

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
ESCOLA DE VETERINÁRIA E ZOOTECNIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

**A VIGILÂNCIA DE PRIMATAS NÃO HUMANOS E A FEBRE AMARELA  
SILVESTRE NO BRASIL**

Alessandro Pecego Martins Romano  
Orientadora: Profa. Dra. Maria Auxiliadora Andrade

GOIÂNIA  
2012



**Termo de Ciência e de Autorização para Disponibilizar as Teses e Dissertações Eletrônicas (TE-DE) na Biblioteca Digital da UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás–UFG a disponibilizar gratuitamente através da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações – BDTD/UFG, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

**1. Identificação do material bibliográfico:**  Dissertação  Tese

**2. Identificação da Tese ou Dissertação**

Autor: **Alessandro Pecego Martins Romano** E-mail: **alessandropecego@gmail.com**

Seu e-mail pode ser disponibilizado na página?  Sim  Não

Vínculo Empregatício do autor: **Ministério da Saúde** Agência de fomento: Brasília/DF

País: **Brasil** UF: **DF** CNPJ: **005530493/0001-71** Sigla: **MS**

Título: **A VIGILÂNCIA DE PRIMATAS NÃO HUMANOS E A FEBRE AMARELA SILVESTRE NO BRASIL** Palavras-chave: **febre amarela, arbovirus, macacos, surto epidemico**

Título em outra língua: **The surveillance of non-human primates and the sylvatic yellow fever in Brazil**

Palavras-chave em outra língua: **yellow fever, arbovirus, monkeys and outbreak**

Área de concentração: **Sanidade, higiene e tecnologia de alimentos** Data defesa: (dd/mm/aaaa) **19/09/2012**

Programa de Pós-Graduação: **em Ciência Animal**

Orientador(a): **Profa. Dra. Maria Auxiliadora Andrade** E-mail: **maa@vet.ufg.br**

Co-orientador(1): E-mail:

Co-orientador(2): E-mail:

**3. Informações de acesso ao documento:**

Liberação para disponibilização?<sup>1</sup>  total  parcial

Em caso de disponibilização parcial, assinale as permissões:

[2 a 4] Capítulos. Especifique: capítulos de 1, 2, 3 e 4, estão submetidos para publicação em revista científica e aguarda parecer.

[ ] Outras restrições:

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF ou DOC da tese ou dissertação.

O Sistema da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações garante aos autores, que os arquivos contendo eletronicamente as teses e ou dissertações, antes de sua disponibilização, receberão procedimentos de segurança, criptografia (para não permitir cópia e extração de conteúdo, permitindo apenas impressão fraca) usando o padrão do Acrobat.

Goiânia 4 de fevereiro de 2013

Assinatura do(a) autor(a)

<sup>1</sup> Em caso de restrição, esta poderá ser mantida por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Todo resumo e metadados ficarão sempre disponibilizados.

ALESSANDRO PECEGO MARTINS ROMANO

**A VIGILÂNCIA DE PRIMATAS NÃO HUMANOS E A FEBRE AMARELA  
SILVESTRE NO BRASIL.**

Tese apresentada para obtenção do grau de Doutor em Ciência Animal junto à Escola de Veterinária da Universidade Federal de Goiás.

**Área de concentração:**

Sanidade Animal, Higiene e Tecnologia de Alimentos

**Linha de Pesquisa:**

Enfermidades de Importância em Saúde Pública

**Orientadora:**

Profa. Dra. Maria Auxiliadora Andrade – UFG

**Comitê de orientação:**

Profa. Dra. Valéria de Sá Jayme – UFG

Profa. Dra. Maria Lucia Gambarini Marinho – UFG

GOIÂNIA

2012

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
GPT/BC/UFG**

R759v Romano, Alessandro Pecego Martins.  
A vigilância de primatas não humanos e a febre amarela silvestre no Brasil [manuscrito] / Alessandro Pecego Martins Romano. – 2012.  
119 f. : figs, tabs.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria Auxiliadora Andrade.  
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Goiás,  
Escola de Veterinária e Zootecnia, 2012.  
Bibliografia.

1. Febre Amarela – Brasil (País) 2. Primatas. I. Título

CDU: 619:616.92/.93

**ALESSANDRO PECEGO MARTINS ROMANO**

Tese defendida e aprovada em **19/09/2012** pela Banca Examinadora constituída pelos professores:

---

Profa. Dra. Maria Auxiliadora Andrade  
(Orientadora)

---

Profa. Dra. Cintia Silva Minafra e Resende

---

Prof. Dr. Guido Fontgallad Coelho Linhares

---

Prof. Dr. Wildo Navegantes Araújo

---

Prof. Dr. Marcos Takashi Obara

## AGRADECIMENTOS

Primeiro, agradeço a Deus, pois proporcionou essa oportunidade pra minha vida!

Segundo, à UFG e às minhas professoras (Maria Auxiliadora e Valéria Sá) que foram fantásticas no transcorrer do curso, sobretudo, na paciência, compreensão e cooperação, sem as quais não seria possível concluir o curso com êxito!

Terceiro, à Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde em nome de Carla Magda, Eduardo Hage, Ana Nilce Elkhoury e Wanderson Oliveira, que aceitaram a proposta do projeto, me incentivaram nos estudos sobre uma estratégia de vigilância animal que tem por finalidade salvar vidas humanas!

Um agradecimento especial aos meus familiares, pois demonstraram uma tolerância inacreditável e foram unânimes, quando precisei de força para não desanimar mesmo quando as condições se apresentaram muito adversas!

Aos meus pais, Nelson e Vera, e irmãs, Adriana e Andressa, pelo carinho sempre! Mesmo quando os compromissos me ceifaram de suas companhias!

A minha esposa, Camile de Moraes, por sua tolerância e amor! Eu sei que não é fácil me aguentar e fazendo doutorado então..., imaginem!

Aos meus filhos, Caique e Julia, pela aceitação da distância e o afastamento que, por vezes, deram lugar a companhia do papai. (– Saibam que embora o papai saiba da importância deste curso para nosso futuro, nada substitui os momentos de felicidade plena que é estar ao lado de vocês!).

Por fim, aos meus colegas de trabalho que o tempo se encarregou de transformar em amigos, Zouraide Guerra, Silvana Leal, Anilton Araújo, Daniel Ramos e Danilo Teixeira, além de tantos outros distribuídos pelo Sistema Único de Saúde, pois sem eles (Membros ativos da Saúde Pública no Brasil) o projeto não aconteceria, certamente!

## RESUMO

Este estudo buscou descrever o uso da vigilância de primatas não humanos na vigilância da Febre Amarela Silvestre e avaliar a utilidade na prevenção de casos humanos no Brasil. A vigilância de epizootias iniciou seus registros em 1999 e ampliou a atividade assim como o número de notificações depois de 2006, quando a morte ou adoecimentos de primatas não humanos passou a ser considerado um evento de relevância epidemiológica e, portanto, de notificação compulsória, conforme atualmente define a portaria 104/GM/MS/2011. Foram registradas 2.748 epizootias de primatas não humanos no Brasil. A confirmação para a febre amarela ocorreu em 8,8% das notificações. Foi característica da febre amarela no período do estudo, dois períodos epizoóticos epidêmicos, com dispersão das áreas de ocorrência a partir do norte e centro oeste com disseminação posterior para as regiões sudeste e sul. No período do estudo a febre amarela atingiu áreas de populações não vacinadas, na qual a atividade de vigilância de epizootias contribuiu para identificar áreas afetadas evitando que casos humanos fossem registrados. A vigilância de primatas não humanos revelou a participação de outros agentes etiológicos possivelmente envolvidos nas epizootias notificadas e destaca o potencial de contribuição dessa ferramenta de vigilância para outras causas infecciosas de importância em saúde pública assim como quando foi identificada sorologia reagente para outros arbovírus em populações de primatas em vida livre, demonstrando que essa estratégia de vigilância animal pode ser útil para outras arboviroses com importância em saúde pública. A estratégia de vigilância animal permitiu detectar áreas de circulação do vírus da FA e orientar as campanhas de vacinação, principalmente, em situações de surto, prevenindo casos humanos da doença e demonstrando sua utilidade e contribuição para a vigilância da FA. Essa estratégia de vigilância pode ser aprimorada ampliando as suas finalidades já que possivelmente pode contribuir para a vigilância de outras doenças como importante interface da saúde humana e animal.

---

**PALAVRAS-CHAVE:** febre amarela, arbovirus, macacos, surto epidêmico.

**ABSTRACT**

This study sought to describe the use of surveillance of non-human primates in surveillance of Sylvatic Yellow Fever and evaluate the usefulness in the prevention of human cases in Brazil. The epizootic surveillance began its records in 1999 and expanded the activity and the number of notifications after 2006, when the deaths or illnesses of nonhuman primates came to be considered an event of epidemiological relevance and therefore compulsory notification, as currently defines the ordinance 104/GM/MS/2011. 2748 epidemics were recorded in non-human primates in Brazil. The confirmation of yellow fever occurred in 8.8% of notifications. It was characteristic of yellow fever during the study period, two epizootic epidemic periods, with dispersal occurring from areas of Northern and central west with subsequent spread to the South and Southeast regions. During the study period yellow fever hit areas unvaccinated populations where the activity of epizootic surveillance helped to identify affected areas preventing human cases were recorded. The surveillance of NHP revealed the involvement of other infectious agents possibly involved in epizootics reported and highlights the potential contribution of this surveillance strategy for other infectious causes of public health importance and has been identified as seropositive for other arboviruses in primate populations in free life, demonstrating that this surveillance strategy animal may be useful to other map areas of occurrence of other arboviruses. The surveillance strategy allowed animals to detect areas of circulation of YF virus and direct vaccination campaigns, especially in outbreak situations, preventing human cases of the disease and demonstrating its utility and contribution to the monitoring of YF. This monitoring strategy can be enhanced by broadening their purposes as may possibly contribute to the surveillance of other diseases as an important interface of human and animal health.

---

**KEYWORDS:** yellow fever, arbovirus, monkeys and outbreak.

## SUMÁRIO

CAPITULO 1 .....	1
CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	1
1 INTRODUÇÃO .....	1
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	4
2.1 Aspectos Históricos da Febre Amarela.....	4
2.2 Epidemiologia.....	7
2.3 Agente Etiológico.....	9
2.4 Hospedeiros e Reservatórios.....	10
2.5 Os Primatas Não Humanos e a Febre Amarela.....	13
2.5.1 Vigilância de Epizootias de Primatas não Humanos.....	16
REFERÊNCIAS.....	21
CAPITULO 2 .....	28
SISTEMA DE VIGILÂNCIA DE EPIZOOTIAS EM PRIMATAS NÃO HUMANOS NO BRASIL, 1999 A 2011.....	28
1 INTRODUÇÃO .....	30
2 MATERIAL E MÉTODOS.....	33
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	36
4. CONCLUSÕES.....	56
REFERENCIAS.....	57

CAPITULO 3 .....	61
SURTO DE FEBRE AMARELA SILVESTRE EM ÁREAS DE POPULAÇÕES NÃO VACINADAS, BRASIL, 2008 – 2009.....	61
1 INTRODUÇÃO .....	63
2 MATERIAL E MÉTODOS.....	65
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	67
4. CONCLUSÕES.....	79
REFERENCIAS.....	80
CAPITULO 4 .....	84
A CONTRIBUIÇÃO DO SISTEMA DE VIGILÂNCIA PRIMATAS NÃO HUMANOS NA PREVENÇÃO DA FEBRE AMARELA SILVESTRE NO BRASIL.....	84
1 INTRODUÇÃO .....	86
2 MATERIAL E MÉTODOS.....	88
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	91
4. CONCLUSÕES.....	100
REFERENCIAS.....	101
CAPITULO 5 .....	104
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	104
Anexos.....	108
Anexo 1 – Ficha de notificação de Epizootia.....	109
Anexo 2 – Ficha de notificação de casos humanos suspeitos .....	110

## LISTA DE ABREVIATURAS

AC – Acre  
AL – Alagoas  
AM – Amazonas  
AP – Amapá  
BA – Bahia  
CE – Ceará  
CO – Centro Oeste  
DF – Distrito Federal  
ES – Espírito Santo  
EPI – Equipamento de proteção individual  
FA – Febre amarela  
FAS – Febre amarela silvestre  
GO – Goiás  
IC – Intervalo de confiança  
IH – Inibição de hemaglutinação  
LACEN – Laboratório central de saúde pública  
MAYV – Vírus Mayaro  
MA – Maranhão  
MG – Minas Gerais  
MS – Mato Grosso do Sul  
MT – Mato Grosso  
N – Norte  
NE – Nordeste  
PA – Pará  
PB – Paraíba  
PCR – Polymerase chain reaction  
PE – Pernambuco  
PNH – Primatas não humanos  
PI – Piauí  
PR – Paraná  
RJ – Rio de Janeiro

RN – Rio Grande do Norte

RO – Rondônia

RP – Razão de prevalência

RT-PCR – Transcriptase reverse of polymerase chain reaction

RR – Roraima

RS – Rio Grande do Sul

SC – Santa Catarina

SE – Sergipe

SLV – Vírus Saint Louis

SNVE – Sistema nacional de vigilância epidemiológica

SP – São Paulo

S – Sul

SE – Sudeste

TO – Tocantins

VE – Vínculo epidemiológico

VPP – Valor preditivo positivo

VFA – Vírus da Febre Amarela

YF – Yellow fever

YFV – Yellow fever vírus

WHO – World Health Organization

## CAPITULO 1

### CONSIDERAÇÕES GERAIS

#### 1 INTRODUÇÃO

A febre amarela (FA) é uma doença infecciosa febril aguda, não contagiosa, endêmica nas regiões tropicais da América do Sul e África (MONATH, 1999). O vírus da FA (VFA) é um arbovírus, transmitido por artrópodes com o ciclo natural de transmissão, ciclo silvestre, que envolve os PNH e mosquitos silvestres, onde os PNH são considerados hospedeiros, pois apresentam viremia breve, podem adoecer e morrer (TIGERTT et al., 1960). Até o século XIX a doença dizimou vidas em extensas epidemias, mas com o desenvolvimento de vacinas e programas de eliminação do principal vetor urbano, o *Aedes aegypti* Linnaeus, 1762, a incidência da doença foi reduzida. Entretanto, casos esporádicos e surtos em populações não imunes continuaram sendo registrados (MONATH, 2001).

Nas últimas décadas, casos humanos e epizootias de primatas não humanos (PNH) foram relatados e indicaram a reemergência do vírus com impactos de importância para a saúde pública (BARNETT, 2007). Segundo estimativa da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2009), cerca de 200.000 casos humanos ocorrem anualmente, sendo 90% destes na África (WHO 2009). A FA já foi considerada uma das doenças epidêmicas do mundo, capaz de devastar populações em quase todos os continentes (BRASIL, 2009), e, voltou a se destacar no contexto mundial re-emergindo em áreas onde não era relatada há décadas (WHO, 2010).

Situações de transmissão de FA envolvendo casos humanos e epizootias de PNH foram descritas em regiões não endêmicas e destacaram a expansão da circulação do vírus e, conseqüentemente, das áreas de risco tanto na África como na América do Sul (STAPLES et al., 2010). No Brasil, entre 2007 e 2009, a FA ocorreu nas regiões Centro Oeste, Sudeste e Sul, principalmente, no Rio Grande do Sul, onde a doença não era registrada em humanos desde a década de 60 (ROMANO et al., 2011)

Outros animais como preguiças (*Bradypus* sp.) e marsupiais (*Didelphis* sp.), podem assumir um papel secundário no ciclo de manutenção viral,

especialmente em áreas onde os macacos não estão presentes ou onde estão imunes ao vírus. Na Colômbia, na década de 1940, foi descrita uma epidemia na ausência de macacos, onde marsupiais foram encontrados com anticorpos anti-FA (MONATH, 1999). Os humanos atuam como hospedeiros acidentais, pois apresentam viremia e podem infectar mosquitos, como ocorre na transmissão urbana (MONATH, 2001). Os artrópodes vetores, normalmente mosquitos, uma vez infectados permanecem assim por toda a vida e, portanto, são considerados os reservatórios do vírus (BARRETT & MONATH, 2003).

Os PNH desenvolvem doença indistinguível da dos humanos quanto à sua forma clínica (TIGERTT et al., 1960). O espectro clínico da doença varia de formas assintomáticas e leves, até uma doença de início súbito, febril inespecífica, que evolui para formas severas com icterícia, albuminúria, oligúria, hemorragias e choque (VASCONCELOS, 2003). Isso foi observado, tanto pela infecção experimental (com a inoculação) como pela natural a partir de mosquitos infectados com a cepa selvagem. Nos humanos a letalidade varia entre 20% e 50% dos casos que cursam com icterícia e hemorragia. A diferença nos primatas é que a evolução é mais rápida, com a morte do animal em até uma semana (MONATH, 2008).

A diversidade da atividade humana, de trabalho ou lazer, favorece a exposição de indivíduos não imunes aos vetores infectados nas florestas, ambientes silvestres ou em áreas rurais, que são cenários naturais de transmissão da FA. Essa característica da vida moderna ressalta a necessidade de novos esforços das autoridades de saúde pública e da comunidade científica para que o efeito da transmissão da doença seja minimizado na população humana. Nesse sentido é necessário ampliar a compreensão da dinâmica da transmissão e das áreas de circulação viral para que os mecanismos de vigilância, prevenção e controle possam ser aprimorados. Todos esses elementos constituem um importante desafio para a saúde pública nos dias atuais (SOUZA et al., 2010).

A vigilância da FA é baseada na estratégia de notificação obrigatória imediata, cuja finalidade é identificar a área de transmissão, avaliar o tipo de transmissão (urbana ou silvestre), verificar a área afetada e as populações sob risco, a fim de adotar medidas de prevenção e controle (BRASIL, 2010). No Brasil, desde 1999 a vigilância da morte de macacos tem sido estimulada pelo Ministério da Saúde e a partir de 2006, passou a ser considerado um evento de relevância epidemiológica passando a constar na lista de notificação compulsória do Ministério

da Saúde, portaria MS nº 06 de fevereiro de 2006 (BRASIL, 2006). Posteriormente, em 2011, a referida portaria foi revisada e a notificação de FA em primatas foi ampliada, de modo que quaisquer evidências de infecção em animais que possam acarretar doença em humanos devem ser notificadas, mesmo que o animal apresente-se sadio, doente ou morto (BRASIL, 2011a).

A morte de PNH é sugestiva da circulação do vírus da FA e por esse motivo, é considerado um evento de alerta como sinalizador de risco para a população humana. A notificação de epizootias de PNH aos serviços de saúde pública pode contribuir para identificar as áreas de provável transmissão para delimitação das áreas de risco e de intensificação das ações de vigilância, prevenção e controle (ROMANO et al., 2011). Segundo COSTA et al. (2011), a ocorrência de casos de FA em humanos, geralmente, é precedida da transmissão entre macacos e vetores silvestres. Sendo assim, a informação sobre morte desses animais constitui-se em sinal de alerta precoce para a intervenção dos serviços de saúde. Urge a necessidade de avaliação ecológica e epidemiológica das áreas consideradas não endêmicas para que a decisão de vacinar a população seja tomada oportunamente, com base em evidências epidemiológicas (TAUIL, 2010).

Desse modo, é essencial conhecer aspectos relevantes das estratégias de vigilância de PNH e sua contribuição na redução da febre amarela, prevenindo casos humanos. Essa perspectiva é essencial para o aprimoramento das ações de vigilância, prevenção e controle de modo a ampliar sua utilidade em uma abordagem mais ampla e eficiente. Nesse contexto espera-se que a estratégia de vigilância de PNH favoreça a detecção da circulação do VFA de forma antecipada, ainda no ciclo enzoótico, antes que casos humanos sejam registrados.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Aspectos históricos da febre amarela

O VFA tem desempenhado um papel importante na história da virologia animal. Relatos de doenças com descrições similares a FA foram registrados em 1498, em San Domingo e 1585, na África Ocidental (BARRETT & MONATH, 2003). Os primeiros relatos podem ter sido datados de 1648, em manuscrito da civilização Maya que descreveu a ocorrência de uma epidemia, caracterizada pelo vômito negro, na província de Yucatán no México (MONATH, 2001). Na mesma época, foram descritas outras epidemias, aparentemente por FA, também em Barbados, Cuba (BRYAN et al., 2007). A FA ficou conhecida como um das doenças em humanos de maior importância para a saúde pública no século XVIII, com grandes epidemias relatadas no velho e no novo mundo (BARRETT & MONATH, 2003).

A doença se disseminou pelo Caribe, África Ocidental e Europa. Na virada do século XVIII, já atingia áreas do que é hoje a América Latina e cidades costeiras dos Estados Unidos (BRYAN et al., 2007). Causou epidemias generalizadas durante os séculos XVII, XVIII, XIX e XX (MONATH, 2001). A expansão geográfica inicial estava ligada à propagação mundial do *A. aegypti*, oriundos da África para outras partes dos trópicos (GLUBER, 2004).

A primeira epidemia registrada no Brasil foi em 1685, em Recife/PE, supostamente pelo vírus introduzido por navios procedentes da África. Em 1686, já atingia Salvador/BA, onde em alguns anos afetou mais de 20.000 pessoas e causou mais de 1.000 mortes. Posteriormente, por mais de 150 anos, praticamente inexistiu registro da FA no Brasil, sugerindo que a doença praticamente tenha desaparecido, pelo menos, sob a forma epidêmica. Em 1849, nova epidemia foi documentada em Salvador/BA, com provável reintrodução do vírus pela chegada de um navio oriundo da América do Norte. A partir daí, a doença começou a se dispersar pelo Brasil e passou a ser considerado um importante problema de saúde pública (COSTA et al., 2011).

Em 1915, foi criada uma comissão pela Junta Internacional de Saúde, financiada pela Fundação Rockefeller, cujo objetivo principal era eliminar os criadouros de *A. aegypti* em áreas onde a doença era predominante. Esse projeto foi altamente eficaz para muitos casos. Em alguns contextos, entretanto, a doença

manteve-se até meados de 1930, quando novas técnicas foram desenvolvidas para estudar o vírus e a imunidade contra ele (NORRBY, 2007).

Em 1927, o agente causador da doença, foi isolado pela primeira de um paciente chamado *Asibi*, cuja cepa viral (*Asibi*) ainda é amplamente utilizada por cientistas. Em 1930, Max Theiler e colaboradores produziram uma vacina de vírus vivo atenuado, designada 17D, atenuada para a doença viscerotrópica em macacos e humanos. A vacina contra FA utilizada atualmente deriva da linhagem original 17D (GARDNER & RYMAN, 2010).

Tentativas bem sucedidas de controle da FA foram iniciadas nos primeiros anos do século XX, utilizando campanhas de vacinação obrigatórias em massa, até o desaparecimento gradual da doença (COSTA et al., 2011). Com o uso da vacina e campanhas para a erradicação do *A. aegypti*, o número de epidemias foi reduzido drasticamente e os focos mais frequentes passaram a ser áreas sivistres nas Américas, com transmissão por *Haemagogus janthinomys* e na África pelo *Aedes africanus* (MUTEBI & BARRETT, 2002).

*A. aegypti* foi erradicado do Brasil em 1955, entretanto em 1976 foi reintroduzido e se dispersou amplamente por quase todo o território brasileiro (FILIPPIS et al., 2002). Entre 1980 e 2001, 578 casos de FA foram registrados, destes 307 pacientes evoluíram para o óbito (letalidade 53,1%). Decorrente dessa situação, uma campanha de vacinação extensa foi lançada em 1998 (PRATA et al., 1998).

Até o início da década de 1990, a FA ocorreu esporadicamente em muitos países, no entanto, na Etiópia, Gâmbia, Guiné Bissau, Libéria, Nigéria e Serra Leoa, que não realizaram campanhas de vacinação, ocorreram epidemias de grandes proporções. A interrupção das campanhas de vacinação em massa, teve um papel importante na reemergência da FA que começou na África equatorial, com a epidemia de 1990 em Camarões, onde as vítimas mais frequentes foram crianças menores de 10 anos. A doença atingiu a África Ocidental e, desde 1995, têm sido a região mais afetada (WHO, 2009).

A situação epidemiológica da doença no Brasil no final dos anos 90 apontava para o risco da reurbanização. Assim, grandes áreas enzoóticas e epizoóticas foram mapeadas e correspondiam a aproximadamente a 75% do território nacional. Diante da situação, foi tomada a decisão de vacinar toda a população brasileira, uma vez que as coberturas vacinais não eram homogêneas e a

presença do vetor urbano estava em quase todos os Estados (PRATA et al., 1998). Em 2000, a vacinação teve que ser interrompida devido a eventos adversos graves relacionados à vacina, embora milhões de doses tenham sido utilizadas durante muitos anos (FILIPPIS et al., 2002). Atualmente a área de recomendação de vacina à população residente e visitante corresponde a toda região norte e centro oeste e parte das regiões nordeste, sudeste e sul do Brasil (BRASIL, 2010).

Diversas estratégias para favorecer a resposta do serviço de saúde, principalmente em situação de emergência, têm sido desenvolvidas (STAPLES et al., 2010). Em 1999, depois de observada uma elevada mortalidade de PNH em áreas de transmissão da FA no Centro Oeste brasileiro, o Ministério da Saúde passou a estimular a notificação da morte de PNH como um evento de alerta para o risco da FA em humanos (ROMANO et al., 2011). Com a reemergência da FA na última década e sua expansão para novas áreas, as autoridades de saúde, preocupadas com o risco de dispersão do vírus e de epidemias de maior impacto, revisaram as ações de vigilância, prevenção e controle (WHO, 2010).

De acordo com COSTA, (2005), na comparação das características epidemiológicas dos casos de FA da Área Extra Amazônica e da Amazônia Legal, entre 1999 e 2003 foram confirmados 281 casos de febre amarela silvestre (FAS) no Brasil. A maioria (176 casos) ocorreu fora da Amazônia Legal (62,6%). Em 2000 foi a maior ocorrência com 84 casos confirmados, seguido de 1999, com 77 e 2003, com 63. Foi em 2002 o ano com o menor número de casos (16 casos). Predominou o número de trabalhadores rurais (144) e representou 52,9%. Os principais locais de infecção estavam distribuídos em Minas Gerais (97), Goiás (39), Pará (39), Mato Grosso (17), Tocantins (16) e Amazonas (14).

Na reemergência da FA no Brasil, entre 2007 e 2009, além da região Amazônica (considerada endêmica), foram afetados os Estados de Goiás (GO), Distrito Federal (DF), Mato Grosso do Sul (MS) e Minas Gerais (MG). Em São Paulo (SP), Paraná (PR) e no Rio Grande do Sul (RS) as áreas afetadas extrapolaram as áreas consideradas de risco, atingindo municípios com populações não vacinadas (BRASIL, 2009). Entre outubro de 2007 e junho de 2009, foram notificadas 1.971 epizootias de PNH, em 520 municípios de 19 estados, destas 209 (10,6%) foram confirmadas para FA, com a grande maioria registrada no RS (ARAUJO et al., 2011).

## 2.2 Epidemiologia

A FA ocorre nas regiões tropicais da África e da América do Sul e o vírus nunca emergiu na Ásia que é considerada vulnerável devido à presença de cerca de 1,8 bilhões de pessoas susceptíveis, vivendo em grandes centros urbanos infestados por *A. aegypti*, e, assim, com boas condições para a transmissão urbana e dispersão para outros países (MONATH, 2001).

Na África, existem três ciclos de transmissão distintos, um urbano, um silvestre e um intermediário. Nas Américas, apenas dois ciclos epidemiológicos são conhecidos, um urbano que se mantém entre o homem e o mosquito *A. aegypti* e, um silvestre, que ocorre entre PNH e mosquitos silvestres, principalmente dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes* (VASCONCELOS, 2003). O ciclo silvestre foi descrito pela primeira vez na década de 1930, no Vale do Canaã, Espírito Santo, Brasil (SOPER, 1936). Esse ciclo, além de complexo, varia de acordo com a região onde ocorre. Desde então a FA é tida como uma zoonose silvestre e, como tal, impossível de ser erradicada (MONATH, 1999).

No Brasil, a última transmissão pelo ciclo urbano foi em 1942, no Acre, em Sena Madureira. Entretanto, até os dias de hoje se teme a retomada da transmissão urbana, especialmente depois da década de 70, quando o mosquito *A. aegypti* retornou ao Brasil e se disseminou amplamente (BRASIL, 2010).

Dados precisos sobre a carga da doença são difíceis de serem obtidos devido à subnotificação da doença (especialmente em áreas isoladas), a baixa capacidade de diagnóstico em regiões remotas e a infecção assintomática, que limitam as ações de vigilância e constituem um verdadeiro desafio para os programas de prevenção e controle (BARNETT, 2007). Acredita-se que a verdadeira incidência é da ordem de 10 a 50 vezes maior que apresentada nos relatórios oficiais. Na América do Sul a FA ocorre principalmente na região Amazônica, que inclui áreas do Brasil, Peru e Bolívia, onde afeta populações com baixa cobertura vacinal (MONATH, 2001).

Nas áreas endêmicas do Brasil, ocorreram casos isolados, com momentos de surtos em áreas restritas com baixas coberturas vacinais. Entre 2007 e 2009, foram observados surtos em novas áreas, em biomas diferentes do Amazônico, com predominância em ambientes de cerrado, onde uma parcela da população não estava imunizada. No final de 2008, registros de epizootias de PNH

no RS, na fronteira com a Argentina, alertaram para o risco da reemergência da FA no Sul do Brasil. Epizootias subsequentes foram registradas, com expansão progressiva no sentido leste do Estado, atingindo áreas onde a circulação do VFA não era registrada desde 1966. Neste período, foram registrados casos humanos e epizootias de PNH também no Estado de SP na região da bacia do Paranapanema, próximo da divisa com o PR, em área até então considerada indene (BRASIL, 2009).

Provavelmente, a população de macacos aumentou muito no sul do país, criando condições favoráveis para a manutenção de um ciclo de transmissão primário. É possível que durante os anos que precederam o surto mais recente (2008-2009), uma intensa multiplicação viral aconteceu em vetores, favorecendo a disseminação do vírus. Esse fato foi decisivo para a ocorrência de transmissão tanto no RS como em SP, com número expressivo de casos humanos e epizootias confirmadas por laboratório (VASCONCELOS, 2010).

Embora a doença geralmente provoque casos esporádicos e pequenos focos, quase todos os grandes centros urbanos nos trópicos americanos foram reinfestados pelo *A. aegypti*. A América Latina vive o maior risco de epidemias urbanas dos últimos 50 anos (WHO, 2009). Elevada infestação de *A. aegypti* e presença de pessoas susceptíveis, constituem risco de reintrodução do VFA em áreas urbanas. Atualmente, entre as prioridades para a vigilância incluiu-se as estratégias de detecção precoce da circulação viral e a vigilância de epizootias de PNH tem a finalidade de alertar para o risco da FA no Brasil (BRASIL, 2009).

A ocorrência de maiores epidemias, normalmente é indicada por macacos mortos encontrados em regiões de florestadas. Como a maioria dos primatas do novo mundo são altamente susceptíveis à infecção, muitos morrem especialmente os PNH do gênero *Alouatta* sp. Sugere-se que a periodicidade entre epizootias ou epidemias, reflete o tempo necessário para a renovação das populações de macacos suscetíveis. No entanto, não está claro como a FA se mantém durante períodos inter epizooticos ou inter epidêmicos (BRYANT et al., 2007). Entre as hipóteses para a manutenção da transmissão do vírus, encontra-se que as epizootias de PNH movem-se continuamente em toda a região amazônica, a partir de uma população suscetível à outra, embora alguns trabalhos sugiram à manutenção enzoótica do vírus no Peru e no Brasil. A infecção persistente em macacos foi documentada para algumas espécies em laboratório, em estudos dirigidos a vacina, mas o nível de viremia parece ser baixo e insuficiente para

infectar vetores. Há evidências de transmissão vertical em *A. aegypti*, *Haemagogus equinus*, além do *Haemagogus janthinomys*, o principal vetor na América do Sul (AUGUSTE et al., 2010).

Ainda, segundo os mesmos pesquisadores, foi sugerida que a baixa taxa evolutiva do VFA, em comparação com o vírus da dengue, que pertencem à mesma família, pode ser uma consequência da transmissão vertical. Um ciclo de transmissão alternativo desconhecido pode existir, pois há evidências sorológicas de cutias infectadas (*Dasyprocta leporina*), embora não esteja claro se são hospedeiros amplificadores ou finais.

Alguns estudos sugerem a evolução “*in situ*” do VFA em muitos países sul-americanos, onde o vírus está em circulação. O vírus parece ser mantido localmente por períodos relativamente longos e as epizootias surgem por vírus mantidos em ciclos enzoóticos. Esse achado parece estar em desacordo com a informação que epizootias ocorrem simultaneamente nas Américas e levanta a questão sobre quais seriam os mecanismos responsáveis. Não há resposta definitiva, mas provavelmente os mecanismos são interações complexas entre múltiplos fatores. Alguns fatores influenciam a atividade do VFA, como o aumento da população do vetor durante estação chuvosa, umidade e temperatura associados a ausência de estratégias preventivas, que favorecem a ocorrência ao longo de extensas regiões geográficas, e, assim, facilitam a emergência da FA em novos espaços (AUGUSTE et al., 2010).

### **2.3 Agente etiológico**

O VFA é o vírus protótipo do gênero *Flavivirus* da família *Flaviviridae*. O nome é originário do latim onde a expressão *flavus* representa a cor “amarela”. Nessa família existe um grande número de patógenos humanos e veterinários, entre os quais se destacam o vírus dengue, Rocio, da encefalite de Saint Louis, encefalite Japonesa e o vírus do Nilo Ocidental (CHAMBERS et al., 1990). Quase metade são patógenos de seres humanos e/ou de animais e podem ser considerados vírus zoonóticos (MUTEBI & BARRETT, 2002).

