



**FEBRE AMARELA NO BRASIL NO PERÍODO DE 2004 A 2017
E A PRODUÇÃO NACIONAL DE VACINA**

PATRÍCIA DA SILVA FREITAS

Rio de Janeiro

2017

PATRÍCIA DA SILVA FREITAS

**FEBRE AMARELA NO BRASIL NO PERÍODO DE 2004 A 2017
E A PRODUÇÃO NACIONAL DE VACINA**

Monografia apresentada ao curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Tecnologia Industrial Farmacêutica do Instituto de Tecnologia em Fármacos como requisito parcial para a obtenção do grau de Especialista em Tecnologia Industrial Farmacêutica, sob orientação da PhD. Tatiana Aragão Figueiredo.

Rio de Janeiro

2017

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

F862f Freitas, Patrícia da Silva

Febre Amarela no Brasil no período de 2004 a 2017 e a produção nacional de vacina. / Patrícia da Silva Freitas. – Rio de Janeiro, 2017.

xiii, 75 f. : il. ; 30 cm.

Orientadora: Tatiana Aragão Figueiredo.

Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologia Industriais Farmacêuticas, 2017.

Bibliografia: f. 70-75

1. Febre Amarela. 2. Acompanhamento. 3. Vacina 17D. 4. Imunização. I. Título.

CDD 615.1

PATRÍCIA DA SILVA FREITAS

Monografia apresentada junto ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* do Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos/ FIOCRUZ, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Tecnologia Industrial Farmacêutica.

BANCA EXAMINADORA

Professor: Paulo Bergo

Instituição: Farmanguinhos/ FIOCRUZ

Professor: Luciana Serafim

Instituição: Universidade Federal do Rio de Janeiro

Professora: PhD Tatiana Aragão Figueiredo
(Orientadora). Farmanguinhos/ FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2017

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha família!
Sem vocês, nada seria possível.

AGRADECIMENTOS

Dedico em primeiro lugar a Deus, por me dar forças para não desistir de meus sonhos.

Aos meus pais, por darem possibilidade a todo sonho.

Ao meu marido e filho, representam a minha motivação e inspiração diária.

À professora Tatiana, por todo apoio, orientação e compartilhamento de conhecimento.

Aos amigos que fiz durante essa caminhada.

“O que mais surpreende é o homem, pois perde a saúde para juntar dinheiro, depois perde o dinheiro para recuperar a saúde. Vive pensando ansiosamente no futuro, de tal forma que acaba por não viver nem o presente, nem o futuro. Vive como se nunca fosse morrer e morre como se nunca tivesse vivido.”

Dalai Lama

RESUMO

A febre amarela é uma doença infecciosa grave, altamente letal. Sua gravidade pode variar de indivíduo para indivíduo, podendo apresentar-se de formas leve e moderada e grave. Os sintomas mais leves da doença são: febre não muito alta, dores de cabeça, dores musculares. Seus principais sintomas são: febre alta e súbita, icterícia, podendo chegar a falência de órgão como os rins e fígado, além de vômitos de sangue. No Brasil, a primeira epidemia de febre amarela descrita, ocorreu em 1685, em Recife, atual capital do Estado de Pernambuco, e apresentou surtos nos anos de 1984, 1993, 1998, 1999, 2000, 2001, 2003, 2008 e 2009, uns com maior intensidade. A primeira vacina eficaz (conhecida por vacina 17D) contra a febre amarela foi criada e registrada em 1937 e no mesmo ano foi trazida ao Brasil, onde passou a ser produzida pelo Instituto Oswaldo Cruz, atualmente Bio-Manguinhos. Nos últimos meses houve um aumento considerável nos casos de febre amarela, tendo em vista que é uma doença que vinha sendo controlada há algum tempo e que não tinha muita incidência nos últimos anos. Assim, o acompanhamento dos casos confirmados é imprescindível para que se possa traçar estratégias de imunização e combate aos vetores, para proporcionar maior segurança com relação a surtos de febre amarela.

Palavras-chave: Febre amarela, Acompanhamento, Vacina 17D, Imunização.

ABSTRACT

Yellow fever is a serious, highly lethal infectious disease. Its severity can vary from individual to individual, and may present in mild and moderate and severe forms. The mildest symptoms of the disease are: fever not very high, headaches, muscle aches. Its main symptoms are: high fever and sudden, jaundice, being able to arrive at organ failure like the kidneys and liver, in addition to blood vomiting. In Brazil, the first yellow fever outbreak occurred in 1685, in Recife, the capital of the state of Pernambuco. In 1984, 1993, 1998, 1999, 2000, 2001, 2003, 2008 and 2009 With greater intensity. The first effective vaccine (known as the 17D vaccine) against yellow fever was created and registered in 1937 and in the same year it was brought to Brazil, where it was produced by Instituto Oswaldo Cruz, currently Bio-Manguinhos. In recent months there has been a considerable increase in cases of yellow fever, since it is a disease that has been under control for some time and has not had much incidence in recent years. Thus, the monitoring of confirmed cases is essential for the development of immunization and vector control strategies to provide greater safety in relation to outbreaks of yellow fever.

Key words: Yellow fever, Follow-up, Vaccine 17D, Immunization.

ÍNDICE DE TABELAS

- Tabela 01** – Distribuição dos casos confirmados e óbitos por febre amarela de transmissão silvestre e taxas de letalidade, segundo ano de ocorrência no Brasil, 2003 a 2012 **47**
- Tabela 02** – Casos humanos e epizootias de Primatas Não Humanos (PNH) notificados e confirmados para febre amarela de acordo com o Local Provável de Infecção (LPI), Brasil, julho/2014 – dezembro/2016..... **48**
- Tabela 03** – Distribuição dos casos de febre amarela notificados à Secretaria de Vigilância Sanitária/Ministério da Saúde (SVS/MS) até 27/04/2017, com início dos sintomas a partir de 01 de dezembro de 2016, por UF do Local Provável de Infecção (LPI) e classificação **52**
- Tabela 04** – Distribuição dos óbitos suspeitos de febre amarela entre o total de casos notificados a SVS/MS até 27 de abril de 2017, com início dos sintomas a partir de 01 de dezembro de 2016, por UF do Local Provável de Infecção (LPI) e classificação **54**
- Tabela 05** – Doses aplicadas da vacina contra febre amarela *D1^a**R1^a por UF e Região/Brasil de 2004 a 2012 **58**
- Tabela 06** – Distribuição dos estratos de cobertura vacinal nos estados com Intensificação da Vacina Febre Amarela de forma Seletiva, 2017 **60**

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 01 – Áreas de circulação do vírus amarelíco no Brasil	28
Figura 02 – Calendário de vacinação de acordo com o PNI	39
Figura 03 – Distribuição dos municípios segundo a recomendação de vacinação para controle de surto e prevenção da febre amarela, Brasil, 2017	41
Figura 04 – Distribuição geográfica das áreas afetadas e ampliadas para efeito de localização dos focos de febre amarela de julho de 2014 a dezembro de 2016	51
Figura 05 – Distribuição geográfica dos casos suspeitos de febre amarela notificados à SVS/MF até 27 de abril de 2017, com início dos sintomas a partir de 01 de dezembro de 2016, por município do LPI e classificação	54
Figura 06 – Distribuição dos municípios segundo a recomendação de vacinação para controle de surto e prevenção da febre amarela, Brasil, 2017	57

ÍNDICE DE GRÁFICOS

- Gráfico 01** – Série histórica do número de casos humanos confirmados de febre amarela silvestre e a letalidade no Brasil, 1980 a 2016 **30**
- Gráfico 02** – Distribuição dos casos humanos e epizootias de Primatas Não Humanos (PNH) confirmados para febre amarela, por semana epidemiológica com início dos sintomas ou ocorrência, Brasil, julho/2014 – dezembro/2016 **50**
- Gráfico 03** – Distribuição temporal dos casos de febre amarela notificados à SVS/MS até 27 de abril de 2017, com data de início dos sintomas a partir de 01 de dezembro de 2017 **56**

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
2.1 FEBRE AMARELA: A DOENÇA, TRANSMISSÃO, DIAGNÓTICO E TRATAMENTO.....	17
2.2 HISTÓRICO DE CASOS E EPIDEMIOLOGIA DA FEBRE AMARELA	25
2.3 PREVENÇÃO À FEBRE AMARELA	32
2.4 A FEBRE AMARELA NO PROGRAMA DE IMUNIZAÇÃO NO BRASIL	36
3. JUSTIFICATIVA.....	43
4. OBJETIVOS.....	44
4.1 OBJETIVO GERAL	44
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	44
5. METODOLOGIA	45
6. RESULTADOS.....	47
6.1 CASOS DE FEBRE AMARELA NO BRASIL DE 2004 A 2017.....	47
6.2 APLICAÇÃO E PRODUÇÃO DA VACINA ANTIAMARÍLICA DE 2004 A 2017 NO BRASIL	58
7. DISCUSSÃO	62
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	68
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70

1. INTRODUÇÃO

A febre amarela é altamente letal quando na forma mais grave. Contudo, a sua gravidade pode variar de indivíduo para indivíduo, podendo apresentar-se de formas leve e moderada (VASCONCELOS, 2002). Os sintomas mais leves da doença são: febre não muito alta, dores de cabeça, dores musculares. Dentre os sintomas, os mais graves são: febre alta e súbita, icterícia, podendo chegar a falência de órgão como os rins e fígado, além de vômitos de sangue (URQUIDI *et al.*, 2004; TUBOI *et al.*, 2003).

O primeiro relato de uma grave doença semelhante à febre amarela vem dos registros dos Maias que a denominavam de “XEKIK”, uma referência ao sintoma que mais impressionava, o vômito de sangue (BENCHIMOL, 2001), contudo, o primeiro a se referir com precisão sobre a doença foi o jesuíta Reymond Breton, o qual relatou a epidemia de 1635, entre imigrantes franceses na ilha de Guadalupe (FRANCO, 1969).

No Brasil, a primeira epidemia de febre amarela descrita, ocorreu em 1685, em Recife, atual capital do Estado de Pernambuco (FRANCO, 1969; TEIXEIRA, 2001). E historicamente o número de casos de febre amarela silvestre no Brasil tem se mostrado irregular, sendo marcado por períodos endêmicos (casos isolados) intercalados por períodos epizooticos ou epidêmicos (quando o vírus afeta principalmente populações com baixa cobertura vacinal como as regiões Centro-Oeste, Sul e Sudeste do país) (BRASIL (e), 2017).

A febre amarela no país apresentou surtos nos anos de 1984, 1993, 1998, 1999, 2000, 2001, 2003, 2008 e 2009, uns com maior intensidade, ultrapassando a quantidade de 60 casos e outros com menor intensidade, com o número de casos abaixo de 50. Nos demais anos, o número de casos foi mais baixo não chegando a 30. Em 2017 iniciou-se o pior surto dos últimos anos, apresentando até o momento, 715 casos confirmados para febre amarela (BRASIL (e), 2017).

A primeira vacina eficaz contra a febre amarela foi criada e registrada em 1937. Ainda em Janeiro do mesmo ano a vacina foi trazida ao Brasil por Hugh H. Smith, um dos criadores, para a realização de pesquisas posteriores. Em março de

1937 a vacina passou a ser produzida no Brasil pelo Instituto Oswaldo Cruz, atualmente Bio-Manguinhos e nesse mesmo ano foi usada em larga escala. Em seis meses foram vacinadas 38.077 pessoas (FRANCO, 1969; BENCHIMOL, 2001; SOPER, 1938).

A Organização Mundial da Saúde preconiza que apenas uma dose da vacina é suficiente para imunizar um indivíduo por toda sua vida, contudo, Ministério da Saúde, até esse ano recomendava que fosse tomada uma dose, fazendo-se um reforço a cada 10 anos. No início de 2017, contudo, o Ministério da Saúde adotou as recomendações da Organização Mundial da Saúde, e passou, a partir do mês de abril, a recomendar o uso de uma única dose da vacina. (BRASIL (f), 2017).

Atualmente a vacina antiamarílica encontra-se no calendário nacional de vacinação, e, de acordo com a Portaria nº 597, de 08 de abril de 2004, é de caráter obrigatório, devendo os serviços público de saúde ou médicos em exercício, fornecer o comprovante de vacinação (BRASIL, 2004).

Contudo, sua obrigatoriedade se dá somente em áreas com recomendação de vacinação pelo Ministério da Saúde, e no caso da Febre Amarela, a recomendação de vacina não abrange todo o território nacional, não sendo obrigatória em vários Estados e municípios (BRASIL (a), 2017).

Nos últimos meses houve um aumento considerável nos casos de febre amarela, tendo em vista que é uma doença que vinha sendo controlada há algum tempo e que não tinha muita incidência nos últimos anos. O aumento do número de casos confirmados pode ter ocorrido tanto pelo como pela falta de controle do vetor silvestre, como pela falta de imunização estratégica, já que o vetor urbano vem sendo controlado nos últimos anos.

Tendo em vista se tratar de uma doença que teve aparições e desapareções em nosso país, chegando até a perder sua força epidemiológica por algumas vezes, se torna importante conhecer o seu histórico no Brasil, fazendo menção aos períodos em que houve epidemia ou surtos de febre amarela. Em nosso país o número de casos de febre amarela é relativamente baixo, contudo, nos últimos

meses esse número tem aumentado significativamente, vindo a causar preocupação.

Neste sentido, o presente trabalho visa analisar a prevalência da febre amarela no Brasil nos últimos anos a fim de propor melhorias para o planejamento da produção nacional da vacina. Atualmente se pode dizer que a doença da febre amarela é preocupante, ao passo que um dos principais vetores da doença tem aumentado nos últimos anos.

O acompanhamento dos casos confirmados é imprescindível para que se possa traçar estratégias de imunização e combate aos vetores, o que proporciona maior segurança, minimizando a ocorrência de surtos. Dessa forma, esse trabalho pretende contribuir, sugerindo medidas para o controle da febre amarela, mais voltadas à imunização, colaborando para os avanços no setor da saúde pública.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 FEBRE AMARELA: A DOENÇA, TRANSMISSÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

A febre amarela é uma doença infecciosa não contagiosa, que se mantém principalmente nas florestas tropicais de forma endêmica ou enzoótica, causando surtos isolados ou epidemias, sendo transmitida ao homem pela picada de insetos hematófagos da família *Culicidae*, especialmente os dos gêneros *Aedes* e *Haemagogus* (MONATH, 2001; TESH *et al.*, 2001). A doença tem durabilidade de aproximadamente doze dias, apresentando gravidade variável, e apresenta considerável grau de letalidade, o suficiente para ser preocupante (URQUIDI *et al.*, 2004). Segundo Vasconcelos (2002), a letalidade global da febre amarela silvestre é de aproximadamente 5% a 10%, contudo aumenta para 40% a 60% nos casos mais graves.

A febre amarela se apresenta de dois tipos: silvestre e urbano. A manifestação da doença é igual em ambos os tipos, que se diferenciam unicamente pelos transmissores. Sendo assim, segundo Urquidi *et al.*, (2004), essa doença se apresenta sobre duas formas epidemiológicas distintas, mas semelhantes tendo em vista pontos etiológicos, fisiopatológicos, imunológicos e clínicos; diferenciando-se apenas na localização geográfica, espécie vetorial e tipo de hospedeiro.

O ciclo silvestre se dá em áreas florestais e é transmitida principalmente pelo mosquito *Haemagogus* e segundo Vasconcelos (2002), todas as pessoas não vacinadas que adentrem as matas onde há circulação do vírus (áreas endêmicas), correm o risco de adquirir a doença.

O ciclo silvestre da doença foi relatado na década de 1930 e até então continua pouco compreendido, pois varia de acordo com a região em que ocorra. Enquanto na África, diversas espécies de mosquitos do gênero *Aedes* são os principais transmissores do vírus, nas Américas são os mosquitos do gênero *Haemagogus* que estão relacionados à transmissão silvestre. Além de serem transmissores eles são ainda os reservatórios naturais do vírus, já que uma vez infectados, permanecem assim pela vida inteira, diferentemente dos homens e

macacos, que ao serem infectados, podem avançar para a cura ou para a morte (VASCONCELOS, 2003).

Para Mondet *et al.*, (2002), o *Haemagogus* apresenta as melhores condições para transmitir o vírus amarelo, uma vez que se mostra extremamente suscetível ao mesmo e em infecções experimentais, infecta-se com baixas doses infectantes. Se alimenta primariamente em macacos e de forma secundária no homem. Apresenta atividade diurna, período em que a maioria dos que adoecem dessa enfermidade realizam atividades ou incursões na mata. Assim, pode-se afirmar que os hospedeiros vertebrados primários, tanto na África quanto na América, são os primatas não humanos, isto é, os macacos. Para Urquidi *et al.*, (2004), a febre amarela silvestre é uma zoonose que ocorre em primatas não humanos, portanto, os seres humanos se infectam acidentalmente ao adentrarem no ciclo natural dos macacos, ou seja, a mata.

Já no ciclo urbano da doença a transmissão se dá pelo mosquito *Aedes aegypti*, que segundo Vasconcelos (2003), é feita de forma direta ao homem sem a presença do hospedeiro amplificador necessariamente, ou seja, o próprio homem infectado pelo vírus atua como e disseminador do vírus no ambiente urbano.

