de Goiás	34
2. JUSTIFICATIVA	38
3. OBJETIVOS	42
3.1 Geral	43
3.2 Específicos	43
4. PACIENTES E MÉTODOS	44
4.1 Delineamento do Estudo	45
4.2 Local do Estudo	45
4.3 Inquérito Clínico-Epidemiológico do Surto de Febre Amarela de 1972/73	47
4.4 Inquérito Clínico-Epidemiológico na Área em 2010.	50
4.5 Inquérito Sorológico na Área em 2010.	51
4.6 Determinação de Anticorpos contra Febre Amarela.	52
4.6.1 Descrição da Técnica	53
4.7 Análise Estatística	55
4.8 Aspectos Éticos	57

5. RESULTADOS	58
5.1 Inquérito Clínico-Epidemiológico na Área em 2010.	59
5.2 Inquérito Sorológico na Área em 2010.	66
6. DISCUSSÃO	72
6.1 Inquérito Clínico-Epidemiológico do Surto de Febre Amarela de 1972/73	74
6.1.1 Resultados	74
6.1.2 Discussão	78
6.2 Inquérito Clínico-Epidemiológico na Área em 2010.	80
6.3 Inquérito Sorológico na área em 2010.	84
7. CONCLUSÕES	89
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91
ANEXOS	102
ANEXO A: Questionário do Inquérito Clínico Epidemiológico do Surto de Febre Amarela em 1972/73	103
ANEXO B: Questionário do Inquérito Sorológico em Área Epidêmica de Febre Amarela em 1972/73	107
ANEXO C: Carta com a Comunicação do Resultado do Exame de Detecção de Anticorpos Neutralizantes Anti-Amarílicos.	109
ANEXO D: Aprovação do Projeto CEP-FM N° 041/2010 pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília	110
ANEXO E: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Pós – Informação	111

RESUMO

Endêmica em regiões tropicais da África e das Américas e potencialmente epidêmica, a febre amarela (FA) é uma doença infecciosa aguda, produzida por um arbovírus. É uma zoonose de importante morbidade e letalidade nos locais de ocorrência. Não há tratamento específico e a medida preventiva mais eficaz é a vacinação. Mas a cobertura vacinal, por mais expressiva que seja, não tem impedido o aparecimento de novos surtos. Os objetivos desse trabalho foram avaliar o nível atual de proteção imunológica contra a FA de uma população exposta na área rural do município de Luziânia - GO, por meio de inquérito sorológico, comparar os resultados obtidos com aqueles de um inquérito realizado em 1972/73, e avaliar o impacto das variáveis de dados pessoais, de residência, ocupação, antecedentes epidemiológicos e patológicos, na imunidade contra o vírus da FA (VFA). A pesquisa de campo em 1972/73 abrangeu 19 municípios aglomerados em torno do Distrito Federal. Foram estudadas 812 pessoas em cuja família acontecera algum caso suspeito ou confirmado da doença. Todos os participantes do estudo responderam um questionário e amostras de sangue foram coletadas dos indivíduos não vacinados para a realização de provas sorológicas. O estudo em 2010 foi realizado na área rural do município de Luziânia (Goiás), e foram entrevistados 383 moradores de localidades rurais. Os voluntários responderam um questionário e uma amostra de sangue foi coletada para exame de detecção de anticorpos anti-amarílicos por meio de Teste de Neutralização por Redução em Placas (PRNT) e conseqüente avaliação da proteção imunológica. O estudo de 1972/73 permitiu concluir que grande parte da população encontrava-se sem defesa imune contra a arbovirose e exposta ao risco de infecção. Da

população estudada em 2010, 97,7% dos indivíduos estudados apresentaram anticorpos neutralizantes contra FA em níveis considerados protetores. Comparando com os resultados obtidos com aqueles do inquérito realizado na epidemia de 1972/73, verifica-se que houve grande progresso na cobertura vacinal contra FA. Foi observada uma associação entre a idade dos entrevistados e a imunidade contra o VFA, quanto maior a idade do indivíduo maior foi a titulação de anticorpos neutralizantes contra FA encontrada, provavelmente decorrente de múltiplas exposições e/ou vacinações. Não se encontrou uma associação entre a titulação de anticorpos e variáveis relativas a outros dados pessoais, residência, ocupação, antecedentes epidemiológicos e clínicos.

Palavras-chave: Febre Amarela, Inquérito Clínico-Epidemiológico, Inquérito Sorológico, Goiás, Teste de Neutralização por Redução em Placas (PRNT)

ABSTRACT

Endemic in tropical regions of Africa and the Americas and potentially epidemic, yellow fever (YF) is an acute infectious disease produced by an arbovirus. It is a zoonotic disease of significant morbidity and mortality in places of occurrence. There is no specific treatment, and the most effective preventive measure is vaccination. But the coverage, however expressive it may be, has not prevented the emergence of new outbreaks. The objectives of this study were to evaluate the current level of immune protection against YF in a population exposed in the rural municipality of Luziânia - GO through serological screening, compare the results with those of a survey conducted in 1972/73, and assess the impact of personal variables, residence, occupation, history of epidemiological and pathological, on the immunity against the YF virus (YFV). The field survey covered 19 municipalities in 1972/73 clustered around the Federal District, were studied 812 individuals in whose family happened any suspected or confirmed case of the disease. All study participants answered a questionnaire and blood samples were collected from non-vaccinated individuals to perform serologic tests. The 2010 study was conducted in the rural municipality of Luziânia (Goiás), and interviewed 383 residents of rural areas. The volunteers answered a questionnaire and a blood sample was collected to test for the detection of anti-yellow fever antibodies by plaque reduction neutralization test (PRNT) and subsequent evaluation of immune protection. The 1972/73 study concluded that great part of the population was without immune defense against the arbovirus disease and exposed to the risk of infection. Of the population studied in 2010, 97.7% of the subjects had neutralizing antibodies against YF in levels considered protective. Comparing the results obtained with those of the survey conducted in 1972/73 epidemic, it appears

that there was great progress in vaccination coverage against YF. An association was observed between age of surveyed and immunity against the YFV, the older the individual the greater was the titration of neutralizing antibodies against YF found, probably due to multiple exposures and / or vaccinations. We did not find an association between antibody titer and those related to other personal data, residence, occupation, clinical and epidemiological history.

Key Words: Yellow Fever, Clinic-Epidemiological Survey, Serological Screening, Goiás, Plaque Reduction Neutralization Test (PRNT)

1. INTRODUÇÃO



Fonte: Reprodução de tela de José Aparicio (1773-1838).

The Yellow Fever Epidemic in Valencia.

1. INTRODUÇÃO

A febre amarela (FA) ocorre nas regiões tropicais úmidas da África e das Américas. Na África, onde tem maior distribuição, é endêmica em 34 países. Nas Américas, a virose atualmente ocorre entre os paralelos 12, Norte e Sul, e do Atlântico ao Pacífico, notadamente na Amazônia e pré-Amazônia, ausentando-se nas áreas costeiras.

A doença ainda não emergiu na Ásia, e a vacinação para viajantes é necessária neste continente. Porém a Ásia é considerada vulnerável a futura introdução do vírus, devido à presença de uma grande população humana susceptível e do vetor urbano, *Aedes aegypti*, além dos vetores silvestres. Possíveis explicações para a ausência da doença na Ásia incluem a proteção cruzada provida pela dengue hiperendêmica, baixa competência vetorial da população local de *Aedes aegypti*, e ocorrência de FA em áreas remotas sem fluxo de viajantes (Monath 2001).

A doença é uma antropozoonose de elevada gravidade e letalidade nos locais de ocorrência, porém é prevenível por vacina. A vacina, além de recomendada para moradores de áreas endêmicas, também é indicada para viajantes não imunes que se dirigem às áreas de risco, ou para viajantes oriundos de áreas de risco (Figura 01). A recomendação de vacina objetiva evitar novos casos da doença, e prevenir a importação do vírus da febre amarela (VFA) para países onde não há casos da doença, mas há presença de mosquitos potenciais vetores e de primatas não-humanos susceptíveis (OMS 2011a).

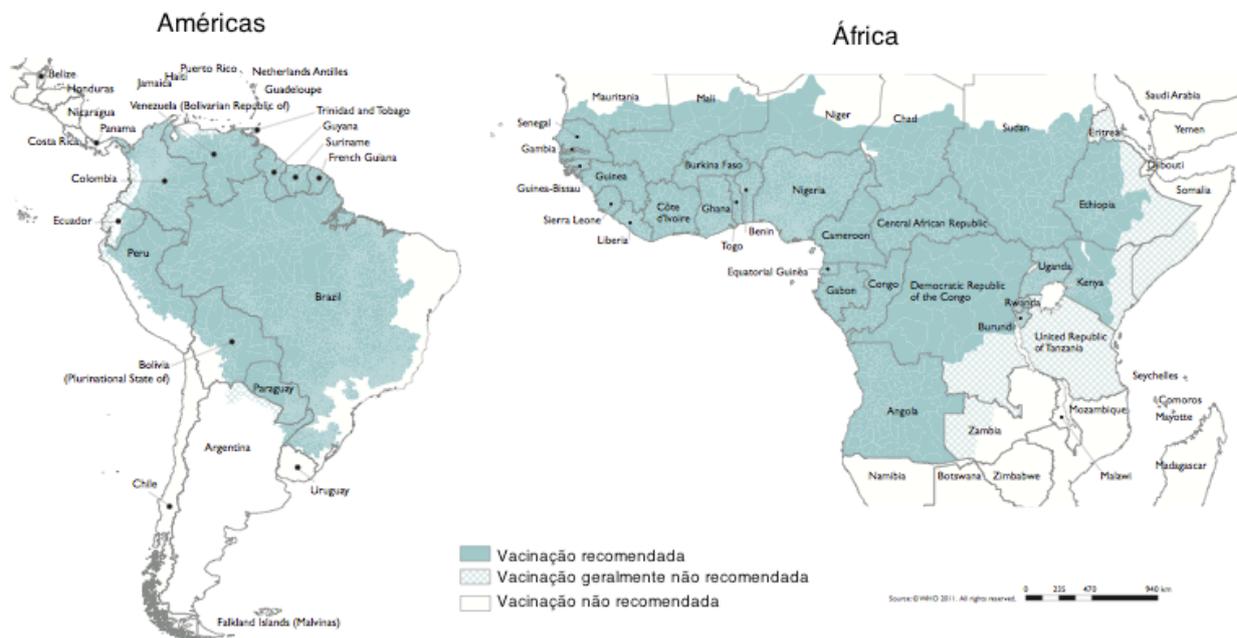


Figura 01. Recomendações para vacinação contra FA nas Américas e África, 2010. Fonte: OMS (Adaptado).

Epidemiologicamente existem duas modalidades da doença: a FA urbana e a FA silvestre. Etiológica, clínica, imunológica e fisiopatologicamente são idênticas (Tauil, Santos & Moraes 2006). Contudo, na FA urbana, os seres humanos servem de hospedeiros e a doença é transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti*. Já a FA silvestre ocorre em florestas tropicais, onde macacos infectados constituem os principais hospedeiros e fontes de infecção para diversos mosquitos silvestres capazes de infectar seres humanos que adentram os ambientes de floresta. Na África, existe também um chamado ciclo intermediário, quando mosquitos infectam tanto humanos quanto macacos, produzindo pequenas epidemias em vilas rurais (OMS 2011b).

A FA silvestre atinge mais frequentemente indivíduos do sexo masculino, especialmente os maiores de 15 anos, grupo de maior exposição profissional relacionada à aproximação e penetração em ambientes selváticos. Com relação aos grupos de risco, profissionais ligados às

atividades agrícolas ocupam o primeiro lugar com 58,7% do total, enquanto que 26,2% ocorrem em pessoas que praticam turismo ecológico, identificado como prática de risco para a aquisição da doença no surto de 2000/2001 (Brasil, MS 2005).

No Brasil, a doença tem caráter sazonal, ocorrendo com maior frequência entre os meses quentes e chuvosos de janeiro a abril, quando fatores climáticos propiciam o aumento da densidade vetorial (Brasil, MS 2005; Tauil, Santos & Moraes 2005 e 2006). O espaço geográfico em que ocorre o ciclo silvestre é formado por florestas e os vetores e reservatórios do VFA são insetos silvestres, principalmente dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes*. Os hospedeiros vertebrados são representados principalmente por primatas não-humanos, de susceptibilidade variável. Existem evidências sorológicas que outros animais possam servir como hospedeiros, marsupiais arbóreos (gambá), roedores, porco espinho, morcegos e preguiças. A vigilância de óbitos por FA em macacos permite a detecção precoce da circulação do VFA antes mesmo da ocorrência de casos humanos, possibilitando a adoção de medidas para evitar a doença na população (Brasil, MS 2005).

O caráter de periodicidade dos surtos de FA em média a cada sete anos vem sendo registrado desde a colonização da América. Herrera, o historiador da conquista do México, relata que os nativos das Antilhas “sabiam da volta provável das epidemias amarílicas e por isso, com a esperança de evitar a enfermidade trocavam de residência a cada 8 anos” (Franco 1969). Vianna, em 1893, também fez referência a um período cíclico de 7 anos, ao se referir à doença urbana que ocorria à época na Bahia (Franco 1969). Mais recentemente, o fenômeno também foi relatado no Panamá e na África (Kastner *et al* 1976). No entanto, nos dias atuais, há demonstração de que os surtos passaram a ser menos espaçados e a periodicidade de sete anos vem sendo contestada. O espaçamento dos surtos e, conseqüentemente, a periodicidade da doença pode ser explicada

pelo aumento cíclico da população de primatas não-humanos susceptíveis e, conseqüentemente, aumento cíclico da circulação viral (Tauil, Santos & Moraes 2005 e 2006).

Embora seja uma doença de notificação compulsória internacional, objeto de vigilância da Organização Mundial da Saúde (OMS), na maioria dos países onde a FA é endêmica, a vigilância epidemiológica é realizada de modo passivo. Como resultado, há uma subnotificação de casos moderados e leves, inclusive de formas graves não diagnosticadas ou que não tiveram acesso ao serviço médico. A FA é uma doença de difícil diagnóstico fora de surtos ou epidemias, sobretudo nos casos sem ocorrência de manifestações hemorrágicas e de insuficiência renal (Netto 1991).

Ademais, como cerca de 90% dos casos de FA ocorrem nas formas clínicas classificadas como assintomáticas, leves e moderadas, e somente 10% manifestam-se na forma grave associada à elevada letalidade (Figura 02), enorme subnotificação caracteriza o iceberg da FA (Vasconcelos 2003).

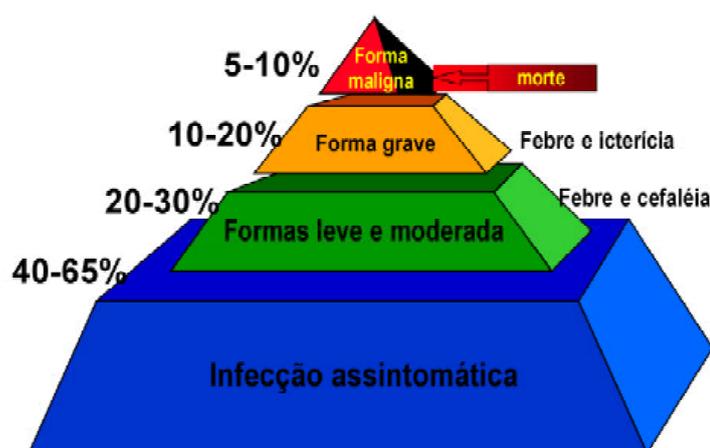


Figura 02. O *iceberg* da FA. Distribuição das formas clínicas.

Fonte: Vasconcelos 2003.

Na FA o período de incubação médio em seres humanos é de três a seis dias, podendo chegar a dez (Tauil, Santos & Moraes 2005 e 2006). Seu início é abrupto, com febre alta e vômitos, configurando um quadro infeccioso agudo com participação digestiva alta. Quase sempre há declínio do quadro infeccioso entre o segundo e o terceiro dia, podendo a doença evoluir para a cura ou ocorrer recrudescência após um ou dois dias de relativa melhora clínica, acompanhada de manifestações tóxicas e icterícia (Fraga 1942, Netto 1991).

1.1 A Febre Amarela no Brasil

Inicialmente conhecida em sua variante urbana da doença, a FA representou uma enorme ameaça à saúde no Brasil durante anos, e ainda o é atualmente.

A primeira epidemia conhecida no Brasil ocorreu em 1685, em Recife (Fraga 1942). Existe uma versão de que a nau francesa “Oriflamme” procedente do Golfo do Sião (Ásia) foi a causadora, mas é uma versão inexata, pois esta chegou apenas em 1690. Ainda assim a doença ficou conhecida como “mal de Sião”, embora desconhecida no Sião (Franco 1969, Staples & Monath 2008).

Foi devida a essa epidemia de 1685 que surgiu a Primeira Campanha Profilática no Brasil, a primeira campanha sanitária posta em prática, oficialmente, no Novo Continente. Constituiu-se de uma lista de providências a serem tomadas para a prevenção da doença, feita pelo médico português Ferreyra da Rosa, que viajou para o Brasil após ter tomado conhecimento da epidemia (Franco 1969, Cox 1996). Entre as recomendações da época para a prevenção da moléstia estavam a purificação do ar por meio de fogueiras com ervas cheirosas distribuídas por todas as ruas, estrondos de artilharia (“porque a violência do fogo é uma fera

faminta, avidíssima e explicável que tôdas as coisas desfaz”), purificação das casas, limpeza das ruas, limpeza de roupas e colchões, isolamento de doentes, enterro dos mortos apenas com o atestado de óbito e a instituição da polícia sanitária dos portos. Foi também Ferreyra da Rosa, que escreveu o primeiro livro no Brasil sobre a doença, descrevendo causas, sintomas, tratamento e profilaxia (Franco 1969).

Em 1685, a doença surgiu também na Bahia. Motivada pelas epidemias de Pernambuco e da Bahia, foi criada uma ordem, pela qual não se permitia o desembarque de pessoa alguma no Reino antes da visita das autoridades sanitárias ao navio, a quem se fazia “constar o atestado de saúde com que ficavam as Capitânicas de que vêm as ditas frotas”.

A FA, deixando de se apresentar em epidemias, foi relegada a um plano secundário e deixou de ter importância durante mais de um século.

Mas, em setembro de 1849, chegou a Salvador – BA o navio americano *Brazil*, porcedente de *New Orleans*, onde grassava a FA, havendo escalado em Havana, porto também afetado. Como apresentou carta de saúde limpa, embora houvesse perdido na viagem dois homens vitimados pela FA, foi logo admitido à livre prática pelas autoridades marítimas locais. Houve apenas um protesto da população, porém tardio.

No século XVIII o Brasil era um cenário propício para epidemia. Durante os anos de 1849 e 1861 a doença se propagou do norte ao sul do país, eclodindo em quase todas as Províncias do Império e levando-lhes a desolação e o luto. Numerosas foram as vítimas da moléstia à época. Na sua propagação invadiu primeiramente os portos marítimos, seguindo, com raras exceções, o caminho da navegação marítima.

Na ocasião da epidemia no Rio de Janeiro, foi empreitada uma segunda campanha contra FA organizada no Brasil. Após 159 anos da

primeira campanha, poucos foram os progressos nos conhecimentos médicos sobre a doença, posto que, em vários pontos, esta segunda campanha se assemelhou à primeira, dirigida por Ferreyra da Rosa em Recife (Franco 1969, Guimarães 1974).

Não sendo conhecida a transmissão da doença pelo mosquito, a FA era um verdadeiro enigma para os médicos e para a saúde pública. Os profissionais de saúde da época recorriam desesperadamente a todas as modalidades possíveis de tratamento. Evidentemente, não havia uniformidade terapêutica, e medicações aconselhadas por um médico eram contra-indicadas por outro. Eram utilizadas sangrias, bebidas, opiáceos, sulfato de quinina, ou até a tríade “vomitório, suador e purgativo”.