O vírus da FA tem forma icosaédrica, entre 40 e 60 nm e inclui um nucleocapsídeo rodeado por uma camada lipídica dupla, derivada da célula infectada (MONATH, 2008). O genoma do vírus é constituído de RNA de fita

simples, não segmentado, de polaridade positiva, com 11 kilobases de comprimento (SOUZA et al., 2010). O envelope viral é repleto de dímeros, medindo aproximadamente 40 nm de diâmetro, com projeções superficiais de 5-10 nm. A glicoproteína E é o principal componente e possui a maior parte da atividade biológica, incluindo a superfície celular de ligação ao receptor e aspectos da imunogenicidade, como o alvo principal da resposta imune do hospedeiro (GARDNER & RYMAN, 2010).

Apenas um sorotipo do vírus amarelo foi reconhecido, entretanto existem alterações genômicas nas cepas Americana e Africana que permitiram caracterizar diferentes genótipos (VASCONCELOS, 2003). Clarke em 1960 foi o primeiro a identificar as diferenças antigênicas do vírus, diferenciando as linhagens Africanas e Sul Americana em três grupos: Oeste Africano, Leste Africano e América do Sul. As alterações genéticas entre as cepas da América e da África permitem caracterizar dois e cinco genótipos, respectivamente, não se sabendo se um é mais patogênico do que o outro (BARRET & MONATH, 2003).

A origem do vírus é desconhecida; não se sabe se ele já existia nas Américas antes do comércio de escravos vindos da África. Pesquisas utilizando ferramentas moleculares indicaram que os VFA das Américas apresentam uma seqüência repetitiva do genoma que não ocorre nas amostras africanas, e isso minimizou a polêmica, que contesta a origem da África (VASCONCELOS, 2003).

O vírus pode ser dividido em dois grupos de acordo com a região geográfica que ocorre, considerando as diferentes linhagens virais observadas na África e nas Américas. Os isolados do oeste da África estão mais estreitamente ligados aos das Américas, e os isolados do leste da África são mais diferentes. Este padrão filogenético é compatível com a hipótese do surgimento na África, mais provavelmente no leste do continente que se dispersou para África Ocidental, para as Américas e, em seguida, para o oeste das Américas (BRYANT et al., 2007).

## **2.4 Hospedeiros e reservatórios**

Os macacos (PNH) são os principais hospedeiros e atuam como amplificadores de vírus. Um macaco em período de viremia pode infectar vários mosquitos (VASCONCELOS et al., 2001). As espécies de primatas que atuam como

hospedeiros vertebrados diferem de acordo com a região geográfica (BARRETT & MONATH, 2003).

Embora os primatas sejam os principais hospedeiros vertebrados da FA, o vírus pode infectar outras espécies animais, inclusive os hamsters (TESH et al., 2001). Alguns vertebrados, como preguiças e marsupiais neotropicais, foram encontrados com anticorpos contra o vírus da FA, e o vírus foi isolado em uma única ocasião de um morcego frugívoro no leste da África. Embora apenas os primatas pareçam ser claramente implicados como hospedeiros vertebrados no ciclo de transmissão, a viremia nesses animais geralmente é de curta duração, de dois a cinco dias, embora possa ser de até nove dias. Os primatas morrem após infecção ou se curam e desenvolvem imunidade protetora duradoura por toda a vida (BARNETT, 2007).

Estudos realizados na década de 1940, de infecção experimental de marsupiais neotropicais selvagens, mostraram que esses animais soroconverteram com baixa viremia, considerada insuficiente para infectar mosquitos. No entanto, certas espécies de marsupiais didelfídeos, *Metachirus nudicaudatus*, desenvolveu viremia suficiente para infectar mosquitos do gênero *Haemogogus* (BATES, 1946).

As provas que envolvem os primatas como hospedeiros primários, em geral, são bastante convincentes, mas no caso dos marsupiais, ainda são necessários estudos que possam aumentar as informações disponíveis para que a compreensão da atividade viral seja ampliada (MONATH, 2001).

Nos animais definitivamente suscetíveis, após a introdução dérmica, o vírus se multiplica rapidamente no animal que pode apresentar icterícia acentuada de mucosas, urina amarelada e manifestações hemorrágicas (DAVIS, 1931). O fígado pode apresentar necrose massiva e degeneração gordurosa dos hepatócitos, com degeneração do epitélio tubular renal e necrose dos folículos linfóides do baço. O vírus circula por um período de dias (2-6), geralmente em altas concentrações que segue com imunidade duradoura no hospedeiro que sobrevive (SALLIS et al., 2003).

Os macacos, como hospedeiros vertebrados primários, desempenham um papel importante na amplificação da transmissão viral. Um único macaco virêmico pode ser fonte de infecção para centenas de mosquitos vetores, aumentando a transmissão da doença, sobretudo, aqueles do gênero *Haemagogus*, que apresentam preferência hematófaga a partir de primatas, o que ressalta seu papel como fonte de infecção para vetores (VASCONCELOS, 2010).

Em animais testados em laboratório, foi verificado que é possível manter o vírus em ciclos contínuos com a passagem por um vetor (DAVIS, 1931). O principal vetor na África é o *Aedes africanus*, enquanto na América do Sul são os mosquitos do gênero *Haemagogus*, embora outras espécies de mosquitos já tenham sido envolvidas na transmissão, como *A. vittatus*, *A. metallicus* e *A. simpsoni* (BARNETT, 2007). Em áreas de savana da África Ocidental, os transmissores são o *Aedes furcifer* e o *Aedes taylori*. Na África Oriental e Central, além do *Aedes africanus*, o *Aedes pseudoafricanus* foi o vetor mais associado aos surtos de Febre Amarela Silvestre (FAS). Na África Oriental ocorre um vetor de ligação entre o ciclo urbano e o silvestre, o *Aedes simpsoni*, que tem o hábito de se deslocar para fora da área de mata para picar indivíduos em áreas periféricas das cidades (WHO, 1985).

Os vetores de maior importância epidemiológica no Brasil são: *A. aegypti*, o principal vetor urbano; *Haemagogus janthinomys*, considerado o principal vetor silvestre; *Haemagogus leucocelaenus*, recentemente implicado na transmissão no RS, além de outros que já foram encontrados com o vírus da FA e podem participar no ciclo de transmissão: *Haemagogus tropicalis*, *Sabethes chloropterus*, *Sabethes glaucodaemon*, *Sabethes cyaneus*, *Ochlerotatus fulvus* e o *Psorophora albipes* (SEGURA & CASTRO, 2007). Outras espécies foram encontradas infectadas e podem significar que esses mosquitos apresentam papel secundário na manutenção do vírus na natureza. Entre eles o *Haemagogus albomaculatus* na região do baixo Amazonas no Pará, *Haemagogus leucocelaenus* na Região Sul e Sudeste do Brasil, bem como, *Sabethes chloropterus* no Mato Grosso do Sul e Maranhão, *Sabethes cyaneus*, *Sabethes glaucodaemon* e *Sabethes soperi* em Goiás e Minas Gerais (VASCONCELOS, 2003). Em 2009, o vírus foi isolado de *Aedes serratus* e *Haemagogus leucocelaenus*, sendo que este último foi implicado como o principal vetor, encontrado infectado, na região sul do Brasil (CARDOSO et al., 2010).

A elevada densidade populacional de vetores e de hospedeiros primários são condições certamente presentes em situações de grande transmissão do VFA como ocorreu no RS e em SP, entre 2008 e 2009. Isso foi evidenciado principalmente no Sul do Brasil, onde dezenas de focos foram confirmados por laboratório tanto em mosquitos como, principalmente, em macacos bugios encontrados doentes ou mortos em áreas de transmissão. Considerando que cada macaco virêmico pode infectar centenas de mosquitos, é fácil compreender a

dinâmica de transmissão, considerando que milhares de *Hg. leucocelaenus* podem ter sido infectados e, através da transmissão transovariana, contribuíram para a manutenção da epizootia e da infecção de seres humanos, o que contribuiu para disseminar o vírus para outras áreas (VASCONCELOS, 2010).

#### **2.4.1 Os Primatas Não Humanos e a Febre Amarela**

Em todo o mundo existem mais de 370 espécies descritas de PNH (WILSON & REEDER, 2005). O interesse em estudar os primatas advém de algumas peculiaridades, em especial, pela proximidade evolutiva com os seres humanos, incluindo semelhanças físicas e comportamentais (DEFLER, 2003).

Os PNH são separados em dois grandes grupos: os macacos do Velho Mundo (*Catarrhini*), distribuídos no continente Africano e Asiático e destacam-se pela característica do focinho que é longo e as narinas são voltadas para baixo. Os macacos do Novo Mundo (*Platyrrhini*) estão distribuídos no continente Americano e também são denominados primatas neotropicais. Esses animais possuem o focinho curto, nariz achatado e as narinas voltadas para os lados (REIS et al., 2008). Os primatas neotropicais são exclusivamente arborícolas, raramente descendo ao chão (AURICCHIO, 1995).

O Brasil destaca-se por possuir a maior diversidade de primatas do mundo, com 110 espécies conhecidas, das quais 69 são endêmicas no país, incluindo espécies e subespécies. Os macacos do Novo Mundo dividem-se nas seguintes Famílias: *Cebidae*, *Callitrichidae*, *Atelidae*, *Aotidae* e *Pitheciidae* (RYLANDS et al., 2000).

Muitos são os relatos disponíveis descrevendo os efeitos das doenças sobre populações de animais em vida livre, de modo que há muito tempo, sabe-se que as enfermidades, em especial as infecto-parasitárias introduzidas em um novo habitat, exercem marcante impacto sobre a manutenção da biodiversidade. Por outro lado, é relativamente comum pesquisadores conservacionistas manifestarem ignorância sobre o efeito catastrófico de certas epizootias na biodiversidade local (CATÃO DIAS, 2003).

Trabalhos que tratam da participação de macacos selvagens em ciclos de transmissão da FA são bastante antigos e em 1914 já haviam relatos em Trinidad e Tobago relacionando o aparecimento de macacos (bugios vermelhos) doentes e

mortos em áreas de mata com o surgimento de uma epidemia de FA na ilha (BALFOUR et al., 1914).

Provavelmente, a FA afeta todos os primatas sul-americanos. Pelo menos todos os que foram estudados, incluindo várias espécies, famílias e ordem, como *Alouatta*, *Callithrix*, *Saimiri*, *Cebus*, *Ateles* e *Lagothrix* e todos podem ser igualmente infectados por um mosquito vetor do vírus (DAVIS, 1931). A exceção foi encontrada para uma única espécie de macaco *Cebus* colombiano, enquanto que, outras espécies de *Cebus* brasileiros foram facilmente infectadas com cepas do vírus selvagem (WADDELL & TAYLOR, 1945).

Os primatas do gênero *Alouatta* são altamente suscetíveis ao vírus da FA e por estarem amplamente distribuídos na área endêmica de FA no Brasil, são considerados animais ideais para monitorar a doença, conforme apontado por Soper, 1936. Durante uma epidemia no Centro Oeste brasileiro entre 1972 e 1973, a prevalência de FA em PNH foi de aproximadamente 30% e o vírus da FA foi recuperado a partir de um macaco prego, *Cebus* sp. (PINHEIRO et al., 1981).

Diversos trabalhos têm mostrado participação de diferentes mosquitos e macacos no ciclo natural de transmissão da FA. Além disso, os macacos, especificamente imunes, têm sido capturados em áreas de mata e florestas, onde a doença é endêmica (BARRET & MONATH, 2003).

Apesar de os macacos africanos serem suscetíveis ao vírus e produzirem viremia, em geral, não apresentam sinais clínicos de infecção. O gênero *Colobus* sp. (Illiger, 1811) é o principal gênero de PNH na África Oriental e Central, enquanto que aqueles do gênero *Cercopithecus* sp. (Linnaeus, 1758), são os principais hospedeiros vertebrados em áreas de florestas e savanas. O *Galago senegalensis* (Geoffroy, 1796), um membro da infra-ordem *Leniformes* é encontrado em muitas partes da África Ocidental, Central e África Oriental e curiosamente, estudos sorológicos sugerem que é um importante hospedeiro embora difira dos outros primatas, pois desenvolve evidência clínica, incluindo necrose hepática e doença fatal, porém, não parecem estar envolvidos no ciclo de transmissão primário na África Ocidental (BARNETT, 2007).

Estudos sobre a FA em primatas demonstram que esse grupo animal pode sinalizar a circulação viral e ajudar no alerta para a prevenção da doença em humanos. Em regiões habitadas por populações humanas, a morte de primatas, principalmente dos gêneros *Cebus* e *Alouatta*, como já registrado, alerta a saúde

pública e justifica a importância do monitoramento desses animais, uma vez que essa zoonose silvestre não é passível de ser eliminada (REIS et al., 2008).

Um levantamento sorológico em 32 primatas do gênero *Alouatta* em Trinidad e Tobago resultou no isolamento do VFA. Esse achado ressaltou a importância da utilização de macacos do gênero *Alouatta* como indicadores da presença do vírus amarelo (BUTCHER, 1991).

A utilização de PNH como macacos sentinelas já foi descrita em estudos de diversas localidades da África e das Américas, utilizando animais introduzidos (CAUSEY, 1986). Alguns autores alertaram que a detecção, a partir de animais sentinelas introduzidos, fornece apenas indicações sobre os animais selvagens que poderiam participar no ciclo natural da doença. Entretanto, a utilização de animais em vida livre, capturados no mesmo ecossistema de interesse, pode sugerir procedimento mais seguro e factível (HERVÉ et al., 1986).

Um estudo que pesquisou a prevalência de anticorpos contra *Flavivirus* em primatas da espécie *Alouatta caraya* na Argentina, não detectou infecção pelo VFA na população avaliada e confirmou somente a infecção pelo vírus da encefalite Saint Louis com prevalência de 35% em teste de inibição da hemaglutinação e de 32% em teste de neutralização em camundongos (CONTIGIANI et al., 2000). Na Guiana Francesa, foram avaliados primatas de uma usina hidrelétrica e foram detectados títulos elevados de anticorpos para os arbovírus Mayaro e o da FA, principalmente em *Alouatta seniculus* (DE THOISY et al., 2001)

Anticorpos contra a FA foram encontrados em 10 espécies de primatas de várias ordens na Guiana Francesa. Entre aqueles do gênero *Alouatta* expostos ao VFA, a prevalência de anticorpos foi de 18%; todos os animais infectados eram adultos, e nenhum efeito clínico aparente foi observado. Embora um número limitado de estudo sorológico esteja disponível, a prevalência encontrada parece ser comparável aos relatados em primatas *Cebidae* (DE THOISY et al., 2004).

A partir dos achados de focos de FA em hospedeiros e reservatórios naturais no RS (*Alouatta* sp. e *Haemagogus* sp.), entre 2001 e 2002, a Secretaria de Estado da Saúde iniciou um programa de vigilância para FA e outros 17 arbovírus em *Alouattas* em vida livre (ALMEIDA, 2005). Ainda, segundo o pesquisador, entre 2002 e 2004, foram capturados 47 animais, sendo 29 *Alouatta caraya* e 18 *Alouatta guariba clamitans*. Até aquele momento, apenas um indivíduo (um macho sub-adulto de *Alouatta caraya*) foi detectado com a presença de anticorpos contra o arbovírus

Oropouche, um arbovírus do grupo *Bunyavirus*, endêmico na região amazônica. Este registro do vírus foi a ocorrência mais meridional no país em PNH (SANTOS et al., 2006).

Os mesmos pesquisadores do RS em 2005 capturaram 26 animais e destes, 13 (50%) apresentaram sorologia reagente para a presença de anticorpos contra o arbovírus Saint Louis, um vírus da família de vírus da FA (*Flaviviridae*), embora não tenham sido detectados anticorpos contra o VFA nos animais estudados relataram a captura de 108 animais, sendo 44 da espécie *Alouatta guariba clamitans* (bugio ruivo) e 64 de *Alouatta caraya* (bugio preto), sem detectar anticorpos contra o VFA (SANTOS et al., 2006).

Entre 2008 e 2009, o número de notificações de epizootias de PNH chegou a 955 no RS com a maior epizootia de PNH por febre amarela registrada no Brasil (ALMEIDA et. al., 2011). Os achados incluíram o isolamento do vírus amarelado pertencente à espécie *Aedes serratus* e *Haemagogus leucocelaenus*, implicado como principal vetor no RS (CARDOSO et al, 2010).

No Estado de São Paulo, foi isolado o VFA de quatro macacos *Alouatta caraya* da mesma região onde foram registrados dois casos humanos. Um total de 108 amostras de macacos foram analisadas, sendo 76 (70,5%) *Callithrix penicillata*, 13 (12%) *Alouatta caraya*, 13 (12%), *Cebus apella* e 6 (5,6%) de outras espécies (MORENO et al., 2011).

Considera-se que todos os gêneros de macacos do Novo Mundo são susceptíveis ao vírus da FA e podem, portanto, atuar como hospedeiros desta arbovirose, pois são basicamente arborícolas e habitam o mesmo extrato arbóreo que o mosquito vetor. Os gêneros que mais foram associados com a ocorrência de epizootias de PNH por FA no Brasil são os gênero *Alouatta*, *Cebus* e *Callithrix* (DAVIS, 1931); (BRASIL, 2005).

## 2.6 Vigilância de Primatas Não Humanos

A FA é uma das doenças que trata o Regulamento Sanitário Internacional, e ainda hoje é considerado um evento de preocupação mundial. Como tal, sua ocorrência deve ser comunicada as autoridades sanitárias nacionais e aos organismos internacionais (VASCONCELOS, 2003). No Brasil, a FA é uma doença de notificação obrigatória, cuja finalidade é identificar a área de transmissão, avaliar

o tipo de transmissão (urbana ou silvestre), verificar a área afetada e populações sob risco para adotar medidas de prevenção e controle (ROMANO et al, 2011).

A morte de macacos é sugestiva da circulação do vírus da FA e por esse motivo, a notificação da morte de primatas é um evento sentinela que pode contribuir para definir a área de provável transmissão e auxiliar na detecção da circulação viral e indicar áreas de risco (BRASIL, 2010).

A vigilância de PNH é do tipo passiva e consiste em captar a informação da morte ou adoecimento de macacos, identificando os animais acometidos e a região onde os animais foram afetados. Essa observação deve estimular a intensificação da vigilância, desencadeando as ações de prevenção e controle. A notificação deve ser dirigida à autoridade local da Secretaria Municipal de Saúde e pode ser realizado por qualquer indivíduo, o mais breve possível (BRASIL, 2010).

A definição de epizootia de PNH aplicada à vigilância da FA estabelece que todo primata não-humano de qualquer espécie, encontrado morto (incluindo ossadas) ou doente, em qualquer local do território nacional, é evento de notificação compulsória (BRASIL, 2005; BRASIL, 2011). As epizootias notificadas devem ser classificadas de acordo com os achados da investigação, levantadas a partir das autoridades de saúde local (municipal). A investigação da epizootia deve priorizar levantamento de possíveis causas e o risco à saúde da população humana. A colheita de amostras para diagnóstico deve ser priorizada para a pesquisa de FA, principalmente a partir dos animais mortos, onde devem ser obtidos fragmentos de tecidos para diagnóstico (prioritariamente o fígado), armazenados em baixas temperaturas e, em formol a 10% (ROMANO et al., 2011). Os testes laboratoriais são realizados pelos laboratórios de referência do Ministério da Saúde e devem ser encaminhados via autoridade local de saúde pública da Secretaria Municipal de Saúde (BRASIL, 2005).

Os profissionais de campo envolvidos na captura, manejo, coleta e processamento de material biológico de animais silvestres devem ter conhecimento sobre os tipos de riscos que estarão expostos, formas prevenção e de proteção individual e coletiva, além de estarem vacinados contra diversas doenças (BRASIL, 2005). A coleta de amostra deve ser realizada por um técnico devidamente treinado, preferencialmente, médico veterinário que pode ampliar o procedimento realizando a necropsia, que amplia o espectro de avaliação, sobretudo quanto á possível causa

*mortis*. Este procedimento pode contribuir levantando hipóteses para o diagnóstico, por meio da observação das lesões e aspectos dos tecidos (KINDLOVITS & KINDLOVITS, 2009).

O Brasil iniciou a vigilância de epizootias de PNH em decorrência da observação da morte de macacos e a ocorrência de casos humanos por FA no Centro Oeste em 1999. Em 2001 foram documentadas epizootias de PNH por FA em primatas do gênero *Alouatta* (bugio) no noroeste do RS, com diagnóstico laboratorial conclusivo para a FA (TORRES et al., 2003). A vigilância de epizootia registrou a morte de um animal da espécie *Alouatta caraya* (bugio preto). A investigação epidemiológica local permitiu detectar o vírus da FA a partir de vetores, *Haemagogus leucocelaenus*, foi isolado a partir de exemplares obtidos no local da epizootia. Essa descoberta levou a Secretaria de Estado da Saúde do RS, a iniciar um monitoramento da FA e outros 18 arboviroses em macacos do gênero *Alouatta* em vida livre. O programa de monitoramento incluía a captura de macacos, relatórios das epizootias e resultados das investigações e, eventualmente, amostras colhidas de macacos mortos e seus respectivos resultados, que ao longo do tempo favoreceu o aumento da sensibilidade para a notificação (ALMEIDA et al., 2012). Em outro estudo realizado por SALLIS et al., (2003), foi realizado o diagnóstico de FA em um bugio *Alouatta guariba clamitans* (bugio ruivo) oriundo de uma área com registro de uma epizootia envolvendo aproximadamente 80 animais em uma floresta no Oeste do Estado do RS, em Santo Antônio das Missões e Garruchos.

Entre o final de 2002 e o início de 2003, foram registrados casos humanos de FAS em pacientes residentes de sete municípios do Estado de Minas Gerais (Serro, Sabinópolis, Guanhães, Senhora do Porto, Dom Joaquim e Alvorada de Minas). Os primeiros casos confirmados de FA residiam em Serro, na área rural. Neste local, foram identificadas epizootias de PNH próximo à residência de casos confirmados, uma semana antes do início dos sintomas destes pacientes, em janeiro de 2003. A região de ocorrência estava então localizada na área indene para FA no Brasil, mas distavam aproximadamente 50 km dos limites da área epizoótica do Estado de Minas Gerais, às margens de rios da bacia do Rio Doce (DIMECH, et al., 2003). Em 2004, no Rio Grande do Norte, ocorreu uma epizootia de PNH, em uma população de sagüis, no Parque Estadual Dunas de Natal/RN, e um dos achados mais significativos daquele estudo para a saúde pública foi a negatividade para o

vírus amareló em todas as amostras pesquisadas em diferentes métodos utilizados para o diagnóstico (ARAUJO et al, 2004).

Até meados de 2005, a notificação de epizootia de primatas era evento estimulado pelo Ministério da Saúde e, assim, a notificação ocorria em virtude do interesse local, por desenvolver essa atividade de vigilância. Foi em 2005, com a publicação do Manual de Vigilância de Epizootias em Primatas, que a rede de serviços do Sistema Único de Saúde (SUS) passou a contar com um documento que estabeleceu as normas e recomendações para essa estratégia de vigilância no Brasil (BRASIL, 2005). Posteriormente, com a publicação da portaria nº 06 de fevereiro de 2006 do Ministério da Saúde, a morte de primatas ocorrida em qualquer local do território nacional passou a ser considerado um evento de relevância nacional e, portanto, de notificação obrigatória (BRASIL, 2006).

No final do ano de 2007, o sistema de vigilância de epizootias de primatas identificou uma intensificação na ocorrência de epizootias de PNH (macacos) em estados considerados de risco para a FA. Naquele período, 80 municípios de nove estados (Goiás, Tocantins, Minas Gerais, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Rio Grande do Sul, Piauí, Distrito Federal e Rio Grande do Norte) haviam notificado epizootias e, apenas em Goiás foi confirmada a FA naquele ano. Posteriormente, em decorrência do mesmo período de transmissão, entre dezembro de 2007 e janeiro de 2008 houve um aumento significativo das notificações no estado de Goiás com a inclusão de 23 novos municípios, alguns deles situados em áreas com grande fluxo de turismo nacional e internacional, como Caldas Novas, Rio Quente e Pirenópolis. Em seguida, novas epizootias confirmadas foram registradas no Distrito Federal, Minas Gerais, São Paulo e no Paraná (BRASIL, 2008).

Em São Paulo, 2008, durante a reemergência da FA, a espécie mais abundante entre 108 macacos encontrados doentes ou mortos, foi o *Callithrix penicillata* e representou mais de 70% dos animais identificados (MORENO et al., 2011). No RS, entre 2008 e 2009, o número de notificações de epizootias de PNH chegou a 955 e foi o maior número de notificações registrado no Brasil entre 1999 e 2009. O grande número de notificações no RS foi atribuído por ALMEIDA et. Al., (2012), a alta sensibilidade das equipes locais para a vigilância de epizootias, uma vez que essa atividade iniciou naquele Estado 10 anos antes, em 1999, e permitiu sensibilizar profissionais de saúde e a população em geral ao longo desse tempo.

Diante do exposto, a febre amarela se apresenta como um dos mais relevantes arbovírus com implicações em saúde pública onde se destaca a importante participação dos PNH, para os quais se apresenta uma estratégia de vigilância alternativa, que visa contribuir para a detecção precoce da circulação viral, de modo oportuno para que possam ser adotadas as medidas de prevenção e controle a fim de evitar que casos humanos e, conseqüentemente, surtos ocorram.

## REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA, M. A. B. Captura de primatas para detecção de febre amarela: a experiência da Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul. **Associação Brasileira de Veterinários de Animais Selvagens**. Agosto, 2005.
2. ALMEIDA, M. A. B.; SANTOS, E.; CARDOSO, J. C.; FONSECA, D. F.; NOLL, C. A.; SILVEIRA, V. R.; MAEDA, A. Y.; SOUZA, R. P.; KANAMURA, C.; BRASIL, R. A. Yellow fever outbreak affecting *Alouatta* populations in Southern Brazil (Rio Grande do Sul State), 2008–2009. **American Journal of Primatology**; v.73; p.1–9; 2011.
3. ARAÚJO, F. A. A.; RAMOS, D. G.; SANTOS, A. L.; PASSOS, P. H. O.; ELKHOURY, A. N. S. M.; COSTA, Z. G. A.; LEAL, S. G.; ROMANO, A. P. M. Epizootias em primatas não humanos durante reemergência do vírus da febre amarela no Brasil, 2007 a 2009. **Epidemiologia em Serviços de Saúde**, v. 20; n. 4, p. 519-526, Brasília, out-dez, 2011.
4. AURICCHIO, P.; **Primatas do Brasil**. São Paulo: Terra Brasilis Editora, p. 168; 1995.
5. AUGUSTE, A. J.; LEMEY, P.; PYBUS, O. G.; SUCHARD, M. A.; SALAS, R. A.; ADESIYUN, A. A.; BARRETT, A. D.; TESH, R. B.; WEAVER, S. C. AND CARRINGTON, C. V. F. Yellow fever virus maintenance in Trinidad and its dispersal throughout the Americas. **Journal of Virology**. v. 84, n. 19, p. 9967–9977, Oct., 2010.
6. BALFOUR, A.; EDIN, C. M. G.; EDIN, F. R. C. P. The wild monkeys as a reservoir of yellow fever. **The Lancet**. p. 1176-1178; abril, 1914.
7. BARNETT, E. D. Yellow Fever: Epidemiology and Prevention. **Emerging Infections**, v. 44, n.15, p. 850-856, March, 2007.
8. BARRETT, A. D. T.; MONATH, T. P. Epidemiology and ecology of yellow fever virus. **Advances in virus research**. v. 61, p. 291-315, 2003.
9. BATES, M.; ROCA-GARCIA, M. Experiments with various Colombian marsupials and primates in laboratory cycles of yellow fever. **American journal of tropical medicine**. n. 26, p. 437–453, 1946.
10. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, **Manual de Vigilância de Epizootias em Primatas Não-humanos**, p.5-33, Brasília, 2005, Disponível em:

<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/epizootias.pdf>, Acesso em: 30/JUL/2010.

11. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, **Portaria Nº 5, de 21 de Fevereiro de 2006**. DOU N.º 38, Seção I, p. 34, Brasília, fev., 2006. Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/320070207123229.pdf> Acesso em: 27/OUT/2011.

12. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, **Situação Epidemiológica das Zoonoses de Interesse à Saúde Pública**. Boletim Eletrônico Epidemiológico, Ano 09, n.1, p.1-4, Brasília, Junho 2009. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim\\_epidemiologico\\_zoonoses\\_062009.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_epidemiologico_zoonoses_062009.pdf) Acesso em: 20/MAR/2011.

13. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, **Febre Amarela Silvestre, Brasil, 2009**. Boletim de Atualização. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim\\_febre\\_amarela\\_09\\_12\\_09.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_febre_amarela_09_12_09.pdf) Acesso em: 30/MAR/2011.

14. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, **Guia de Vigilância Epidemiológica**, 7ª ed., p. 23-41, Brasília, 2010. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/guia\\_vigilancia\\_epidemiologia\\_2010\\_web.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/guia_vigilancia_epidemiologia_2010_web.pdf) Acesso em: 30/MAR/2011.

15. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, **Portaria Nº. 104, de 26 de janeiro de 2011**. DOU N.º 18, Seção I, p. 37, Brasília, jan., 2011 (a). Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria\\_104\\_26\\_2011\\_dnc.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria_104_26_2011_dnc.pdf), Acesso em: 27/OUT/2011.

16. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, **Aspectos epidemiológicos, Febre Amarela**. Brasília, Março de 2011(b). Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=31620](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31620) Acesso em: 30/MAR/2011.

17. BRYANT, J. E.; HOLMES, E. C.; BARRETT, A. D. T. Out of Africa: A molecular perspective on the introduction of yellow fever virus into the Americas. **PLoS Pathogens**. v.3, p. 668–673, 2007.
18. BUTCHER, L. V. Monitoring of *Alouatta* monkeys as an early warning system in yellow fever surveillance. In: TIKASINGH, E.S. (Ed.). **Studies on the natural history of yellow fever in Trinidad**. Port of Spain: Caribbean Epidemiology Centre; p. 59-62, 1991.
19. CARDOSO, J. C.; ALMEIDA, M. A. B.; SANTOS, E.; FONSECA, D. F.; SALLUM, M. A. M.; NOLL, C. A.; MONTEIRO, H. A. O.; CRUZ, A. C. R.; CARVALHO, V. L.; PINTO, E. V.; CASTRO, F. C.; NETO, J. P. N.; SEGURA, M. N. O.; VASCONCELOS, P. F. C. Yellow Fever Virus in *Haemagogus leucocelaenus* and *Aedes serratus* Mosquitoes, Southern Brazil, 2008. **Emerging Infectious Diseases**. v.16, n.12, Dec., 2010.
20. CATÃO-DIAS, J. L. Doenças e seus impactos sobre a Biodiversidade. **Ciência e cultura: biodiversidades**. v.3; p. 32-34, 2003.
21. CAUSEY, E. C. Arboviroses: implantação dos estudos sobre arbovírus na região amazônica. In: Instituto Evandro Chagas (Org.). **Instituto Evandro Chagas - 50 anos de contribuição às ciências biológicas e à medicina tropical**, v. 1. Editora Fundação Serviços de Saúde Pública; p. 361-363, Belém, 1986.
22. CHAMBERS, T. J.; HAHN, C. S.; GALLER, R.; RICE, C. M. Flavivirus genome organization, expression, and replication. **Annual Review of Microbiology**. v. 44, p. 649–688, 1990.
23. CONTIGIANI, M. S.; FERNÁNDEZ, C.; SPINSANTI, L. I.; DÍAZ, G. E. Prevalence of flavivirus antibodies in *Alouatta caraya* primate autochthonous of Argentina. **Medicina (Buenos Aires)**, v. 60, p. 348-50, 2000.
24. COSTA, Z.G.A. Estudo das características epidemiológicas a febre amarela no Brasil, nas áreas fora da Amazônia legal, no período de 1999 a 2003. 2005. Dissertação (Mestrado Profissional em Vigilância em Saúde) - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Brasília, Distrito Federal.
25. COSTA, Z. G. A.; ROMANO, A. P. M.; ELKHOURY, A. N. M.; FLANNERY, B. Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**. v. 2, n. 1, março, Ananindeua/PA, 2011.

26. DAVIS, N. C. Transmission of yellow fever. Further experiments with monkeys of the New World. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v. 11: p. 113-125, 1931.
27. DEFLER, T. R. **Primates de Colombia**. Conservation International de Colombia, Santa Fe de Bogotá, p. 547, 2003.
28. DE THOISY, B.; VOGEL, I.; REYNES, J. M.; POULIQUEN, J. F.; CARME, B.; KAZANJI, M.; VIÉ, J. C. Health evaluation of translocated free-ranging primates in French Guiana. **American Journal of Primatology**, v. 54, p. 1-16, 2001.
29. DE THOISY, B.; DUSSART, P.; KAZANJI, M. Wild terrestrial rainforest mammals as potential reservoirs for flaviviruses (yellow fever, dengue 2 and St Louis encephalitis viruses) in French Guiana. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**. v. 98, p. 409-412, 2004.
30. DIMECH, C.; OLIVEIRA, W.; CARMO, E. H.; OLIVEIRA, K. C. V.; PELLUCI, H.; LEMOS, J.; CHAMONE, T.; LEMOS, F.; DINIZ, S.; CERQUEIRA, R.; GATTAS, V.; COSTA, Z.; ARAÚJO, W.; MOURA, E.; SIQUEIRA, A.; VASCONCELOS, P.; HATCH, D. Epidemia de Febre Amarela silvestre na região da bacia do Rio Doce – Minas Gerais. Dezembro de 2002 a março de 2003. **Boletim Eletrônico Epidemiológico**. Ano 3, n. 6, Brasília, dezembro, 2003.
31. FILIPPIS, A. M. B.; NOGUEIRA, R. M. R.; SCHATZMAYR, H. G.; TAVARES, D. S.; JABOR, A. V.; DINIZ, S. C. M. Outbreak of Jaundice and Hemorrhagic Fever in the Southeast of Brazil in 2001: Detection and Molecular Characterization of Yellow Fever Virus. **Journal of Medical Virology**. v. 68, p. 620–627, 2002.
32. GARDNER, C. L.; RYMAN, K. D. Yellow Fever: a reemerging Threat. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 30, n. 1, p. 237-260, mar, 2010.
33. GLUBER, D. J. The changing epidemiology of yellow fever and dengue, 1900 to 2003: full circle? **Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.** v. 27, p. 319–330, 2004.
34. HERVÉ, J. P.; DÉGALLIER, N.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; PINHEIRO, F. P.; SÁ FILHO, G. C. Arboviroses: aspectos ecológicos. In: Instituto Evandro Chagas (Org.). **Instituto Evandro Chagas - 50 anos de contribuição às ciências biológicas e à medicina tropical**, v. 1. Belém: Editora Fundação Serviços de Saúde Pública, p. 409-437, Belem, 1986.
35. KINDLOVITS, A.; KINDLOVITS, L. M. **Clinica e Terapêutica em Primatas Neotropicais**. L. F. LIVROS. ed. 2, p. 28-498, Rio de Janeiro, 2009.