A transmissão urbana é feita pelo mosquito *Aedes aegypti*, o mesmo transmissor da dengue. Essa transmissão ocorre pela picada do mosquito infectado e não necessita de hospedeiros amplificadores da doença, pois quando infectado, o próprio homem em fase virêmica pode disseminar a doença. Geralmente, também é o homem que introduz o vírus nas áreas urbanas. Quando um homem infectado adentra em área urbana, pode expressar a doença e servir de fonte de infecção a novos mosquitos *Aedes aegypti*. Deste modo, o ciclo se segue ininterrupto, até que se esgotem os vulneráveis ou se realize imunização em massa da população com o fim de impedir a transmissão (Vasconcelos, 2003).

O vírus da febre amarela pertence ao gênero flavivírus da família *Flaviviridae*. Essa família está relacionada a vários vírus responsáveis por diversas doenças nos seres humanos, dentre as quais é possível ressaltar: dengue, West Nile, encefalite de São Luis, febre amarela e o Rocio (VASCONCELOS, 2002).

Os elementos que definem a gravidade da febre amarela ainda não estão bem esclarecidos, porém, é possível levar em consideração as diferenças entre as cepas do vírus, a quantidade de vírus infectante, as exposições anteriores a outro *flavivirus*, e possíveis determinações genéticas individuais. Tudo isso pode interferir na relação entre o vírus e o hospedeiro, regulando a gravidade e os sintomas da doença (URQUIDI *et al.*, 2004).

Os sintomas da febre amarela podem variar de indivíduo para indivíduo, podendo ele ser assintomático ou oligossintomático. Os sintomas podem variar de febre leve a quadros excessivos com avanço para falência hepática, icterícia, albuminúria, hemorragias e morte.

Para Vasconcelos (2002), a forma assintomática está relacionada a crianças com baixa idade, que tiveram suas mães vacinadas e assim adquiriram anticorpos maternos do tipo IgG e aos índios que se infectam com formas leves adquirem imunidade materna e no decorrer de sua existência. Já as formas mais graves estão relacionadas a pessoas que nunca foram vacinadas.

Segundo Quaresma *et al.* (2007) nas formas leve e moderada os sintomas não são bem específicos, visto que outras patologias, como a hepatite e a malária possuem os mesmos sintomas. Já na forma mais grave da doença os pacientes manifestam três sintomas clássicos, que identificam a falência hepatorenal.

- **Sintomas da fase leve** - Febre moderada com início repentino seguida ou não de cefaleia, mal estar e tontura. Este quadro sintomático tem permanência curta, podendo durar apenas algumas horas ou até dois dias, com evolução espontânea para cura (URQUIDI, *et al.* 2004).
- **Sintomas da fase moderada** - Início abrupto com febre alta e intensa cefaléia, congestão conjuntival, vômitos, náuseas, dores musculares, prostração e às vezes calafrios, inicialmente pulso rápido, porém em dois dias apresenta-se mais lento. Também pode surgir uma icterícia leve, após cerca de 48 a 72 horas ao início dos sintomas há um aumento da aminotransferases séricas que pode anteceder ao surgimento da icterícia. Essa primeira fase é denominada de período de infecção, que pode durar de dois a quatro dias. A partir do terceiro

dia a doença começa a retroceder. Esse período de regressão da doença é conhecido por período de remissão, que pode evoluir para cura ou para a segunda fase da doença. (URQUIDI *et al.*, 2004; TUBOI *et al.*, 2003).

- **Sintomas da fase grave e maligna:** A segunda fase ou período de intoxicação/localização é quando o vírus sai da corrente sanguínea e se instala nos órgãos como o fígado, o baço, os linfonodos, causando disfunção desses órgãos. Ocorre cefaleia intensa e febre alta, dor epigástrica, diarreia e vômito. As dores musculares generalizam-se e se torna evidente o sinal de Faget (dissociação entre o pulso e a temperatura). Passam a existir ainda icterícia, vômitos hemorrágicos, hemorragias aéreas e sangramento cutâneo. Entre o quinto e o sétimo dia ocorre a insuficiência renal, marcada por albuminúria e a diminuição do volume urinário que pode levar a necrose tubular. A partir do sétimo dia e raramente após o décimo dia do início dos sintomas costuma ocorrer o óbito. Logo, se trata de uma doença altamente agressiva e de alta letalidade na sua forma mais grave (URQUIDI, *et al.*, 2004; TUBOI, *et al.* 2003; KERR, 1951).

O órgão mais afetado pela febre amarela é o fígado, pois acomete os hepatócitos, alterando-os patologicamente, da seguintes formas:

- **Degeneração eosinofílica dos hepatócitos:** é a formação dos corpúsculos de Councilman e corpúsculos de Margarino Torres, estes significam lesão hepatocítica sob a forma de apoptose. Esses corpúsculos são acúmulos de gorduras, que indicam a autodestruição dos hepatócitos (QUARESMA *et al.*, 2007).
- **Necrose médio zonal:** é a necrose dos hepatócitos sem a deformidade da arquitetura do lóbulo do fígado (QUARESMA *et al.*, 2007). Ou seja, é a morte de certa quantidade das células funcionais do fígado, sem que haja a deformação do lóbulo do fígado.
- **Esteatose:** é quando lipídeos se infiltram no citoplasma dos hepatócitos, ocorrendo uma pequena reação inflamatória podendo haver hipertrofia das células de Kupffer. Essas células são células

fagocitárias especializadas do aparelho reticulo endotelial nos hepatócitos que filtram e retiram do sangue bactérias e proteínas estranhas e liquidam hemácias gastas (TUBOI et al., 2003). Ou seja, é quando a gordura se infiltra nas células funcionais do fígado inflamando-as, impedindo assim, que realizem suas funções (sintetizar bactérias e proteínas).

De acordo com QUARESMA et al., (2007) os instrumentos que provocam lesão tecidual e a resposta imune do hospedeiro a essas lesões são chamados de infecção por febre amarela.

Segundo TUBOI *et al.*, (2003), em análises quantitativas foram notadas em todas as áreas do lóbulo e até mesmo nos hepatócitos, células mononucleadas (com um só núcleo) e células inflamatórias. Em determinadas áreas do fígado também foram observados agregados de linfócitos T e neutrófilos (ambas, células de defesa do organismo) ao redor das áreas de necrose lítica (zona necrosada que sofre lise ou destruição) dos hepatócitos.

Os exames laboratoriais são importantes para diagnosticar os casos de febre amarela quando não há surtos, contudo, quando os surtos existem, a sintomatologia é suficiente para diagnosticar a doença (VASCONCELOS, 2003).

Nas formas leves e moderadas da doença as alterações laboratoriais são insignificantes, contudo, nas formas mais graves pode haver as alterações laboratoriais relacionadas abaixo:

- **Leucograma:** inicialmente observa-se leucocitose moderada com neutrofilia e acentuado desvio a esquerda com eosinofilia. A partir do terceiro ou quarto dia há uma alteração do quadro para leucopenia com linfocitose. (URQUIDI *et al.*, 2004).
- **Coagulograma:** percebe-se elevado tempo de protrombina, de tromboplastina parcial e de coagulação. (QUARESMA *et al.*, 2007).
- **Alterações bioquímicas:** Há um acréscimo nas aminotransferases, como aspartato aminotransferase (AST), ultrapassando os níveis de alanino aminotransferase (ALT), em consequência do dano viral direto

no miocárdio e músculo esquelético. De acordo com Tuboi *et al.*, (2003) no terceiro dia ocorre o aumento das enzimas, que chegam ao seu ponto máximo entre o quinto e oitavo dias.

De acordo com o mesmo autor, acima citado, também há um aumento da bilirrubina com predominância da fração direta, elevação do colesterol, níveis muito altos de ureia e creatinina de cinco a seis vezes os valores de referência e fosfatase alcalina (FAL).

- **Exames de urina:** Nota-se proteinúria, hematuria, e cilindrúria, que é a expulsão de cilindros associados a proteínas, nos casos mais graves oligúria com baixa densidade devido à lesão no túbulo renal (QUARESMA *et al.*, 2007).

Em conformidade com o que leciona Vasconcelos (2003), o principal objetivo dos diagnósticos é detectar precocemente o vírus da febre amarela em humanos e primatas não humanos, com a finalidade de reduzir a disseminação da doença, e possibilitar a tomada de medidas de prevenção como a vacinação e o combate ao vetor.

Os diagnósticos podem ser feitos por testes laboratoriais que, por sua vez, podem ser: virológicos, sorológicos e/ou histopatológicos.

O diagnóstico virológico é um teste de confirmação do vírus no organismo, e pode ser realizado conforme as técnicas: Isolamento do vírus da febre amarela, retenção do antígeno viral ou ácido nucléico viral.

- **Isolamento do vírus:** Pode ser feito em meios de culturas específicas, e quando isolado, a identificação do vírus se dá pela detecção dos anticorpos. Assim se faz o diagnóstico pela detecção dos antígenos ou pelo ácido nucléico viral (QUARESMA *et al.*, 2007).
- **Imunofluorescência:** é a identificação do tecido viral em tecido criopreservado (QUARESMA *et al.*, 2007).

- **Imunohistoquímica:** Faz-se um exame histopatológico de amostra de tecido fixado em formalina, avaliando a sua composição para detecção do antígeno viral (QUARESMA *et al.*, 2007).
- **Hibridização in situ:** É o uso de sondas radioativas ou não para identificar o genoma viral (TUBOI *et al.*, 2003).
- **Reação em cadeia com transcrição reversa (RT-PCR) da polimerase:** É a verificação de quantidades diminuídas de ácido nucléico viral, pela dilatação do c-DNA obtido a partir do RNA viral.
- **Diagnósticos sorológicos:** Os que são utilizados com maior constância são: a) *Reação de imunoenzimática de captura de IgM (MACELISA)* - essa técnica procura de anticorpos característicos de febre amarela, da classe das IgM pela amostra do soro e é considerada a técnica mais útil na detecção precoce do vírus; b) *Inibição da hemaglutinação*, é um teste fácil de ser feito, contudo é menos específico, podendo acontecer reações cruzadas com outros *flavivirus* (URQUIDI *et al.*, 2004); *Teste de neutralização*, caracteriza-se pela verificação de anticorpos que neutralizam, reduzem ou eliminam a infecção do vírus. É o mais específico dos testes (QUARESMA *et al.*, 2007) e; *Fixação do complemento*, surgem na segunda semana após o início dos sintomas e podendo conservar-se por 4 a 12 meses após a infecção (URQUIDI *et al.*, 2004).

Até o momento não existe um tratamento específico contra o vírus da febre amarela, o que se faz é um tratamento suporte aos sintomas da doença. O paciente deve ter assistência e repouso, além de reposição de líquidos, e caso tenha havido perda de sangue, também deve repostos. Na forma mais grave da doença o tratamento deve ser feito em UTI (Unidade de Terapia Intensiva), para que as complicações e a letalidade da doença sejam reduzidas (URQUIDI *et al.*, 2004).

De acordo com Quaresma *et al.*, (2007) nos casos mais graves ainda recomenda-se ter cuidado com as alterações hepáticas, renais, de coagulação e sintomas como vômito de sangue, náusea, diarreia e choque.

No tratamento da cefaleia e febre é indicado o uso de paracetamol em dose de 500mg de 6 em 6 horas. É feito o uso ainda, de drogas que preservam a mucosa gástrica, como ranitidina ou cimetidina, que previnem o sangramento gástrico, uma das causas determinantes da morte por febre amarela. Além disso, deve-se evitar o uso de drogas que contenham em sua fórmula ácido acetil salicílico, que poderia agravar o sangramento (VASCONCELOS, 2002; URQUIDI *et al.*, 2004).

De acordo com Urquidi *et al.*, (2004), o tratamento das náuseas e vômitos são feitos com metoclopramida, sendo que nos casos graves a administração deve ser pela via endovenosa. A agitação é tratada com diazepam e as infecções secundárias devem ser tratadas com antibióticos.

No caso de insuficiência hepática, é extremamente importante que o tratamento se dê nas primeiras manifestações, como alteração no tempo de protrombina e tromboplastina parcial. A melhor forma de reconhecer a disfunção hepática é pela observância do tempo de protrombina. Também deve-se manter uma dieta apropriada para a prevenção de hiperglicemias (TUBOI *et al.*, 2003).

Quanto à insuficiência renal, deve-se determinar a sua causa, que pode ser por diminuição do fluxo sanguíneo ou por lesão tubular. No primeiro caso deve ser usado um diurético, geralmente se utiliza a furosemida, mas se a causa for necrose tubular é indicado fazer diálise peritoneal ou hemodiálise. O tratamento deve ser avaliado de acordo com os níveis de creatinina e uréia na urina: níveis maiores que 4 mg de creatinina associados ou não a níveis de 200 mg de uréia são aceitáveis (URQUIDI *et al.*, 2004).

No caso de ocorrerem hemorragias, possivelmente a causa se deve a queda dos fatores de coagulação, pela grande lesão no tecido hepático. Se os sangramentos forem sérios, deve ser usado um plasma fresco ou sangue total para manter a protrombina em 25 a 30 segundos (QUARESMA *et al.*, 2007).

É recomendado fazer avaliações periódicas de exames como: hemograma completo, fatores de coagulação, verificação das funções renais e hepáticas.

A partir de 2004 vem sendo feitos testes com medicamentos de uso específico no combate ao vírus da febre amarela, contudo o medicamento ribavirina

tem apresentado falhas em testes com macacos (URQUIDI *et al.*, 2004). Para VASCONCELOS (2003), os resultados futuros podem ser promissores.

2.2 HISTÓRICO DE CASOS E EPIDEMIOLOGIA DA FEBRE AMARELA

A primeira notícia que se teve sobre a febre amarela vem dos registros dos Maias, que chamavam essa enfermidade de “Xekik”, que se referia ao sintoma que impressionava: o vômito de sangue. De acordo com Benchimol (2001), a doença se apresentava em surtos epidêmicos e parecia vir das selvas. Contudo, o primeiro a tratar com mais precisão da febre amarela foi Raymond Breton, um jesuíta que relatou a epidemia entre imigrantes franceses na ilha de Guadalupe, em 1635. Ele falou de sintomas como icterícia, dores e vômito negro, e atrelou a doença à derrubada de árvores (FRANCO, 1969).

Historiadores do final do século XVI admitiram a procedência Africana da doença, no entanto destacaram que saber o local do primeiro caso de febre amarela não garantia ser este o seu local de origem (BENCHIMOL, 2001; FRANCO, 1969).

No Brasil, a primeira epidemia de febre amarela descrita ocorreu em 1685, em Recife, hoje capital do Estado de Pernambuco. O vírus teria chegado ao local em um barco vindo de São Tomé, na África, o qual fez uma escala em Santo Domingo, nas Antilhas, onde a enfermidade aniquilava a população (FRANCO, 1969; TEIXEIRA, 2001).

A doença permaneceu no Recife por no mínimo dez anos, manifestando-se de forma esporádica e, às vezes, aumentando na época do inverno. Em 1686, surgiu em Salvador, atual capital do Estado da Bahia, permanecendo ali até meados de 1692, período em que aproximadamente 25 mil pessoas ficaram enfermas e 900 vieram a óbito (FRANCO, 1969). Nesse período acreditava-se que a doença seria algo de origem exterior que entra no corpo, não fazendo parte da natureza do homem (CZERESNIA, 1997).

Essa doença era considerada contagiosa e pestilencial (relacionada ao ar), de forma que eram estimuladas as práticas de controle do meio ambiente e

cerceamento da liberdade dos indivíduos. Então, visando controlar as epidemias em Recife e Salvador, iniciaram-se medidas de combate aos vetores (CZERESNIA, 1997).

Assim, foi posta em prática a primeira campanha profilática, organizada por João Ferreira da Rosa, médico português, e cumprida pelo Marquês de Montebelo, Governador da então Capitania de Pernambuco. Apesar de se basear em técnicas equivocadas, a “ditadura sanitária”, com suas medidas voltadas ao isolamento dos doentes, purificação do ar, das casas, cemitérios, portos, limpeza das ruas e entre outras, alcançou o resultado esperado e serviu de modelo para as estratégias de controle seguintes (FRANCO, 1969).

De acordo com Franco (1969), durante mais de um século não se teve notícias de infecção amarílica no Brasil, o que indica o seu desaparecimento, pelo menos sob a forma epidêmica. Em setembro de 1849, houve uma epidemia em Salvador, atrelada à chegada de um navio americano. Em seguida a febre amarela espalhou-se para diversas cidades portuárias, chegando até o Rio de Janeiro em 1850, quando 4.160 pessoas vieram a óbito.

A situação se tornou um grave problema de saúde pública, e foi, então, instituído o "Regulamento Sanitário", que determinava normas para a execução da segunda campanha contra a febre amarela no país, muito semelhante à primeira campanha (FRANCO, 1969).

O êxito da campanha motivou o governo a organizar a defesa sanitária do país. Assim foi criada uma Comissão de Engenheiros para promover melhorias sanitárias e uma Junta de Higiene Pública com o papel de propor as medidas necessárias para a conservação da saúde pública, pela Lei nº 598 de 1850 (FRANCO, 1969). Esse foi o relato sobre organização governamental voltada as ações de controle da febre amarela no Brasil.