Amainado o surto inicial em 1850, as autoridades sanitárias convenceram-se da necessidade de aperfeiçoar o registro de óbitos. Foi então organizado o primeiro Serviço de Estatística Demográfica da América do Sul. Entre 1850 e 1877 foram registrados 58.063 óbitos por FA no Rio de Janeiro. Tomando como base a mortalidade nesta cidade, pode-se avaliar a extensão desta doença pelo resto do país. À época, o Brasil foi considerado a pátria da FA, e em outros países nomes como “Febre do Rio de Janeiro” e “Mal do Brasil” passaram a ser considerados sinônimos da moléstia. O Brasil ficou conhecido como disseminador da doença (Franco 1969, Guimarães 1974).

Nos anos subsequentes, numerosas epidemias de FA foram assinaladas em diversos pontos do país. No início do século XX a cidade do Rio de Janeiro crescia vertiginosamente, e durante o primeiro trimestre de 1928 surtos amarílicos haviam eclodido nos estados de Pernambuco, Sergipe e Bahia. Foi uma questão de tempo até novos casos aparecerem no Rio de Janeiro (Franco 1969, Löwy 1998).

O início do século XX foi marcado por descobertas promissoras sobre a FA. Em 1901 Walter Reed, chefe de uma Comissão de Saúde do Exército Americano em Cuba, com a ajuda de Finlay, um médico cubano, conseguiu comprovar a transmissão vetorial pelo mosquito (Cox 1996; Tauil, Santos & Moraes 2005).

A partir das informações obtidas pela equipe de Reed, William Crawford Gorgas, médico-general do exército americano, iniciou campanhas de controle do mosquito em Havana. Impedia o acesso do mosquito a recipientes com água, colocava óleo em reservatórios de água, queimava piretro e isolava doentes. Após estas medidas o número de mortes pela FA em Cuba caiu vertiginosamente. Essas medidas foram multiplicadas mundialmente, inclusive no Brasil (Cox 1996).

Neste período, Henrique Aragão preparou uma vacina antiamarilica no Instituto Oswaldo Cruz. Tal vacina foi aplicada em 25.000 pessoas, porém os resultados não foram satisfatórios (Aragão 1986).

Devido ao sério problema de saúde pública representado pela FA no século XIX e primeiras décadas do século XX no Brasil, houve mobilização do Governo Federal que empreendeu uma intensa campanha de erradicação iniciada no Rio de Janeiro sob o comando de Oswaldo Cruz. Essa verdadeira cruzada antiamarilica foi paulatinamente estendida a outras cidades até que em 1942 pôde-se afirmar que a transmissão urbana da arbovirose estava erradicada do país (Franco 1969; Brasil, MS 1999). Essa campanha consistia no controle dos casos da doença e na erradicação do vetor implicado na doença, *Aedes aegypti*.

Em 1955, *Aedes aegypti* foi considerado erradicado do Brasil. Posteriormente, este vetor foi reintroduzido no final da década de 60 (1967) nos estados do Pará e Maranhão. Mas, em apenas dois anos, ele é considerado novamente erradicado nesses estados. Contudo, em 1976,

Aedes aegypti foi novamente encontrado no Brasil, desta vez na Bahia, em Salvador. A partir daí, a despeito das tentativas de erradicação, é observada a re-infestação progressiva de vários estados brasileiros, que persiste até os dias de hoje (Brasil, MS 2001a; Tauil, Santos & Moraes 2005 e 2006).

Apesar de nacionalmente erradicada a FA urbana em 1942, existe no Brasil uma vasta área enzoótica de FA, e periodicamente o VFA incursiona por diversos estados, provocando epizootias e epidemias de FA silvestre (Brasil, MS 2005).

No Brasil, a FA silvestre foi observada pela primeira vez em 1898, por Adolpho Lutz no interior do estado de São Paulo. Emílio Ribas também descreveu uma epidemia ocorrida em 1899, no interior de São Paulo (Franco 1969, Guimarães 1974). Mas, foi por ocasião de uma epidemia ocorrida no Vale do Canaã, no estado do Espírito Santo, onde apesar de inúmeras pesquisas, não foi encontrado o vetor *Aedes aegypti*, que o Dr. Fred L. Soper utilizou o nome FA rural sem *Aedes aegypti*. Mais tarde, em 1932, após compreender a sua importância epidemiológica, Soper deu-lhe o nome de silvestre e a definiu como sendo a “febre amarela que se encontra em zonas rurais, silvestres e fluviais, sem o concurso de *Aedes aegypti*” (Franco 1969, Guimarães 1974).

A identificação da FA silvestre como apresentação comum da doença e não como modalidade excepcional veio a determinar novos rumos na profilaxia da doença, dada a percepção imediata da impossibilidade da erradicação dos vetores silvestres, logo, de sua erradicação das florestas.

No entanto, em 1930, Max Theiler (Figura 03), Lloyd e Ricci, da Fundação Rockefeller em Nova Iorque, realizaram uma descoberta fundamental para o desenvolvimento de uma vacina contra o VFA: adaptaram o vírus, isolado em 1927 por Adrian Stokes, na África Ocidental Francesa, de um homem doente em Gana, conhecido como Asibi, através

de passagens intracerebrais sucessivas em ratos e em culturas celulares. Este vírus, que havia perdido quase inteiramente o viscerotropismo foi conhecido como 17E (Franco 1969, Cox 1996, Staples & Monath 2008).



Figura 03. Max Theiler (1899 – 1972). Recebeu o Prêmio Nobel de Medicina em 1951 pelas descobertas em FA. Foto: Prêmio Nobel

Por meio desta descoberta foi possível ampliar as perspectivas científicas, possibilitando, dentre outros, a obtenção de testes para neutralizar anticorpos para o diagnóstico sorológico, para verificar a distribuição demográfica do vírus e para identificar os diversos tipos de hospedeiros. Este vírus foi depois abandonado pelo fato de ter sido encontrado o 17D, que pode ser aplicado sem soro. O vírus atenuado 17D é utilizado desde 1937 na vacinação anti-amarela no Brasil (Franco 1969, Cox 1996, Staples & Monath 2008).

O advento da vacina específica trouxe a esperança de que a doença poderia ser controlada mediante a vacinação dos indivíduos expostos (Brasil, MS 2005). Seguindo esse pensamento, desde 1988 a vacina foi inserida em programas de imunização de crianças e adultos pela OMS e pela Organização Pan-Americana de Saúde e, assim, uma ampla cobertura vacinal foi obtida, e que ainda está em expansão em países das Américas e parte da África.

Em relação à arbovirose amarílica, o Brasil tem sido dividido em áreas epidemiológicas, que variam de acordo com o risco de aparecimento de casos. As regiões Norte, Centro-Oeste e o estado do Maranhão compõem a área endêmica e enzoótica. Na área epizootica ou de transição, formada por parte das regiões oeste do Piauí, Bahia, Minas Gerais, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul, ondas de epizootias têm provocado surtos na população humana. As regiões central e leste desses estados, bem como os demais estados da Federação localizados na região costeira, são considerados indenes ou livres da enfermidade. Mais recentemente, após a ocorrência de epidemias em Minas Gerais, em 2003, e São Paulo e Rio Grande do Sul, em 2008/09, foram redefinidas as áreas de risco para FA no País (Kastner *et al* 1976, Brasil, MS 1999, Luz & Mendes 2009, Brasil, MS 2009a).

Atualmente, as áreas de risco da FA compreendem a zona rural da Região Norte, Centro-Oeste, estado do Maranhão; além de parte dos estados do Piauí, Bahia, Minas Gerais, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul.

Desta forma, a geografia da doença no Brasil também vem sendo modificada. Antes concentrada nas regiões Amazônica e Pré-Amazônica, a FA tem avançado para áreas consideradas livres da circulação do vírus, como o Rio Grande do Sul e o Sudoeste de São Paulo, aumentando a importância da doença no Brasil (Figura 04) (Luz & Mendes 2009).



Figura 04. Áreas de risco para FA no Brasil, 1998 a 2008.

Fonte: SVS/MS (Adaptado)

De 1930 a 1974 foram registrados 2.091 casos da doença, sendo 332 da forma urbana e 1.759 da forma silvestre (Brasil, MS 1980). Nas últimas três décadas foram sistematicamente registrados casos de FA no Brasil, todos com transmissão silvestre (Figura 05). Nota-se que apesar do número anual de casos notificados raramente exceder 40 notificações, a letalidade é elevada (Vasconcelos 2002).

Há um temor generalizado de que a doença volte a se urbanizar, considerando-se que atualmente em todos os estados da Federação tem sido detectada a presença do vetor urbano, *Aedes aegypti*, igualmente vetor do vírus da Dengue, que tem causado preocupantes surtos desta virose (Brasil, MS 2005).

Desde 1937, quando surgiu a vacina com a cepa viral 17D, a vacinação anti-amarílica foi introduzida no Brasil. Até 1990, a imunização contra FA era realizada em massa na área endêmica a cada cinco anos por equipes da SUCAM. Em 1994, a responsabilidade passou a ser do Programa Nacional de Imunização (PNI), tendo sido introduzida no Programa Ampliado de Imunização em 1998. Nos anos de 1998, 1999 e 2000, foram vacinadas 12 milhões, 16 milhões e 21,6 milhões de pessoas, respectivamente, contra a FA no Brasil (Brasil, MS 2001a), totalizando cerca de 50 milhões, especialmente nas regiões Centro-Oeste e Sudeste do País (Vasconcelos *et al* 2001).

No Brasil a vacinação contra a doença é adotada na rotina para toda a população residente nas áreas de risco e para os viajantes para essas áreas, a partir de nove meses de idade. Nessas áreas (Figura 04), recomenda-se manter elevadas as taxas de cobertura vacinal, intensificando a vigilância de epizootias de primatas como alerta de risco (Brasil, MS 2009b).

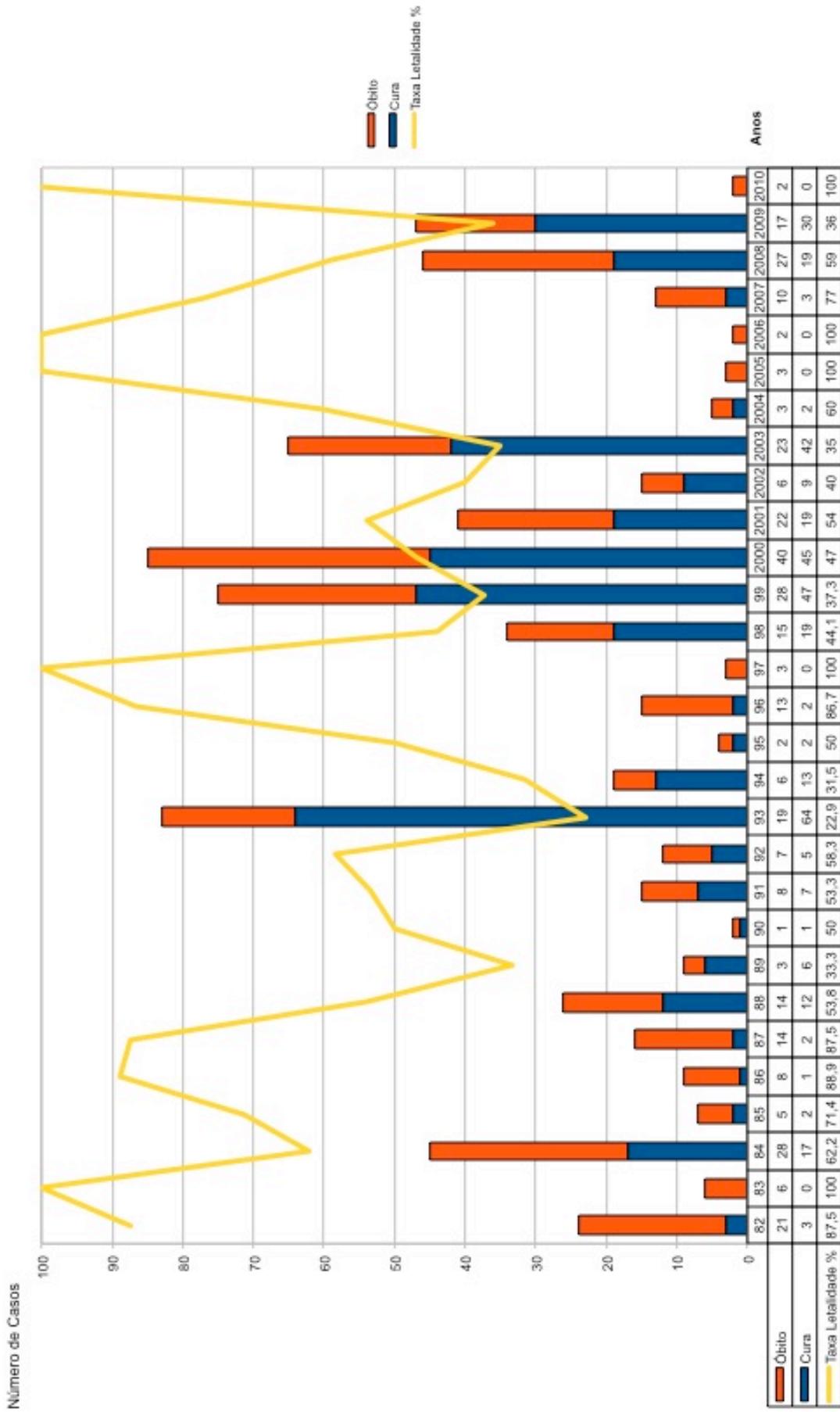


Figura 05. Casos, óbitos e letalidade por FA no Brasil, 1982 a 2010.

Fonte: Brasil, SVS/MS (Adaptado).

Apesar de altamente imunogênica e com ampla indicação, a vacina com o vírus vivo atenuado 17D pode causar, além da anafilaxia, eventos adversos viscerotrópicos e neurotrópicos. A doença viscerotrópica é uma infecção fulminante causada pelo vírus vacinal em fígado e outros órgãos, que lembra a FA naturalmente adquirida. A doença neurotrópica decorre da invasão cerebral pelo vírus vacinal replicante (Monath *et al* 2011). Devido a casos de doença vacinais, a vacinação sistemática da população chegou a ser abandonada em alguns estados (Vasconcelos 2003).

Assim, o uso de uma vacina inativada poderia prevenir eventos adversos e aumentar a cobertura vacinal (até em níveis globais), pois poderia ser usada até em pessoas com contra-indicação ao uso atual: idosos, imunossuprimidos, timentomizados, crianças abaixo de nove meses de idade, grávidas e lactantes. O uso de vacinas de cultura celular ou de outros substratos também seria de interesse para reduzir os riscos de reação alérgica, uma vez que não contém alérgenos comuns como proteínas de ovo e gelatina, presentes na vacina atual (Hayes 2010, Monath *et al* 2011). Recentemente, foi veiculada notícia de que o Instituto Bio-Manguinhos desenvolverá a primeira vacina produzida a partir de uma planta, ou seja, sem o uso de vírus atenuado (Bio-Manguinhos/Fiocruz 2011).

1.2 A Febre Amarela no Estado de Goiás

Goiás, um dos 26 estados brasileiros, está situado na região Centro-Oeste do País ocupando uma área de 340.086km². Sétimo estado em extensão territorial, possui 246 municípios e uma população de 6.003.788 habitantes, de acordo com o Censo 2010 do IBGE (Brasil, IBGE 2010, Brasil, SEGPLAN 2011). Em 1988, houve uma diminuição considerável em sua extensão territorial, quando o estado de Tocantins foi criado, desmembrando-se da parte do norte do estado.

No estado de Goiás, existem relatos de FA silvestre desde 1935, com manifestações periódicas em 1935, 1945, 1950, 1957, 1964, 1972–1973, 1980, 1988, 2000, e 2007–2008 (Franco 1969, Pinheiro *et al* 1978, Vasconcelos *et al*, 2001, Vasconcelos 2002 e 2003, Brasil, MS 2009b).

Sobre as primeiras epidemias não há estatísticas exatas de morbidade e mortalidade, mas nas últimas três décadas essa situação mudou, com o registro sistemático de casos de FA no Brasil. Ainda, de acordo com dados levantados por Guimarães, no período de 1932 a 1974 o obituário oficial de FA silvestre no estado de Goiás atingiu 250 casos (Guimarães 1974). Comparando-se os dados obtidos, percebe-se que o estado goiano é responsável por uma parcela significativa de casos brasileiros, exemplificando, nos anos 70 foi o estado que mais registrou casos no país (Vasconcelos 2002).

A epidemia de 1972/73 ocorreu entre outubro de 1972 e fevereiro de 1973. Durante essa epidemia de FA silvestre foram registrados oficialmente 71 casos e 44 óbitos, espalhados por 36 municípios (Brasil, MS 1999).

Um inquérito sorológico realizado antes do início da epidemia, em setembro de 1972, já havia constatado que população do estado de Goiás se encontrava sem defesa imune contra a FA e exposta ao risco da infecção. Neste estudo constatou-se apenas dois casos positivos (4,9%) (titulação $\geq 1/10$) dentre 41 indivíduos na prova sorológica de inibição da hemaglutinação (Guimarães 1974). Após o início da epidemia de 1972/73 o Instituto Evandro Chagas (IEC) em Belém, Pará, também empreendeu estudos; virológicos, sorológicos, histopatológicos e epidemiológicos na área. De acordo com estes estudos, casos de FA ocorreram em 30 municípios de Goiás e em um de Minas Gerais, sendo de 32% a taxa de letalidade dos doentes internados no Hospital Osvaldo Cruz¹ em Goiânia,

1 - Em 1977 ocorreu a união do Hospital Osvaldo Cruz com o Hospital Pênfigo, ambos em Goiânia, Goiás. Dessa união foi fundado o Hospital de Doenças Tropicais de Goiânia, que existe atualmente. Fonte: Secretaria da Saúde do Estado de Goiás, disponível em <<http://www.saude.go.gov.br/index.php?idEditoria=4411>> [28 fevereiro 2012]

Goiás, local que concentrou maior número de internações devido a FA (Guimarães 1974, Pinheiro *et al* 1978). As investigações sorológicas abrangeram o exame do sangue de 1.201 voluntários habitantes das zonas rural e urbana de oito municípios de Goiás. Destes, somente 13% referiram vacinação antiamarilica prévia. A prova sorológica de inibição da hemaglutinação realizada nestes soros mostrou que apenas 93 tinham anticorpos para FA em titulação $\geq 1/10$ (Guimarães 1974, Pinheiro *et al* 1978).

Visando obter informações mais fidedignas sobre os aspectos clínico-epidemiológicos desta epidemia, o Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília (NMT – UnB) promoveu um inquérito sorológico, na vigência da epidemia, na área rural de 19 municípios aglomerados em torno do Distrito Federal (Figura 06).