36. MONATH, T. P. Yellow fever. In: **“Vaccines”** PLOTKIN, S. A.; ORENSTEIN, W. A. and SAUNDERS, W. B. ed. 3, p. 815–879, Philadelphia, 1999.
37. MONATH, T. P. Yellow fever: an update. **Lancet Infectious Diseases**. v. 1, p. 11-20, 2001.
38. MONATH, T. P. Treatment of yellow fever. **Antiviral Research**. v. 78, n. 1, p. 116–124, 2008.
39. MORENO, E. S.; ROCCO, I. M.; BERGO, E. S.; BRASIL, R. A.; SICILIANO, M. M.; SUZUKI, A.; SILVEIRA, V. R.; BISORDI, I.; SOUZA, R. P. AND YELLOW FEVER WORKING GROUP. Reemergence of yellow fever: detection of transmission in the State of São Paulo, Brazil, 2008. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 44, n. 3, p. 290-296, mai-jun, 2011.
40. MUTEBI, J. P.; BARRETT, A. D. T. The epidemiology of yellow fever in Africa. **Microbes and Infection**. v. 4, p. 1459–1468, 2002.
41. NORRBY; E. Yellow fever and Max Theiler: the only Nobel Prize for a virus vaccine. **Journal of Education in Museums** - The Rockefeller University Press. v. 204, Stockholm, Sweden, Nov., 2007.
42. PINHEIRO, F. P.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; MORAES, M. A. P. An epidemic of yellow fever in central Brazil, 1972–1973. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v. 30, p. 204–211, 1981.
43. PRATA, A.; GANTER, B.; CARVALHO, D. M.; ANTEZANA, D.; ALBUQUERQUE, E.; ROSENBERG, F.; GUERRA, H.; SCHATZMAYR, H.; SILVA, J. B. J.; SANTOS, J. E.; MORAES, J.C.; TEIXEIRA, M. G. L. C.; MAIA, M. L.; SELLERA, P. E. G.; TAUIL, P.; MARTINS, R. M.; SILVA, S. R. Vacinação contra febre amarela nas áreas não endêmicas do Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 31, n. 6, p. 597-598, 1998.
44. REIS, N. R.; PERACCHI, A. L. & ANDRADE, F. R. **Primatas brasileiros**. Technical Books. Universidade Estadual de Londrina. Paraná. Brasil, 2008.
45. ROMANO, A. P. M.; RAMOS, D. G.; ARAÚJO, F. A. A; SIQUEIRA, G. A. M.; RIBEIRO, M. P. D.; LEAL, S. G.; ELKHOURY, A. N. M. S. Febre amarela no Brasil: recomendações para a vigilância, prevenção e controle. **Epidemiologia em Serviços de Saúde**. v. 20, n. 1, p. 101-106, jan-mar; Brasília, 2011.
46. RYLANDS, A. B.; SCHNEIDER, H.; LANGGUTH, A.; MITTERMEIER, R. A.; GROVES, C. P. AND RODRÍGUEZ-LUNA, E. An assessment of the diversity of New World primates. **Neotropical Primates**. v. 8, p. 261–93, 2000.

47. SALLIS, E. S. V.; GARMATZ, S. L.; FIGHERA, R. A.; BARROS, V. R. L. S.; GRAÇA, D. L. Surto de febre amarela em bugios. **Acta Scientiae Veterinariae**. v. 31, n. 2, p. 115-117, 2003.
48. SEGURA, M. N. O.; CASTRO, F. C. Características específicas de insetos hematófagos da família Culicidae. **Atlas de Culicídeos na Amazônia Brasileira**. Instituto Evandro Chagas. v. 1, p. 15-67, Belém, 2007.
49. SOPER, F. L. Jungle yellow fever: new epidemiological entity in South America. **Revista de Hygiene e Saúde Pública**. v. 10, n. 1, p. 107-144, 1936.
50. SOPER, F. L. The Newer Epidemiology Of Yellow Fever. **American Journal of Public Health**. v. 27, n. 1, Jan., 1937.
51. SOUZA, R. P.; FOSTER, P. G.; SALLUM, M. A. M.; COIMBRA, T. L. M.; MAEDA, A. Y.; SILVEIRA, V. R.; MORENO, E. S.; SILVA, F. G.; ROCCO, I. M.; FERREIRA, I. B.; SUZUKI, A.; OSHIRO, F. M.; PETRELLA, S. M. C. N.; PEREIRA, L. E.; KATZ, G.; TENGAN, C. H.; SICILIANO, M. M., SANTOS, C. L. S. Detection of a new yellow fever virus lineage within the South American genotype I in Brazil. **Journal of Medical Virology**. v. 82, p. 175–185, 2010.
52. STAPLES, J. E.; GERSHMAN, M.; FISCHER, M. Yellow Fever Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **Morbidity and Mortality Weekly Report**. v. 59, n. RR-7, p. 1-27, Jul, 2010.
53. TAUIL, P. L. Aspectos críticos do controle da febre amarela no Brasil. **Revista de Saúde Pública**. v. 44, n. 3, p. 555-558, 2010.
54. TESH, R. B.; GUZMAN, H.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; VASCONCELOS, P. F. C.; DIAS, L. B.; BUNNELL, J. E.; ZHANG, H.; XIAO, S. Y. Experimental yellow fever virus infection in the Golden Hamster (*Mesocricetus auratus*). Virologic, Biochemical and Immunologic studies. **Journal of Infectious Diseases**. v. 1, n. 183, p. 1431-1436, 2001.
55. TIGERTT, W.D.; BERGE, T.O.; GOCHENOUR, W.S. Experimental yellow fever. **Transactions of the New York Academy of Sciences**. v. 22, p. 323–333, 1960.
56. TORRES, M.A.N.S.E.; ALMEIDA, M.A.B.; CRUZ, L.L.; SPERB, A.F. Vigilância da Febre Amarela Silvestre no Rio Grande do Sul. In: **Boletim Epidemiológico da SESA-RS do Estado do Rio Grande do Sul**. v. 6, Porto Alegre, 2003.
57. VASCONCELOS, P. F. C.; LUNA, E. J.; GALLER, R.; SILVA, L. J.; COIMBRA, T. L.; BARROS, V. R. L. S.; MONATH, T. P.; RODIGUES, S. G.; LAVAL, C.; COSTA,

- Z. G.; VILELA, M. F. G.; SANTOS, C. L. S.; PAPAORDANOU, C. M. O.; ALVES, V. A. F.; ANDRADE, L. D.; SATO, H. K.; ROSA, E. S. T.; FROGUAS, G. B.; LACAVA, E.; ALMEIDA, L. M. R.; CRUZ, A. C. R.; ROCCO, I. M.; SANTOS, R. T. M.; OLIVA, O. F. P. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. **The Lancet**. v. 358, p. 91-97, July, 2001.
58. VASCONCELOS, P. F. C. Febre Amarela. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 36, n. 2, p. 275-293, março-abril, 2003.
59. VASCONCELOS, P. F. C. Yellow fever in Brazil: thoughts and hypotheses on the emergence in previously free areas. **Revista de Saúde Pública**. v. 44, n. 6, p.1-6, 2010.
60. WADDELL, M. B.; TAYLOR, R. M. Studies on cyclic passage of yellow fever virus in South American mammals and mosquitoes. I. Marmosets (*Callithrix aurita*) and Cebus monkeys (*Cebus versutus*) in combination with *Aedes aegypti* and *Haemagogus equinus*. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 26, p. 225-230, 1945.
61. WILSON, D. E.; REEDER, D. M. (eds). **Mammal Species of the World: A Taxonomic and Geographic Reference (3rd ed)**. Johns Hopkins University Press, p. 2.142, 2005. Disponível em: <http://vertebrates.si.edu/mammals/msw/>. Acesso em 28/02/2011.
62. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Prevention and control of yellow fever in Africa**. Geneva, 1985.
63. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD (OPS). **Control de fiebre amarilla**. Guía práctica. n. 603, p. 7-58, 2005.
64. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), GLOBAL ALERT AND RESPONSE (GAR). **Diseases Covered By Global Alert And Response (Gar), Yellow Fever**, p.1, 2009. Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/index.html>. Acesso em: 20/MAR/2011.
65. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), Yellow fever fact sheet. **Weekly Epidemiological Record**. v.85, n.5, p. 33–36, jan., 2010.

## CAPÍTULO 2

### SISTEMA DE VIGILÂNCIA DE EPIZOOTIAS EM PRIMATAS NÃO HUMANOS NO BRASIL, 1999 A 2011.

SURVEILLANCE SYSTEM OF THE EPIZOOTIC IN NON HUMAN PRIMATES IN  
BRAZIL, 1999 TO 2011.

#### RESUMO

Foi realizado um estudo descritivo, retrospectivo, a partir das notificações de epizootias de primatas não humanos, destacando os aspectos epidemiológicos entre as diferentes regiões e estados do Brasil. Os dados foram obtidos a partir dos registros de epizootias notificadas ao Ministério da Saúde, no período de 1999 a 2011. Um total de 2.748 epizootias foi notificado. Das 27 unidades federadas, 24 notificaram (88,9%) pelo menos uma epizootia. Foi observada maior frequência de notificação em 2008 e 2009, com a maior proporção de epizootias confirmadas. A distribuição regional apontou a maioria das epizootias no Centro Oeste, Sudeste e Sul, com confirmação para febre amarela por laboratório de 8,8% e predominância no Rio Grande do Sul. Foram observados dois períodos de transmissão distintos. Entre 1999 e 2003, do Centro Oeste se dispersou para o Sudoeste (Mato Grosso do Sul), Nordeste (Bahia), Sudeste (Minas Gerais e São Paulo) e Sul (Rio Grande do Sul) e na reemergência de 2007, se dispersou no sentido Sudeste e Sul do país, atingindo os estados de São Paulo, Paraná e o Rio Grande do Sul. A vigilância de epizootias aumentou o número de notificações e de confirmações para febre amarela, na qual a imunohistoquímica se apresentou como a técnica laboratorial mais utilizada. A maioria das notificações estava agregada no período sazonal da febre amarela no Brasil. A participação de primatas do gênero *Alouatta* foi destacada, sobretudo no Sul do Brasil, enquanto que o *Callithrix* apresentou maior importância nas regiões Sudeste, Centro Oeste e no Nordeste, assim como o *Cebus* no Norte. Foi ampla a diversidade de espécies de possíveis vetores encontradas com o vírus da FA assim como a lista de outras causas possíveis, implicadas nas epizootias de primatas das quais se destacou a importância e o potencial de contribuição da vigilância de PNH, principalmente, daquelas causas infecciosas, de importância em saúde pública, que incluem a dengue e outras arboviroses.

---

**PALAVRAS-CHAVE:** doença animal, vigilância epidemiológica, primatas.

## ABSTRACT

We conducted a descriptive, retrospective, study from the reports of epidemics of non-human primates, highlighting the epidemiological aspects between different regions and states of Brazil. Data were obtained from the records of animal diseases notified to the Ministry of Health, from 1999 to 2011. A total of 2748 epizootic was notified. Of the 27 states, 24 reported (88.9%). Epizootic in NHP observed a higher frequency of reporting in 2008 and 2009, with the highest proportion of confirmed epidemics. The regional distribution showed the majority of disease in the Midwest, Southeast and South, with confirmation by laboratory for yellow fever and prevalence of 8.8% in Rio Grande do Sul were two distinct periods of transmission. Between 1999 and 2003, the Midwest dispersed to the West (Mato Grosso do Sul), Northeast (Bahia), Southeast (Minas Gerais and São Paulo) and South (Rio Grande do Sul) of the Brazil and reemergence in 2007, spread in sense Southeast and South regions, reaching the states of São Paulo, Paraná and Rio Grande do Sul surveillance of animal diseases has increased the number of notifications and confirmations for yellow fever, where immunohistochemistry is presented as the most widely used laboratory technique. The majority of reports were aggregated in the seasonal period. Participation primate genus *Alouatta* was highlighted, especially in southern Brazil, while *Callithrix* was prominent in the Southeast, Midwest and Northeast, as well as the *Cebus* in the north. It was a wide diversity of species found possible vectors with the FMD virus and a list of other possible causes implicated in epidemics of primates of which highlights the importance and potential contribution of surveillance PNH, especially those with public health importance as dengue and other arboviruses.

---

**KEYWORDS:** animal diseases, epidemiological surveillance, primates.

## 1. INTRODUÇÃO

As mudanças globais, alterações ambientais e climáticas ocorrem em todo o mundo, geralmente, em decorrência da atividade humana. Esse processo tem demonstrado que as alterações no meio ambiente modificam também diversos aspectos das sociedades (SUTHERST, 2004). Cerca de 70% das doenças emergentes e reemergentes são zoonoses e, na sua grande maioria de origem viral, passíveis da transmissão por vetores (CHOMEL et al., 2007). Com o surgimento de doenças infecciosas desconhecidas, uma nova categoria de agentes patogênicos foi denominada como “doenças emergentes e reemergentes”. Entre esses agentes destacam-se os arbovírus (vírus transmitidos por artrópodes) que são mantidos na natureza por uma enorme variedade de reservatórios e vetores silvestres. Esses vírus têm importância em saúde pública pela facilidade de dispersão e pela capacidade de atingir novas áreas e afetar diferentes populações (PFEFFER & DOBLER, 2010).

*Arthropod-borne virus* é um termo que passou a ser utilizado após 1942 para descrever um grupo de vírus de animais que se propagam em artrópodes e são transmitidos aos hospedeiros vertebrados. Mais de 500 vírus estão registrados no Catálogo Internacional de Arbovírus, com mais de 100 espécies conhecidas por infectarem humanos e 40 por infectarem animais (PAUVOLID-CORRÊA, 2008). Essas doenças têm sua ocorrência fortemente influenciada pelas alterações climáticas, que interferem na dinâmica populacional das espécies envolvidas, alterando a densidade e a disponibilidade vetorial e, conseqüentemente, o potencial de afetar novas populações, humana e animal (PFEFFER & DOBLER, 2010).

De 110 eventos registrados como potenciais emergências de saúde pública de importância internacional na Organização Mundial de Saúde (OMS) entre 2007 e 2008 nas Américas, 77 (70,0%) foram classificadas como transmissíveis de interface da saúde humana e animal, destacando a importância da vigilância animal na saúde humana e a colaboração intersetorial (SCHNEIDER et al., 2011).

Agentes patogênicos infecciosos oriundos de animais silvestres afetam a saúde humana, produção agropecuária, comércio de animais silvestres e as atividades de conservação. As zoonoses emergentes ocorrem principalmente quando o contato entre homem, animais domésticos e silvestres é favorecido (CHOMEL et al., 2007).

A febre amarela (FA) é uma doença infecciosa, não contagiosa, e que apresenta elevadas morbidade e letalidade, com importante impacto à saúde pública (VASCONCELOS, 2003). É causada por um arbovírus, endêmico na África e América do Sul. A FA é considerada uma zoonose silvestre e, como tal, impossível de ser erradicada (MONATH,1999). O ciclo natural (silvestre) envolve primatas não humanos, que são considerados hospedeiros e favorecem a amplificação de vírus (VASCONCELOS et al., 2001). Já os mosquitos, uma vez infectados permanecem assim por toda a vida e, assim, são considerados os reservatórios (MONATH et al., 1981). Na América do Sul, os mosquitos dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes* são os principais vetores silvestres. Esses gêneros são altamente primatófilicos, mas também antropofílicos. Possuem atividade diurna, especialmente nas horas de maior luminosidade em horários mais quentes do dia, sendo mais abundante na copa das árvores, lugar preferencial dos macacos (HERVÉ & TRAVASSOS DA ROSA, 1983).

Todos os gêneros de macacos do novo mundo são susceptíveis ao vírus da FA e podem, portanto, atuar como hospedeiros, pois são basicamente arborícolas e habitam o mesmo extrato arbóreo que o mosquito vetor. Os gêneros que mais têm sido associados com a ocorrência de epizootias no Brasil são o *Alouatta* sp, *Cebus* sp e o *Callithrix* sp. (BRASIL, 2005). O primata apresenta doença indistinguível da do humano, no entanto a evolução parecer ser mais rápida, com a morte do animal pode ocorrer em uma semana (TIGERTT et al., 1960). Os humanos são hospedeiros acidentais e se infectam principalmente quando invadem áreas de mata, não imunizados. O homem apresenta viremia e pode infectar mosquitos, como ocorre no ciclo urbano, cujo vetor é o *Aedes aegypti* (MONATH, 2001).

Estima-se que anualmente ocorram 200.000 casos humanos de FA, sendo 90% destes na África (WHO 2009). Nas últimas décadas foi registrado a reemergência da FA em áreas onde a doença não era relatada há décadas como na Argentina, Paraguai e no Sul e Sudeste do Brasil (BRASIL, 2009). A ocorrência de casos humanos de Febre Amarela Silvestre (FAS), geralmente é precedida da transmissão entre macacos e vetores silvestres e, sendo assim, a informação sobre morte desses animais constitui-se um sinal de alerta para desencadear medidas de prevenção e controle. A vigilância de epizootias de Primatas não Humanos (PNH) é um componente de vigilância da FA e deve ser desenvolvida em todo o território nacional (COSTA et al., 2011). O Brasil por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde passou a utilizar a notificação das epizootias em PNH

desde 1999 (ROMANO et al., 2011). A detecção do vírus no ciclo enzoótico contribui para prevenção de casos humanos e no mapeamento das áreas de risco e de recomendação de vacina (BRASIL, 2005).

Este estudo foi desenvolvido com o objetivo de descrever os registros das notificações realizadas ao Ministério da Saúde, destacando a participação da FA na produção das epizootias de PNH, os aspectos epidemiológicos regionais, os estados de ocorrência e os animais acometidos e seus respectivos diagnósticos, com vistas a aprimorar o sistema de vigilância, ampliando sua utilidade na detecção da FA e, conseqüentemente, na prevenção de casos humanos.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

A fonte de dados deste estudo foi extraída dos registros de epizootias de primatas não Humanos (PNH) notificadas ao Ministério da Saúde, em todo o território nacional, no período de 1999 a 2011. Foi realizado um estudo transversal, retrospectivo, das notificações de PNH registradas nos arquivos do Grupo Técnico de Vigilância das arboviroses da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde (MS).

Toda notificação de epizootia de PNH foi gerada a partir de secretarias municipais ou estaduais de saúde e os dados registrados em um instrumento padronizado, semi estruturado, ficha de notificação, identificação e de envio de amostra para o laboratório (Anexo 1). A identificação dos gêneros de primatas envolvidos nas epizootias foi referida pelos investigadores locais, membros das equipes das secretarias municipais ou estaduais de saúde. As principais variáveis eram relacionadas às informações da área e data de ocorrência, identificação da fonte de informação, dos animais acometidos, suspeitas clínicas e resultados laboratoriais, além de um campo aberto de observações para caracterização geral do evento. Para as epizootias de PNH em que foi possível obter amostras para o diagnóstico, a mesma seguiu o fluxo do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SNVE) e foram encaminhadas e processadas nos laboratórios de referencia nacional e regional, composto pelos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN(s)), Instituto Adolfo Lutz em São Paulo/SP (referência regional) e o Instituto Evandro Chagas, em Belém/PA (referência nacional). Os resultados obtidos e seus respectivos laudos foram encaminhados à Coordenação Geral de Laboratórios e ao Grupo de Vigilância das Arboviroses da SVS/MS, além dos LACEN(s) de origem da notificação.

Toda epizootia registrada em diferentes formas de arquivo (eletrônico, e-mail, relatórios e planilhas) foram tabuladas em planilha do software Excel que levou em conta as variáveis principais, cuja unidade amostral foi o evento notificado. Os eventos notificados foram investigados pelas autoridades de saúde pública do município de ocorrência que alimentaram o sistema de informação por meio de relatórios. Amostras colhidas de animais afetados, assim como, amostras de possíveis vetores nas áreas de ocorrência foram encaminhadas aos laboratórios de referencia do MS. Também foi objetivo da investigação local, realizar a busca ativa

de casos humanos suspeitos de FA, atribuindo vínculo epidemiológico as epizootias de PNH ocorridas na mesma localidade dos casos humanos confirmados de FAS. Toda metodologia de investigação, colheita de amostras, cuidados de biossegurança, além dos testes para o diagnóstico, seguiram as recomendações estabelecidas pelo MS (BRASIL, 2005; BRASIL, 2010).

As análises laboratoriais foram baseadas nas rotinas estabelecidas para a rede de laboratórios de referência do Ministério da Saúde. Os testes laboratoriais realizados levaram em conta o tempo de desenvolvimento da doença (fase aguda ou convalescente) e o método de coleta e conservação das amostras (em formol a 10% ou em baixa temperatura). Os métodos de diagnóstico incluíram o isolamento viral (em camundongos e / ou cultura de células); sorologia por inibição da hemaglutinação; a detecção do RNA viral através do RT-PCR, além do exame histopatológico e da pesquisa de antígeno viral pela imunohistoquímica, descritos por (TRAVASSOS DA ROSA, 1998) como utilizados no diagnóstico de arbovirus.

A identificação das espécies de mosquitos foi realizada pelo grupo de entomologistas do Laboratório de referência nacional para arbovírus (Instituto Evandro Chagas, Belém/PA). Já a identificação dos gêneros e espécies de PNH, as mesmas foram realizadas no momento da investigação de campo, por técnicos do sistema de vigilância dos Estados e municípios. Considerando a possibilidade de erro na classificação das espécies, optou-se, neste estudo, por classificar os PNH de acordo com o gênero referido, reconhecendo menor probabilidade de erro, quando definidas as espécies.

Para a descrição dos dados registrados, os mesmos foram tabulados utilizando o programa Excel do pacote Microsoft Office 2007 e para as análises estatísticas o programa Epi-Info versão 3.5.1. Para testar as hipóteses geradas foram aplicados teste de comparação de proporções, utilizado o “*Qui-quadrado*” para variáveis categóricas e o “*exato de Fisher*”. Para as variáveis contínuas, foi utilizado o teste “*t de student*” e o “*kruskal wallis*”. Foi assumido um intervalo de confiança de 95% (IC 95%), e a medida de associação utilizada foi à razão de prevalências (RP). Para análise de correlação linear, foi utilizado o coeficiente de correlação Spearman. Para melhor interpretação dos dados foram gerados gráficos e tabelas utilizando o programa Excel e, para melhor compreensão das distribuições espaciais, foram elaborados mapas utilizando o programa Terraview 3.2.3, criado pelo Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (INPE).

Para este estudo, as epizootias de PNH foram classificadas em:

- 1) Epizootia de PNH por causa indeterminada:
  - Quando não houve colheita de amostras na investigação do evento.
- 2) Epizootia de PNH descartada para FA:
  - Quando os resultados laboratoriais foram negativo para FA.
- 3) Epizootia de PNH confirmada para FA, podendo ser:

Por laboratório:

- Quando o diagnóstico laboratorial foi positivo para FA

Por vínculo epidemiológico:

- Quando a epizootia notificada, com ou sem colheita de amostras, foi registrada em município com epizootia e/ou caso humanos confirmado por laboratório e/ou Isolamento do vírus da FA em vetores silvestres.

Este estudo possui autorização para atividades com finalidade científica no. 28621-1/10/08/2011, emitida pelo Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade (SISBIO) do Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade (ICMBio), Ministério do Meio Ambiente (MMA).

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre 1999 e 2011, foram notificadas 2.748 epizootias de PNH, distribuídas em 736 municípios (13,2%) de 24 estados diferentes (88,9%). A notificação de epizootias de PNH passou a ser estimulada como uma estratégia de vigilância epidemiológica, para alerta do risco de febre amarela silvestre (FAS) no Brasil, em 1999. Naquele ano, segundo os registros no sistema de vigilância de PNH, ocorreram 27 eventos epizoóticos dos quais nove (33,3%) foram considerados confirmados por vínculo epidemiológico (VE), pois foram registrados em município de mesmo local provável de infecção de casos humanos confirmados de FAS em Goiás (GO) e no Tocantins (TO). Em 2000 foram registrados 55 eventos epizoóticos, sendo cinco (9,1%) confirmados para FA por critério laboratorial e 15 (27,3%) por VE. Entre 2001 e 2003, foram notificadas 80 epizootias e o perfil epidemiológico da FAS em PNH foi o mesmo, pois a taxa de eventos confirmados para FA variou de 4,5% (2003) a 10,0% (2002) pelo critério laboratorial e de 13,2% (2001) a 30,0% (2002) por VE. Entre 2004 e 2006 não foram registradas epizootias confirmadas por laboratório e, em 2005, apenas duas foram confirmadas por VE, registradas em mesmo município de provável infecção de casos humanos na região amazônica, Roraima e Amazonas, áreas consideradas endêmicas no Brasil, como destacado por VASCONCELOS (2003).

Entre 1999 e 2006, o número de notificações chegou a 224 registros e variou de 55 (2000) a 11 (2005). As epizootias desse período foram registradas em 175 municípios brasileiros (3,2%), distribuído em 15 unidades federadas (55,6%). Nessa época, a vigilância de epizootias de PNH era uma estratégia recomendada pelo Ministério da Saúde e poucos estados e municípios participaram com notificação de eventos epizoóticos, de modo que não realizavam a estratégia ou ainda estavam em fase de preparação para atuar com a vigilância de PNH, pois a mesma requer investimentos financeiros, recursos humanos e materiais, além de equipamentos e capacidade técnica adequada (BRASIL, 2005).

Em fevereiro de 2006, foi publicada a portaria no. 06/GM/MS/2006 (BRASIL, 2006), que passou a considerar uma epizootia de PNH como um evento de relevância epidemiológica e, portanto, de notificação compulsória ao Ministério da Saúde. Em 2007, foi incorporada no Sistema de informação de Agravos de Notificação e passou a ser informatizado, com instrumento padronizado, semi

estruturado, utilizado para as notificações. Posteriormente, em 2011 a referida portaria foi reeditada pela portaria nº 104/GM/MS/2011 (BRASIL, 2011), que ratificou o definido anteriormente. A baixa frequência de notificação assim como a baixa taxa de participação dos estados e municípios até 2006 pode sugerir a baixa sensibilidade e aceitabilidade do sistema pelos níveis locais e estaduais no período.

Em 2007 a FA emergiu no Centro Oeste brasileiro e 16 epizootias foram confirmadas por laboratório, com aumento progressivo do número de notificações em 2008 (n=1.116) e 2009 (n=1.031). A detecção da FA aumentou entre as epizootias notificadas e em 2008 foram confirmadas por laboratório 61 (5,5%) e em 2009 155 (15%). Em 2010 e 2011, não foram confirmadas epizootias por FA. Tomando como referencia o ano com a maior proporção de epizootias confirmadas (2009) e comparando com 2008 foi maior a prevalência de epizootias confirmadas (RP=2,75), assim como quando com os outros anos agregados (RP=2,9), apresentando diferença estatisticamente significativa ( $p \leq 0,01$ ). Esse resultado destaca o importante aumento no número de epizootias notificadas em 2009 com a maior proporção de epizootias confirmadas por FA na série estudada (Tabela 1).

**Tabela 1.** Epizootias de primatas não humanos notificadas de acordo com a classificação e o ano de ocorrência, Brasil, 1999 a 2011.

Ano de ocorrência	Epizootias Confirmadas para FA								Total	RP (IC - 95%)	Valor de p
	Laboratório		Vinculo Epidemiológico		Descartadas		Indeterminadas				
	n	%	n	%	n	%	n	%			
1999	0	0,0	9	33,3	0	0,0	18	66,7	27	Indefinido	0,01*
2000	5	9,1	15	27,3	0	0,0	35	63,6	55	1,6 (0,71 - 3,86)	0,2
2001	3	7,9	5	13,2	2	5,3	28	73,7	38	1,9 (0,64 - 5,76)	0,2
2002	2	10,0	6	30,0	3	15,0	9	45,0	20	1,5 (0,40 - 5,64)	0,4*
2003	1	4,5	3	13,6	5	22,7	13	59,1	22	3,3 (0,48 - 22,5)	0,1*
2004	0	0,0	0	0,0	2	7,4	25	92,6	27	Indefinido	0,01*
2005	0	0,0	2	18,2	5	45,5	4	36,4	11	Indefinido	0,1*
2006	0	0,0	0	0,0	4	16,7	20	83,3	24	Indefinido	0,02*
2007	16	12,8	19	15,2	20	16,0	70	56,0	125	1,2 (0,73 - 1,9)	0,5
2008	61	5,5	215	19,3	259	23,2	581	52,1	1116	2,75 (2,1 - 3,6)	<0,001
2009	155	15,0	381	37,0	142	13,8	353	34,2	1031	* referencia	-
2010	0	0,0	0	0,0	47	39,5	72	60,5	119	Indefinido	< 0,001
2011	0	0,0	0	0,0	66	49,6	67	50,4	133	Indefinido	<0,001
<b>Total</b>	<b>243</b>	<b>8,8</b>	<b>655</b>	<b>23,8</b>	<b>555</b>	<b>20,2</b>	<b>1295</b>	<b>47,1</b>	<b>2748</b>	-	-

Do total de epizootias notificadas, 243 (8,8%) foram confirmadas para FA por critério laboratorial, 655 (23,8%) por vínculo epidemiológico (VE). Outras 555 (20,2%) foram descartadas e 1295 (47,1%) foram consideradas indeterminadas em virtude da ausência de colheita de amostras para o diagnóstico. Observou-se ainda que a ao longo do tempo as epizootias classificadas como indeterminadas foram mais frequentes (Intervalo: 34,2% - 92,6%). Esse fato pode se explicado pela dificuldade de obter amostras dos animais afetados no campo, pois o tempo entre a notificação e a investigação nem sempre é oportuno para que os animais afetados sejam encontrados em condições viáveis para a colheita de amostra e análises laboratoriais. Geralmente, as epizootias são registradas em locais com difícil acesso, o que dificulta a investigação e por vezes inviabiliza a colheita de amostras, impedindo que o diagnóstico seja realizado.

Em geral, quando o número de epizootias aumenta em uma região, dificulta investigação de campo, pois requer técnicos treinados, estrutura de transporte, equipamentos e materiais. Dificuldades operacionais foram referidas por OLIVEIRA et al. (2010), quando encontraram dificuldade para atender o volume de notificações na sua região durante epizootia no RS, principalmente por motivos operacionais, considerando as necessidades de transporte, recursos humanos e materiais para colheita adequada de material biológico, inclusive sob os cuidados de biossegurança.

Entre 1999 e 2006 a média de epizootias notificadas foi de 28,5 por ano e a de epizootias confirmadas foi de 1,4, enquanto que no período de 2007 a 2011, foi de 424,6 para epizootias notificadas e 46,4 para epizootias confirmadas. Também foi observada maior proporção de epizootias confirmadas no período mais recente (9,2% vs. 4,9%), com diferença estatisticamente significativa (RP=1,9, p=0,03), o que sugere uma ampliação da vigilância e da detecção da FA a partir de PNH entre 2007 e 2011.

A maior frequência de notificação e confirmação das epizootias de PNH mais recentemente, provavelmente está também relacionada com a própria reemergência do vírus, que por si só, pode ter contribuído na mobilização da rede de saúde e da população, ampliando a vigilância durante o período de transmissão. Ainda, segundo os registros do MS, as atividades de formação de recursos humanos para técnicos de estados e municípios na investigação e colheita de amostras em epizootias de PNH foram ampliadas neste período com cursos de formação de

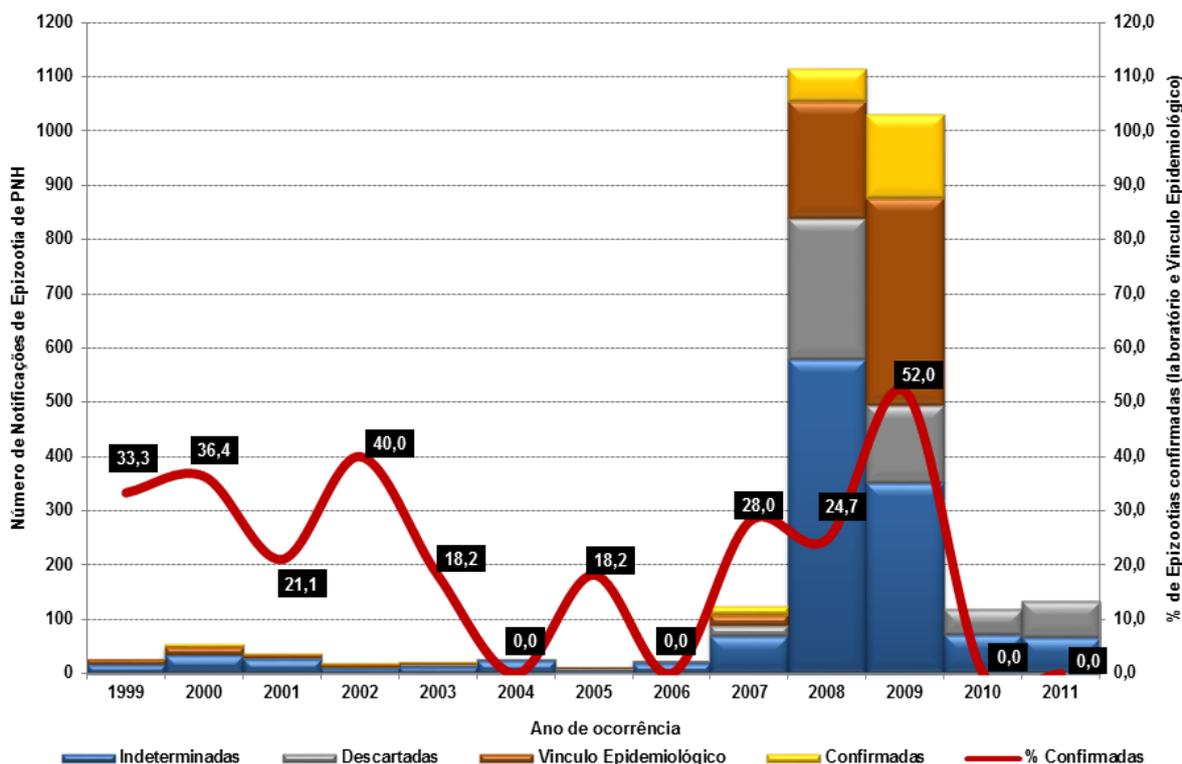
técnicos de nível superior, biólogos ou veterinários, como pontos focais multiplicadores do treinamento em nível local, o que pode ter contribuído para sensibilizar profissionais de saúde pública e estimular a estruturação do serviço em vários estados.