A partir de 1903 Oswaldo Cruz, baseado em técnicas concretas e no conhecimento sobre a transmissão da doença (comprovada a sua não contagiosidade), munuiu-se de poderes para adotar medidas de controle da doença e

direcionou as ações para o ponto focal: o mosquito transmissor (BENCHIMOL, 2001).

Nos anos que se seguiram à era de Oswaldo Cruz, a febre amarela perdeu seu caráter epidêmico e deixou de ser prioridade da política de saúde. Houve um relaxamento das ações propostas por Oswaldo Cruz e os mosquitos voltaram a se proliferar nas cidades. Assim, novas epidemias eclodiram entre 1928 e 1929 nos grandes centros, inclusive no Rio de Janeiro, que foi registrada como sendo a última epidemia urbana no Brasil. Essa epidemia foi controlada de acordo com os ensinamentos de Oswaldo Cruz (BENCHIMOL, 2001).

Na década de 1920, a fundação Rockefeller, trouxe para o instituto Oswaldo Cruz o Serviço de Pesquisa sobre a febre amarela (URQUIDI *et al.*, 2004). O serviço de febre amarela passou a distinguir três cenários epidemiológicos: a doença urbana, limitada às cidades litorâneas; a doença rural encontrada principalmente no interior do nordeste, sendo o mosquito *Aedes aegypti* o vetor de ambas; e a doença silvestre, descoberta a partir de 1932, por meio de estudos epidemiológicos feitos no Vale do Canaã, no Estado do Espírito Santo (SOPER, 1936). Na doença silvestre o vírus se alastrava pelas matas, tendo como hospedeiro macacos e possivelmente outros vertebrados, bem como transmissor o *Haemagogus capricornii* (BENCHIMOL, 2001).

Houve época em que quase todo o Brasil era considerado área de risco de contágio da febre amarela (início do século XX), contudo, com o desaparecimento da modalidade de contaminação urbana as áreas de risco diminuíram, de modo que constantemente deve-se fazer estudos a fim de determinar as áreas de risco potencial (URQUIDI *et al.*, 2004).

Segundo URQUIDI *et al.* (2004), nos últimos cinquenta anos houve algumas epidemias de febre amarela silvestre. Entre 1993-1994 ocorreu uma epidemia¹ no estado do Maranhão, em 1996 ocorreu um surto² no estado do Amazonas, e a partir

¹ **Epidemia:** a epidemia se caracteriza quando um surto acontece em diversas regiões. Uma epidemia a nível municipal acontece quando diversos bairros apresentam uma doença, a epidemia a nível estadual acontece quando diversas cidades têm casos e a epidemia nacional acontece quando há casos em diversas regiões do país. Exemplo: no dia 24 de fevereiro, vinte cidades haviam decretado epidemia de dengue (MATSUKI, 2015).

² **Surto:** acontece quando há o aumento repentino do número de casos de uma doença em

de 1998 houve uma sequência de surtos que se iniciaram no Pará, Tocantins, Goiás e entre 2001 e 2003 ocorreram dois surtos em Minas Gerais.

Em setembro de 2003 o Ministério da Saúde promoveu um estudo a fim de avaliar as áreas com maior circulação do vírus amarelo no Brasil, evidenciando as áreas de maior risco e delimitando quatro áreas epidemiológicas distintas (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE/ MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003).

A figura 1 mostra as áreas de circulação do vírus amarelo no Brasil em 2003.

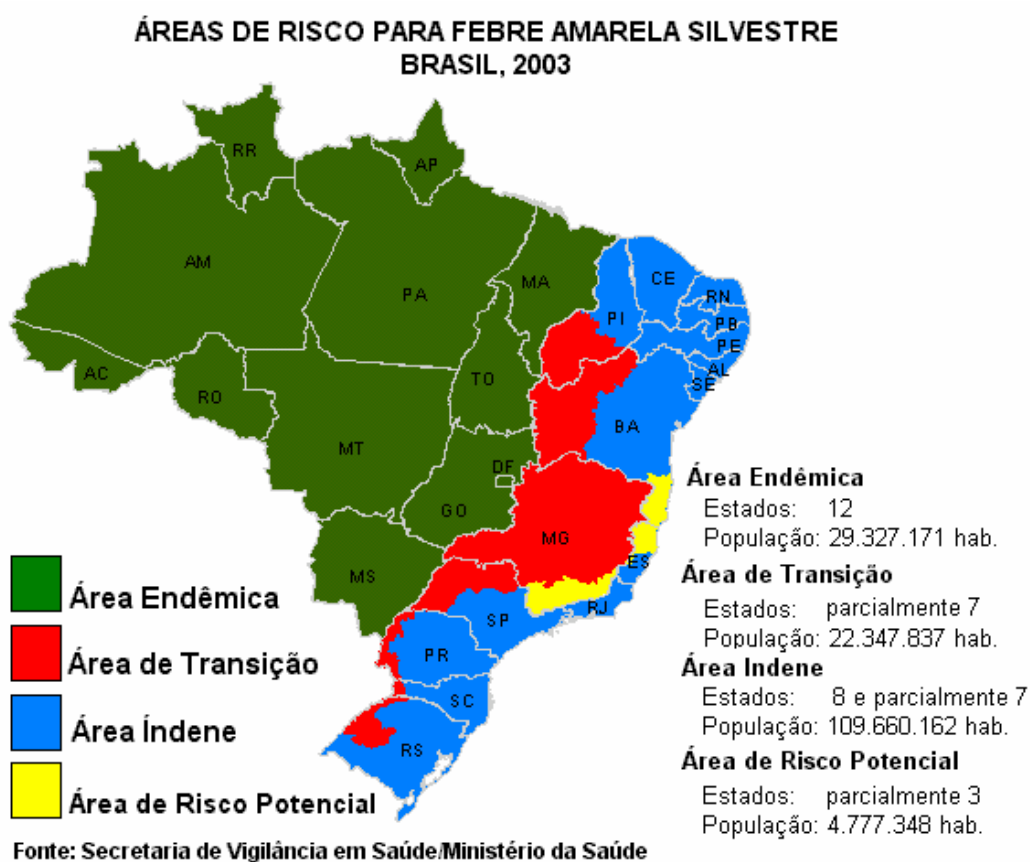


Figura 1: Áreas de circulação do vírus amarelo no Brasil

Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde/ Ministério da Saúde, 2003

A extensão em verde é a área enzoótica ou endêmica. A parte em vermelho é a área de transição ou epizoótica. A área Indene está representada pela cor azul e a

uma região específica. Para ser considerado surto, o aumento de casos deve ser maior do que o esperado pelas autoridades. Em algumas cidades (como Itajaí-SC), a dengue é tratada como surto (e não como epidemia), pois acontece em regiões específicas (um bairro, por exemplo) (MATSUKI, 2015).

área de risco potencial está representada pela cor amarela. A área enzoótica ou endêmica são áreas onde o vírus circula entre hospedeiros naturais (principalmente macacos). Os casos de febre amarela são esporádicos e às vezes ocorrem pequenos surtos, normalmente em pessoas não imunizadas. Estas áreas compreendem os estados das regiões Norte, Centro-Oeste, e o estado do Maranhão (URQUIDI *et al.*, 2004).

Consoante ensina VASCONCELOS (2002), nessas áreas endêmicas a doença recai especialmente sobre lenhadores, vaqueiros, seringueiros, caçadores, garimpeiros e ribeirinhos dos rios amazônicos, além de turistas do sexo masculino com idade entre 14 e 25 anos, pela maior exposição aos vetores da doença.

A área epizoótica ou de transição representa a área que no início do século apresentava intensa circulação do vírus entre os hospedeiros naturais, entretanto, o crescente processo de desmatamento pode ter alterado o nicho ecológico dos transmissores. Nessa área a circulação viral tem se dado de forma esporádica, e corresponde ao estado de Minas Gerais, áreas do centro-sul do Piauí, oeste da Bahia, noroeste de Minas Gerais, São Paulo e Paraná, oeste de Santa Catarina e noroeste do Rio Grande do Sul (GOMES *et al.*, 2008).

A área de risco potencial são áreas contíguas às áreas de transição onde houve manifestação recente do vírus, têm ecossistema parecido e apresenta maior risco para circulação do vírus. Essa área representa o centro oeste do Espírito Santo, sul da Bahia, e o sul de Minas Gerais (URQUIDI *et al.*, 2004).

E a área indene é a área onde não há circulação do vírus; abrange os estados das regiões Nordeste, Sudeste e Sul (URQUIDI *et al.*, 2004).

Em conformidade com esse estudo demonstrado na figura 01, realizado pelo Ministério da Saúde em 2003, pode-se notar que as áreas de maior risco de infecção pelo vírus amarílico se encontram nos estados das regiões Norte e Centro-Oeste além do estado do Maranhão. Por outro lado, os locais com menor risco correspondem aos estados das regiões Nordeste, Sudeste e Sul do Brasil.

Historicamente o número de casos de febre amarela silvestre no Brasil tem se mostrado irregular, com propensão estacionária, marcado por períodos endêmicos –

com casos isolados em pessoas não vacinadas – e intercalados por períodos epizooticos ou epidêmicos – quando o vírus afeta principalmente populações com baixa cobertura vacinal (regiões Centro-Oeste, Sul e Sudeste do país) (BRASIL, 2017).

O gráfico 1 apresenta o número de casos humanos confirmados de febre amarela silvestre e sua a letalidade no Brasil entre os anos de 1980 e 2016.

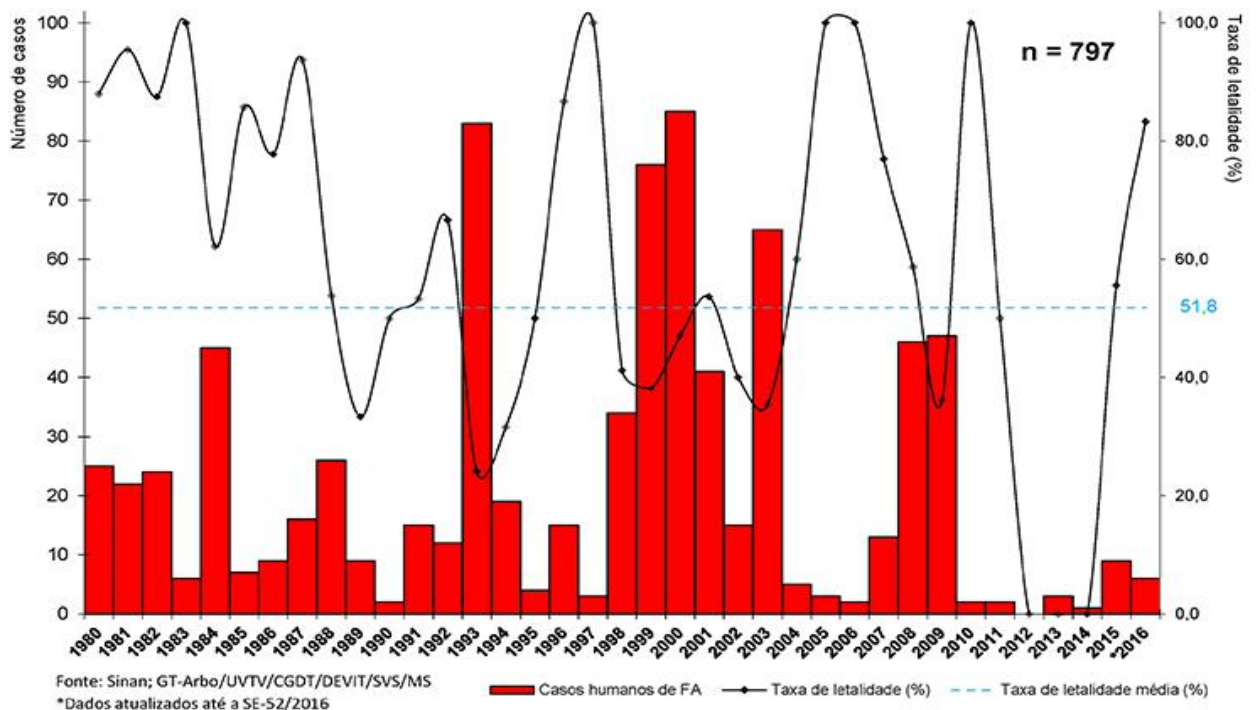


Gráfico 1: Série histórica do número de casos humanos confirmados de febre amarela silvestre e a letalidade no Brasil, 1980 a 2016.

Fonte: BRASIL (e), 2017.

De acordo com o gráfico 1, a partir de 1980 os piores surtos de febre amarela ocorreram nos anos de 1993, 1999, 2000 e 2003, ultrapassando a quantidade de 60 casos em cada surto. Nos anos de 1984, 1998, 2001, 2008 e 2009, o número de casos ficou acima de 30 e abaixo de 50. Nos demais anos, o número de casos foi mais baixo não chegando a 30 (BRASIL (e), 2017).

Considerando a ressurgência do vírus na região extra-amazônica a partir de 2014, deve-se ampliar a vigilância por meio da notificação de quaisquer eventos

suspeitos (desde casos humanos e epizootias de primatas não humanos) em até 24 horas, acompanhada da investigação oportuna (em até 48 horas); visando a constatação precoce e a resposta ordenada por parte da saúde pública (BRASIL (e), 2017).

Os eventos recentes de febre amarela ocorreram principalmente em regiões turísticas de Goiás e Mato Grosso do Sul e em áreas do Pará, Tocantins, Distrito Federal, Minas Gerais e São Paulo. A proximidade com áreas urbanas e a elevada densidade populacional nesses locais aumentam a vigilância sobre essa enfermidade. Para efeito de intensificação da vigilância, controle e imunização, são recomendadas, pela Vigilância Epidemiológica Brasileira, as seguintes medidas de vigilância e controle a partir da suspeita de infecção pelo vírus (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017): 1) Alertar a rede de serviços do SUS para ampliar e intensificar a vigilância de casos e epizootias suspeitos; 2) Notificar oportunamente os eventos suspeitos ao Ministério da Saúde, pelo meio mais rápido; 3) Realizar busca ativa de indivíduos sintomáticos no local provável de infecção (LPI) e colher amostras para diagnóstico laboratorial; 4) Realizar busca de evidências de primatas não humanos e epizootias no LPI e outras localidades; 5) Realizar investigação entomológica como estratégia de atribuição de causa por vínculo epidemiológico nos eventos suspeitos sem amostras disponíveis; 6) Alertar a população (residentes e viajantes) sobre o risco nas áreas com transmissão; 7) Ampliar a oferta da vacina e as coberturas vacinais nos municípios das áreas com recomendação de vacina, a fim de prevenir a ocorrência de casos humanos e surtos; 8) Orientar viajantes com destino às áreas com recomendação de vacina sobre a importância da vacinação preventiva (pelo menos 10 dias antes da viagem para primovacinados), sobretudo àqueles que pretendem realizar atividades em áreas silvestres, rurais ou de mata; 9) Ampliar o controle vetorial urbano (*Aedes aegypti*), como estratégia adicional para reduzir o risco da transmissão urbana, principalmente nos municípios afetados.

2.3. PREVENÇÃO À FEBRE AMARELA

A febre amarela é uma doença tão importante e perigosa que todos os casos suspeitos devem ser informados à autoridade sanitária local, ou seja, é uma doença de notificação compulsória (VASCONCELOS 2003).

Existem duas formas de prevenir a doença, com ações específicas, a primeira é a imunização e a segunda é o controle dos vetores da doença.

As primeiras tentativas de produzir uma vacina de vírus vivo só tiveram sucesso a partir da identificação da suscetibilidade de camundongos e macacos rhesus (*Macaca mulatta*) ao vírus da febre amarela (BENCHIMOL, 2001).

Em 1927, duas equipes independentes (Fundação Rockefeller e o Instituto Pasteur) isolaram o agente etiológico da febre amarela e comprovaram a vulnerabilidade do *macaco rhesus* ao agente da febre amarela mediante a inoculação de sangue de um paciente da África Ocidental, que apresentara a forma moderada da doença. Em seguida, Stokes, Bauer e Hudson (1928) comprovaram que o agente era um pequeno vírus filtrável.

Mais tarde, em 1936, o vírus foi atenuado por Max Theiler e Hugh H. Smith, por meio de inúmeras passagens em macacos *rhesus*, com períodos intervalados em *Aedes aegypti*. O vírus foi difundido em tecido embrionário de camundongos (LLOYD *et al.*, 1936) e, posteriormente, em cultura de embrião de galinha. Por fim, em 1937, foi concebida e registrada a primeira vacina eficiente contra febre amarela, denominada como a cepa 17D ou "vírus camarada" (THEYLER, SMITH, 1937).

Theiler e Smith realizaram ainda subculturas do vírus 17D em embriões de galinhas (ovos), até conseguirem a atenuação do viscerotropismo e neurotropismo fazendo testes em macacos suscetíveis a febre amarela (THEYLER, SMITH, 1937).

A necessidade de controlar a doença era tão grande que assim que constatada a capacidade imunológica da vacina, ela já foi testada em 100 voluntários humanos da Fundação Rockefeller, e no início do ano de 1937 Smith a trouxe para o Brasil a fim de realizar pesquisas (FRANCO, 1969).