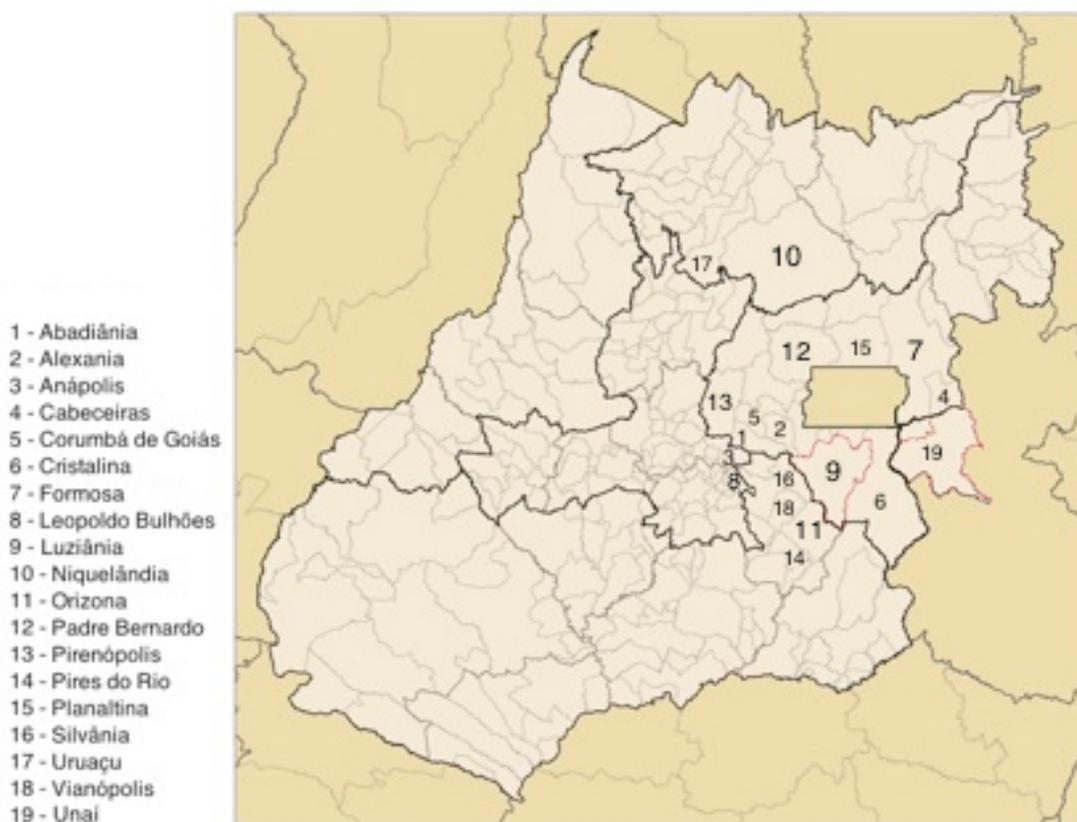


Figura 06. Municípios em torno do DF onde foi realizado o inquérito sorológico de 1972/73. Fonte: Santos 1977.

Esse inquérito permitiu um levantamento mais extenso dos casos ocorridos na região, revelando uma frequência muito mais elevada de casos (295) e de óbitos (91), do que a registrada oficialmente, 71 e 44 casos respectivamente. Além de demonstrar que alguns casos ocorridos na área silvestre não foram notificados, permitiu também conhecer o número de casos leves e moderados na área estudada e comprovar-se que grande parte da população se encontrava sem defesa imune contra a arbovirose e exposta ao risco de infecção (Santos 1977, Pinheiro *et al* 1978).

Quase 40 anos depois, o presente projeto pretende visitar as comunidades rurais que foram afetadas no Município de Luziânia, município com maior número de casos na epidemia de 1972/73 e situado em plena área endêmica. A pesquisa objetiva um estudo de reavaliação sorológica a fim de se verificar o grau de proteção imunológica atual da população para inferir-se o nível de cobertura vacinal e a real proteção proporcionada a uma população exposta ao risco da doença.

2. JUSTIFICATIVA



Fonte: Fiocruz

Capa do livro Febre Amarela: A Doença e a Vacina, uma História Inacabada (Jaime Larry Benchimol-coordenador. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2001).

2. JUSTIFICATIVA

Apesar dos números oficiais expressivos da cobertura vacinal contra FA, acredita-se que residentes de áreas urbanas e com acesso aos serviços de saúde são frequentemente revacinados, enquanto que persistentes bolsões de residentes em áreas rurais longínquas voluntariamente se privam ou não tem acesso a esta ação básica de saúde, mesmo com as equipes móveis de vacinação. Além deste, existem outros grupos que se tornam alvos difíceis do programa de imunização como viajantes, migrantes e turistas, os quais devem ser abordados por estratégias específicas de vacinação (Brasil, MS 2001a).

Contraditoriamente, os moradores de áreas rurais e turistas não vacinados são os grupos que mais se expõem ao risco de contrair a FA silvestre, seja por estarem inseridos diariamente em ambiente de risco, ou por não terem percepção e nem valorizarem o risco de sua condição de não-vacinados, e por isto mesmo não buscam voluntariamente a vacinação (Brasil, MS 2001a).

Dessa forma, a cobertura vacinal, por mais expressiva que seja, não tem impedido o aparecimento de novos surtos. Essa pequena falha nas campanhas de vacinação é talvez o principal fator determinante dos surtos ao manter um número considerável de indivíduos sem a necessária proteção imunológica.

A investigação ativa do nível de proteção imune das populações expostas seria de capital importância e mais fidedigna no sentido de desencadear uma pronta contra-resposta efetiva que contribua para a prevenção de novos surtos. A realização de provas sorológicas populacionais representaria uma importante ferramenta para a previsão de

epidemias. Quando revelam alto nível de positividade, podem significar uma cobertura vacinal efetiva ou a ocorrência de surtos com quadros principalmente subclínicos, e a circulação do vírus na população; com níveis de positividade baixos, indicam a susceptibilidade da população a surtos epidêmicos (Guimarães 1974).

Segundo Pinheiro e colaboradores, além da vacinação sistemática das populações residentes em áreas de risco e de viajantes para estes locais, seria desejável que se fizessem avaliações periódicas da imunidade anti-amarílica de amostras das populações em questão (Pinheiro *et al* 1981).

Por outro lado, a incidência real da FAS no Brasil, é desconhecida principalmente porque muitos casos não são diagnosticados e nem notificados. São várias as causas da sub-notificação: (a) ocorrência da doença em áreas muito distantes dos serviços de saúde; (b) desconhecimento da doença por parte dos profissionais de saúde, levando a um baixo índice de suspeição; (c) dificuldade de diagnóstico diferencial com outras doenças, especialmente no início do surto, quando a alta taxa de letalidade ainda não é evidente; (d) dificuldade de acesso ao diagnóstico laboratorial específico; e (e) carência de informações sobre a doença e pouca divulgação junto a comunidade (Brasil, MS 1999).

Inquéritos clínico-epidemiológicos e sorológicos em avaliações de campo também permitiriam a obtenção da taxa de incidência mais realista, além de dados mais confiáveis sobre a morbidade e a mortalidade da doença. No Brasil, estudos soro-epidemiológicos estimaram que para cada caso de FA notificado existam mais de 10 casos não notificados (Brasil, MS 1980).

Luziânia é o quinto município mais populoso do estado de Goiás e faz parte da Região Integrada de Desenvolvimento (RIDE) do DF. Tem uma

população residente de 174.531 pessoas, das quais 162.807 vivem na área urbana e 11.724 na área rural (Brasil, IBGE 2010).

Por ser o município com maior número de casos na epidemia de 1972/73, estar situado em plena área endêmica, fazer parte de uma área turística e ter uma população rural de mais de 11.000 pessoas continuamente exposta ao risco, Luziânia foi o município escolhido como base para esse estudo.

O presente trabalho objetiva conhecer o nível atual de proteção imunológica de uma amostra da população da área rural de Luziânia, comparando-se os resultados alcançados nesta avaliação, 38 anos após, com o estudo realizado na década de 1970. Desta forma espera-se que os resultados obtidos permitam uma avaliação do progresso do nível da imunidade protetora contra FA na população desta região.

3. OBJETIVOS



Foto: Arquivo Pessoal

Barragem de Corumbá IV,
localizada na area rural de Luziânia,
Goiás.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar o nível atual de proteção imunológica contra o VFA de uma população exposta na área rural do município de Luziânia - GO, por meio de inquérito sorológico.

3.2 Específicos

1. Comparar os resultados obtidos em 2010 com aqueles do inquérito realizado há 38 anos, por ocasião da epidemia de 1972/73.
2. Verificar a associação das variáveis de dados pessoais, de residência, ocupação, antecedentes epidemiológicos e clínicos, com a imunidade protetora contra o VFA.

4. PACIENTES E MÉTODOS



Foto: Arquivo Pessoal

Dra. Eliana Vieira Pinto Silva, Responsável pelo Laboratório de Cultivo Celular da Seção de Arbovirologia e Febres Hemorrágicas do Instituto Evandro Chagas, durante preparação do Teste de Neutralização por Redução em Placas (PRNT) em cabine de segurança biológica.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Delineamento do Estudo.

Estudo do tipo descritivo seccional, cujos dados obtidos foram comparados com outro estudo descritivo seccional, realizado no mesmo município há 38 anos. Foi realizado também um estudo do tipo analítico, transversal, para verificar a eventual associação de variáveis de dados pessoais, de residência, ocupação, antecedentes epidemiológicos e clínicos, com a imunidade protetora contra o VFA.

Foram incluídos todos os moradores da área rural de Luziânia visitada e que aceitaram participar da pesquisa.

Foram procurados os membros das famílias (e seus descendentes) atingidas durante a epidemia de 1972/73 no município de Luziânia, mas poucas foram as famílias encontradas e revisitadas.

Foram excluídas todas as pessoas que se negaram a participar do projeto, seja por não concordar em responder ao questionário e/ou em doar a amostra de sangue necessária para análise.

4.2 Local do Estudo

O trabalho foi realizado na área rural do município de Luziânia, no estado de Goiás, situado na região Centro Oeste do Brasil. O município tem uma área de 3.961,536 km², e a cidade de Luziânia fica a aproximadamente 200km de distância de Goiânia e a 60km de Brasília (Brasil, SEGPLAN 2011).

Localiza-se no Planalto Central Brasileiro, com uma altitude média de 930m, e clima tropical úmido e tropical de altitude. Há duas estações bem definidas: chuvosa, de outubro a abril, e seca, de maio a setembro. A média térmica é de 23 °C, sendo as temperaturas mais altas registradas entre setembro e outubro, e as máximas podendo chegar a até 39 °C. As temperaturas mais baixas, por sua vez, são registradas entre maio e julho, podendo chegar a até 4 °C. A distribuição pluviométrica apresenta valores superiores a 200mm mensais entre dezembro e janeiro, e de 200 a 50mm entre fevereiro e abril (Brasil, Prefeitura Municipal de Luziânia-GO 2011).

O município é banhado pelos rios Corumbá, São Bartolomeu, Descoberto, Piracanjuba e Areia e possui diversos ribeirões e córregos que fazem parte da bacia do Paraná. A Barragem de Corumbá que fica na região de Luziânia, inaugurada em fevereiro de 2006, tem importante papel na geração de energia elétrica para a região vizinha e Distrito Federal (Brasil, Prefeitura Municipal de Luziânia-GO 2011).

A vegetação é típica do cerrado, com arbustos e árvores de galhos retorcidos de folhas e casca grossas, com raízes profundas. São comuns as matas ciliares, vegetação que ocorre nas margens de rios e mananciais hídricos. No cerrado brasileiro, a mata ciliar é conhecida como mata de galeria, e é composta por árvores de cerca 15 – 20m de altura espaçadas de tal forma que a luz solar atinge o solo. Tais matas são cercadas de áreas de agricultura e pastagem. A expansão da agropecuária tem causado graves prejuízos ao cerrado goiano, a vegetação típica é cada vez mais incomum e as matas ciliares estão sendo destruídas, as reservas permanentes sendo desmatadas, para ceder cada vez mais espaço para o gado bovino e as plantações (Pinheiro *et al* 1981, Brasil, Prefeitura Municipal de Luziânia-GO 2011).

A fauna selvagem em Goiás é rica, com animais de variadas espécies. Nas matas existem onças, tamanduás, macacos e animais típicos

do cerrado, como a ema e a seriema (Brasil, Prefeitura Municipal de Luziânia-GO 2011). Porém, nas matas ciliares do cerrado são encontradas poucas espécies de primatas, sendo as principais: da família *Callitrichidae* (saguís), *Callithrix penicillata jordani*; da família *Cebidae*, *Cebus apell libidinosus* (macaco-prego); e da família *Atelidae*, sub-família *Alouattinae*, *Alouatta caraya* (guariba) (Deane & Ferreira Neto 1973, Henriques & Cavalcante 2004).

Nas Américas os mosquitos dos gêneros *Haemagogus* (*Haemagogus janthinomys*, *Haemagogus albomaculatus*, *Haemagogus leucocelaenus*, etc.) e *Sabethes* (*Sabethes chloropterus*, *Sabethes soperi*, *Sabethes cyaneus*, etc.) constituem os transmissores da febre amarela silvestre, sendo o *Haemagogus janthinomys* o principal. Num estudo conduzido nos municípios de Jaraguari, Campo Grande e Sidrolândia, localizados no estado do Mato Grosso do Sul, com vegetação semelhante à da área estudada nesta tese, foram encontrados os seguintes transmissores potenciais do VFA, em ordem decrescente de densidade: *Aedes scapularis*, *Sabethes chloropterus*, *Haemagogus janthinomys*, *Hg. leucocelaenus*, *Sa. soperi* e *Hg. spegazinii* (DÉGALLIER *et al*, 1992; VASCONCELOS, 2003). São essas as espécies provavelmente encontradas na área estudada.

4.3. Inquérito Clínico-Epidemiológico do Surto de Febre Amarela de 1972/73

A pesquisa de campo em 1972/73 abrangeu 19 municípios aglomerados em torno do Distrito Federal (Figura 07), incluindo 18 municípios do estado de Goiás e um de Minas Gerais (Unaí). A área total estudada correspondeu a 76.558km² e, naquela época, a uma população de 471.133 habitantes. O inquérito foi realizado durante o declínio da epidemia, visando obter o maior número possível de casos fatais acontecidos (Santos 1977).

Foram estudadas 812 pessoas em cuja família acontecera algum caso suspeito ou confirmado da doença. Todos os participantes do estudo foram convidados a responder um questionário pré-elaborado (Anexo A) e uma amostra de 10ml de sangue foi coletada de 55 indivíduos com suspeita de FA, não vacinados, para a realização de provas sorológicas. As informações sobre casos suspeitos ou confirmados foram obtidas da Superintendência de Campanhas de Saúde Pública do Ministério da Saúde (SUCAM) e dos hospitais do DF, que forneceram uma lista inicial de casos. Na sede de cada município, informações adicionais foram coletadas na Prefeitura Municipal; na revisão do Arquivo Médico de Clínicas Particulares, Hospitais e Casas de Saúde; no Registro de Óbitos do Cartório de Registro Civil; no exame das Guias de Sepultamento dos Cemitérios; nas entrevistas com líderes locais e profissionais de saúde (Santos 1977).

Em princípio, a base para a suspeição diagnóstica dos casos fundamentou-se na existência da epidemia. As formas graves enquadraram os casos clássicos e típicos localizados dentro da área epidêmica e que, em sua maioria, puderam ser confirmados laboratorialmente pela prova sorológica realizada pelo Instituto Evandro Chagas, de Belém do Pará. Os casos das formas moderadas e leves atenderam ao pré-requisito de coexistirem com pelo menos um caso da forma grave dentro do mesmo ambiente domiciliar (Santos 1977).

A classificação das formas clínicas de FA baseou-se nos seguintes critérios:

- Formas leves: casos anictéricos, marcados predominantemente pela síndrome febril e com estado geral pouco comprometido;
- Formas moderadas: casos ictéricos não complicados e com moderado comprometimento do estado geral;

- Formas graves: todos os casos ictericos com insuficiência renal, hemorragias profundas, agitação psicomotora e pronunciada queda do estado geral.

Especificamente, no município de Luziânia-GO, foram visitadas as seguintes fazendas ou áreas rurais (Figura 07):

- | | |
|--|------------------------------------|
| I. Cedro | X. Sapezal; |
| II. Maniratuba; | XI. Alagados (ou Posse); |
| III. <u>São Bento</u> (ou Jambeiro); | XII. Pontezinha; |
| IV. <u>Surucucu</u> ; | XIII. Santa Marta (ou Entre Rios); |
| V. <u>Caetano</u> ; | XIV. Santa Rosa; |
| VI. <u>Gameleira</u> ; | XV. Taquaral; |
| VII. <u>Corumbá</u> (ou Corumbá IV); | XVI. Areias (ou Rio de Areia); |
| VIII. <u>Samambaia</u> (ou Cachoeira ou Cachoeirinha); | XVII. Santo André; |
| IX. <u>Indaiá</u> (ou Indaiá II); | XVIII. Salta Pau; e |
| | XIX. Três Irmãos. |

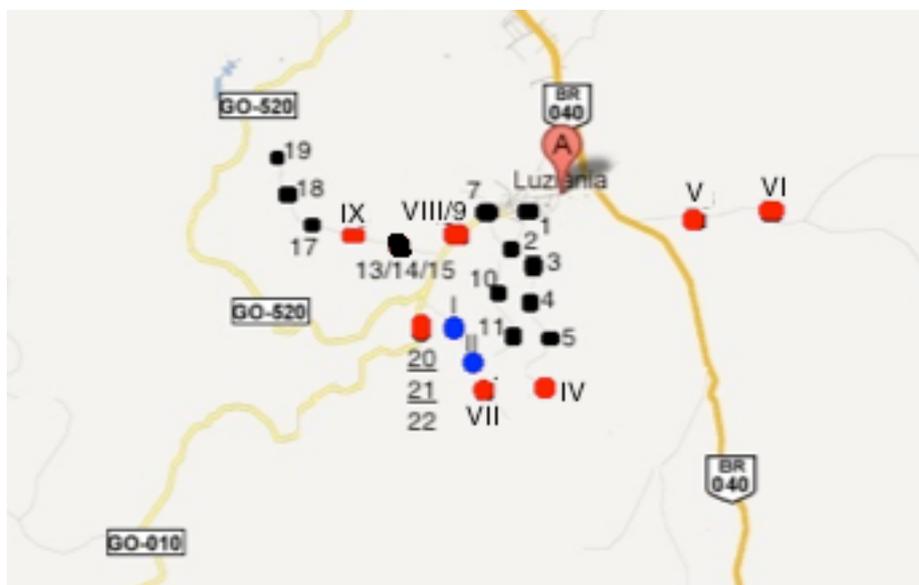


Figura 07. Esquema que indica a localização das áreas rurais de Luziânia – GO visitadas em 2010 (preto) e em 1972/73 (azul).*

* As áreas visitadas em ambas as pesquisas estão em vermelho e sublinhadas no texto. A – cidade de Luziânia.

As localidades sublinhadas foram revisitadas em 2010, e as fazendas numeradas de X até XIX não constaram na Figura 07 por não terem sido localizadas. A não localização dessas áreas pode ser atribuída à mudança territorial do município de Luziânia, que desde a pesquisa realizada em 1972/73 teve ao menos duas alterações importantes. Em 1982 a região de Santo Antônio do Descoberto foi elevada à categoria de município e em 1991, o mesmo aconteceu à região da Cidade Ocidental. A mobilização dos habitantes com as novas apropriações fundiárias também deve ser considerada.

4.4. Inquérito Clínico-Epidemiológico na Área em 2010.

O inquérito clínico-epidemiológico foi realizado no período de 19 de agosto a 09 de outubro de 2010. O deslocamento para a área rural foi facilitado pela Secretaria de Saúde do Município de Luziânia, que autorizou a pesquisadora a acompanhar as visitas médicas que ocorrem periodicamente em cada localidade rural.

Foram visitadas as seguintes áreas rurais, ou fazendas, em 2010 (Figura 07):

- | | |
|-----------------------|-------------------------|
| 1. Três Vendas; | 11. PA Buritis; |
| 2. Americanos; | 12. <u>Corumbá IV</u> ; |
| 3. Líder; | 13. São Sapezal II; |
| 4. Catalão; | 14. Aloé; |
| 5. Gamelas; | 15. Recanto Sertanejo; |
| 6. <u>Surucucu</u> ; | 16. <u>Indaiá II</u> ; |
| 7. Capelinha; | 17. Sarandi; |
| 8. <u>Samambaia</u> ; | 18. Retiro; |
| 9. Rabo de Cavalo; | 19. Mato Grande; |
| 10. Canabrava II; | 20. Cachoeira; |

21. Mantiqueira;

22. São Bento;

23. Caetano; e

24. Gameleira.

O número de indivíduos da amostra (n) calculado para a pesquisa foi 372 (vide item 4.7 Análise Estatística). Todas as pessoas participantes responderam a um questionário pré-elaborado de 78 questões (Anexo B) que incluiu dados pessoais, de residência (fixa ou provisória), ocupação, antecedentes epidemiológicos e clínicos, e dados laboratoriais.