A série histórica estudada permitiu classificar dois períodos distintos de transmissão da FA entre os PNH, caracterizados principalmente pela taxa de confirmação. Esses dados revelaram a magnitude da transmissão da FA na população de PNH, principalmente no período mais recente. Considerou-se que a FA foi à causa mais importante das epizootias de PNH e pode indicar risco às populações de símios, sobretudo, aqueles sob o risco de extinção e/ou sob os cuidados de preservação.

Um primeiro período de transmissão foi observado entre 1999 e se estendeu até 2003, possivelmente em decorrência da transmissão na região Norte em 1998 que se deslocou sentido centro oeste sudeste e sul. Nesse período embora a frequência de notificação tenha sido baixa as taxas de confirmação para FA variaram entre 18,2% (2003) e 40% (2002).

Após três anos de ocorrência restrita da FA na região Amazônica, entre 2004 e 2006, o segundo período epizoótico/epidêmico teve início em 2007 no centro oeste (Goiás) com aumento progressivo o número de epizootias de PNH notificadas confirmadas em 2008 e 2009 no centro oeste, com expansão das áreas de circulação para outros estados da região sudeste (São Paulo, Minas Gerais) e sul (Paraná e RS) (Brasil, 2009). Nesse período a detecção da FA em PNH aumentou, acompanhando o aumento da frequência de epizootias notificadas. Quando agregadas as epizootias confirmadas por laboratório e VE, observou-se maior percentual de confirmadas em 2009, com 52,0% (Figura 1). A análise de correlação entre as variáveis epizootias notificadas e epizootias confirmadas sugeriu correlação positiva moderada ( $\rho=0.52$ ), entretanto o valor de  $p$  não foi significativo (0,06).

O segundo período de transmissão, entre 2007 e 2009, demonstrou que as primeiras detecções de FA ocorreram na região centro oeste, em GO com dispersão para o DF que registrou três epizootias confirmadas por VE, sendo duas relacionadas com casos humanos confirmados e uma com o isolamento de vírus em vetores silvestres *Haemagogus janthinomys* e *Haemagogus leucoceleanus*.



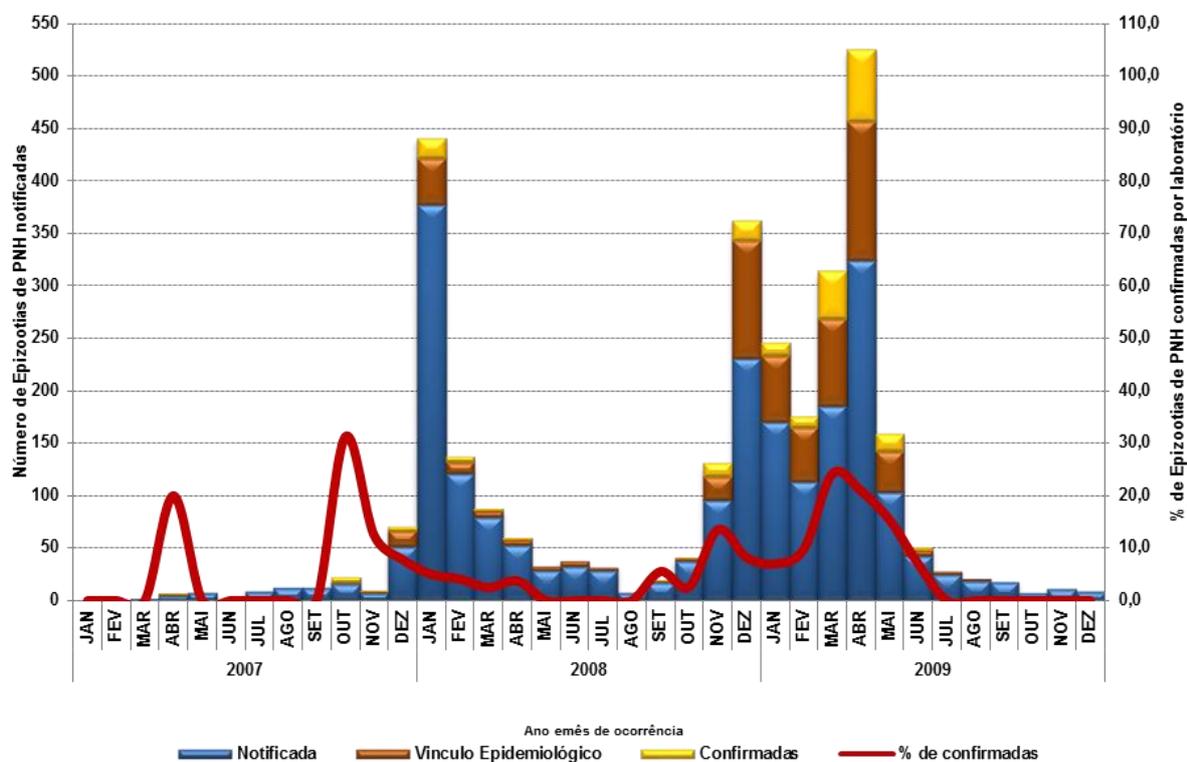
**FIGURA 1.** Série histórica do número de notificações de epizootias de primatas não humanos (PNH), de acordo com a classificação final, taxa de confirmação e o ano de ocorrência, Brasil, 1999 a 2011.

Entre o final de 2008 e o início de 2009, o número de epizootias voltou a aumentar e novas epizootias foram confirmadas, com transmissão documentada até meados de junho de 2009. Nesse período a frequência de notificação aumentou e variou de 125 (2007) a 1.031 (2009), com taxas de confirmação para FA entre 28,0% (2007) e 52% (2009), (Figura 2).

Supõe-se que nesse período as atividades de prevenção e controle foram mais amplamente desencadeadas e que o potencial de contribuição na prevenção de casos humanos, aumentou, pois de acordo com o divulgado pelo Ministério da Saúde, entre 2008 e 2009 foram distribuídas 22.452.800 doses da vacina febre amarela, e destas foram aplicadas 9.797.771 doses de vacina durante a intensificação das ações de vigilância nas áreas de transmissão (BRASIL, 2009).

As epizootias de PNH registradas permitiram acompanhar a dispersão das áreas com transmissão no sentido sudoeste, sudeste e sul do Brasil, onde foi afetado o MS, MG, SP, PR e RS. Em 2009 a transmissão da FA manteve-se no RS

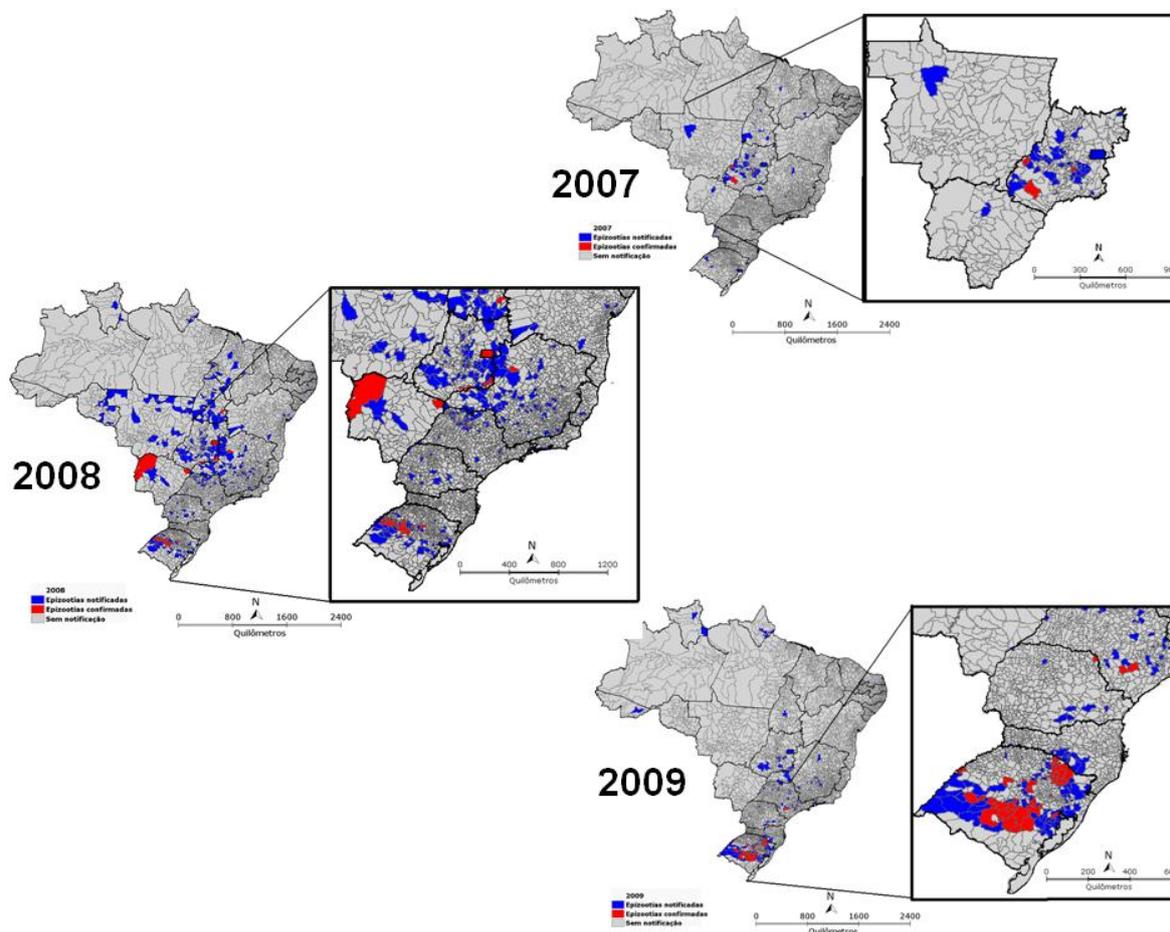
e em SP, com dispersão da circulação viral sentido leste, chegando a municípios limítrofes da capital Porto Alegre/RS e em municípios da divisa de SP com o PR (Figura 3). Na mesma região foi confirmada uma epizootia por critério laboratorial no PR, sem registro de casos humanos.



**FIGURA 2.** Série histórica do número de epizootias de primatas não humanos (PNH), notificadas e confirmadas para a febre amarela (FA), de acordo com o mês e ano de ocorrência, Brasil, 2007 a 2009.

Segundo registrado pelo Ministério da Saúde, no RS, os primeiros registros que alertaram para o risco da FA foram epizootias de PNH que ocorreram no noroeste do estado, na fronteira com a Argentina. Uma expansão progressiva atingiu áreas onde a FA não era registrada há décadas (1966), onde a população não era vacinada. No RS, foram disponibilizadas 6.712.120 doses de vacina e embora a atividade de vigilância de PNH tenha mapeado 67 municípios com circulação viral, ainda assim 20 casos humanos foram registrados em oito municípios diferentes (BRASIL, 2009). Segundo ALMEIDA et al., 2012, na RS a circulação do VFA cobriu um raio de 500 quilômetros, em seis meses, atingindo áreas a menos de 50 quilômetros da capital.

Nos dois períodos distintos de transmissão, observados a partir da vigilância de epizootias de PNH (1999/2003 e 2007/2009), notou-se um processo semelhante da disseminação da circulação viral que parecem ter sido os mesmos daqueles descritos nas epidemias migratórias da década de 1940 por SOPER (1942) e ressaltado por VASCONCELOS (2010).



**FIGURA 3.** Distribuição das epizootias notificadas e confirmadas para Febre Amarela, de acordo com o local de ocorrência, Brasil, 2007 a 2009.

Esses resultados sugerem importantes influências das populações de primatas e do meio ambiente na dinâmica de transmissão da FA, sobretudo quanto à importância de se ampliar o conhecimento acerca da contribuição das características de hidrografia e ocupação do solo como influência na dinâmica das populações animais e, conseqüentemente, na dinâmica de transmissão do vírus. Conforme destacou SUTHERST (2004), os aspectos relacionados ao clima, aquecimento global e dinâmica das populações podem afetar as características das doenças e o fato da vigilância de epizootias de PNH ter registrado FA em áreas que, até então,

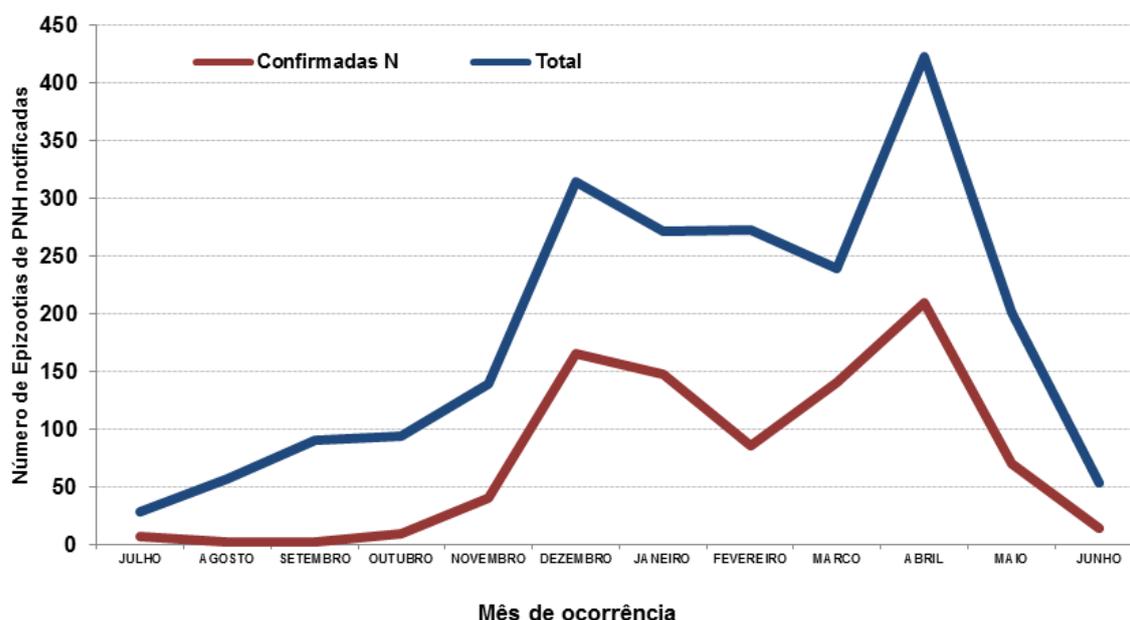
eram consideradas indenes, pode ilustrar a importância de conhecer os reais fatores associados com a dispersão do vírus da FA no Brasil. Esse aspecto apresenta a vigilância de epizootias de PNH como uma alternativa essencial de vigilância que pode contribuir na detecção de novas áreas de circulação do vírus da FA, ainda no seu ciclo enzoótico, antes que casos humanos ocorram. Esse fato foi destacado por ARAUJO et al., (2010) quando referiram que a FA, apesar de ser endêmica na região amazônica, foi mais frequentemente registrada nas regiões Sul, Sudeste e Centro-oeste, ratificando a maior incidência da doença na região extra-amazônica, observado desde 1999. Durante esse período, surtos de maior e menor impacto ocorreram em populações humanas e animais e a vigilância de epizootias de PNH permitiu acompanhar as áreas de transmissão e de dispersão da circulação viral, contribuindo na orientação das áreas de recomendação de vacina e reduziu os efeitos da doença na população humana, conforme já sugeriam STRODE et al. (1951), a ocorrência de casos de FAS em humanos é precedida de epizootias em PNH.

Prováveis explicações para o incremento expressivo das epizootias de PNH registradas incluem o aumento da população de macacos no sudeste e sul do país, criando condições ideais para a manutenção de um ciclo de transmissão primário. Segundo VASCONCELOS (2010), possivelmente durante os anos que precedem o surto, uma intensa multiplicação viral acontece entre os vetores silvestres e favorece a disseminação como fator decisivo para a intensidade da transmissão. Por outro lado SOUZA et al, (2010) apresentam um novo subtipo viral e sugerem que eventos de maior transmissão (epizootia, surto, epidemia) são oportunidades para geração de novas linhagens, mais adaptadas, com características favoráveis a transmissão.

No período entre 2010 e 2011, a frequência de notificação reduziu, com 252 epizootias de PNH notificadas, sendo 119 em 2010 (47,2%) e 133 em 2011 (52,8%), sem nenhuma epizootia confirmada para FA.

A distribuição do total de notificações de acordo com os meses de ocorrência demonstrou maior frequência entre novembro e maio, mesmo período que prevaleceu a maioria das epizootias confirmadas, Esse período caracteriza-se pelo aumento das temperaturas e nos índices de chuva, criando condições favoráveis a multiplicação da população de vetores. Esses dados corroboram com ROMANO et al (2011), que definiram os períodos de vigilância e monitoramento da

febre amarela silvestre no Brasil, baseado nos aspectos sazonais da doença (entre dezembro e abril), a partir de estudo que levou em conta a série histórica de casos humanos desde a década de 1970. Entretanto, esse período difere, em parte, nos PNH, pois este último pareceu iniciar em outubro e se estendeu até junho (Figura 4), o que destaca a importância de ampliar os estudos que visam conhecer melhor a dinâmica da doença no seu ciclo enzoótico, entre os PNH e vetores silvestres, para que os processos de transmissão da FA no Brasil sejam melhores compreendidos.

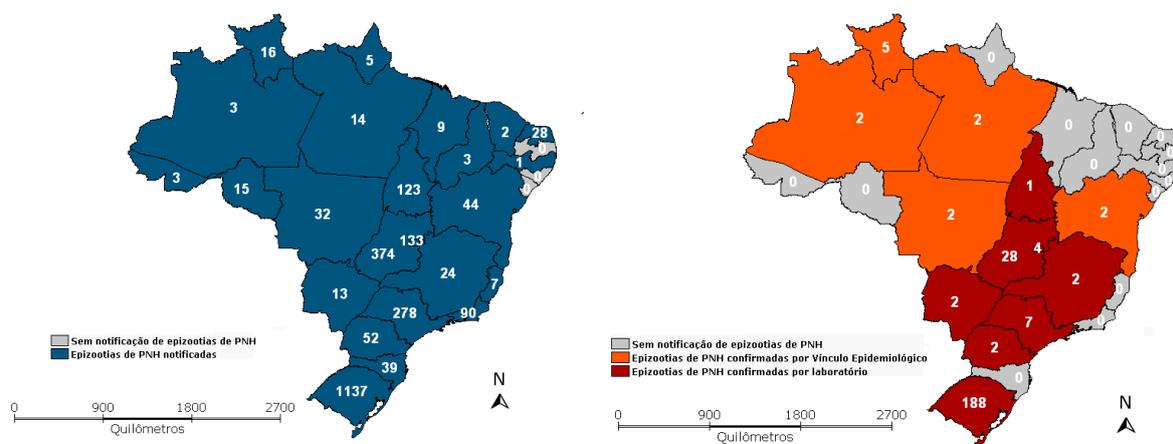


**Figura 4.** Distribuição das epizootias de PNH notificadas e confirmadas de acordo com o mês de ocorrência, Brasil, 1999 a 2011.

Das 27 unidades federadas, 24 notificaram epizootias durante todo o período do estudo, demonstrando uma taxa de participação dos estados de 88,9% (24/27) na estratégia de vigilância. Embora nem todos os estados tenham notificado, a taxa de participação sugere boa aceitabilidade a partir do período mais recente, pois somente a Paraíba, Sergipe e Alagoas não notificaram e o fato do nordeste (NE) brasileiro ser área livre da FA, pode justificar a baixa aceitabilidade do sistema naquela região. Por outro lado, o vírus da FA tem emergido em áreas sem circulação há décadas e a estratégia de vigilância de PNH tem justamente a finalidade de detectar a transmissão precocemente, evitando que casos humanos ocorram. Nesse sentido manter as atividades de vigilância de epizootias de PNH ampliaria a

segurança de que a FA não é causa de epizootias de PNH na região e, portanto, corroboraria o histórico da ausência do vírus da FA no NE do Brasil.

A distribuição das epizootias pelas unidades federadas revelou notificações no Acre (AC), Amapá (AP), Ceará (CE), Espírito Santo (ES), Maranhão (MA), Piauí (PI), Pernambuco (PE), Rio de Janeiro (RJ), Rio Grande do Norte (RN), Rondônia (RO), e Santa Catarina (SC), embora a FA não tenha sido detectada em PNH nesses estados. As unidades federadas com epizootias confirmadas por laboratório foram o TO, GO, DF, MG, MS, SP, PR e o RS, destacando a importante contribuição dessa estratégia de vigilância, principalmente nas regiões Centro Oeste, Sudeste e Sul quando contribuiu para mapear as áreas de ocorrência de FAS e definir as populações sob risco. Epizootias confirmadas por VE foram registradas no Amazonas (AM), Pará (PA), RR e no MT, todos da área considerada endêmica no Brasil. Adicionalmente, também foram confirmadas por VE no oeste da BA em 2000, quando sinalizou a expansão da circulação viral no sentido leste do país a partir da transmissão registradas no CO, em 1999. (Figura 5).



**Figura 5.** Mapa de distribuição das notificações de epizootias de PNH de acordo com o estado de ocorrência, freqüência de notificação e a classificação para FA, Brasil, 1999 a 2011.

A detecção da FA a partir da vigilância PNH nos estados revelou uma taxa de confirmação de 33,3% (8/24), ou seja, foi detectada em oito estados dos 24 que notificaram. O estado do Rio Grande do Sul (RS) apresentou a maior freqüência de notificação com 1.137 epizootias e, de confirmação por laboratório, com 188. Outras 501 (44,1%) foram confirmadas por VE, 315 (27,7%) indeterminadas e outras

133 (11,7%) foram descartadas. Também foi o RS que apresentou a maior taxa de detecção de FA (16,5%), seguido de MS (15,4%) GO (7,5%), PR (3,8%), MG (3,4%), DF (3,0%), SP (2,5%) e TO (0,8%). Esses estados estão distribuídos na região CO, SE e SU e refletem a reemergência da FA nessas regiões. A doença re-emergiu no Centro Oeste, Sudeste e Sul do Brasil, incluindo áreas consideradas livres durante décadas. Esse fato foi descrito por MORENO, et al., (2011) quando caracterizaram a reemergência da FA no estado de São Paulo em 2008.

A região Sul apresentou a maior frequência de epizootias notificadas 1.228 (44,7%) e confirmadas 190 (15,5%). Tomando a região Sul como de referencia pela maior proporção de epizootias confirmadas, quando comparada com as demais regiões, foi observada maior proporção de epizootias confirmadas para FA do que a região Centro Oeste (RP=2,5), Sudeste (RP=6.03), Norte (RP=27.7) e Nordeste (RP=Indefinido), com diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) (Tabela 2). Esses dados são fortemente influenciados pelo número de epizootias notificadas em 2008 e 2009, no RS, caracterizada pela maior epizootia de PNH por FA, registrada no Brasil.

**Tabela 2.** Epizootias de primatas não humanos, distribuídas de acordo com a região de ocorrência e a classificação final, Brasil, 1999 a 2011.

Região	Epizootias confirmadas				Epizootia Descartada		Epizootia Indeterminada		Total	RP (IC - 95%)	Valor de $p$
	Por laboratório		Por vínculo epidemiológico		n	%	n	%			
	n	%	N	%							
<b>Sul</b>	190	15,5	503	41	154	12,5	381	31	1228	*Referencia	-
<b>Sudeste</b>	18	2,6	33	4,7	254	36,2	397	56,6	702	6,03 (3,75 - 9,70)	$p < 0,001$
<b>Centro Oeste</b>	34	6,2	105	19	80	14,5	333	60,3	552	2,51 (1,77 - 3,57)	$p < 0,001$
<b>Norte</b>	1	0,6	12	6,7	30	16,8	136	76	179	27,7 (3,91 - 196,4)	$p < 0,001$
<b>Nordeste</b>	0	0	2	2,3	37	42,5	48	55,2	87	Indefinido	$p < 0,001$
<b>Total</b>	<b>243</b>	<b>8,8</b>	<b>655</b>	<b>23,8</b>	<b>555</b>	<b>20,2</b>	<b>1295</b>	<b>47,1</b>	<b>2748</b>	-	-

RP= Razão de prevalência, IC= Intervalo de confiança.

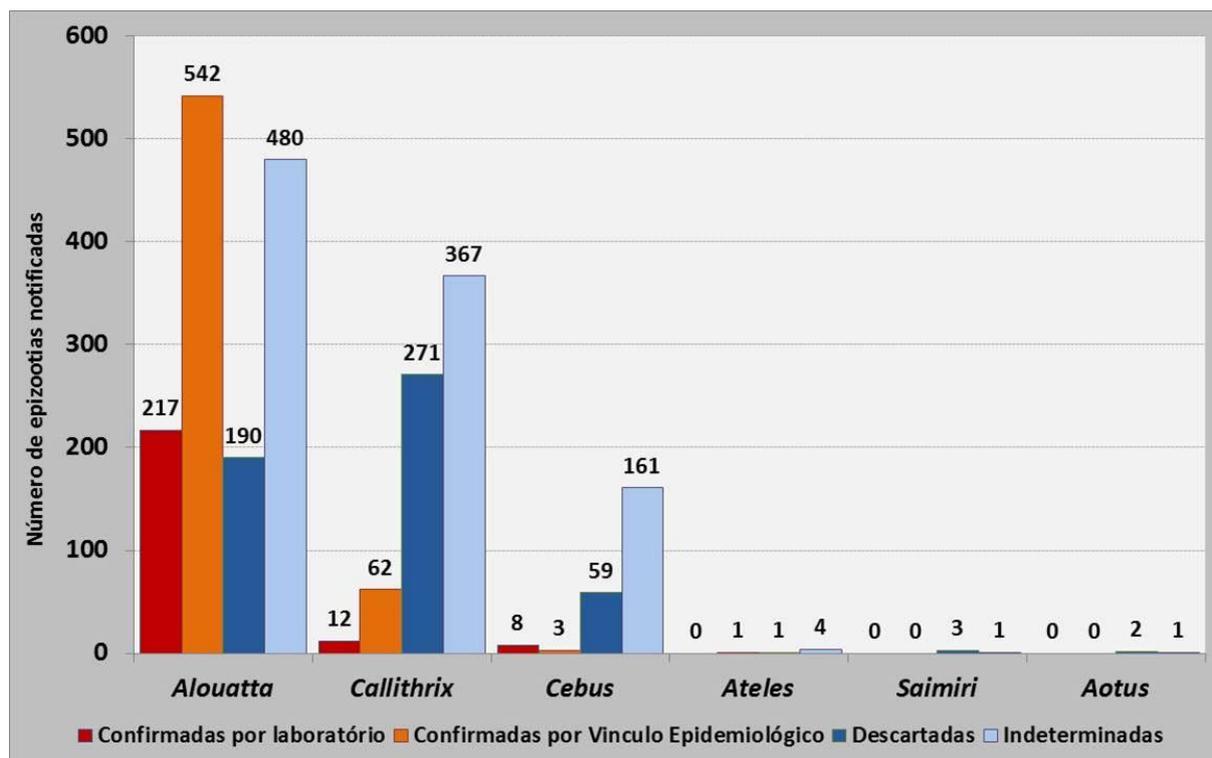
O RS apresentou a maior proporção de epizootias confirmadas entre o total de notificadas, sobretudo porque nessa região não havia registro da FA em PNH desde 2001 (OLIVEIRA et al., 2010). ALMEIDA et al., (2012), relataram uma das maiores epizootias de PNH do gênero *Alouatta* por FA no Brasil naquele estado.

A reemergência da FA nas regiões Centro Oeste, Sudeste e Sul, levaram a ampliação das áreas de recomendação de vacina à população e revela que a área de risco da FA, aumentou consideravelmente no Brasil nos últimos anos (TAUIL, 2010).

Foram referidos, pelo menos 5.274 animais sendo predominante o número de notificações com registro de apenas um animal (n=1.997, 72,7%). Isso ocorreu tanto pela elevada sensibilidade da definição de caso: “*PNH encontrado morto, incluindo ossadas, em todo o território nacional*” (BRASIL, 2005); como em virtude da dificuldade em localizar outros animais doentes ou mortos a partir de um primeiro animal observado, geralmente, oriundo de populações em vida livre, em áreas de mata de difícil acesso. Na análise que comparou a média do número de animal acometido entre as epizootias por FA com aquelas por outras causas foi observado que a média é maior para as epizootias confirmadas por FA foi de 2,4 e por outras causas de 1,7. Esses dados sugerem que as epizootias de PNH por FA afetam, geralmente, um número maior de indivíduos, com diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) e destaca a FA como importante patógeno para os símios.

A identificação do gênero dos primatas nas epizootias aconteceu em 2.385 notificações (86,8%). O *Alouatta* (bugio, barbado) foi registrado em 1.429 notificações (59,9%), o *Callithrix* (mico, soim) 712 (29,8%), *Cebus* (macaco prefo) 231 (9,7%), *Ateles* (macaco aranha) seis (0,25%), *Saimiri* (macaco de cheiro) quatro (0,16%) e o *Aotus* (macaco da noite) três (0,12%) (Figura 6). Foi confirmada a FA como causa nos três principais gêneros afetados.

Esses achados corroboram com o histórico da susceptibilidade do gênero *Alouatta* ao vírus da FA referido por VASCONCELOS, (2003), quando descreveu que esse gênero é mais sensível ao VFA quando comparados com *Callithrix* e o *Cebus*. A análise das epizootias de acordo com o gênero afetado, revelou um destaque para o *Alouatta* como o principal primata envolvido entre as epizootias confirmadas por FA, principalmente no RS como descreveram ALMEIDA et al., (2012). Esses dados ressaltam a importância dos primatas do gênero *Alouatta* na detecção da FA e aponta para necessidade de estratégias adicionais de vigilância dirigidas para esse gênero dado a sua contribuição para vigilância, demonstrada pela maior frequência de detecção da FA nesse gênero.



**Figura 6.** Distribuição do número de notificações de epizootias de PNH de acordo com o gênero do primata referido e a classificação, Brasil, 1999 a 2011.

Foi pouco frequente a notificação de epizootia envolvendo mais de um gênero e totalizaram 30 notificações (1,3%). Destas a ocorrência concomitante do *Alouatta* e *Cebus* foi mais freqüente com 17 eventos notificados. Outras referiram *Alouatta* e *Callithrix* (n=06), *Callithrix* e *Cebus* (n=04), *Alouatta* e *Ateles* (n=01), *Alouatta* e *Saimiri* (n=01) e, em uma única ocasião, foram referidos três gêneros acometidos em uma mesma notificação com *Alouatta*, *Cebus* e *Callithrix*.

Analisando a proporção de epizootias notificadas e confirmadas, foi maior a proporção de epizootias de FA do gênero *Alouatta* quando comparado com *Callithrix* (RP=12,6) e o *Cebus* (RP=4,5), apresentando diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Já entre os gêneros *Ateles*, *Aotus* e *Saimiri*, foi baixa a freqüência de notificação. A proporção de epizootias confirmadas do gênero *Alouatta* foi maior também quando comparado com o agregado dos demais gêneros (RP=9,5), apresentando diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ), o que reforça a importância do gênero *Alouatta* na detecção de FA. O mesmo resultado também foi observado no cálculo do valor preditivo positivo (VPP), de acordo com os gêneros acometidos, de modo que o VPP para os primatas do gênero *Alouatta*

(53,1%) foi maior quando comparado com *Ateles* (16,7%), *Callithrix* (10,4%) e o *Cebus* (4,8%). Esse destaque fornece dados aos profissionais de saúde e do meio ambiente para que reforcem a vigilância desses grupos a fim de ampliar a detecção da FA em PNH (Tabela 3).

**Tabela 3.** Número de epizootias de PNH notificadas, distribuídas de acordo com a classificação final e o gênero de primata referido, Brasil, 1999 a 2011.

Gênero Acometido	Epizootias Confirmadas				Total de Epizootias Confirmadas (FA)	VPP	Epizootias Descartadas		Epizootias Indeterminadas		RP (IC)	Valor de p	Total
	por laboratório		por Vínculo Epidemiológico				n	%	n	%			
	n	%	n	%									
<i>Alouatta</i>	217	15,2	542	37,9	759	53,1	190	13,3	480	33,6	* Referencia	-	1429
<i>Callithrix</i>	12	1,7	62	8,7	74	10,4	271	38,1	367	51,5	12,6 (7,2 - 22,0)	<0,001	712
<i>Cebus</i>	8	3,5	3	1,3	11	4,8	59	25,5	161	69,7	4,5 (2,3 - 8,6)	<0,001	231
<i>Ateles</i>	0	0	1	16,7	1	16,7	1	16,7	4	66,7	Indefinido	0,4	6
<i>Saimiri</i>	0	0	0	0	0	0	3	75	1	25	Indefinido	0,1	4
<i>Aotus</i>	0	0	0	0	0	0	2	66,7	1	33,3	Indefinido	0,2	3
<b>Total</b>	<b>237</b>	<b>9,9</b>	<b>608</b>	<b>25,5</b>	<b>845</b>	<b>35,4</b>	<b>526</b>	<b>22,1</b>	<b>1014</b>	<b>42,5</b>	<b>9,5 (6,1 - 14,6)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>2385</b>

Avaliando as epizootias de acordo com o gênero e a região de ocorrência, observou-se que as maiores proporções de epizootias de primatas do gênero *Callithrix* foram registrada nas regiões centro oeste (RP=1,8), nordeste (RP=2,5) e sudeste (RP=4,8). O *Cebus* apresentou maior proporção na região norte (RP=5,1) e o *Alouatta* na região sul (RP=4,7), com diferença estatisticamente significativa em todas as situações ( $p < 0,001$ ), sinalizando que esse aspecto pode ser avaliado para algum direcionamento das atividades de vigilância, podendo-se estabelecer ações específicas, de acordo com as diferentes características das regiões brasileiras. Esses resultados destacam a participação de diferentes gêneros de PNH de acordo com a região e, devem ser consideradas para estudos mais aprofundados da fauna regional de primatas visando aprimorar o sistema (Tabela 4).