No final do primeiro trimestre de 1937, a vacina passou a ser fabricada no Instituto Oswaldo Cruz, atualmente Bio-Manguinhos e foi usada pela primeira vez em grande quantidade no Município de Varginha, em Minas Gerais, naquele mesmo ano, e depois, em outros municípios afetados pela febre amarela silvestre. Em seis meses 38.077 pessoas foram imunizadas com a nova vacina (FRANCO, 1969; BENCHIMOL, 2001; SOPER, 1938).

Por muito tempo a vacina 17D foi utilizada como medida eficaz de imunização em regiões de maior risco de infecção por febre amarela silvestre. Assim a população exposta aos vetores estariam protegidas e era uma forma de prevenir a entrada do vírus em áreas urbanas por meio de indivíduos virêmicos. A vacina era aplicada de forma gradativa, a cada cinco anos e tinha a finalidade de imunizar pelo menos 80% de população exposta (CALHEIROS, 1988).

Antigamente as ações voltadas ao extermínio dos vetores da doença eram mais viáveis do que produzir as vacinas, portanto, havia maiores investimentos nas medidas de controles dos mosquitos (FRANCO, 1969). Recentemente, com a impossibilidade da total extinção do *Aedes aegypti*, dada a sua ampla disseminação pelo país, a vacina se tornou o meio mais eficaz na prevenção e controle da febre amarela, visto que impede a transmissão do vírus, o que não exclui o método de prevenção pela erradicação dos vetores (SOPER, 1968).

O uso da vacina, desde o princípio apresentou diversos problemas. Primeiro porque os pesquisadores conseguiam apenas a atenuação incompleta do vírus da febre amarela. A vacina francesa (conhecida como vacina neurotrópica francesa) teve seu uso cessado porque apresentava muitos casos de eventos neurológicos (MONATH, CETRON, TEUWEN, 2008).

Testes clínicos também mostraram que a vacina causava muitos casos de eventos neurológicos em crianças menores de seis meses de idade, o que fez com que a vacina fosse contraindicada nessa faixa etária (MONATH, CETRON, TEUWEN, 2008).

O vírus também se mostrou capaz de retroceder ao estado de virulência após muitas passagens reagindo com inúmeras alterações, de forma que em 1940, foi

criado o sistema de “lote semente” – que garante a produção padronizada e a potência adequada da vacina – a fim de evitar a mutações indesejadas (MONATH, CETRON, TEUWEN, 2008).

Segundo o pesquisador Reinaldo de Menezes Martins *apud* Flavia Villela (2017), atualmente há evidências de que as causas de grande parte das reações à vacina são de natureza genética, não sendo detectados problemas de qualidade da vacina.

Outro problema apresentado pela vacina é o fato de que quando uma cepa, derivada da cepa 17D, é atenuada demais em laboratório ela pode perder sua imunogenicidade. Após essa descoberta, há um cuidado para que a sua atenuação mantenha sua imunogenicidade e todas as vacinas utilizadas atualmente são derivadas da cepa 17D (MONATH, CETRON, TEUWEN, 2008).

No Brasil, recentemente, a cepa utilizada é a 17D, que diferencia-se da anterior somente pelo número de passagens em um hospedeiro animal, todavia é igualmente produzida a partir de lotes sementes provenientes da cepa original 17D (MONATH, CETRON, TEUWEN, 2008).

O uso da vacina também pode causar uma reação adversa, porém muito rara. Depois de muitos anos de uso e uma enorme quantidade de doses da vacina administradas, um evento adverso e grave foi identificado em alguns pacientes brasileiros. Após terem recebido uma dose da vacina eles desenvolveram uma doença multissistêmica, parecida com a produzida pela infecção natural pelo vírus da febre amarela. A síndrome, é conhecida como doença viscerotrópica aguda, e os primeiros casos (22 no total) foram descritos no Brasil, em 1999 (apesar de se admitir que em 1970 houve um caso não detectado pela vigilância por causa de sua semelhança com a doença causada pelo vírus selvagem). Posteriormente a síndrome foi identificada nos Estados Unidos, Austrália e outros países (VASCONCELOS *et al.*, 2001; ENGEL *et al.*, 2006).

Após vários testes de cada caso, com o isolamento do vírus vacinal e posterior sequenciamento do seu genoma, não ficou demonstrado qualquer alteração em suas características. Assim, há quem afirme que esses eventos raros

seriam determinados por elementos individuais desconhecidos (VASCONCELOS *et al.*, 2001; GALLER *et al.*, 2001).

Até o momento parte da vacina é fabricada em cultura de tecido, o que torna o concentrado viral mais puro, com quantidade reduzida de proteína do ovo, contudo, em lugar da proteína do ovo se utiliza albumina humana, o que preocupa as autoridades, tendo em vista a grande disseminação dos vírus da AIDS e da hepatite B. Além do mais, ainda existem outras técnicas em desenvolvimento, que poderão transformar os métodos de produção da vacina antiamarílica (BENCHIMOL, 2001; NETO *et al.*, 2004).

A produção brasileira da vacina de febre amarela ficou consolidada no Instituto Oswaldo Cruz, graças à determinação e competência de Henrique de Azevedo Penna e seu grupo, em colaboração com a Fundação Rockefeller. Ao receber o Prêmio Nobel de Medicina em 1951, Theiler se referiu respeitosamente às pesquisas de Henrique Penna, por três vezes em seu discurso (PONTE & PIMENTEL, 2017).

Desde de sua criação, em 1976, Bio-Manguinhos/Fiocruz produz milhões de doses da vacina anualmente. Em setembro de 2001, a unidade obteve a certificação nacional de Boas Práticas de Fabricação (BPF) da vacina contra febre amarela, emitida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), passo fundamental para a pré-qualificação internacional. Em outubro, Bio-Manguinhos alcançou a pré-qualificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) para atuar como fornecedora internacional deste produto, fato inédito na área de produção de vacinas no Brasil. Em 2010, Bio assina acordo de desenvolvimento de uma vacina contra febre amarela inativada com a Fraunhofer, a partir de uma plataforma vegetal (PONTE & PIMENTEL, 2017).

De acordo com Ponte e Pimentel (2017) o objetivo é produzir, no Instituto, um novo imunizante contra a doença, mais seguro e eficaz e com menos efeitos adversos. Alinhado às mais recentes tendências mundiais do setor, o novo imunobiológico será desenvolvido por meio de plataforma vegetal. O Centro Tecnológico terá plantas industriais multipropósitos e prédios de desenvolvimento tecnológico e de controle e garantia da qualidade que permitirão nova capacidade de

desenvolvimento e fabricação de produtos biofarmacêuticos para uso humano baseados em plataformas vegetais. A plataforma vegetal tem alto perfil de segurança biológica e está livre de ingredientes animais.

Atualmente Bio-Manguinhos é o principal fornecedor de vacina antiamarílica do mundo. No mundo, a OMS trabalha com quatro fornecedores. Além da brasileira Bio-Manguinhos, a francesa Sanofi, o senegalês Institut Pasteur e o russo Chumakov Institute produzem vacinas contra a febre amarela, com capacidade anual entre 70 milhões de 80 milhões de doses (O GLOBO, 2017).

2.4. A FEBRE AMARELA NO PROGRAMA DE IMUNIZAÇÃO NO BRASIL

Antes de tratar especificamente sobre o programa nacional de imunização voltado à febre amarela, é importante destacar alguns avanços obtidos a partir do ano de 1998 no combate e prevenção da doença.

A partir dessa época, por exemplo, a vigilância da febre amarela passou a se preocupar em estudar a distribuição de incidência da doença e suas tendências, dando valor a qualidade da coleta de dados, sua consolidação e divulgação, já que a informação é o incentivo da ação, conforme preconizado na Lei Orgânica de Saúde (VASCONCELOS, 2001).

Também houve a capacitação de profissionais e de equipes locais organizadas na vigilância epidemiológica (VE). Contudo, um dos principais avanços foi a descentralização do diagnóstico laboratorial para a realização de sorologia por meio da técnica de MACELIZA, considerada pela vigilância epidemiológica como principal exame de rotina para o fechamento de caso suspeito. Do mesmo modo, ocorreu a descentralização da realização do isolamento viral (VASCONCELOS, 2001).

Outro avanço importante foi o reconhecimento do vínculo causal pelo critério clínico-epidemiológico para confirmação de caso. Isso representou um passo no

futuro, visto que derrubou um padrão instituído desde a década de 1930, em que só eram avaliados como positivos os casos confirmados por laboratório (BRASIL, 2004).

Uma das maiores evoluções foi a implantação da vigilância de epizootias em primatas, a partir de 1999, que se consolidou em 2005, com a criação do primeiro manual sobre o tema e se introduziu definitivamente no SUS, a partir da Portaria nº 5, de 21 de fevereiro de 2006 (que estabeleceu a notificação compulsória da doença) e, posteriormente, a Portaria nº 2.472, de 31 de agosto de 2010.

Quanto ao Programa Nacional de Imunizações Brasileiro (PNI) pode-se dizer que há motivos para comemoração em diversas áreas, pois desde a sua fundação (em 1999), o Brasil teve sucesso na erradicação à paralisia infantil e à poliomielite. Também houve sucesso no controle de doenças como: as formas graves de tuberculose, o tétano, a coqueluche, a difteria, o sarampo, a rubéola, a caxumba e a febre amarela, dentre outras (BRASIL, 2015).

Ademais, o Programa Nacional de Imunizações ampliou o *rol* dos imunobiológicos oferecidos à população, e inseriu a vacinação de adultos, especialmente em mulheres, e a de idosos com 65 anos ou mais. Atualmente, os idosos recebem vacinas contra gripe, tétano e difteria, em todos os postos do país (BRASIL, 2015).

No que tange a febre amarela, a OMS (Organização Mundial da Saúde) considera que apenas uma dose da vacina antiamarílica já é suficiente para a proteção por toda a vida. Contudo, o Ministério da Saúde vinha adotando o esquema de duas doses da vacina Febre Amarela, sendo uma dose e um reforço. Em março de 2017, no entanto, o Brasil adotou a recomendação da OMS, do uso de uma única dose, com vigência a partir de abril desse ano (BRASIL (b), 2017).

Ressalte-se que pelo decreto Nº 78.231, de 12 de Agosto de 1976, em seu artigo 27: Serão obrigatórias, em todo o território nacional, as vacinações como tal definidas pelo Ministério da Saúde, contra as doenças controláveis por essa técnica de prevenção, consideradas relevantes no quadro nosológico nacional.

É possível notar na Figura 2, que o Programa Nacional de Imunizações disponibiliza, conforme seu calendário vacinal, a vacina contra a doença para criança de 9 (nove) meses e para crianças de 04 (quatro), para adolescentes de 10 a 19 anos, para adultos de 20 a 59 anos de idade e para idosos, com 60 anos ou mais, como forma de prevenção à doença.

Calendário Nacional de Vacinação 2017

Grupo Alvo	Idade	BCC	Hepatite B	Pentam/DTP	VIP/VOP	Pneumocócia 10V (conjugada)*	Rotavírus Humano	Meningocócica C (conjugada)*	Febre Amarela	Hepatite A**	Triplíce Viral	Tetra viral***	HPV	Dupla Adulto	dTpa****
Crianças	Até ao nascer	Dose única	Dose ao nascer												
	2 meses			1ª dose	1ª dose (com VIP)	1ª dose	1ª dose								
	3 meses							1ª dose							
	4 meses			2ª dose	2ª dose (com VIP)	2ª dose	2ª dose								
	5 meses							2ª dose							
	6 meses			3ª dose	3ª dose (com VIP)										
	9 meses								Uma dose						
	12 meses					Reforço		Reforço			1ª dose				
	15 meses			1º reforço (com DTP)	1º reforço (com VOP)				Uma dose (15 meses até 23 meses)			Uma dose			
	4 anos			2º reforço (com DTP)	2º reforço (com VOP)			Reforço							
	9 anos														
	Adolescente	10 a 19 anos		3 doses (verificar a situação vacinal)					01 reforço ou dose única (verificar a situação vacinal - 12 a 13 anos)	Uma dose e um reforço (verificar a situação vacinal)				2 doses (meninas de 9 a 14 anos) 2 doses (meninos de 12 a 13 anos)	Reforço a cada 10 anos
20 a 59 anos			3 doses (verificar a situação vacinal)						Uma dose e um reforço (verificar a situação vacinal)		2 doses (20 a 29 anos) 1 dose (30 a 49 anos)			Reforço a cada 10 anos	
Idoso	60 anos ou mais		3 doses (verificar a situação vacinal)						Uma dose e um reforço (verificar a situação vacinal)					Reforço a cada 10 anos	
	Gestante		3 doses (verificar a situação vacinal)											3 doses (verificar a situação vacinal)	Uma dose a cada gestação a partir da 2ª semana

Nota: *Administrar Uma dose da vacina Pneumocócia 10V (conjugada) e da vacina Meningocócica C (conjugada) em crianças entre 2 e 4 anos, que não tenham recebido o reforço ou que tenham perdido a oportunidade de se vacinar anteriormente.

**Administrar Uma dose da vacina hepatite A, em crianças entre 2 e 4 anos, que tenham perdido a oportunidade de se vacinar anteriormente.

***A vacina tetra viral corresponde à segunda dose da tríplíce viral e à dose da vacina varicela. Crianças entre 2 e 4 anos que não apresentarem nenhuma dose da vacina com componente varicela, poderão receber Uma dose.

****Gestantes que perderam a oportunidade de serem vacinadas durante o período gestacional, administrar Uma dose de dTpa no puerpério, o mais precocemente possível. A vacina dTpa também será ofertada para profissionais de saúde que anam em maternidade e em unidade de internação neonatal (UTI/UCI convencional e UCI canguiu) atendendo recém-nascidos e crianças menores de 1 ano de idade.

Figura 2: Calendário de vacinação de acordo com o PNI.

Fonte: BRASIL (b), 2017.

Como se pode notar, pelo calendário nacional de vacinação, que tanto as crianças, como adolescentes, adultos e idosos devem receber após a primeira vacina, os reforços necessário à manutenção da prevenção à febre amarela. Assim, toda a população deve ser imunizada, desde brasileiros até estrangeiros, principalmente aqueles que residem ou viajam para áreas consideradas de risco, de modo que a vacina é administrada em dose única (BRASIL (b), 2017).

Ainda conforme as orientações, a vacina é contra indicada para gestantes e lactantes com crianças de até seis meses de idade, que só poderão ser imunizadas em caso de necessidade a depender do caso (BRASIL (d), 2017).

O Ministério da Saúde (2017) também orienta os viajantes que passarão por áreas de risco de infecção por febre amarela a se vacinarem com pelo menos dez dias de antecedência à viagem, no caso de estarem recebendo a 1ª vacina. Esse prazo de antecedência não se aplica ao recebimento da 2ª vacina.

Esses orientações do Ministério da Saúde estiveram vigentes até o final do mês de março de 2017, visto que o Brasil adotou, a partir de abril de 2017 as orientações da Organização Mundial da Saúde, que recomenda uma única dose da vacina.

Apesar de a Vacina constar no calendário de vacinações, ela só é obrigatória nos locais com recomendação de vacina, onde há incidência do vírus e em locais limítrofes das áreas afetadas, de acordo com a figura 3.

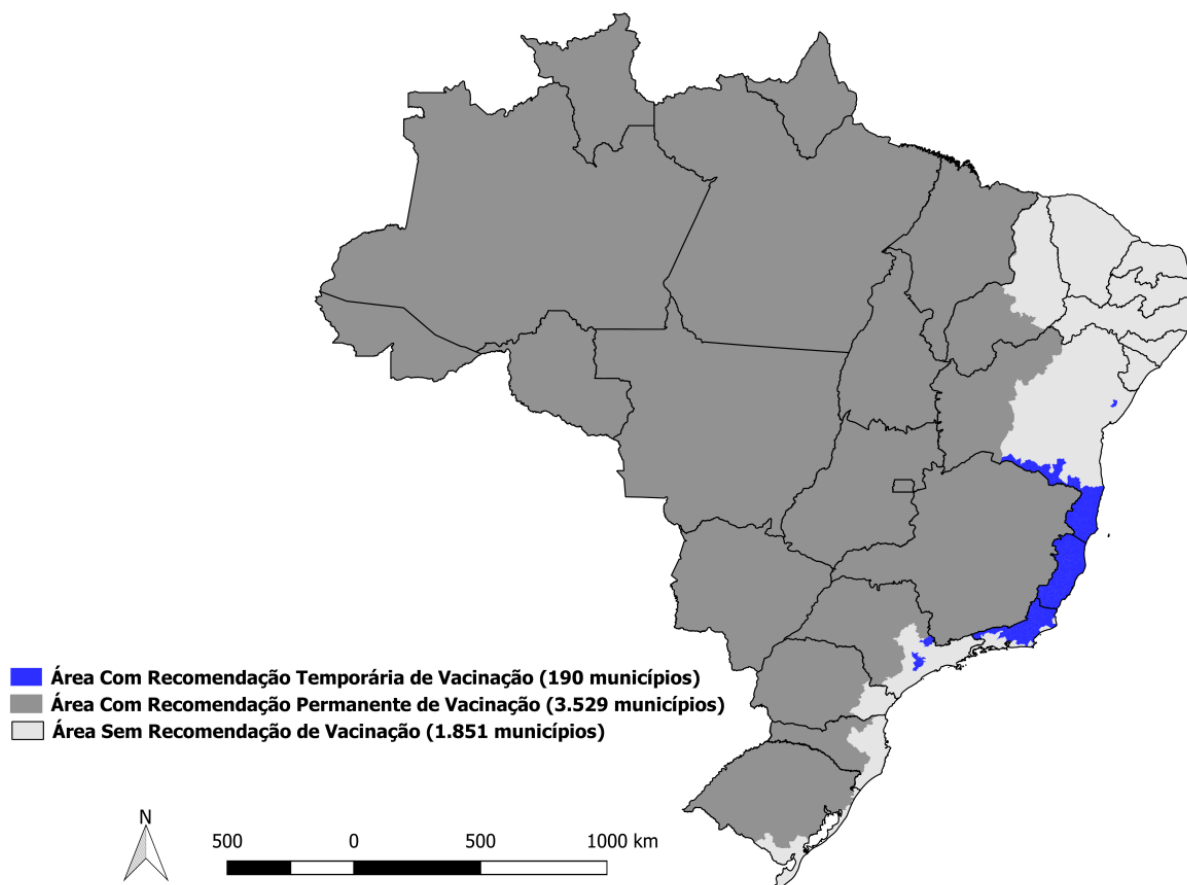


Figura 3: Distribuição dos municípios segundo a recomendação de vacinação para controle de surto e prevenção da Febre Amarela, Brasil, 2017.