4.5. Inquérito Sorológico na Área em 2010.

Concomitante ao inquérito clínico-epidemiológico, uma amostra de sangue de 10ml foi coletada de todos os participantes da pesquisa para exame de detecção de anticorpos neutralizantes anti-amarílicos e avaliação da proteção imunológica.

A amostra de sangue foi coletada de acordo com as técnicas de coleta de sangue adotadas pelo MS (Brasil, MS 2001b), com sistema a vácuo, em tubos para coleta de sangue a vácuo, de tampa amarela, contendo gel separador com ativação de cóagulo. O manuseio da amostra seguiu as normas descritas no Manual de Vigilância Epidemiológica da Febre Amarela do MS (Brasil, MS 1999). Para evitar risco de hemólise, o sangue foi deixado repousar à temperatura ambiente por 2 a 6 horas, e o soro assim obtido foi aspirado com pipeta Pasteur e congelado imediatamente, a -20° C. As amostras de soro foram conservadas a -20° C (no freezer) até o momento do transporte.

O risco da pesquisa consistiu em riscos inerentes à venopunção para coleta de uma amostra de sangue correspondente a 10ml. Foram tomados todos os cuidados de assepsia durante a coleta e todo o material usado no procedimento foi descartável.

As amostras de soro foram enviadas para o Laboratório de Cultivo Celular da Seção de Arbovirologia e Febres Hemorrágicas do IEC, em Belém do Pará. O envio foi realizado por via aérea, seguindo as orientações internacionais para envio de material biológico (IATA 2011). Todas as amostras foram devidamente identificadas, cada amostra em um microtubo do tipo *ependorf* de 1,5ml, envolvidos em algodão hidrófilo, dentro de um saco plástico de papel-bolha. Todo esse conteúdo foi colocado dentro de um recipiente de metal, fechado hermeticamente com tampa de rosca e colocado dentro de uma caixa de isopor contendo gelo seco.

Foram considerados vacinados os indivíduos que mostraram cartão de vacinas com registro de vacina contra FA ou informaram vacinação prévia. Mas apenas foram considerados imunizados os indivíduos que tiveram imunidade contra FA demonstrada pelo exame sorológico.

Todos os voluntários que foram considerados não imunizados (apresentaram baixa defesa contra a doença, constatável pelo exame sorológico) foram comunicados por carta (Anexo C), a fim de serem vacinados contra FA.

4.6 Determinação de Anticorpos contra Febre Amarela.

A determinação de anticorpos contra FA foi realizada pelo Laboratório de Cultivo Celular da Seção de Arbovirologia e Febres Hemorrágicas do IEC. Foi utilizada a técnica de Teste de Neutralização por Redução em Placas (PRNT), conforme o protocolo para a detecção de anticorpos contra o VFA, descrita por Stefano *et al*, 1999, adaptada. As amostras foram testadas em diluições seriadas (2x) (1:5 a 1:640) contra uma média de 20 unidades formadoras de placas (UFP) do VFA.

4.6.1 Descrição da Técnica

Em uma placa de microtitulação de 96 orifícios foram colocados 80µL de meio de cultura 199 de manutenção nas filas H1 a H11 e 50µL do mesmo meio no restante da placa. Uma placa de 96 orifícios é suficiente para o teste de 10 soros, um soro controle e um controle de vírus.

Após, 20µL de soro a ser testado foram colocados em cada um dos orifícios contendo 80µL (filas H1 a H10), obtendo-se uma diluição de soro de 1:5. No orifício H11 foi colocado 20µL de soro controle, e a coluna 12 foi reservada para o controle de vírus.

Com uma pipeta multicanal procedeu-se a diluição seriada dos soros, transferindo 50µL dos soros 1:5 (filas H1 a H11) dos orifícios da linha H para os orifícios da linha G. Em seguida, repetiu-se o procedimento, transferindo 50µL da linha G para a F, e assim por diante até a linha A, descartando os 50µL restantes da última diluição. A coluna 12, do controle de vírus, não é diluída.

Anteriormente, a cepa vacinal 17DD fornecida pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos/Fiocruz, foi diluída a uma concentração tal que se obteve 20 placas de lise após incubação por 7 dias a 37° C em estufa de CO₂. Uma quantidade de 50µL desse vírus diluído foi acrescentada em cada orifício da placa, que foi deixada por 1h em temperatura ambiente, a fim de ocorrer a neutralização viral.

Passada 1h, 50µL de uma suspensão de células VERO a uma concentração de $1,6 \times 10^6$ células/mL foram colocados em toda a placa. Essa preparação foi incubada a 37° C por 3h, até que as células ficassem aderidas à placa.

Quando retirada da estufa a 37° C, o meio de cultura foi descartado da placa por inversão vigorosa em um recipiente e em seguida com algumas percussões sobre papel toalha.

Com o fluxo da cabine de segurança biológica desligado, 100µL de meio de cultura contendo 3% de carboximetilcelulose (CMC) foram adicionados (com ponteiros de ponta cortada, pois o CMC é muito viscoso).

Novamente, a placa foi incubada por 7 dias a 37° C em estufa com 5% de CO₂. Após uma semana as células da placa foram fixadas com a adição de 150µL de formaldeído a 10% durante 1 hora, em temperatura ambiente.

Seguindo o processo, lavou-se extensivamente a placa com água da torneira para retirar o CMC. Foram então adicionados 150µL do corante cristal violeta a 0,04% e deixado corar por 02 a 03 horas. Sequencialmente lavou-se novamente a placa em água corrente e foi colocada para secar na estufa ou na temperatura ambiente, para que a leitura pudesse ser feita.

Para o cálculo da leitura, determinou-se a média aritmética de todas as placas de lise obtidas do controle de vírus, sendo calculado o *end point* relativo a 50% do número de placas de lise do controle de vírus. Ou seja, dividiu-se o valor da média aritmética do controle de vírus por 2 para se encontrar o ponto final do teste, considerando como sendo 50%.

Com os valores obtidos após fazer a contagem de todas as placas de lise obtidas nos soros, foi feita uma regressão linear usando o par número de placas de lise / diluição imediatamente superior e inferior ao *end point* do teste. Este foi o valor do nível de anticorpos presentes no soro, que pode ser expresso como a recíproca da diluição, ou caso exista um soro padrão corrigido por referencia internacional, ser expresso por Unidades Internacionais – UI.

Pela ausência do soro padrão corrigido por referência internacional, optou-se pela expressão como a recíproca da diluição, e a soropositividade foi considerada com títulos acima de 1:10, negativos aqueles abaixo. Títulos a 1:10, limítrofes – *borderline* –, foram registrados como negativos (Lang *et al* 1999, Niedrig *et al* 1999, Monath *et al* 2011).

4.7. Análise Estatística

Utilizou-se para a constituição do banco de dados o software Epi Info™ (CDC, versão 3.5.3, de 26 de janeiro de 2011, última atualização em 03 de março de 2011).

O número de indivíduos da amostra (n) para a pesquisa foi 372. Para chegar ao n considerou-se que a população estimada de Luziânia em 2009 correspondeu a 210.064 habitantes, e que, de acordo com o IBGE, a população rural do município pode ser considerada como 5,5% da população total; a população rural de Luziânia foi estimada em 11.553,52 habitantes. (Brasil, IBGE 2000) Na época do cálculo o Censo de 2010 ainda não estava disponível para consultas. Para o cálculo da amostra utilizou-se a seguinte fórmula, própria para populações finitas:

$$n = \frac{N \cdot \hat{p} \cdot \hat{q} \cdot (Z_{\alpha/2})^2}{\hat{p} \cdot \hat{q} \cdot (Z_{\alpha/2})^2 + (N - 1) \cdot E^2}$$

Fonte: Dahiru, Aliyu & Kene 2006.

Onde: n = Número de indivíduos na amostra;

N = Tamanho da população;

Z $\alpha/2$ = Valor crítico que corresponde ao grau de confiança desejado;

p = Proporção populacional de indivíduos que pertence a categoria que estamos interessados em estudar;

q = Proporção populacional de indivíduos que NÃO pertence à categoria que estamos interessados em estudar ($q = 1 - p$);

E = Margem de erro ou erro máximo de estimativa.

Obs.: Para q e p desconhecidos, substituímos cada um por 0,5.

Dessa forma, para obter um grau de confiança de 95%, uma margem de erro de $\pm 5\%$ (ou 0,05), em um $N = 11.553,52$ (população rural de Luziânia), teremos $n = 372$ (arredondado) habitantes.

Na análise de diferença entre freqüências (variáveis categóricas), foram utilizados os testes não-paramétricos do Qui-quadrado e de Fisher. Na análise de diferenças entre médias (variáveis numéricas), em amostras de distribuição normal, utilizaram-se o teste t de Student e a análise de variância (ANOVA) seguida do teste de Turkey.

A estimativa da força de associação foi calculada através da odds ratio (OR) e do respectivo intervalo de confiança ($IC_{95\%}$), tanto nas análises univariadas quanto na multivariada, demonstrando-se, nesta última, a OR e o $IC_{95\%}$ devidamente ajustados.

Na análise de correlação entre variáveis de distribuição normal foi utilizado o coeficiente de Pearson.

Para todos os testes acima citados, a significância estatística foi considerada quando $p < 0,05$.

A variável dependente de interesse para o presente trabalho foi a imunidade presente ou não contra o VFA. Caso >10 , positiva, protegido; <10 negativa, desprotegido; e $=10$, inconclusiva. Consideramos a última como sem proteção. Não há consenso na literatura entre os valores do PRNT (Lang *et al* 1999, Niedrig *et al* 1999, Monath *et al* 2011).

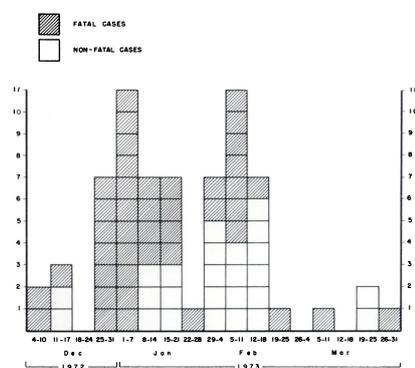
4.8. Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa aderiu aos princípios éticos da Declaração de Helsinki e às diretrizes da Resolução N°196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

O projeto – Projeto CEP-FM N° 041/2010 – foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (CEP-FM) e aprovado em 29 de julho de 2010 (Anexo D). Cada sujeito da pesquisa e/ou responsável legal foi convidado a participar do estudo, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Pós – Informação (Anexo E).

As amostras biológicas coletadas dos pacientes foram destinadas única e exclusivamente a esta pesquisa.

5. RESULTADOS



Fonte: Pinheiro *et al.* An epidemic of yellow fever in Central Brazil, 1972-1973. I. Epidemiological studies. *Am J Trop Med Hyg.*1978;27;125-32.

Distribuição semanal de 68 casos de febre amarela, durante epidemia de 1972/73.

5. RESULTADOS

5.1 Inquérito Clínico-Epidemiológico na área em 2010.

Foram entrevistados 383 voluntários, com idades variando entre 5 e 89 anos (média 39,2 anos), a maioria (67,1%), com idades entre 20 e 59 anos; dos quais 211 (55,1%) do gênero feminino e 172 (44,9%) do gênero masculino (Figura 08).

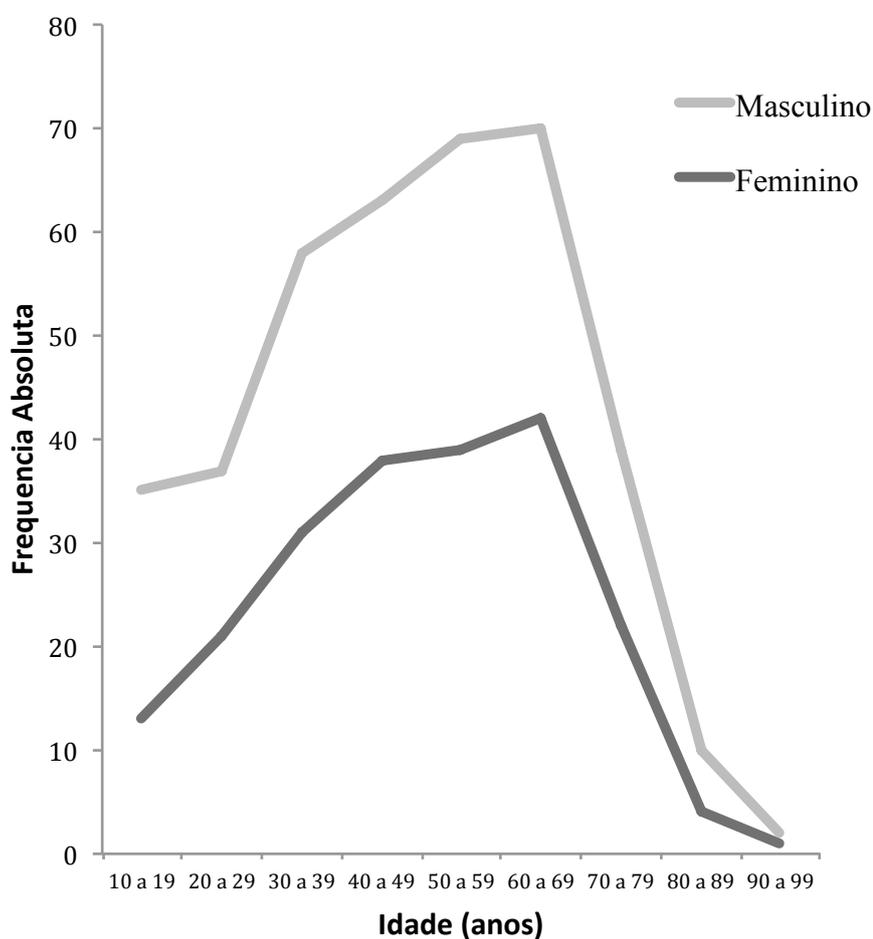


Figura 08. Distribuição das pessoas entrevistadas na área rural do município de Luziânia, em 2010, de acordo com o gênero e a idade.

Quanto à raça, 209 (54,6%) indivíduos eram pardos, 132 (34,5%) brancos, 41 (10,7%) negros e 1 (0,3%) indígena. Todos eram moradores das áreas rurais do município de Luziânia – GO. Quanto ao tempo de permanência no local de residência, a média foi 19,58 anos (intervalo 0 – 81 anos, mediana 12 anos). A respeito do local de moradia anterior ao atual, a maioria, 243 (63,4%), já era moradora de Luziânia, mas oriunda de outras fazendas. Os demais 140 (36,6%) eram oriundos de outras localidades, sendo que destes, a maioria, 66 (47,1%), anteriormente morava em estados do Nordeste. A maioria, 289 (75,5%) tinha como ocupação atividades que eram executadas na própria área rural: donas de casa, agentes de saúde, caseiros, estudantes, donos de bar, operadores de máquinas agrícolas e trabalhadores rurais.

A presença de vegetação em peridomicílio foi referida por 346 (90,4%) dos entrevistados, e em 284 (82,1%) a distância do domicílio para a vegetação era de até 500m (intervalo 5 – 10.000m); em 173 (50%) até 100m. Havia plantação de pomares e/ou hortas em 337 (88%) peridomicílios, para consumo próprio. Dentre os que possuíam plantação no peridomicílio, 45 (13,4%) referiram plantações de soja ou de cana-de-açúcar.

Não foi detectada nenhuma epizootia durante o período da pesquisa e, apesar de 161 (42%) entrevistados não referirem a ocorrência de macacos ou saguis no local de domicílio ou peridomicílio, 222 (58%) referiram a ocorrência nesses locais. Destes 222, apenas 8 (3,6%) eram em locais sem vegetação no peridomicílio. Em habitações com vegetação no peridomicílio, foi informada a presença de primatas não-humanos por 214 (61,8%) indivíduos. Foi significativa a ausência de primatas não-humanos em locais sem vegetação em peridomicílio, em 29 (18%) de 161 informantes que negavam a ocorrência de primatas não-humanos (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição da ocorrência de primatas não-humanos no peridomicílio das habitações, de acordo com a presença de vegetação.

Ocorrência de Primatas Não-Humanos	Com Vegetação		Sem Vegetação		Total	
	n	%	n	%	n	%
Presença	214	61,8	8	21,6	222	58
Ausência*	132	38,2	29	78,4	161	42
Total	346	100	37	100	383	100

* Teste do Qui-quadrado ou Fischer, $p < 0,001$

Dentre os que afirmavam ter vegetação próxima do local de moradia, 260 (75,2%) moravam próximo a formações de mata ciliar e 86 (24,8%) a formações de cerrado típico. A distribuição da quantidade de primatas não-humanos, ou sua ausência, foi semelhante nos dois tipos de vegetação, cerrado e mata ciliar (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição da ocorrência de primatas não-humanos no peridomicílio das habitações, de acordo com o tipo de vegetação.

Ocorrência de Primatas Não-Humanos	Cerrado		Mata Ciliar		Total	
	n	%	n	%	n	%
Presença	52	60,5	162	62,3	214	61,8
Ausência	34	39,5	98	37,7	132	38,2
Total	86	100	260	100	346	100

Nos locais com plantação em peridomicílio, a presença de primatas não-humanos foi informada por 201 (59,6%) voluntários da pesquisa. Nos locais sem plantação em peridomicílio, 21 (45,6%) relataram presença de primatas não-humanos.

A ocorrência de primatas não-humanos foi negada por 161 (42,1%) indivíduos, dentre os quais 136 (84,5%) em domicílios com plantações próximas e 25 (15,5%) sem plantações próximas (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição da ocorrência de primatas não-humanos no peridomicílio das habitações, de acordo com a presença de plantação.

Ocorrência de Primatas Não-Humanos	Com Plantação		Sem Plantação		Total	
	n	%	n	%	n	%
Presença	201	59,6	21	45,6	222	57,9
Ausência	136	40,4	25	54,4	161	42,1
Total	337	100	46	100	383	100

Apenas 28 (7,3%) pessoas apresentaram os cartões de vacinas. Dos 147 que referiam a vacinação contra Hepatite B ou que tinham algum registro em seu cartão de vacinas, apenas 96 (65,3%) completaram as três doses de vacinas necessárias para imunização contra a Hepatite B.

Quanto à vacinação contra FA, 20 (5,2%) ignoravam ter sido vacinados em algum momento de sua vida e 15 (3,9%) afirmavam nunca ter sido vacinados; enquanto que 348 (90,9%) referiam vacinação prévia contra o VFA (Figura 09). Dos que referiam vacinação ou que mostraram o cartão de vacinas, 70 (20,1%) ignoravam quantas doses já haviam recebido. Cerca de 278 (79,9%) indivíduos referiam saber o número de doses já recebidas, e a média de doses recebidas foi 2,7, variando entre 1 e 10 doses, sendo que 94,6% dessas pessoas referiam até 5 doses da vacina (Figura 10). Dezenove afirmaram ter recebido a vacina há mais de dez anos e 244 há menos de dez anos, os demais não recordaram a data da última vacinação contra o VFA. Cerca de 210 (60,3%) pessoas referiram haver sido vacinadas no passado com pistola de compressão, todos tinham mais de 18 anos de idade. Apenas 8 (2,3%) pessoas apresentaram alguma reação após a

vacina contra febre amarela, representada por febre; nenhuma relatou algum evento adverso mais grave, como anafilaxia, doença viscerotrópica ou neurotrópica.