Do total de epizootias registradas, foram obtidas amostras em 1.210 (40,5%). Destas, a maior frequência foi de tecidos (vísceras), prioritariamente o fígado, que somou 1.078 (96,9%) amostras. Amostras de sangue totalizaram 132 (11,9%). A FA foi diagnosticada em 241 amostras de tecidos (taxa de detecção 22,4%), semelhante à proporção de amostras positivas de sangue/soro, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ( $p = 0,2$ ). Esse fato ressalta a importância da colheita de amostras independente da natureza do

espécime clínico, pois os resultados indicaram que não houve diferença da detecção para FA baseada no tipo de amostra disponível (fígado ou sangue/soro), ressaltando a importância de obtenção de amostras para diagnóstico, independente do tipo, já que a proporção de amostras positivas não apresentou diferença estatística considerando o material colhido e a detecção para a FA (Tabela 5).

**Tabela 4.** Número e proporção de epizootias de PNH notificadas de acordo com o gênero do animal afetado e a região de ocorrência, Brasil, 1999 a 2011.

REGIÃO	Gênero dos Primatas acometidos nas Epizootias de PNH								Referencia	RP (IC)	Valor de p	Total
	<i>Callithrix</i>		<i>Alouatta</i>		<i>Cebus</i>		Outros*					
	n	%	n	%	n	%	n	%				
Centro Oeste	194	47,9	123	30,4	84	20,7	4	1,0	<i>Callithrix</i>	1,8 (1,6 - 2,1)	< 0,001	405
Nordeste	48	70,6	2	2,9	18	26,5	0	0,0	<i>Callithrix</i>	2,5 (2,1 - 2,9)	< 0,002	68
Norte	25	23,6	32	30,2	44	41,5	5	4,7	<i>Cebus</i>	5,1 (3,9 - 6,6)	< 0,003	106
Sudeste	434	73,9	86	14,7	64	10,9	3	0,5	<i>Callithrix</i>	4,8 (4,2 - 5,4)	< 0,004	587
Sul	11	0,9	1186	97,3	21	1,7	1	0,1	<i>Alouatta</i>	4,7 (4,2 - 5,2)	< 0,005	1219
<b>Total</b>	<b>712</b>	<b>29,8</b>	<b>1429</b>	<b>60,0</b>	<b>231</b>	<b>9,7</b>	<b>13</b>	<b>0,5</b>	-	-	-	<b>2385</b>

\* Agrupado referente aos gêneros: *Aotus*, *Ateles* e *Saimiri*.

**Tabela 5.** Número e proporção das epizootias de PNH notificadas de acordo com o tipo de amostras colhida para o diagnóstico e a detecção para a febre amarela, Brasil, 1999 a 2011.

Tipo de Amostra	Colheita de Amostras		Detecção FA		RP (IC)	Valor de p
	N	%	N	%		
Tecidos	1078	96,9	241	22,4	*Referencia	-
Sangue Soro	132	11,9	24	18,2	1,2 (0,8 - 1,8)	0,2
<b>Total</b>	<b>1210</b>	<b>-</b>	<b>265</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

Os testes laboratoriais mais frequentemente utilizados foram o exame histopatológico 643 (53,0%), dos quais 641 (99,7%) foram submetidos a imunohistoquímica e, destas, 225 foram confirmadas (taxa de detecção: 35,1%). O isolamento viral foi o teste utilizado no diagnóstico de 250 amostras, o cultivo em culturas de células em 90 (36%) e a inoculação em cérebro de camundongos 215 (86%), das quais foram confirmadas 57 epizootias de PNH utilizando o isolamento viral como diagnóstico (22,8%). O RT-PCR foi utilizado em 137 (11,3%) amostras e foi confirmatório em 31 (22,6%). A sorologia pela técnica de inibição da

hemaglutinação (IH) foi utilizada em 35 (2,9%) das quais cinco foram confirmadas (14,3%).

Esses dados revelaram a importância da colheita de amostras para o diagnóstico além de sinalizar a diversidade de técnicas laboratoriais disponíveis para serem utilizadas na rede de referência do Ministério da Saúde para o diagnóstico da FA. O histopatológico seguido da imunohistoquímica foi o método de confirmação laboratorial mais utilizado em PNH e tomando esse método de confirmação como referência, foi maior a proporção de amostras detectadas quando comparado com o isolamento viral (RP=1,5), RT\_PCR (RP=1,6) e a sorologia (IH) (RP=2,4), apresentando diferença estatisticamente significativa, no mesmo sentido destaca-se o VPP para o exame histopatológico seguido da imunohistoquímica que apresentou o maior valor entre os utilizados. Esses resultados devem encorajar os técnicos de vigilância nas investigações de campo já que a imunohistoquímica permitiu o diagnóstico em amostras em avançados estados de decomposição, o que contribuiu sobremaneira na detecção da FA em PNH. Como a técnica laboratorial mais utilizada, a imunohistoquímica se apresenta como importante alternativa, sobretudo quando considerada as dificuldades operacionais referidas. (Tabela 6)

**Tabela 6.** Número de amostras e a proporção de detecção de FA entre as epizootias notificadas de acordo com amostras colhidas, Brasil, 1999 a 2011.

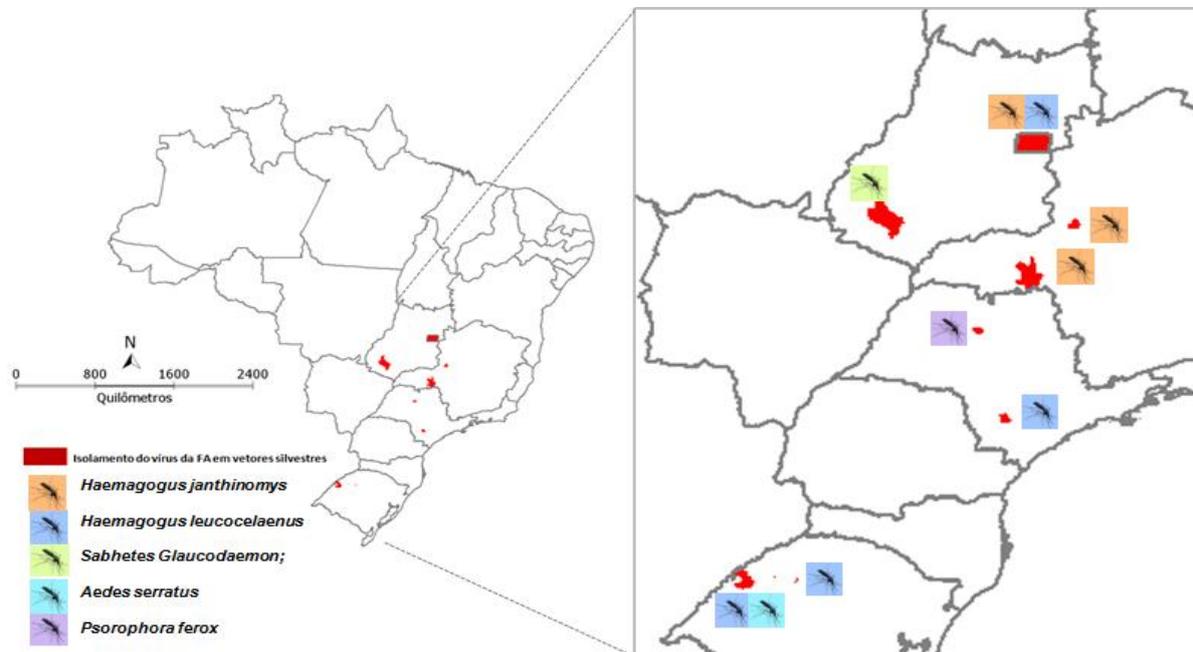
Método de Análise Laboratorial	Colheita de Amostras		Detecção para FA		RP (IC)	Valor de p
	N	%	N	VPP		
Histopatológico + Imunohistoquímica	641	53,0	225	35,1	<b>*Referencia</b>	-
Isolamento viral (cultura celular e inoculação em camundongos)	250	20,7	57	22,8	1,5 (1,2 - 2,0)	<0,001
RT_PCR	137	11,3	31	22,6	1,6 (1,2 - 2,1)	0,004
Sorologia (inibição da hemaglutinação)	35	2,9	5	14,3	2,4 (1,1 - 5,6)	0,01
Não realizados	147	12,1	-	-	-	-
<b>Total</b>	<b>1210</b>	<b>100</b>	<b>318</b>	<b>26,3</b>	-	-

\*FA= febre amarela, VPP=valor preditivo positivo, RP=razão de prevalência, IC= intervalo de confiança.

Amostras de vetores silvestres também foram obtidas e a finalidade foi pesquisar a circulação do vírus da FA, em 52 localidades com epizootias de PNH.

Entretanto, nem todas foram analisadas em virtude da ampla diversidade de mosquitos e pelo grande volume gerado aos laboratórios do SUS. Assim, do total de investigações (52), a pesquisa de vírus foi realizada em 29 (55,8%). Destas, foi isolado em 10 (34,5%), revelando importante contribuição dessa ferramenta de investigação na elucidação da causa das epizootias. Os resultados obtidos a partir dessa iniciativa demonstraram resultados descrito por MORENO et al, (2011) quando relatou um único isolamento do vírus da FA em mosquitos *Psorophora ferox* da região de Ribeirão Preto/SP, assim como o descrito por CARDOSO et al., (2011), quando descreveu o isolamento a partir de *Hg. leucocelaenus* e *Ae. serratus* em áreas de epizootias no RS em 2008. Naquela ocasião o *Hg. leucocelaenus* foi implicado como principal vetor no sul do Brasil.

Outros isolamentos incluíram *Hg. janthinomys* oriundas do DF (2008) e de MG (2001 e 2008) e de *Sabethes glaucodaemon* obtidas em Jataí/GO (2007), curiosamente a partir de um lote com um único mosquito. Esse achado ressalta definitivamente a importância da colheita de amostras, já que foi possível isolar o vírus a partir de uma grande diversidade de espécies (Figura 7), inclusive a partir de um lote com um único indivíduo.



**Figura 7.** Mapa de distribuição dos Estados e Municípios com vírus da FA isolado a partir de mosquitos silvestres, capturados em áreas relacionadas com epizootias de PNH e/ou casos humanos de FAS, Brasil 1999 a 2011.

Os achados de SOUZA et al. (2010), reforça o destacado por CARDOSO et al. (2011), quando relatou o primeiro isolamento do vírus da FA em *Hg. leucocelaenus* também oriundos de área com registro de epizootias e casos humanos em SP. Esses dados destacam que a participação do *Hg. leucocelaenus* como principal vetor, pode não ser característica exclusiva do extremo sul brasileiro e que sua importância na dinâmica da transmissão da FA no Brasil, pode ser maior do que a conhecida atualmente.

A vigilância de epizootias também produziu evidências sobre outros agentes etiológicos e/ou possíveis causas envolvidas às epizootias notificadas e descartadas para a FA. Destas, destacaram-se como possíveis causas a eletrocução referida em 14 epizootias (0,5%), intoxicação e o trauma em 12 (0,4%) cada e o atropelamento em nove (0,3%). Outros agentes etiológicos detectados e possivelmente implicados na produção das epizootias de PNH foram o *herpesvirus simplex* detectado em cinco epizootias (0,18%), septicemia em quatro (0,15%), o vírus da dengue em duas (0,07%) e Capilariase disseminada e o vírus da Raiva em duas (0,07%). Suspeita de *Plasmodium* e parasitose intensa foi implicada em uma epizootia cada (0,04%).

As epizootias com causa indeterminadas foram predominantes, sendo fortemente influenciado pelas dificuldades na obtenção de amostras durante a investigação como referido anteriormente por OLIVEIRA et al., (2010). O destaque foi para o vírus da FA que foi o agente etiológico responsável por 8,8% das epizootias notificadas e 23,8% quando considerado o VE. Desse modo, estima-se que a FA foi responsável pelo menos por 32,7% das epizootias notificadas, afetando pelo menos 897 PNH mortos com evidências de FA, revelando sua importância na participação de ciclos de transmissão no Brasil, com importante impacto na mortalidade dessas populações (Tabela 7).

Como relataram VASCONCELOS et al, (2003), no Brasil, algumas arboviroses têm aparecido regularmente em áreas urbanas (por exemplo, o vírus da dengue e vírus Oropouche ou em áreas peri-urbanas (como o vírus Mayaro e o da FA). Esses vírus apresentam potencial de causar epidemias gerando doença exantemática febril e/ou febres hemorrágicas ou doenças do sistema nervoso central e meningite, como é o caso do vírus da encefalite de Saint Louis (SLEV), vírus Rocio (ROCV), Encefalite Equina do Leste e vírus da Encefalite Equina do Oeste (BATISTA, et al, 2012). Entre os resultados obtidos dos primatas avaliados por

sorologia foram observados animais expostos a diversos arbovirus que além do dengue e FA revelaram exposições de pelo menos um PNH ao vírus Oropouche, Tacaiuma e Saint Louis e sete ao vírus Mayaro.

**Tabela 7.** Número de testes laboratoriais realizados para o diagnóstico da FA e a proporção de epizootias notificadas de acordo com o teste realizado, Brasil, 1999 a 2011.

<b>Possíveis causas não infecciosas e agentes etiológicos suspeitos, referidos e registrados nas epizootias</b>			
<b>Não Infecciosas</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
Arma de Fogo	1	0,04	
Caça Predatória	1	0,04	
Parto Distócico	1	0,04	
Intoxicação (ingestão de Lonomia)	2	0,07	
Queimadura	2	0,07	
Queimadura	2	0,07	
Atropelamento	9	0,33	
Atropelamento	9	0,33	
Trauma	11	0,40	
Intoxicação	12	0,44	
Eletrocução	14	0,51	
Indeterminadas	1766	64,26	
<b>Infecciosas</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
Parasitose não especificada	1	0,04	
<i>Plasmodium</i>	1	0,04	
Raiva	1	0,04	
Sorologia para o vírus Saint Louis*	1	0,04	
Sorologia para o vírus Oropouche*	1	0,04	
Sorologia para o vírus Tacaiuma*	1	0,04	
Capilariase disseminada	2	0,07	
Dengue	2	0,07	
Sepse	4	0,15	
<i>Herpesvírus simplex</i> (tipo I)	5	0,18	
Sorologia para o vírus da Febre Amarela*	5	0,18	
Sorologia para o vírus Mayaro*	7	0,25	
Febre Amarela (laboratório)	243	8,84	
Febre Amarela (Vínculo Epidemiológico)	655	23,84	
<b>Total</b>	<b>2748</b>	<b>100</b>	

Associado a identificação dos resultados de FA, outras causas implicadas na produção das epizootias incluíram o vírus dengue em epizootias de

*Callithrix* na BA, sugerindo que os PNH também podem ser marcadores de áreas de circulação de ciclos silvestres da dengue no Brasil como relataram FIGUEIREDO et al., (2010) quando detectaram o vírus dengue em mosquitos *Haemagogus leucocelaenus* em área silvestre do nordeste brasileiro. MARCONDES e TAUIL, (2011) alertaram para o problema com a dengue no Brasil, pois a demonstração de um ciclo silvestre pode sinalizar um problema ainda maior, uma vez que os vírus encontrariam um refúgio permanente nas áreas silvestres. Mais estudos são necessários para esclarecer a dinâmica de transmissão da dengue em ambiente silvestre, pois a confirmação desse ciclo pode sinalizar que a eliminação do vírus da dengue é impossível, pois estaria mantido num ciclo silvestre como a ocorre na FA.

Outros estudos voltados para a dinâmica de transmissão de FA são necessários para compreender os fatores relacionados à manutenção da transmissão entre PNH e os vetores silvestres. Considera-se que a vigilância de epizootias contribuiu para a detecção da FA, evitando que casos humanos fossem registrados; Este estudo revela a importância dessa estratégia de vigilância animal como um exemplo sólido de ações de interface entre a saúde humana e animal.

#### 4. CONCLUSÕES

O numero de notificações registradas aumentou significativamente a partir de 2007.

Foram observados dois períodos de transmissão da FA envolvendo epizootias de PNH. Nas duas situações houve expansão das áreas de circulação viral e as epizootias de PNH permitiram acompanhar as áreas com transmissão, com maior sensibilidade a partir de 2007.

Em 2007 a FA emergiu no centro oeste do país com subsequente dispersão sentido sudoeste, sudeste e sul, repetindo os caminhos das epidemias migratórias da década de 40;

Entre 2008 e 2009 ocorreram os maiores registros históricos de epizootias de PNH por FA, com destaque para o Rio Grande do Sul, com a maior incidência regional e importante participação dos primatas do gênero *Alouatta*.

A técnica de imunohistoquímica foi a que apresentou o maior numero e a maior proporção de amostras positivas para a FA.

Nas regiões SE e NE e CO, os primatas do gênero *Callithrix* foram proporcionalmente mais importantes, assim como o gênero *Cebus* na região NO.

Foi ampla a diversidade de possíveis vetores detectados com o vírus da FA. Esses achados permitiram atribuir vínculo epidemiológico a epizootias de PNH.

## REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA, M. A. B.; SANTOS, E.; CARDOSO, J. C.; FONSECA, D. F.; NOLL, C. A.; SILVEIRA, V. R.; MAEDA, A. Y.; SOUZA, R. P.; KANAMURA, C.; BRASIL, R. A. Yellow Fever Outbreak Affecting Alouatta Populations in Southern Brazil (Rio Grande do Sul State), 2008–2009. **American Journal of Primatology**; v.73; p.1–9; 2012.
2. ARAÚJO, F. A. A.; RAMOS, D. G.; SANTOS, A. L.; PASSOS, P. H. O.; ELKHOURY, A. N. S. M.; COSTA, Z. G. A.; LEAL, S. G.; ROMANO, A. P. M. Epizootias em primatas não humanos durante reemergência do vírus da febre amarela no Brasil, 2007 a 2009. **Epidemiologia em Serviços de Saúde**, v. 20; n. 4, p. 519-526, Brasília, out-dez, 2011.
3. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, **Manual de Vigilância de Epizootias em Primatas Não-humanos**, p.5-33, Brasília, 2005, Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/epizootias.pdf>, Acesso em: 30/JUL/2010.
4. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, **PORTARIA No 5, DE 21 DE FEVEREIRO DE 2006**. Diário Oficial da União, Seção 1, n. 38, Fev., 2006.
5. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, Febre Amarela Silvestre, Brasil, 2009. **Boletim de Atualização**. Disponível: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim\\_febre\\_amarela\\_09\\_12\\_09.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_febre_amarela_09_12_09.pdf) Acesso em: 30/MAR/2011.
6. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, **Guia de Vigilância Epidemiológica**, 7ª ed., p. 23-41, Brasília, 2010. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/guia\\_vigilancia\\_epidemiologia\\_2010\\_web.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/guia_vigilancia_epidemiologia_2010_web.pdf) Acesso em: 30/MAR./2011.
7. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, **Portaria Nº. 104, de 26 de janeiro de 2011**. DOU N.º 18, Seção I, p. 37, Brasília, jan., 2011 (a). Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria\\_104\\_26\\_2011\\_dnc.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria_104_26_2011_dnc.pdf), Acesso em: 27/OUT/2011.

8. CARDOSO, J. C.; ALMEIDA, M. A. B.; SANTOS, E.; FONSECA, D. F.; SALLUM, M. A. M.; NOLL, C. A.; MONTEIRO, H. A. O.; CRUZ, A. C. R.; CARVALHO, V. L.; PINTO, E. V.; CASTRO, F. C.; NETO, J. P. N.; SEGURA, M. N. O.; VASCONCELOS, P. F. C. Yellow Fever Virus in *Haemagogus leucocelaenus* and *Aedes serratus* Mosquitoes, Southern Brazil, 2008. **Emerging Infectious Diseases**. v.16, n.12, Dec., 2010.
9. CHOMEL, B. B.; BELOTTO, A.; MESLIN, F. Wildlife, Exotic Pets, and Emerging Zoonoses. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, p.6-11, Atlanta, 2007.
10. COSTA, Z. G. A.; ROMANO, A. P. M.; ELKHOURY, A. N. M.; FLANNERY, B. Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**. v. 2, n.1, março, Ananindeua/PA, 2011.
11. FIGUEIREDO, M.L.G.; GOMES, A.C.; AMARILLA, A.A.; LEANDRO, A.S.; ORRICO, A.S.; ARAUJO, R.F.; CASTRO, J.S.M.; DURIGON, E.L.; AQUINO, V.H.; FIGUEIREDO, L.T.M. Mosquitoes infected with dengue viruses in Brazil. **Virology Journal**. v. 7, n. 152, p.1-5, 2010.
12. HERVÉ, J. P.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A. Ecologia da febre amarela no Brasil. **Revista da Fundação Sesp.**, v. 28, n. 1, p. 11-19, 1983.
13. MARCONDES, C.B.; TAUIL, P.L. Dengue silvestre: devemos nos preocupar? **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 44, n. 2, p. 263-264, mar-abr, 2011.
14. MONATH, T.P., BRINKER, K.R., CHANDLER, F.W., et al. Pathophysiologic correlations in a rhesus monkey model of yellow fever with special observations on the acute necrosis of B cell areas of lymphoid tissues. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v. 30, p. 431–443. 1981.
15. MONATH, T. P. Yellow fever. In: **Vaccines** S. A. PLOTKIN, ORENSTEIN, W. A. and SAUNDERS, W. B. 3rd. Ed., p. 815–879, Philadelphia, 1999.
16. MONATH, T.P. Yellow fever: An update. **Lancet Infectious Diseases**, v.1. p. 11-20, 2001.
17. MORENO, E.S.; ROCCO, I.M.; BERGO, E.S.; BRASIL, R.A., SICILIANO, M.M.; SUZUKI, A.; SILVEIRA, V.R.; BISORDI, I.; SOUZA, R. P. Reemergence of yellow fever: detection of transmission in the State of São Paulo, Brazil, 2008. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 44, n. 3., p. 290-296, mai-jun, 2011.

18. OLIVEIRA, S. V.; LOPES, J. T. S.; BAIRROS, S. Vigilância da febre amarela em Caçapava do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil: um relato da epizootia 2008-2009. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 1, n. 1, p. 181-186, 2010.
19. PAUVOLID-CORRÊA, A.; VARELLA, R. B. Aspectos epidemiológicos da Febre do Oeste do Nilo. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.11, n.3, p. 463-472, Rio de Janeiro, 2008.
20. PFEFFER, M.; DOBLER, G. Emergence of zoonotic arboviruses by animal trade and migration. **Parasites & Vectors**, v. 3, n. 35, p.1-15, London, 2010.
21. ROMANO, A. P. M., RAMOS, D. G., ARAÚJO, F. A. A, SIQUEIRA, G. A. M., RIBEIRO, M. P. D., LEAL, S. G., ELKHOURY, A. N. M. S. Febre amarela no Brasil: recomendações para a vigilância, prevenção e controle. **Epidemiologia em Serviços de Saúde**. v. 20, n. 1, p. 101-106, jan-mar; Brasília, 2011.
22. SCHNEIDER, M. C.; AGUILERA, X. P.; SMITH, R. M.; MOYNIHAN, M. J.; SILVA JR., J. B.; ALDIGHERI, S.; ALMIRON, M. Importance of animal/human health interface in potential Public Health Emergencies of International Concern in the Americas. **Rev Panam Salud Publica**. v. 29, n.3, p. 371-379, 2011.
23. SOUZA, R.P.; FOSTER, P.G.; SALLUM, M.A.M.; COIMBRA, T.L.M.; MAEDA, A.Y.; SILVEIRA, V.R.; MORENO, E.S.; SILVA, F.G.; ROCCO, I.M.; FERREIRA, I.B.; SUZUKI, A.; OSHIRO, F.M.; PETRELLA, S.M.C.N.; PEREIRA, L.E.; KATZ, G.; TENGAN, C.H.; SICILIANO, M.M.; SANTOS, C.L.S. Detection of a New Yellow Fever Virus Lineage Within the South American Genotype I in Brazil. **Journal of Medical Virology**. v. 82, p. 175–185, 2010.
24. SUTHERST, R. W. Global Change and Human Vulnerability to Vector-Borne Diseases. **Clinical Microbiology Reviews**. v.17, n.1, p.136–173, Washington, 2004.
25. STRODE, G. K.; BUGHER, J. C.; AUSTIN-KERR, J.; SMITH, H. H.; SMITHBURN, K. C.; TAYLOR, R. M.. **Yellow Fever**. New York, McGraw-Hill Book Company; 1951.
26. TAUIL, P. L. Aspectos críticos do controle da febre amarela no Brasil. **Revista de Saúde Pública**. v. 44; n. 3, p. 555–563, 2010.
27. TIGERTT, W.D., BERGE, T.O., GOCHENOUR, W.S., et al., Experimental yellow fever. **Transactions of the New York Academy of Sciences**. v. 22, p. 323–333, 1960.
28. TRAVASSOS DA ROSA, A.P.A.; TRAVASSOS DA ROSA, E.S.; TRAVASSOS DA ROSA, J.F.S.; DÉGALLIER, N.; VASCONCELOS, P.F.C.;

RODRIGUES, S.G. Os arbovirus no Brasil: generalidades, métodos e técnicas de estudo. **Documento Técnico n° 2, Instituto Evandro Chagas. Fundação Nacional da Saúde**. Ministério da Saúde; Belém, PA,1994.

29. VASCONCELOS, P. F. C.; LUNA, E. J.; GALLER, R.; SILVA, L. J.; COIMBRA, T. L.; BARROS, V. R. L. S.; MONATH, T. P.; RODRIGUES, S. G.; LAVAL, C.; COSTA, Z. G.; VILELA, M. F. G.; SANTOS, C. L. S.; PAPAIOORDANOU, C. M. O.; ALVES, V. A. F.; ANDRADE, L. D.; SATO, H. K.; ROSA, E. S. T.; FROGUAS, G. B.; LACAVA, E.; ALMEIDA, L. M. R.; CRUZ, A. C. R.; ROCCO, I. M.; SANTOS, R. T. M.; OLIVA, O. F. P. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. **The Lancet**. v. 358, p. 91-97, July, 2001.

30. VASCONCELOS, P. F. C. Febre Amarela. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n.2, p. 275-293, março-abril, 2003.

31. VASCONCELOS, P. F. C. Yellow fever in Brazil: thoughts and hypotheses on the emergence in previously free areas. **Revista de Saúde Pública**. v. 44, n. 6, p.1-6, 2010.

32. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), GLOBAL ALERT AND RESPONSE (GAR). **Diseases Covered By Global Alert And Response (Gar), Yellow Fever**, p.1, 2009. Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/index.html>. Acesso em: 20/MAR/2011.

**CAPÍTULO 3**  
**SURTO DE FEBRE AMARELA SILVESTRE EM ÁREAS DE POPULAÇÕES NÃO**  
**VACINADAS, BRASIL, 2008 - 2009.**

YELLOW FEVER OUTBREAKS IN UNVACCINATED POPULATIONS, BRAZIL,  
2008 – 2009.

**RESUMO**

Foi realizado um estudo descritivo do surto de febre amarela silvestre, registrado no Brasil entre 2008 e 2009, no primeiro período de intensificação do período sazonal de monitoramento da febre amarela pelo Ministério da Saúde. Foram utilizados os registros de casos humanos e epizootias de primatas não humanos notificados entre setembro de 2008 e junho de 2009. Foram registrados 50 casos humanos e 184 epizootias de PNH confirmados para a febre amarela, com predominância para o estado de São Paulo e do Rio Grande do Sul, na qual o vírus emergiu em áreas onde não havia registro da doença há mais de 50 anos. Fatores epidemiológicos como a exposição de indivíduos susceptíveis (não vacinados) em ambiente de mata, rural ou silvestre com transmissão viral levaram a ocorrência de casos. Fatores clínicos como presença de icterícia e hemorragia, assim como a elevação dos marcadores de função hepática e renal foram características dos casos. Entre os registros de epizootias, foi demonstrada a capacidade desses eventos em alertar para o risco da febre amarela com importante contribuição no Rio Grande do Sul, que obteve maior participação de primatas do gênero *Alouatta*. A vigilância de epizootias permitiu mapear as áreas de circulação viral em 66 municípios, onde não foram registrados casos humanos. Essa estratégia foi oportuna e registrou a febre amarela semanas antes das notificações de casos humanos, principalmente no Rio Grande do Sul, embora em São Paulo, em parte, tenha sido detectada retrospectivamente. A área de vacinação ampliou consideravelmente no Brasil e apenas a região leste do país permanece sem recomendação de vacina, embora mantenham milhares de pessoas não imunizadas vivendo em grandes centros urbanos, infestados por *Aedes aegypti* e demonstra a importância de ampliar os esforços da vigilância a fim de minimizar os riscos da transmissão urbana.

---

**PALAVRAS-CHAVE:** doença animal, vigilância epidemiológica, primatas.

**ABSTRACT**

A descriptive study was conducted to report a sylvatic yellow fever outbreak reported in Brazil between 2008 and 2009, during the first period of intensified monitoring seasonal period of yellow fever by the Ministry of Health. Were used records of human cases and epidemics of non-human primates reported between September 2008 and June 2009. We recorded 50 human cases and 184 of yellow fever epizootic of NHP, predominantly in the state of São Paulo and Rio Grande do Sul, where the virus re-emerged in areas where there was no record of disease for more than 50 years. Epidemiological factors such as exposure of susceptible individuals (unvaccinated) in the forest, rural or wild with viral transmission, led to occurrence of cases. Clinical factors such as jaundice and bleeding as well as the elevation of markers of hepatic and renal function were characteristics of cases. Among the records of animal diseases has been demonstrated the ability of these events to warn of the risk of yellow fever with important contributions in Rio Grande do Sul, where the participation of the primate genus *Alouatta* was highlighted. The epizootic surveillance allowed mapping the areas of viral circulation in 66 municipalities where no human cases were recorded. This strategy was timely and registered yellow fever weeks before the reports of human cases, especially in Rio Grande do Sul, although in São Paulo, in part, has been detected retrospectively. The vaccination area expanded considerably in Brazil and just East region of the country remains without recommendation of vaccine, while keeping thousands of unimmunized people are living in large urban centers, infested with *Aedes aegypti* and demonstrates the importance of increasing efforts to surveillance to minimize the risks of urban transmission

---

**KEYWORDS:** animal diseases, epidemiological surveillance, primates.

## 1. INTRODUÇÃO

A febre amarela (FA) é uma doença hemorrágica aguda, de origem viral, o qual é transmitido por artrópodes vetores (mosquitos). A apresentação clínica da doença pode variar desde um quadro autolimitado até casos com maior severidade e evolução para uma síndrome febril hemorrágica com icterícia e insuficiência múltipla de órgãos, com evolução para o óbito (MONATH, 2001). Os casos mais graves são mais facilmente detectados e comunicados aos sistemas passivos de vigilância epidemiológica (MONATH et al., 2008).

A FA é considerada endêmica nas regiões tropicais da África e da América do Sul. Para os países endêmicos, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a vacinação de pessoas que vivem ou que viajam para as áreas de risco bem como em situações de controle de epidemias ou detecção do vírus da FA em epizootias de primatas não humanos (PNH) (WHO, 2009). De acordo com o mapa de risco da febre amarela revisto em 2010, o Brasil é um dos 11 países sul-americanos com área endêmica ou zonas de transição para a FA, e um dos sete em que a vacina é recomendada em apenas uma parte do território (JENTES et al., 2011).

No Brasil, a transmissão do vírus da FA é mantida em florestas tropicais em um ciclo silvestre envolvendo PNH e várias espécies de mosquitos silvestres que vivem na copa das árvores. A descoberta do ciclo silvestre na década de 1930, descrita por SOPER, (1936), descreveu súbitas mortes de PNH que sinalizaram a circulação do vírus da FA e indicaram o risco de transmissão aos seres humanos. Atualmente, a vigilância de epizootia é recomendada pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e é realizada em vários estados brasileiros como um sistema de alerta que visa prevenir a ocorrência de casos humanos, a partir da vacinação preventiva (ALMEIDA et al., 2012). No Brasil, casos humanos esporádicos ocorrem como resultado da exposição de indivíduos não vacinados em área de mata, rural ou silvestre com circulação viral, durante atividade de lazer ou trabalho (BRASIL, 2009; VASCONCELOS, 2010).

Desde 1937, a vacina contra a FA é utilizada pelo Brasil. Foi desenvolvida a partir de cepas atenuadas, a partir da cepa originária ASIBI (SOPER & SMITH, 1938). As recomendações de vacinação devem pesar o risco

de exposição ao vírus selvagem e a ocorrência de raros eventos adversos fatais em indivíduos vacinados (STRUCHINER et al., 2004; MASSAD et al., 2005). O Ministério da Saúde do Brasil recomenda vacinação contra FA para pessoas que residem ou visitam áreas com transmissão do vírus (ROMANO et al., 2011), no entanto o vírus da FA também pode ser transmitida de humano para humano por mosquitos *Aedes aegypti*, resultando em epidemias urbanas. O Brasil passou a controlar a transmissão urbana desde a década de 1940, quando iniciou atividades voltadas para controle de vetores e manteve a vacinação (SOPER 1963). Atualmente, a vigilância da FA no Brasil visa prevenir a doença em humanos, identificando áreas em que o vírus circula para vacinação oportuna da população, a fim de evitar que novas epidemias urbanas ocorram (MASSAD et al., 2005).