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE 2017

Conforme o Ministério da Saúde, a vacinação de rotina para febre amarela é ofertada em 19 estados (Acre, Amazonas, Amapá, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Bahia, Maranhão, Piauí, Minas Gerais, São Paulo, Paraná, Rio Grande do Sul e Santa Catarina) com recomendação para imunização. Vale destacar que na Bahia, Piauí, São Paulo, Paraná, Rio Grande do Sul e Santa Catarina, a vacinação não ocorre em todos os municípios. Além das áreas com recomendação, neste momento, também está sendo vacinada, de forma escalonada, a população do Rio de Janeiro e Espírito Santo. Todas as pessoas que vivem nesses locais devem tomar uma dose da vacina ao longo da vida, de acordo com a recomendação atual de vacinação.

Desde o início deste ano, o Ministério da Saúde tem enviado doses extras da vacina contra a febre amarela aos estados que estão registrando casos suspeitos da

doença, além de outros localizados na divisa com áreas que tenham notificado casos.

Apesar de a febre amarela ter se mantido controlada durante anos, em 2017, os casos de infecção da doença tem aumentado, tornaram-se um fato preocupante.

Dessa forma, o fato de as ações contra os vetores da doença não chegarem ao resultado desejado, a vacina se torna ainda mais importante, tendo em vista que, uma vez não se consegue o total extermínio do seu vetor, a única forma de se proteger contra a febre amarela é pela imunização.

3 JUSTIFICATIVA

Tendo em vista que a febre amarela é uma doença de alta letalidade na sua forma mais grave, que teve aparições e desapareções em nosso país, chegando até a perder sua força epidemiológica por algumas vezes, e que pode ser controlada por meio da imunização, se faz importante fazer um acompanhamento dos picos da doença, bem como dos períodos sazonais.

Também deve-se fazer um acompanhamento das doses aplicadas nas áreas com recomendação de vacina, e da disponibilização das vacinas por parte do Ministério da Saúde. Esse acompanhamento é primordial para traçar estratégias quanto a produção e disponibilização de vacinas antiamarílicas.

Dessa forma, esse trabalho pretende contribuir para o monitoramento e controle da doença, por meio do levantamento de dados que possibilite um melhor planejamento da produção e distribuição da vacina.

No momento pelo qual passamos, uma das maiores epidemias de febre amarela no Brasil, com pelo menos 715 casos confirmados da doença e 240 óbitos por febre amarela confirmados, esse trabalho é de suma importância e contribuirá para melhorias na área da saúde.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a prevalência da febre amarela no Brasil nos últimos anos a fim de propor melhorias para o planejamento da produção nacional da vacina.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a série histórica de casos de febre amarela no Brasil de 2004 a 2017.
- Analisar a produção pública de vacina de 2004 a 2017.
- Discutir acerca do planejamento público em relação a vacina para febre amarela, tendo em vista as recomendações do Ministério da Saúde e da Organização Mundial da Saúde.

5. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo retrospectivo descritivo e exploratório.

De acordo com Gil (2002), a pesquisa descritiva objetiva primordialmente descrever as características de determinadas populações ou fenômenos. Um de seus aspectos é a utilização de técnicas padronizadas de coleta de dados. Na pesquisa descritiva salientam-se os aspectos que visam descrever características de grupos (idade, sexo, procedência etc.), ou estudo do nível de atendimento de entidades, levantamento de opiniões, entre outros.

Para o mesmo autor, a pesquisa exploratória tem por objetiva principalmente proporcionar maior familiaridade com o tema para torná-lo mais esclarecedor, bem como para a elaboração de hipóteses, aperfeiçoamento de ideias ou descoberta de intuições.

Trata-se de um estudo retrospectivo descritivo fundamentado na pesquisa exploratória em informativos divulgados pela Secretaria de Vigilância Sanitária/Ministério da Saúde, que disponibiliza informações referentes a situação epidemiológica do país em determinados períodos.

Foi utilizado como base de busca o Portal da Saúde em “ministério” no tópico “principal” e sub-tópicos “secretaria”; “svs”; “febre amarela”. Em “febre amarela” foi acessado “situação epidemiológica/dados” de onde foram retiradas informações referentes aos casos de febre amarela no Brasil entre os anos de 2004 e 2017, apesar de conter informações de anos anteriores. Após, na mesma página da “situação epidemiológica/dados”, foi acessado o campo “veja aqui todos os informes de monitoramento dos casos e óbitos de febre amarela no Brasil”, que contém todos os informativos atualizados sobre o monitoramento de casos e óbitos de febre amarela no Brasil em 2017 (Portal da Saúde/Ministério da Saúde, 2017).

A doença investigada e estudada através do presente trabalho foi a Febre amarela, principalmente nos anos de 2004 a 2017. Tentou-se criar um comparativo entre os anos anteriores e 2017, ano foco do estudo.

No Portal da Saúde foram coletados dados como: número de municípios com casos notificados por região e por unidade federativa ou local de provável infecção; número de casos confirmados, número de casos descartados, número de casos em investigação e o número total de casos notificados. Também foram coletados dados como: o número de óbitos confirmados para febre amarela, número de óbitos em investigação, número de óbitos descartados por febre amarela e a distribuição dos estratos de cobertura vacinal nos estados com Intensificação da Vacina Febre Amarela de forma Seletiva.

A ideia inicial era coletar dados pelo departamento de informática do Sistema Único de Saúde (datasus.saude.gov.br), contudo, não foi possível devido a desatualização de dados referentes ao tema. Apesar dessa limitação ao estudo, as informações necessárias ao desenvolvimento do trabalho foram buscadas em bases oficiais e públicas, quais sejam, no próprio Ministério da Saúde e em relatórios da BioManguinhos, mediante informes oficiais, bem como no Portal da Saúde.

A princípio a ideia era trabalhar com o número produzido de doses da vacina antiamarílica. Todavia, por não haver dados oficiais divulgados sobre as quantidades exatas da produção anual das vacinas, o trabalho será embasado pelo número de doses fornecidas pelo Ministério da Saúde aos Estados com recomendação de vacina, bem como os dados de cobertura vacinal.

Na análise dos dados foi utilizada a criação de gráficos comparativos por meio do programa Microsoft Office Excel. Com os dados obtidos foi calculada a prevalência da Febre amarela no Brasil no período de 2003 a 2017.

Para o cálculo da prevalência levou-se em conta a população em cada ano analisado. “A prevalência mede a proporção de indivíduos em uma população que está acometida da doença em um determinado momento. É, portanto, uma medida estática. A fórmula para o cálculo da prevalência (P) é” (WAGNER, 1998):

$$P = \frac{\text{número de indivíduos afetados em um determinado momento}}{\text{total de indivíduos estudados}} \times 10^n$$

6. RESULTADOS

6.1. CASOS DE FEBRE AMARELA NO BRASIL DE 2004 A 2017

Em 2003 houve um surto de febre amarela no Brasil, sendo confirmados 62 casos em vários Estados do país. Até 2007 a doença se manteve controlada, registrando-se poucos casos. Já em 2008 e 2009 o número de casos aumentou, sendo registrados 46 casos em 2008 e 47 casos em 2009, de acordo com a Tabela 1 (CAVALCANTE & TAUIL, 2016).

Ano	Nº de casos confirmados	Nº de óbitos	Taxa de letalidade (%)
2003	62	21	33,8
2004	6	3	50,0
2005	3	3	100,0
2006	2	2	100,0
2007	13	10	76,9
2008	46	27	58,6
2009	47	17	36,1
2010	2	2	100,0
2011	2	1	50,0
2012	-	-	-

Tabela 1: Distribuição dos casos confirmados e óbitos por febre amarela de transmissão silvestre e taxas de letalidade, segundo ano de ocorrência no Brasil, 2003 a 2012.

Fonte: CAVALCANTE; TAUIL, 2016.

No período de 2012 a 2013, foram notificados ao Ministério da Saúde 282 casos humanos suspeitos, dos quais três não atenderam a definição de caso suspeito e foram excluídos da análise, restando 279 casos suspeitos. Desses casos foram confirmados apenas dois (BRASIL, 2013).

A Secretaria de Vigilância Sanitária/Ministério da Saúde divulgou em seu informativo número 23/2015, Volume 46, os resultados de acompanhamento de casos de Febre amarela referentes ao período de 2014 e 2015. De acordo com dados governamentais sobre os casos de febre amarela no país entre julho de 2014

e dezembro de 2016 (tabela 2), foi confirmado um total de 15 casos humanos, com locais prováveis de infecção (LPI) em: Goiás (9), Pará (2), São Paulo (2), Mato Grosso do Sul (1), Amazonas (1). Nesse mesmo período, 49 casos de primatas não humanos (PNH) foram confirmadas para febre amarela: 16 em São Paulo, 12 em Goiás, 8 no Distrito Federal, 7 em Tocantins, 5 em Minas Gerais e 1 no Pará (BRASIL, 2017).

UF LPI	Casos humanos			Epizootias em PNH		
	Notificados	Confirmados		Notificados	Confirmados	
	N	N	%	n	N	%
Região Norte	161	3	1,86	46	8	17,39
Pará	93	2	2,2	2	1	50,0
Tocantins	15	0	0,0	42	7	16,7
Amazonas	21	1	4,8	0	-	0,0
Amapá	13	0	0,0	0	-	-
Rondônia	13	0	0,0	0	0	0
Roraima	5	0	0,0	0	0	0,0
Acre	1	-	-	0	-	-
Região Nordeste	72	0	0,00	43	0	0,00
Rio Grande do Norte	46	0	0,0	37	0	0,0
Bahia	21	0	0,0	2	0	0,0
Alagoas	1	0	0,0	1	-	-
Ceará	1	0	0,0	1	0	0,0
Paraíba	2	0	0,0	0	-	-
Piauí	1	0	0,0	0	-	-
Maranhão	0	-	-	2	0	0,0
Pernambuco	0	-	-	0	-	-
Sergipe	0	-	-	0	-	-
Região Centro Oeste	204	10	4,90	399	20	5,01

Continuação

UF LPI	Casos humanos			Epizootias em PNH		
	Notificados	Confirmados		Notificados	Confirmados	
	N	N	%	n	N	%
Goiás	132	9	6,8	249	12	4,8
Mato Grosso do Sul	8	1	12,5	0	-	-
Distrito Federal	49	0	0,0	150	8	5,3
Mato Grosso	15	0	0,0	0	-	-
Região Sudeste	220	2	0,01	321	21	6,54
São Paulo	164	2	1,2	196	16	8,2
Minas Gerais	38	0	0,0	119	5	4,2
Espírito Santo	4	0	0,0	0	-	-
Rio de Janeiro	14	0	0,0	6	0	0,0
Região Sul	122	0	0,0	89	0	0,00
Paraná	64	0	0,0	6	0	-
Santa Catarina	32	0	0,0	77	0	0,0
Rio Grande do Sul	26	0	0,0	6	0	0,0
Ignorado	5	0	0,0	-	-	-
TOTAL	784	15	1,9	898	49	5,5

Tabela 2: Casos humanos e epizootias de primatas não humanos (PNH) notificados e confirmados para Febre Amarela de acordo com o local provável de infecção. Brasil, julho/2014 – dezembro/2016. Fonte: Sinan; GT-Arbovirose/UVTV/CGDT/DEVIT/SVS/MS *apud* PORTAL DA SAÚDE/ MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017.

A ocorrência desses casos foi compatível com o período estacional da doença. Contudo essa quantidade de ocorrências de epizootias em primatas não humanos em períodos considerados sazonais preconiza que as condições para transmissão da febre amarela estão favoráveis, sendo necessário tomar maior cuidado, com ações de prevenção, vigilância e controle (BRASIL (d), 2017).

O gráfico 1 mostra a distribuição dos casos humanos de febre amarela, bem como as epizootias de primatas não humanos (PNH), por semana epidemiológica de início de sintomas ou ocorrência no Brasil, no período de julho de 2014 a dezembro de 2016.

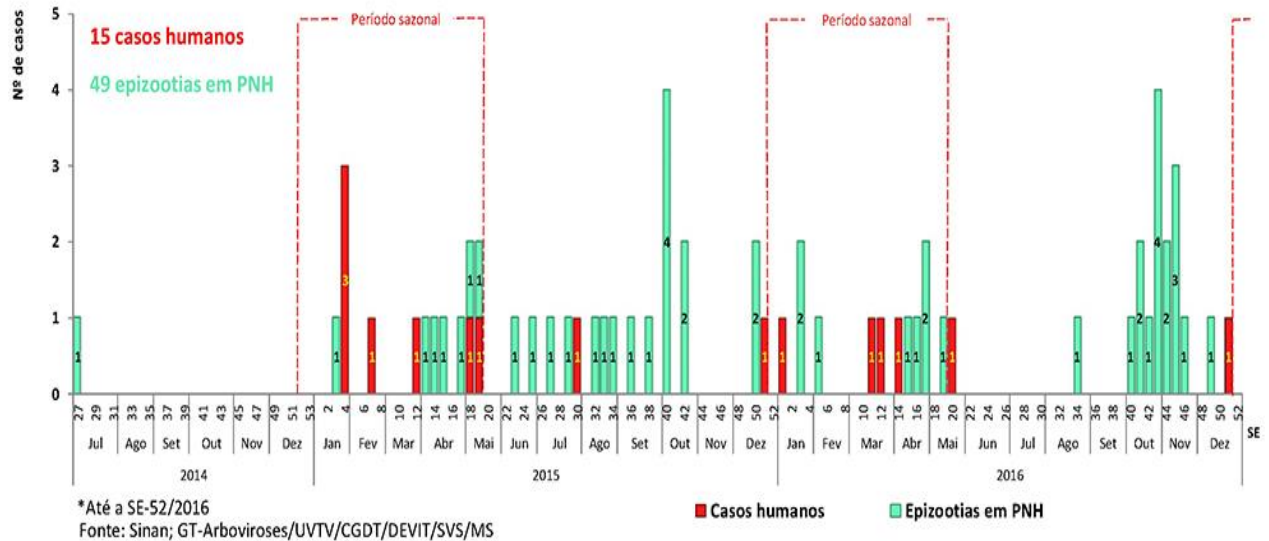


Gráfico 2. Distribuição dos casos humanos e epizootias de primatas não humanos (PNH) confirmados para Febre Amarela, por semana epidemiológica de início de sintomas ou ocorrência, Brasil, julho/2014 – dezembro/2016.

Fonte: BRASIL, 2017

Inicialmente o vírus atingiu a região Centro-Oeste e posteriormente, foi observada a disseminação da transmissão nos sentidos sul e sudeste do país, vindo a afetar o estado de Minas Gerais. A região mais recentemente afetada por focos de febre amarela foi a região Sudeste do Brasil, com pelo menos 16 casos confirmados em 2016 (BRASIL, 2017).

A figura 4 mostra as áreas afetadas (com casos confirmados de febre amarela), as áreas ampliadas (áreas limítrofes às áreas afetadas), os locais com recomendação de vacina e as áreas sem recomendação de vacina, no período de Julho de 2014 a dezembro de 2016.