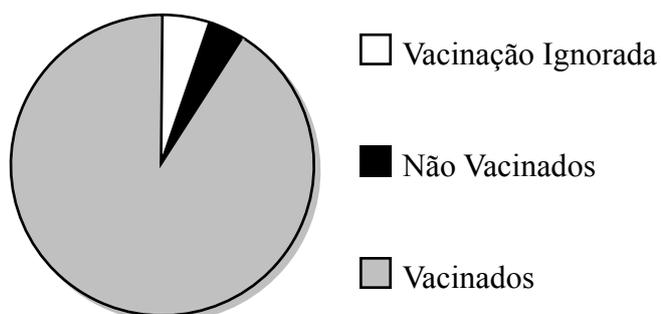


Figura 09. Distribuição das pessoas entrevistadas na área rural do município de Luziânia, em 2010, de acordo com a vacinação prévia contra FA.

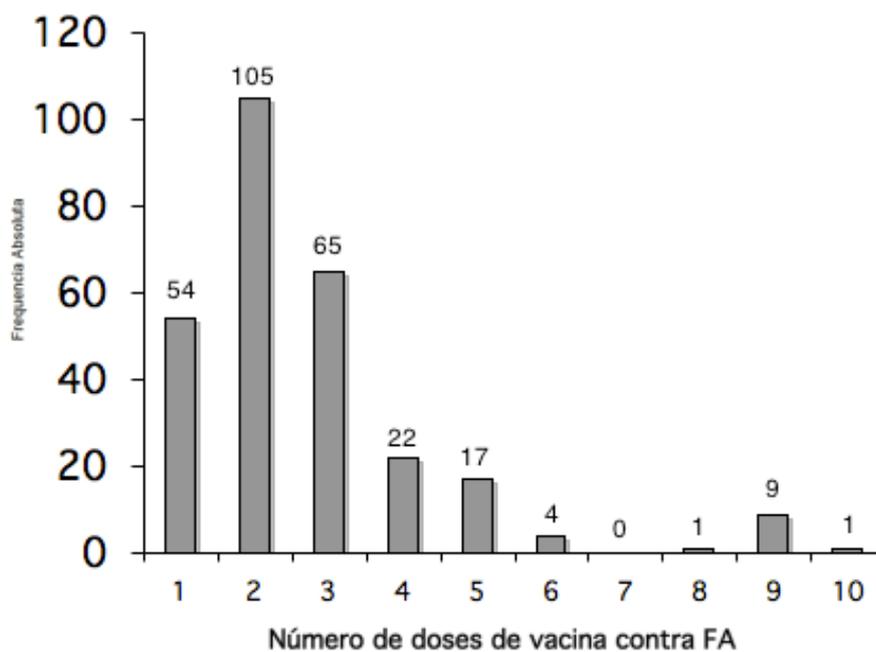


Figura 10. Distribuição das pessoas entrevistadas e vacinadas contra FA na área rural do município de Luziânia, em 2010, de acordo com o número de doses da vacina já recebidas.

Dos entrevistados, 3 (0,8%) afirmaram haver tido FA no passado: um há 2 anos, outro há 38 anos e o outro há cerca de 50 anos. Todos informaram residir no estado de Goiás durante a ocorrência da doença. A pessoa que referiu ter tido FA há 38 anos participou do estudo realizado em 1972/73, quando houve morte de familiares moradores do mesmo domicílio. Apesar de referirem já ter tido FA, todos disseram ter sido vacinados contra FA após a doença. Apenas um deles teve icterícia durante a doença e nenhum referiu episódios hemorrágicos ou insuficiência renal aguda (Tabela 4).

Tabela 4 - Caracterização dos entrevistados que afirmaram ter tido FA no passado.

	Voluntários Entrevistados		
	Indivíduo A	Indivíduo B*	Indivíduo C
Tempo (anos) Pós Doença	50	38	2
Atividade no Local Provável de Infecção	Moradia	Moradia/Trabalho	Moradia/Trabalho
Idade (anos) Atual	58	52	52
Icterícia Prévia	Sim	Não	Não
Insuficiência Renal Aguda Prévia	Não	Não	Não
Doença Hemorrágica	Não	Não	Não
Vacina Contra FA	Sim	Sim	Sim
Doses de Vacina Contra FA	3	4	2
Titulação de Anticorpos Neutralizantes Contra FA	1/466	>1/640	1/465

* Participante do estudo realizado em 1972/73, quando houve morte de familiares moradores do mesmo domicílio.

Dos casos de FA referidos, 27 (62,8%) adoeceram durante a epidemia de 1972/73, em Goiás, e 12 (27,9%) foram acometidos em outros estados brasileiros dentro da Amazônia Legal.

Dos 141 (36,8%) entrevistados que referiam alguma doença atual, todas eram doenças de origem não infecciosa, com exceção da Doença de Chagas. As mais frequentes foram doenças cardiovasculares (infarto prévio, hipertensão, valvulopatias, etc), endócrinas (diabetes, tireoidopatias, hiperuricemia, etc), respiratórias (asma, bronquites), neurológicas (epilepsia, etc) e reumatológicas (febre reumática, fibromialgia, etc).

Em relação a doenças progressas, interessou à pesquisa saber sobre episódios de icterícia, hemorragia ou insuficiência renal aguda desde 1972 até a data atual. Cerca de 32 (8,4%) referiam doença hemorrágica prévia, dos quais 27 (84,4%) alegam ter recebido transfusão sanguínea (7 deles há mais de 17 anos); 19 (59,4%) icterícia e 5 (15,6%) um episódio prévio de insuficiência renal aguda. Nenhum voluntário teve mais de um sintoma concomitante. As icterícias foram explicadas em sua maioria (42,1%) por hepatite infecciosa do tipo A e, em um caso, por FA. Os demais casos de icterícia, hemorragias prévias e insuficiências renais agudas foram explicados por outras doenças; em sua maioria varizes gástricas, abortos e acidentes ofídicos.

Nenhum dos entrevistados apresentava alterações ao exame clínico no período da pesquisa, 2 (0,5%) disseram já terem sido submetidos a exame sorológico prévio para FA, ambos na época da pesquisa de 1972/73. O entrevistado que informou ter tido FA em 2008 negou ter exame sorológico para FA. Nenhum foi submetido à biópsia hepática anteriormente.

5.2 Inquérito Sorológico na Área em 2010.

Todos os entrevistados, 383 pessoas, forneceram uma amostra de sangue para realização do exame sorológico para FA. O exame sorológico realizado foi o PRNT, que avalia os anticorpos neutralizantes contra FA. Um total de 374 (97,6%) voluntários apresentaram valores positivos (títulos acima de 1:10), 7 (1,8%) valores negativos (abaixo de 1:10) e 2 (0,5%) títulos de valor *borderline* (1:10). Dentre aqueles com títulos acima de 1:10, a média de titulação foi 1:329. Do total de 383 pessoas examinadas sorologicamente, a maioria, 89 (23,2%) teve a titulação \geq 1:640.

Não foi possível estabelecer relação entre o tempo pós-vacinação e a titulação de anticorpos contra FA (Figura 11).

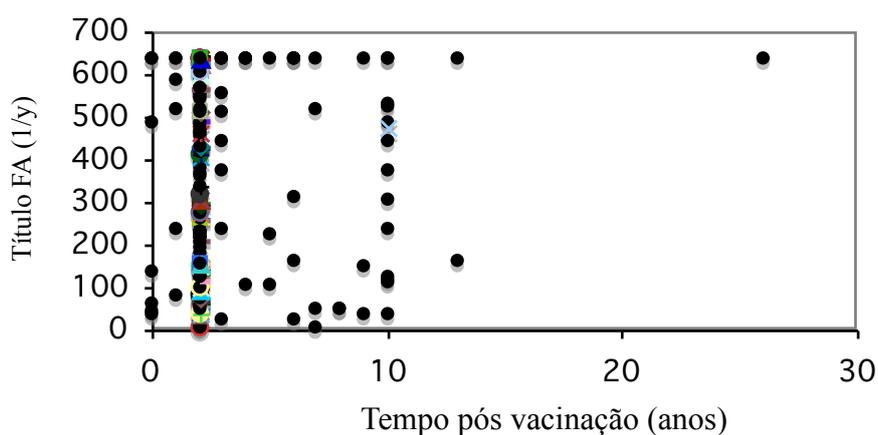


Figura 11. Distribuição das titulações de anticorpos neutralizantes contra o VFA em 383 pessoas examinadas na área rural de Luziânia em 2010, segundo o tempo pós-vacinação.

Ao avaliar-se a associação das variáveis de dados pessoais, de residência, ocupação, antecedentes epidemiológicos e clínicos, consideradas variáveis independentes, com a imunidade contra o VFA (variável resposta), encontrou-se associação apenas entre a idade dos entrevistados e a imunidade contra o VFA, cuja OR foi 1,054, com o IC_{95%} entre 1,009 e 1,099 ($p = 0,016$) (Figura 12). Dados disponíveis na tabela 5.

Tabela 5 – Análise da associação de variáveis demográficas, epidemiológicas e clínicas, com a titulação de anticorpos contra o VFA[§].

	OR (IC _{95%})	p
Gênero	1,0194 (0,2695-3,8562)	0,9774
Idade	1,054 (1,009-1,099)	0,016
Tempo de Residência	1,0358 (0,9836-1,0907)	0,1828
Ocupação (Em Área Rural/Fora de Área Rural) ^{*, **}	---	---
Primatas em Peridomicílio	1,38 (0,29-6,68)	0,46
Vegetação em Peridomicílio	0,7574 (0,0918-6,2459)	0,7963
Tipo de Vegetação (Cerrado/Mata Ciliar) em Peridomicílio	0,44 (0,02-3,59)	0,38
Plantação em Peridomicílio	0,9726 (0,1186-7,9773)	0,9794
Vacinação Contra FA prévia ^{*, ***}	0,3294 (0,0385-2,8180)	0,3106
Icterícia Prévia ^{*, ****}	---	---
Tempo Pós Vacinação	0,9894 (0,7303-1,3405)	0,9451

[§] Títulos >10, positivos ou imunes; e ≤ 10, negativos ou não-imunes.

* Análise prejudicada devido a ausência de grupo para comparação.

** Nenhum voluntário com ocupação fora da área rural apresentou titulação de anticorpos neutralizantes contra febre amarela ≤ 10.

*** Todos os voluntários com relato de FA prévia apresentaram titulação de anticorpos neutralizantes contra febre amarela > 10.

**** Apenas um voluntário com relato de icterícia prévia apresentou titulação de anticorpos neutralizantes contra febre amarela > 10.

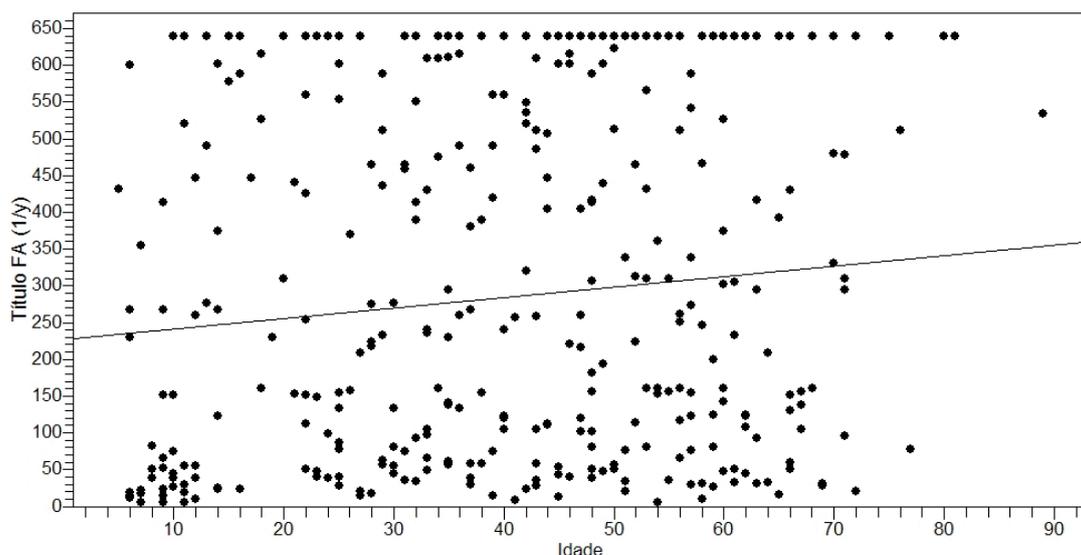


Figura 12. Distribuição das titulações de anticorpos neutralizantes contra o VFA em 383 pessoas examinadas na área rural de Luziânia em 2010, segundo a idade.

Nas tabelas 6A e 6B pode ser vista a caracterização dos entrevistados sem proteção contra FA (títulos \leq 1:10 de anticorpos contra FA).

Nove (2,3%) entrevistados apresentaram-se sem proteção contra FA. Seis tinham até 12 anos de idade, os outros três tinham idade entre 41 e 58 anos, cinco do gênero feminino e quatro do masculino.

Um era da raça negra, dois brancos e os demais pardos. Quatro eram moradores da área rural Indaiá II, dois da Surucucu e os outros três de Três Vendas, Gamelas e Gameleiras.

Dos adultos, um informou ser trabalhador rural e os dois restantes exerciam atividades do lar, os demais são crianças ou adolescentes estudantes. O tempo de moradia no local atual de residência foi bem variado, desde meses até 41 anos. O voluntário que negava vacinação prévia era anteriormente morador do estado de Pernambuco, e os demais eram anteriormente moradores de outros locais dentro do estado de Goiás.

Tabela 6A - Caracterização dos voluntários da pesquisa sem proteção contra FA (títulos $\leq 1:10$ de anticorpos contra FA), segundo titulação de anticorpos neutralizantes contra o VFA.

Voluntários	Titulação de Anticorpos Neutralizantes Contra o VFA									
	1:10	1:10	1:9	≤ 5						
Idade (anos)	58	12	41	9	7	54	11	9	9	9
Raça	Negra	Branca	Parda	Parda	Branca	Parda	Parda	Parda	Parda	Parda
Gênero	Feminino	Feminino	Masculino	Feminino	Feminino	Feminino	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino
Fazenda	Três Vendas	Gamelas	Gameleiras	Surucucu	Surucucu	Indaiá II				
Ocupação	Do Lar	Estudante	Trabalhador Rural	Estudante	Estudante	Do Lar	Estudante	Estudante	Estudante	Estudante
Tempo (anos) de Residência no Local	2	12	41	1	7	26	0	0	0	9
Doença Atual?	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
	(Doença de Chagas)									

Tabela 6B - Caracterização dos voluntários da pesquisa sem proteção contra FA (títulos $\leq 1:10$ de anticorpos contra FA), segundo titulação de anticorpos neutralizantes contra o VFA.

Voluntários	Titulação de Anticorpos Neutralizantes Contra o VFA									
	1:10	1:10	1:9	≤ 5						
Mostrou Cartão de Vacina?	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
Vacinado Contra FA?	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Tempo (anos) da Última Vacina contra FA?	-	2	2	Ignorado	7	2	2	2	Ignorado	Ignorado
Quantas Vacinas Contra FA?	-	2	3	Ignorado	1	Ignorado	2	2	1	1
Macacos ou Saguis no Peridomicílio?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim
Mata no Peridomicílio?	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Plantação no Peridomicílio?	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

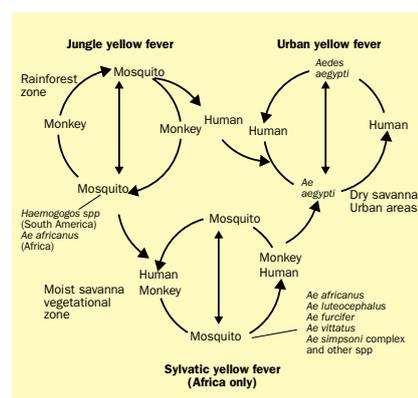
Quatro negaram a presença de primatas não-humanos no peridomicílio, e os demais informaram notar a presença. Um negava mata no peridomicílio, mas afirmava ter plantação, enquanto a pessoa que negava ter plantação em peridomicílio informava morar próximo a vegetação.

Com exceção de uma pessoa que negava vacinação prévia contra FA, todos os outros disseram haver sido vacinados contra FA em algum momento, mas apenas um mostrou o cartão de vacinas. Dentre os cinco vacinados que recordavam a data da última vacina, um informava ter sido vacinado há sete anos e os demais há dois anos. Dos seis que informaram número de doses de vacinas contra FA já recebidas, um informava três doses prévias, dois duas doses e os demais uma dose.

Apenas o sujeito da pesquisa que negava vacinação prévia referia ter alguma doença atual, no caso, doença de chagas.

Em relação às características demográficas, epidemiológicas e clínicas listadas nas tabelas 6A e 6B, não foram encontradas diferenças significantes entre esses sujeitos.

6. DISCUSSÃO



Fonte: Monath TP. Yellow fever: an update. Lancet Infect Dis. 2001;1;11-20.

Ciclos de transmissão da febre amarela.

6. DISCUSSÃO

A FA é uma arbovirose de elevada gravidade e letalidade, porém prevenível por vacina. Existem duas modalidades epidemiológicas da doença: a FA urbana e a FA silvestre. A última ocorre em florestas tropicais, onde macacos infectados constituem os hospedeiros e fontes de infecção para diversos mosquitos silvestres, principalmente dos gêneros *Haemagogus* e *Aedes*, capazes de infectar humanos que adentram os ambientes de floresta (OMS 2011b). A vacina é recomendada para moradores de áreas endêmicas e viajantes não imunes, tanto os que se dirigem às áreas de risco quanto para os oriundos de áreas de risco (OMS 2011a).

Embora seja uma doença de notificação compulsória internacional, na maioria dos países a vigilância epidemiológica é realizada de modo passivo. Como resultado, há uma sub-notificação de casos da doença.

Apesar do número anual de casos notificados no Brasil raramente exceder 40 notificações, a letalidade é elevada. O estado de Goiás é responsável por uma parcela significativa de casos, e nos anos 70 foi a unidade da Federação que mais registrou casos no país (Vasconcelos 2002). A população rural de Goiás tem-se mostrado como a mais susceptível à doença no país (Brasil, MS 2005) e, portanto, a que mais carece de uma vigilância epidemiológica continuada e de uma efetiva cobertura vacinal.

Durante a epidemia ocorrida no verão de 1972/73 no Brasil Central, o Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília (NMT-UnB) promoveu um inquérito clínico-epidemiológico na área rural de 19

municípios atingidos, sendo 18 deles dentro do estado de Goiás, com a finalidade de estudar os casos ocorridos e melhor conhecer os aspectos epidemiológicos pertinentes à epidemia.

Quase 40 anos depois, o presente projeto intentou visitar as comunidades rurais onde ocorreu algum caso de FA naquela epidemia, situadas no município de Luziânia, situado em plena área endêmica, município onde se registrou o maior número de casos na epidemia de 1972/73.

O projeto teve como objetivo principal uma reavaliação sorológica para verificar o grau de proteção imunológica atual da população, e obter uma visão mais real da proteção proporcionada a uma população exposta ao risco da doença.

Como objetivo secundário, procurou-se comparar os resultados alcançados nesta avaliação com aqueles obtidos há 38 anos, no estudo realizado na década de 1970, para detectar-se se houve progresso na proteção imune dos habitantes da região. De modo complementar, também foi analisada possível interferência de variáveis correspondentes a dados pessoais, residência, ocupação, antecedentes epidemiológicos e clínicos, na imunidade contra o VFA.

6.1 Inquérito Clínico-Epidemiológico do Surto de Febre Amarela de 1972/73

6.1.1 Resultados

Das 812 pessoas estudadas, foi detectado um total de 295 (36,33%) casos de doença, destes, sendo 130 (44,07%) casos leves, 69 (23,39%) moderados e 96 (32,54%) graves, tendo ocorrido óbito em 91

(94,79%) indivíduos dos casos graves. Houve maior incidência no mês de dezembro de 1972 (Figura 13).