Desde 1999, a FA ressurgiu em áreas do Brasil que estavam silenciosas durante várias décadas (CARMO et al.; 2002; CARDOSO et al.; 2008; SOUZA et al, 2010; VASCONCELOS et al., 2001, VASCONCELOS, 2010;). Esse cenário levou o Ministério da Saúde a iniciar uma vigilância reforçada FA em humanos e da atividade epizootica durante o período de atividade sazonal da FA, entre outubro a junho (BRASIL, 2009). Estratégias de prevenção desafiadoras como o monitoramento do período sazonal, vigilância de epizootias de PNH reforçada e a revisão frequente das áreas de risco e de recomendação de vacinação contra a FA (ROMANO et al., 2010), iniciaram em 2008, após surtos nas regiões Centro Oeste e Sudeste do Brasil.

Este estudo teve como objetivo descrever dois surtos de FAS que ocorreram durante o primeiro ano de intensificação da vigilância da febre amarela no período sazonal entre 2008 e 2009.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo a partir dos casos humanos suspeitos de febre amarela silvestre (FAS) e dos eventos epizoóticos notificados pelas secretarias estaduais e municipais de saúde no sistema nacional de agravos de notificação (Sinan), entre outubro de 2008 e junho de 2009, do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SNVE) da FA, do Ministério da Saúde, Brasil.

Os casos suspeitos foram definidos como indivíduos que apresentaram febre acompanhada de icterícia ou hemorragia, que nos últimos 15 dias teve exposição em áreas consideradas de risco para a FA ou em área com evidência recente circulação viral. Os casos detectados foram notificados utilizando-se um formulário padronizado, ficha de notificação (Anexo 2). Adicionalmente, os casos suspeitos que receberam vacina contra a FA em até 10 dias após o início dos sintomas foram também investigados como possíveis eventos adversos à vacina. A confirmação laboratorial dos casos humanos incluiu as técnicas de detecção de anticorpos específicos (MAC-ELISA); detecção de antígenos por imunohistoquímica; detecção de porção do genoma viral por RT-PCR e o isolamento do vírus em cultura de células (C6/36 ou VERO) ou por meio de inoculação em camundongos recém-nascidos. O seqüenciamento de vírus da febre amarela foi realizado para os casos suspeitos, vacinados em até 10 dias antes do início dos sintomas. A finalidade foi diferenciar o tipo de infecção, se pelo vírus da FA selvagem ou associada ao vírus da cepa vacinal causando doença viscerotrópica (GALLER et al., 2001; VASCONCELOS et al., 2004). Todos os exames laboratoriais foram realizados pelos laboratórios de referência do Sistema Único de Saúde (SUS), composto pelos laboratórios estaduais de saúde pública (LACENs), Instituto Adolfo Lutz e Instituto Evandro Chagas.

Uma epizootia foi definida como a morte ou o adoecimento de PNH em uma determinada área geográfica. A observação de macacos doentes e moribundos ou carcaças também foram notificadas às secretarias municipais e estaduais de saúde que conduziram as investigações e coleta de amostras para o diagnóstico laboratorial. Epizootias por FA foram confirmadas pelas técnicas detecção de antígenos por imunohistoquímica; detecção de porção do genoma

viral por RT-PCR e o isolamento do vírus em cultura de células (C6/36 ou VERO) ou por meio de inoculação em camundongos recém-nascidos. As epizootias foram notificadas por meio de instrumento padronizado e semi estruturado, ficha de notificação (Anexo 1).

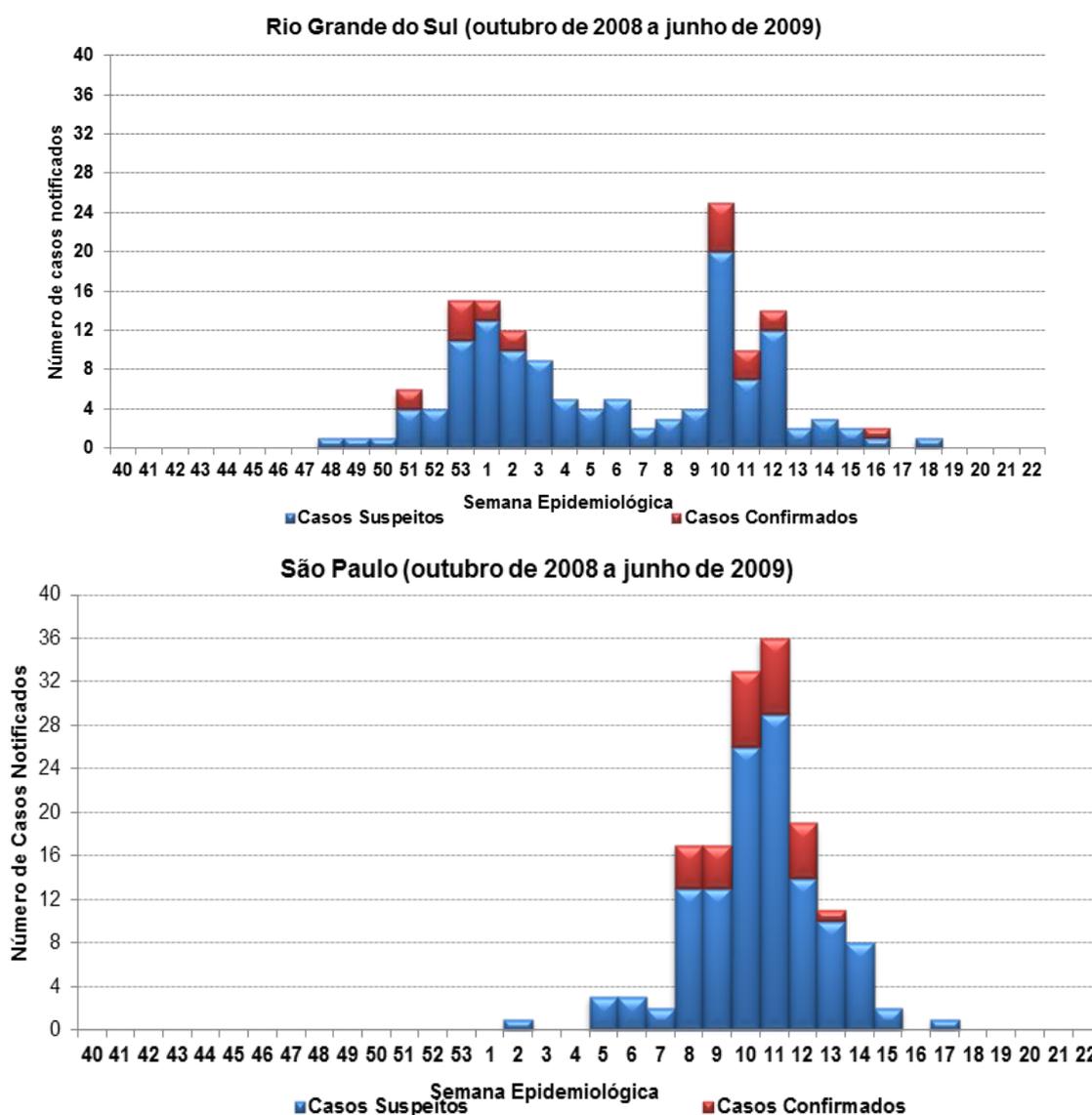
Para efeito de vigilância, casos humanos e epizootias de PNH foram tratadas como confirmadas, por vínculo epidemiológico, quando ocorreram, num espaço curto de tempo, em área próxima de circulação do vírus da FA comprovada com registro de FA em caso humano, epizootia de PNH ou isolamento do vírus em vetores.

Um surto de FA foi definido como dois ou mais casos humanos registrados em um mesmo local provável de infecção. Em conformidade com o Regulamento Sanitário Internacional (RSI, 2005), a evidência da circulação do vírus da FA em uma área em que a população residente não tenha sido vacinada é um evento classificado como Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) pelo Ministério da Saúde do Brasil, exigindo a avaliação imediata do risco e da disseminação viral para as intervenções necessárias (BRASIL, 2009; CARMO et al., 2008). Recomendações para a vacinação contra a FA foram desencadeada nas "áreas afetadas" (municípios com casos humanos, epizootias, ou detecção do vírus em mosquitos vetores) assim como para os municípios limítrofes, classificados como áreas ampliadas. Durante surtos de 2008-2009, a vacinação foi recomendada para todas as pessoas a partir dos nove meses de idade e aqueles que não haviam recebido vacina nos últimos dez anos.

Os dados da vigilância foram tabulados utilizando o programa TabWin (versão 3.2, Datasus, Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, Brasil); os mapas foram gerados a partir do TerraView (versão 3.2.1, INPE, São José dos Campos, Brasil) e as análises foram realizadas utilizando o EpiInfo (versão 6.04d, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, EUA) além dos programas de edição de texto, gráficos e tabelas do pacote Office/2010 da Microsoft®.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a intensificação da vigilância de 28 de setembro de 2008 até 06 de junho de 2009, foram registrados 270 casos humanos suspeitos de FAS, dos quais 50 (18,5%) foram confirmados. Destes, 46 foram confirmados com base em análises laboratoriais e quatro em critérios de vínculo epidemiológico (VE). O diagnóstico para FA foi descartado em 220 casos (81,5%) baseado em ensaios de laboratório e ausência de VE. A predominância de casos notificados se deu no Rio Grande do Sul (RS) e São Paulo (SP) (Figura 1).



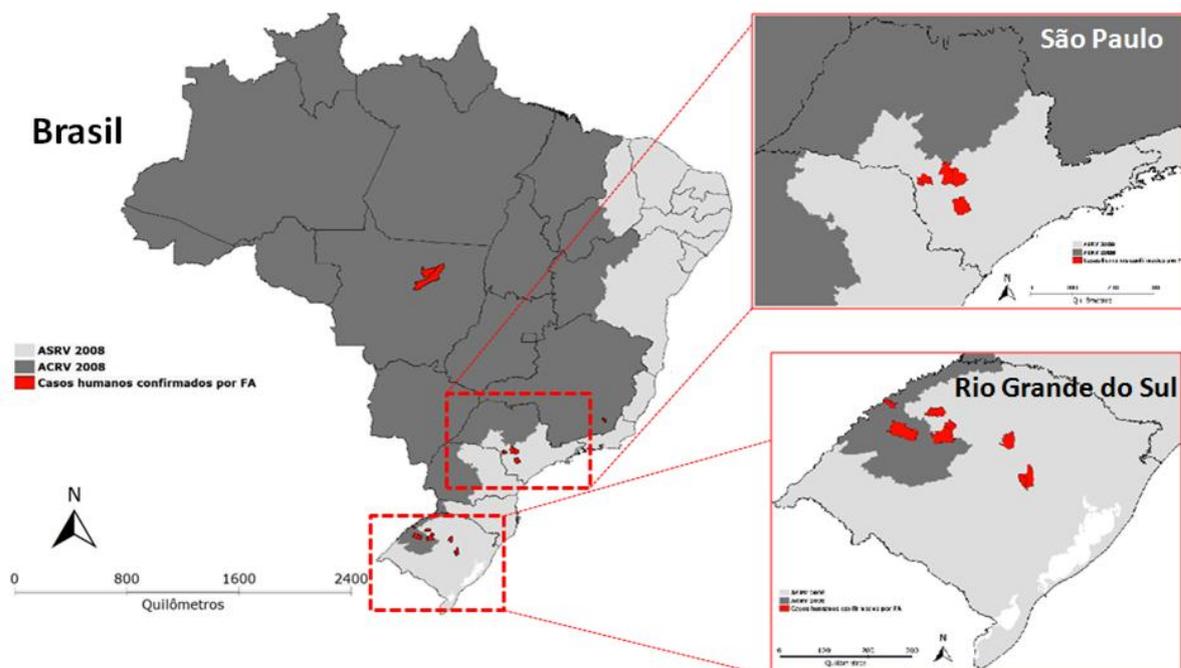
**Figura 1.** Casos humanos suspeitos e confirmados de Febre Amarela Silvestre de acordo com o local provável de infecção, Rio Grande do Sul (n=21) e São Paulo (n=28), no período entre outubro de 2008 e junho de 2009.

Observou-se que no RS o surto de FA foi mais extenso, com 19 semanas entre o primeiro e o último caso humano confirmado. Em SP o período do surto foi de sete semanas. Embora em SP a FAS tenha se concentrado no tempo, a intensidade de notificação de casos foi maior e chegou a 36 casos suspeitos notificados na mesma semana epidemiológica (SE) 11. Um maior agregado de casos em curto espaço de tempo atribui sobrecarga aos serviços de saúde pública. A expansão geográfica e aumento das doenças emergentes, como a FA, expõem os sistemas de vigilância de saúde sobre a necessidade de buscar abordagens multidisciplinares capazes de serem adaptados a diferentes realidades regionais (MORENO & BARATA, 2012). Planos de contingência multidisciplinar orientam os serviços de saúde em ordenar e articular a demanda de atenção aos pacientes assim como o desencadeamento das medidas de prevenção e controle. Paralelamente a investigação epidemiológica deve ser ampla o suficiente, pois um indivíduo infectado, em viremia, é fonte de infecção para novos mosquitos e podem favorecer a transmissão. Possivelmente a agregação de casos, além da introdução recente do vírus na população, também reuniu condições favoráveis como fatores climáticos, umidade e temperatura, que conforme ressaltado por MORENO & BARATA (2012), têm uma influência direta sobre a abundância de mosquitos vetores da FA, bem como na multiplicação do vírus nos seus reservatórios artrópodes, que possivelmente antes do período do surto aumentaram suas populações, junto com a de primatas e que reuniu condições favoráveis para o surto recente, principalmente no RS (VASCONCELOS, 2010).

Dos 50 casos humanos confirmados, 21 (42%) foram associados com um surto no estado do Rio Grande do Sul (Figura 3a), 28 (55%), outro em São Paulo (Figura 3c), e um caso (3%) no Mato Grosso. Um total de 46 (92%) casos confirmados se infectaram em áreas em que a vacinação contra a FA não era recomendada (ASRV), antes da transmissão de 2008/2009 (Figura 2).

Com base na investigação dos casos humanos, os locais prováveis de exposição para todos casos foram áreas florestadas ou rural, com exceção de um caso de exposição perinatal de uma criança com 8 dias de idade (BENTLIN et al., 2011). A maioria dos casos agrupou-se em um pequeno número de

municípios, incluindo cinco no estado de São Paulo (Piraju [n = 13], Sarutaiá [n = 6], Buri [n = 5], Itatinga [n = 3] e Avaré [n = 1]) e nove no Rio Grande do Sul (Santa Cruz do Sul [n = 7], Vera Cruz [n = 4], de Santo Ângelo [n = 3], e Santo Ângelo [n = 3] Pirapó [n = 2] e Augusto Pestana, Bossoroca, Ijuí e Jóia com um caso em cada [n = 1]), adicionalmente, um caso foi registrado em área endêmica do estado do MT em Feliz Natal. Dos 15 municípios identificados como local provável de exposição para casos humanos confirmados, 12 (80%) não eram previamente considerados de risco para a febre amarela e a vacinação não era recomendada antes da epidemia. A circulação do vírus da FA não tinha sido registrada desde 1960 nos locais prováveis de infecção de 46 (92%) dos 50 casos confirmados (Figura 2).



**Figura 2.** Locais com registro de casos humanos de febre amarela silvestre com destaque no Rio Grande do Sul e São Paulo em áreas sem recomendação de vacinação (ASRV) antes do surto de 2008/2009.

Entre os casos confirmados, 35 (70%) eram do sexo masculino, com idade mediana de 31 anos (variando de 8 dias a 73 anos). Os sintomas característicos foram hemorragia e icterícia, registrados em formulários de apenas 17 (34%) e 16 (32%) casos confirmados, respectivamente. Entretanto, os valores

registrados das provas de função hepática apresentaram níveis de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) elevados e podem ter sido registrados em momentos diferentes da investigação (Tabela 1).

**Tabela 1.** Sinais e sintomas, exames complementares e os critérios de confirmação dos casos confirmados de febre amarela no Brasil, 2008 – 2009.

<b>Sinais e Sintomas</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Febre</b>	40	80
<b>Cefaléia</b>	28	56
<b>Dor Abdominal</b>	20	40
<b>Mialgia</b>	19	38
<b>Distúrbios de Excreção renal</b>	19	38
<b>Hemorragia</b>	17	34
<b>Icterícia</b>	16	32
<b>Vômito</b>	15	30
<b>Diarréia</b>	6	12
<b>Método de Diagnóstico</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>MAC-ELISA (IgM)</b>	28	55
<b>RT-PCR</b>	18	35
<b>Vínculo Epidemiológico</b>	4	8
<b>Imunohistoquímica</b>	3	6
<b>Isolamento viral</b>	1	2
<b>Exames complementares</b>		
	<b>Mediana (mg/dl)</b>	<b>Intervalo (mg/dl)</b>
<b>Aspartato aminotransferase (AST)</b>	4.833,3	32 – 28900
<b>Alanina aminotransferase (ALT)</b>	2.312,1	19 - 12600
<b>Bilirrubinas Totais</b>	4,6	0 - 6,9
<b>Bilirrubinas Diretas</b>	2,5	0,1 -19,1
<b>Uréia</b>	81,9	13 - 280
<b>Creatinina</b>	4,4	0,59 - 15,0

De acordo com TUBOY et al. (2007), foram associados à maior mortalidade AST >1.200 UI/L, ALT>1500 UI/L, bilirrubina total >7,0 mg/dl; bilirrubina direta >5,0 mg/dl e uréia 100 mg/dl e sugere que os sinais clínicos acompanhados dos indicadores laboratoriais contribuem, inclusive, para reconhecer casos de FA, potencialmente fatais.

De acordo com a OMS (2010) é recomendado que a definição de caso suspeito seja tão sensível quanto possível, no entanto, um diagnóstico diferencial para cada caso de febre com icterícia deve ser conduzido de forma sistemática. De acordo com TUBOY et al. (2007), a apresentação clínica pode ser indistinguível de outras infecções febris hemorrágicas. Além disso, uma infecção aguda pode causar sintomas em apenas um em cada sete pessoas infectadas (VASCONCELOS, 2003), o que representa um desafio para os médicos e outros profissionais de saúde pública que lidam com os pacientes de áreas endêmicas e, principalmente, das recém-afetadas.

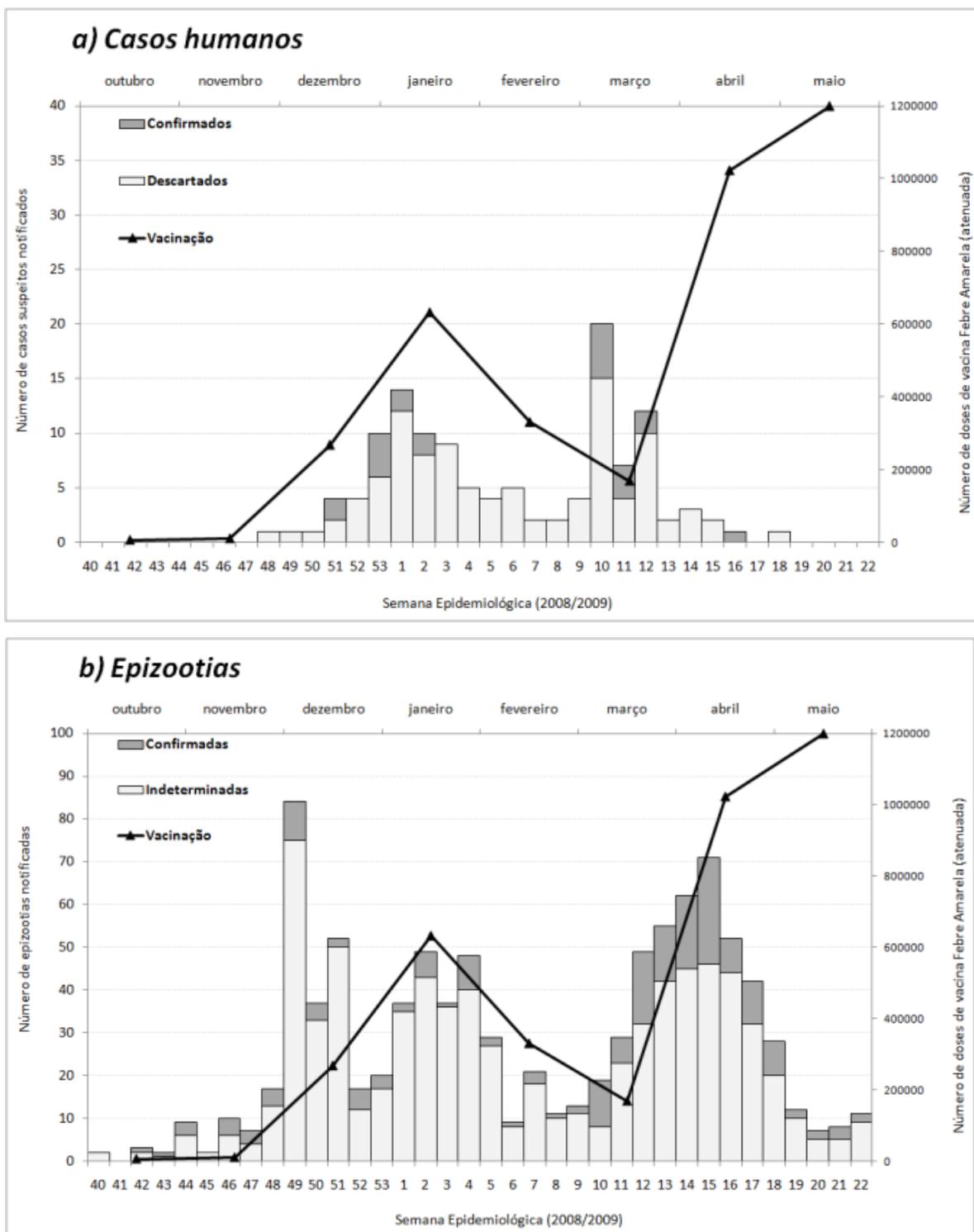
Entre os casos confirmados, 37 (74%) foram hospitalizadas por mais de 24 horas e a letalidade geral foi de 40%. A distribuição etária, por sexo e a letalidade (43% no Rio Grande do Sul, 39% em São Paulo) foram semelhantes nos dois estados mais afetados. Um caso de FA confirmado por laboratório tinha recebido a vacina nove anos antes e nenhum outro caso foi considerado efetivamente vacinado. A doença viscerotrópica associada à vacina FA não pode ser descartada em sete pacientes considerados confirmados, pois supostamente receberam a vacina em tempo menor que 10 dias antes do início dos sintomas. No entanto, todos os sete casos estiveram expostos às áreas com circulação de vírus da FA durante o período considerado de incubação.

A atividade epizootica envolveu a morte de primatas não humanos que precederam a ocorrência de casos humanos nos estados mais afetados.

No Rio Grande do Sul, a vigilância de epizootia registrou 961 notificações de mortes de PNH durante o período de intensificação da vigilância; destaca-se que 951 epizootias de PNH (99%) envolveram macacos do gênero *Alouatta*. A circulação do vírus foi confirmada em 184 (63%) de 290 eventos com amostras disponíveis para os testes laboratoriais (Figura 3b).

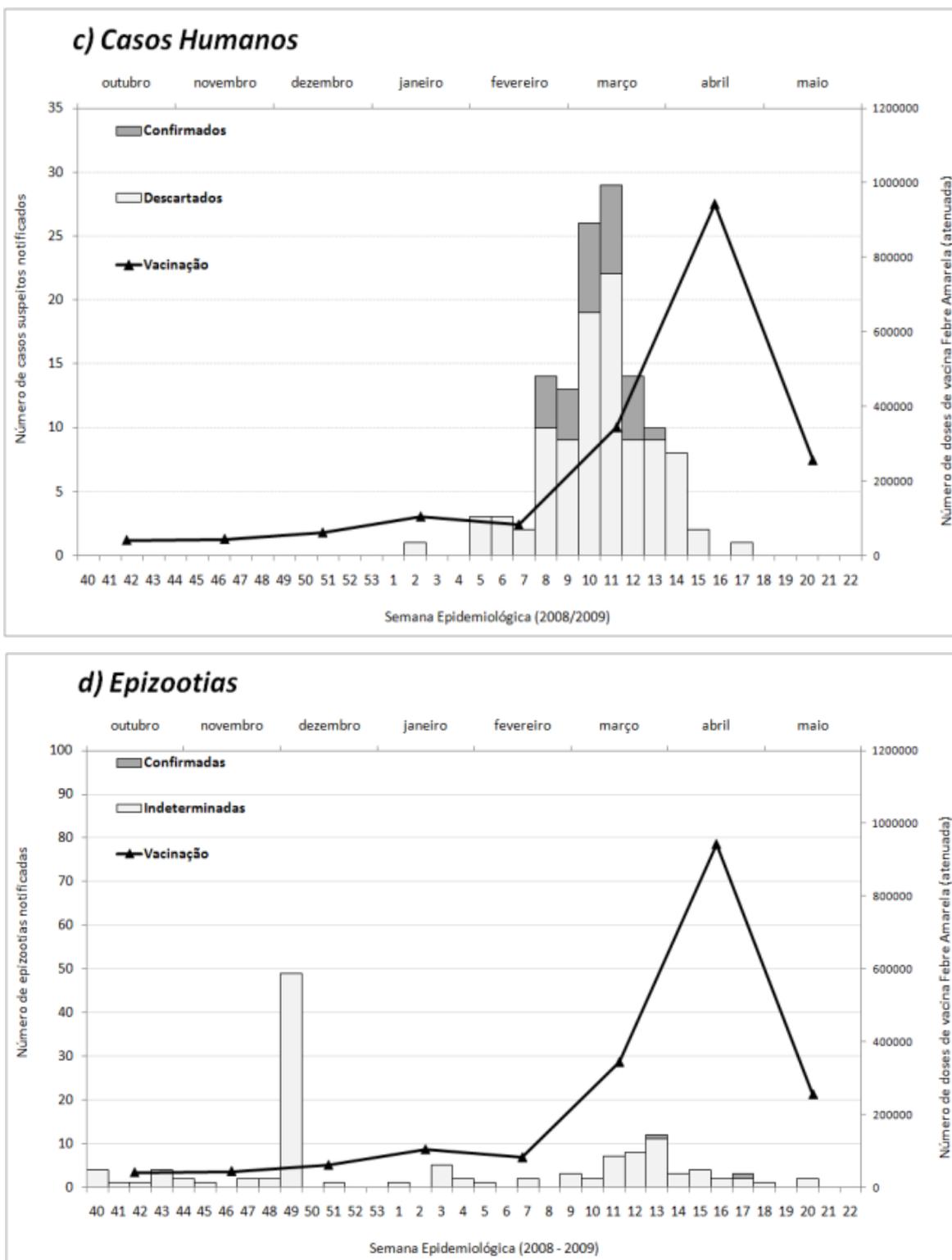
Em São Paulo, 126 epizootias foram notificadas (incluindo 62 [49%] que envolveram primatas do gênero *Callithrix* spp., e apenas 3 (6,7%) de 45 epizootias com colheita de amostras, demonstraram a presença de vírus da FA (Figura 3d). Apesar de 238 outros eventos epizooticos terem sido notificados em outros estados, apenas uma foi confirmada por FA no Paraná, na divisa com SP.

### Rio Grande do Sul



**Figura 3 (a,b).** Números de casos humanos e de epizootias de PNH suspeitas de Febre Amarela no Rio Grande do Sul (a e b, respectivamente), por semana epidemiológica, notificados ao Ministério da Saúde, setembro 2008 e junho 2009.

### São Paulo



**Figura 3 (c,d).** Números de casos humanos e de epizootias de PNH suspeitas de Febre Amarela no estado de São Paulo (c e d, respectivamente), por semana epidemiológica, notificados ao Ministério da Saúde, setembro 2008 e junho 2009.

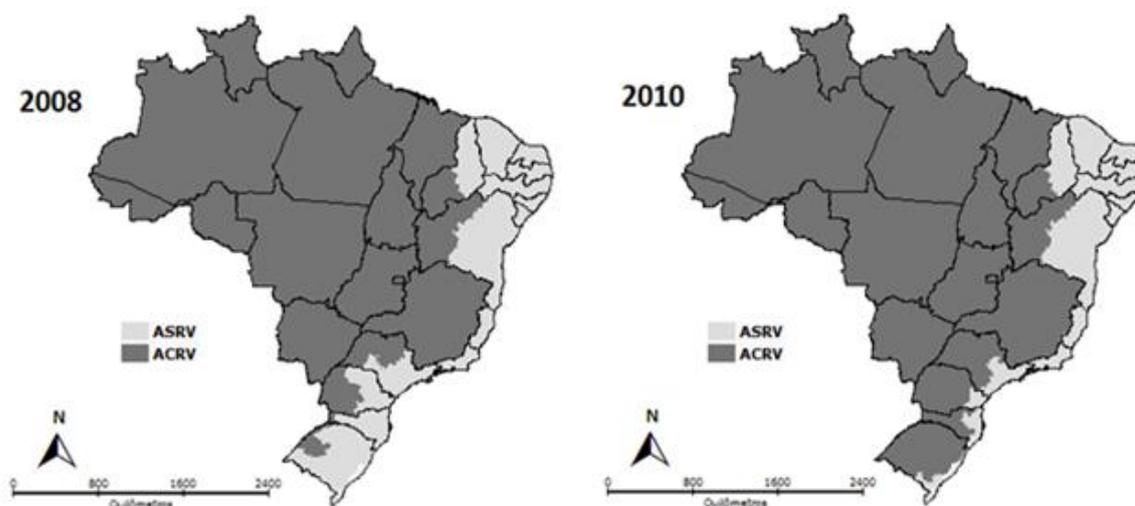
No RS, as epizootias de PNH foram notificadas em quase todos os municípios identificados como locais prováveis de exposição dos casos humanos confirmados. Apenas um município classificado como local provável de exposição não registrou epizootia de PNH. A vigilância de eventos epizooticos em PNH detectou a circulação do vírus da FA no estado anterior à ocorrência de casos humanos. Em SP, a atividade epizootica foi identificada retrospectivamente e, provavelmente, as epizootias de febre amarela iniciaram em dezembro de 2008 e os primeiros casos humanos confirmados no final de fevereiro de 2009. Ao todo, a circulação do vírus da febre amarela foi documentada em 79 municípios: 72 (91%) com diagnóstico confirmado de atividade epizootica (incluindo sete com doença humana e animal) e apenas sete (9%) com casos humanos confirmados, sem epizootias registradas por FA.

A atividade epizootica foi precedente e concomitante a ocorrência de casos humanos nos dois estados com surto de FAS, entretanto apenas no RS foi possível confirmar a causa das epizootias de PNH por FA em momento oportuno, dado a diferença de sensibilidade dessa estratégia de vigilância nos dois estados, destacado pelo número de eventos notificados, investigados e com resultados laboratoriais que confirmaram FA na população de símios. Conforme descreveram ALMEIDA et al, (2012), provavelmente a sensibilidade da vigilância de PNH no RS é maior pois a atividade no estado iniciou em meados dos anos 2000, com diversas ações realizadas no interior do estado e que supostamente contribuiu para aumentar a sensibilidade e capacidade das equipes regionais e locais de saúde atuarem na investigação das epizootias notificadas.

Antes do surto no estado do RS, a vacinação contra a FA era recomendada para 59 municípios da região noroeste do estado, próximo da divisa com a Argentina. Durante e após o surto, a vacinação foi estendida para 462 municípios (93% do total de municípios do RS) e apenas uma pequena região ao longo da costa atlântica permaneceu classificada como Área Sem Recomendação de Vacina (ASRV). Em SP, a Área de Recomendação de Vacinas (ACRV), aumentou de 332 municípios para 452, abrangendo uma área aproximadamente de 70% do território do estado, na qual se aproximou da região metropolitana de São Paulo e de uma extensa região de Mata Atlântica.

Após a ampliação da ACRV para as áreas afetadas, 3.636.722 doses foram aplicadas no RS e 1.869.960, em SP (Figura 3). Ao todo, 5.506.682 milhões de doses de vacina foram aplicadas nos dois estados (SP e RS) nas regiões afetadas e ampliadas e representou 69% de todas as doses aplicadas no Brasil no mesmo período. A grande maioria das doses de vacina foi administrada em área em que a vacinação não era recomendada antes da epidemia. Em ambos os estados, o número de doses administradas atingiu um pico após a confirmação de casos humanos (Figura 4) e embora os municípios tenham sido incluídos na ACRV antes da transmissão local, a epidemia se espalhou.

Durante o mesmo período, o Programa Nacional de Imunização (PNI) do Brasil recebeu 103 notificações de casos suspeitos de eventos adversos graves entre indivíduos que receberam a vacina contra FA. Destes, 49 (47,6%) foram classificadas pelo comitê nacional de segurança das vacinas (CNSVAC) como associada à vacina FA, incluindo seis casos de doença viscerotrópica aguda (incidência de 0,75 casos por milhão de doses administradas), todos fatais, e 41 casos de doença neurotrópica aguda (5,1 por milhão de doses administradas), sem mortes. Dois eventos foram classificados como associados à vacina com doença neurológica resultante de transmissão secundária para crianças amamentadas.



**Figura 4.** Histórico da expansão das áreas de recomendação de vacina febre amarela (atenuada) no Brasil entre 2008 e 2010.

Nesse cenário, descrevemos dois surtos de FAS no Sul e Sudeste do Brasil que ocorreram durante o primeiro ano de vigilância intensificada de durante período sazonal da FA, que desafiou os esforços de controle. Ambos os surtos ocorreram em áreas geográficas que até então eram consideradas ASRV, onde a circulação do vírus não foi registrada durante as ultimas quatro décadas (VASCONCELOS, 2010). Embora a vacinação de controle tenha sido recomendada prontamente, o vírus se disseminou mais rapidamente e os casos humanos continuaram a ocorrer em novas áreas. Atividade epizootica foi co-localizada com o surto em humanos, ressaltando-se que poucos casos em humanos ou macacos mortos foram notificados em outras partes do Brasil durante o período. Em contraste, houve ampla evidência de circulação do vírus no Brasil central durante a época da epidemia anterior (2007-2008), com casos humanos confirmados em oito estados diferentes e epizootias de PNH por FA em 14 (BRASIL, 2009).