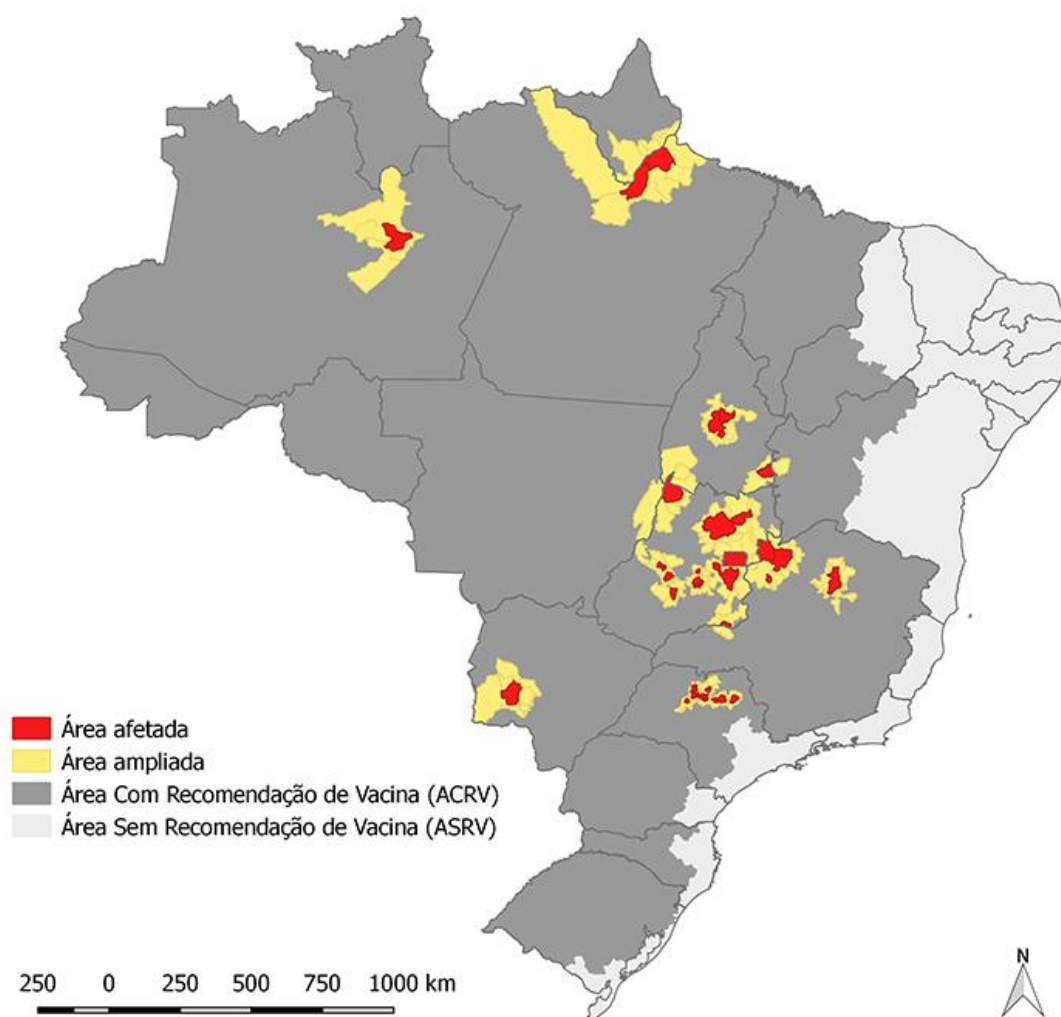


Figura 4: Distribuição geográfica das áreas Afetadas e Ampliadas para efeito de localização dos focos da febre Amarela de julho de 2014 a dezembro de 2016.
Fonte: BRASIL, 2017.

Quanto aos casos da doença no ano de 2017, o Ministério da Saúde, em seu informe nº 38/2017, divulgou resultados do monitoramento dos casos e óbitos por febre amarela no Brasil, tendo por base o período de dezembro/2016 até 27/04/2017.

O Brasil vive o maior surto de febre amarela observado nas últimas décadas, envolvendo principalmente os estados de Minas Gerais e Espírito Santo, que apresentam os maiores números de casos confirmados.

Os números apresentados resultam da notificação de estados e municípios, busca de casos suspeitos nas bases dos sistemas nacionais de informação, análise de consistência das bases de dados e exclusão de registros duplicados (BRASIL (d), 2017).

Conforme a Tabela 3, nesse período foram notificados 3.131 (três mil, cento e trinta e um) casos, dentre os quais 715 (setecentos e quinze) foram confirmados para febre amarela – o que representa 22% do total de casos notificados – 1.589 (um mil quinhentos e oitenta e nove) foram descartados e 827 (oitocentos e vinte e sete) casos ainda estão sendo investigados, vide Tabela 02 (BRASIL, 2017).

SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA NACIONAL:

- Total de regiões com casos confirmados: 2
 - Total de Estados com casos confirmados: 6
 - Total de Municípios com casos confirmados: 123
 - Doses de vacinas enviadas aos Estados: 23,6 milhões
 - Letalidade: 33,5%
-

REGIÃO	UF DO LPI	MUNICÍPIOS COM CASOS NOTIFICADOS	CLASSIFICAÇÃO DOS CASOS			
			Casos confirmados	Casos em investigação	Casos descartados	Total de casos notificados
CENTRO OESTE	Goiás	19	0	25	46	71
	Distrito Federal	1	0	4	38	42
	Mato Grosso	1	0	3	2	5
	Mato Grosso do Sul	1	0	2	3	5
NORTE	Amapá	1	0	2	3	5
	Amazonas	2	0	1	3	4
	Tocantins	6	1	3	17	41
	Rondônia	1	0	6	3	9
	Pará	11	4	13	30	47

Continuação

REGIÃO	UF DO LPI	MUNICÍPIOS COM CASOS NOTIFICADOS	CLASSIFICAÇÃO DOS CASOS			
			Casos confirmados	Casos em investigação	Casos descartados	Total de casos notificados
NORDESTE	Bahia	13	0	10	19	29
	Maranhão	2	0	2	13	15
	Piauí	1	0	2	0	2
	Paraíba	1	0	1	0	1
	Ceará	3	0	1	3	4
SUDESTE	Espírito Santo	57	203	338	217	758
	Minas Gerais	172	479	228	885	1592
	Rio de Janeiro	10	11	24	41	76
	São Paulo	67	17	135	216	368
SUL	Rio Grande do Sul	11	0	6	18	24
	Santa Catarina	8	0	5	14	19
	Paraná	11	0	16	15	31
Descartados por outras UF's₁		-	0	0	3	3
Total₂		399	715	827	1589	3131

₁ Casos descartados por outras UF's

₂ Excluídas as duplicidade de registros

Tabela 03: Distribuição dos casos de febre amarela notificados à Secretaria de Vigilância Sanitária/Ministério da Saúde até 27/04/2017, com início dos sintomas a partir de 01 de dezembro de 2016, por UF do Local Provável de Infecção (LPI) e classificação.

Fonte: BRASIL, 2017

A figura 5 mostra a distribuição geográfica dos casos suspeitos de febre amarela notificados à Secretaria de Vigilância Sanitária/Ministério da Saúde até 27 de abril de 2017, com início dos sintomas a partir de 01 dezembro de 2016, por município do Local Provável de Infecção e classificação.

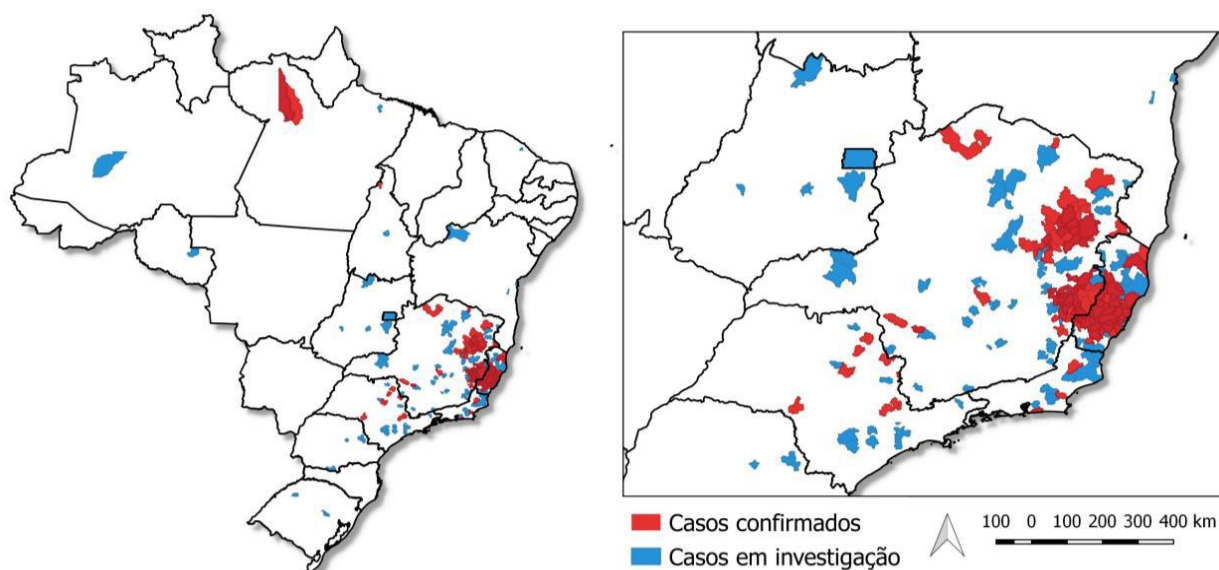


Figura 5: Distribuição geográfica dos casos suspeitos de febre amarela notificados à SVS/MS até 27 de abril de 2017, com início dos sintomas a partir de 01 dezembro de 2016, por município do LPI e classificação.

Fonte: BRASIL, 2017

Como se pode notar na tabela 4, do total de casos notificados, 392 evoluíram para óbito, sendo que 240 (61,2%) foram confirmados, 39 (9,9%) permanecem em investigação e 113 (28,9%) foram descartados. A taxa de letalidade entre os casos confirmados foi de 33,5%.

REGIÃO	UF do LPI	MUNICÍPIOS COM ÓBITOS	CLASSIFICAÇÃO DOS ÓBITOS			
			Óbitos Confirmados	Óbitos em investigação	Óbitos descartados	Total de óbitos notificados
NORTE	Pará	4	4	0	2	6
CENTRO OESTE	Goiás	1	0	2	3	5
	Distrito Federal	1	0	2	5	7
SUDESTE	Espírito Santo	30	61	13	14	88
	Minas Gerais	59	165	17	43	225
	Rio de Janeiro	3	3	2	1	6

Continuação

REGIÃO	UF do LPI	MUNICÍPIOS COM ÓBITOS	CLASSIFICAÇÃO DOS ÓBITOS			
			Óbitos Confirmados	Óbitos em investigação	Óbitos descartados	Total de óbitos notificados
	São Paulo	15	7	2	36	45
SUL	Paraná	1	0	1	0	1
Descartados por outras UF's		-	0	0	9	9
Total		114	240	39	113	392
Óbitos descartados por outras UF's						

Tabela 4: Distribuição dos óbitos suspeitos de febre amarela entre o total de casos notificados à SVS/MS até 27 de abril de 2017, com início dos sintomas a partir de 01 dezembro de 2016, por UF do Local Provável de Infecção (LPI) e classificação.

Fonte: BRASIL, 2017.

O gráfico 3, por sua vez, demonstra a distribuição temporal dos casos de febre amarela notificados à Secretaria de Vigilância Sanitária/Ministério da Saúde até 27 de abril de 2017, com data de início dos sintomas a partir de 01 de dezembro de 2016.

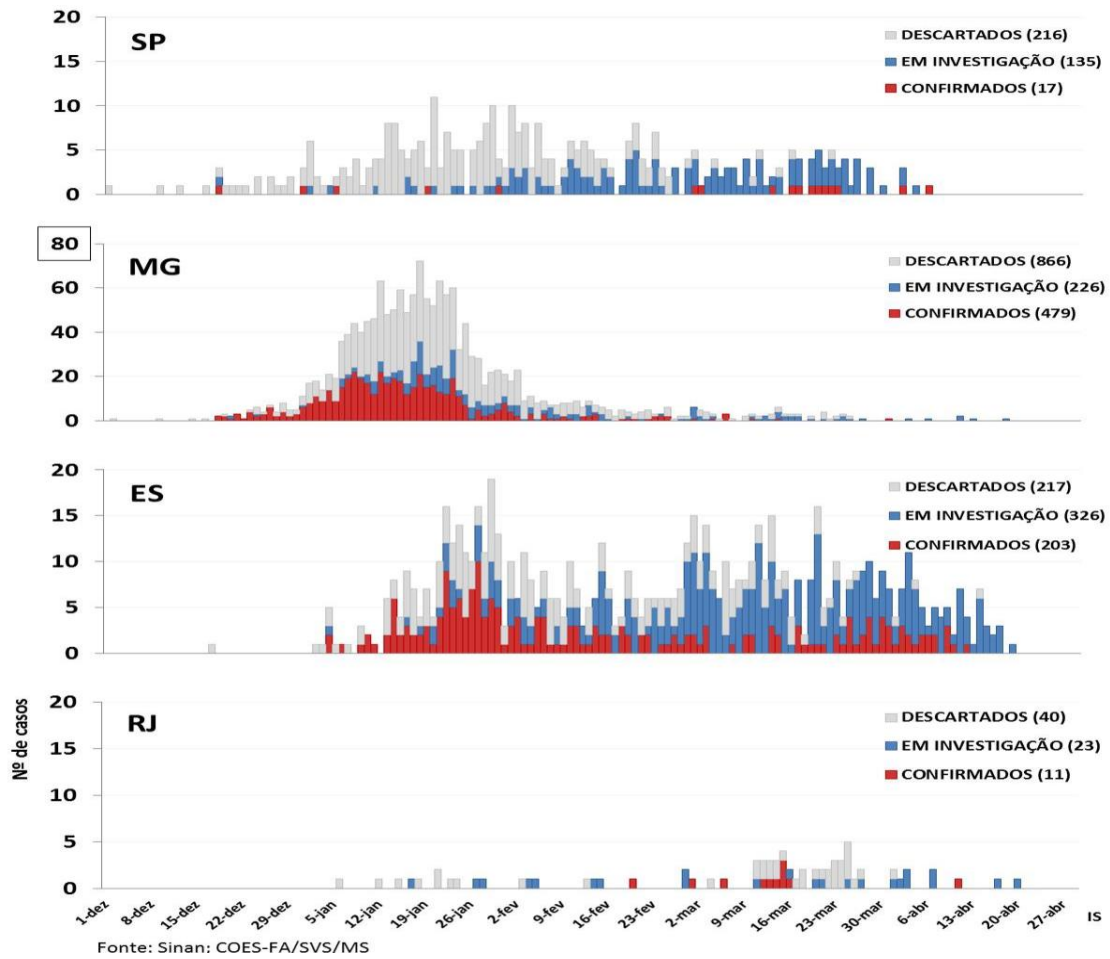


Gráfico 3: Distribuição temporal dos casos de febre amarela notificados à SVS/MS até 27 de abril de 2017, com data de início dos sintomas a partir de 01 dezembro de 2016*.

Fonte: BRASIL, 2017

A figura 6 mostra a distribuição dos municípios segundo a recomendação de vacinação para controle de surto e prevenção da Febre Amarela, no Brasil, 2017. A área em azul representa os locais com recomendação temporária de vacinação, já a área em cinza, representa os locais com recomendação permanente de vacinação e por fim, a área em cinza claro representa os locais sem recomendação de vacinação.

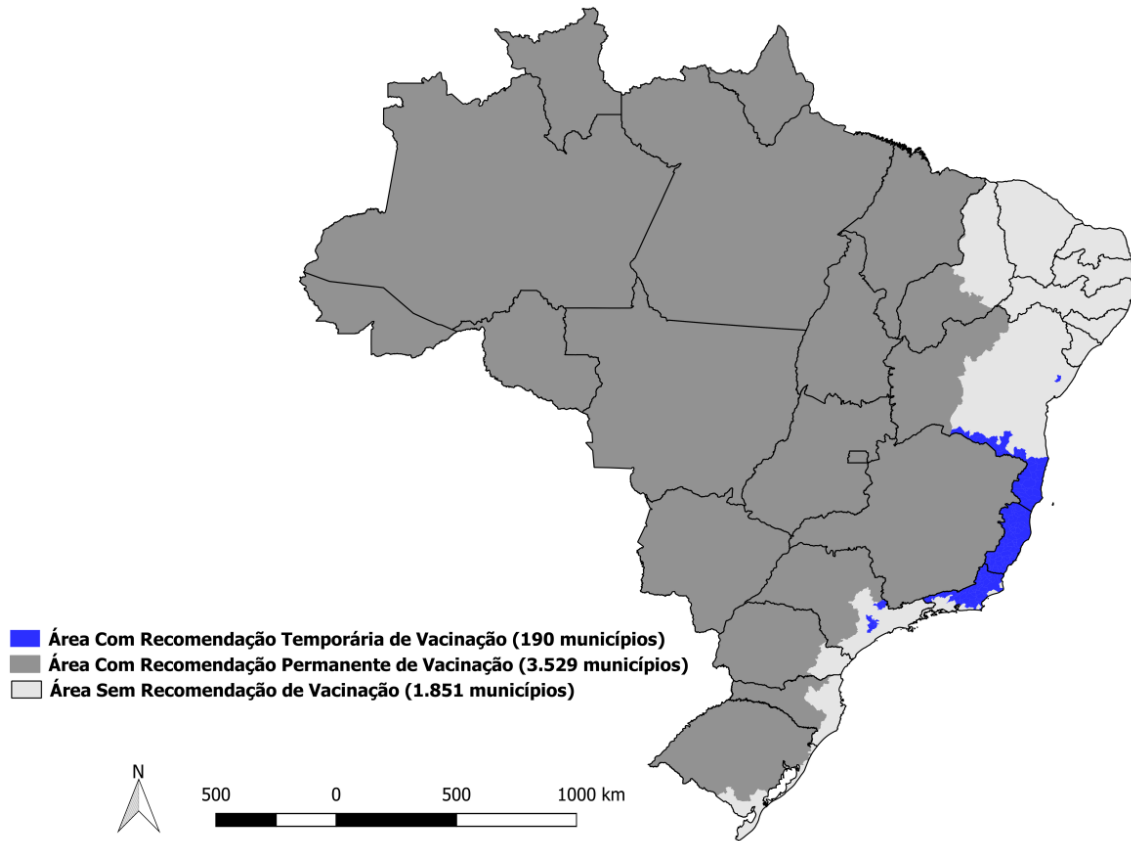


Figura 6: Distribuição dos municípios segundo a recomendação de vacinação para controle de surto e prevenção da Febre Amarela, Brasil, 2017.