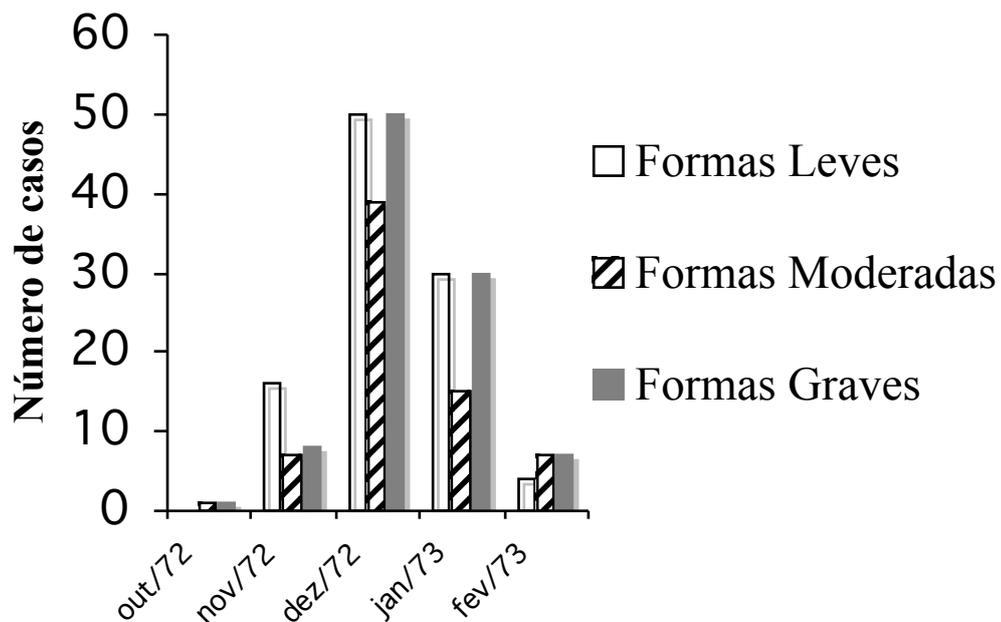


Figura 13. Distribuição mensal dos casos de FA estudados durante a epidemia de 1972/73, de acordo com as formas clínicas.

A doença foi mais frequente (68,1%) em adultos jovens, abaixo de 29 anos (Figura 14), e no gênero masculino (66,1%). Foi comum também o modo súbito de aparecimento (63,39%), curso progressivo (51,86%) e duração de até 10 dias de doença (57,97%).

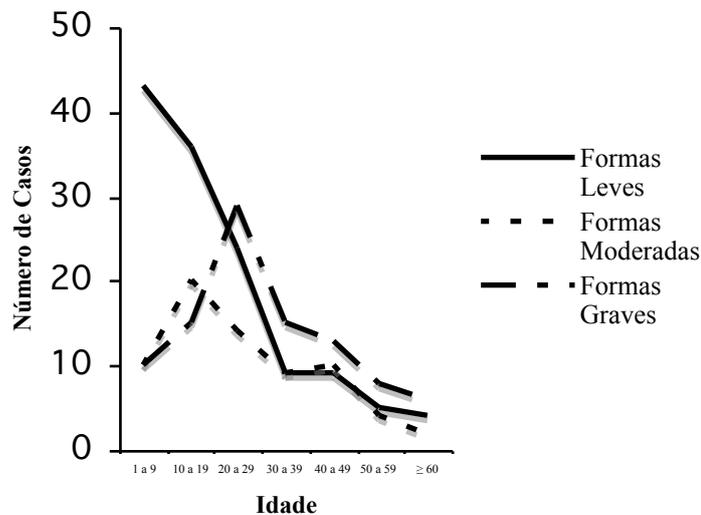


Figura 14. Distribuição das formas clínicas de FA dos casos estudados durante a epidemia de 1972/73, de acordo com a faixa etária.

Das 147 pessoas que adoeceram e que afirmaram terem ou não sido vacinadas, houve relação entre a ausência da vacinação prévia à doença e as formas graves, o que não ocorreu com as outras formas clínicas (Tabela 7). Cerca de 148 indivíduos não souberam informar a respeito de vacinação prévia.

Tabela 7 - Distribuição das formas clínicas de FA dos casos estudados durante a epidemia de 1972/73, de acordo com a referência de vacinação antiamarilica anterior à doença.

Formas Clínicas	Vacinados		Não Vacinados		Total	
	n	%	n	%	n	%
Leve	11	50	38	30,4	49	33,3
Moderada	10	45,5	24	19,2	34	23,1
Grave*	1	4,5	63	50,4	64	43,5
Total	22	100	125	100	147	100

* Teste do Qui-quadrado ou Fischer, $p < 0,001$

A comparação dos pacientes de Luziânia com aqueles dos demais municípios estudados em conjunto, quanto à forma da doença, idade e gênero dos acometidos, mostra que, em Luziânia, houve um menor percentual de casos graves (Tabela 8). Mas isoladamente, Luziânia teve em número absoluto, maior quantidade de casos graves de que qualquer outro município.

Tabela 8 - Distribuição dos pacientes com FA estudados em Luziânia e demais municípios, durante a epidemia de 1972/73, de acordo com a forma clínica, idade e gênero.

		Luziânia N =111		Demais Municípios N =184		Total N= 295	
		n	%	n	%	n	%
Formas Clínicas	Leve	56	50,5	74	40,2	130	44,1
	Moderada	39	35,1	30	16,3	69	23,4
	Grave *	16	14,4	80	43,5	96	32,5
Idade (anos)	1 a 9	23	20,7	40	21,7	63	21,4
	10 a 19	29	26,1	42	22,8	71	23,7
	20 a 29	33	29,7	34	18,5	67	22,7
	30 a 39	12	10,8	21	11,4	33	11,2
	40 a 49	8	7,2	24	13,0	32	10,8
	50 a 59	4	3,6	13	7,0	17	5,8
	≥ 60	2	1,8	10	5,4	12	4,0
Gênero	Masculino	74	66,7	121	65,8	195	66,1
	Feminino	37	33,3	63	34,2	100	33,9

* Teste do Qui-quadrado ou Fischer, $p < 0,001$

Das 55 amostras de soros coletadas de indivíduos com suspeita de FA, ditos não vacinados, 24 (43,6%) apresentaram anticorpos inibidores

da hemaglutinação em títulos ≥ 10 (positividade) e 31 (56,4%) em títulos < 10 (negatividade).

6.1.2 Discussão

A epidemia de Goiás iniciada ao final de 1972 não foi surpresa, pois um inquérito sorológico realizado em setembro daquele ano já mostrava que a população se encontrava sem defesa imunitária contra a FA e exposta ao risco da infecção (Guimarães 1974). Os primeiros casos da doença iniciaram na segunda quinzena de outubro de 1972, e o diagnóstico foi confirmado pelo IEC, por meio de viscerotomias praticadas na região (Pinheiro *et al* 1974).

De acordo com os resultados, o inquérito sorológico realizado na época revelou uma frequência muito mais elevada de casos, 295, e de óbitos, 91, do que a registrada oficialmente, 71 e 44 casos respectivamente (Pinheiro *et al* 1978). Isso comprova que muitos casos ocorridos na área silvestre deixam de ser notificados, em acordo com a hipótese do *iceberg* da FA (Vasconcelos 2003). Assim, podemos inferir que a frequência real de casos ocorridos na epidemia de 1972/73 deve ter sido ainda maior do que a revelada no estudo promovido pelo NMT, principalmente porque a detecção de formas clínicas leves e moderadas foi guiada pela existência de um caso de óbito ou de forma grave na família.

Porém, o resultado dos exames sorológicos realizados em 55 amostras de soros de indivíduos suspeitos de FA não vacinados, mostrando 56,4% com títulos negativos, indica que, apesar da presença de sintomas e sinais sugestivos de FA, provavelmente estas pessoas apresentavam outras doenças, provavelmente virais, e estavam susceptíveis a FA.

Assim, o estudo de 1972/73 permitiu concluir que grande parte da população se encontrava sem proteção imune contra a arbovirose e exposta ao risco de infecção, apesar de 22 pessoas que adoeceram afirmarem ter sido vacinadas. Ficou firmada uma relação entre a ausência da vacinação prévia à doença e as formas graves, o que não ocorreu com as formas clínicas leves e moderadas. A relação entre a gravidade da doença e vacinação prévia contra FA não é muito explorada na literatura, mas existem evidências de que quadros assintomáticos, leves ou moderados da doença costumam ocorrer em crianças de baixa idade, cujas mães foram vacinadas e transmitiram (via transplacentária durante a gestação) anticorpos maternos do tipo IgG, e em índios, que geralmente adquirem imunidade materna e também ao longo de sua vida (Vasconcelos 2002).

Também, pode-se levantar a hipótese de que a vacina mesmo não conferindo completa imunização do indivíduo, proporcionaria uma proteção parcial evitando as formas graves da doença, assim como o faria uma exposição prolongada a outras arboviroses por imunidade cruzada. Essa hipótese poderia explicar, pelo menos em parte, o porquê durante as epidemias só uma minoria de acometidos desenvolvem a forma grave, como se verificou inclusive em Luziânia, município que teve a maior frequência de casos em relação aos outros 18 municípios. Não foi possível determinar se em Luziânia havia mais casos de indivíduos vacinados (dados não encontrados).

Os resultados verificados na epidemia de FA silvestre em 1972/73 foram compatíveis com a literatura, onde indivíduos do sexo masculino, especialmente os maiores de 15 anos, grupo de maior exposição profissional relacionada à aproximação e penetração em ambientes silvestres, e profissionais ligados às atividades agrícolas são os mais frequentemente atingidos pela doença (Brasil, MS 2005). Entretanto, a incidência em crianças de 1 a 9 anos não foi muito diferente da dos adultos jovens, o que poderia indicar que as pessoas foram infectadas no domicílio

ou no peridomicílio (Ribeiro & Antunes 2009). A maior incidência de casos no mês de dezembro explica-se pelo caráter sazonal da doença, sendo este um mês tipicamente chuvoso e quente, o que favorece o aumento da densidade vetorial. A grande frequência de casos graves encontrados (32,54%) provavelmente foi devida à subnotificação dos casos moderados e leves.

O modo súbito de aparecimento e duração de até 10 dias de doença são também comuns à doença, assim como o curso progressivo da doença grave. O curso progressivo é um sinal de mau prognóstico, sugerindo uma superposição da primeira e segunda fases da doença, já que a FA é uma doença bifásica em sua forma clássica (Tauil, Santos & Moraes 2005 e 2006). No estudo, o curso progressivo foi frequente devido à alta frequência dos casos graves encontrados.

Desde a introdução da vacina contra FA no Programa Ampliado de Imunização em 1998 (Brasil, MS 2001a), a cobertura vacinal contra FA no estado de Goiás tem apresentado taxas muito superiores às antigas, assim, a cobertura vacinal do município de Luziânia, em 2011 atingiu 105,53% (Brasil, MS 2011). Com isso, já seria esperado em 2010 um resultado bem diferente daquele de 1972/73 em relação à proteção imunológica da população estudada.

6.2 Inquérito Clínico-Epidemiológico na Área em 2010.

No inquérito realizado em 2010, a maioria da população estudada era jovem, com idade entre 20 e 59 anos, com ocupação no local ou próximo do local de moradia, isto é, de convivência predominante na área rural. Desta forma, não houve mudança significativa das características etárias e ocupacionais da população na região estudada em relação à época da epidemia de FA silvestre em 1972/73.

O fato de que tanto homens, mulheres e crianças ocupam-se no local ou próximo do local de moradia, indica que em caso de surtos ou epidemias, o risco de infecção seria semelhante para todos, inclusive para crianças, conforme já verificado em epidemias anteriores no Brasil (Vasconcelos *et al* 1997, Vasconcelos 2003).

Grande parte das pessoas estudadas tinha mais de 10 anos de residência na localidade, o que reflete uma estabilidade no local de residência. Não houve diferença entre a proporção de gêneros na amostra estudada. O fato de não ter sido detectada nenhuma epizootia durante o período da pesquisa já era esperado, uma vez que as últimas epizootias confirmadas e casos humanos no estado de Goiás foram relatados em 2008 (Brasil, MS 2008 e 2009a), e as próximas previstas para o verão 2014/15, estando o período da pesquisa portanto fora do período cíclico da FA.

A maioria dos entrevistados relatou a presença de primatas não-humanos em seu ambiente de moradia, e que em 82,1% dos casos havia a presença de cerrado distante até 500m das residências. Em 88% havia a plantações em peridomicílio, incluindo soja ou cana-de-açúcar, e em 75,2% a moradia estava próxima a formações de mata ciliar. Isso reforça a existência de risco ambiental potencial à arbovirose para a maior parte da população estudada.

Sabe-se que a dispersão de *Aedes aegypti* é pequena, geralmente a fêmea passa sua vida nas proximidades do local de onde eclodiu dos ovos, desde que haja hospedeiros. Poucas vezes a dispersão pelo vôo excede os 100 metros, entretanto já foi demonstrado que uma fêmea grávida pode voar até 3Km em busca de local adequado para a oviposição (Reiter *et al* 1995; Muir & Kay 1998; Brasil, MS 2002). Para os gêneros *Haemagogus* e *Sabethes* há escassez de dados na literatura sobre autonomia de vôo.

Posto que a vegetação típica do cerrado está sendo progressivamente diminuída devido à expansão da agropecuária; e que a alimentação de primatas não-humanos consta principalmente de folhas e frutos (Chapman 1995); é de se esperar que pomares e hortas pequenas, assim como plantações de soja e de cana-de-açúcar, sejam provedores de alimentos para os primatas não-humanos e, conseqüentemente, locais de atração para estes. Além de atraentes para os primatas não-humanos, principais hospedeiros da FA, os são também para outros animais que possivelmente possam servir como hospedeiros, como marsupiais arbóreos e roedores.

As matas de galeria abrigam a maioria dos mamíferos e, conseqüentemente, primatas não-humanos na região do cerrado, pois nestes locais são encontrados água em maior abundância e uma vegetação mais espessa, com árvores de grande porte (Henriques & Cavalcante 2004). Em residências distantes das matas ou em locais sem matas, não foi relatada a ocorrência de macacos ou de saguis.

As áreas de cerrado, principalmente as matas de galeria, têm sido reconhecidas como habitats de circulação do VFA, dada a presença de primatas não-humanos susceptíveis e de mosquitos vetores. A população estudada, moradora de áreas rurais onde está presente a circulação viral, poderia atuar como colaboradora não identificada na manutenção do VFA nessas paisagens, nos casos assintomáticos e oligossintomáticos e que não são notificados (Vasconcelos 2003, Moreno *et al* 2011).

São necessários mais estudos para verificar-se a dinâmica da FA nessas populações que moram e trabalham próximo a populações de primatas não-humanos (Moreno *et al* 2011).

Apenas 7,3% das pessoas apresentaram os cartões de vacinas, sendo que poucos entrevistados tinham o hábito de guardar seus cartões de

vacinas em locais de fácil acesso. Muitos relataram ter perdido o documento. O cartão de vacinação é o documento de comprovação de imunidade e deveria ser guardado com mais atenção. É importante que seja apresentado nos atendimentos médicos de rotina e nos atendimentos emergenciais em casos de acidentes. Sua perda implica a revacinação desnecessária, além de dificultar o controle do histórico vacinal.

A cobertura vacinal preconizada pelo PNI é de 100% para municípios localizados em zona de risco para FA silvestre, mas 3,9% dos entrevistados afirmavam nunca ter sido vacinados. Apesar de 90,9% referirem vacinação prévia contra FA, pode-se inferir uma frequência de 96,1% de vacinados, pressupondo que aqueles que a ignoravam foram vacinados em algum momento de sua vida. Isso indica que, apesar da cobertura vacinal contra FA estar abaixo do recomendado pelo MS, esta pode ser considerada uma cobertura vacinal alta (Moreno *et al* 2009).

Dos 278 indivíduos que referiam saber o número de doses já recebidas, 94,6% informavam até 5 doses da vacina; destes, a maioria (39,9%) referiu 2 doses. Isso reflete o aumento da cobertura vacinal contra FA nos últimos anos, desde a inserção, em 1988, da vacina em programas de imunização de crianças e adultos pela OMS e pela Organização Pan-Americana de Saúde e sua introdução no Programa Ampliado de Imunização em 1998 (Brasil, MS 2001a). Aqueles indivíduos que informaram mais de 5 doses de vacina provavelmente foram revacinados em um intervalo inferior a 10 anos.

A vacinação com pistola de compressão foi muito comum até o início dos anos 90 em diversas regiões do Brasil, inclusive no estado de Goiás, e para vacinação em massa contra FA. O uso da pistola pressurizada foi suspenso no país, apesar de não terem sido encontradas evidências que incriminassem tal prática na transmissão de doenças (Souto *et al* 2001). No

estudo apenas indivíduos com mais de 18 anos referiram o uso deste método de vacinação.

Dos três entrevistados que afirmaram haver tido FA no passado, um teve a doença em 2008, outro no verão 1972/73; o que referia ter tido a doença há cerca de 50 anos, pode tê-la contraído no verão 1964/65, ou próximo a essas datas. Todos esses anos foram épocas de ocorrência de FA (Franco 1969, Pinheiro *et al* 1978, Vasconcelos *et al*, 2001, Vasconcelos 2002 e 2003, Brasil, MS 2009b). O fato de apenas um ter referido icterícia durante a doença e nenhum ter referido episódios hemorrágicos ou insuficiência renal aguda, indica que todos apresentaram uma forma clínica leve ou moderada da doença.

Nenhum dos entrevistados apresentava alterações sugestivas de FA ao exame clínico no período da pesquisa, fato também já esperado, pois os últimos casos humanos no estado de Goiás foram relatados em 2008 (Brasil, MS 2008 e 2009a), e o período da pesquisa estava fora do período cíclico da FA. Dos voluntários que relatavam doenças pregressas, principalmente com icterícia, hemorragia ou insuficiência renal aguda, apenas um apresentou icterícia explicada por FA. Desta forma, houve baixa frequência de relatos de FA no passado pelos sujeitos da pesquisa.

6.3 Inquérito Sorológico na Área em 2010.

Para a análise da resposta imune protetora contra FA foi escolhida a técnica de PRNT, que é considerada o padrão ouro, mais específico para verificação da imunidade protetora contra FA que os outros testes sorológicos (Niedrig *et al* 1999, 2008). Em estudo realizado por Niedrig e colaboradores, a imunofluorescência e a inibição de hemaglutinação apresentaram menor sensibilidade que a neutralização,

enquanto o teste ELISA para IgG apresentou alta sensibilidade, mas com reações não específicas, problema comum no diagnóstico sorológico dos flavivírus (Niedrig *et al* 1999). Ainda, no estudo de Melo *et al*, amostras sorológicas negativas para IgG anti – VFA pela técnica de ELISA apresentaram anticorpos neutralizantes em titulação considerada positiva no estudo ($\geq 1/20$) (Melo *et al* 2011).

O PRNT mede anticorpos contra epítomos neutralizantes, e determina a funcionalidade dos anticorpos, que é correlacionado com a imunidade protetora (Melo *et al* 2011). Os anticorpos neutralizantes contra FA são distintos daqueles contra outros flavivirus (Kay *et al* 2011), o que torna esse teste altamente específico para a imunidade contra FA.

Não há consenso sobre a titulação que confere imunidade contra o VFA, mas os valores utilizados no presente trabalho, positivos aqueles com valores > 10 , são bem aceitos na literatura (Lang *et al* 1999, Niedrig *et al* 1999, Monath *et al* 2011, Melo *et al* 2011, Kay *et al* 2011).