Não está claro o motivo da emergência da FA em duas áreas não endêmicas, mais de 1.000 quilômetros de distância da região amazônica. O papel de eventos climáticos (temperatura e precipitação elevadas), altas densidades de suscetíveis e PNH hospedeiros, além da exposição humana em áreas de floresta são fatores discutidos e todos podem contribuir para a transmissão (VASCONCELOS, 2010). A circulação do vírus foi confirmada no norte do estado de SP e no estado do Paraná (entre o RS e SP) no início de 2008. Algumas condições podem ter favorecido a disseminação viral para a população de PNH suscetíveis durante o período interepidêmico, semeando focos nas duas áreas, até então supostamente livres da FA.

Depois de 2000, o Ministério da Saúde do Brasil mudou a classificação das áreas geográficas de acordo com risco da FA para identificar os municípios em que a vacinação deveria ser recomendada (Figura 3) (ROMANO, et al., 2011). Antes de 2001, toda a bacia amazônica incluindo os estados no norte e do centro oeste do Brasil era considerada área endêmica e o restante do Brasil como não endêmico. Em 2001, a vacinação foi recomendada para áreas de "transição" com transmissão esporádica, incluindo parte do noroeste do RS e oeste de SP. A classificação de áreas de transição resultou em grandes populações a serem vacinadas. Em 2003, áreas classificadas como "com risco

potencial" foram identificados como aqueles com risco de expansão da FA e a vacinação da população residente foi deixada aos critérios das secretarias estaduais de saúde. Em 2008, o Ministério da Saúde simplificou o sistema de classificação para os municípios em que a vacinação contra a FA era recomendada e outros em que não há recomendação. Os surtos de 2008-2009 no RS e São Paulo, combinado com evidência de circulação viral no Paraná em 2008, resultaram em uma prorrogação de recomendações de vacina para regiões mais densamente povoadas do Brasil. A revisão de 2010 incluiu um adicional de 334 municípios em quatro estados, com uma população estimada de 8,6 milhões de habitantes.

Durante a última década, de 2000 a 2010, a maioria dos casos humanos foram associados com exposições de indivíduos não vacinados que adentraram ambientes naturais onde o vírus da FA circula fora da bacia amazônica. Diante das mudanças na epidemiologia da FAS, o Ministério da Saúde adotou novas estratégias de vigilância, incluindo um maior controle da atividade da doença durante o período sazonal (BRASIL, 2010). Devido a circulação do vírus em PNH muitas vezes preceder a ocorrência de casos humanos, a vigilância de epizootias serve como um sistema de alerta precoce para iniciar ou intensificar as medidas de prevenção e controle (COSTA et al, 2011). No entanto, a vigilância de epizootias só pode ser eficaz quando há tempo suficiente para vacinar ou alertar a população em situação de risco para evitar a exposição de indivíduos suscetíveis. Enquanto a vigilância de PNH foi mais ativa no RS, contribuiu mais para informar áreas de vacinação, por outro lado, em SP as mortes de PNH foram identificadas após o surto em humanos. Outras estratégias priorizadas pelo Ministério da Saúde incluem a vigilância das coberturas vacinais; vigilância de síndromes ictero-hemorrágicas, além da vigilância de eventos adversos pós-vacinação, visto que a gravidade da doença viscerotrópica aguda associadas à vacina, ressalta a importância de que novos esforços sejam direcionados pra que seja desenvolvida uma vacina ainda mais segura MONATH et al., (2010).

Segundo TAUIL (2010) há um consenso a respeito da necessidade de vigilância epidemiológica eficaz da suspeita de casos humanos (indivíduos com febre e uma síndrome ictero-hemorrágica), proveniente de áreas endêmicas

e infestadas por *A. aegypti*. Além disso, há um consenso sobre a necessidade de vigilância sanitária em portos, aeroportos e fronteiras, com a finalidade de avaliar a apresentação do Certificado Internacional de Vacinação válido, por viajantes provenientes de áreas endêmicas para a doença. Da mesma forma, não há pleno acordo sobre a necessidade de manter os pacientes suspeitos em isolamento durante o período de viremia, a fim de evitar infectar mosquitos *A. aegypti* ou *A. albopictus* que podem estar presentes na área.

Ressalta-se a necessidade de uma melhor compreensão da dinâmica de transmissão viral que certamente contribuiria para melhorar a vigilância, prevenção, e controle. Fatores associados ao surgimento da FA ainda são pouco compreendidos. Autoridades de saúde pública devem intensificar os esforços para assegurar que os indivíduos com maior risco de exposição sejam vacinados. Indivíduos não vacinados que viajam para áreas em que a vacinação é recomendada devem ser vacinados pelo menos 10 dias antes da viagem. A educação em saúde pública é necessária e deve ser dirigida sobre o risco da doença e as indicações da vacinação, inclusive suas contra-indicações e precauções, principalmente para pessoas que possam apresentar o risco aumentado de eventos adversos graves.

#### **4. CONCLUSÕES:**

Este estudo descreveu um surto de febre amarela silvestre no estado do Rio Grande do Sul entre 2008 e 2009 e um em São Paulo em 2009, responsáveis pela maioria dos registros de FAS no Brasil no período. Apenas um caso humano foi registrado no estado do Mato Grosso, região considerada endêmica.

A maioria dos municípios classificados como locais prováveis de infecção foram de áreas em que a vacinação não estava recomendada e, portanto, a população não era imunizada.

Foi predominante o sexo masculino entre os casos humanos confirmados, a idade mediana foi de 31 anos e a letalidade foi 40%.

A atividade epizootica foi precedente e concomitante a ocorrência de casos humanos nos dois estados com surto de FA, com maior contribuição na prevenção de casos humanos no RS.

Foram registrados eventos adversos graves associados à vacina, embora a incidência tenha sido a mesma descrita anteriormente.

A área de vacinação aumentou consideravelmente no Brasil, com destaque para os estados com surtos.

## REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA, M. A. B.; SANTOS, E.; CARDOSO, J. C.; FONSECA, D. F.; NOLL, C. A.; SILVEIRA, V. R.; MAEDA, A. Y.; SOUZA, R. P.; KANAMURA, C.; BRASIL, R. A. Yellow fever outbreak affecting *Alouatta* populations in southern Brazil (Rio Grande do Sul state), 2008–2009. **American Journal of Primatology**; v.73; p.1–9; 2012.
2. BENTLIN, M. R.; ALMEIDA, R. U. M. B; COELHO, K. I. R.; RIBEIRO, A. F.; SICILIANO, M. M.; SUZUKI, A.; FORTALEZA, C. M. C. B. Perinatal Transmission of Yellow fever, Brazil, 2009. **Emerging Infectious Diseases**. v. 17, N. 9, p. 1779-1780, September, 2011.
3. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, Situação epidemiológica das zoonoses de interesse à saúde pública. **Boletim Eletrônico Epidemiológico**, Ano 09, n.1, p.1-4, Junho 2009. Disponível em:  
[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim\\_epidemiologico\\_zoonoses\\_062009.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_epidemiologico_zoonoses_062009.pdf) Acesso: 20/MAR/2011.
4. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, Febre amarela silvestre, Brasil, 2009. **Boletim de Atualização**. Disponível em:  
[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim\\_febre\\_amarela\\_09\\_12\\_09.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_febre_amarela_09_12_09.pdf) Acesso: 30/MAR/2011.
7. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, **Guia de Vigilância Epidemiológica**, 7ª ed., p. 23-41, Brasília, 2010. Disponível em:  
[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/guia\\_vigilancia\\_epidemiologia\\_2010\\_web.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/guia_vigilancia_epidemiologia_2010_web.pdf) Acesso em: 30/MAR./2011.
8. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Portaria nº 104, de 25 de janeiro de 2011**. Define as terminologias adotadas em legislação nacional, conforme o disposto no Regulamento Sanitário Internacional 2005 (RSI 2005), a relação de doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação compulsória e estabelece fluxo, critérios, responsabilidades e atribuições aos profissionais e serviços de saúde. Disponível

em:[http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt0104\\_25\\_01\\_2011.html](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt0104_25_01_2011.html)

Acesso: 09/AGO/2011.

9. CARDOSO, J. C.; ALMEIDA, M. A. B.; SANTOS, E.; FONSECA, D. F.; SALLUM, M. A. M.; NOLL, C. A.; MONTEIRO, H. A. O.; CRUZ, A. C. R.; CARVALHO, V. L.; PINTO, E. V.; CASTRO, F. C.; NETO, J. P. N.; SEGURA, M. N. O.; VASCONCELOS, P. F. C. Yellow fever virus in *Haemagogus leucocelaenus* and *Aedes serratus* mosquitoes, Southern Brazil, 2008. **Emerging Infectious Diseases**. v.16, n.12, Dec., 2010.
10. CARMO, E. H.; PENNA, G.; OLIVEIRA, W. K. Public health emergencies: concept, characterization, preparation and response. **Estudos Avançados**, vol.22, n.64, pp. 19-32, 2008.
11. CHOMEL, B. B.; BELOTTO, A.; MESLIN, F. Wildlife, Exotic Pets, and Emerging Zoonoses. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, p.6-11, Atlanta, 2007.
12. COSTA, Z.G.A., ROMANO, A.P.M., ELKHOURY, A.N.M, FLANNERY, B. Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**. v.2, n.1, março, Ananindeua/PA, 2011.
13. DEUBEL, V.; HUERRE, M.; CATHOMAS, G.; DROUET, M.T.; WUSCHER, N.L.E.; GUENNO, B. **Molecular detection and characterization of yellow fever virus in blood and liver specimens of a non-vaccinated fatal human case**. J Med Virol. v.53, p. 212-217, 1997.
14. JENTES, E. S.; POUMEROL, G.; GERSHMAN, M. D.; HILL, D.R.; LEMARCHAND, J.; LEWIS, R. F.; STAPLES, J.E.; TOMORI, O.; WILDER-SMITH, A.; MONATH, T. P. The revised global yellow fever risk map and recommendations for vaccination, 2010: consensus of the Informal WHO Working Group on Geographic Risk for Yellow Fever. v 11, n. 8, p. 622-632, **Lancet Infectious Diseases**, 2011.
15. MASSAD, E.; COUTINHO, F. A.; BURATTINI, M. N.; LOPEZ, L. F.; STRUCHINER, C. J. Yellow fever vaccination: how much is enough? **Vaccine**. v. 23, n. 30, p. 3908-3914, 2005.
16. MONATH, T.P. Yellow fever: An update. **Lancet Infectious Diseases**, v.1. p. 11-20, 2001.

17. MONATH, T. P.; LEE, C. K.; JULANDER, J. G.; BROWN, A.; BEASLEY, D. W.; WATTS, D. M.; HAYMAN, E.; GUERTIN, P.; MAKOWIECKI, J.; CROWELL, J.; LEVESQUE, P.; BOWICK, G. C.; MORIN, M.; FOWLER, E.; TRENT, D. W. Inactivated yellow fever 17D vaccine: development and nonclinical safety, immunogenicity and protective activity. **Vaccine** v. 28, n. 22, p. 3827-3840, 2010.
18. MORENO, E.S.; ROCCO, I.M.; BERGO, E.S.; BRASIL, R.A., SICILIANO, M.M.; SUZUKI, A.; SILVEIRA, V.R.; BISORDI, I.; SOUZA, R. P. **Reemergence of yellow fever: detection of transmission in the State of São Paulo, Brazil, 2008.** Rev. Soc. Bras. Med. Trop. v. 44, n. 3., p. 290-296, mai-jun, 2011.
19. MORENO, E. D.; BARATA, R. C. B. Methodology for definition of yellow fever priority areas, based on environmental variables and multiple correspondence analyses. **PloS Neglected Tropical Disease.** v. 6, n., p. 1658, 2012.
20. OLIVEIRA, S.V.; LOPES, J.T.S.; BAIROS, S. Vigilância da febre amarela em Caçapava do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil: um relato da epizootia 2008-2009. **Revista Pan-Amazion de Saude**, v. 1, n. 1, p. 181-186, 2010.
21. PFEFFER, M.; DOBLER, G. Emergence of zoonotic arboviruses by animal trade and migration. **Parasites & Vectors**, v. 3, n. 35, p.1-15, London, 2010.
22. ROMANO, A. P. M.; RAMOS, D. G.; ARAÚJO, F. A. A.; SIQUEIRA, G. A. M.; RIBEIRO, M. P. D.; LEAL, S. G.; ELKHOURY, A. N. M. S. Febre amarela no Brasil: recomendações para a vigilância, prevenção e controle. **Epidemiologia em Serviços de Saúde.**, v. 20, n. 1, p. 101-106, jan-mar; Brasília, 2011.
23. SOUZA, R. P.; FOSTER, P. G.; SALLUM, M. A. M.; COIMBRA, T. L. M.; MAEDA, A. Y.; SILVEIRA, V. R.; MORENO, E. S.; SILVA, F. G.; ROCCO, I. M.; FERREIRA, I. B.; SUZUKI, A.; OSHIRO, F. M.; PETRELLA, S. M. C. N.; PEREIRA, L. E.; KATZ, G.; TENGAN, C. H.; SICILIANO, M. M.; SANTOS, C. L. S. Detection of a New Yellow Fever Virus Lineage Within the South American Genotype I in Brazil. **Journal of Medical Virology.** v. 82, p: 175–185, 2010.
24. TRAVASSOS DA ROSA, P.A.; TRAVASSOS DA ROSA, E.S.; TRAVASSOS DA ROSA, J.F.S.; DÉGALLIER, N.; VASCONCELOS, P.F.C.; RODRIGUES, S.G.; CRUZ, A.C.R. **Os arbovirus no Brasil: generalidades, métodos e técnicas de estudos.** BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO EVANDRO CHAGAS. Documento Técnico nº 02, p. 1-46, Belém-PA, 1998.

25. TUBOY, S. H.; COSTA, Z. G. A, VASCONCELOS, P. F. C.; HATCH, D. Clinical and epidemiological characteristics of yellow fever in Brazil: analysis of reported cases 1998—2002. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**. v. 101, p. 169-175, 2007.
26. STRUCHINER C. J.; LUZ, P. M.; DOURADO, I.; SATO, H. K.; AGUIAR, S. G.; RIBEIRO, J. G.; SOARES, R. C.; CODECO, C. T. Risk of fatal adverse events associated with 17DD yellow fever vaccine. **Epidemiol Infect.** v. 132, n. 5, p. 939-946, 2004.
27. TAUIL, P.L. **Aspectos críticos do controle da febre amarela no Brasil**. Rev. Saúde Pública. v. 44; n. 3, p. 555–563, 2010.
28. VASCONCELOS, P. F. C.; LUNA, E. J.; GALLER, R.; SILVA, L. J.; COIMBRA, T. L.; BARROS, V. R. L. S.; MONATH, T. P.; RODIGUES, S. G.; LAVAL, C.; COSTA, Z. G.; VILELA, M. F. G.; SANTOS, C. L. S.; PAPAORDANOU, C. M. O.; ALVES, V. A. F.; ANDRADE, L. D.; SATO, H. K.; ROSA, E. S. T.; FROGUAS, G. B.; LACAVA, E.; ALMEIDA, L. M. R.; CRUZ, A. C. R.; ROCCO, I. M.; SANTOS, R. T. M.; OLIVA, O. F. P. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. **The Lancet**. v. 358, p. 91-97, July, 2001.
29. VASCONCELOS, P. F. C. Febre Amarela. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n.2, p. 275-293, março-abril, 2003.
30. VASCONCELOS, P. F. C. Yellow fever in Brazil: thoughts and hypotheses on the emergence in previously free areas. **Revista de Saúde Pública**. v. 44, n. 6, p.1-6, 2010.
31. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), GLOBAL ALERT AND RESPONSE (GAR). **Diseases Covered By Global Alert And Response (Gar), Yellow Fever**, p.1, 2009. Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/index.html>. Acesso: 20/MAR/2011.
32. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), Yellow fever fact sheet. **Weekly Epidemiological Record**. n. 5, v. 85, p. 33–36, jan., 2010.

## CAPÍTULO 4

### **A CONTRIBUIÇÃO DO SISTEMA DE VIGILÂNCIA DE PRIMATAS NÃO HUMANOS NA PREVENÇÃO DA FEBRE AMARELA SILVESTRE NO BRASIL.**

THE CONTRIBUTION OF THE SURVEILLANCE SYSTEM OF NON HUMAN PRIMATES IN THE PREVENTION OF SYLVATIC YELLOW FEVER IN BRAZIL.

#### **RESUMO**

Foi desenvolvido um estudo transversal a partir dos registros de casos humanos e epizootias de primatas não humanos, suspeitos de febre amarela, além de populações de primatas em vida livre remanescentes de áreas de relevância epidemiológica com registro de epizootias, eventos suspeitos de febre amarela. A área do estudo compreendeu todo o território nacional durante o período entre 2007 e 2011. Foi descrito sobre a febre amarela silvestre e a contribuição que a vigilância animal forneceu para a prevenção de casos humanos no Brasil. Foram registrados 110 casos humanos confirmados com o maior agregado de casos entre 2007 e 2009, quando surtos e epizootias por febre amarela foram registrados na região centro oeste entre 2007 e 2008, com consequente dispersão das áreas de circulação viral no sentido sul e leste do país, entre 2008 e 2009. Em 2010 e 2011, foram registrados casos esporádicos na região amazônica. A vigilância de epizootias de primatas permitiu mapear 86 municípios afetados por febre amarela nos quais foram desencadeadas medidas de prevenção oportuna e casos humanos foram evitados. O valor preditivo positivo da vigilância de epizootias foi maior quando comparado com a vigilância de casos humanos e sugere que contribui na detecção da febre amarela, orientando as áreas de vacinação prioritária. A vigilância de primatas também foi oportuna na detecção de febre amarela, pois registrou epizootias confirmadas semanas antes da ocorrência de casos, embora casos humanos tenham ocorrido. Foi baixa a prevalência de febre amarela entre os primatas em vida livre amostrados de áreas com ocorrência de epizootias recente. Adicionalmente a vigilância de primatas em vida livre apresenta-se com potencial contribuição pra vigilância da febre amarela e de outras arboviroses que possam oferecer risco a saúde da população.

---

**PALAVRAS-CHAVE:** doença animal, macacos, vigilância epidemiológica.

**ABSTRACT**

We developed a cross-sectional study from the records of human cases and epidemics of non-human primates, suspected yellow fever, and populations of primates in the wild remaining areas of epidemiological relevance with record epizootics, suspicious events of yellow fever. The study area comprised nationwide during the period between 2007 and 2011. It was described on the yellow fever surveillance and the contribution that animals brought to the prevention of human cases in Brazil. We recorded 110 confirmed human cases with the highest aggregate of cases between 2007 and 2009, when outbreaks and epidemics of yellow fever were reported in the Central region this between 2007 and 2008, with subsequent dispersion of viral circulation areas in the South and East of the country from 2008 to 2009. In 2010 and 2011, sporadic cases were recorded in the Amazon region, considered endemic in Brazil. The surveillance of animal diseases from primates allowed to map 86 municipalities affected by yellow fever which were triggered preventive measures and timely human cases were avoided. The positive predictive value of surveillance of animal diseases was higher when compared with the surveillance of human cases and suggests that contributes to the detection of yellow fever vaccination targeting priority areas. Surveillance of primates was also timely detection of yellow fever epidemics confirmed as registered weeks before the occurrence of cases, although it has not prevented human cases were recorded. The prevalence was low and yellow fever among primates in the wild sampled from areas with occurrence of recent epidemics and was most helpful in departs yellow fever as a cause. Additionally, surveillance of primates in the wild presents with potential to contribute to monitoring of yellow fever and other arboviruses that can cause risk to health.

---

**KEYWORDS:** animal diseases, primates, epidemiological surveillance.

## 1. INTRODUÇÃO

A febre amarela (FA) é uma doença de origem viral, que é transmitido por vetores, onde os mosquitos silvestres assumem maior importância no Brasil atualmente. É uma doença caracterizada por quadro febril agudo íctero hemorrágico e a apresentação clínica pode variar desde um quadro inaparente até casos mais severos com choque e evolução para o óbito (MONATH, 2001). A FA representou, no passado, um grande flagelo para a população brasileira, como um dos mais dramáticos problemas de saúde pública. O Brasil investiu pesadamente e alcançou um grande desenvolvimento técnico e científico que eliminou a transmissão urbana em 1942 (BRASIL, 2010) e influenciou a campanha de erradicação do *Aedes aegypti* descrita nas Américas em 1958, embora tenha ocorrido a re-infestação nas décadas de 80 e 90. A impossibilidade de erradicação da FA, por se tratar de uma zoonose de animais silvestres e a ampla dispersão do *A. aegypti* no Brasil torna presente a ameaça de sua re-emergência nos espaços urbanos (COSTA et al, 2011).

A ocorrência de casos de FA em humanos geralmente é precedida da transmissão entre macacos e vetores silvestres, e, sendo assim, a informação sobre morte desses animais constitui-se em um sinal de alerta precoce para desencadeamento de medidas de controle. A vigilância de epizootias é vista como um componente importantíssimo a ser desenvolvido em todo o território nacional, incluindo áreas sem registros de FA onde há presença do vetor silvestre (COSTA, 2005).

A vigilância de epizootias em primatas não humanos (PNH) é fundamental na detecção precoce da circulação viral para que as ações de prevenção e controle sejam oportunas, entretanto outras estratégias adicionais agregadas à vigilância, inclusive as direcionadas aos PNH, podem contribuir para definir áreas de risco de ocorrência da FA em humanos (ROMANO et al., 2011). Desde a implantação pelo Ministério da Saúde, da vigilância de epizootias em primatas como ferramenta para a vigilância epidemiológica da FA em 1999, evidências de circulação viral, tanto em PNH como em vetores silvestres, passaram a ser consideradas entre os critérios de classificação das áreas de risco para FA no Brasil (ARAUJO et al., 2011).

No Brasil, na última década, a FA tem apresentado mudanças nas suas características epidemiológicas quando emergiu em áreas fora da região amazônica. Esse fato ressaltou a característica da expansão das áreas de ocorrência da FA no país (ROMANO et al., 2011; VASCONCELOS, 2010; TAUIL, 2010). Essa doença tanto em humanos como em PNH tem potencial de dispersão bastante elevado, por isso é importante que a notificação de casos suspeitos e de epizootias, seja realizada o mais brevemente possível. A FA compõe a lista de doenças de notificação compulsória (Portaria (SVS/MS) N° 104 de janeiro de 2011) e está classificada entre as doenças de notificação imediata tanto em primatas como em humanos (BRASIL, 2011).

Entre 2007 e 2008, 110 eventos foram registrados como potenciais emergências de saúde pública de preocupação internacional pela Organização Mundial de Saúde (OMS) nas Américas e 77 (70,0%) foram classificadas como doenças transmissíveis de interface da saúde animal e humana. Esses resultados confirmaram pesquisas anteriores e destacaram a importância da vigilância animal e a interface com a saúde humana, ressaltando a importância da colaboração intersetorial (SCHNEIDER et al., 2011).

Este estudo teve como objetivo descrever as atividades de vigilância epidemiológica da FA a partir dos registros de casos humanos e de epizootias de PNH, além dos registros das investigações de populações de primatas em vida livre remanescentes de áreas de epizootias entre 2007 e 2011, com a finalidade de verificar a contribuição da vigilância animal na prevenção de casos humanos no Brasil.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal a partir das notificações registradas no Ministério da Saúde entre os anos de 2007 e 2011 no Brasil. A fonte de dados foram notificações de epizootias de primatas não humanos (PNH), casos humanos suspeitos e os respectivos relatórios de investigações que incluíram primatas em vida livre, remanescentes das áreas de epizootias. A área de estudo compreende todo o território nacional.

Foram adotadas as definições de casos humanos suspeitos utilizados pelo Ministério da Saúde: indivíduo com quadro febril acompanhado de icterícia ou sinais hemorrágicos, com exposição em Áreas de risco ou com circulação viral recente (BRASIL, 2010). A definição de epizootia de PNH suspeita foi: “PNH de qualquer espécie, encontrado morto (incluindo ossadas) ou doente, em qualquer local do território nacional” (BRASIL, 2005). Os eventos foram notificados a partir das secretarias estaduais e municipais de saúde, por meio de formulários padronizados de notificação, da Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde (Anexo 1 e 2).

As análises laboratoriais foram baseadas nas rotinas estabelecidas para a rede de laboratórios de referência do Ministério da Saúde. Os testes laboratoriais realizados levaram em conta o tempo de desenvolvimento da doença (fase aguda ou convalescente) e o método de coleta e conservação das amostras (em formol a 10% ou em baixa temperatura). Os métodos de diagnóstico incluíram o isolamento viral (em camundongos e / ou cultura de células); Detecção do RNA viral pela técnica de RT-PCR além do exame histopatológico e da imunohistoquímica, conforme descrito por (TRAVASSOS DA ROSA, 1998)

As epizootias notificadas foram classificadas de acordo com a conclusão da investigação, divididas em epizootias indeterminada (i) quando uma epizootia de PNH não apresentou colheita de amostras para o diagnóstico; epizootias descartadas (d) para FA, quando a epizootia notificada com colheita de amostras apresentou resultado laboratorial negativo; e, epizootias confirmadas (c) para FA, podendo ser por laboratório (quando a epizootia teve resultado positivo ou por vínculo epidemiológico com outra epizootia confirmada ou com primata em

vida livre remanescentes de áreas de epizootias com resultado sorológico compatível com exposição ao vírus da FA).

Em áreas de relevância epidemiológica que apresentaram epizootias suspeitas de FA, foi realizada a investigação local que incluiu colheita de amostras de sangue de PNH remanescentes, a fim de realizar o inquérito sorológico para arbovirus e a pesquisa da participação do vírus da FA. Nesse grupo foi realizado um inquérito soro-epidemiológico para diversos arbovirus inclusive a FA, utilizando o protocolo do ensaio de Inibição da Hemaglutinação realizado pelo laboratório de referencial nacional para o Ministério da Saúde, o Instituto Evandro Chagas, Belém/PA.

O ensaio de IH é utilizado para sorologia de rotina. Trata-se de um teste sensível, de fácil execução e que requer equipamento muito simples. É ideal para estudos soro-epidemiológicos, uma vez que os anticorpos Inibidores da Hemaglutinação (IH) aparecem na primeira semana após o início da doença e persistem por um longo período de tempo (TRAVASSOS DA ROSA, 1998). Nesse teste, além da FA outros 22 arbovirus foram pesquisados (Tabela 1) e a técnica de IH utilizada foi descrita originalmente por SHOPE (1963), (TRAVASSOS DA ROSA, 1998).

Este estudo possui autorização para atividades com finalidade científica no. 28621-1/10/08/2011, emitida pelo Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade (SISBIO) do Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade (ICMBio), Ministério do Meio Ambiente (MMA).

Foi calculado o valor preditivo positivo (VPP), de cada estratégia de vigilância, conforme proposto nas diretrizes para avaliação de sistemas de vigilância do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, 2001).

Para a análise dos dados foram utilizados os programas Excel do pacote Microsoft Office 2007 e o programa EpiInfo versão 3.5.1. Para testar as hipóteses geradas foi utilizado para as variáveis categóricas o teste do “Qui-quadrado” e “exato de Fisher”. Para as variáveis contínuas, foi utilizado o teste “*t de student*” como teste estatístico e o “*kruskal wallis*”. Foi assumido um intervalo de confiança de 95% (IC 95%), e a medida de associação utilizada foi à razão de prevalências (RP). Para análise de correlação linear, foi utilizado o coeficiente de correlação Spearman. Para melhor interpretação dos dados foram gerados

gráficos e tabelas utilizando o programa Excel e, para melhor compreensão das distribuições regionais e locais dos dados, mapas foram elaborados utilizando o programa Terraview 4.0.0, criado pelo Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (INPE).

**Quadro 1.** Arbovirus pesquisados em ensaio sorológico de inibição da hemaglutinação em primatas em vida livre remanescentes de áreas de epizootias, Brasil, 2007 a 2011.

<b>Lista de Arbovirus pesquisados no teste de Inibição da Hemaglutinação (IH)</b>	
<b><i>Alphavirus:</i></b>	1. Encefalite Equina do Leste (EEE) 2. Encefalite Equina do Oeste (WEE) 3. Mayaro 4. Mucambo
<b><i>Phlebovirus:</i></b>	5. Icoaraci
<b><i>Orthobunyavirus:</i></b>	6. Guaroa 7. Maguari 8. Tacaiuma 9. Utinga 10. Belém 11. Caraparu 12. Oroupouche 13. Catu
<b><i>Flavivirus:</i></b>	14. Febre Amarela 15. Ilheus 16. Saint Louis 17. Cacicapore 18. Bussuquara 19. Rocio 20. Dengue 1 21. Dengue 2 22. Dengue 3 24. Dengue 4

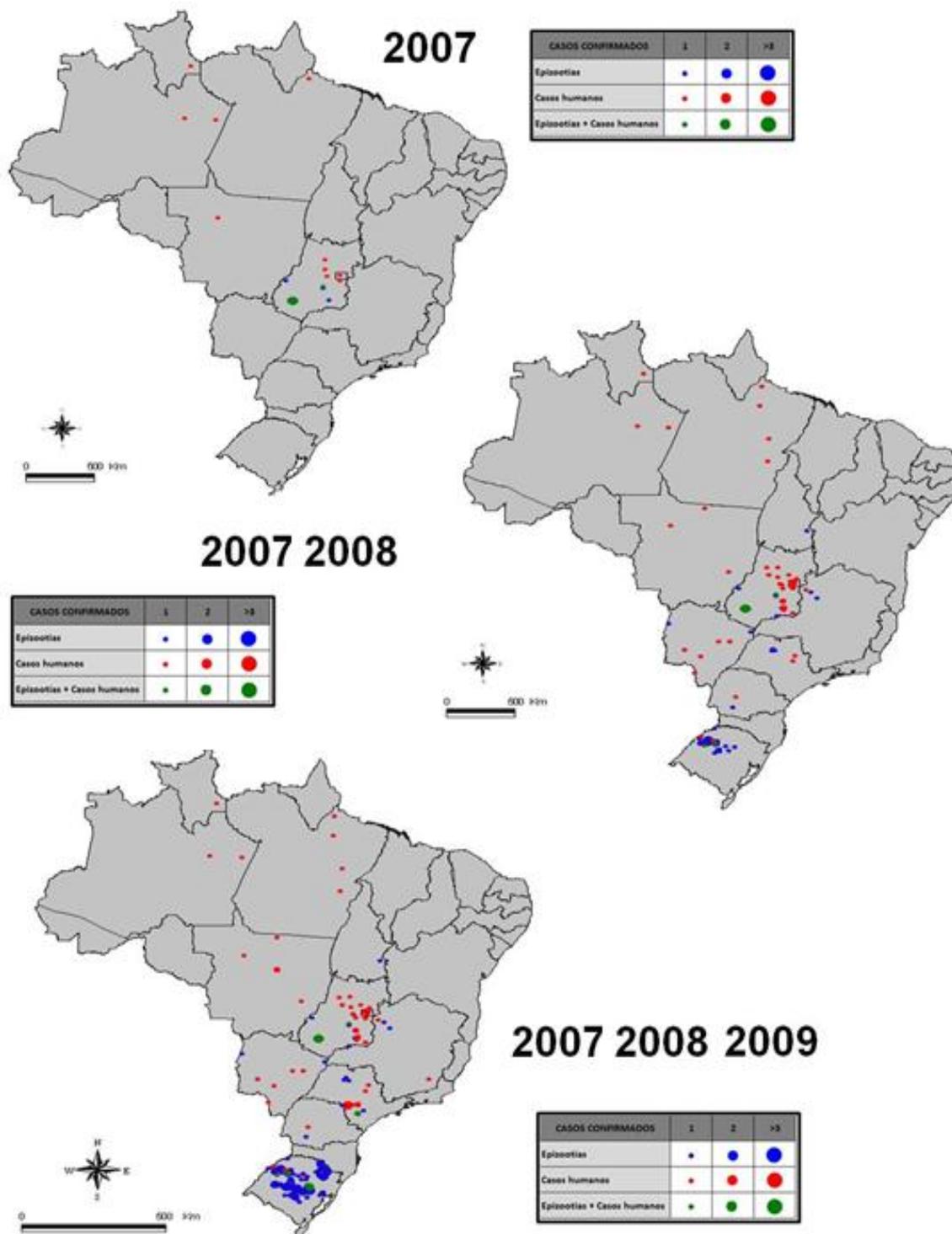
### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o período do estudo foi registrado um total de 110 casos humanos confirmados de febre amarela silvestre (FAS) e destes 55 evoluíram ao óbito. A taxa de letalidade foi de 50%. O sexo masculino foi predominante e 74,5% (n=82), assim como a idade entre 20 e 50 anos e corrobora com os fatores de risco clássicos de exposição ao VFA conforme consta dos informes técnicos de vigilância epidemiológica (BRASIL, 2010), destacando que a doença afeta, principalmente, a população do sexo masculino, jovens e adultos em idade de maior potencial de produção, que se expõe em áreas de mata, em atividade de lazer ou trabalho, não imunizado. Os anos de 2008 e 2009 concentraram a maioria dos casos confirmados 85% (n=93) e surtos de pequena magnitude em diferentes regiões do Brasil, como no centro oeste entre 2007 e 2008, e no sudeste e no sul entre 2008 e 2009 foram documentados.

As notificações de epizootias de PNH totalizaram 2.524 registros e destas 232 foram confirmados (VPP 9,2%). Assim como a vigilância de casos humanos, a maior frequência de epizootias notificadas ocorreu entre 2008 e 2009 e representou 85% (n=2.147) do total, no período do estudo. Nesse período também foi maior a proporção de epizootias confirmadas 93,5% (n=217). As regiões mais afetadas foram a Centro Oeste, Sudeste e Sul que juntas agruparam 92,0% das notificações (n=2332). Foi maior a proporção de epizootias confirmadas em primatas do gênero *Allouatta* 91,8% (n=213), *Cebus* 3,0% (sete) e o *Callithrix* 5,2% (n=12), indicando maior sensibilidade para infecções pelo vírus da FA nesse gênero de PNH em relação aos *Cebus* e *Callithrix*, conforme relata em sua revisão VASCONCELOS, (2003).