Fonte: BRASIL, 2017

6.2. APLICAÇÃO E PRODUÇÃO DA VACINA ANTIAMARÍLICA DE 2004 A 2017 NO BRASIL

Em um levantamento da quantidade de doses aplicadas da vacina antiamarílica anualmente, entre 2004 e 2012, Cavalcante & Tauil (2016) chegaram aos resultados constantes na tabela 5:

Doses aplicadas da vacina contra febre amarela *D1 ^a +**R1 ^a por UF e Região/Brasil									
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Rondônia	82.304	116.433	103.106	127.215	275.495	116.841	126.915	112.975	106.064
Acre	35.875	50.872	48.258	64.519	96.375	67.102	59.678	106.311	55.403
Amazonas	183.438	233.206	282.665	299.490	461.396	246.279	253.981	256.538	266.312
Roraima	47.606	81.272	58.150	67.252	76.350	42.070	36.529	35.158	30.367
Pará	424.269	430.103	371.547	421.241	764.911	403.433	371.444	408.617	398.256
Amapá	23.305	30.885	32.643	41.677	107.756	35.394	39.503	35.868	42.164
Tocantins	128.093	134.711	95.644	119.852	288.825	99.588	124.776	88.868	86.240
Norte	924.890	1.077.482	992.013	1.141.246	2.071.108	1.010.707	1.012.862	1.044.335	984.806
Maranhão	298.931	411.535	360.002	2.289	612.596	331.002	425.547	391.174	377.515
Piauí	82.649	106.728	107.203	152.244	260.079	85.042	120.575	118.173	129.967
Ceará	8.789	17.434	11.981	12.118	46.084	20.799	16.186	19.180	18.677
Rio Grande do Norte	5.696	16.388	10.478	6.789	26.075	8.052	8.248	10.821	10.856
Paraíba	2.554	2.919	3.215	4.201	18.796	8.858	6.524	7.008	7.300
Pernambuco	34.498	14.232	13.006	13.810	68.301	24.809	19.889	20.641	25.221
Alagoas	3.075	3.592	2.595	3.768	22.075	8.651	7.363	5453	7.156
Sergipe	2.100	2.275	2.594	3.689	23.385	4.925	6.738	6.568	6.367
Bahia	554.804	627.939	556.271	232	865.682	449.485	657.400	702.722	564.131
Nordeste	993.096	1.203.042	1.067.345	199.140	1.943.073	941.623	1.268.470	1.281.740	1.147.190
Minas Gerais	556.529	539.727	534.378	645.699	2.148.668	1.109.589	1.362.924	1.557.063	1.076.331
Espírito Santo	308.696	88.092	69.897	105.020	136.958	28.528	21.033	22.285	22.989
Rio de Janeiro	37.990	70.643	48.547	66.685	366.771	82.595	84.376	94.837	92.354
São Paulo	348.563	434.014	421.434	486.578	2.440.560	2.196.497	1.195.040	731.861	720.704
Sudeste	1.251.778	1.132.476	1.074.256	1.303.982	5.092.957	3.417.209	2.663.373	2.406.046	1.912.378
Paraná	475.347	559.662	387.594	344.839	1.505.913	549.125	669.482	610.535	427.472

Continuação

Doses aplicadas da vacina contra febre amarela *D1 ^a +**R1 ^a por UF e Região/Brasil									
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Santa Catarina	38.387	45.944	47.100	50.255	202.976	189.701	121.271	321.911	193.378
Rio Grande do Sul	44.139	48.359	55.966	63.149	565.418	3.712.245	160.271	291.616	260.932
Sul	557.873	653.965	490.660	458.243	2.274.307	4.451.071	951.024	1.224.062	881.782
Mato Grosso do Sul	97.248	114.066	122.400	207.962	807.631	114.144	147.240	153.154	157.241
Mato Grosso	147.536	180.757	158.354	178.020	712.598	164.586	201.448	160.365	167.690
Goiás	261.678	276.839	271.589	687.801	2.784.332	214.564	316.453	309.557	289.407
Distrito Federal	74.752	74.270	80.950	233.640	1.481.448	103.334	150.151	111.161	124.173
Centro-Oeste	581.214	645.932	633.293	1.307.423	5.786.009	596.628	815.292	734.237	738.511
Brasil	4.308.851	4.712.897	4.257.567	4.410.034	17.167.454	10.417.238	6.711.021	6.690.420	5.664.667

*D¹: Um dose**R¹: Uma dose de reforço

Tabela 5: Doses aplicadas da vacina contra febre amarela *D1^a+**R1^a por UF e Região/Brasil de 2004 a 2012

Fonte: CAVALCANTE & TAUIL, 2016

Entre janeiro de 2012 e junho de 2013, foram aplicadas 8.410.051 doses de vacina, incluindo primeira dose e reforço, em todo o Brasil. Destas, 80,3% (6.756.481) foram aplicadas em municípios da Área com Recomendação de Vacina (ACRV) e 19,7% (1.653.570) em municípios da Área Sem Recomendação de Vacina (ASRV), principalmente para viajantes com destino às localidades da ACRV, sobretudo aqueles integrantes do grupo populacional com maior risco de exposição. A estimativa de cobertura vacinal para a ACRV no Brasil foi de 65,3%, considerada baixa para áreas de risco, embora tenha variado amplamente de acordo com município e região do país (BRASIL, 2014).

No período de 2014 - 2015 entre os estados da Área Com Recomendação de Vacina (ACRV), Roraima, Distrito Federal e Goiás apresentaram Cobertura Vacinal acima de 90%, conforme recomendação do Programa de Vigilância, Prevenção e

Controle da Febre Amarela. Os estados da região endêmica, com exceção de Roraima, apresentaram Cobertura Vacinal abaixo de 90%, destacando-se o Pará, com Cobertura Vacinal <60% (BRASIL, 2015).

Em 2017, o Ministério da Saúde encaminhou, entre os meses de janeiro e abril, para os estados de Minas Gerais, Espírito Santo, São Paulo, Bahia e Rio de Janeiro o quantitativo de aproximadamente 23,6 milhões de doses da vacina Febre Amarela com objetivo de intensificar as estratégias de vacinação de forma seletiva, a saber: 7,5 milhões (MG), 3,65 milhões (ES), 4,78 milhões (SP), 2,2 milhões (BA) e 4,6 milhões (RJ). Além disso, foram distribuídas 808.910 mil doses extra rotina e 4,35 milhões de doses da vacina de febre amarela na rotina para todos os estados da federação. Na Tabela abaixo é possível verificar a distribuição dos estratos de cobertura vacinal nos estados com Intensificação da Vacina Febre Amarela de forma Seletiva, no ano de 2017 (BRASIL, 2017).

Ainda assim, a cobertura vacinal ainda é baixa, conforme se nota na tabela abaixo:

UF com intensificação	nº de municípios com Intensificação	Estratos de cobertura vacinal (%) 2017			
		< 50	50-74,9%	75-94,9%	>95%
São Paulo	166	38	26	53	49
Minas Gerais	581	22	151	211	197
Espírito Santo	78	0	17	38	23
Rio de Janeiro	64	28	28	5	3
Bahia	95	22	45	24	4
Total	984	110	267	331	276

Tabela 6: Distribuição dos estratos de cobertura vacinal nos estados com Intensificação da Vacina Febre Amarela de forma Seletiva, 2017

Fonte: BRASIL, 2017.

Quanto à produção da vacina antiamarílica, em setembro de 2001, a Bio-Manguinhos obteve a certificação nacional de Boas Práticas de Fabricação (BPF) da vacina contra febre amarela, emitida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), passo fundamental para a pré-qualificação internacional. Em outubro, Bio-Manguinhos alcançou a pré-qualificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) para atuar como fornecedora internacional deste produto, fato inédito na área de produção de vacinas no Brasil (BRASIL (h), 2017).

Atualmente, o Instituto Tecnológico em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos/Fiocruz), órgão vinculado ao Ministério da Saúde, é o maior produtor mundial da vacina contra a febre amarela. Bio-Manguinhos é também o principal fornecedor de vacinas do Ministério da Saúde e sua produção é feita a partir da previsão anual do Programa Nacional de Imunizações (PNI). Em situações de rotina, a produção mensal da vacina de febre amarela em Bio-Manguinhos é de 4 milhões de doses. Em função do aumento da demanda e da priorização por este insumo, a produção estava em 6 milhões de doses no início do ano. O Instituto, no entanto, tem capacidade de produzir 9 milhões de doses por mês, o que representam 108 milhões anuais de doses (BRASIL (f), 2017).

Com o surto de febre amarela em 2017, a Bio-Manguinhos está com a sua produção na capacidade máxima, ou seja, 9 milhões de vacinas mensais, para atender a demanda nacional. Em decorrência desse surto a Bio-Manguinhos também suspendeu temporariamente as exportações de vacina antiamarílica e o Brasil precisou importar doses por meio do GCI³ (Grupo de Cooperação Internacional), de forma que as doses importadas tiveram um custo adicional (BRASIL (f), 2017).

³ GCI (Grupo de Cooperação Internacional): Organismo que reúne entidades como a Cruz Vermelha, Opas, Unicef e Médicos Sem Fronteira. O GCI foi criado em 1997, na sequência de grandes surtos de meningite em África, como mecanismo para gerir e coordenar o fornecimento de reservas de vacinas para emergências e antibióticos aos países, durante os grandes surtos. O GCI monitora os seus níveis de reservas mundiais de segurança das vacinas para a cólera, meningite e febre amarela, com vista a garantir a disponibilidade de uma reserva suficiente, que possa dar resposta a surtos de doenças, quando estes ocorrem (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2016).

7. DISCUSSÃO

Primeiramente é importante situar o campo desse estudo. O estudo foi realizado com base em dados oficiais do Ministério da Saúde com o fim de verificar a prevalência da febre amarela no país no período de 2004 a 2017. A partir da verificação dos períodos de prevalência, buscou-se verificar a quantidade de doses aplicadas ou distribuídas no mesmo período em comparação aos períodos sazonais da doença, em que se registrou apenas casos isolados de febre amarela.

A finalidade de verificar a quantidade de vacinas aplicadas ou distribuídas durante os períodos sazonais e os períodos de surto é determinar a quantidade aproximada das necessidades de vacina anti-amarela do país em períodos de surto e verificar se a capacidade produtiva do país daria conta no caso de um surto muito grande.

A análise observacional e comparativa entre dados coletados no Ministério da Saúde/Portal da Saúde referentes à febre amarela com ênfase no período de 2004 a 2017 aponta um surto desta doença no ano de 2008 com um aumento de prevalência neste período (tabela 1). Em decorrência deste surto houve um aumento de doses aplicadas de vacina (tabela 5).

No ano seguinte, foi observado um aumento do número de casos da febre amarela no país (tabela 1). Neste caso o aumento da prevalência da febre amarela, no período observado, pode ter se dado por possíveis reações adversas da vacina, já que esta é composta por um vírus atenuado vivo que pode causar no hospedeiro imunodeprimido reversão da virulência. Sob esse prisma, a vacina não seria a melhor resposta no combate à febre amarela.

No entanto, a vacina 17D continua sendo o método atual mais eficaz para o controle da febre amarela (VASCONCELOS, 2003), visto que apresenta a diminuição da virulência desse vírus atenuado, reduzindo ainda mais a possibilidade de reações adversas.

Segundo nota do Ministério da Saúde (2008), a vacina contra febre amarela é o instrumento mais eficaz para evitar a doença. Órgãos nacionais e internacionais,

em 2008, mostram que a sua produção atende a todos os requisitos técnicos de qualidade conforme as recomendações.

Para Vasconcelos (2010) a combinação de fatores como: a exposição da população suscetível de humanos; o aumento de vetores; as condições climáticas favoráveis; uma nova linhagem genética e a circulação de pessoas infectadas podem estar associados com o ressurgimento da febre amarela no sul e no sudeste do Brasil.

De 2010 em diante, os casos de febre amarela foram muito reduzidos, ou seja, foram casos isolados, de modo que houve uma demanda menor de vacinas 17D.

De 2014 em diante, não se obteve informações oficiais da quantidade de doses aplicadas da vacina 17D no país, restando apenas informações sobre a cobertura vacinal das áreas com recomendação de vacinação. A falta de informações oficiais dos últimos anos foi fator limitante do estudo, podendo ter influenciado nos resultados da pesquisa.

Em 2017, foi possível notar um grande aumento nos casos de febre amarela, registrando-se o maior surto das últimas décadas, com 715 casos confirmados até o momento (tabela 3), e 240 óbitos confirmados por febre amarela (tabela 4).

Apesar de não haver números oficiais da quantidade de vacinas aplicadas em 2017, sabe-se que foram distribuídas cerca de 23,6 milhões de doses a fim de intensificar as estratégias de vacinação, as quais foram distribuídas de acordo com as necessidades de cada estado (BRASIL, 2017).

Em situação normal, em que não há surto da doença, a demanda pela vacina é muito menor, em torno de 25% da demanda de 2017 até o momento.

Em um estudo realizado por Osório-de-Castro *et al.* (2014) fala sobre a assistência farmacêutica frente a desastres, tendo como objeto de estudo alguns municípios. Nesse estudo chegou à conclusão que os municípios estudados não estão preparados para dar assistência farmacêutica em caso de desastres. Esse estudo recomenda que as informações coletadas referentes a desastres anteriores

sejam utilizadas na programação para eventos subsequentes. Ou seja, as informações de eventos anteriores devem ser utilizadas para a prevenção de eventos futuros. Esse estudo corrobora para que se pense em formas de prevenir o país nas questões de desastres e surtos de doenças que podem ser controladas mediante vacinação, para que sejam traçadas estratégias para melhor atender a população.

Nesse sentido, O Ministério da Saúde poderia usar as informações da quantidade de primatas não humanos (PNH) infectados pela febre amarela, para prevenir surtos nas regiões onde esses primatas são encontrados, visto que em anos que não houve casos humanos, houve casos em macacos.

Assim, o Ministério da Saúde deve se planejar levando em conta todas as informações dos surtos anteriores de febre amarela, tais como as localidades (rurais ou urbanas) atingidas, a população, o clima, a região, etc., de forma a definir as causas dos surtos naqueles locais. A partir disso, deve ser feito um estudo da melhor forma de distribuição da vacina nesses locais, além de informar a população dos benefícios da vacinação, como forma de fazer com que o maior número de pessoas dessas localidades procurem pela vacina.

Os estudos de Osório-de-Castro *et al.* (2014), contribuem para o planejamento de distribuição de doses, conforme as necessidades locais, indicando que as informações de eventos anteriores devem ser usadas para o planejamento no caso de eventos futuros. Para esse planejamento, o Ministério da Saúde, deve garantir a confiabilidades dos dados obtidos.

Logicamente que ao determinar os locais que dificilmente seriam atingidos pela doença, por vários motivos, o Ministério da Saúde não deve recomendar a vacinação, visto que a vacina pode ter reações adversas prejudiciais à saúde. Contudo, é importante que no caso de haver um surto nessas localidades, que o Ministério da Saúde tenha a disposição a quantidade suficiente de doses em tempo hábil, para que o local afetado receba o medicamento na quantidade correta e com a qualidade garantida. Para Marin e Osório-de-Castro (2003) apud Osório-de-Castro *et al.* (2014), “à distribuição deve ser somado um sistema eficiente de informação e de controle logístico e gerencial”.

Apesar de a vacina 17D poder apresentar reações adversas graves, como por exemplo, causar doença viscerotrópica aguda e neurotrópica aguda (acometimento de vísceras e neurônios pelo vírus vacinal), podendo levar pessoas saudáveis ao óbito, o seu uso tem-se mostrado seguro (RABELLO et al., 2002) no decorrer dos anos, sendo registrados pouquíssimos casos desse tipo de reação.

Importante destacar que o Ministério da Saúde deve investir em informação e esclarecimentos (por meio de eventos informativos – palestras – sobre a doença e seu tratamento, enfatizando-se a segurança e a qualidade da vacina) à população sobre a vacina⁴, pois ainda existe receio por parte da população em vacinar-se, por medo das reações adversas (MARTINS,2017). De acordo com Martins (2017), em seu artigo “Vacinólogos e anti-vacinólogos”, “todas as vacinas (e medicamentos) têm eventos adversos associados” e “até hoje a única forma eficaz de mostrar o valor das vacinas e responder aos críticos é pela demonstração de que seus benefícios superam os seus riscos”.

Além disso, é de extrema importância que haja o treinamento dos profissionais da saúde em geral sobre a doença, e principalmente sobre os sintomas, para evitar o diagnóstico tardio. Como se pode notar na tabela 3, apenas 22% dos casos notificados foram confirmados, o que indica a falta de preparo profissional sobre a sintomatologia da doença.