Apesar de haver relatos de decréscimo tempo-dependente dos valores de titulação dos anticorpos neutralizantes contra FA (Niedrig *et al* 1999, Melo *et al* 2011), isto não foi constatado neste estudo. Provavelmente devido a viés da amostra, pois conforme consta da figura 11, mais da metade da população estudada (52,7%) informou ter sido vacinada no ano de 2008. Nesse ano, a Secretaria de Saúde de Luziânia empreendeu uma grande campanha de vacinação contra FA na área rural, após o registro de casos da doença no estado de Goiás (Brasil, MS 2009).

Não foi verificada diferença significativa ao se avaliar a associação das variáveis de dados pessoais, de residência, ocupação, antecedentes epidemiológicos e clínicos sobre a presença de anticorpos neutralizantes contra o VFA, com exceção da associação entre a idade dos entrevistados e a titulação de anticorpos contra o VFA. Apesar de haver na

literatura dados indicativos que caucasianos apresentam títulos maiores que negros e hispânicos; e que homens apresentam títulos maiores que mulheres, não há consenso na literatura em relação a essas diferenças (Monath *et al* 2002, Hepburn *et al* 2006; Niedrig *et al* 2008, Kay *et al* 2011). Há também grande limitação no uso de classificações de raça em pesquisa, tanto pela mistura genética quanto pela auto-classificação.

Em relação à associação entre a idade dos entrevistados e a titulação de anticorpos neutralizantes contra o VFA, não há na literatura dados específicos sobre a questão. Há relatos de diferenças não substanciais, como efeito de uma maior idade e uma menor resposta à vacina antiamarílica (Camacho *et al* 2004, Hepburn *et al* 2006). Foi observada em estudo brasileiro uma menor proporção de soroconversão do nível de anticorpos pós vacinais contra FA entre as crianças de 12 meses de idade que foram vacinadas simultaneamente com tríplice viral, quando comparada à vacinação com intervalo de 30 dias. No mesmo estudo, ao se comparar dois grupos de crianças, um com a mediana 9 meses e o outro com a mediana 12 meses, o primeiro apresentou maior probabilidade de apresentar falha primária, com ausência de resposta humoral à primeira dose da vacinação do que no segundo grupo. Contudo, a maioria das crianças que não responderam à primovacinação obtiveram resposta humoral após a segunda dose da vacina (Collaborative Group For Studies With Yellow Fever Vaccine 2007).

Possivelmente grande parte dos indivíduos de baixa idade, moradores das áreas rurais de Luziânia, foram imunizados simultaneamente com outras vacinas, pois é nítida a dificuldade de acesso desses indivíduos aos serviços de saúde com salas de vacina, e a maior parte da comunidade rural é vacinada durante os períodos de campanhas vacinais. Essa poderia ser uma das explicações para a associação encontrada entre a baixa idade dos entrevistados e a baixa titulação de anticorpos neutralizantes contra o VFA.

Das 15 pessoas que afirmaram nunca terem sido vacinadas contra FA, apenas uma não apresentou anticorpos neutralizantes contra FA. Isso nos leva a crer que os demais ou não se recordavam de ter sido vacinados, ou em algum momento de sua vida, tiveram uma forma assintomática ou oligossintomática da infecção amarílica. É improvável que os indivíduos que apresentaram anticorpos neutralizantes contra FA, apesar de negarem vacinação prévia, apresentem esses anticorpos devido a imunidade cruzada com outras arboviroses, pois, conforme já citado, o PRNT mede anticorpos contra epítomos neutralizantes, específicos do VFA.

Apesar dos números oficiais expressivos da cobertura vacinal contra FA, 9 (2,3%) entrevistados apresentaram-se sem proteção imunológica. Com exceção de uma pessoa, que negava vacinação prévia contra FA, oito disseram ter sido vacinados contra FA em algum momento de suas vidas. Seis indivíduos tinham até 12 anos de idade. A vulnerabilidade sorológica destes últimos poderia ser explicada pela falha na viragem sorológica devido a vacinação conjunta ou por problemas na manipulação e/ou conservação da vacina durante sua aplicação.

Essa última hipótese também poderia explicar a falta de soroconversão dos três adultos, posto que uma taxa de soroconversão alta, acima de 90%, é esperada em adultos com a vacina produzida com a cepa 17DD (Camacho *et al* 2004, Melo *et al* 2011). Sabe-se que, principalmente durante as campanhas de vacinação em comunidades rurais deve-se ter extremo cuidado com a vacina, que deve ser conservada em geladeira, com temperatura que varia entre +2° a +8°C; após reconstituída deve ser mantida em temperatura de +2° a +8°C, preferencialmente a +2°C. Após a diluição, deverá ser utilizada em até 4 horas. O diluente deverá estar na mesma temperatura da vacina e colocado na geladeira, no mínimo, 6 horas ou 1 dia antes de ser utilizado (Brasil, MS 2009). Tais recomendações são, a depender dos recursos disponíveis, extremamente difíceis de reproduzir no trabalho de campo em área rural nas regiões tropicais, e requerem uma

equipe com treinamento efetivo e consciente de suas responsabilidades.

Para complementar o estudo, seria de interesse verificar a resposta imunológica após a (re)vacinação dos 9 voluntários que apresentaram-se sem proteção imunológica, para elucidação da ausência ou baixa resposta imunológica pós-vacinação, principalmente naqueles que afirmaram já ter sido vacinados contra FA em algum momento de suas vidas.

7. CONCLUSÕES



Fonte: Bio-Manguinhos/Fiocruz

7. CONCLUSÕES

Da população estudada em 2010, 97,7% dos indivíduos apresentaram anticorpos neutralizantes contra FA em níveis considerados protetores. Concluindo-se que a cobertura vacinal na região contra a arbovirose amarílica está sendo eficaz.

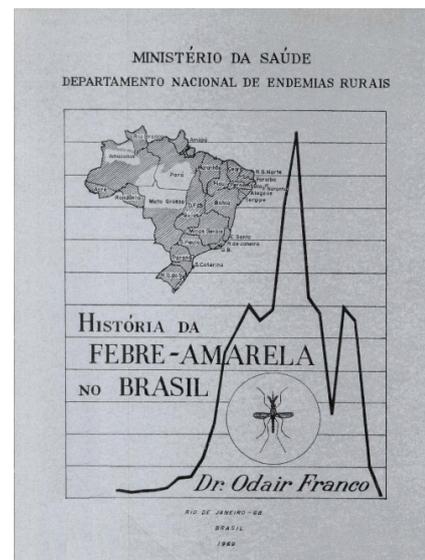
A comparação com os resultados obtidos com aqueles do inquérito realizado há 38 anos, por ocasião da epidemia de 1972/73, quando a epidemia surpreendeu a maioria da população desprotegida, sugere que houve grande progresso na cobertura vacinal contra FA.

Foi observada uma associação entre a idade dos entrevistados e a imunidade contra o VFA, quanto maior a idade do indivíduo maior foi a titulação de anticorpos neutralizantes contra FA encontrada, provavelmente decorrente de múltiplas exposições e/ou vacinações.

Não se encontrou uma associação entre a titulação de anticorpos e variáveis relativas a outros dados pessoais, residência, ocupação, antecedentes epidemiológicos e clínicos.

Há necessidade de maior investigação sobre oito indivíduos que se apresentaram sem proteção imunológica, apesar de afirmarem haver recebido a vacina, sobre a ausência de resposta imune.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Fonte: MS

Capa do livro História da Febre Amarela no Brasil (Odair Franco. Ministério da Saúde, Departamento Nacional de Endemias Rurais, 1969. Rio de Janeiro-RJ).

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aragão, MB 1986, **Henrique de Beurepaire Rohan Aragão-Registro**, Cadernos de Saúde Pública, vol. 3, pp. 375-379.
2. Associação Médica Mundial. **Declaração de Helsinki**. 1964-1996.
3. Bio-manguinhos/Fiocruz 2011, **Bio-Manguinhos Assina Acordo para Produzir Nova Vacina Contra Febre Amarela**. Disponível em <<http://www.bio.fiocruz.br>>. [18 Maio 2011].
4. Brasil, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) 2000, **Censo Demográfico 2000**.
5. Brasil, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) 2010, **Censo Demográfico 2010**.
6. Brasil, Ministério da Saúde (MS) 1980, **Situação da Febre Amarela no Brasil em 1979**, Boletim Epidemiológico, Fundação Serviços de Saúde Pública, vol. 7, no. 7, pp. 62 - 68.
7. Brasil, Ministério da Saúde (MS) 1996, **Resolução Nº 196, de 10 de outubro de 1996**, Conselho Nacional de Saúde. Disponível em <http://dtr2004.saude.gov.br/susdeaz/legislacao/arquivo/Resolucao_196_de_10_10_1996.pdf>. [21 Setembro 2011].
8. Brasil, Ministério da Saúde (MS) 1999, **Manual de Vigilância Epidemiológica da Febre Amarela**, Fundação Nacional de Saúde, Brasília-DF.

9. Brasil, Ministério da Saúde (MS) 2001a, **Situação da Febre Amarela no Brasil**, Fundação Nacional de Saúde, Boletim Eletrônico e Epidemiológico, ano 1, no. 2, pp. 1-3. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/ano01_n02_fa_sit_epid_br.pdf>. [12 Janeiro 2012].

10. Brasil, Ministério da Saúde (MS) 2001b, **Técnicas para Coleta de Sangue**, Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS. Brasília-DF.

11. Brasil, Ministério da Saúde (MS) 2002, **Dengue Instruções para Pessoal de Combate ao Vetor: Manual de Normas Técnicas**, Fundação Nacional de Saúde, Brasília-DF.

12. Brasil, Ministério da Saúde (MS) 2003, **Programa Nacional de Imunizações 30 anos**, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília-DF.

13. Brasil, Ministério da Saúde (MS) 2005, **Manual de Vigilância de Epizootias em Primatas Não-humanos**, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília-DF.

14. Brasil, Ministério da Saúde (MS), 2008, **Mortes de macacos e a prevenção da febre amarela no Brasil, 2007 e 2008**, Secretaria de Vigilância em Saúde. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/nota_tecnica_epizootias_macacos_jan_2008_v2.pdf>. [12 Janeiro 2012].

15. Brasil, Ministério da Saúde (MS), 2009a, **Emergências em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) de Febre Amarela Silvestre em São Paulo e no Rio Grande do Sul e a Situação Epidemiológica Atual no Brasil (2008/2009)**, Secretaria de Vigilância em Saúde. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_febre_amarela_09_12_09.pdf>. [12 Janeiro 2012].

16. Brasil, Ministério da Saúde (MS) 2009b, **Guia de Vigilância Epidemiológica**, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, 7ª ed., Brasília-DF.

17. Brasil, Ministério da Saúde (MS) 2011, **Dados do Programa Nacional de Imunizações (PNI)**. Disponível em <<http://pni.datasus.gov.br/>>. [18 Novembro 2011].

18. Brasil, Prefeitura Municipal de Luziânia-GO 2011. **Perfil da Cidade de Luziânia**. Disponível em <<http://www.luziania.go.gov.br/secretarias/perfildeluziania.php>>. [03 Outubro 2011].

19. Brasil, Secretaria de Gestão e Planejamento (SEGPLAN) 2011, **Estado de Goiás no Contexto Nacional – 2010**, Superintendência de Estatísticas, Pesquisa e Informações Socioeconômicas (SEPIN) do Governo de Goiás. Disponível em <<http://www.seplan.go.gov.br/sepin>> [26 Junho 2011].

20. Camacho LAB, Freire MS, Leal MLF, Aguiar SG, Nascimento JP, Iguchi T, Lozana JA, Farias RHG e Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines 2004. **Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17DD Yellow Fever Vaccines: a Randomized Trial**, Revista de Saúde Pública, vol. 38, pp. 671-678.

21. Chapman CA 1995, **Primate seed dispersal: coevolution and conservation implications**, Evolutionary Anthropology, vol. 4, pp. 74–82.

22. Collaborative Group For Studies With Yellow Fever Vaccine 2007, **Randomized, Double-blind, Multicenter Study of the Immunogenicity and Reactogenicity of 17DD and WHO 17D-213/77 Yellow Fever Vaccines in Children: Implications for the Brazilian National Immunization Program**, Vaccine, vol. 25, pp. 3118-3123.

23. Cox, FEG 1996, **The Wellcome Trust Illustrated History of Tropical Diseases**, The Trustees of the Wellcome Trust, London.

24. Dahiru, Aliyu & Kene 2006, **Statistics in Medical Research: Misuse of Sampling and Sample Size Determination**, Annals of African Medicine, vol. 5, pp. 158-161.

25. Deane LM & Ferreira Neto JA 1973, **Malária de Macacos no Estado de Goiás, Brasil: Encontro de guaribas, *Alouatta caraya*, infectados com *Plasmodium brasilianum***, Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, vol. 15, pp. 107-111.

26. Dégallier N, Travassos da Rosa APA, Vasconcelos PFC, Travassos da Rosa ES, Rodrigues SG, Sá Filho GC, Travassos da Rosa JFS 1992. **New Entomological and Virological Data on the Vectors of Sylvatic Yellow Fever in Brazil**. Journal of the Brazilian Association for the Advancement of Science, vol. 44, pp. 136-142.

27. Fraga C 1942, **Febre amarela. Epidemiologia e profilaxia**, Revista Médico-Cirúrgica do Brasil, vols. 7-8, pp. 729-735.

28. Franco O 1969. **História da Febre Amarela no Brasil**. Ministério da Saúde (MS), Departamento Nacional de Endemias Rurais, Rio de Janeiro.

29. Guimarães JC 1974, **Febre Amarela Silvestre**, Tese Apresentada ao Instituto de Microbiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Concurso de Habilitação à Docência Livre em Virologia, Rio de Janeiro.

30. Hayes NB 2010, **Is it Time for a New Yellow Fever vaccine?**, Vaccine, vol. 28, p. 8073.

31. Henriques RPB & Cavalcante RJ 2004, **Survey of a Gallery Forest Primate Community in the Cerrado of the Distrito Federal, Central Brazil**, Neotropical Primates, vol. 12, no. 2, pp. 78-83.

32. Hepburn MJ, Kortepeter MG, Pittman PR, Boudreau EF, Mangiafico JA, Buck PA, Norris SL & Anderson EL 2006, **Neutralizing Antibody Response to Booster Vaccination with the 17d Yellow Fever Vaccine**, Vaccine, vol. 24, pp. 2843–2849.

33. International Air Transport Association (IATA) 2011, **Dangerous Goods Regulations**, 52^a ed., Canadá, Montreal.

34. Kastner MRQ, Cardeman L, Gonçalves MMH & Queralto MCK 1976. **Febre Amarela – I – Aspectos Clínicos e Epidemiológicos**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, vol. 10, no. 1, pp. 31-42.

35. Kay A, Chen LH, Sisti M & Monath TP 2011. **Short Report: Yellow Fever Vaccine Seroconversion in Travelers**. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, vol. 85, no. 4, pp. 748–749.

36. Lang J, Zuckerman J, Clarke P, Barret P, Kirkpatrick C & Blondeau C 1999, **Comparison of the Immunogenicity and Safety of Two 17D Yellow Fever Vaccines**, The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, vol. 60, no. 6, pp. 1045-1050.

37. Löwy, I 1999, **Representação e Intervenção em Saúde Pública: Vírus, Mosquitos e Especialistas da Fundação Rockefeller no Brasil**. História, Ciências, Saúde-Manguinhos, vol. 5, no.3, pp. 647-677.

38. Luz K & Mendes W 2009, **Dengue e Febre Amarela no Brasil**, Boletim da Sociedade Brasileira de Infectologia, no. 26. Disponível em <http://www.sbinfecto.org.br/default.asp?site_Acao=mostrapagina&paginaId=136&mNoti_Acao=mostraNoticia&categoriaId=6¬iciaId=400>. [27 Fevereiro 2010].

39. Melo AB, Silva MPC, Magalhães MCF, Gil LHVG, Carvalho EMF, Braga-Neto UM, Bertani GR, Marques Jr ETA & Cordeiro MT 2011, **Description of a Prospective 17DD Yellow Fever Vaccine Cohort in Recife, Brazil**, The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, vol. 85, no. 4, pp. 739–747.

40. Monath TP 2001, **Yellow fever: An update**, Lancet Infectious Diseases, vol. 1, pp. 11-20.

41. Monath TP, Nichols R, Archambault WT, Moore L, Marchesani R, Tian J, Shope RE, Thomas N, Schrader R, Furby D & Bedford P 2002, **Comparative Safety and Immunogenicity of Two Yellow Fever 17D Vaccines (ARILVAX and YF-VAX) in a Phase III Multicenter, Double-Blind Clinical Trial**, The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, vol. 66, pp. 533–541.

42. Monath TP, Fowler E, Johnson CT, Balsler J, Morin MJ, Sisti M & Trent DW 2011, **An Inactivated Cell-Culture Vaccine against Yellow Fever**, The New England Journal of Medicine, vol. 364, pp.1326-1333.

43. Moreno ES, Rocco IM, Bergo ES, Brasil RA, Siciliano MM, Suzuki A, Silveira VR, Bisordi I, Souza RP & Yellow Fever Working Group 2011, **Reemergence of Yellow Fever: Detection of Transmission in the State of São Paulo, Brazil, 2008**, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, vol. 44, no. 3, pp. 290-296.

44. Moreno ES, Marques D, Figueira G, Fred J, Almeida RD, Albernaz RK, Sato H e Kitagawa BY 2009, **Inquérito de Cobertura Vacinal e Evento Adverso à Vacina de Febre Amarela no Município de Buri São Paulo, Brasil, 2009**, Boletim Epidemiológico Paulista [boletim na internet], vol. 6, Disponível em <http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa71_inquerito.htm>.

45. Muir LE & Kay BH 1998, ***Aedes Aegypti* Survival and Dispersal Estimated by Mark-Release-Capture in Northern Australia**, The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, vol. 58, no. 3, pp. 277–282.

46. Netto JCA 1991, **Aspectos Clínicos e Fisiopatológicos da Febre Amarela**, Revista de Patologia Tropical, vol. 20, pp. 43-50.

47. Niedrig M, Lademann M, Emmerich P & Lafrenz M 1999, **Assessment of IgG Antibodies Against Yellow Fever Virus After Vaccination with 17D by Different Assays: Neutralization Test, Haemagglutination Inhibition Test, Immunofluorescence Assay and ELISA**, Tropical Medicine & International Health, vol. 4, pp. 867–871.

48. Niedrig M, Kursteiner O, Herzog C & Sonnenberg K, 2008, **Evaluation of an Indirect Immunofluorescence Assay for Detection of Immunoglobulin M (IgM) and IgG Antibodies Against Yellow Fever Virus**, Clinical and Vaccine Immunology, vol. 15, pp. 177–181.

49. Organização Mundial de Saúde (OMS) 2011a, **International Travel and Health**, Geneva.

50. Organização Mundial de Saúde (OMS) 2011b, **Epidemic and Pandemic Alert Response (EPR) – Yellow Fever**, Disponível em: <<http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/>>. [15 Maio 2011].

51. Pinheiro FP, Bensabath G, Andrade AHP & Moraes MAP 1974, **Febre Amarela no Estado de Goiás-1973**, Boletim Epidemiológico, Ministério da Saúde (MS), vol. 6, no. 1, pp. 1-8.

52. Pinheiro FP, Travassos da Rosa APA, Moraes MA, Almeida Neto JC, Camargo S & Filgueiras FP 1978, **An Epidemic of Yellow Fever in Central Brazil, 1972-1973. I. Epidemiological Studies**, American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, vol. 27, no. 1, pp. 125-32.

53. Pinheiro FP, Travassos da Rosa APA & Moraes MAP 1981, **An Epidemic of Yellow Fever in Central Brasil. 1972-1973. II – Ecological Studies**, American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, vol. 30, no. 1, pp. 204-211.