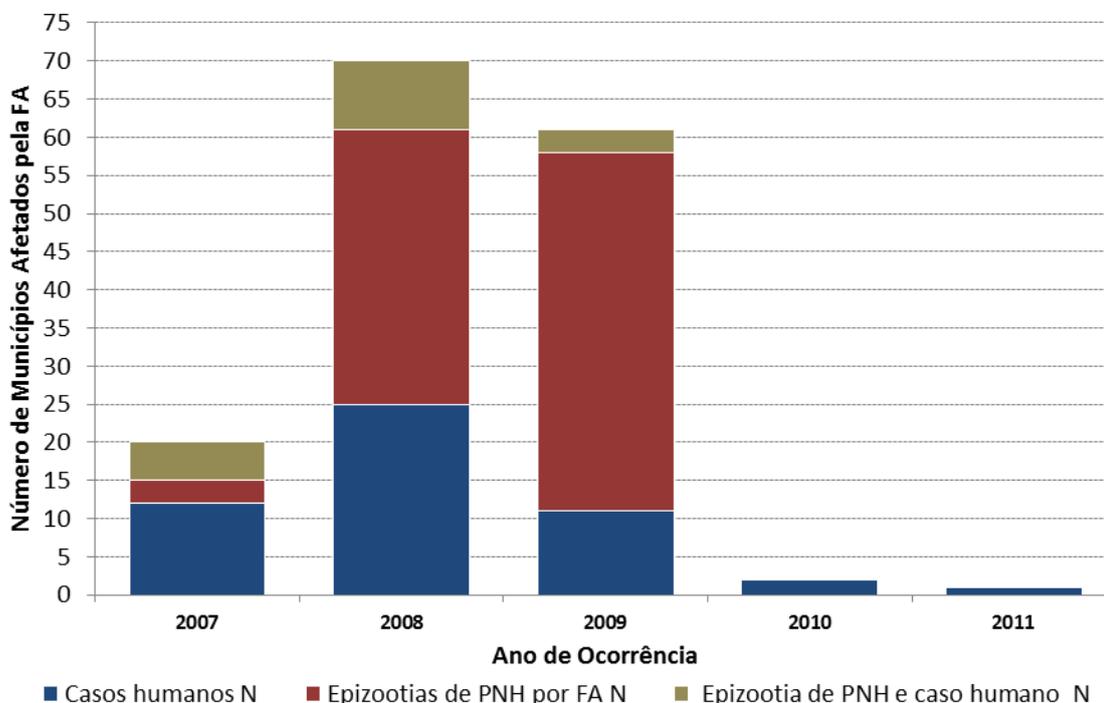
Observou-se a emergência da FA na região centro oeste em 2007 onde foi mais frequentemente detectada. Em 2008, foi observada expansão da circulação viral no sentido sudeste e sul do país, afetando uma área relativamente restrita no oeste do Paraná e outra no centro-norte de São Paulo em 2008. Em 2009 afetou a divisa de SP com o PR, na região da bacia do Paranapanema. No final de 2008 a FA reemergiu no Rio Grande do Sul com transmissão que se estendeu por mais de seis meses e ao contrário do que ocorreu em São Paulo e

no Paraná, afetou uma ampla área do estado, chegando próximo a capital Porto Alegre (Figura 1).



**Figura 1.** Distribuição das epizootias de primatas não humanos e casos humanos confirmados para a febre amarela de acordo com o local de ocorrência no Brasil, de 2007 a 2009.

A classificação de municípios de acordo com a estratégia de vigilância e de detecção da FA apresentou três situações distintas: 1) municípios com registro de casos humanos por FA e sem epizootias confirmadas; 2) municípios com registros de casos humanos e epizootias de PNH por FA; e, 3) municípios com registro de epizootias por FA, sem registro de casos humanos. A vigilância de casos humanos revelou um número maior de municípios afetados pela FA do que a vigilância de epizootias em 2007, 2010 e 2011. Entretanto, em 2007, 20% dos municípios afetados registraram FA apenas em PNH e em, 2008 e 2009, foi maior a proporção de municípios identificados como afetados a partir da vigilância de PNH onde não foram registrados casos humanos (Figura 2). Esses resultados demonstram a contribuição e a utilidade da vigilância de PNH na detecção da FA, sobretudo em momentos de epidemia/epizootia e reforça sua importância, pois nesses momentos é que o potencial de transmissão e dispersão viral é ampliado, de modo que quanto mais precoce as ações de prevenção e controle, melhor será o efeito. Considerou-se que a vigilância de epizootias em PNH foi útil para mapear áreas de risco e evitar casos humanos.



**Figura 2.** Série histórica do número e proporção de municípios afetados pela FA, de acordo com a estratégia de vigilância e o ano de ocorrência, Brasil 1999 a 2011.

Considera-se que se não houvesse a vigilância de epizootias de PNH, o risco de FA aumentaria para os casos humanos nos municípios afetados. Assim, principalmente, naqueles municípios que detectaram a FA em PNH (n=86), possivelmente, casos humanos foram evitados e nos levam a crer que a vigilância de PNH contribuiu na prevenção e controle da FA no Brasil.

Comparando a vigilância de epizootias de PNH e a de casos humanos, observou-se que o VPP foi maior para a vigilância de epizootias entre 2007 e 2009, enquanto que entre 2010 e 2011, apenas casos humanos de FA foram registrados. Entre as estratégias de vigilância, observou-se maior proporção epizootias confirmadas, quando comparado com de casos humanos confirmados, apresentando diferença significativa (Tabela 2). A vigilância de epizootias apresenta-se como alternativa potencial para identificar áreas de ocorrência de FA, demonstrando o risco para a população humana. Em anos com ocorrência de casos esporádicos, restritos na região amazônica como observado entre 2010 e 2011, a vigilância de epizootia não se apresentou como uma estratégia útil para detectar a FA e prevenir casos humanos e pode sugerir que a transmissão do vírus da FA em níveis endêmicos não favorece a vigilância e epizootias como estratégia útil para a prevenção de casos humanos esporádicos.

**Tabela 2.** Número de epizootias e casos humanos notificados e confirmados para a FA e a taxa de detecção de acordo com o ano, Brasil, 2007 a 2011.

Ano	Epizootias Confirmadas	Epizootias de PNH Notificadas	VPP (Epizootias)	Casos humanos confirmados	Casos humanos notificados	VPP (humanos)	RP (IC)	Valor de p
	n	n	%	n	n	%		
2007	16	125	12,8	13	325	4,0	3,2 (1,6 - 6,5)	<0,001
2008	61	1116	5,5	46	1087	4,2	1,3 (0,9 - 1,9)	0,1
2009	155	1031	15,0	47	894	5,3	2,9 (2,1 - 3,9)	<0,001
2010	0	119	0,0	2	372	0,5	Indefinido	0,5
2011	0	133	0,0	1	67	1,5	Indefinido	0,3
<b>Total</b>	<b>243</b>	<b>2748</b>	<b>8,8</b>	<b>401</b>	<b>6149</b>	<b>6,5</b>	<b>1,4 (1,2 - 1,6)</b>	<b>&lt;0,001</b>

A distribuição ao longo do tempo revelou que em 2007 três municípios diferentes notificaram somente a ocorrência de epizootias de PNH por FA, dois confirmaram epizootias e casos humanos concomitantes e outros 10 municípios registraram apenas casos humanos. Em 2008, 36 municípios

detectaram a FA em epizootias (59% dos afetados) sem registro de casos humanos, outros sete registraram casos humanos e epizootias e 27 somente casos humanos. Em 2009 a FA detectada em epizootias permitiu classificar 81% dos municípios afetados onde não ocorreram casos humanos, demonstrando sua maior utilidade na história dessa estratégia de vigilância. Nesse ano, epizootias confirmadas foram registradas em 48 municípios afetados, a ocorrência de epizootia e casos humanos foi registrada em três municípios e o registro de casos humanos isolados ocorreu em 11 municípios. Em 2010 e 2011, foram registrados dois casos em cada, com histórico de exposição durante atividade de trabalho em área de mata da região amazônica, considerada endêmica (Tabela 3).

**Tabela 3.** Número de Municípios com registro de Febre Amarela a partir das diferentes estratégias de vigilância (epizootias de PNH e casos humanos) e a taxa de detecção, Brasil, 2007 a 2011.

Ano	Número de Municípios com registro de Febre Amarela						Número de Municípios afetados por FA
	Casos humanos		Epizootias de PNH por FA		Epizootia de PNH e caso humano		
	N	%	N	%	N	%	
2007	12	80,0	3	20,0	5	33,3	15
2008	25	41,0	36	59,0	9	14,8	61
2009	11	19,0	47	81,0	3	5,2	58
2010	2	100,0	0	0,0	0	0,0	2
2011	1	100,0	0	0,0	0	0,0	1
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>68,0</b>	<b>86</b>	<b>32,0</b>	<b>17</b>	<b>10,7</b>	<b>137</b>

A FA foi detectada em primatas em diversos estados. Animais positivos foram encontrados na região CO, SE e SU e corrobora com a reemergência do vírus no Brasil o que levou a ocorrência de casos humanos. Aqueles estados que mais notificaram e que colheram amostras com maior frequência, confirmaram a presença do vírus em PNH e intensificaram as ações de vacinação, oportunamente (BRASIL, 2009). As recomendações estabelecidas para a vigilância e os resultados encontrados devem encorajar os técnicos dos serviços de saúde e seus dirigentes para que novos esforços sejam depreendidos no sentido de ampliar e aprimorar a vigilância

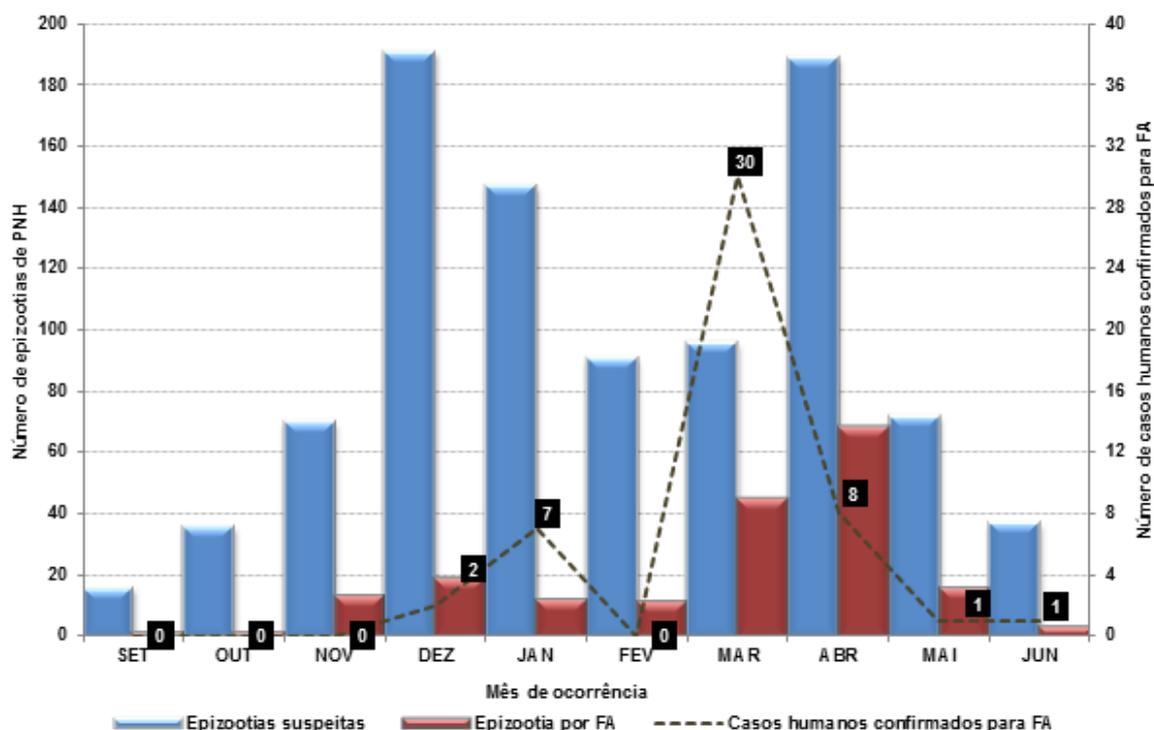
Comparando as estratégias de vigilância de FA, considerou-se que a vigilância de epizootias de PNH foi importante para a detecção da FA, pois foi maior a proporção de municípios afetados que foram identificados mediante a notificação de macacos mortos. Esse fato é destacado pelo aumento do número de municípios que detectaram a FA entre 2007 e 2009 sem que casos humanos fossem registrados e demonstra definitivamente a contribuição dessa estratégia de vigilância, cujo objetivo principal é evitar casos humanos (BRASIL, 2010).

Analisando o surto entre 2008 e 2009, as primeiras epizootias de PNH confirmadas ocorreram em meados da semana epidemiológica 44 de 2008. Quando confrontados os registros de casos humanos, pode-se observar que as epizootias de PNH iniciaram logo na primeira semana de intensificação da vigilância enquanto os casos humanos passaram a ser notificados apenas a partir da SE 51, em dezembro de 2008, com um intervalo de 11 semanas (>2 meses) entre a primeira epizootia por FA registrada e o primeiro caso humano de FAS (Figura 3). ). A análise de correlação entre as variáveis epizootias e o registro de casos humanos revelou correlação positiva forte, mesmo quando consideradas as epizootias notificadas e confirmadas, respectivamente ( $\rho=0,68$  e  $\rho=0,74$ ), com valor de p significativo (0,02 e 0,01, respectivamente).

Esse intervalo de tempo se apresenta como uma oportunidade para que os serviços de saúde identifiquem as áreas e a população sob-risco para que a vacinação preventiva e as ações de bloqueio sejam realizadas. Esse trabalho também ressalta a importância da vigilância de PNH e sua interface com a saúde humana e está de acordo com as recomendações a partir dos achados de SCHNEIDER et al. (2011), quando relata que dos eventos registrados na Organização Mundial de Saúde (OMS), 77 (70,0%) foram classificados como doenças transmissíveis de interface saúde humana/animal, ressaltando num exemplo prático de colaboração intersetorial.

A detecção de FA em PNH não garantiu que não ocorressem casos humanos, entretanto é certo salientar que a vigilância de PNH foi útil na prevenção de um número inestimável de casos humanos, sobretudo, se considerado que epizootias de PNH por FA foi o critério utilizado para iniciar a vacinação em 86 municípios nos quais não foram registrados casos humanos. Parte destes compunha áreas de populações não vacinadas como ocorreu no RS,

SP e PR, onde o potencial de uma epidemia urbana era favorecido dado ao grande número de indivíduos susceptíveis, vivendo em ambientes altamente urbanizados e infestados por *Aedes aegypti*.



**Figura 3.** Série de notificação de epizootias de PNH, epizootias confirmadas por laboratório e casos humanos de FAS de acordo com o mês de ocorrência, Brasil, setembro de 2008 a junho de 2009.

Por outro lado, o estudo com PNH oriundos de populações em vida livre remanescentes de áreas com epizootias, agregou 133 PNH amostrados, e revelou baixa prevalência de anticorpos anti-FA (0,03%) em sorologia por ensaio de inibição da hemaglutinação (IH). Algumas explicações para a baixa prevalência incluem as áreas principalmente investigadas que foram aquelas sem registro de FA e que sinalizaram risco de dispersão do vírus durante período de emergência e que demandaram investigações prioritárias visto que eram áreas de grande contingente populacional, não vacinado.

Foram investigadas 13 localidades em estados diferentes (AC, AM, BA, GO, MG, MT, PI, PR, RJ, RN, RS, SC, TO), sendo que destes o RJ e o RN, além de parte da BA, PI, PR, RS e SC, são áreas onde o vírus da FA não é

detectado há décadas. As investigações somaram 45 animais amostrados em 2007, 63 em 2008, 13 em 2009, oito em 2010 e quatro em 2011. Foram identificados três animais com anticorpos contra a FA oriundos de uma mesma localidade, Jataí/GO, em 2007, e outros dois PNH com reações não específicas de anticorpos anti-*flavivírus*, sendo um em Silvanópolis/TO e outro em Jóia/RS.

Embora tenha apresentado baixa taxa de detecção para a FA, essa estratégia contribuiu para afastar a FA como causa de epizootias e desperta para a preocupação e importância de estudar outros agentes envolvidos na morte de PNH, com potencial de risco à saúde da população humana. Adicionalmente, no ensaio sorológico (IH), foi incluída a pesquisa de outros arbovirus que revelou reações positivas da presença de anticorpos contra o arbovirus Tacaiuma (n=1) com prevalência (P) de 0,007%, Saint Louis (n=3, P=0,02%), Oropouche (n=3, p=0,002%) e o vírus Mayaro que foi mais prevalente (n=8, P=0,06). Muitos estudos em animais em vida livre são limitados a estudos soro-epidemiológicos. O teste de IH é amplamente usado, uma vez que pode detectar anticorpos para arbovírus durante um longo período após a infecção natural. Ele é considerado um teste de alta sensibilidade e baixa especificidade, quando comparado a outros testes, como a captura de imunoglobulina M (IgM) ELISA, como padrão ouro. A detecção de anticorpos contra arbovirus em amostras provenientes de áreas com registro de epizootias de PNH sugere a possível circulação destes vírus na região onde foi detectado e sugere que a população local ou viajantes suscetíveis, se exponham a possíveis ciclos de transmissão, quando entram em contato com o ambiente silvestre (BATISTA et al, 2012).

A detecção da FA em PNH também foi mais precoce do que a partir de casos humanos e foi útil na definição das áreas recentemente afetadas e na orientação para as estratégias de prevenção, oportunizando as medidas de controle. Em contrapartida a investigação a partir da população de primatas em vida livre contribui mais para afastar a FA como causa do que para confirmá-la, pois foi baixa a prevalência de FA nos animais amostrados. Em contrapartida, a vigilância de PNH se apresenta como alternativa de vigilância para outras arboviroses na medida em que outros arbovirus sugerem circulação na população de símios, considerando as sorologias reagentes encontradas neste estudo.

Novos estudos são necessários para melhor compreensão das limitações da vigilância animal e a interface com a saúde humana, a fim de aprimorar as atividades realizadas atualmente e ampliar a contribuição na prevenção de casos humanos de FAS.

#### **4. CONCLUSÕES:**

Este estudo descreveu o aumento do número de casos humanos e epizootias de PNH entre 2007 e 2009 no Brasil, com expansão das áreas de circulação do vírus a partir do centro oeste em 2007 e 2008, seguindo sentido sudeste e sul entre 2008 e 2009.

Entre 2010 e 2011, foram registrados casos esporádicos restritos na região endêmica no Brasil.

A vigilância da atividade epizoótica em PNH apresentou maior VPP na detecção da FA e foi registrada antes da ocorrência de casos humanos.

Foram mapeados diversos municípios com risco de FA a partir da vigilância de PNH, onde se acredita que a estratégia de vigilância animal contribuir para reduzir o número de vítimas da doença.

A sorologia de primatas em vida livre, remanescentes de áreas de epizootias e utilizados como apoio a investigação, foi mais útil em afastar a FA como causa do que na confirmação de epizootias por FA, cuja prevalência foi baixa na população estudada. Entretanto os achados sorológicos para alguns arbovirus sugerem o potencial da estratégia de vigilância de PNH em mapear áreas de ocorrência de outras doenças que podem oferecer risco a saúde da população.

## REFERÊNCIAS

1. ARAÚJO, F. A. A.; RAMOS, D. G.; SANTOS, A. L.; PASSOS, P. H. O.; ELKHOURY, A. N. S. M.; COSTA, Z. G. A.; LEAL, S. G.; ROMANO, A. P. M. Epizootias em primatas não humanos durante reemergência do vírus da febre amarela no Brasil, 2007 a 2009. **Epidemiologia em Serviços de Saúde**, v. 20; n. 4, p. 519-526, Brasília, out-dez, 2011.
2. BATISTA, P. M.; ANDREOTTI, R.; CHIANG, J. O.; FERREIRA, M. S.; VASCONCELOS, P. F. C. Seroepidemiological monitoring in sentinel animals and vectors as part of arbovirus surveillance in the State of Mato Grosso do Sul Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 45, n.2, p. 168-173, mar-abr, 2012.
3. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, **Manual de Vigilância de Epizootias em Primatas Não-humanos**, p.5-33, Brasília, 2005, Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/epizootias.pdf>, Acesso em: 30/JUL/2010.
4. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, **Portaria Nº 5, de 21 de Fevereiro de 2006**. DOU N.º 38, Seção I, p. 34, Brasília, fev., 2006. Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/320070207123229.pdf> Acesso em: 27/OUT/2011.
5. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, Situação Epidemiológica das Zoonoses de Interesse à Saúde Pública. **Boletim Eletrônico Epidemiológico**, Ano 09, n.1, p.1-4, Brasília, Junho 2009. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim\\_epidemiologico\\_zoonoses\\_062009.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_epidemiologico_zoonoses_062009.pdf) Acesso em: 20/MAR/2011.
6. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, **Guia de Vigilância Epidemiológica**, 7ª ed., p. 23-41, Brasília, 2010. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/guia\\_vigilancia\\_epidemiologia\\_2010\\_web.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/guia_vigilancia_epidemiologia_2010_web.pdf) Acesso em: 30/MAR./2011.

7. CDC. Center For Diseases Control And Prevention. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems. **Morbidity Mortality Weekly Report**. n. 50, 2001.
8. COSTA Z. Estudo das características epidemiológicas da febre amarela no Brasil, nas áreas fora da Amazônia Legal, período de 1999-2003 [**dissertação**]. Brasília (DF): Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca; 2005.
9. COSTA, Z.G.A., ROMANO, A.P.M., ELKHOURY, A.N.M, FLANNERY, B. Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**. v.2, n.1, março, Ananindeua/PA, 2011.
10. MONATH, T.P. Yellow fever: An update. **Lancet Infectious Diseases**, v.1. p. 11-20, 2001.
11. MONATH, T. P.; LEE, C. K.; JULANDER, J. G.; BROWN, A.; BEASLEY, D. W.; WATTS, D. M.; HAYMAN, E.; GUERTIN, P.; MAKOWIECKI, J.; CROWELL, J.; LEVESQUE, P.; BOWICK, G. C.; MORIN, M.; FOWLER, E.; TRENT, D. W. Inactivated yellow fever 17D vaccine: development and nonclinical safety, immunogenicity and protective activity. **Vaccine** v. 28, n. 22, p. 3827-3840, 2010.
12. ROMANO, A. P. M., RAMOS, D. G., ARAÚJO, F. A. A, SIQUEIRA, G. A. M., RIBEIRO, M. P. D., LEAL, S. G., ELKHOURY, A. N. M. S. Febre amarela no Brasil: recomendações para a vigilância, prevenção e controle. **Epidemiologia nos Serviços de Saúde**., v. 20, n. 1, p. 101-106, jan-mar; Brasília, 2011.
13. SCHNEIDER, M. C.; AGUILERA, X. P.; SMITH, R. M.; MOYNIHAN, M. J.; SILVA JR., J. B.; ALDIGHERI, S.; ALMIRON, M. Importance of animal/human health interface in potential public health emergencies of International concern in the Americas. **Revista Panamericana de Salud Publica**. v. 29, n.3, p. 371-379, 2011.
14. TAUIL, P. L. Aspectos críticos do controle da febre amarela no Brasil. **Revista de Saúde Pública**. v. 44; n. 3, p. 555–563, 2010.
15. TRAVASSOS DA ROSA, A.P.A.; TRAVASSOS DA ROSA, E.S.; TRAVASSOS DA ROSA, J.F.S.; DÉGALLIER, N.; VASCONCELOS, P.F.C.; RODRIGUES, S.G. Os arbovirus no Brasil: Generalidades, Métodos e Técnicas de Estudo. **Documento Técnico nº 2, Instituto Evandro Chagas. Fundação Nacional da Saúde**. Ministério da Saúde; Belém, PA,1994.

16. VASCONCELOS, P. F. C. Febre Amarela. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n.2, p. 275-293, março-abril, 2003.
17. VASCONCELOS, P. F. C. Yellow fever in Brazil: thoughts and hypotheses on the emergence in previously free areas. **Rev. Saúde Pública**. v. 44, n. 6, p.1-6, 2010.

## CAPITULO 5

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Historicamente a febre amarela têm se apresentado como um importante problema em saúde pública e, atualmente, ressalta sua relevância, sobretudo, quando considerado o risco de epidemias de maior impacto, quando atinge populações não vacinadas. Por outro lado populações animais de primatas não humanos têm sido implicados em processos de transmissão viral silvestre, produzindo também milhares de animais, geralmente primatas, vítimas da atividade viral. Nesse sentido, a FA constitui-se como um dos maiores problemas de saúde pública, de importância no contexto mundial, tanto pela sua gravidade clínica, mas principalmente pelo potencial de se disseminar para novas regiões e afetar novas populações uma vez que o principal vetor urbano encontra-se amplamente distribuído no mundo.

Além das implicações nos primatas, o ciclo silvestre envolve uma diversidade enorme de vetores silvestres, peri-urbanos e urbanos, que sinalizam a complexidade e a dificuldade em se entender, com clareza, todas as etapas dos ciclos de transmissão. As características da doença e a situação epidemiológica atual apontam para uma preocupação relevante considerando os momentos de aumento do número de casos humanos e o risco de dispersão do vírus para novas áreas que, no Brasil, avança sentido leste e sul do país, justamente para regiões densamente povoadas e altamente infestadas por *Aedes aegypti*.

Durante o período do estudo foi descrito um surto de FA que afetou principalmente as regiões Centro Oeste, Sudeste e Sul, onde também foi mais frequentemente notificadas as epizootias de PNH. Considera-se importante fortalecer a vigilância no país como um todo, reforçando principalmente a vigilância no Centro Oeste e em áreas ainda não afetadas, uma vez que essa atividade demonstrou contribuição para a detecção precoce da circulação viral e permitiu a tomada de decisão oportuna em grande parte dos municípios afetados.

Os primatas não humanos têm sido descritos em surtos de transmissão de FA e a observação desses animais doentes ou mortos tem sido

útil no monitoramento da doença no país, incluindo importante contribuição para a detecção de áreas afetadas, antes que casos humanos ocorram. A contribuição dessa estratégia de vigilância também têm sido útil no direcionamento das áreas de recomendação de vacina, sobretudo em momentos de intensa transmissão quando sua utilidade é ainda mais evidente, pois permite que as autoridades de saúde possam intervir com as medidas de prevenção e controle evitando que casos humanos sejam registrados.

A detecção da FA em área que se apresentava livre durante décadas apontou para importante mudança nos aspectos epidemiológicos da FA no Brasil, sinalizando que novas áreas favoráveis a transmissão viral foram ampliadas criando condições para ampla transmissão em novas localidades. Esse fato deve encorajar os profissionais de saúde e os gestores de saúde pública para maiores investimentos em atividades que tenham alguma capacidade para predição do risco em humanos como no caso da estratégia de vigilância com PNH. Ademais somente as atividades com a pesquisa vetorial pode também oferecer capacidade de predição, entretanto se mostra como uma atividade complexa e que requer recursos humanos, materiais e financeiros ampliados para tanto.

Entre as espécies de primatas mais frequentemente observadas com o vírus da FA, destacam-se os primatas do gênero *Alouatta* demonstrando sua maior sensibilidade ao vírus da FA e sugere que as atividades de vigilância devam ser ampliadas com a definição de ações específicas, como por exemplo, a vigilância ativa desse gênero de macacos na perspectiva de ampliar a detecção da FA por meio da vigilância animal e interface com a saúde humana.

Os primatas em vida livre foram tratados como animais sentinelas em investigação de campo visando à determinação da circulação viral, porem ofereceu pouca contribuição para a detecção de FA em áreas com registros de recentes epizootias. Entretanto considerando a elevada frequência de investigação dessas populações em vida livre em áreas onde a FA não é registrada há décadas, constitui-se em um aspecto que pode reforçar o histórico de ausência de circulação do vírus nessas áreas que estão dispostas principalmente ao longo da costa atlântica, principalmente do bioma Mata Atlântica. Essa iniciativa deve ser encoraja visto que alta frequência de detecção

de FA nessas espécies e a contribuição para o monitoramento de surtos de FA. Em contrapartida a estratégia de vigilância de primatas mortos (epizootias de primatas) permitiu monitorar as áreas de transmissão quando foi extremamente útil na detecção de áreas com circulação viral, sem que casos humanos fossem registrados.

A vigilância de epizootias em primatas é uma ação de saúde pública, de importância para a vigilância da doença no país. A morte ou adoecimento desses animais serve de alerta para o risco da doença. A observação e comunicação às autoridades de saúde devem desencadear as ações de prevenção e controle oportunamente, visando além de evitar casos humanos, reduzir o risco de reurbanização da doença. Do ponto de vista prático, a informação sobre a morte de primatas pode permitir ao serviço de saúde pública proteger indivíduos susceptíveis contra a doença em áreas de risco, sobretudo, aqueles indivíduos com atividade de exposição as áreas de circulação do vírus.

Considerando as atividades de investigação que levaram a detecção de vetores com o vírus da FA, foi possível identificar uma diversidade de possíveis vetores silvestres que se diferiram de acordo com o local de ocorrência e abre alternativa de pesquisa para a participação de novos vetores na avaliação de sua importância na dinâmica da transmissão da doença, considerando as características regionais no amplo território brasileiro. O monitoramento da circulação do vírus, ainda no seu ciclo enzoótico, entre primatas e vetores, pode-se definir áreas de risco para ocorrência de casos humanos e evitar a transmissão urbana, reduzindo a dispersão viral. Essas estratégias de vigilância podem reduzir o risco da introdução do vírus em áreas de populações de primatas suscetíveis, reduzindo o impacto inclusive sob essa população animal, sobretudo, aquelas sob risco de extinção ou sob cuidados de preservação como encontramos no Bioma mata atlântica, por exemplo.

Desse modo, acredita-se que a ampliação da vigilância com a notificação em situação de suspeita clínica de febre amarela em primatas, pode ajudar a conhecer a real distribuição do vírus no Brasil e ainda, permitir preservar determinadas populações humanas e animais na medida em que se reduz a transmissão, a dispersão do vírus e, conseqüentemente, a doença. Assim, acredita-se que essa estratégia de vigilância animal, embora útil, pode ser

aprimorada, principalmente se autoridades de saúde pública envolver ainda mais os profissionais de nível local para a notificação e investigação de epizootias, ampliando a rede de notificação para outros setores que atuem com primatas além do setor saúde. Nesse sentido, considera-se que a sensibilidade da vigilância animal para FA, de epizootias e de primatas em vida livre, possa ser ampliada, a fim de detectar oportunamente a circulação do vírus da FA, minimizando os danos que eventos epidêmicos possam trazer a população.

## ANEXOS

## ANEXO 1 – Ficha de notificação de epizootia de primatas não humanos.

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº		
FICHA DE NOTIFICAÇÃO/ INVESTIGAÇÃO EPIZOOTIA						
Definição do caso: Animal ou grupo de animais encontrados doentes e/ou mortos, incluindo ossadas, sem causa definida, que podem proceder a ocorrência de doenças em humanos						
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação		2- Individual			
	2 Agravado/doença			3 Data da Notificação		
	EPIZOOTIA					
	4 UF	5 Município de Notificação	6 Código (IBGE)			
8 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)			Código	7 Data do início da epizootia		
8 Fonte da informação				8 (DDD) Telefone da fonte da informação		
Dados de Ocorrência	10 UF	11 Município de Ocorrência	Código (IBGE)		12 Distrito	
	13 Bairro	14 Logradouro (rua, avenida, ...)		Código		
	16 Número	18 Complemento (apto., casa, ...)		17 Geocampo 1		
	18 Geocampo 2		19 Ponto de Referência		20 CEP	
	21 (DDD) Telefone		22 Zona		23 Ambiente	
			1 - Urbana 2 - Rural 3 - Perurbana 9 - Ignorado		1-Domicílio 2-Parque, praça ou zoológico 3-Área silvestre 4-Reserva ecológica 5-Outro	
	24 Houve coleta de material para exame laboratorial			1-Sim 2-Não 9-Ignorado		25 Se houve coleta, informar a data
	26 Se houve coleta, qual material			1-Sim 2-Não 9-Ignorado		
	<input type="checkbox"/> fígado <input type="checkbox"/> rim <input type="checkbox"/> baço <input type="checkbox"/> cérebro <input type="checkbox"/> coração <input type="checkbox"/> fezes <input type="checkbox"/> soro <input type="checkbox"/> sangue total					
	<input type="checkbox"/> outro material Qual _____					
	27 Animais acometidos			<input type="checkbox"/> Doentes <input type="checkbox"/> Mortos		
	1-Ave 3-Canino 5-Felino 7-Primata não humano 9-Outros. 2-Bovideo 4-Equideo 6-Morcego 8-Canideo selvagem Especificar _____			<input type="checkbox"/> Doentes <input type="checkbox"/> Mortos		
28 Suspeita diagnóstica			1ª suspeita diagnóstica			
1-Ralva 4-Encefalite Espongiforme Bovina 2-Encefalite Equina 5-Febre Amarela 3-Febre do Vírus do Nilo Ocidental 6-Influenza Aviária 7-Outro. Especificar: _____			<input type="checkbox"/> 2ª suspeita diagnóstica			
			<input type="checkbox"/> 3ª suspeita diagnóstica			
29 Resultado laboratorial			1-Positivo 2-Negativo 3-Inconclusivo 9-Ignorado			
<input type="checkbox"/> Ralva <input type="checkbox"/> Encefalite espongiforme bovina <input type="checkbox"/> Outro Especificar _____						
<input type="checkbox"/> Encefalite equina <input type="checkbox"/> Febre amarela						
<input type="checkbox"/> Febre do Nilo <input type="checkbox"/> Influenza aviária						
Observações:						
Investigador	Município/Unidade de Saúde			Código da Unid. de Saúde		
	Nome		Função		Assinatura	
Sinan NET			SVS 21/08/2008			