Deve-se preconizar, a adoção pelo Ministério da Saúde de uma forma padronizada de coleta, contendo muitos detalhes, com o fim de obter todos os pontos importantes para o planejamento estratégico de vacinação, de forma a garantir a confiabilidade dos dados obtidos.

Se sabe que a Bio-Manguinhos é uma das principais produtoras de vacina antiamarílica do mundo e que fornece doses tanto para o Ministério da Saúde, quanto para a Organização Mundial da Saúde, e que no momento sua capacidade máxima de produção é de 9 milhões de doses por mês (FIOCRUZ, 2017).

⁴ Vacina: São produtos biológicos que contêm uma ou mais substâncias antigênicas que, quando inoculados, são capazes de induzir imunidade específica ativa e proteger contra a doença causada pelo agente infeccioso que originou o antígeno (ANVISA).

Até o final de mês de abril de 2017 o Ministério da Saúde já distribuiu cerca 23,6 milhões de doses e mesmo produzindo em sua capacidade máxima a Bio-Manguinhos demora mais de dois meses para para produzir essa quantidade. Esse tempo é suficiente para que haja o contágio por febre amarela e que a doença passe por todos os estágios, podendo evoluir ou não para a morte.

É claro que Bio-Manguinhos produz para o Brasil a quantidade pedida pelo Ministério da Saúde, por isso, não tem culpa caso a demanda seja maior do que a prevista. Porém, seria relevante que a vacina tivesse um prazo maior de validade, para que se pudesse fazer estoques para o caso de haver surto. Isso evitaria a disseminação do vírus por falta da vacina. Também seria importante que em caso de emergência a vacina fosse fracionada, assim como na África, para garantir a imunização preventiva.

Em concordância com o estudo de Osório-de-Castro *et al.* (2014), pode-se dizer que o Brasil não está preparado para demandas em larga escala, como uma grande epidemia, pois haveria demora na entrega das doses necessárias. Segundo esse estudo, a distribuição dos medicamentos deve ser feita em tempo hábil, para que o local afetado receba os medicamento na quantidade certa e com a qualidade garantida.

O número de doses produzidas mensalmente no Brasil seria insuficiente para atender uma demanda em larga escala. Por ser Bio-Manguinhos um dos principais fornecedores da vacina 17D, o laboratório poderia ter sua produção aumentada, para atender não só a demanda nacional, como a demanda internacional.

Desse modo, a melhor forma de evitar a febre amarela, seria aplicar doses preventivas anualmente em locais onde os surtos são recorrentes (pelas condições climáticas, biodiversidade local e histórico de surtos – podendo-se dizer previsíveis), de acordo com as necessidades de cada localidade.

Também, seria importante que a Bio-Manguinhos, sendo uma das principais fornecedoras mundiais de vacina antiamarílica, fizesse parcerias com outros grandes laboratórios com capacidade para a produção de mais doses da vacina

antiamarílica, ou abrisse extensões do laboratório Bio-Manguinhos a fim de aumentar a produção.

Desde o início, a vacina antiamarílica foi desenvolvida a partir de embriões de galinhas (ovos), contudo, no Brasil já se estuda a possibilidade de a vacina ser desenvolvida a partir de uma planta (PONTE & PIMENTEL, 2011). O objetivo é produzir, no Instituto, um novo imunizante contra a doença, mais seguro e eficaz e com menos efeitos adversos. Alinhado às mais recentes tendências mundiais do setor, o novo imunobiológico será desenvolvido por meio de plataforma vegetal. Serão implantadas duas plataformas, uma delas é a expressão em folha de tabaco. Desenvolvida pela Fraunhofer/iBio, esta plataforma tem potencial para expressar uma ampla variedade de proteínas monoméricas e multiméricas, incluindo enzimas terapêuticas, anticorpos monoclonais e antígenos de vacinas. Tem alto perfil de segurança biológica e está livre de ingredientes animais (PONTE & PIMENTEL, 2017).

Segundo Rabello *et al.* (2002) a vacina contra a febre amarela produzida no Brasil (Fiocruz) é muito importante e estratégica para o controle da doença no país. A vacina tem demonstrado durante sua utilização que é segura e eficiente.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista os resultados obtidos nesta pesquisa, notou-se que a febre amarela é uma doença infecciosa grave, que pode ser controlada e prevenida por medidas como o controle dos principais vetores, bem como pelo uso da vacina 17D.

A vacina antiamarílica mostra-se eficiente quanto ao efeito esperado de imunização, contudo, pode trazer reações adversas graves à saúde da população, como o acometimento de vísceras e neurônios pelo vírus vacinal, podendo levar o indivíduo à morte, o que sugere que o seu uso deva ser feito somente em caso de necessidade, ou seja, em caso de haver o risco de infecção pelo vírus da febre amarela. Apesar disso, a vacina é considerada um meio seguro de prevenção da doença.

Essa pesquisa apresentou como fator limitante a desatualização de dados pelo departamento de informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), o que fez com que as informações necessárias ao desenvolvimento do trabalho fossem buscadas em bases oficiais e públicas como o Ministério da Saúde e a Bio-Manguinhos, mediante informes oficiais e relatórios, bem como no Portal da Saúde. Contudo, ainda assim, o estudo ficou limitado às informações fornecidas pelo Ministério da Saúde, e teve fim de verificar a prevalência da febre amarela no país no período de 2004 a 2017. A partir da verificação dos períodos de prevalência, foram verificadas as quantidades de doses aplicadas ou distribuídas no mesmo período em comparação aos períodos sazonais da doença, a fim de investigar se o Brasil estaria ou não preparado para atender a demanda vacinal no caso de haver um grande surto de febre amarela.

Diante dos resultados e com base nos estudos de Osório-de-Castro *et al.* (2014), chegou-se à conclusão de que o Brasil não estaria preparado para uma demanda em larga escala, visto que apesar de produzir cerca 9 milhões de doses por mês, no caso de um grande surto ou uma epidemia, haveria a demora na entrega dos medicamentos, e de acordo com o estudo citado, a distribuição dos medicamentos deve ser feita em tempo hábil, para que o local afetado receba os medicamentos na quantidade certa e com a qualidade garantida.

Dessa forma, foram apresentadas como sugestões de melhoria para a produção e distribuição da vacina antiamarílica o acompanhamento de eventos passados da doença e a utilização das informações desses eventos para traçar estratégias de imunização e prevenção da doença.

Além disso, foi sugerido que a Bio-Manguinhos, um dos principais fornecedores mundiais da vacina 17D, firmasse parcerias grandes laboratórios capazes de produzir a vacina, ou abrisse extensões de seu laboratório, a fim de aumentar a produção nacional, para atender demandas de larga escala.

Importante frizar que é imprescindível que haja a conscientização da população de que a vacina é segura e que é a melhor forma de prevenção da doença.

Após todas as considerações, concluiu-se que a vacinação ainda é a melhor forma de combater e prevenir a febre amarela, e que o uso de informações de surtos anteriores pode ser útil de forma preventiva a novos surtos e assim, evitá-los.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. **Conceitos e definições de medicamentos.** Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/conceitos-e-definicoes7>. Acesso em: 10 de Jun 2017.

BENCHIMOL, J.L. **Febre amarela: a doença e a vacina, uma história inacabada.** Editora: Fiocruz, RJ, 2001.

BRASIL (a). **Lei de vacinação obrigatória no Brasil.** Disponível em: <http://www.anovaordemmundial.com/2010/03/lei-de-vacinacao-obrigatoria-no-brasil.html#ixzz4hR3rF09r>. Acesso em: 17 de Maio, 2017.

BRASIL (b). Ministério da Saúde. Blog da saúde. Programa Nacional de Imunizações (PNI) <http://www.blog.saude.gov.br/index.php/entenda-o-sus/50027-programa-nacional-de-imunizacoes-pni>. Acesso em: 16 Maio 2017

BRASIL (c). Ministério da Saúde. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/197-secretaria-svs/13600-calendario-nacional-de-vacinacao>. . Acesso em: 17 de Maio, 2017.

BRASIL (d). Ministério da Saúde. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/27297-ministerio-da-saude-esclarece-sobre-vacinacao-contrafebre-amarela-em-mg>. . Acesso em: 17 de Maio, 2017.

BRASIL (e). Portal da saúde. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/situacao-epidemiologica-dados-febre-amarela>. . Acesso em: 17 de Maio, 2017.

BRASIL (f). Portal Fiocruz. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/pt-br/content/febre-amarela-ate-9-milhoes-de-doses-da-vacina-por-mes>. Acesso em: 16 Maio 2017.

BRASIL (g). Portal Fiocruz. **Brasil será pioneiro ao usar plataforma vegetal para produzir vacinas.** Disponível em: <http://www.bio.fiocruz.br/images/stories/pdfs/bn/bionoticias46.pdf>. Acesso em: 16 Maio 2017.

BRASIL (h). Portal Fiocruz. **História e qualidade: produção da vacina contra febre amarela na Fiocruz.** Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/pt-br/content/historia-e-qualidade-producao-da-vacina-contrafebre-amarela-na-fiocruz>. Acesso em: 16 Maio 2017.

BRASIL (i). **Portaria Nº 597, de 08 de abril de 2004.** Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2004/prt0597_08_04_2004.html. Acesso em: 17 de Maio, 2017.

CALHEIROS L. **A febre amarela no Brasil.** In: Homma A, Cunha J, editores. Simpósio Internacional sobre Febre Amarela e Dengue Cinquentenário da introdução da cepa 17D no Brasil. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz. 1988. p. 74-85.

CAVALCANTE, Karina Ribeiro Leite Jardim; TAUIL, Pedro Luiz. **Características epidemiológicas da febre amarela no Brasil, 2000-2012.** Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ress/v25n1/2237-9622-ress-25-01-00011.pdf>. Acesso em: 17 de Maio, 2017.

CHAMBERS TJ, et al. **Flavivirus genome organization, expression, and replication.** Annual Reviews of Microbiology, 1990.

CZERESNIA DM. **Do contágio à transmissão: ciência e cultura na gênese do conhecimento epidemiológico.** [dissertação]. Rio de Janeiro (RJ): Fundação Oswaldo Cruz; 1997.

DOXSEY J. R.; DE RIZ, J. **Metodologia da pesquisa científica.** ESAB – Escola Superior Aberta do Brasil, 2002-2003. Apostila.

ENGEL AR, et al. **Characterization of a viscerotropic yellow fever vaccine variant from a patient in Brazil.** Vaccine. 2006 Apr ;24(15):2803-9.

FONSECA, J. J. S. **Metodologia da pesquisa científica**. Fortaleza: UEC, 2002. Apostila.

FRANCO O. **A história da febre amarela no Brasil**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 1969. 200 p.

FRANCO, O. **História da febre amarela no Brasil, ministério da saúde, departamento nacional de endemias rurais**. Editora Fiocruz, RJ,1969, pág: 5-21 ; 44-53 ; 94-127 .

FUNASA. Noções sobre febre amarela e dengue, fevereiro de 2001 pag: 9 e 10.

GALLER R, et al. **Phenotypic and molecular analyses of yellow fever 17DD vaccine viroses associated with serious adverse events in Brazil**. Virology. 2001.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2007.

GLOBO, O. **Vacinação de emergência tenta conter avanço da febre amarela na África**. Disponível em: <https://oglobo.globo.com/sociedade/saude/vacinacao-de-emergencia-tenta-conter-avanco-da-febre-amarela-na-africa-19932681>. Acesso em: 10 de Jun 2017.

KERR JA. **The clinical aspects and diagnosis of yellow fever**. In: Strode GK (ed) Yellow fever, McGraw-Hill, New York, p. 385-425,1951.

LLOYD W, Theiler M, Ricci N. **Modification of virulence of yellow fever virus by cultivation in tissues in vitro**. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1936 Fev;29(5):481-529.

MARTINS, Reinaldo de Menezes. **Vacinólogos e anti-vacinólogos**. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/artigos/1488-vacinologos-e-anti-vacinologos>. Acesso em:10 deJun 2017.

MATSUKI, Edgard. **Surto, epidemia, pandemia e endemia: entenda qual é a diferença entre eles**. Disponível em: <https://educacao.uol.com.br/disciplinas/geografia/surto-epidemia-pandemia-e-endemia-entenda-qual-e-a-diferenca-entre-eles.htm?cmpid=copiaecola>. Acesso em: 10 de Jun 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.

MINISTERIO DA SAUDE. Secretaria de vigilância em saúde. Situação da febre amarela silvestre no Brasil, 2008.

MONATH TP, Cetron MS, Teuwen DE. **Yellow fever vaccine**. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines, 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.

MONATH TP. Yellow fever: a medically neglected infectious disease. Reviews of Infectious Diseases, 1987. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 2003.

MONATH TP. **Yellow fever: An update**. Lancet Infectious Diseases, 2001.

MONDET B, et al. **Isolation of Yellow Fever Virus from Nulliparous Haemagogus (Haemagogus) janthinomys in Eastern Amazonia**. Vectorbornand Zootonic Diseases, 2002.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Grupo de Coordenação Internacional (GCI) para o Fornecimento de Vacinas**. Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/icg/qa/pt/>. Acesso em: 10 de Jun 2017.

PIMENTA-DE-SOUZA, Paula; MIRANDA, Elaine Silva; OSORIO-DE-CASTRO, Claudia Garcia Serpa. **Preparação da assistência farmacêutica para desastres: um estudo em cinco municípios brasileiros**. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v19n9/1413-8123-csc-19-09-3731.pdf>. Acesso em 10 de Jun 2017.

POLIT, D. F.; BECK, C. T.; HUNGLER, B. P. **Fundamentos de pesquisa em enfermagem: métodos, avaliação e utilização**. Trad. de Ana Thorell. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.

PONTE, Gabriella; PIMENTEL, Isabela. **História e qualidade: produção da vacina contra febre amarela na Fiocruz**. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/pt->

br/content/historia-e-qualidade-producao-da-vacina-contra-febre-amarela-na-fiocruz.

Acesso em 20 de Mai 2017.

QUARESMA, J.A.S.; BARROS, V.L.R.S.; PAGLIARI, C.; FERNANDES, E.R.; JUNIOR, H. F. A. ; VASCONCELOS, P.F.C.; DUARTE, M.I.S. **Hepatocyte lesions and cellular immune response in yellow fever infection**. Royal Society of Tropical Medice and Hygiene, 2007.

RICE CM, et al. **Nucleotide sequence of yellow fever virus: implications for flavivirus gene expression and evolution**. Science 229:726-733, 1985.

SANTOS F. **Dosagem dos fatores da coagulação na febre amarela**. Tese de Doutorado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1973.

SOPER F, Smith H. **Vaccination with virus 17D in control of jungle yellow fever in Brazil**. In: Acta Conventus Tertii de Tropicis atque Malariae Morbis. Amsterdam; 1938.

SOPER F. Jungle yellow fever. **A new epidemiological entity in South America**. Rev Hyg Saude Publica. 1936.

SOPER FL. **El Aedes aegypti y la fiebre amarilla [Aedes aegypti and yellow fever]**. Rev Panam Salud. 1968.

STOKES A, Bauer J, Hudson N. **Transmission of yellow fever to Macacus rhesus. Preliminary note**. JAMA. 1928.

TEIXEIRA L. **Da transmissão hídrica a culicidiana: a febre amarela na sociedade de medicina e cirurgia de São Paulo**. Rev Bras Hist. 2001;21(41):217-42.

TESH RB, et al. Experimental yellow fever virus infection in the Golden Hamster (Mesocricetus auratus). 1. Virologic, Biochemical and Immunologic studies. **Journal of Infectious Diseases** 183:1431-1436, 2001.

THEILER M, Smith HH. The use of yellow fever vírus modified by in vitro cultivation for human immunization. **The Journal of experimental medicine**. 1937 May;65(6):787-800.

TUBOI, 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** , Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2003.

URQUIDI,D.A.; ARAUJO,E.S.O.; YAMADA,M.S.T.; COSTA,Z.G.A. **Manual de Vigilância Epidemiológica de Febre Amarela**. Ministério da Saúde , 2004 pág: 01-60.

VASCONCELOS PF, et al. **Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases**. Lancet. 2001.

VASCONCELOS PFC, et al. **Na epidemic of jungleYellow fever in Brazil, 2000. Implications of climatic alterations in disease spread**. Journal of Medical Virology 65:598-604, 2001.

VASCONCELOS PFC. **Febre amarela**. Sociedade Brasileira de Pediatria, Rio de Janeiro, 2000.

VASCONCELOS, P.F.C. Febre amarela. **Revista da sociedade brasileira de medicina tropical**. Artigo de revisão, 2003.

VASCONCELOS, P.F.C. **Febre amarela**: Reflexões sobre a doença, as perspectivas para o século XXI e o risco de reurbanização. Revista brasileira: Epidemiol, vol: 5, 2002.

VILLELA, Flavia. **Fiocruz e universidade dos EUA estudam reações graves à vacina da febre amarela**. Disponível em: <http://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2017-04/fiocruz-e-universidade-americana-firmam-parceria-para-pesquisar-reacoes-vacina>. Acesso em: 11 de Jun 2017.

WAGNER, Mário B. Medindo a ocorrência da doença: prevalência ou incidência?. **Jornal de Pediatria**. Vol. 74, p. 157-62, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Prevention and control of yellow fever in Africa, Geneva, 1985**.