54. Reiter P, Amador MA, Anderson RA e Clark GG 1995, **Short Report: Dispersal of *Aedes Aegypti* in an Urban Area After Blood Feeding as Demonstrated by Rubidium-Marked Eggs**, The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, vol. 52, no. 2, pp. 177–179.

55. Ribeiro M, Antunes CMF 2009, **Febre Amarela: Estudo de um Surto**, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, vol. 42, no. 5, pp. 523-531.

56. Santos, JB 1977, **Inquérito Clínico Epidemiológico no Surto de Febre Amarela de 1973, em 19 Municípios no Brasil Central**, Anais do XIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical e II Congresso da Sociedade Brasileira de Parasitologia, v. 1, p. 300.

57. Souto FJD, Santo GAE, Phillippi JC, Pietro BRC, Azevedo RB e Gaspar AMC 2001, **Prevalência e fatores associados a marcadores do vírus da hepatite B em população rural do Brasil central**, Revista Panamericana de Salud Pública, vol. 10, no. 6, 388-394.

58. Staples, JE & Monath, TP 2008, **Yellow Fever: 100 Years of Discovery**, The Journal of the American Medical Association, vol. 300, no. 8, pp. 960-962.

59. Stefano I, Sato HK, Pannuti CS, Omoto TM, Mann G, Freire MS, Yamamura AMY, Vasconcelos PFC, Oselka GW, Weckx LW, Salgado MF, Noale LFO & Souza VAUF 1999, **Recent Immunization Against Measles Does Not Interfere With the Sero-Response to Yellow Fever Vaccine**, Vaccine, vol. 17, pp. 1042 – 1046.

60. Tauil PL, Santos JB, Moraes MAP 2005, **Febre Amarela**. In *Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias*, eds JR Coura (Org.), Guanabara Koogan, Rio de Janeiro - RJ, pp. 1755-1765.

61. Tauil PL, Santos JB, Moraes MAP 2006, **Febre Amarela**. In *Tratado de Clínica Médica*, eds AC Lopes; VA Neto (Org.), Roca, São Paulo – SP, pp. 3861-3866.

62. Vasconcelos PFC, Rodrigues SG, Degallier N, Moraes MAP, Travassos da Rosa JFS, Travassos da Rosa ES, Mondet B, Barros VLRS & Travassos da Rosa APA 1997, **An Epidemic of Sylvatic Yellow Fever in the Southeast Region of Maranhão State, Brazil, 1993±1994: Epidemiologic and Entomologic Findings**, The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, vol. 57, pp.132-137.

63. Vasconcelos PFC, Costa ZG, Travassos da Rosa ES, Luna E, Rodrigues SG, Barros VLRS, Dias JP, Monteiro HAO, Oliva OFP, Vasconcelos HB, Oliveira RC, Sousa MRS; Barbosa da Silva J, Cruz ACR, Martins EC & Travassos Da Rosa JFS 2001, **Epidemic of Jungle Yellow Fever in Brazil, 2000**, Journal of Medical Virology, vol. 65, pp. 598-604.

64. Vasconcelos PFC 2002, **Febre Amarela: Reflexões Sobre a Doença, as Perspectivas para o Século XXI e o Risco da Reurbanização**, Revista Brasileira de Epidemiologia, vol. 5, pp. 244-58.

65. Vasconcelos PFC 2003, **Febre Amarela**, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, vol. 36, no. 2, pp. 275-293.

ANEXOS



Fonte: *The Yellow Fever Collection, University of Virginia Health Sciences Library.*

Carlos Juan Finlay (1833-1915), médico cubano que estudou a epidemiologia da FA por cerca de 19 anos. Contribuiu com Walter Reed e seus colaboradores, que comprovaram a transmissão vetorial pelo mosquito.

ANEXO A

Questionário do Inquérito Clínico-Epidemiológico do Surto de Febre Amarela em 1972/73 - Página 1.

FICHA Nº

PLANO DE INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

NOME:

IDADE: SEXO: M F CÔR: B PD P

PROFISSÃO: RESIDÊNCIA:

LOCAL ONDE NASCEU: A QUANTO TEMPO VIVE NO LOCAL?

ICTERICIA NO PASSADO ? SIM NÃO

OUTRAS PESSOAS NA FAMÍLIA?

PRÓDOMOS-

INÍCIO DA DOENÇA: DIA: INSIDIOSO BRUSCO

MANIFESTAÇÕES INICIAIS:

SINTOMATOLOGIA CEFALÉIA - SIM NÃO ASTENIA - SIM NÃO

ANOREXIA - SIM NÃO DORES LOMBARES - SIM NÃO

DOR EPIGÁSTRICA - SIM NÃO NÁUSEAS - SIM NÃO

ICTERICIA SIM NÃO MANIFESTAÇÕES HEMORRÁGICAS SIM NÃO

ALTERAÇÕES SENSORIAIS SIM NÃO

OUTRAS:

SINAIS: PR: TEMP:

FIGADO:

BACÇO:

OUTROS:

EVOLUÇÃO:

ÓBITO (DATA):

LABORATÓRIO :

LEUCOCITOS : BAST: SEG: LINF: MONO: E: B:

TGO: TGP: FOSFAT: ALCAL: : COLEST:

BT: BD: BI: PT: A: G:

TEMPO DE PROTROMBINA: HANGER: TIMOL: URÉIA:

SUMÁRIO DE URINL.:

SOROLOGIA:

EXAME HISTOPATOLÓGICO- LOCAL ONDE FOI FEITO:

LAUDO:

ANEXO A

Questionário do Inquérito Clínico-Epidemiológico do Surto de Febre Amarela
em 1972/73 - Página 2.

A HABITAÇÃO E O PERIDOMICÍLIO Nº _____

DATA: _____

RELAÇÕES ENTRE A HABITAÇÃO E O TIPO DE VEGETAÇÃO (descrever):

Distância: _____ Tipo de vegetação: _____

DESCREVER OS MOVIMENTOS DIÁRIOS DE CADA PACIENTE NAS PROXIMIDADES DA RESIDÊNCIA E VIAGENS NOS 6 DIAS ANTERIORES À DOENÇA:

PLANTAÇÕES NAS PROXIMIDADES DA HABITAÇÃO (descrever) - FREQUENTADAS POR QUE ANIMAIS? _____

ANIMAIS - Indagar sobre:	PRESENÇA		ABUNDÂNCIA			MORTE ESPONTÂNEA	
	sim	não	raros	alguns	mtos. pragas	sim	não
MACACOS	()	()	()	()	()	()	()
SAGUIS	()	()	()	()	()	()	()
MARSUPIAIS	()	()	()	()	()	()	()

ANEXO B

Questionário do Inquérito Clínico-Epidemiológico e Sorológico em Área Endêmica de Febre Amarela em 2010 - Frente.



QUESTIONÁRIO

Data: ____/____/____

Estudo Sorológico em População de Área Endêmica de Febre Amarela no Estado de Goiás, Brasil

Dados Pessoais	1 Nome do Paciente		2 Data de Nascimento	
	3 (ou) Idade <input type="checkbox"/> 1 - Hora <input type="checkbox"/> 2 - Dia <input type="checkbox"/> 3 - Mês <input type="checkbox"/> 4 - Ano		4 Sexo M - Masculino <input type="checkbox"/> F - Feminino 1 - Ignorado	
	5 Gestante <input type="checkbox"/> 1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4- Idade gestacional Ignorada 5-Não 6- Não se aplica 9-Ignorado		6 Raça/Cor <input type="checkbox"/> 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9- Ignorado	
7 Nome da mãe		8 Data de Atendimento		
Dados de Residência Fixa ou Provisória	9 O paciente mora no município de atendimento? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (se sim, preencher apenas endereço fixo)			
	10 Logradouro da residência fixa (rua, avenida,...)		11 Número	
	12 Complemento (apto., casa, ...) da residência fixa		13 Ponto de Referência da residência fixa	
	14 UF			
	15 Bairro da residência fixa		16 CEP	
	17 Município da residência fixa			
	18 (DDD) Telefone		19 Zona <input type="checkbox"/> 1 - Urbana <input type="checkbox"/> 2 - Rural <input type="checkbox"/> 3 - Periurbana 9 - Ignorado	
	20 Tempo de permanência no local <input type="checkbox"/> 1 - Hora <input type="checkbox"/> 3 - Mês <input type="checkbox"/> 2 - Dia <input type="checkbox"/> 4 - Ano			
	21 Logradouro da residência provisória (rua, avenida,...)		22 Número	
	23 Complemento (apto., casa, ...) da residência provisória		24 Ponto de Referência da residência provisória	
25 UF				
26 Bairro da residência provisória		27 CEP		
28 Município da residência provisória				
29 (DDD) Telefone		30 Zona <input type="checkbox"/> 1 - Urbana <input type="checkbox"/> 2 - Rural <input type="checkbox"/> 3 - Periurbana 9 - Ignorado		
31 Tempo de permanência no local <input type="checkbox"/> 1 - Hora <input type="checkbox"/> 3 - Mês <input type="checkbox"/> 2 - Dia <input type="checkbox"/> 4 - Ano				
Dados Complementares do Caso				
Ocupação	32 Ocupação / Ramo de atividade econômica			
	33 Informar sobre o local de domicílio e peridomicílio: <input type="checkbox"/> 1- Sim, alguns <input type="checkbox"/> Presença de macacos, saguis ou marsupiais <input type="checkbox"/> 2- Sim, muitos <input type="checkbox"/> Ocorrência de Epizootias (Mortandade de macacos: conhecidos como guariba, bugio, saguis, micos, macaco aranha, macaco prego, quiçô, soim, etc.) <input type="checkbox"/> 3- Não <input type="checkbox"/> 9- Ignorado			
Antecedentes Epidemiológicos e Patológicos	34 Vacinação contra Hepatite B <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/> 2- Não <input type="checkbox"/> 9- Ignorado			
	<input type="checkbox"/> Vacinado?		<input type="checkbox"/> Apresentou cartão de vacina?	
	Nº de doses contra hepatite		Data da última dose contra hepatite B	
	35 Vacinação contra Febre Amarela <input type="checkbox"/> 1- Sim <input type="checkbox"/> 2- Não <input type="checkbox"/> 9- Ignorado			
	<input type="checkbox"/> Vacinado?		Data da última vacinação contra Febre Amarela	
<input type="checkbox"/> Quantas vezes já vacinado contra Febre Amarela?		<input type="checkbox"/> Vacinado com seringa descartável? <input type="checkbox"/> Vacinado com pistola de compressão no passado?		
36 Apresentou doença ou reação após a vacina (Febre Amarela)? <input type="checkbox"/> 1-Sim <input type="checkbox"/> 2-Não <input type="checkbox"/> 9-Ignorado		37 Qual (caso sim)?		
38 Já teve Febre Amarela? <input type="checkbox"/> 1-Sim <input type="checkbox"/> 2-Não <input type="checkbox"/> 9-Ignorado		39 Há quanto tempo? <input type="checkbox"/> 1- Hora <input type="checkbox"/> 2- Dia <input type="checkbox"/> 3- Mês <input type="checkbox"/> 4- Ano		
40 Atividade desenvolvida no local provável de infecção: <input type="checkbox"/> 1- Trabalho <input type="checkbox"/> 2- Turismo <input type="checkbox"/> 3- Lazer <input type="checkbox"/> 9- Ignorado				
41 Conhece alguém que já teve Febre Amarela? <input type="checkbox"/> 1-Sim <input type="checkbox"/> 2-Não <input type="checkbox"/> 9-Ignorado		42 Caso sim, listar e fornecer contato (informar grau de parentesco):		

ANEXO B

Questionário do Inquérito Clínico-Epidemiológico e Sorológico em Área Endêmica de Febre Amarela em 2010 - Verso.

Antecedentes Epid. e Pat.	43 Alguma doença atual ou progressa? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		44 Qual doença?(atenção para doenças auto-imunes, hiv, etc...) <input type="checkbox"/>		
	45 Já teve icterícia no passado? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		46 Já teve doença hemorrágica? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		
	47 Já teve Insuficiência Renal Aguda - IRA? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		48 Já recebeu transfusão de sangue? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		
	49 Há quanto tempo? <input type="checkbox"/> 1-Hora 2-Dia 3-Mês 4-Ano		50 Há mata no peridomicílio? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		
51 Distância (m) casa / mata <input type="checkbox"/>		52 Tipo de vegetação (descrever) <input type="checkbox"/>			
53 Há plantação no peridomicílio? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		54 Tipo de plantação (descrever) <input type="checkbox"/>			
Exame Clínico	55 Cefaléia? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		56 Astenia? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		
	57 Anorexia? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		58 Dores lombares? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		
	59 Dor epigástrica? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		60 Náuseas? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		
	61 Icterícia? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		62 Manifestações hemorrágicas? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		
	63 Alterações sensoriais? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		64 Outros sintomas: <input type="checkbox"/>		
	65 PR (bpm) <input type="checkbox"/>		66 Temperatura (°C) <input type="checkbox"/>		67 Pele <input type="checkbox"/>
	68 Musosas (atenção para icterícia e hemorragias) <input type="checkbox"/>		69 Baço <input type="checkbox"/>		
	70 Fígado <input type="checkbox"/>		71 Sinal de Giordano <input type="checkbox"/>		72 Prova do laço <input type="checkbox"/>
	73 Outros exames pertinentes: <input type="checkbox"/>		Outros exames pertinentes (continuação): <input type="checkbox"/>		
	Dados Laboratoriais	74 Já fez exame sorológico para FA? (anteriormente) <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado		75 Já fez biópsia hepática? <input type="checkbox"/> 1-Sim 2-Não 9-Ignorado	
76 Resultado (em caso de biópsia hepática) <input type="checkbox"/>		77 Evidência laboratorial de Febre Amarela 1- Positivo/reagente 2- Negativo/não reagente 3- Inconclusivo 4- Não realizado 5- Indeterminado 9- Ignorado			
<input type="checkbox"/> Inibição da Hemaglutinação <input type="checkbox"/> Fixação de Complemento <input type="checkbox"/> Teste de Neutralização		<input type="checkbox"/> MAC-ELISA → <input type="checkbox"/> Titulação IgM (caso positivo) <input type="checkbox"/> Titulação IgG (caso positivo)			
78 Evidência laboratorial de HIV 1- Positivo/reagente 2- Negativo/não reagente 3- Inconclusivo 4- Não realizado 5- Indeterminado 9- Ignorado		Data da coleta <input type="checkbox"/> Teste de triagem <input type="checkbox"/> Teste confirmatório <input type="checkbox"/> Data da coleta <input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/> Teste rápido 1 <input type="checkbox"/> Teste rápido 2		<input type="checkbox"/> Teste rápido 3 Data da coleta <input type="checkbox"/>			
Outros Exames					
Descrever sorologias para dengue, leptospirose, hepatites, etc. Outros exames pertinentes. (Hemograma completo, TGO, TGP, bilirubinas, uréia, creatinina, tempo de protrombina, ...)					
Tipo de Exame		Resultado	Tipo de Exame	Resultado	

Anotações Complementares: _____

ANEXO C

Carta com a Comunicação do Resultado do Exame de Detecção de Anticorpos Neutralizantes Anti-Amarílicos.



Universidade de Brasília
Núcleo de Medicina Tropical
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

Brasília-DF, XX de XXXX de 20XX.

Sr. XXXX
Ezenda XXXX
Luziânia, Goiás.

Informamos a V.Sa. o resultado de seu exame de detecção de anticorpos contra o Vírus da Febre Amarela, realizado após sua participação no estudo denominado **Estudo Sorológico em População de Área Endêmica de Febre Amarela no Estado de Goiás, Brasil.**

Pesquisa de Anticorpos Contra o Vírus da Febre Amarela Pelo Teste de Neutralização por Redução de Placas de Lise (PRNT)	
Resultado	XXXX

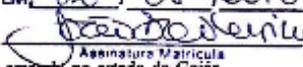
Esse resultado indica que V.Sa. encontra-se sem proteção imunológica contra a doença Febre Amarela, **sendo indicado a vacinação contra Febre Amarela, ou revacinação, caso já tenha sido vacinado.**

Respeitosamente,

Vanessa Lucena Wolff
Mestranda do Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical – UnB
Celular: (61) 8148-7222
endereço eletrônico: vanessawolff@yahoo.com.br

ANEXO D

Aprovação do Projeto CEP-FM N° 041/2010 pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

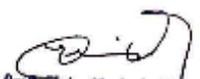
 UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA FACULDADE DE MEDICINA Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos	CEP - FM N° <u>82</u> P.
ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA	
<p>Registro de Projeto: CEP-FM 041/2010.</p> <p>Título: "Estudo sorológico em população de área endêmica de febre amarela no estado de Goiás, Brasil".</p> <p>Pesquisador Responsável: João Barberino Santos.</p> <p>Documentos analisados: Folha de rosto, carta de encaminhamento, declaração de responsabilidade, protocolo de pesquisa, termo de consentimento livre e esclarecido, cronograma, bibliografia pertinente e currículo (s) de pesquisador (es).</p> <p>Data de entrega: 07/05/2010.</p> <p>Parecer do (s) relator (a)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Aprovação</p> <p><input type="checkbox"/> Não aprovação.</p> <p>Data da primeira análise pelo CEP-FM/UNB: 30/06/2010.</p> <p>Data do parecer final do projeto pelo CEP-FM/UNB: 28/07/2010.</p>	<p>Recebemos EM <u>02/08/2010</u>  Assinatura Matrícula</p>

PARECER

Com base na Resolução CNS/MS n° 196/96 e resoluções posteriores, que regulamentam a matéria, o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília decidiu **APROVAR**, na reunião ordinária de 28/07/2010, conforme parecer do (a) relator (a) o projeto de pesquisa acima especificado, quanto aos seus aspectos éticos.

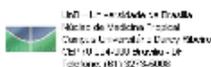
1. Modificações no protocolo devem ser submetidas ao CEP, assim como a notificação imediata de eventos adversos graves;
2. O (s) pesquisador (es) deve (m) apresentar relatórios periódicos do andamento da pesquisa ao CEP-FM, sendo o 1º previsto para 30 de janeiro de 2011.

Brasília, 29 de Julho de 2010


Prof. Elaine Maria de Oliveira Alves
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Medicina-UNB

ANEXO E

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Pós – Informação



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos V.Sa. para participar de um estudo denominado **Estudo Sorológico em População de Área Endêmica de Febre Amarela no Estado de Goiás, Brasil.**, cujos objetivos são verificar a incidência de infecções pelo vírus amarelo, a prevalência da imunidade para febre amarela, e a imunidade após vacinação em população do estado de Goiás, comparando os resultados atuais aos obtidos há 38 anos.

Sua participação no referido estudo será no sentido de doar uma amostra de sangue para exame de detecção de anticorpos anti-amarelos e avaliação da proteção imunológica.

Sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma, identificá-lo (a), será mantido em sigilo.

V.Sa. pode se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar-se.

Os pesquisadores envolvidos com o referido projeto são **Vanessa Lucena Wolff (mestranda)** e **João Barberino Santos (orientador)**, ambos da **Universidade de Brasília**, e com eles pode-se manter contato pelos telefones **(61) 3273-5008** e **(61) 8148-7222**, e pelo endereço eletrônico **vanessawolff@yahoo.com.br**.

É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas conseqüências, enfim, tudo o que se queira saber antes, durante e depois de sua participação.

Enfim, tendo sido orientado(a) quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesta seu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por sua participação:

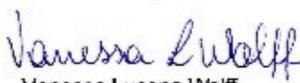
_____, ____ de _____ de 2010.

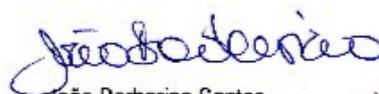
_____, _____ anos,
(nome completo) (nacionalidade) (idade)

_____, _____, residente à _____
(estado civil) (profissão) (RG)

(endereço)

assinatura


Vanessa Lucena Wolff
Mestranda


João Barberino Santos
Orientador

